

Частота сердечных сокращений у больных артериальной гипертонией: возможный маркер повышенного риска или самостоятельная терапевтическая мишень?

Ж.Д.Кобалава, Е.К.Шаварова[✉]

ФГАОУ ВО Российский университет дружбы народов. 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

В статье приведены данные по влиянию снижения частоты сердечных сокращений (ЧСС) у лиц с артериальной гипертонией (АГ) в отношении снижения сердечно-сосудистого риска у данной категории пациентов. В рутинной практике можно рассматривать повышенную ЧСС как возможный фактор сердечно-сосудистого риска, однако ЧСС не включена в основные калькуляторы риска в рамках первичной профилактики. Европейские эксперты по АГ советуют назначать ритмурежающие препараты лицам с субъективно плохой переносимостью тахикардии. Пациенты должны быть информированы о благотворном влиянии регулярных аэробных физических нагрузок в отношении контроля ЧСС и АД. Достижение целевых цифр АД остается непревзойденным приоритетом в ведении больного с гипертонической болезнью.

Ключевые слова: артериальная гипертония, частота сердечных сокращений, риск сердечно-сосудистых осложнений.

[✉]eshavarova@university-cacp.com

Для цитирования: Кобалава Ж.Д., Шаварова Е.К. Частота сердечных сокращений у больных с артериальной гипертонией: возможный маркер повышенного риска или самостоятельная терапевтическая мишень? Системные гипертензии. 2015; 12 (2): 13–18.

Heart rate in patients with arterial hypertension: a possible marker of high risk or independent therapeutic target?

Zh.D. Kobalava, E.K. Shavarova[✉]

Peoples' Friendship University of Russia. 117198, Russian Federation, Moscow, ul. Miklukho-Maklaya, d. 6

The article shows the data concerning the effect of lowering the heart rate (HR) in patients with arterial hypertension (AH), in case of cardiovascular risk reduction in this category of patients. In the routine practice, the high HR can be considered as a possible cardiovascular risk factor, but HR is not included in the basic risk calculators as part of primary prevention. The European AH experts advise to prescribe the drugs with the effect of lowering the heart rate in people with subjective poor tolerance to the tachycardia. The patients should be informed about the beneficial effects of the regular aerobic physical activity concerning the management of HR and BP. The Achieving target BP levels is remained the main priority in the management of patient with hypertensive disease.

Key words: arterial hypertension, heart rate, the risk of cardiovascular complications.

[✉]eshavarova@university-cacp.com

For citation: Kobalava Zh.D., Shavarova E.K. Heart rate in patients with arterial hypertension: a possible marker of high risk or independent therapeutic target? Systemic Hypertension. 2015; 12 (2): 13–18.

Частота сердечных сокращений (ЧСС) является одним из самых простых параметров, анализируемых кардиологом, и составляет обычно от 60 до 80 уд/мин, но может превышать 100 уд/мин у детренированных лиц, ведущих малоподвижный образ жизни, или составлять менее 30 уд/мин у профессиональных спортсменов. В опубликованных в последние десятилетия научных работах внимание исследователей неоднократно фокусировалось на роли ЧСС в прогрессировании сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Данные эпидемиологических исследований позволили предположить, что ЧСС покоя и особенности восстановления ЧСС после физических нагрузок, отражающие преимущественно тонус парасимпатической нервной системы, а также вариабельность сердечного ритма коррелируют с риском сердечно-сосудистой смертности (ССС) и могут отчасти определять продолжительность жизни.

ЧСС как независимый фактор риска повышенной смертности

Впервые результаты исследования, продемонстрировавшие взаимосвязь между повышенной ЧСС и сердечно-сосудистой заболеваемостью, были опубликованы в 1940 г. [1]. Достоверная взаимосвязь тахикардии с повышенной общей смертностью и СССР подтверждена в дальнейшем в целом ряде наблюдений [2–5].

Двадцатитрехлетнее наблюдение за мужчинами среднего возраста (n=5713) исходно без клинических про-

явлений ССЗ показало, что среди лиц с ЧСС покоя более 75 уд/мин риск внезапной смерти от инфаркта миокарда повышен в 3,5 раза, среди лиц с недостаточным приростом ЧСС во время физической нагрузки (менее 89 уд/мин) – в 4 раза после поправки по возрасту, курению, уровню физической активности, наличию сахарного диабета (СД), индексу массы тела, уровню артериального давления (АД), холестерина [6].

Предсказательная прогностическая ценность повышенной ЧСС в покое в отношении общей смертности подтверждена в 18-летнем исследовании японской мужской популяции среднего возраста (n=573). Пациенты были разделены на 5 групп в зависимости от ЧСС покоя, и после поправки по возрасту, уровню АД, мочевой кислоты и холестерина наиболее низкий риск смерти (14,3%) отмечен в группе с ЧСС 60–69 уд/мин, а наиболее высокий (38,2%) – с ЧСС более 90 уд/мин, таким образом, относительный риск (ОР) в последней группе был более чем в 2,5 раза выше [7].

В исследовании FINE изучено влияние сердечно-сосудистых факторов, таких как возраст, систолическое АД, уровень липопротеинов высокой и низкой плотности, индекс массы тела, ЧСС и курения, на 10-летний риск общей смертности у пожилых людей европейской популяции (n=2285). Из перечисленных факторов риска только возраст, ЧСС и курение являлись независимыми предикторами общей смертности у пожилых [8].

Суммарно более 30 исследований были посвящены проблеме взаимосвязи ЧСС и смертности у исходно здо-

ровых лиц, среди них ассоциация с общей смертностью не доказана лишь в 2, а ССС – в 6 работах. В большинстве же ЧСС расценена как самостоятельный фактор повышенного риска.

Изучение независимой предсказательной ценности ЧСС в отношении ССС у лиц с АГ представляет особую задачу. Нередко увеличение ЧСС сопровождается повышенным АД, особенно у лиц с усиленным симпатическим тонусом [9–12]. Это может быть связано с тем, что и в патогенезе артериальной гипертензии (АГ), и тахикардии особое место занимает активация симпатической нервной системы. В 1980-е годы впервые выполнен анализ этих взаимосвязей в крупных эпидемиологических исследованиях, таких как Чикагское и Фремингемское, в том числе и у пациентов с АГ [2, 13, 14].

Результаты 36-летнего Фремингемского наблюдения позволили высказать предположение о том, что ЧСС может считаться независимым предиктором ССС у лиц с нелеченой АГ ($n=4530$, возраст от 35 до 74 лет), поскольку с увеличением ЧСС на 40 уд/мин с поправкой на возраст и систолическое АД ОР общей смертности повышался в 2,18 и 2,14 раза для мужчин и женщин соответственно; ОР ССС – в 1,68 и 1,70 раза для мужчин и женщин соответственно [15]. Дополнительно проводился анализ серий наблюдений, когда весь период исследования делился на 6-летние интервалы, в каждом из которых отдельно оценивался риск общей и ССС в зависимости от исходных значений ЧСС за 6 лет, 4 и 2 года каждого периода. Отсутствие достоверных различий в результатах по каждому из этих отдельных периодов подтвердило гипотезу о том, что ЧСС не может рассматриваться только как индикатор уже имеющейся у пациента хронической сердечно-сосудистой патологии, а обладает собственной прогностической ценностью.

В исследовании Syst-Eur у нелеченых (группа плацебо) пожилых больных с изолированной АГ и ЧСС >79 уд/мин (верхний квинтиль) риск общей смертности был выше в 1,89 раза, ССС – в 1,6 раза по сравнению с пациентами с ЧСС <79 уд/мин. Регрессионный анализ продемонстрировал, что предиктором смерти были ЧСС ($p<0,01$), возраст ($p<0,01$), уровень креатинина ($p=0,01$), наличие СД ($p=0,02$), ССЗ в анамнезе ($p=0,01$), уровень триглицеридов ($p=0,02$), курение ($p=0,04$). Амбулаторное измерение ЧСС по сравнению с измеренной в клинике ЧСС не добавляло прогностической информации. Среди пациентов, получавших активное лечение, слабая взаимосвязь ЧСС и смертности исчезала после поправки по прочим факторам риска [16].

В другом крупном популяционном исследовании подтверждена значимая взаимосвязь учащения ЧСС (>80 уд/мин) и ССС среди мужчин – ее ОР с поправкой по другим факторам риска составил 1,48 среди лиц моложе 55 лет и 1,32 среди лиц старше 55 лет [17].

Однако некоторые вопросы, в частности сложное взаимодействие между ЧСС, АД, дислипидемией, другими факторами риска, остаются открытыми [9, 18]. Механизмы, лежащие в основе взаимосвязи АД и ЧСС с ССС, мало изучены. В экспериментальных работах показано, что слабость и повреждения эластических волокон артериальной стенки связаны с их способностью к деформации. В работах *in vivo* показано, что повреждение эластических волокон артериальной стенки в первую очередь зависит от среднего АД, в то время как способность к деформации наиболее связана с амплитудой пульсового давления, а также цикличностью, обусловленной ЧСС. У обезьян формирование атеросклеротической бляшки в сонных артериях прямо коррелирует с ЧСС, в то время как снижение последней замедляет прогрессирование атеросклероза [19, 20]. В клинических исследованиях высокая жесткость артериальной стенки, основная детерминанта ударного давления, достоверно взаимосвязана с повышенной ЧСС даже после поправки по возрасту и уровню АД [21]. Поэтому, анализируя взаимосвязи АД и ЧСС,

важно оценить возможность кумулятивного эффекта пульсового давления и ЧСС на ССС. Эта задача была реализована в крупном французском популяционном исследовании, выполненном A.Benetos и соавт. в стране с относительно низким сердечно-сосудистым риском [22]. Целью исследования было изучение влияния повышенной ЧСС на смертность в подгруппах в зависимости от возраста, пола и уровня АД, для чего 19 386 лиц (63% – мужчины) в возрасте от 40 до 69 лет, обратившихся с целью профилактического осмотра, разделили на 4 группы в зависимости от ЧСС и наблюдали на протяжении 20 лет. Как среди мужчин, так и среди женщин ЧСС являлась достоверным предиктором несердечно-сосудистой смертности. ОР ССС у мужчин после поправки по возрасту и другим факторам риска в группах с ЧСС 60–80, 81–100, более 100 уд/мин составил соответственно 1,35, 1,44, 2,18 по сравнению с группой с ЧСС <60 уд/мин, причем данная закономерность отмечена как среди лиц с нормальным АД, так и среди лиц с АГ. Интересно, что смертность от ишемической болезни сердца (ИБС) повышалась с увеличением ЧСС достоверно только у пациентов с АГ, нормотензивные лица имели аналогичную тенденцию, которая не являлась статистически значимой. Влияния ЧСС на ССС у женщин отмечено не было. Таким образом, были сделаны выводы о том, что взаимосвязь ЧСС с ССС у мужчин, во-первых, обусловлена преимущественно повышением смертности от коронарных событий, во-вторых, не зависит от возраста и уровня АД, в-третьих, ассоциирована с уровнем пульсового давления – у пациентов с высоким пульсовым давлением (выше 65 мм рт. ст.) повышение ЧСС не сопровождалось увеличением ССС.

Суммируя результаты опубликованных на сегодняшний день исследований, можно сказать, что ни в одном из них не было опровергнуто отрицательное влияние повышенной ЧСС на ССС. Однако всегда ли это влияние абсолютно независимо от прочих факторов риска? Так, в работе A.Reunanen и соавт., наблюдавших более 10 тыс. человек около 23 лет, включение в расчетную модель АД меняло статистическую значимость взаимосвязи ЧСС с ССС на недостоверную [23]. Исследователи сделали вывод о том, что высокая ЧСС является достоверным неспецифическим предиктором смертности, однако повышенный риск ССС должен объясняться взаимосвязью ЧСС с повышенным АД.

Сходные выводы об исчезновении взаимосвязи повышенной ЧСС и смертности после поправки по другим факторам риска первоначально были сделаны в Чикагском и Парижском популяционных исследованиях [2, 4], однако дополнительный анализ, включавший более длительный период наблюдения, опроверг эти заключения. Повторное обследование чикагской когорты спустя 20 лет подтвердило, что для мужчин и женщин в возрасте 40–59 лет ЧСС является независимым предиктором ССС после поправки по факторам риска [24]. Аналогично пересмотр данных Парижского проспективного исследования по результатам более длительного наблюдения обнаружил достоверную взаимосвязь ЧСС с внезапной смертью и фатальным инфарктом миокарда даже после поправки по возрасту, индексу массы тела, курению, уровню АД, липидов, наличию СД и анамнеза внезапной смерти или инфаркта миокарда у родственников [25].

Сходные закономерности подтвердили результаты опубликованного в 2013 г. 6-летнего исследования Copenhagen Holter Study, в которое включали пациентов без предшествующего анамнеза кардиальной патологии. Частота сердечно-сосудистых событий и общей смертности оценивалась в зависимости от исходных значений ЧСС (см. рисунок). Повышение риска отмечено начиная с 70 уд/мин ЧСС покоя и среднесуточной ЧСС, однако для средней ночной ЧСС отрезной точкой можно считать 60 уд/мин [26].

Таким образом, в большинстве исследований с участием исходно здоровых лиц взаимосвязь ЧСС и общей

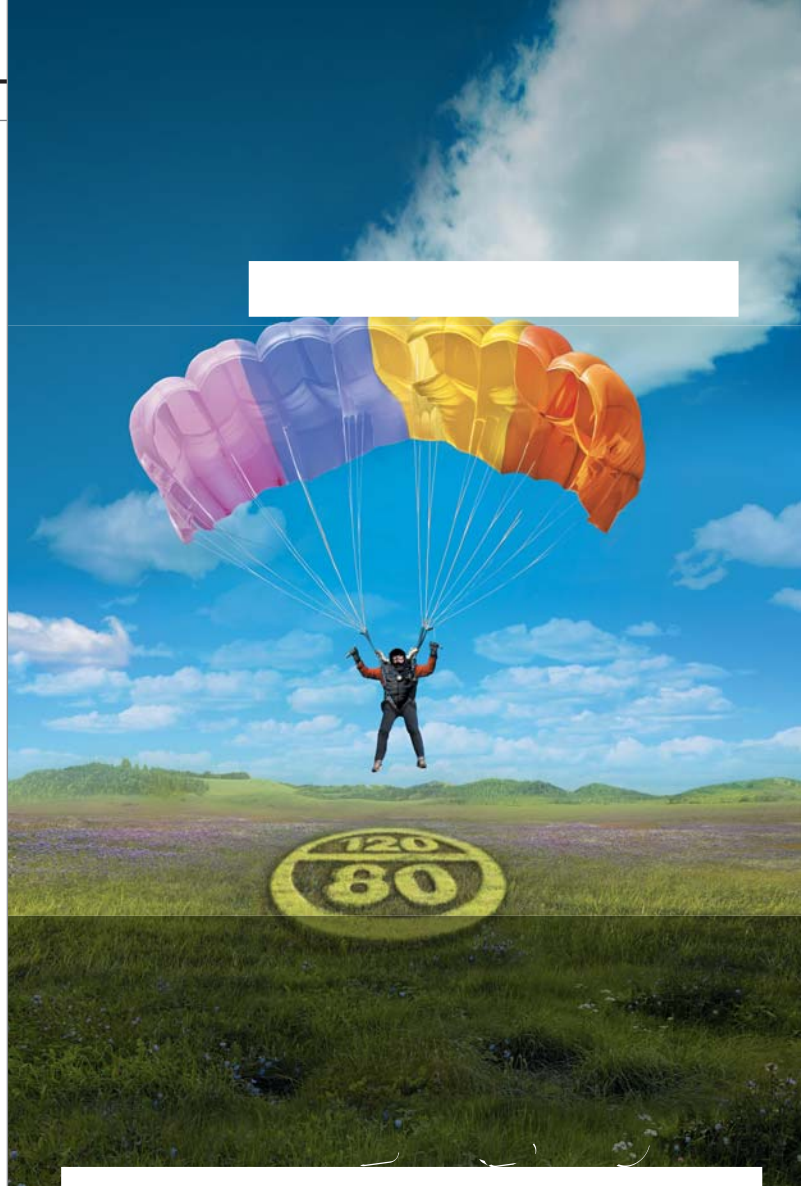
смертности и/или ССС являлась достоверной даже после поправки по другим традиционным факторам риска атеросклероза. Подобная же ассоциация справедлива для лиц с АГ, ИБС [27–32], сердечной недостаточностью [33], СД [34].

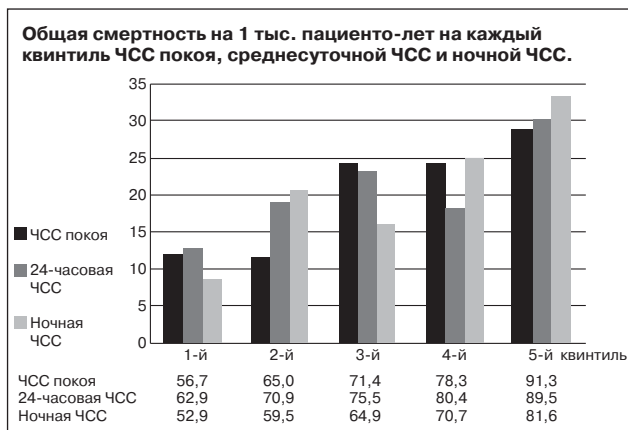
В опубликованном в 2006 г. согласительном документе Европейского гипертензивного общества проанализированы результаты 51 исследования, что позволило сделать заключение о несомненной взаимосвязи учащения ЧСС и повышенного риска общей и ССС, которая не зависит от сопутствующих факторов риска [35]. Предсказательная ценность повышенной ЧСС в отношении смертности сохранялась даже после включения в статистическую модель таких факторов, как физическая активность, легочные объемы, применение β -адреноблокаторов (β -АБ) или антигипертензивная терапия, уровень гемоглобина, вариабельность сердечного ритма, лодыжечно-плечевой индекс, гипертрофия левого желудочка. Предсказательная ценность ЧСС в отношении повышения смертности справедлива для всех возрастных групп, воспроизводима в большинстве исследований у мужчин и менее постоянно – у женщин. Прогностическое значение ЧСС сохранялось даже после исключения из анализа первых лет наблюдения.

Повышенная ЧСС: роль генетических и внешних факторов

Механизмы, обуславливающие ускорение ЧСС, многообразны. В работе B.Singh подчеркивается вклад генетических факторов как основной детерминанты ЧСС покоя. В Фремингемском исследовании наследуемость ЧСС анализировалась при помощи оценки корреляции между братьями и сестрами после поправки по основным влияющим факторам и составила 21%, в работе L.Martin и соавт. получены сходные значения – 26% [36, 37]. K.Rana-de и соавт., анализируя кандидатные гены, выявили взаимосвязь повышенной ЧСС и сер49-гли полиморфизма β_1 -адренорецепторов [38]. У лиц, гомозиготных по серину, отмечалась самая высокая ЧСС покоя. J.Wilk и соавт. описали связь повышенной ЧСС с особенностями полиморфизма генов четвертой хромосомы [39]. Тем не менее выявленные генетические особенности не могут быть единственными детерминантами, определяющими частоту сердечного ритма. B.Singh показал, что факторы внешней среды, такие как индекс массы тела, систолическое и диастолическое АД, курение, потребление алкоголя, играют как минимум не менее значимую роль в поддержании ЧСС и вариабельности сердечного ритма (13–40% против 12–23%). L.Martin и соавт. сообщают, что у лиц (особенно женщин) с повышенной ЧСС отмечаются достоверно более высокие значения уровней инсулина и глюкозы, окружности талии, индекса массы тела, диастолического АД, основных компонентов метаболического синдрома. Это позволило S.Cook и соавт. поднять вопрос о возможной патогенетической связи повышенной ЧСС покоя и синдрома инсулинорезистентности [40]. Недостающим звеном в этой цепочке может стать дефekt биодоступности оксида азота (NO), который вовлечен в автономную регуляцию сердечно-сосудистой системы [41]. В коронарных артериях NO участвует в парасимпатической вазодилатации и подавляет симпатическую вазоконстрикцию, NO также модулирует миокардиальную сократительную способность в ответ как на холинергическую, так и β -адренергическую стимуляцию [42–46]. Особенно важно, что NO влияет на автономную регуляцию ЧСС, усиливая парасимпатический тонус как у здоровых лиц, так и у больных с сердечной недостаточностью [47]. ЧСС может рассматриваться как интегральный показатель влияния вегетативной нервной системы на регуляцию функции сердца.

Европейские эксперты склоняются к необходимости дальнейших исследований в этой области при непрерывном соблюдении требований к корректному измерению ЧСС.





Проблема измерения ЧСС в клинических исследованиях

ЧСС зависит от множества внешних и внутренних факторов, таких как физическая активность, положение тела, курение, употребление алкоголя, кофеинсодержащих напитков, а также от методологии ее измерения (пальпаторно или с помощью электрокардиографии, число измерений, опыт исследователя). В обзоре 56 исследований, опубликованных в ведущих кардиологических журналах, в подавляющем большинстве работ, даже тогда когда ЧСС является одной из основных определяемых детерминант, метод и условия измерения ЧСС не находят строгого научного описания [48]. Европейские эксперты рекомендуют определять ЧСС при помощи пальпации пульса двукратно в течение 30 с (не менее 30–40 сердечных циклов, таким образом, у лиц с брадикардией может потребоваться измерение ЧСС за 1 мин) у удобно сидящего на стуле пациента, не скрещивающего ноги, после 5-минутного отдыха. При наличии гипертонии «белого халата» отдых должен длиться более 5 мин. Измерение АД в положении сидя приемлемо для эпидемиологических исследований и рутинной клинической практики, в экспериментальных исследованиях, требующих более длительного покоя для достижения стабильной гемодинамики, возможно измерение ЧСС в положении лежа. Желательно позаботиться о том, чтобы в комнате была комфортная температура воздуха, недопустим резкий шум [16]. У лиц с ортостатической гипертонией ЧСС следует измерять после каждого измерения АД, в том числе в положении стоя.

Значения ЧСС могут быть выше при измерении доктором, чуть ниже при измерении медсестрой и самыми низкими при контроле АД при помощи автоматического устройства без участия медицинского персонала [49].

Основные доказательства прогностической ценности ЧСС были получены в исследованиях, где ЧСС измеряли в условиях покоя. Однако ЧСС покоя имеет крайне высокую вариабельность и зависит от многих факторов. G.Mancia и соавт. выявили влияние пребывания в кабинете врача на изменение ЧСС пациента, отметив прирост в среднем на 16, а максимально – на 45 уд/мин [50]. Это позволило предположить, что измерение ЧСС амбулаторно при суточном мониторинге или самоконтроле в домашних условиях отражает истинные значения ЧСС пациента. Так, при анализе ЧСС исходно и через 3 мес лучшую воспроизводимость подтвердил амбулаторный метод по сравнению с офисным измерением ЧСС [51]. Особенно низкой воспроизводимостью при офисном измерении отличалась ЧСС, превышающая 85 уд/мин.

Возможно, амбулаторное измерение ЧСС обладает большей ценностью в отношении прогноза сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности? Отрицательный ответ на этот вопрос получен в японском исследовании, где ни средненочные, ни средненочные значения ЧСС не были взаимосвязаны с ССС, но обладали предсказательной ценностью в отношении несердечной смертности [52]. Следует отметить, что в данной группе преоблада-

дали женщины (64%), что могло повлиять на результаты. Тем не менее аналогичные результаты получены при анализе 6 популяционных исследований, в которых также использовали суточное мониторирование ЧСС [53]. Результаты исследования Syst-Eur продемонстрировали, что суточное мониторирование ЧСС также не добавляет ценной информации для стратификации сердечно-сосудистого риска в популяции пожилых больных с систолической гипертонией [16].

К сожалению, еще меньше сведений накоплено в отношении самоконтроля ЧСС. В упомянутом японском исследовании отмечено увеличение риска смертности на 17% при увеличении ЧСС на 5 уд/мин, измеренного больным в домашних условиях. В то время как в исследовании PAMELA взаимосвязи измеренной дома ЧСС и смертности получено не было [54].

ЧСС может снижаться при повторных измерениях, это обусловлено адаптацией к новым условиям медицинского помещения. В исследовании HARVEST ЧСС уменьшалась на 2 уд/мин в течение 2 мес наблюдения [55]. Однако эта вариабельность очень индивидуальна и может быть значимо выше в ряде случаев. Исследование CASTEL подтвердило прогностическую значимость исходного уровня ЧСС в отношении ССС, при том что расчет среднего из трех измерений ЧСС существенно не изменял картину [56]. Для адекватной оценки ЧСС покоя у большинства пациентов достаточными представляются два последовательных измерения.

Является ли повышенная ЧСС терапевтической мишенью у лиц с АГ?

На сегодняшний день большинство данных, подтверждающих важность снижения ЧСС, являются ретроспективными и получены для пациентов, перенесших инфаркт миокарда или страдающих сердечной недостаточностью [49]. У этих категорий пациентов доказан эффект β-АБ в отношении снижения смертности, в то время как недигидропиридиновые антагонисты кальция оказывают положительный эффект после перенесенного инфаркта миокарда и противопоказаны при сердечной недостаточности. Это позволяет предположить, что данные препараты реализуют свое влияние посредством механизмов, не связанных с урежением ЧСС. Проспективные исследования, ставившие бы своей основной целью оценку влияния снижения ЧСС на сердечно-сосудистые исходы у лиц без ИБС и сердечной недостаточности, а особенно у лиц с АГ, не проводились. Косвенная оценка возможна по результатам исследований, в которых изучались препараты, меняющие ЧСС, в сравнении с нейтральными в отношении ЧСС агентами, однако такой подход условен в силу возможного параллельного или дивергентного изменения других показателей, начиная от АД и заканчивая метаболическими параметрами.

Дополнительный анализ базы данных исследования ASCOT-BPLA, в котором более 19 тыс. пациентов с АГ без сопутствующей ИБС были рандомизированы в 2 группы: ателолол ± бендрофлуметиазид (терапия на основе ателолола) или амлодипин ± периндоприл (терапия на основе амлодипина), – позволил оценить, возможно ли объяснить некоторое «размывание» положительного терапевтического эффекта режима на основе амлодипина в отношении сердечно-сосудистых событий у лиц с более высокой исходной ЧСС [57]. В исследование включались больные с нелеченой или неэффективно леченой АГ в возрасте от 40 до 79 лет с высоким и очень высоким сердечно-сосудистым риском. ЧСС и АД измерялись полуавтоматическим прибором в положении сидя после 5-минутного отдыха трехкратно с вычислением среднего из двух последних измерений. В данный анализ не включались пациенты с фибрилляцией предсердий или получавшие на момент скрининга препараты, способные оказывать влияние на ЧСС (n=12 759). Исходные характеристики пациентов в группе амлодипина и ателолола до-

стоверно не отличались. Средний возраст – 63 года, 1/3 составили курильщики, 1/4 – пациенты, страдающие СД. Исходно ЧСС была выше у женщин по сравнению с мужчинами, у курильщиков – по сравнению с некурящими, у пациентов с СД – по сравнению с лицами с нормальным гликемическим профилем.

К концу периода наблюдения ЧСС снизилась в среднем на 12,0 и 1,3 уд/мин в группе атенолола и амлодипина соответственно. Назначение атенолола сопровождалось снижением ЧСС вне зависимости от ее исходных значений, в то время как терапия амлодипином сопровождалась приростом ЧСС в нижнем тертиле исходной ЧСС, снижением – в верхнем тертиле ЧСС и оставалась без изменений в средней группе. Регрессионный анализ после приведения по основным исходным предикторам не выявил значимого влияния исходной ЧСС на конечные точки – общую частоту сердечно-сосудистых событий и вмешательств, нефатальных инфарктов миокарда или фатальной хронической сердечной недостаточности, общую частоту инсультов. В то же время рандомизация в группу амлодипина сопровождалась достоверным снижением частоты развития сердечно-сосудистых событий и вмешательств в целом (ОР 0,80; 95% доверительный интервал – ДИ 0,72–0,87; $p < 0,001$) и общей частоты инсультов (ОР 0,75; 95% ДИ 0,62–0,91; $p = 0,003$) по сравнению с группой атенолола, отмечена тенденция к снижению коронарных событий (ОР 0,86; 95% ДИ 0,73–1,02; $p = 0,09$). Доказательств того, что у лиц с исходно более высокой ЧСС отмечалось ускользание положительного эффекта терапии на основе амлодипина в отношении всех трех конечных точек, получено не было. В последующем пациенты были поделены в зависимости от ЧСС на 5 подгрупп с интервалом исходной ЧСС 10 уд/мин, но и такой подход не выявил преимуществ терапии атенололом даже в подгруппе лиц с тахикардией (ЧСС > 90 уд/мин). Результаты не претерпели изменений после пересчета при помощи разных статистических подходов, а также после последовательного исключения из анализа пациентов, перенесших ранее инсульт, транзиторную ишемическую атаку, имеющих анамнез заболеваний периферических артерий, других ССЗ, СД.

Сочетание ускоренного ритма сердца и АГ зачастую является основанием к предпочтению терапии β-АБ в качестве начальной антигипертензивной терапии, однако результаты исследования ASCOT-BPLA опровергают оправданность такого подхода: несмотря на отчетливое снижение ЧСС в группе атенолола именно терапия на основе амлодипина сопровождалась достоверным уменьшением общей частоты сердечно-сосудистых событий и вмешательств. Это позволяет предполагать, что терапия β-АБ

обладает неоспоримой ценностью у пациентов с ИБС и хронической сердечной недостаточностью, но не у лиц с неосложненной АГ.

Следует отметить, что ограничением исследования является необходимость исключения из анализа пациентов, которые исходно получали ритмурежающую терапию и теоретически возможно, что именно у них были бы выявлены преимущества назначения атенолола. Однако в общей популяции исследования ASCOT «размывания» эффекта терапии на основе амлодипина не отмечено. Другим ограничением можно считать, что в качестве исходной ЧСС рассматривалась ЧСС на первом визите в клинику, а, как обсуждалось выше, это может не вполне корректно отражать истинную ЧСС у ряда пациентов.

В исследовании INVEST, несмотря на положительную предсказательную ценность в отношении сердечно-сосудистых событий и исходной ЧСС, и ЧСС, достигнутой в процессе лечения у больных категории высокого риска, более выраженное снижение ЧСС в группе атенолола по сравнению с группой верапамила не реализовалось в улучшении прогноза у лиц с ИБС и АГ [58]. β-АБ остаются препаратами 1-й линии у лиц с ИБС, особенно после перенесенного инфаркта миокарда и при наличии симптомов недостаточности кровообращения – именно у данной категории лиц значима роль снижения потребности миокарда в кислороде и антиаритмические свойства β-АБ в улучшении сердечно-сосудистых исходов. У пациентов с неосложненной АГ, по-видимому, более мощное влияние на исходы оказывают значимое и быстрое снижение АД и нормализация метаболических расстройств [59].

Заключение

Четкие рекомендации по необходимости снижения ЧСС у лиц с АГ не сформулированы, поскольку отсутствуют доказательства его положительного влияния в отношении снижения сердечно-сосудистого риска у данной категории пациентов, полученные в проспективных исследованиях. Европейские эксперты по АГ советуют назначать ритмурежающие препараты лицам с субъективно плохой переносимостью тахикардии. Пациенты должны быть информированы о благотворном влиянии регулярных аэробных физических нагрузок в отношении контроля ЧСС и АД. В рутинной практике можно рассматривать повышенную ЧСС как возможный фактор сердечно-сосудистого риска, однако ЧСС не включена в основные калькуляторы риска в рамках первичной профилактики. Достижение целевых цифр АД остается непревзойденным приоритетом в ведении больного с гипертонической болезнью.

Литература/References

- Levy RL, White PD, Stroud WD et al. Transient tachycardia: Prognostic significance alone and in association with transient hypertension. *JAMA* 1945; 129: 585–8.
- Dyer AR, Persky V, Stamler J et al. Heart rate as a prognostic factor for coronary heart disease and mortality findings in three Chicago epidemiological studies. *Am J Epidemiol* 1980; 112: 736–49.
- Gillum RF, Makuc DM, Feldman JJ. Pulse rate, coronary heart disease, and death: the NHANES I Epidemiologic Follow-Up Study. *Am Heart J* 1991; 121: 171–7.
- Filipovski J, Ducimetiere P, Safar ME. Prognostic significance of exercise: blood pressure and heart rate in middle-aged men. *Hypertension* 1992; 20: 333–9.
- Willich SN, Maclure M, Mittleman M et al. Sudden cardiac death: support for a role of triggering in causation. *Circulation* 1993; 87: 1442–50.
- Jouven X, Empana JP, Schwartz PJ et al. Heart-Rate Profile during Exercise as a Predictor of Sudden Death. *N Engl J Med* 2005; 352: 1951–8.
- Fujiura Y. Heart rate and mortality in a Japanese general population. An 18-year follow-up study. *J Clin Epidemiol* 2001; 54: 495–500.
- Menotti A, Mulder I, Nissinen A et al. Cardiovascular risk factors and 10-year all-cause mortality in elderly European male populations. The FINE study. *Eur Heart J* 2001; 22: 573–9.
- Palatini P, Julius S. Review article: heart rate and the cardiovascular risk. *J Hypertens* 1997; 15: 3–17.
- Reed D, McGee D, Yano K. Biological and social correlates of blood pressure among Japanese men in Hawaii. *Hypertension* 1982; 4: 406–14.
- Cirillo M, Laurenzi M, Trevisan M et al. Haematocrit, blood pressure, and hypertension. The Gubbio Population Study. *Hypertension* 1992; 20: 319–26.
- Narkiewicz K, Somers VK. Interactive effect of heart rate and muscle sympathetic nerve activity on blood pressure. *Circulation* 1999; 100: 2514–8.
- Kannel WB, Wilson P, Blair SN. Epidemiologic assessment of the role of physical activity and fitness in development of cardiovascular disease. *Am Heart J* 1985; 109: 876–85.
- Kannel WB, Kannel C, Paffenbarger RS et al. Heart rate and cardiovascular mortality: the Framingham Study. *Am Heart J* 1987; 113: 1489–94.
- Gillmann MW, Kannel WB, Belanger A et al. Influence of heart rate on mortality among persons with hypertension: The Framingham study. *Am Heart J* 1993; 125: 1148–54.
- Palatini P, Thijs L, Staessen JA et al. Predictive value of clinic and ambulatory heart rate for mortality in elderly subjects with systolic hypertension. *Arch Intern Med* 2002; 162 (20): 2313–21.
- Thomas F, Rudnicki A, Bacri AM et al. Cardiovascular mortality in hypertensive men according to presence of associated risk factors. *Hypertension* 2001; 37: 1256–61.
- Mensink GBM, Hoffmeister H. The relationship between resting heart rate and all-cause, cardiovascular and cancer mortality. *Eur Heart J* 1997; 18: 1404–10.
- Beere PA, Glacov S, Zarins CK. Experimental atherosclerosis at the carotid bifurcation of the cynomolgus monkey: localization, compensatory enlargement, and the sparing effect of lowered heart rate. *Arterioscler Thromb* 1992; 12: 1245–53.

20. Bassiouny HS, Zarins CK, Kadowaki MH et al. Hemodynamic stress and experimental aortoiliac atherosclerosis. *J Vasc Surg* 1994; 19: 426–34.
21. Sa Cunha R, Pannier B, Benetos A et al. Association between high heart rate and high arterial rigidity in normotensive and hypertensive subjects. *J Hypertens* 1997; 15: 1423–30.
22. Benetos A, Rudnichi A, Thomas F et al. Influence of Heart Rate on Mortality in a French Population Role of Age, Gender, and Blood Pressure. *Hypertension* 1999; 33: 44–52.
23. Reunanen A, Karjalainen J, Ristola P et al. Heart rate and mortality. *J Intern Med* 2000; 247: 231–9.
24. Greenland P, Daviglius ML, Dyer AR et al. Resting heart rate is a risk factor for cardiovascular and noncardiovascular mortality. *Am J Epidemiol* 1999; 149: 853–62.
25. Jouven X, Desnos M, Guerot C et al. Predicting sudden death in the population: the Paris Prospective Study 1. *Circulation* 1999; 99: 1978–83.
26. Johansen CD, Olsen RH, Pedersen LR et al. Resting, night-time, and 24 h heart rate as markers of cardiovascular risk in middle-aged and elderly men and women with no apparent heart disease. *Eur Heart J* 2013; 34: 1732–9.
27. Lee KL, Woodlief LH, Topol EJ et al. Predictors of 30-day mortality in the era of reperfusion for acute myocardial infarction. Results from an international trial of 41 021 patients. GUSTO-I Investigators. *Circulation* 1995; 91: 1659–68.
28. Copie X, Hnatkova K, Staunton A et al. Predictive power of increased heart rate vs. depressed left ventricular ejection fraction and heart rate variability for risk stratification after myocardial infarction. Results of a two-year follow-up study. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 270–6.
29. Marchioli R, Avanzini F, Barzi F et al. Assessment of absolute risk of death after myocardial infarction by use of multiple-risk-factor assessment equations: GISSI-Prevenzione mortality risk chart. *Eur Heart J* 2001; 22: 2085–103.
30. Berton GS, Cordiano R, Palmieri R et al. Heart rate during myocardial infarction: relationship with one-year global mortality in men and women. *Can J Cardiol* 2002; 18: 495–502.
31. Abildstrom SZ, Jensen BT, Agner E et al. Heart rate vs. heart rate variability in risk prediction after myocardial infarction. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2003; 14: 168–73.
32. Kovar D, Cannon CP, Bentley JH et al. Does initial and delayed heart rate predict mortality in patients with acute coronary syndromes? *Clin Cardiol* 2004; 27: 80–6.
33. Lechat P, Hulot JS, Escolano S et al. Heart rate and cardiac rhythm relationships with bisoprolol benefit in chronic heart failure in CIBIS II trial. *Circulation* 2001; 103: 1428–33.
34. Linnemann B, Janka HU. Prolonged QTc interval and elevated heart rate identify the type 2 diabetic patient at high risk for cardiovascular death. The Bremen Diabetes Study. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2003; 111: 215–22.
35. Palatini P, Benetos A, Grassi G et al. Identification and management of the hypertensive patient with elevated heart rate: statement of a European Society of Hypertension Consensus Meeting. *J Hypertens* 2006; 24: 603–10.
36. Singh BN. Increased heart rate as a risk factor for cardiovascular disease. *Eur Heart J (Suppl.)* 2003; 5: G3–G9.
37. Martin LJ, Comuzzie AG, Sonnenberg GE et al. Major quantitative trait locus for resting heart rate maps to a region on chromosome 4. *Hypertension* 2004; 43: 1146–51.
38. Ranade K, Jorgenson E, Sheu WH et al. A polymorphism in the beta1 adrenergic receptor is associated with resting heart rate. *Am J Hum Genet* 2002; 70: 935–42.
39. Wilk JB, Myers RH, Zhang Y et al. Evidence for a gene influencing heart rate on chromosome 4 among hypertensives. *Hum Genet* 2002; 111: 207–13.
40. Cook S, Togni M, Schaub MC et al. High heart rate: a cardiovascular risk factor? *Eur Heart J* 2006; 27: 2387–93.
41. Sartori C, Lepori M, Scherrer U. Interaction between nitric oxide and the cholinergic and sympathetic nervous system in cardiovascular control in humans. *Pharmacol Ther* 2005; 106: 209–20.
42. Shen W, Ochoa M, Xu X et al. Role of EDRF/NO in parasympathetic coronary vasodilation following carotid chemoreflex activation in conscious dogs. *Am J Physiol* 1994; 267: H605–H613.
43. Goodson AR, Leibold J.M., Gutterman D.D. Inhibition of nitric oxide synthesis augments centrally induced sympathetic coronary vasoconstriction in cats. *Am J Physiol* 1994; 267: H1272–H1278.
44. Hare JM, Keaney JF Jr, Balligand JL et al. Role of nitric oxide in parasympathetic modulation of beta-adrenergic myocardial contractility in normal dogs. *J Clin Invest* 1995; 95: 360–6.
45. Hare JM, Kim B, Flavahan NA et al. Pertussis toxin-sensitive G proteins influence nitric oxide synthase III activity and protein levels in rat heart. *J Clin Invest* 1998; 101: 1424–31.
46. Keaney JF Jr, Hare JM, Balligand JL et al. Inhibition of nitric oxide synthase augments myocardial contractile responses to beta-adrenergic stimulation. *Am J Physiol* 1996; 271: H2646–H2652.
47. Chowdhary S, Vaile JC, Fletcher J et al. Nitric oxide and cardiac autonomic control in humans. *Hypertension* 2000; 36: 264–9.
48. Vogel CU, Wolpert C, Wehling M. How to measure heart rate? *Eur J Clin Pharmacol* 2004; 60: 461–6.
49. Palatini P, Benetos A, Grassi G et al. Identification and management of the hypertensive patient with elevated heart rate: statement of a European Society of Hypertension Consensus Meeting. *J Hypertens* 2006; 24: 603–10.
50. Mancia G, Bertinieri G, Grassi G et al. Effects of blood pressure measurement by the doctor on patient's blood pressure and heart rate. *Lancet* 1983; 2: 695–7.
51. Palatini P, Winnicki M, Santonastaso M et al. Reproducibility of heart rate measured in the clinic and with 24-hour intermittent recorders. *Am J Hypertens* 2000; 13: 92–8.
52. Hozawa A, Inoue R, Ohkubo T et al. Predictive value of ambulatory heart rate in the Japanese general population: the Ohasama study. *J Hypertens* 2008; 26: 1571–6.
53. Hansen TW, Thijs L, Boggia J et al. Prognostic value of ambulatory heart rate revisited in 6928 subjects from 6 populations. *Hypertension* 2008; 52: 229–35.
54. Sega R, Facchetti R, Bombelli M et al. Prognostic value of ambulatory and home blood pressures compared with office blood pressure in the general population: follow-up results from the Pressioni Arteriose Monitorate e Loro Associazioni (PAMELA) study. *Circulation* 2005; 111: 1777–83.
55. Palatini P, Dorigatti F, Zaetta V et al. Heart rate as a predictor of development of sustained hypertension in subjects screened for stage 1 hypertension: the HARVEST Study. *J Hypertens* 2006; 24: 1873–80.
56. Palatini P, Casiglia E, Julius S et al. High heart rate: a risk factor for cardiovascular death in elderly men. *Arch Intern Med* 1999; 159: 585–92.
57. Poulter NR, Dobson JE, Sever PS et al. Baseline heart rate, antihypertensive treatment and prevention of cardiovascular outcomes in ASCOT. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 1154–61.
58. Pepine CJ, Handberg EM, Cooper-DeHoff RM et al. A calcium antagonist vs a non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patient with coronary artery disease. The International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST): a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 290: 2805–16.
59. Dahlof B, Sever PS, Poulter NR et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required in Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial – Blood Pressure Arm (ASCOT-BPLA): a multicenter randomized controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 895–906.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Кобалава Жанна Давидовна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО РУДН

Шаварова Елена Курбановна – канд. мед. наук, доц. каф. пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО РУДН. E-mail: eshavarova@university-cacp.com