

## Лечение стабильной стенокардии напряжения: место бета-блокаторов

Князькова И.И.

### Харьковский национальный медицинский университет

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) в течение многих лет является главной причиной смертности населения экономически развитых стран [1,2]. По данным Всемирной организации здравоохранения, в 2008 г. смертность от сердечно-сосудистых заболеваний в мире составила 30% (> 17 млн человек) от всех случаев смерти, из них 7,3 млн человек умерло от ИБС [3]. В Украине смертность от болезней системы кровообращения в 2012 г. составила 66,3% от общей смертности; из них около половины - от ИБС [4]. Одной из форм ИБС является стабильная стенокардия, которая длительное время может протекать без развития осложнений [5]. Вместе с тем результаты исследований показали, что смертность при хронической ИБС сопоставима со смертностью пациентов, перенесших острый инфаркт миокарда (ИМ) [6]. По данным 20-летнего проспективного наблюдения [7] смертность у больных стенокардией при низкой и высокой толерантности к физической нагрузке составила 80,7%, а при высокой толерантности к нагрузке – 48,4%. Частота стенокардии резко увеличивается с возрастом, и в большинстве европейских стран распространенность заболевания составляет 20–40 тыс. на 1 млн. населения. По данным официальной статистики 2010 г., 8,6 млн. трудоспособного населения Украины страдают ИБС, среди которых 36% составляют больные со стенокардией [8]. Продемонстрировано, что прогноз пациентов со стенокардией ассоциируется с тяжестью коронарной недостаточности, распространением коронарного атеросклероза и нарушением функции левого желудочка [9]. Существенно, что только 40–50% больных знает о наличии у них стабильной стенокардии, тогда как в 50–60% случаев болезнь остается нераспознанной [10].

Патофизиологической основой стенокардии является ишемия миокарда, обусловленная дисбалансом между потребностью миокарда в кислороде и его доставкой [11]. Частота сердечных сокращений (ЧСС) является одним из наиболее важных параметров, определяющих потребность миокарда в кислороде. При повышении ЧСС уменьшается относительная продолжительность диастолы и, следовательно, - время коронарной перфузии, что приобретает особое значение в условиях ишемии. Результаты крупных эпидемиологических исследований позволили установить, что ЧСС в виде тахикардии является независимым фактором риска, увеличивающим частоту общей смертности, внезапной смертности и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний [12]. Эта зависимость сохраняется как в общей популяции, так и в отдельных субпопуляциях: у пожилых больных, пациентов с артериальной гипертензией (АГ), ИМ, сахарным диабетом (СД), после реваскуляризации [13].

Установлено, что ЧСС в покое является прогностическим фактором у пациентов с ИБС [14–17] и хронической сердечной недостаточностью (ХСН) [18]. Отмечена высокая корреляция между ЧСС и последующими коронарными событиями [14, 19]. Так, A.Díaz и соавт. [14] показали, что относительный риск смерти пациентов со стабильной ИБС возрастает на треть при ЧСС > 83 уд/мин по сравнению с лицами, имеющими ЧСС < 62 уд/мин, независимо от фракции выброса левого желудочка (ЛЖ), степени поражения коронарных артерий и медикаментозной терапии. В клинических исследованиях доказаны преимущества  $\beta$ -блокаторов при ИБС, в частности, снижение сердечно-сосудистых событий у пациентов, перенесших ИМ. В многочисленных исследованиях было показано, что  $\beta$ -адреноблокаторы существенно снижают вероятность внезапной смерти, повторного ИМ и увеличивают продолжительность жизни у больных, перенесших ИМ [20, 21].  $\beta$ -адреноблокаторы значительно улучшают прогноз жизни больных в случае, если ИБС осложнена сердечной недостаточностью.

В основе **фармакологических эффектов** всех  $\beta$ -адреноблокаторов лежит их способность ослаблять физиологические и патофизиологические эффекты норадреналина и адреналина, которые опосредуются  $\alpha$ - и  $\beta$ -адренергическими рецепторами. Выделяют два типа  $\alpha$ -адренорецепторов:

- постсинаптические  $\alpha_1$ -адренорецепторы, расположенные на гладкомышечной стенке сосудов, их стимуляция приводит к спазму артериол, повышению давления, снижению сосудистой проницаемости и уменьшению эксудативного воспаления;

и  $\alpha_2$ - пресинаптические адренорецепторы, расположенные в симпатических нервных волокнах, их стимуляция ведет к снижению артериального давления (АД).

Классификация подтипов  $\beta$ -адренергических рецепторов ( $\beta_1$ -,  $\beta_2$ - и  $\beta_3$ -) представлена в табл.1.

Таблица 1. Преимущественная органная локализация подтипов  $\beta$ -адренорецепторов и эффекты их блокады [22]

Органная локализация	Подтипов $\beta$ -адренорецепторов	Эффекты блокады
Нервная система	$\beta_1$ -рецепторы	Окончательно не изучены
	$\beta_2$ -рецепторы	Торможение высвобождения норадреналина из окончаний постганглионарных симпатических волокон Ухудшение настроения и другие психо-неврологические нарушения
Сердце	$\beta_1$ -рецепторы	Уменьшение частоты и силы сокращений миокарда (отрицательное хроно- и инотропное действие) ( $\beta_1 > \beta_2$ ) Удлинение диастолы, а значит, времени перфузии миокарда Уменьшение скорости расслабления ЛЖ в диастолу (отрицательное люзитропное действие) ( $\beta_1 > \beta_2$ ) Замедление проведения импульса через атриовентрикулярный узел (отрицательное дромотропное действие) Снижение возбудимости миокарда (отрицательное батмотропное, или антифибрилляторное, действие) ( $\beta_1 + \beta_2$ ) Удлинение потенциала действия и эффективного рефрактерного периода предсердий (профилактика мерцания предсердий) Торможение апоптоза (предотвращение гибели кардиомиоцитов в перинфарктной зоне, а также при ХСН), констрикция коронарных артерий, а значит, уменьшение коронарного кровотока
	$\beta_2$ -рецепторы	Увеличение частоты и силы сокращений миокарда (положительное хроно- и инотропное действие) ( $\beta_1 > \beta_2$ ) Увеличение функциональной активности $\beta_1$ -рецепторов, которая обычно снижается при ХСН
	$\beta_3$ -рецепторы	Стимуляция апоптоза (возможный вклад в обратное развитие гипертрофии ЛЖ у больных с АГ)
Почки	$\beta_1$ -рецепторы	Уменьшение секреции ренина ( $\beta_1 > \beta_2$ )
	$\beta_2$ -рецепторы	Констрикция почечных артерий, а значит, уменьшение почечного кровотока ( $\beta_1 + \beta_2$ )
Системные артерии	$\beta_1$ -рецепторы	Увеличение синтеза простациклина в эндотелиальных клетках (и, косвенным образом – вазодилатация и торможение агрегации тромбоцитов) Уменьшение высвобождения ингибитора тканевого активатора плазминогена 1 типа (усиление фибринолитической активности крови)
	$\beta_2$ -рецепторы	Вазоконстрикция с уменьшением регионарного кровотока и увеличением ОПСС и посленагрузки на ЛЖ, что нежелательно для больных с ХСН

Бронхи	$\beta_1$ -рецепторы	Окончательно не изучены
	$\beta_2$ -рецепторы	Бронхоконстрикция (вплоть до бронхоспазма), что нежелательно у больных с сопутствующим обструктивным заболеванием легких ( $\beta_2 > \beta_1$ )
Эритроциты	$\beta_1$ -рецепторы	Окончательно не изучены
	$\beta_2$ -рецепторы	Торможение калий-натриевого насоса, а значит, уменьшение входа ионов калия внутрь гепатоцитов (предотвращение гипокалиемии)
Жировая ткань	$\beta_1$ -рецепторы	Торможение активности липопротеидлипазы, которая катализирует и липиды крови расщепление триглицеридов до свободных жирных кислот, а значит, повышение уровня триглицеридов в крови ( $\beta_1 + \beta_2$ )
Сексуальная функция	$\beta_1$ -рецепторы	Окончательно не изучены
	$\beta_2$ -рецепторы	Окончательно не изучены
	$\beta_3$ -рецепторы	Торможение опосредованной цГМФ* вазодилатации, в том числе, в кавернозной ткани полового члена (эректильная дисфункция)

Сокращения: ЛЖ - левый желудочек; ОПСС - общее периферическое сосудистое сопротивление; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; цГМФ – циклический гуанозинмонофосфат.

**Антиангинальный эффект  $\beta$ -адреноблокаторов** объясняется следующими возможными механизмами [23]:

- уменьшением потребности миокарда в кислороде за счет снижения ЧСС, АД и сократимости миокарда;
- увеличением коронарного кровотока за счет увеличения времени диастолической перфузии в условиях снижения ЧСС;
- улучшением коллатерального кровотока, перераспределением кровотока в зоны ишемии миокарда;
- уменьшением микрососудистых повреждений миокарда;
- стабилизацией клеточных и лизосомальных мембран;
- улучшением высвобождения кислорода из оксигемоглобина;
- торможением агрегации тромбоцитов.

Доказаны такие эффекты  $\beta$ -адреноблокаторов как уменьшение ишемии и гипоксии миокарда, некроза и апоптоза кардиомиоцитов, предохранение их от нарушений кальциевого гомеостаза, нормализация диастолического расслабления сердца, уменьшение фиброза миокарда и деградации коллагенового матрикса. Перечень известных сегодня плеiotропных эффектов  $\beta$ -адреноблокаторов включает их положительное воздействие на эндотелий (улучшение его сосудодвигательной функции и снижение тромбогенного потенциала), некоторые факторы гемостаза, воздействие на течение атеросклеротического процесса, ослабление перекисидации липидов, а также – отчетливое влияние препаратов этой группы на уровень С-реактивного белка [24]. Кроме того,  $\beta$ -адреноблокаторы оказывают позитивные эффекты при терапии ИБС, проявляющиеся в антиаритмической и антифибрилляторной активности.

$\beta$ -адреноблокаторы представляют собой весьма неоднородную по своим фармакологическим эффектам группу лекарственных средств (табл.2), отличающихся по кардиоселективности (способности избирательно блокировать  $\beta_1$ -адренорецепторы миокарда), наличию или отсутствию внутренней симпатомиметической активности, липофильности, вазодилатирующего, мембраностабилизирующего, антиагрегантного и других эффектов.

Таблица 2. Фармакокинетические характеристики  $\beta$ -адреноблокаторов [25]

Препарат	Селективность	Биодоступность, %	Период полувыведения, ч	Печеночная биотрансформация	Элиминация
----------	---------------	-------------------	-------------------------	-----------------------------	------------

Атенолол	Да	45-50	6-7	Минимальная	Преимущественно почками в неизменном виде до 90%
Ацебутолол	Да	20-60	3-4	Да	ЖКТ (до 80%)
Бетаксолол	Да	90	14-22	Да	Почки 75-80%
Бисопролол	Да	90	10-12	Да	Двойной путь элиминации по 50%
Карведилол	Нет	25	7-10	Да	Преимущественно ЖКТ >70%
Метопролол	Да	50	3-4	Да	ЖКТ до 100%
Надолол	Нет	30-40	12	Нет	Почки до 100%
Пропранолол	Нет	30	2-5	Да	ЖКТ до 100%
Небиволол	Да	12% - у быстрых метаболизаторов, и до у 100% у «медленных» метаболизаторов	20	Да	Преимущественно ЖКТ

Эффекты  $\beta$ -адреноблокаторов определяются типом рецепторов, на которые они воздействуют (табл. 3).

Таблица 3. Дифференцированные эффекты  $\beta$ -адреноблокаторов на адренергические рецепторы

<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Блокада <math>\beta_1</math>- и <math>\beta_2</math>- рецепторов (неселективные);</li> <li>2. Селективная блокада <math>\beta_1</math>- против <math>\beta_2</math>- рецепторов (в разной степени, табл.4);</li> <li>3. Блокада <math>\beta_1</math>- с сопутствующей стимуляцией <math>\beta_2</math>- рецепторов;</li> <li>4. Частичная стимуляция <math>\beta</math>-адренорецепторов (с внутренней симпатомиметической активностью);</li> <li>5. Вазодилатирующий эффект посредством: <ol style="list-style-type: none"> <li>а) одновременной блокады всех подтипов рецепторов (<math>\alpha</math>-, <math>\beta_1</math>- и <math>\beta_2</math>-адренорецепторов карведилол);</li> <li>б) образования оксида азота (NO) (небиволол, селективный <math>\beta_1</math>-адреноблокатор)</li> </ol> </li> </ol>
--

**Особенностью кардиоселективных  $\beta$ -адреноблокаторов** по сравнению с неселективными является большое сродство к  $\beta_1$ -рецепторам сердца, чем к  $\beta_2$ -адренорецепторам. Следует учитывать, что степень кардиоселективности неодинакова у различных препаратов (табл.4). Препараты с высоким индексом избирательности, например, бисопролол, являются высокоселективными. Важно отметить, что в больших дозах даже селективные  $\beta_1$ -адреноблокаторы взаимодействуют с  $\beta_2$ -адренорецепторами и могут терять специфичность и ингибировать  $\beta_2$ -рецепторы.

Таблица 4. Коэффициенты избирательности действия  $\beta$ -блокаторов по отношению к  $\beta_1$ -адренорецепторам [26]

Препарат	Индекс селективности
Атенолол	1:35
Бетаксолол	1:35
Бисопролол	1:75
Метопролол	1:20
Небиволол	1:300
Пропранолол	1,8:1 (неселективный)

В низких дозах  $\beta_1$ -селективные препараты мало влияют на физиологические реакции, опосредуемые периферическими  $\beta_2$ -адренорецепторами - бронходилатацию, секрецию инсулина, мобилизацию глюкозы из печени, вазодилатацию и сократительную деятельность матки во время беременности, поэтому имеют преимущества по выраженности гипотензивного действия, меньшей частоте побочных эффектов, по сравнению с неселективными.

Высокий уровень селективности  $\beta_1$ -адреноблокады дает возможность применения у больных с бронхообструктивными заболеваниями, у курильщиков, за счет менее выраженной реакции на катехоламины, пациентов с дислипидемией, сахарным диабетом I и II типа, нарушениями периферического кровообращения по сравнению с неселективными и менее селективными  $\beta$ -адреноблокаторами [27].

Некоторые из  $\beta$ -адреноблокаторов обладают **внутренней симпатомиметической активностью (ВСА)**, т.е. вместо антагонистической они обладают частичной агонистической активностью, за счет чего некоторые эффекты классических  $\beta$ -адреноблокаторов ослабевают. К таким  $\beta$ -адреноблокаторам относят ацебутолол, лабетолол, окспренолол, пенбутолол, пиндолол и др.  $\beta$ -блокаторы с ВСА урежают ЧСС меньше, чем другие препараты этой группы, что потенциально является недостатком при стенокардии. По этой причине они не применяются у пациентов со стенокардией. В кардиологии  $\beta$ -адреноблокаторы с ВСА ушли в прошлое, так как они не обладают благоприятным влиянием на прогноз у больных с ИБС.

Наиболее важным является деление по фармакокинетическим свойствам: липофильность и гидрофильность. Гидрофильные  $\beta$ -адреноблокаторы (атенолол, надолол, соталол) [28]:

- экскретируются почками, следовательно, у больных с заболеваниями почек необходима коррекция дозы;

- не оказывают благоприятного влияния на функциональную активность блуждающего нерва, так как не проникают через гематоэнцефалический барьер;

- не полностью и неравномерно всасываются в желудочно-кишечном тракте;

- не уменьшают риска общей смертности у больных после перенесенного ИМ.

Липофильные  $\beta$ -адреноблокаторы (пропранолол, бетаксол, карведилол, метопролол, небиволол) [28]:

- метаболизируются в печени, их дозировку или кратность приема нужно уменьшать у больных с нарушениями функции печени, с сердечной недостаточностью, у пожилых пациентов, при совместном приеме с лекарственными препаратами, влияющими на ферментативную систему печени, и также у курильщиков;

- проникают через гематоэнцефалический барьер, вызывая ряд побочных эффектов со стороны ЦНС.

Амфифильные  $\beta$ -адреноблокаторы (бисопролол, ацебуталол, пиндолол и др.) - растворяется и в жирах, и в воде, вследствие чего незначительно проникает через гематоэнцефалический барьер и имеет два равноценных пути элиминации.

#### **Побочные эффекты.**

Побочные эффекты  $\beta$ -адреноблокаторов определяются их преимущественным блокирующим влиянием на тот или иной вид рецепторов (табл. 5). Уровень липофильности определяет наличие побочных эффектов со стороны ЦНС. Основными побочными эффектами  $\beta$ -адреноблокаторов являются: синусовая брадикардия, развитие или нарастание степени атриовентрикулярной блокады, манифестация скрытой сердечной недостаточности, обострение бронхиальной астмы или других обструктивных заболеваний легких, гипогликемия, неблагоприятное влияние на липидный обмен, нарушение половой функции у мужчин, различные проявления ангиоспазма, общая слабость, сонливость, депрессия, головокружения, снижение скорости реакции. Однако эти побочные эффекты в большей степени присущи неселективным  $\beta$ -адреноблокаторам.

Таблица 5. Побочные эффекты  $\beta$ -адреноблокаторов [27]

Механизм развития	Описание
$\beta_1$ -блокада	Клинические: похолодание конечностей, сердечная недостаточность, редко – бронхоспазм и брадикардия

	Биохимические: небольшие изменения в крови содержания калия, мочевой кислоты, глюкозы и триглицеридов, повышение инсулинорезистентности, небольшое уменьшение ХЛ ЛПВП
β <sub>2</sub> -блокада	Клинические: похолодание конечностей, бронхоспазм, повышение АД
	Биохимические: повышение глюкозы и триглицеридов, мочевой кислоты и калия в крови, , повышение инсулинорезистентности, снижение ХЛ ЛПВП
Липофильность	Расстройства ЦНС (нарушение сна, кошмарные сновидения, депрессия)

Сокращения: АД – артериальное давление; ХЛ ЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности; ЦНС – центральная нервная система.

В мета-анализе [29], включавшем 90 исследований с участием пациентов со стабильной стенокардией, проведено сравнение эффективности и безопасности применения трех основных классов противоишемических препаратов: β-блокаторов, антагонистов кальция и пероральных нитратов. Продемонстрировано, что при лечении стабильной стенокардии β-блокаторы применяемые в течение короткого времени, хорошо переносятся больными и не менее эффективны, чем другие противоишемические препараты (табл.б).

Таблица 6. Сравнительная эффективность β-блокаторов и антагонистов кальция при стабильной стенокардии\* [29]

Клинический исход	Средневзвешенные показатели частоты развития исхода, %		COP, % (95% ДИ)
	Группа β-блокаторов	Группа антагонистов кальция	
Развитие инфаркта миокарда или смерть от заболеваний сердца	1,8	1,9	4,5 (от -37 до 33)
Отмена лечения из-за развития побочных эффектов	10,4	14,2	26 (от 13 до 36)

Примечания: \* - средняя продолжительность наблюдения 8 нед; COP - снижение относительного риска.

В многочисленных исследованиях установлено, что селективные β-адреноблокаторы, если применяются в невысоких дозах, вполне безопасны и хорошо переносятся пациентами. Риск эректильной дисфункции можно минимизировать, используя высокоселективные β-адреноблокаторы (биспролол, метопролола сукцинат, небиволол) или препараты с α-блокирующим действием (карведилол) [30]. По данным мета-анализа [31], включавшего 15 крупных исследований, лечение β-адреноблокаторами не влияло на появление симптомов депрессии, но незначительно (18 на 1 тыс пролеченных в год) увеличивало часто появления усталости, а также сексуальной дисфункции (5 на 1 тыс пролеченных больных в год). Также отмечено, что селективные β-адреноблокаторы значительно реже вызывают побочные эффекты, чем неселективные.

**Влияние на липидный обмен.** В исследовании по сравнению влияния длительной (в течение 18 мес) терапии биспрололом (в суточной дозе 10 мг), пропранололом (160 мг/сут) и атенололом (100 мг/сут) на уровень ХС ЛПВП отмечено, что только на фоне лечения биспрололом отсутствуют статистически значимые изменения ХС ЛПВП. В то же время терапия пропранололом и атенололом приводит к достоверному снижению ХС ЛПВП уже через 6 мес лечения, которое далее усугубляется. Таким образом, благодаря высокой β<sub>1</sub>-селективности биспролол, в отличие от некоторых других β-адреноблокаторов, не оказывает влияния на метаболизм липидов.

**Влияние на углеводный обмен.** Преимущества применения β-адреноблокаторов у больных СД, перенесших ИМ, продемонстрированы в ряде исследований. В многоцентровом исследовании [32], включавшем 2024 пациентов с острым ИМ, из которых у 340 был СД, изучалось влия-

ние терапии  $\beta$ -адреноблокаторами на летальность. Установлено, что 1-годичная летальность у больных СД составила 17% по сравнению с 10% без диабета ( $p < 0,001$ ). В то же время, у пациентов с СД, которым при выписке были рекомендованы  $\beta$ -блокаторы 1-годичная смертность была 10%, по сравнению с 23% у лиц с диабетом, которым  $\beta$ -блокаторы назначены не были. У больных без СД, получавших  $\beta$ -блокаторы и без них, 1-годичная смертность составила 7% и 13%, соответственно. Отмечено, что признаки застоя в легких на рентгенограмме более часто наблюдались у лиц с СД независимо от наличия в схеме лечения  $\beta$ -блокаторов. При этом у диабетиков без признаков застоя в легких на рентгенограмме 1-летняя смертность, у получавших и не принимавших  $\beta$ -блокаторы, составила 7% и 17%, соответственно ( $p < 0,04$ ). При многофакторном анализе установлено, что у пациентов с СД терапия  $\beta$ -блокаторами была независимым предиктором 1-годичной выживаемости после выписки из стационара, включая лиц без признаков застоя в легких на рентгенограмме.

В другом исследовании [33] изучили эффективность  $\beta$ -блокаторов у больных хронической ИБС в сочетании с СД, используя базу данных исследования VIP (Bezafibrate Infarction Prevention). За 3-летний период наблюдения отмечено 44%-ное снижение общей смертности и 42%-ное уменьшение смертности от сердечно-сосудистых событий на фоне лечения  $\beta$ -адреноблокаторами. Итак, в лечении больных хронической ИБС с сопутствующим СД оптимальным представляется выбор высокоселективных  $\beta$ -адреноблокаторов, так как адекватная  $\beta$ -блокада вносит вклад в предотвращение микро- и макрососудистых осложнений, а селективность обеспечивает метаболическую нейтральность и уменьшает вероятность побочных реакций, особенно у больных с инсулинозависимым СД.

**Возможность применения у больных бронхообструктивными заболеваниями.** Наличие хронического обструктивного заболевания легких (ХОЗЛ) резко ограничивает в клинической практике применение  $\beta$ -адреноблокаторов. В то же время установлено, что назначение этих препаратов пациентам с ХОЗЛ, перенесшим ИМ, снижает риск смертности на 40% (по сравнению с группой пациентов, которым  $\beta$ -адреноблокаторы назначены не были). Лечение селективными  $\beta$ -адреноблокаторами больных с сопутствующими ХОЗЛ вполне безопасно. Так, в ретроспективном исследовании [34] отмечено, что назначение  $\beta$ -адреноблокаторов приводило к улучшению выживаемости на 22%, снижению доз потребляемых глюкокортикостероидов и числа госпитализаций по поводу обострения ХОЗЛ. Данные мета-анализов [35, 36] свидетельствуют о том, что использование селективных  $\beta$ -адреноблокаторов эффективно и не приводят к заметному ухудшению вентилиционной функции при бронхообструктивном синдроме.

#### **Эффективность $\beta$ -адреноблокаторов при стабильной стенокардии.**

Крупномасштабных исследований по оценке влияния  $\beta$ -блокаторов на выживаемость или частоту коронарных событий у пациентов со стабильной стенокардией не проводилось.

#### **Неселективные препараты.**

В 1966 г. проведено многоцентровое контролируемое исследование с первым  $\beta$ -блокатором пропранололом по изучению эффективности у пациентов со стенокардией напряжения [37]. Дальнейшие исследования показали высокую частоту побочных эффектов на фоне лечения пропранололом. Так, в 8-недельном исследовании [38], включавшем 40 больных со стенокардией, нежелательные явления были более частыми в группе пропранолола (94,4%) по сравнению с группой пиндолола (17,4%,  $p < 0,0001$ ). Специфические побочные эффекты, более часто наблюдаемые в группе пропранолола, включали усталость (44,4% против 0,  $p < 0,0005$ ) и артериальную гипотензию (27,8% против 0,  $p = 0,0114$ ). В тоже время эти данные следует интерпретировать с осторожностью, поскольку в исходных условиях были существенные различия между группами по тяжести состояния. Отмечено, что частота приступов стенокардии в течение 2 нед (95% доверительный интервал) была выше в группе пропранолола в начале исследования [28,5 (от 26,4 до 30,6) против 18,4 (от 17,4 до 19,4)].

**Неселективные препараты с вазодилатирующим эффектом.** В клинических исследованиях отмечена высокая эффективность **карведилола** у больных со стабильной стенокардией. Так, в многоцентровом двойном слепом исследовании с параллельными группами [39] проведено сравнение антиангинальных свойств и переносимости карведилола и верапамила. Обследовано 313 па-

циентов со стабильной стенокардией напряжения, рандомизированных на прием карведилола (25 мг два раза) или верапамила (120 мг три раза в день). Не отмечено существенных различий по общей продолжительности нагрузки при ВЭМ. Установлено, что карведилол в большей степени урежает ЧСС в покое и при физической нагрузке, снижает систолическое АД и величину двойного произведения при максимально переносимой физической нагрузке наряду с благоприятным профилем переносимости.

В многоцентровое двойное слепое сравнительное исследование [40] вошло 368 пациентов со стабильной стенокардией напряжения, рандомизированных на прием карведилола по 25–50 мг дважды в сутки или метопролола по 50–100 мг/сут в два приема. Период наблюдения составил 3 мес. Продемонстрировано хорошее антиангинальное и противоишемическое действие в обеих группах пациентов. Однако при лечении карведилолом наблюдалось более статистически значимое увеличение времени до появления депрессии сегмента ST на 1 мм при физической нагрузке, чем в группе метопролола. Продемонстрировано, что увеличение дозы карведилола не увеличивало число нежелательных побочных явлений.

#### **Кардиоселективные препараты.**

Эффективность **бисопролола** у пациентов ИБС доказана результатами ряда клинических исследований. В рандомизированном контролируемом двойным слепым методом исследовании у больных со стабильной стенокардией установлено, что после приема бисопролола (5–20 мг) терапевтический эффект препарата сохраняется в течение 24 ч [41]. Эффект бисопролола через 24 ч после введения почти не уменьшался по сравнению с эффектом препарата, регистрируемым через 4 ч после его приема [42]. Большая продолжительность эффекта является следствием длительного периода полувыведения препарата [43]. Подтверждено антиангинальное действие бисопролола в течение 24 ч не только при однократном приеме препарата, но и на фоне длительного лечения [44].

По результатам контролируемых двойным слепым методом исследований, продолжавшихся 6 или 24 нед, эффективная суточная доза бисопролола у большинства больных составила 5 мг. В дозе 10 мг препарат оказывал несколько более выраженное влияние на толерантность к физической нагрузке и на частоту возникновения приступов стенокардии. Анализ 11 исследований [45] по изучению эффективности и безопасности бисопролола у пациентов со стабильной стенокардией показал, что препарат в дозе 10 мг оказывает максимальный эффект в отношении уменьшения депрессии сегмента ST и увеличения продолжительности выполнения физической нагрузки (на 20–45%). Частота приступов стенокардии при лечении бисопрололом уменьшается в среднем на 50–98% [42,43,46, 47].

В открытом неконтролируемом исследовании [48], длительностью более 1 года установлено, что бисопролол в дозе 5–20 мг один раз в день является безопасным и высокоэффективным препаратом. Оценка проводилась по данным пробы с дозированной физической нагрузкой, регистрации частоты приступов стенокардии в неделю и случаев побочных эффектов и рутинных лабораторных тестов. При оценке эффективности бисопролола по способности уменьшать ишемическую депрессию сегмента ST на ЭКГ при физической нагрузке, а также увеличивать толерантность к физической нагрузке не выявлено различий в действии бисопролола в дозах 10 и 20 мг [49].

Антиишемические эффекты бисопролола в сравнении с нифедипином изучались в многоцентровом исследовании TIBBS (Total Ischemic Burden Bisoprolol Study) [50] у 330 больных ИБС со стабильной стенокардией напряжения. Бисопролол и нифедипин в одинаковой степени достоверно уменьшали число приступов стенокардии. По данным 48-часового холтеровского мониторирования электрокардиограммы (ЭКГ), бисопролол в большей степени, чем нифедипин, уменьшал частоту преходящих эпизодов и общую длительность ишемии миокарда. Полное подавление преходящих эпизодов ишемии миокарда наблюдалось у 52,5% больных, получавших бисопролол, но лишь у 15,6% больных, получавших нифедипин. Бисопролол более эффективно подавлял эпизоды ишемии миокарда в утренние часы, когда они регистрировались особенно часто и часто сочетались с высоким риском сердечно-сосудистых катастроф. Напротив, нифедипин в одинаковой мере подавлял эпизоды ишемии миокарда в течение суток.

Прогностическая значимость эпизодов ишемии миокарда, выявленных по ЭКГ, оценивалась в исследовании TIBBS follow up [51]. Продемонстрировано, что вероятность неблагоприят-



ных исходов была существенно ниже, если на фоне лечения устранялись эпизоды ишемии миокарда. Риск сердечно-сосудистых событий (сердечная или внесердечная смерть, инфаркт миокарда, госпитализация по поводу нестабильной стенокардии, необходимость в аортокоронарном шунтировании или ангиопластике) в течение года в группе бисопролола была достоверно ( $p=0,033$ ) меньше, чем при лечении нифедипином (22,1% и 33,1%, соответственно). Следовательно, бисопролол оказывает не только антиангинальное действие у пациентов со стенокардией, но и улучшает прогноз заболевания.

Продemonстрировано, что бисопролол в дозе 10 мг более эффективно предотвращает возникновение ангинозных приступов и в большей степени увеличивает толерантность к нагрузкам ( $p<0,05$ ), чем изосорбида динитрат в дозе 20 мг 3 раза в день [44] и нифедипин [38,45].

Эффективность **метопролола сукцинат** у пациентов с ИБС доказана результатами нескольких рандомизированных исследований. В рандомизированном исследовании [52] у 32 пациентов с доказанной ИБС, с преобладающей безболевогой ишемией миокарда, с положительными результатами велоэргометрии в течение 5 мин и бессимптомной депрессией сегмента ST при холтеровском мониторинговании ЭКГ сравнивалась эффективность метопролола CR/XL в дозе 200 мг/сут и дилтиазема 120 мг/сут. Через 3 нед в обеих группах было отмечено уменьшение длительности депрессии сегмента ST. Однако в группе метопролола достоверно уменьшились количество ишемических эпизодов (54%,  $p=0,0003$ , 31% для дилтиазема, недостоверно) и средняя продолжительность ишемии (51%,  $p=0,012$ ; 27% для дилтиазема, недостоверно). В другом исследовании [53] выявлено значительное преимущество метопролола CR/XL по сравнению с обычным метопрололом у пациентов со стабильной стенокардией.

#### **Сравнительные исследования антиангинальной эффективности $\beta$ -адреноблокаторов.**

Большинство сравнительных исследований  $\beta$ -блокаторов, проведенных у пациентов со стабильной стенокардией, были кратковременными (от 2 до 4 нед) [29, 38, 54-59]. У пациентов со стабильной стенокардией не отмечено различий по влиянию на толерантность к физической нагрузке, частоту приступов стенокардии и необходимость в приеме нитроглицерина в сравнительных исследованиях: карведилола с метопрололом, пиндолола с пропранололом, бетаксолола с пропранололом и бетаксолола по сравнению с метопролола тартратом. В сравнительном исследовании у больных стенокардией в сочетании с ХОЗЛ отмечены сопоставимые эффекты атенолола и бисопролола. Продemonстрировано, что у больных со стабильной стенокардией напряжения, ассоциированной с АГ, по антиангинальной эффективности атенолол и лабеталол (в комбинации с хлорталидоном) эквивалентны.

В 6 сравнительных исследованиях (табл.7) оценивали симптомы стенокардии после 2 или более мес лечения  $\beta$ -адреноблокаторами. Средний возраст вошедших в исследования составлял от 55 до 61,5 лет; большинство участников были мужчины (от 71,5% до 100%), за исключением 1 исследования, с участием 40% мужчин [60]. Толерантность к физической нагрузке оценивалась по данным велоэргометрии во всех, за исключением 2 исследований [61, 62], в которых применяли тредмил-тест. В одном исследовании [60] дизайн не предполагал включение параметров физической нагрузки. В нем не отмечено существенных различий по толерантности к физической нагрузке или частоте приступов стенокардии. Не выявлено существенных различий по влиянию на качество жизни пациентов (по 5 из 6 оценочных показателей опросника качества жизни, связанного со здоровьем) при сравнении 20 мг бетаксолола с метопролола тартратом в дозе 100 мг. В то же время у значительно большего количества пациентов в группе бетаксолола улучшился показатель «физические функции» на 43% ( $p < 0,01$ ) по сравнению с метопролола тартратом.

Таблица 7. Данные сравнительных исследований по оценке эффективности  $\beta$ -адреноблокаторов у пациентов со стабильной стенокардией

Исследование	Вмешательство	Результаты	
		Показатели ТФН	Частота приступов стенокардии и/или необходимость в приеме НТГ (% снижения)
Van der Does (1999)	Карведилол 100 мг	Различий не отмечено	Нет данных

N = 368 [40]	Метопролол 200 мг		
Frishman (1979) N = 40 [38]	Пиндолол 10-40 мг Пропранолол 40-240 мг	Различий не отмечено	Различий не отмечено
Narahara (1990) N = 112 [58]	Бетаксоллол 20 и 40 мг Пропранолол 160 и 320 мг	Различий не отмечено	Различий не отмечено
Dorow (1990) N = 40 (в сочетании с ХОЗЛ)[54]	Атенолол 50 мг Бисопролол 5 мг	Нет данных	82,8%против 64,3% (нд)
Chieffo (1986) N = 10 (в сочетании с АГ) [63]	Лабетолол 200 мг + хлорталидон 20 мг Атенолол 100 мг + хлорталидон 25 мг	Нет данных	60% против 80% (нд)
Kardas (2007) N = 112 [64]	Бетаксоллол 20 мг одно- кратно в день Метопролола тартрат 50 мг дважды в день	Нет данных	0,42 в нед в сравнении с 0,46 в нед <sup>1</sup> (нд)

Сокращения: 1 – частота приступов стенокардии в нед в сравнении с исходными данными; нд – недостоверно; НТГ – нитроглицерин; ТФН - толерантность к физической нагрузке;

**Терапевтическими целями** лечения пациентов со стабильной стенокардии являются [25, 65, 66]:

- улучшение качества жизни за счет уменьшения частоты и интенсивности ангинозных приступов и повышения толерантности к физической нагрузке;
- уменьшение частоты возникновения выраженности и продолжительности эпизодов ишемии миокарда;
- предотвращение развития острых коронарных синдромов, нарушений ритма сердца, острой и хронической сердечной недостаточности.

**Выбор препарата.** При лечении больных со стабильной стенокардией предпочтение следует отдавать селективным  $\beta$ -адреноблокаторам, не имеющим собственной симпатомиметической активности, обладающим значительным периодом полувыведения. Такие препараты имеют все положительные свойства  $\beta$ -адреноблокаторов, при их назначении снижается риск побочных эффектов по сравнению с неселективными препаратами; их можно принимать 1-2 раза в сутки (табл. 8). Избирательность действия на  $\beta_1$ -адренорецепторы клинически значима в следующих случаях [67]:

- у больных сахарным диабетом (СД), что позволяет избежать гипогликемии, которая развивается вследствие блокады  $\beta_2$ -адренорецепторов в случае применения неселективных  $\beta$ -адреноблокаторов;
- у больных ИБС в сочетании с бронхообструктивными заболеваниями
- у пациентов с сосудистыми заболеваниями, поскольку позволяет избежать блокады  $\beta_2$ -адренорецепторов, при которых ингибируется сосудорасширяющий эффект эндогенного адреналина, в результате чего усиливается сужение сосудов, опосредованное  $\beta$ -адренорецепторами.

Врач должен быть знаком не только с фармакологическими свойствами  $\beta$ -адреноблокаторов (табл.1), в частности, продолжительностью действия, выраженностью антиишемического эффекта, но и рекомендуемыми эквивалентными дозировками препаратов для лечения стабильной стенокардии (табл.8).

Таблица 8.  $\beta$ -адреноблокаторы, наиболее часто применяемые для лечения стенокардии

Препарат	Начальная доза	Доза, кратность приема	Дополнительные свойства
Бисопролол	2,5 мг	2,5-10 мг одно-кратно в сут	Нет
Метопролол	25 мг	50-200 мг два-жды	Нет

		ды в день	
Атенолол	25 мг	25-100 мг/сут 1-2р. день	Нет
Карведилол <sup>12</sup>	3,125 мг	3,125-25 мг 2 р в сут	Вазодилатация; повышает чувствительность тканей к действию инсулина, антиоксидантные свойства
Небиволол	2,5 мг	2,5-10 мг 1 р в сут	Эндотелий-зависимая вазодилатация через L-аргинин / NO путь

Примечания: 1 - Высокая антиишемическая эффективность данного препарата объясняется наличием дополнительной  $\alpha_1$ -блокирующей активности, способствующей дилатации коронарных сосудов и коллатералей постстенотической области, а значит, улучшению перфузии миокарда;

2 - обладает доказанным антиоксидантным эффектом, связанным с захватом свободных радикалов, высвобождающихся в период ишемии, что обуславливает его дополнительное кардиопротекторное действие

Весьма существенно то обстоятельство, что при лечении стабильной стенокардии с помощью  $\beta$ -адреноблокаторов ЧСС следует снижать до 55-60 уд/мин (если пациент переносит такое снижение удовлетворительно). В отдельных случаях у больных с тяжелой стенокардией ЧСС в покое может быть снижена до 50 уд/мин при условии, что такая брадикардия не вызывает неприятных ощущений и не развивается атриовентрикулярная блокада. К сожалению, в реальной клинической практике врачи рассматривают развитие брадикардии (ЧСС 60 уд/мин) как побочное действие и нежелательное явление. В результате больные получают так называемую субоптимальную терапию.

**Рекомендации.** В настоящее время общепризнано, что  $\beta$ -адреноблокаторы являются базисными препаратами для лечения всех форм ИБС при отсутствии противопоказаний.  $\beta$ -адреноблокаторы играют двойную роль при лечении больных с хронической ИБС. Они улучшают прогноз жизни больных, особенно перенесших ИМ, и оказывают выраженное антиангинальное/антиишемическое действие [65, 66]. В рекомендациях Европейского общества кардиологов по диагностике и лечению стенокардии [65] отмечено, что для симптоматической и противоишемической терапии, эффективного уменьшения симптомов стенокардии и ишемии миокарда рекомендуется начинать лечение с  $\beta$ -адреноблокаторов (класс I, уровень доказательности A).

$\beta$ -адреноблокаторы должны использоваться в качестве терапии первой линии у пациентов со стабильной стенокардией напряжения, стенокардией, ассоциированной с АГ, ИБС, осложненной сердечной недостаточностью, немой (безболевогой) ишемией миокарда, ишемией миокарда при нарушениях ритма сердца [65, 66]. Установлено, что у пациентов, перенесших ИМ (вне зависимости имеется на данный момент стабильная стенокардия или приступов болей нет), терапия  $\beta$ -блокаторами снижает вероятность развития повторного ИМ и смерти [68]. Эти препараты высокоэффективны для контроля ишемии, вызванной физической нагрузкой, улучшают толерантность к нагрузке, уменьшают частоту приступов стенокардии и безболевогой эпизодов ишемии [69].

В принятых в последние годы руководствах были только уточнены некоторые положения. В частности, в Британском руководстве [70] по лечению больных, перенесших ИМ,  $\beta$ -адреноблокаторы рекомендуется назначать независимо от наличия или отсутствия систолической дисфункции ЛЖ больным, которые относятся к группе повышенного риска возникновения сердечно-сосудистых событий. В Американском руководстве (2012)  $\beta$ -адреноблокаторы рекомендованы как препараты, имеющие доказательства положительного влияния на летальность (класс 1 A) у больных с ИБС со сниженной ФВ  $\leq 40\%$ , с сердечной недостаточностью или перенесших ИМ [66]. У больных, не имеющих нарушения сократительной функции ЛЖ, перенесших острый коронарный синдром, включая ИМ, терапия  $\beta$ -блокаторами должна продолжаться в течение 3 лет (доказательства класса 1 B). Более длительное их применение (без ограничения времени) у больных, перенесших ИМ и не имеющих сниженной фракции выброса левого желудочка, отнесено к доказательству класса II A. Доказательства пользы класса II B от их применения имеются у больных с хронической ИБС и другими сосудистыми заболеваниями.

**Заключення.** В соответствии с международными и отечественными рекомендациями  $\beta$ -адреноблокаторы относятся к препаратам первого ряда для лечения пациентов со стабильной ИБС при отсутствии противопоказаний. Критерием эффективности  $\beta$ -адреноблокаторов, включая правильный выбор дозы препарата, является урежение ЧСС в состоянии покоя до 55–60 в 1 мин. Предпочтение следует отдавать селективным  $\beta$ -адреноблокаторам, эффективность которых была доказана в крупных клинических исследованиях в разных ситуациях. Такие данные были получены при использовании бисопролола, метопролола замедленного высвобождения, карведилола. С появлением новых представителей этой группы была в значительной степени нивелирована опасность их применения у больных с нарушением сердечной проводимости, СД, нарушениями липидного обмена, ХОЗЛ и др. Таким образом, сбалансированный подход к выбору лекарственного препарата в клинической практике делает лечение современными, высокоэффективными и безопасными  $\beta$ -адреноблокаторами доступным для широкого круга пациентов со стабильной стенокардией напряжения.

#### Литература

- 1 Коваленко В.М. Регіональні особливості рівня здоров'я народу України / Коваленко В.М., Корнацький В.М.- К.: Національний науковий центр «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска», 2011.- 165 с
- 2 Амосова К.М. Практикум з внутрішньої медицини.- К.: Український медичний вісник, 2010. - 416 с
- 3 Murray CJ, Lopez AD (1997) Mortality by cause for eight regions of the world: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 349: 1269–1276.
- 4 Державна служба статистики, 2012 // По матеріалам сайту <http://www.ukrstat.gov.ua/>
- 5 Лутай М.И., Пархоменко А.Н., Лысенко А.Ф. и др. Международный регистр CLARIFY больных со стабильной ишемической болезнью сердца в Украине: особенности, проблемы, перспективы // УКЖ.- 2013.- №3.
- 6 Timmis A.D., Feder G., Hemingway H. Prognosis of stable angina pectoris: why we need larger population studies with higher endpoint resolution // *Heart*.- 2007.- Vol. 93(7).-P. 786-791.
- 7 Лупанов В.П., Чотгаев Х.Х., Евстифеева С.Е., Деев А.Д. и др. Клиническое течение заболевания и прогноз у больных ишемической болезнью сердца со стабильной стенокардией, обусловленной стенозирующим коронарным атеросклерозом (данные 20-летнего наблюдения) // *Тер арх*.- 2002.- № 9.-С. 13-20.
- 8 Коваленко В.М. Регіональні особливості рівня здоров'я народу України / Коваленко В.М., Корнацький В.М.- К.: Національний науковий центр «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска», 2011.- 165 с
- 9 Аронов Д.М., Лупанов В.П. Функциональные пробы в кардиологии. М 2007; 123-130.
- 10 Чазова Л.В. и соавт. Прогностическая значимость основных факторов риска ишемической болезни сердца и ее изменения при проведении профилактических мероприятий // *Тер.архив*. -1989. -№ 8. -С.87-92.
- 11 Серцево-судинні захворювання. Класифікація, стандарти діагностики та лікування / За ред. В.М. Коваленка, М.І. Лутая, Ю.М. Сіренка.– К., 2011.
- 12 Braman N. Singh. Morbidity in Cardiovascular Disorders; Impact of Reduced Heart Rate // *J Cardiovasc Pharmacol Ther*.- 2001.- Vol. 6 (4).-P. 313–31.
- 13 Di Francesco D, Camm A. Heart rate Lowering by Specific and Selective If Current Inhibition with Ivabradin // *Drugs*.- 2004.- Vol. 64 (16).- P. 1757–65.
- 14 Diaz A., Bourassa M.G., Guertin M.C., Tardif J.C. Long-term prognostic value of resting heart rate in patients with suspected or proven coronary artery disease // *Eur Heart J*.- 2005.- Vol.26.-P. 967–974.
- 15 Hjalmarson A., Gilpin E.A., Kjeksus J. et al. Influence of heart rate on mortality after acute myocardial infarction // *Am J Cardiol*.- 1990.- Vol. 65.-P. 547–553
- 16 Kolloch R., Legler U.F., Champion A. et al. Impact of resting heart rate on outcomes in hypertensive patients with coronary artery disease: findings from the International Verapamil-SR/trandolapril Study (INVEST) // *Eur Heart J*.- 2008.- Vol. 29.-P. 1327–1334.

17 Fox K., Ford I., Steg P.G. et al. Heart rate as a prognostic risk factor in patients with coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a subgroup analysis of a randomised controlled trial // *Lancet*.- 2008.- Vol.372.- P. 817–821

18 Bohm M., Swedberg K., Komajda M. et al. Heart rate as a risk factor in chronic heart failure (SHIFT): the association between heart rate and outcomes in a randomised placebo-controlled trial // *Lancet*.- 2010.- Vol. 376.-P. 886–894.

19 Hsia J., Larson J.C., Ockene J.K. et al. Resting heart rate as a low tech predictor of coronary events in women: prospective cohort study // *BMJ*.- 2009.- Vol. 338:

20 Chae C, Hennekens C. *Beta-Blockers*. Philadelphia: WB Sanders; 1999.

21 Kernis S.J., Harjai K.J., Stone G.W. et al. Does beta-blocker therapy improve clinical outcomes of acute myocardial infarction after successful primary angioplasty? // *J Am Coll Cardiol*. – 2004.- Vol. 43.-P.1773-9.

22 Клиническая фармакология по Гудману и Гилману. Под общей редакцией А.Г.Гилмана, редакторы Дж.Хардман и Л.Лимберд. Пер. с англ.- М., Практика, 2006.- 1648 с.

23 Сидоренко Б.А., Затейщиков Д.А., Евдокимова М.А. β-адреноблокаторы в практике кардиолога: место биспролола // *РМЖ. Кардиология*.- 2005.- № 11.- С.775

24 Anzai T., Yoshikawa T., Takahashi. T. et al. Early use of beta blockers is associated with attenuation of serum C-reactive protein elevation and favorable short-term prognosis after acute myocardial infarction // *Cardiology*.- 2003.- Vol.99.-P.47–53.

25 Медикаментозне лікування. стабільної стенокардії. Методичні рекомендації Робочої групи з проблем атеросклерозу та хронічних форм ІХС Асоціації кардіологів України. – Київ.- 2008.- 61 с.

26 Cruickshank J.M. Правильно ли мы оцениваем роль β-адреноблокаторов? // *Therapia. Укр. Медич. Вісник*.- 2008.- №7-8.- С.46-61.

27 Руководство по кардиологии: учебное пособие в 3 т. / под ред. Сторожакова Г.И., Горбаченкова А.А. - 2009. - Т. 3. - 512 с.: ил.

28 Борисов С.Н., Мелехов А.В. Применение биспролола в кардиологии // *Новости кардиологии*.- 2009.- №1.- С.25-28

29 Heidenreich P.A., McDonald K.M., Hastie T., et al. Meta-analysis of trials comparing b-blockers, calcium antagonists, and nitrates for stable angina // *JAMA*.- Vol.281.-P.1927-36

30 Хирманов В.И. Эректильная дисфункция у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями: от выяснения причин к лекарственной терапии// *Фарматека*. – 2004. – №14. – С. 26–31.

31 Ko D.T., Hebert P.R., Coffey C.S. et al. B-blocker therapy and symptoms of depression, fatigue, and sexual dysfunction // *JAMA*. – 2002. – V.288. – P.351–357.

32 Kjekshus J., Gilpin E., Gali G. et al. Diabetic patients and beta blockers after acute myocardial infarction // *Eur Heart J*.- 1990.- Vol.11.-P.43-50.

33 Jonas M., Reicher-Reiss H., Boyko V. et al. Usefulness of beta-blocker therapy in patients with noninsulin dependent diabetes mellitus and coronary artery disease. Bezafibrate infarction prevention (BIP) Study Group // *Amer J Cardiol*.- 1996.- Vol.77.-P.1237.

34 Short P., Lipworth S., Elder D. et al. Effect of b blockers in treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a retrospective cohort study // *BMJ*. - 2011. - Vol. 342. - P. d2549.

35 Salpeter S.R., Ormiston T.M., Salpeter E.E. Cardioselective beta-blockers in patients with reactive airway disease: a meta-analysis // *Ann. Intern. Med*. - 2002. - Vol. 137. - P. 715-725.

36 Andrus M.R., Holloway K.P., Clark D.B. Use of beta-blockers in patients with COPD // *Ann. Pharmacother*. - 2004. - Vol. 38. - P. 142-145.

37 Grant R.H., Keelan P., Kernohan R.J. et al.. Multicenter trial of propranolol in angina pectoris // *Am. J. Cardiol*.- 1966.- Vol.18(3).-P.361–365

38 Frishman W., Kostis J., Strom J. et al. Clinical pharmacology of the new beta-adrenergic blocking drugs. Part 6. A comparison of pindolol and propranolol in treatment of patients with angina pectoris. The role of intrinsic sympathomimetic activity // *Am Heart J*.- 1979.- Vol.98(4).-P.526-535.

39 Hauf-Zachariou U., Blackwood R.A., Gunawardena K.A. et al. Carvedilol versus verapamil in chronic stable angina: a multicentre trial // *Eur J Clin Pharmacol*.- 1997.-Vol. 52.-P. 95–100.

- 40 Van der Does R, Hauf-Zachariou U, Pfarr E et al. Comparison of safety and efficacy of carvedilol and metoprolol in stable angina pectoris // *Am J Cardiol.*- 1999.- Vol.83.-P. 643-9.
- 41 Prager G. et al. Wirkung von Bisoprolol bei koronarer Herzkrankheit // *DMW.*- 1984.- 109.- 1914.
- 42 Prager G et al. Ergometrischer Vergleich von Wirkungsstärke und Wirkungsdauer zweier Bisoprololdosen bei Angina-pectoris – Patienten // *Therapiewoche.*- 1987.- 37.- 2116.
- 43 Bethge H et al. Bisoprolol in angina pectoris // *Cardiovasc. Drug Reviews.*- 1991.-Vol. 2.-P. 110.
- 44 Steinmann E, Pfisterer M, Burkart F. et al. Acute hemodynamic effects of bisoprolol, a new b-selective adrenoceptor blocking agent, in patients with coronary artery disease. // *J Cardiovasc. Pharmacol.*- 1986.- Vol. 8.-P. 1044.
- 45 Wagner G. Summary of short- and long-term studies with bisoprolol in coronary heart disease (CHD) // *J Cardiovasc Pharmacol.*- 1986.-P.:S160-6.
- 46 Cruickshank J.M., Prichard B.N.C. Beta-blockers in clinical practice. 2nd edition. Edinburgh; Churchill Livingstone, 1994
- 47 Weir M.R., Bolli P., Prichard .B.N.C., Weber M.A. Bisoprolol. In: Messerli FH. (ed) *Cardiovascular drug therapy.* 2nd ed. Philadelphia et al, 1999; p. 557-68.
- 48 Terol I, Plaza L, Rodrigo F. Bisoprolol in the treatment of chronic stable angina pectoris // *J Cardiovasc Pharmacol.*- 1990.- Vol.16 Suppl 5.- P.S208-12.
- 49 Schnellbacher K et al. Effect of bisoprolol on exercise tolerance in patients with coronary heart disease: placebocontrolled double-blind cross-over study // *J Cardiovasc Pharmacol.*- 1986.- Vol. 8 (Suppl. 11).-P. 143.
- 50 von Arnim T. Medical treatment to reduce total ischemic burden: total ischemic burden bisoprolol study (TIBBS), a multicenter trial comparing bisoprolol and nifedipine. The TIBBS Investigators // *J Am Coll Cardiol.*- 1995.-Vol.25.-P.231-38.
- 51 Von Arnim T: Prognostic significance of transient ischaemic episodes: response to treatment shows improved prognosis. Results of the TIBBS follow-up // *J Am Coll Cardiol.*- 1996.- Vol. 28.-P.20-4.
- 52 Mireille C.M., Portegies M. Efficacy of metoprolol and diltiazem in treating silent myocardial ischemia // *Am J Cardiol.*- 1994.- Vol.74.-P.1095-1098.
- 53 Egstrup K., Gundersen T., Härkönen R. The antianginal efficacy and tolerability of controlled-release metoprolol once daily: a comparison with conventional metoprolol tablets twice daily // *Eur J Clin Pharmacol.*- 1988.-Vol.33:Suppl.-P.S45-S49.
- 54 Dorow P., Bethge H., Tonnesmann U. Effects of single oral doses of bisoprolol and atenolol on airway function in nonasthmatic chronic obstructive lung disease and angina pectoris // *Eur J Clin Pharmacol.* – 1986.-Vol.31(2).-P.143-147.
- 55 Koch G. Fransson L. Hemodynamic effects at rest and during exercise of combined alpha/beta-receptor blockade and of beta-receptor blockade alone in patients with ischemic heart disease // *J Cardiovasc Pharmacol.*- 1987.- Vol.10(4).-P.474-478
- 56 Koch G., Fransson L. Hemodynamic and adrenergic effects of combined alpha/beta-receptor blockade versus combined beta-receptor and slow channel calcium blockade in patients with ischemic heart disease // *Int J Cardiol.* - 1989.- Vol.25(1).-P.73-79.
- 57 Nyberg G., Bjuro T., Hagman M., Smith U. Relation between ST-depression and chest pain in patients with coronary heart disease receiving no treatment and after beta-blockade and combined alpha-beta-blockade // *Acta Medica Scandinavica Supplementum.*- 1981.- Vol.644.-P.30-33.
- 58 Narahara K.A. Double-blind comparison of once daily betaxolol versus propranolol four times daily in stable angina pectoris // *Am J Cardiol.*- 1990.-Vol.65(9).-P.577-582.
- 59 Destors J.M., Boissel J.P., Philippon A.M., Schbath J. Controlled clinical trial of bepridil, propranolol and placebo in the treatment of exercise induced angina pectoris. B.I.S // *Fundam Clin Pharmacol.* – 1989.-Vol.3(6).-P.597-611.
- 60 Stephenson L.W., MacVaugh H.I., Tomasello D.N., Josephson M.E. Propranolol for prevention of postoperative cardiac arrhythmias: A randomized study // *Ann Thorac Surg.*- 1980.-Vol.29(2).-P.113-116

61 Connolly S.J., Cybulsky I., Lamy A. et al. Double-blind, placebo-controlled, randomized trial of prophylactic metoprolol for reduction of hospital length of stay after heart surgery: The  $\beta$ -Blocker Length Of Stay (BLOS) study // *American Heart Journal*.- 2003.-Vol.145(2).-P.226-232.

62 Jakobsen C.J., Bille S., Ahlburg P. et al. Perioperative metoprolol reduces the frequency of atrial fibrillation after thoracotomy for lung resection // *Journal of Cardiothoracic & Vascular Anesthesia*. – 1997.- Vol.11(6).-P.746-751.

63 Chieffo, Palermo, Natale and et al. Labetalol-plus-chlorthalidone (Trandiur(Reg.trademark)) and atenolol- plus-chlorthalidone (Tenoretic(Reg.trademark)) in the treatment of essential hypertension with angina pectoris. *Clinical Trials Journal*. 1986;23(5):323-331.

64 Kardas P. Compliance, clinical outcome, and quality of life of patients with stable angina pectoris receiving once-daily betaxolol versus twice daily metoprolol: a randomized controlled trial // *Vasc Health Risk Manag*.- 2007.- Vol.3(2).-P.235-42.

65 Fox K., Garcia M.A.A., Ardissino D. et al. Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary: the Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology // *Eur Heart J* .- 2006.- Vol.27.-P.1341–81.

66 Fihn S.D., Gardin J.M., MD, Chair V. et al. 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS Guideline for the Diagnosis and Management of Patients With Stable Ischemic Heart Disease. A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, and the American College of Physicians, American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons // *Circulation*.- 2012.- Vol. 126.-P. e354-e471.

67 Остроумова О.Д., Максимов М.Л. Безопасность применения бисопролола у больных с сочетанной патологией: клиническая эффективность и экономическая целесообразность // *Consilium Medicum*.-2012.- Т.14, №1

68 Gheorghiaide M., Goldstein S.  $\beta$ -Blockers in the Post-Myocardial Infarction Patient // *Circulation*.- 2002.- Vol. 106.-P. 394-398

69 Маколкин В.И. Необходимые условия при назначении бета-адреноблокаторов // *Лечий врач*.- 2012.- № 7.

70 National Clinical Guidelines Centre, Stable angina: FULL guideline 2011.