

«ВОСПОМИНАНИЯ О БУДУЩЕМ»: ИЗМЕНЕНИЕ РОЛИ ВЕРАПАМИЛА В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА И АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

С.Р. Гиляревский*

Российская медицинская академия последиplomного образования. 123995, Москва, Баррикадная, 2/1

Рассматривается роль верапамила в лечении пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) и артериальной гипертензией (АГ). Представлены данные об ограниченной роли β -адреноблокаторов в улучшении состояния больных со стабильным течением ИБС, данные об отрицательном влиянии снижения частоты сердечных сокращений (ЧСС) на центральное давление в аорте, а также о связи между ЧСС и риском развития осложнений в исследовании INVEST. При лечении больных АГ и ИБС в отсутствие сердечной недостаточности/систолической дисфункции и/или недавно перенесенного инфаркта миокарда использование верапамила может иметь преимущества в связи с достижением достаточного противоишемического эффекта при меньшем влиянии на ЧСС.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия, верапамил, частота сердечных сокращений.

Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2014;10(6):672-678

«Memories of future»: change in verapamil significance in the treatment of patients with ischemic heart disease and arterial hypertension

S.R. Gilyarevskiy*

Russian Medical Academy of Postgraduate Education. Barrikadnaya ul. 2/1, Moscow, 123995 Russia

The significance of verapamil in the treatment of patients with ischemic heart disease (IHD) and hypertension (HT) is considered. Data on the limited role of beta-blockers in the improvement of patient's status in stable IHD, data about negative effect of heart rate (HR) reduction on the central aortic pressure, as well as the relationship between HR and risk of complications in the INVEST trial are presented. Verapamil therapy in patients with HT and IHD without heart failure/systolic dysfunction and/or recent myocardial infarction may have advantages due to achievement of the sufficient antiischemic effect with less HR reduction.

Key words: ischemic heart disease, arterial hypertension, verapamil, heart rate.

Ration Pharmacother Cardiol 2014;10(6):672-678

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): sgilarevsky@rambler.ru

Введение

В течение последних десятилетий интенсивно изучалась возможность влияния на прогноз за счет применения лекарственных средств, снижающих частоту сердечных сокращений (ЧСС). Предпосылками таких поисков послужили результаты многих наблюдательных исследований, в ходе выполнения которых была установлена статистически значимая связь между повышенной ЧСС и риском развития различных осложнений сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Таким образом, не вызвало сомнений, что повышенная ЧСС представляет собой, по крайней мере, маркер риска развития сердечно-сосудистых осложнений как в общей популяции, так и у больных с уже установленным диагнозом ССЗ [1-5].

Однако для подтверждения гипотезы о том, что повышенную ЧСС у больных с синусовым ритмом и установленным диагнозом ССЗ можно рассматривать не только как маркер, но как истинный фактор риска (ФР), необходимо было установить причинно-следственную связь между повышенной ЧСС и риском развития осложнений ССЗ.

Такая попытка была предпринята в ходе выполнения крупного рандомизированного двойного слепого

платцебо-контролируемого исследования SIGNIFY (Study Assessing the Morbidity-Mortality Benefits of the If Inhibitor Ivabradine in Patients with Coronary Artery Disease) [6]. Цель исследования состояла в проверке гипотезы о том, что снижение ЧСС за счет приема ивабрадина приведет к снижению смертности и частоты развития осложнений ССЗ у больных со стабильным течением ишемической болезни сердца (ИБС), но в отсутствие клинических проявлений сердечной недостаточности (СН). В исследование включали больных (n=19102) в возрасте ≥ 55 лет с подтвержденной ИБС стабильного течения, по поводу которой применялось лечение, но в отсутствие клинических проявлений СН. У больных на электрокардиограмме (ЭКГ) должен был регистрироваться синусовый ритм с ЧСС в покое 70 уд/мин или более по данным двух стандартных ЭКГ, зарегистрированных с интервалом 5 мин. Кроме того, для включения в исследование больные должны были иметь хотя бы один очень значимый ФР [наличие стенокардии, соответствующей II функциональному классу (ФК) или более по классификации Канадского общества специалистов по сердечно-сосудистым заболеваниям, наличие подтвержденной ишемии миокарда в течение предшествующего года или выписка из стационара после перенесенного тяжелого осложнения ИБС в течение предшествующего года] или два менее надежных прогностических ФР. Результаты исследования SIGNIFY свидетельствовали о

Сведения об авторе:

Гиляревский Сергей Руджерович – д.м.н., профессор кафедры клинической фармакологии и терапии РМАПО

том, что у больных со стабильным течением ИБС в отсутствие клинических проявлений СН прием ивабрадина (т.е. препарата, который подавляет поток ионов через I_f каналы синусного узла и снижает ЧСС в отсутствие влияния на уровень АД или систолическую функцию левого желудочка – ЛЖ) в дополнение к стандартной базовой терапии с целью снижения ЧСС, не приводит к улучшению клинических исходов. Более того, результаты запланированного анализа в подгруппах свидетельствовали о статистически значимом взаимодействии между эффектами приема ивабрадина и наличием стенокардии (II ФК или более) при включении в исследование. В подгруппе больных с такой стенокардией прием ивабрадина по сравнению с плацебо приводил к увеличению абсолютного риска развития неблагоприятных исходов, включенных в основной комбинированный показатель смертности от осложнений ССЗ и частоты развития несмертельного ИМ на 1,1%. Вероятно, такая неблагоприятная тенденция была обусловлена существенным увеличением частоты развития брадикардии при применении ивабрадина в высокой дозе 10 мг 2 р/сут.

Данные об ограниченной роли приема β -адреноблокаторов в улучшении больных со стабильным течением ИБС

Применение β -адреноблокаторов (β -АБ) остается стандартным подходом к лечению больных ИБС, особенно после перенесенного ИМ [7, 8]. Однако данные об эффективности применения препаратов этого класса были получены в относительно давно выполненных рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ), которые включали больных, перенесших ИМ. Причем большая часть таких исследований проводилась в период, когда не применялись современные методы реперфузии и лекарственной терапии. Часть доказательной информации была получена в ходе выполнения РКИ β -АБ у пациентов с хронической СН, а результаты таких РКИ просто экстраполировали на больных с ИБС и даже на лиц с высоким риском развития ИБС. Неизвестно, в какой степени такие экстраполяции обоснованы. Более того, неизвестно, насколько эффективно длительное применение β -АБ даже у больных, ранее перенесших ИМ, на фоне современной лекарственной терапии.

В то же время известно, что прием β -АБ может сопровождаться развитием побочных эффектов, а переносимость препаратов этого класса не идеальна. Имеются данные о том, что из 17035 больных, перенесших ИМ, только 45% через год после ИМ продолжали прием β -АБ [9].

В ходе выполнения проспективного обсервационного исследования, включавшего данные об участниках регистра REACH (Reduction of Atherothrombosis for

Continued Health), оценивали связь между длительным применением β -АБ и риском развития осложнений ССЗ: 1) у больных, которые ранее переносили ИМ; 2) у больных ИБС, которые не переносили ИМ; 3) у лиц, имеющих высокий риск развития ИБС. Результаты исследования, медиана продолжительности которого достигала 44 мес (межквартильный диапазон от 35 до 45 мес), позволяют предположить, что применение β -АБ у больных ИБС, как не переносивших, так и переносивших ИМ, а также у лиц без ИБС, но при наличии высокого риска ее развития, в целом не приводит к снижению частоты развития осложнений ССЗ.

В ходе наблюдения за участниками исследования REACH было отмечено, что даже в группе больных, которые ранее перенесли ИМ, прием β -АБ по сравнению с его отсутствием не приводил к снижению основного комбинированного показателя смертности от осложнений ССЗ, частоты развития несмертельного ИМ или несмертельного инсульта: неблагоприятные исходы, включенные в этот показатель, развились у 16,93 и 18,60% больных, соответственно [отношение риска (ОР) 0,90 при 95% доверительном интервале (ДИ) от 0,79 до 1,03; $p=0,14$]. В группе больных ИБС, которые не переносили ИМ, прием β -АБ по сравнению с его отсутствием также не сопровождался статистически значимым изменением основного показателя, который достигал 12,94 и 13,55% соответственно (ОР 0,92 при 95% ДИ от 0,79 до 1,08; $p=0,31$). Более того, в этой группе прием β -АБ по сравнению с его отсутствием приводил к статистически значимому увеличению дополнительного комбинированного показателя, который достигал 30,59 и 27,84%, соответственно [отношение шансов (ОШ)=1,14 при 95% ДИ от 1,03 до 1,27; $p=0,01$], а также увеличению частоты госпитализаций, которая составляла 24,17 и 21,48%, соответственно (ОШ=1,17 при 95% ДИ от 1,04 до 1,30; $p=0,01$). В группе участников, у которых отмечались лишь ФР развития ИБС, прием β -АБ по сравнению с его отсутствием приводил не только к статистически значимому увеличению основного показателя, который составлял 14,22 и 12,11%, соответственно (отношение риска 1,18 при 95% ДИ от 1,02 до 1,36; $p=0,02$), но и дополнительного показателя, который достигал 22,01 и 20,17%, соответственно (ОШ=1,12 при 95% ДИ от 1,00 до 1,24; $p=0,04$), но статистически значимо не влиял на риск развития ИМ, частота развития которого составляла 2,82 и 2%, соответственно (отношение риска 1,36 при 95% ДИ от 0,97 до 1,90; $p=0,08$) и риск развития инсульта, который в этой группе отмечался у 6,55 и 5,12% больных, соответственно (отношение риска 1,22 при 0,99 до 1,52; $p=0,06$). Следует отметить, что в подгруппе больных, которые перенесли

ИМ менее чем за год до включения в регистр, прием β -АБ по сравнению с его отсутствием приводил лишь к статистически значимому снижению дополнительного показателя (ОШ 0,77 при 95% ДИ от 0,64 до 0,92). Одна из причин таких результатов может быть обусловлена недостаточно эффективным влиянием приема β -АБ на растяжимость артерий.

В то же время следует отметить, что в ходе выполнения двойного слепого исследования были получены данные о том, что у больных с артериальной гипертензией (АГ) прием верапамила, трандолаприла или их сочетания в течение 180 дней приводит к статистически значимому увеличению растяжимости сонных артерий, брюшной аорты и плечевой артерии. Такое увеличение оставалось статистически значимым и по данным анализа, выполненного с учетом среднего снижения АД. Причем сочетанный прием верапамила и трандолаприла обуславливал более выраженное положительное влияние на жесткость артерий [10]. Таким образом, результаты этого исследования позволяют предположить обоснованность сочетанного приема верапамила и трандолаприла при лечении АГ, так как при этом достигается более выраженное снижение жесткости артерий, а уменьшение жесткости артерий, по-видимому, можно считать, если не достаточным, то необходимым условием влияния антигипертензивной терапии на прогноз. Кстати, следует напомнить о положительном влиянии приема трандолаприла (по 4 мг/сут) по сравнению с плацебо на скорость пульсовой волны, т.е. показателя, отражающего жесткость аорты, отмеченное и в ходе выполнении дополнительной части крупного рандомизированного исследования PEACE (Prevention of Events with Angiotensin Converting Enzyme inhibition) [11].

Данные об отрицательном влиянии снижения ЧСС на центральное давление в аорте

Существует распространенное мнение о том, что «кардиопротективное» действие β -АБ, по крайней мере, отчасти, обусловлено их способностью снижать ЧСС, а также о том, что чем в большей степени снижается ЧСС, тем более выражена эффективность применения β -АБ [12]. Однако долго оставалось неизвестным, насколько эффективность снижения ЧСС с помощью приема β -АБ распространяется и на больных АГ. В 2008 г. S. Vangalore и соавт. [12] опубликовали результаты мета-анализа, выполненного для оценки влияния снижения ЧСС с помощью применения β -АБ на риск развития осложнений ССЗ у больных АГ.

Для включения в анализ отбирали исследования, которые удовлетворяли следующим критериям: 1) РКИ, в которых сравнивалась тактика антигипертензивной терапии, основанная на приеме β -АБ, по сравнению с пре-

паратами других классов (включая плацебо) у больных АГ; 2) использование β -АБ в качестве антигипертензивных препаратов первого ряда; 3) продолжительность наблюдения за больными в течение не менее 1 года; 4) возможность оценить силу связи между ЧСС и частотой развития осложнений ССЗ.

В целом были найдены 22 РКИ, в ходе выполнения которых β -АБ применяли как препараты первого ряда, больных наблюдали не менее 1 года и оценивали частоту развития неблагоприятных клинических исходов, обусловленных осложнениями ССЗ. В мета-анализ были включены 9 из этих 22 РКИ, поскольку в них были приведены данные о ЧСС. В целом в 9 РКИ были включены 68220 больных АГ; из них 34096 (50%) были распределены в группы приема β -АБ, 3987 (6%) – в группы приема плацебо и 30 137 (44%) – в группы приема других антигипертензивных препаратов. В группах применения β -АБ атенолол принимали 26 527 (78%) больных, окспренолол – 3185 (9%) и пропранолол – 275 (1%); 4109 (12%) больных получали либо атенолол, либо метопролол, либо пиндолол. В группах сравнения плацебо принимали 3987 (12%) больных, блокаторы рецепторов ангиотензина II – 4605 (13%), диуретики – 3603 (11%) и антагонисты кальция – 21 929 (64%). Средний возраст больных, включенных в исследования, достигал 58 лет, а средняя продолжительность наблюдения за ними – 3,5 года. В группах приема β -АБ снижение исходного уровня систолического АД достигало 13,5% (со $166,2 \pm 14,6$ до $143,8 \pm 10,6$ мм рт. ст.; $p < 0,0001$), а диастолического АД – на 14,2% (со $100,4 \pm 6,8$ до $86,1 \pm 6,7$ мм рт. ст.; $p < 0,0001$). В группах сравнения отмечалось сходное среднее взвешенное снижение систолического АД на 13,1% (со $166,7 \pm 14,7$ до $144,9 \pm 17,3$ мм рт. ст.; $p < 0,0001$) и диастолического АД на 13,3% (со $100,4 \pm 7,3$ до $87,0 \pm 7,7$ мм рт. ст.; $p < 0,0001$). Не было выявлено статистически значимых различий между группами приема β -АБ и группами сравнения по достигнутым в конце наблюдения уровням систолического и диастолического АД. Однако применение β -АБ приводило к статистически значимому снижению на 12% ЧСС, в то время как в группах сравнения отмечалось статистически незначимое снижения ЧСС на 1%. Таким образом, в группах приема β -АБ в конце исследований ЧСС была на 12% меньше, чем в группах сравнения ($p < 0,0001$). Результаты анализа свидетельствовали о наличии статистически значимой обратной связи между ЧСС в конце исследований и риском смерти ($y = 3,5913 - 0,0375x$; $r = -0,6133$; $p = 0,00001$), что свидетельствовало об увеличении ОР смерти от осложнений ССЗ с уменьшением ЧСС за счет применения β -АБ в конце исследований. Результаты анализа свидетельствовали о наличии статистически значимой обратной связи между ЧСС в конце иссле-

дований и риском развития несмертельного ИМ ($y=0,8788 - 0,021x$; $r=-0,69348$; $p=0,00001$), так что ОР развития несмертельного ИМ увеличивался с уменьшением ЧСС в конце исследований. Результаты анализа графического представления результатов свидетельствовали также о наличии сходной обратной связи между достигнутым в конце исследования снижением ЧСС и риском развития несмертельного ИМ, указывая на то, что чем эффективнее было снижение ЧСС за счет применения β -АБ, тем в большей степени увеличивался риск развития несмертельного ИМ. Результаты анализа также свидетельствовали о наличии статистически значимой обратной связи между ЧСС в конце исследований и риском развития СН ($y=2,8788 - 0,0262x$; $r=-0,63368$; $p=0,00001$), что свидетельствовало об увеличении ОР развития СН с уменьшением ЧСС в конце исследований.

Снижение риска развития инсульта (о развитии такого исхода сообщалось в 8 РКИ) было сходным в группах приема β -АБ и группах сравнения (инсульт развивался у 2,8 и 2,3% больных соответственно; суммарное ОР=1,04 при 95% ДИ от 0,84 до 1,28; $p=0,746$). Результаты анализа свидетельствовали о наличии статистически незначимой обратной связи между ЧСС в конце исследований и риском развития инсульта ($y=2,095 - 0,0141x$; $r=-0,2011$; $p=0,0602$), что свидетельствовало о наличии тенденции к увеличению ОР развития инсульта с уменьшением ЧСС в конце исследований.

Общая смертность (о случаях смерти от любой причины сообщалось в 7 РКИ) снижалась примерно одинаково в группах приема β -АБ и группах плацебо (такой исход отмечался у 7,0 и 6,7% больных, соответственно; суммарное ОР=101 при 95% ДИ от 0,90 до 1,13; $p=0,870$). Результаты анализа свидетельствовали о наличии статистически значимой обратной связи между ЧСС в конце исследований и риском смерти от любой причины ($y=1,8336 - 0,0118x$; $r=-0,5112$; $p=0,0000001$), что свидетельствовало о статистически значимом увеличении риска смерти от любой причины с уменьшением ЧСС в конце исследований. Таким образом, в отличие от больных, перенесших ИМ, и больных с СН, у лиц с АГ снижение ЧСС, обусловленное приемом β -АБ, вероятно, по мнению авторов мета-анализа, приводит к увеличению риска развития осложнений ССЗ и смерти.

Данные о связи между ЧСС и риском развития осложнений в исследовании INVEST

Учитывая указанные ограничения применения β -АБ и ивабрадина для улучшения прогноза больных с ИБС в отсутствие систолической дисфункции ЛЖ, связанные с возможным неблагоприятным влиянием на прогноз при снижении ЧСС за счет таких препаратов,

вновь представляет интерес анализ данных, полученных в ходе выполнения исследования INVEST (INternational VErapamil SR/trandolapril Study). Напомним, что это исследование было посвящено сравнительной оценке эффективности применения верапамила SR и трандолаприла в виде комбинированного препарата и стандартной терапии, основанной на применении β -АБ атенолола при АГ и сопутствующей ИБС. Эффективность терапии оценивали с помощью основного комбинированного показателя частоты развития несмертельного инсульта, несмертельного ИМ и общей смертности, а также дополнительных показателей смертности от ССЗ, частоты развития несмертельного и смертельного инсульта, несмертельного и смертельного ИМ, а также приступов стенокардии, частоты госпитализаций по поводу ССЗ, общего самочувствия и достигнутого уровня АД.

Комбинированный показатель частоты развития несмертельного инсульта, несмертельного ИМ и общей смертности оказался примерно одинаковым в группах приема верапамила и трандолаприла и группе стандартной терапии – контроль (ОР=0,98; $p=0,62$). Развитие ССЗ отмечено примерно у 20% больных в каждой группе.

При анализе в подгруппах также не было выявлено различий в клинических исходах. Одинаковая эффективность двух подходов к антигипертензивной терапии была установлена как у больных, ранее перенесших ИМ, так и у больных без ИМ в анамнезе. В целом среди больных с застойной сердечной недостаточностью смертность оказалась в 3 раза выше, чем у больных без СН; однако между группами не было выявлено статистически значимых различий в смертности среди больных с СН.

В группе верапамила/трандолаприла по сравнению с контрольной группой отмечено снижение относительного риска развития сахарного диабета на 12% (при этом снижение абсолютного риска составило 1,5%).

В течение всего исследования между группами не было статистически значимых различий в степени снижения АД. В группе верапамила/трандолаприла систолическое и диастолическое АД в среднем снизилось на 18,6 и 9,9 мм. рт. ст., соответственно, а в контрольной группе – на 18,9 и 10,2 мм. рт. ст., соответственно. В целом более чем у 72% включенных в исследование больных удалось достичь уровня АД < 140/90 мм рт. ст. В обеих группах более чем у 90% больных с сахарным диабетом или заболеваниями почек удалось достичь уровня АД < 130/80 мм рт. ст.

Таким образом, был сделан вывод о том, что при АГ и сопутствующей ИБС терапия, основанная на применении антагониста кальция верапамила, снижает смертность, риск развития ИМ и инсульта в такой же

степени, как стандартная терапия, основанная на применении антигипертензивных препаратов других классов, и может применяться в качестве альтернативного лечения при непереносимости стандартной терапии.

В современном контексте представляют интерес результаты анализа, которые позволяют оценить связь между достигнутой в ходе выполнения исследования ЧСС и частотой развития неблагоприятных исходов.

Напомним, что прием ивабрадина по сравнению с плацебо сопровождался увеличением основного показателя в подгруппе больных со стенокардией II ФК или более (неблагоприятные исходы, включенные в основной показатель, при приеме ивабрадина и плацебо развились у 7,6 и 6,5% больных, соответственно; ОР 1,18 при 95% ДИ от 1,03 до 1,35; $p=0,02$). В целом прием ивабрадина по сравнению с плацебо сопровождался увеличением частоты развития брадикардии с клиническими проявлениями (7,9% против 1,2% больных, соответственно); брадикардии без клинических проявлений (11% против 1,3%, соответственно); фибрилляции предсердий (5,3% и 3,8%, соответственно), и фосфенов (5,4% и 0,5%, соответственно; $p<0,001$ для всех сравнений). В то же время в ходе выполнения исследования INVEST отмечалась статистически значимо меньшая частота развития брадикардии с клиническими проявлениями при использовании верапамила по сравнению с атенололом, которая достигала 0,66% и 1,26%, соответственно ($p<0,001$) [13]. Несмотря на несколько более выраженное снижение ЧСС в группе атенолола по сравнению с группой верапамила (до 69,2 и 72,8 уд/мин, соответственно), через 24 мес средняя частота приступов стенокардии была значимо меньше в группе верапамила по сравнению с группой атенолола (соответственно $0,77\pm 1,31$ и $0,88\pm 1,62$ приступов в нед; $p=0,02$). Следует также отметить, что наименьший риск развития осложнений в группе атенолола и группе верапамила отмечался при ЧСС 51 и 62 уд/мин, соответственно. Учитывая данные, полученные в ходе выполнения исследования SIGNIFY, очевидно, что максимальное уменьшение числа приступов стенокардии при меньшем снижении ЧСС обеспечивает большую безопасность терапии. В ходе выполнения вторичного анализа данных об участниках исследования INVEST в подгруппе больных с исходной ЧСС более 85 уд/мин ($n=3152$) была отмечена J-образная зависимость между ЧСС и частотой развития неблагоприятных исходов [14].

Обоснованность применения β -адреноблокаторов у больных с артериальной гипертензией и синусовой тахикардией

Повышенная ЧСС в покое относится к важным и независимым прогностическим факторам риска смерти

от любой причины и смерти от осложнений ССЗ как у мужчин и женщин в общей популяции, так и у больных с различными ССЗ, включая АГ [1, 15]. Многие врачи рассматривают высокую ЧСС в покое как нежелательный фактор, а в некоторых рекомендациях по лечению АГ указывается на целесообразность применения β -АБ в качестве препаратов первого ряда у больных с «повышенным тонусом симпатического отдела вегетативной нервной системы» или относительной тахикардией [1, 16-19]. До настоящего времени отсутствуют результаты клинических испытаний, которые бы подтвердили или опровергли предпочтительность такого подхода к лечению больных АГ по сравнению с применением других лекарственных средств, которые не снижают ЧСС. В ходе выполнения исследования ASCOT-BPLA (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial—Blood Pressure Lowering Arm) более 19000 больных АГ в отсутствие выявляемой ранее или при включении в исследование ишемической болезни сердца (ИБС) распределяли в группы терапии, основанной на применении амлодипина или атенолола [20]. Таким образом, база данных о больных, включенных в это исследование, позволяет проверить гипотезу о том, что в целом доказанная эффективность применения терапии, основанной на использовании амлодипина, будет уменьшаться в подгруппе больных с исходно повышенной ЧСС.

Влияние исходной частоты сердечных сокращений на эффективность применения антигипертензивной терапии для профилактики осложнений сердечно-сосудистых заболеваний оценивали в ходе выполнения вторичного анализа данных о больных, включенных в исследование ASCOT (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial) [21].

Из 19257 больных, включенных в исследование ASCOT-BPLA, 12 759 исходно не принимали антигипертензивные препараты, снижающие ЧСС, и данные о них были включены в анализ. Демографические характеристики, критерии включения, результаты лабораторных анализов, уровни АД, данные анамнеза и применяемая до начала исследования терапия были сходными у больных, данные о которых были включены в анализ, и в целом у больных, которые были включены в исследование ASCOT-BPLA. Более того, в подгруппе больных, данные о которых были включены в анализ, исходные характеристики существенно не различались у больных, применявших в соответствии с результатами рандомизации атенолол или амлодипин. Небольшие, но отчетливые, различия между больными, данные о которых были включены в анализ, и в целом между участниками исследования ASCOT-BPLA, например, по исходной концентрации триглицеридов в крови и ЧСС были обусловлены тем, что в анализ не включали больных, которые принимали

β-АБ до включения в исследование. В анализируемой группе преобладали мужчины и представители европеоидной расы (77 и 95% больных, соответственно), средний возраст их достигал 63 лет, СД отмечался примерно у 25% больных, а курили около 30% больных. Почти 25% больных до включения в исследование не принимали антигипертензивные препараты, средний уровень АД достигал 165/95 мм рт.ст., а ЧСС – 74 уд/мин.

В конце исследования в группе атенолола и группе амлодипина исходная ЧСС снижалась в среднем на $12,0 \pm 13,7$ и $1,3 \pm 12,1$ уд/мин, соответственно. Применение атенолола сопровождалось снижением ЧСС в ходе выполнения исследования независимо от исходной ЧСС, в то время как при использовании амлодипина ЧСС увеличивалась в подгруппе больных, у которых ЧСС соответствовала нижнему терцилю этого показателя; снижалась в подгруппе больных, у которых ЧСС соответствовала верхнему терцилю, и в основном не менялась у остальных.

Результаты регрессионного анализа Кокса свидетельствовали о том, что исходная ЧСС не была прогностическим фактором общей частоты развития осложнений сердечно-сосудистых заболеваний и выполненных вмешательств, частоты развития несмертельного ИМ или смертельной ИБС, а также общей частоты развития инсультов как по данным однофакторного, так и многофакторного анализа, выполненного с учетом всех исходных прогностических факторов, но с исключением данных о больных, у которых отсутствовали исходные значения анализируемых показателей. Напротив, распределение в группу амлодипина сопровождалось выраженным снижением всех трех показателей по данным как однофакторного, так и многофакторного анализа, хотя выраженность такого снижения частоты развития осложнений ИБС не достигала уровня статистической значимости.

В ходе выполнения анализа не было получено данных о том, что повышенная ЧСС снижает эффективность терапии, основанной на приеме амлодипина, по сравнению с терапией, основанной на приеме атенолола, по всем трем показателям по данным как однофакторного, так и многофакторного анализа, выполненного с использованием данных о ЧСС в качестве непрерывных показателей. Точно так же при использовании модели, включавшей 5 категорий исходной ЧСС с интервалами 10 уд/мин, не было отмечено отчетливого уменьшения выраженности преимуществ влияния амлодипина по сравнению с атенололом в целом на общую частоту развития неблагоприятных клинических исходов при более высокой исходной ЧСС. Более того, нестандартизованные отношения риска для развития каждого из 3-х показа-

телей при использовании амлодипина или атенолола не изменялись при выполнении анализа с учетом категорий исходной ЧСС. Примерно одинаковые результаты были получены и в ходе выполнения анализа в подгруппах больных, у которых исходная ЧСС соответствовала определенным терцилям этого показателя.

Таким образом, результаты вторичного анализа данных об участниках исследования ASCOT-BPLA свидетельствовали об отсутствии уменьшения преимуществ применения терапии, основанной на приеме амлодипина, по сравнению с терапией, основанной на приеме атенолола, при более высокой исходной ЧСС у больных АГ, не осложненной ИБС. Полученные результаты могут свидетельствовать о том, что у больных АГ со сходными характеристиками, но в отсутствие в анамнезе или в настоящее время ИБС, более высокая исходная ЧСС не может считаться показанием к предпочтительному использованию терапии, основанной на приеме β-АБ.

В связи с этим следует напомнить о результатах анализа влияния ЧСС на частоту развития неблагоприятных клинических исходов у больных с ИБС и АГ, которые принимали атенолол или верапамил в ходе выполнения исследования INVEST (International Verapamil-Trandolapril Study) [13]. Хотя исходная ЧСС и ЧСС, достигнутая на фоне применяемой терапии, у таких больных с высоким риском развития осложнений была прогностическим фактором развития осложнений ССЗ, более выраженное снижение ЧСС при использовании атенолола по сравнению с верапамилем не сопровождалось менее высокой частотой развития осложнений ССЗ. Следовательно, такие результаты позволяют предположить, что более выраженное снижение ЧСС за счет приема β-АБ у больных с АГ и стабильным течением ИБС не позволяет получить дополнительную клиническую эффективность.

Заключение

Имеющиеся на сегодняшний день данные позволяют предположить, что при лечении больных с АГ и ИБС в отсутствие СН и систолической дисфункции ЛЖ и/или недавно перенесенного ИМ, использование недигидропиридинового антагониста кальция верапамила, в том числе и в виде комбинации с трандолаприлом (препарат Тарка), может иметь преимущества в связи с достижением достаточного противоишемического эффекта при меньшем влиянии на ЧСС. В связи с новыми данными такой подход представляется более обоснованным и безопасным при лечении больных со стабильным течением ИБС по сравнению со стандартным подходом, при котором основное внимание уделяется только снижению ЧСС.

Благодарности

Автор выражает благодарность компании Эбботт Лэбораториз за помощь при размещении статьи в журнале (оплата публикационного взноса). Сотрудники медицинского отдела Эбботт имели возможность ознакомиться с текстом статьи и сделать свои комментарии. Однако, все решения по окончательному тексту статьи принимались только автором.

Литература

1. Fox K., Borer J.S., Camm A.J., et al. Resting heart rate in cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 823-30.
2. Fox K.M., Ferrari R. Heart rate: a forgotten link in coronary artery disease? *Nat Rev Cardiol* 2011;8: 369-79.
3. 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;26:967-74.
4. Kannel W.B., Kannel C., Paffenbarger R.S.J.R. Jr, Cupples L.A. Heart rate and cardiovascular mortality: the Framingham Study. *Am Heart J* 1987;113:1489-94.
5. Böhm 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 randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2010;376:886-94.
6. Fox K., Ford I., Steg P.G., et al. Ivabradine in stable coronary artery disease with outclinical heart failure. *N Engl J Med* 2014;371:1091-9.
7. Dargie H.J. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomized trial. *Lancet* 2001;357:1385-1390.
8. Chen J., Radford M.J., Wang Y., et al. Are β -blockers effective in elderly patients who undergo coronary revascularization after acute myocardial infarction? *Arch Intern Med* 2000;160:947-52.
9. Kramer J.M., Hammill B., Anstrom K.J., et al. National evaluation of adherence to beta-blocker therapy for 1 year after acute myocardial infarction in patients with commercial health insurance. *Am Heart J* 2006;152:454, e1-e8.
10. Topouchian J., Asmar R., Sayegh F., et al. Changes in Arterial Structure and Function Under Trandolapril-Verapamil Combination in Hypertension. *Stroke* 1999;30:1056-64.
11. Mitchell G.F., Dunlap M.E., Warnica W., et al. Long-Term Trandolapril Treatment Is Associated With Reduced Aortic Stiffness. The Prevention of Events With Angiotensin-Converting Enzyme Inhibition Hemodynamic Substudy. *Hypertension* 2007;49:1271-7.
12. Bangalore S., Sawhney S., Messerli F.H. Relation of beta-blocker-induced heart rate lowering and cardioprotection in hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:1482-9.
13. Pepine C.J., Handberg E.M., Cooper-DeHoff R.M., et al. A calcium antagonist vs a non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease. The International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST): a randomized controlled trial. *JAMA* 2003;290:2805-2816.
14. 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;29:1327-34.
15. Cook S., Togni M., Schaub M.C., et al. High heart rate: a cardiovascular risk factor? *Eur Heart J* 2006;27:2387-293.
16. National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Hypertension: Management of Hypertension in Adults in Primary Care: Partial Update. NICE Clinical Guideline. London: Royal College of Physicians; 2006.
17. Palatini P., Benetos A., Julius S. Impact of increased heart rate on clinical outcomes in hypertension: implications for antihypertensive drug therapy. *Drugs* 2006;66:133-144.
18. Mancia G., DeBacker G., Dominiczak A., et al. 2007 ESH-ESC practice guidelines for the management of arterial hypertension. ESH-ESC Task Force on the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens* 2007;25:1751-1162.
19. Rosendorff C., Black H.R., Cannon C.P., et al. Treatment of hypertension in the prevention and management of ischemic heart disease: a scientific statement from the American Heart Association Council for High Blood Pressure Research and the Council on Clinical Cardiology and Epidemiology and Prevention. *Circulation* 2007;115:2761-88.
20. Dahlof B., Sever P.S., Poulter N.R., et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding endroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Arm (ASCOT-BPLA): a multicenter randomized controlled trial. *Lancet* 2005;366:895-906.
21. Poulter N.R., J.E. Dobson, Sever P.S., et al. Baseline Heart Rate, Antihypertensive Treatment, and Prevention of Cardiovascular Outcomes in ASCOT (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial). *J Am Coll Cardiol* 2009;54:1154-61.

Поступила: 05.12.2014
Принята в печать: 06.12.2014