

Снижение частоты сердечных сокращений как терапевтическая цель: фокус на первичную профилактику

Орлова Я.А.^{1*}, Макарова Г.В.², Михайлов Г.В.¹, Агеев Ф.Т.¹

¹НИИ кардиологии им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК; ²Центральная поликлиника ФСБ РФ. Москва, Россия

В последнее время появились сообщения о наличии прямой связи частоты сердечных сокращений (ЧСС) с прогнозом в самых различных популяциях, включающих людей пожилого возраста, больных артериальной гипертензией, инфарктом миокарда, пациентов после стентирования коронарных артерий, лиц с избыточной массой тела и даже у молодых людей из группы низкого кардиоваскулярного риска. ЧСС стала рассматриваться в качестве еще одного независимого фактора риска (ФР) развития заболеваний сердечно-сосудистой системы. Однако, пока имеются подтверждения, что медикаментозное снижение ЧСС приводит к улучшению прогноза только

у больных ишемической болезнью сердца и с хронической сердечной недостаточностью. В отношении пациентов без сердечно-сосудистых заболеваний ситуацию трактуют неоднозначно. В представленном обзоре обсуждаются возможности использования различных типов ритмурежающей терапии в рамках первичной профилактики.

Ключевые слова: частота сердечных сокращений, первичная профилактика, β -адреноблокаторы, прогноз.

Поступила 13/12-2011

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2012; 11(1): 89-95

Heart rate reduction as a therapeutic goal: focus on primary prevention

Orlova Yu.A.^{1*}, Makarova G.V.², Mikhailova G.V.¹, Ageev F.T.¹

¹A.L. Myasnikov Research Institute of Cardiology, Russian Cardiology Scientific and Clinical Complex; ²Central Polyclinic, Federal Security Service. Moscow, Russia

Recently published studies have demonstrated a direct link between heart rate (HR) and prognosis across various populations and clinical groups, including elderly people, patients with arterial hypertension, myocardial infarction, and coronary artery stenting, overweight patients, or even young people with relatively low cardiovascular risk levels. HR is considered as an additional independent risk factor (RF) of cardiovascular disease (CVD). However, thus far, pharmaceutical HR reduction has been

demonstrated to improve prognosis only in patients with coronary heart disease or chronic heart failure. The results in CVD-free patients have been contradictory. The review discusses the potential of different HR-reducing therapeutic regimens, as a part of primary CVD prevention.

Key words: Heart rate, primary prevention, β -adrenoblockers, prognosis.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2012; 11(1): 89-95

В настоящее время известно о наличии прямой связи частоты сердечных сокращений (ЧСС) с прогнозом в самых различных популяциях, включающих людей пожилого возраста, больных артериальной гипертензией (АГ), инфарктом миокарда (ИМ), пациентов после стентирования коронарных артерий (КА), лиц с избыточной массой тела (ИЗМТ) и даже у молодых людей из группы низкого кардиоваскулярного риска [1-4]. Более того, величина ЧСС стала рассматриваться в качестве еще одного независимого фактора риска (ФР) развития заболеваний сердечно-сосудистой системы. В течение последних десятилетий опубликовано более десятка эпидемиологических исследований, проведенных в различных странах и регионах мира, которые подтверждают, что увеличение ЧСС в состоянии покоя является независимым ФР развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и смерти [5-7]. Был проведен анализ влияния частоты пульса на смертность от ССЗ и общую смертность (ОС) в выборке российских мужчин и женщин [8]. Всего были включены в анализ 10109 мужчин и 4668 женщин в возрасте ≥ 35 лет. Наблюдение за смертностью составило в среднем 18 и 16 лет, соответственно. Результаты анализа показали, что даже после коррекции на все учтенные факторы, лица

с ЧСС > 80 уд/мин имели достоверно более высокий риск как ОС (отношение рисков (ОР) 1,29, 95 % ДИ=1,17-1,41 и ОР 1,30, 95 % ДИ=1,05-1,61, соответственно для мужчин и женщин), так и сердечно-сосудистой смертности (ОР 1,31, 95 % ДИ=1,15-1,50 и ОР 1,63, 95 % ДИ=1,19-2,34), по сравнению с теми, кто имел ЧСС < 60 уд/мин. При сравнении выживаемости мужчин оказалось, что лица с ЧСС > 80 уд/мин живут на 7 лет меньше, чем с ЧСС < 60 уд/мин. Аналогичный показатель для женщин составил 3,2 года. Связь между ЧСС и смертностью была особенно сильна при ЧСС > 80 уд/мин.

Несмотря на то, что определение ЧСС является неотъемлемой частью обычной клинической практики, частота пульса далеко не всегда рассматривается врачами как ФР будущих сердечно-сосудистых катастроф. Обычно ЧСС принимают во внимание при токсическом зобе, при диагностике приобретенных и врожденных пороков сердца. ЧСС представляется врачам важным параметром при фибрилляции и трепетании предсердий (ФП и ТП) и иных эктопических аритмиях (наджелудочковой и желудочковой пароксизмальных тахикардиях). Не сомневаясь в значении ЧСС в перечисленных ситуациях, нельзя не учитывать того, что ЧСС является

©Коллектив авторов, 2012

e-mail: orlova@cardio.ru

Тел.: (495) 414-69-70,

факс: (495) 414-66-12

[¹Орлова Я.А. (*контактное лицо) – заведующая консультативно-поликлиническим отделением, ²Макарова Г.В. – начальник кардиологического отделения, ¹Михайлов Г.В. – аспирант НДО, ¹Агеев Ф.Т. – руководитель НДО].

фактором, ухудшающим качество жизни (КЖ) и определяющим негативный прогноз у других категорий пациентов, обращающихся за медицинской помощью к терапевтам и кардиологам. В первую очередь это, безусловно, касается больных, страдающих ишемической болезнью сердца (ИБС) и хронической сердечной недостаточностью (ХСН).

У больных ИБС прямая зависимость между ЧСС в состоянии покоя и количеством развивающихся в дальнейшем сердечно-сосудистых катастроф была продемонстрирована в исследовании CASS (Coronary Artery Surgery Study) с участием 24913 пациентов, наблюдавшихся в среднем ~ 14 лет. Наибольшими риском смерти и частотой госпитализаций по сердечно-сосудистым причинам характеризовались пациенты с ЧСС > 77 уд/мин. Высокая ЧСС оказалась также независимым предиктором первой (от начала наблюдения) госпитализации по поводу ХСН [9]. ЧСС ≥ 75 уд/мин была ассоциирована с неблагоприятным прогнозом больных ИБС в исследовании GISSI-Prevenzione (Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico — Prevenzione) [10]. По результатам исследования BEAUTIFUL (Morbidity-mortality Evaluation of the I_f inhibitor ivabradine in patients with coronary disease and left ventricular dysfunction) [11] ЧСС ≥ 70 уд/мин является независимым предиктором развития ОИМ и других сердечно-сосудистых осложнений (ССО) у этой категории пациентов.

При ХСН было показано, что ЧСС > 100 уд/мин теряет компенсаторный характер и должна расцениваться как предиктор декомпенсации сердечной деятельности в ближайшие сроки [12]. Связь увеличения ЧСС в покое с выживаемостью и количеством госпитализаций по поводу декомпенсации ХСН была подтверждена в исследовании CIBIS II (Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II) [13] и других исследованиях [14,15].

Некоторые авторы рассматривают ЧСС только маркером прогноза, отражающим степень (ст.) активации симпатoadреналовой системы (САС) [7,16]. В пользу такого предположения свидетельствует тот факт, что при введении поправок на “классические” ФР в большинстве эпидемиологических исследований ЧСС сохраняла значимую связь преимущественно с внезапной (аритмической) смертностью (ВС), которая в свою очередь строго ассоциирована с нарушениями вегетативной нервной системы (ВНС) [5,6]. Действительно, причинно-следственная связь дисбаланса ВНС с развитием ССО подтверждается положительными результатами целого ряда экспериментальных работ [17–19] и клинических исследований с β -адреноблокаторами (β -АБ) [20–22]. Об “утраченной выгоде” от назначения β -АБ свидетельствуют данные крупного исследования “Объединенный сердечно-сосудистый проект” (Cooperative Cardiovascular Project), в котором анализировали медицинскую документацию > 200 тыс. больных, перенесших ИМ. В нем было показано, что даже если β -АБ назначали больным с относительными противопоказаниями к их использованию, то это приводило к снижению смертности по сравнению с такими же больными, которым эти препараты не назначали [23].

Однако существует и другая гипотеза — ЧСС обладает дополнительным собственным, не связанным с ВНС влиянием на прогноз пациентов с ССЗ. Частота сердечного ритма является ключевым фактором, определяющим потребление кислорода миокардом, а снижение этого

показателя, как известно, повышает ишемический порог [24]. Помимо этого, ЧСС определяет время диастолического наполнения желудочков. Кровоснабжение миокарда происходит во время диастолы и увеличение ее продолжительности приводит к повышению коронарной перфузии [25]. Есть данные, что учащение сердечного ритма, за счет формирования неблагоприятного гемодинамического профиля, может увеличивать вероятность разрыва атеросклеротической бляшки (АБ) [26]. В последние годы накопилось значительное число доказательств прямого влияния ЧСС на прогрессирование коронарного атеросклероза [27–31]. Наблюдали ассоциацию минимальной или средней частоты пульса при суточном мониторировании с общей тяжестью коронарного атеросклероза у молодых больных, и эта связь была независимой от классических ФР [29,30]. В экспериментальных исследованиях на приматах было показано, что кормление обезьян насыщенными жирными кислотами приводило к повышению ЧСС и в 2 раза более интенсивному развитию атеросклероза по сравнению с животными с низкой ЧСС [28]. В Tromso Study изучалась связь между ЧСС и содержанием холестерина (ХС) в плазме у > 19 тыс. женщин и мужчин в возрасте 12–59 лет [32]. У лиц обоего пола было обнаружено, что соответственно росту ЧСС прогрессировало увеличение уровня общего ХС (ОХ), ХС липопротеинов низкой плотности (ЛНП) и триглицеридов (ТГ) и снижение липопротеинов высокой плотности (ЛВП). Авторы исследования предположили, что наблюдаемое соотношение между ЧСС и уровнем липидов может зависеть от нейроэндокринных факторов, влияющих и на функцию сердечно-сосудистой системы и на метаболизм липидов. Однако есть и другие гипотезы, основанные на выявлении взаимосвязи ЧСС и артериосклероза. Как известно, само повышение артериальной ригидности является предиктором ССЗ и смертности при различных заболеваниях и в общей популяции [33–37]. У животных с гиперлипидемией, индуцированной холестерин-содержащей диетой, повышается жесткость магистральных сосудов [38], а снижение уровня липидов крови приводит к уменьшению их ригидности [39]. Большинство результатов популяционных исследований, несмотря на отсутствие полного согласия, свидетельствуют о наличии прямой связи жесткости артерий с уровнем ОХС, ТГ и ЛНП и обратной связи с ЛВП [40,41]. Таким образом, есть основания полагать, что повышение уровня липидов может влиять на скорость сердечного ритма через повышение жесткости артерий, т. е. увеличение скорости пульсовой волны (СПВ) может способствовать росту ЧСС. Неоднородная эластичность сосудистого русла и наличие разветвлений артерий способствует формированию отраженных пульсовых волн (ПВ). Распространяясь ретроградно, они могут усиливать или гасить антероградные волны. Нарушение растяжимости сосудистого русла приводит к увеличению импеданса (периферическое сопротивление для пульсирующего потока) и возрастанию уровня работы, которую сердце должно совершить, чтобы продвигать кровь по сосудистой системе. Компенсаторный рост ЧСС уменьшает импеданс и дополнительную нагрузку на сердце по преодолению периферического сопротивления [42]. Этот механизм может частично объяснить положительную связь между артериосклерозом и ЧСС. С другой стороны, само увеличение ЧСС может способствовать прогрессированию артериальной жесткости. Структура сосудистой стенки является упруго-вязкой,

т. е. ее сопротивление деформации (жесткость) растет при увеличении скорости деформации (ускорение сердечного ритма) [43]. Однако связь увеличения СПВ параллельно увеличению ЧСС продемонстрирована не только в “одномоментных” популяционных исследованиях [44,45], но и при длительном наблюдении за больными. Было показано, что у пациентов с ЧСС < 60 уд/мин ежегодный прирост СПВ был в 2 раза меньше, чем у больных с ЧСС > 75 уд/мин. Эта разница была еще более выражена у больных АГ — 4,9 см/с/год vs 29,0 см/с/год [46]. Согласно собственным данным, ЧСС также вошла в число параметров, детерминирующих артериальную жесткость [47]. Связующим звеном между ЧСС и состоянием магистральных артерий могут являться нарушение функции эндотелия и окислительный стресс [48–50]. В настоящее время есть достаточно оснований считать, что нарастание ригидности артерий и увеличение ЧСС оказывают взаимное потенцирующее влияние и синергично усиливают негативное воздействие на кислородный баланс миокарда, реализуя, таким образом, свой вклад в развитие ССО.

Гипотеза “ВНС-независимого” влияния ЧСС на развитие ССО теоретически может быть проверена при использовании ритмурежающих препаратов, не обладающих влиянием на симпатическую активность. Недигидропериодиновые антагонисты кальция (АК) не используются у пациентов с ХСН, т. к. они могут усугублять последнюю и ухудшать выживание таких больных [51,52]. При этом у пациентов с ИБС и АГ они продемонстрировали не менее выраженное положительное влияние на прогноз, чем β-АБ [53,54]. Надо отметить, что полного параллелизма между снижением ЧСС и улучшением прогноза больных ИБС и АГ не было. В исследовании INVEST (International Verapamil SR/Trandolapril study) [55] через 24 мес. лечения атенолол показал более выраженный хронотропный эффект чем верапамил — 69,2 vs 72,8 уд/мин ($p < 0,001$), при этом снижение риска развития осложнений было идентичным — на верапамиле на 9,67 % (35/1000 пациенто-лет) vs 9,88 % на атенололе (36/1000 пациенто-лет), 95 % ДИ=0,90–1,06 ($p = 0,62$). Однако в экспериментальных и клинических исследованиях [56–58] показано, что АК также оказывают существенное влияние на ВНС и имеют другие системные эффекты, т. е. не могут служить оптимальной моделью для оценки сепаратного влияния ЧСС на прогноз. Только появление нового препарата ивабрадина, блокатора ионных I_f -токов пейсмекерных клеток синоатриального узла [59], обладающего прямым ритмурежающим действием и не имеющего гемодинамических и нейрогуморальных эффектов, дало шанс оценить самостоятельное влияние ЧСС на ССЗ и смертность. Существенным аргументом в пользу “ВНС-независимого” влияния ЧСС на прогноз могут рассматриваться результаты исследований BEAUTIFUL [11] и SHIFT (Systolic Heart Failure treatment with I_f inhibitor Ivabradine Trial) [14]. Прямое урежение сердечного ритма в группе с ЧСС > 70 уд/мин привело к снижению коронарных событий у больных ИБС на 22 % ($p = 0,023$), фатальных и нефатальных ОИМ на 36 % ($p = 0,001$) и коронарных реваскуляризаций на 30 % ($p = 0,016$) [60]. В результате добавления ивабрадина к стандартной терапии больных ХСН первичная конечная точка, включавшая сердечно-сосудистую смерть и госпитализацию по поводу СН, снизилась на 18 % ($p < 0,0001$), смертность от ХСН на 26 % ($p = 0,014$) [14]. Справедливости ради следует указать, что, несмотря на значимое снижение ЧСС, ни в одном из этих исследований не было получено досто-

верного влияния ивабрадина на ОС и сердечно-сосудистую смертность, в отличие от близких по дизайну исследований с β-АБ [13,61–63]. Вероятно, стратегия “прямого урежения ритма” вместе с приобретенными преимуществами в отношении побочных эффектов (ПЭ), уступает β-АБ по эффективности влияния на сердечно-сосудистую и ОС, за счет отсутствия балансирующего действия на ВНС. В исследовании INITIATIVE (INternational Trial of the AnTi-anginal effects of Ivabradine compared to atenolol) ивабрадин показал себя не хуже (“noninferior”) одного из наименее эффективных β-АБ атенолола [64]. Однако надо заметить, что и в исследовании BEAUTIFUL и в исследовании SHIFT ивабрадин назначали не в альтернативу β-АБ, а в дополнение к ним.

В настоящее время не вызывает сомнений, что снижение ЧСС приводит к улучшению прогноза пациентов с ИБС и ХСН [11,13,14,21,60,63]. Однако в отношении пациентов без ССЗ ситуация трактуется неоднозначно.

В рамках Фремингемского исследования был выполнен анализ влияния увеличения ЧСС на смертность у 4530 больных АГ. Длительность наблюдения достигала 36 лет. Было отмечено, что увеличение ЧСС на каждые 10 уд/мин сопровождается увеличением сердечно-сосудистой смертности в 1,68 и в 1,70 раза у женщин и мужчин, соответственно (95 % ДИ=1,08–2,67), повышение ОС в этом случае составило 2,14 и 2,18 раза у женщин и мужчин, соответственно (95 % ДИ=1,59–2,88) [65]. Близкие результаты были получены и в других исследованиях на популяции пациентов с АГ [66]. Но сама по себе связь повышения какого-либо параметра с прогнозом автоматически не означает, что его снижение приведет к уменьшению риска развития ССО.

В различных исследованиях были получены данные о том, что физические тренировки (ФТ) способствуют урежению сердечного ритма, снижению активности ВНС и улучшению прогноза [67–69], однако убедительные свидетельства снижения смертности у пациентов без ССЗ на фоне медикаментозного уменьшения ЧСС к настоящему времени не получены.

Ретроспективное когортное исследование, включившее 5977 пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) > 50 лет, показало, что применение β-АБ у этой категории пациентов снижает ОС на 22 % (ОР=0,78; 95 % ДИ=0,67–0,92) независимо от наличия у них ССЗ и приема других сердечно-сосудистых препаратов [70]. Надо отметить, что в этом исследовании 88 % пациентов получали кардиоселективные β-АБ. Однако анализ связи выживаемости пациентов с динамикой ЧСС на фоне терапии в этой работе не представлен.

Противоположные данные получены в ряде исследований на популяции с АГ. В мета-анализе в 2004г с участием 6825 пациентов было показано, что атенолол в сравнении с плацебо не уменьшал риск ОС и сердечно-сосудистой смертности, несмотря на то, что в группе β-АБ имело место достоверное снижение АД и ЧСС [71]. В продолжении этого исследования атенолол сравнивался с другими антигипертензивными препаратами (АГП) ($n = 17671$). ОС была достоверно выше на атенололе и имела тенденция к росту сердечно-сосудистой смертности.

В мета-анализе, опубликованном в 2005г, был выполнен отдельный анализ влияния на развитие ССО для атенолола и других β-АБ [72]. Наиболее очевидные различия в сравнении с другими АГП по риску инсульта (МИ) продемонстрированы для атенолола — 26 %; 95 % ДИ 15–38 %

($p < 0,0001$) ($n = 56301$); для β -АБ в смешанных испытаниях различия были в 3 раза менее выраженные и статистически незначимые — 9 %; 95 % ДИ = 2–21 % ($p = 0,13$) ($n = 33971$). В подгруппе пациентов, принимающих только другие β -АБ (не атенолол) ($n = 9004$), случаев МИ зарегистрировано недостаточно для статистических выводов.

При анализе причин более низкой эффективности β -АБ, по сравнению с другими АГП, большинство авторов [72–74] называют их неполный гемодинамический эффект: снижение, главным образом, периферического АД при недостаточном воздействии на центральное кровообращение; менее выраженное влияние на жесткость магистральных сосудов и, как следствие, гипертрофию левого желудочка (ГЛЖ).

Связь параметров аортальной гемодинамики с развитием ССО и негативное влияние атенолола на уровень центрального давления получили подтверждение в исследовании SAFE (Conduit Artery Function Evaluation) [75]. На фоне терапии “амлодипин+периндоприл” было обнаружено достоверное снижение комбинированной конечной точки (все сердечно-сосудистые события, процедуры реваскуляризации и развитие почечной недостаточности) на 16 % более выраженное, чем в группе “атенолол+бендрофлуметиазид”. При этом наибольший вклад в формирование этого различия внесли показатели центрального давления. Анализ формы ПВ показал, что в группе “атенолол + бендрофлуметиазид” амплитуда отраженной ПВ и соответственно индекс аугментации (ИА) были значительно выше, чем у больных, получавших амлодипин и периндоприл. Одной из причин возникновения такого феномена авторы исследования называют непропорциональное удлинение фаз сердечного цикла на фоне урежения ритма и, как следствие, смещение отраженной волны из диастолы, в позднюю систолу. Кроме того, раннее возвращение ретроградной волны, увеличивающее центральное давление в аорте и гемодинамическая нагрузка на органы-мишени, было обусловлено более близким к сердцу расположением “точек отражения” из-за сохранения высокого периферического сосудистого сопротивления в группе атенолол+диуретик. Последний факт дал основание предполагать, что другие β -АБ, обладающие дополнительными вазодилатирующими свойствами, не будут оказывать негативного влияния на центральное давление. В прямом сравнительном исследовании “head-to-head” с другим представителем этой группы — дилевалолом [76], был выявлен негативный эффект атенолола на показатели центрального давления, при сходном снижении ЧСС и АД на плечевой артерии. Подобные данные получены при ретроспективном анализе влияния атенолола и β -АБ с вазодилатирующим действием (небиволол+карведилол) на давление в аорте и ИА у больных АГ [77]. Показано, что при одинаковом снижении АД на плечевой артерии, небиволол (Небилет®, Берлин-Хеми АГ/Менарини Групп, Германия) в большей степени снижал центральное АД с 51 ± 2 до 35 ± 2 мм рт.ст., ($p < 0,01$) в сравнении с атенололом с 54 ± 3 до 43 ± 3 мм рт.ст., ($p < 0,05$), при этом только небиволол достоверно снижал ИА (рисунок 1). Выявленные преимущества небиволола авторы связывают с его дилатирующим действием на мелкие сосуды, опосредованное через повышение локального синтеза NO [78].

Учитывая то обстоятельство, что подавляющее большинство негативных данных относительно использования β -АБ в рамках первичной профилактики получено в исследованиях с атенололом, необходимо рассмотреть межклассовые различия β -АБ и в отношении их влияния на эластич-

ность магистральных сосудов. В частности, высказано предположение [73], что отсутствие у атенолола механизма прямого воздействия на жесткость артерий может быть причиной его меньшего влияния на сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность в сравнении с лозартаном в исследовании LIFE (Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension) [79] и отсутствии преимуществ перед плацебо в исследовании MRC (Medical Research Council) [80]. Однако атенолол проиграл и в сравнительных исследованиях с представителями своего класса. В исследовании на животных было показано [73], что внутриапериартеральная инфузия небиволола снижает СПВ в подвздошной артерии на 6 ± 3 % ($p < 0,001$) при неизменном срАД (-1 ± 3 мм рт.ст. ($p = 0,1$)). В той же ситуации атенолол приводил к значимому уменьшению срАД (-5 ± 3 мм рт.ст. ($p < 0,01$)), не оказывая значимого влияния на СПВ ($p = 0,11$). Разницы в динамике ЧСС между препаратами не было. Подтверждением эндотелий-зависимого механизма влияния небиволола на артериальную жесткость было ослабление его воздействия на СПВ при параллельном введении ингибитора NO-синтазы N^G-мометил-L-аргинина ($p = 0,003$).

Подводя итоги вышесказанному, приняв во внимание данные мета-анализов [71,72] и отдельных исследований [81,82], необходимо констатировать, что подавляющее большинство негативных данных относительно использования β -АБ в рамках первичной профилактики ССО получено именно при применении атенолола. Известные различия между β -АБ не позволяют переносить результаты работ, полученные с атенололом на другие препараты этой группы. Основными свойствами, ответственными за внутриклассовые различия между β -АБ, при равном воздействии на ЧСС и периферическое АД, могут являться их неодинаковое влияние на параметры аортальной гемодинамики и жесткость магистральных сосудов. Есть достаточно доказательств того факта, что эффективность и безопасность селективных β_1 -АБ с дополнительными вазодилатирующими свойствами может быть существенно выше, чем у атенолола [76,83]. Именно эти положения закреплены в российских рекомендациях по лечению АГ [84,85].

Говоря о ритмурежающих АК, надо отметить, что имеются немногочисленные данные об их влиянии на артериальную жесткость и показатели центрального давления. В исследовании [86] верапамил приводил к достоверному снижению СПВ и центрального систолического давления. Данные о его влиянии на ключевой параметр аортальной гемодинамики — ИА — в литературе отсутствуют. В 2010г в Br Med J было опубликовано исследование ($n = 1305$), в котором анализировалось влияние на развитие МИ и ИМ различных типов комбинаций диуретиков с другими АГП [87]. Сочетание “верапамил+диуретик” увеличивало риск развития ИМ в 2,24 раза (95 % ДИ = 1,33–3,77) в сравнении с терапией “атенолол+диуретик”, различия по частоте МИ отсутствовали. Безусловно, делать решающие выводы на основании относительно небольшого исследования, имеющего дизайн “случай-контроль”, невозможно. Безопасность и эффективность препаратов этой группы для использования в рамках первичной профилактики требует дальнейшего изучения.

Применяя препараты с ритмурежающим действием у пациентов без ССЗ, врач неизбежно задается вопросом о безопасном пределе снижения ЧСС. В мета-анализе [88], включившем 68220 пациентов с АГ, было показано, что при практически равном снижении АД, в группе β -АБ уменьшение ЧСС к концу лечения составило 12 %

в сравнении с группой других АГП. В этом анализе не было выявлено различий по ОС и сердечно-сосудистой смертности между сравниваемыми стратегиями лечения – 7,0 % в группе β-АБ vs 6,7 % в группе сравнения (ОР=1,01; $p=0,870$) и 3,3 % vs 3,0 % (ОР=1,05; $p=0,615$), соответственно. Однако между ЧСС, достигнутой в группе β-АБ к концу испытания, и риском ОС отмечена обратная линейная связь ($r = -0,51$; $p < 0,0001$) и еще более тесная корреляция была выявлена для ЧСС и сердечно-сосудистой смертности ($r = -0,61$; $p < 0,0001$). Другими словами, чем более выражено было снижение ЧСС в конце исследования, тем больше возрос риск сердечно-сосудистых событий. В последующих исследованиях этих же авторов был проведен детальный анализ уровня снижения ЧСС с развитием ССО пациентов после ОИМ и был выявлен нелинейный характер этой зависимости, т. е. снижение ЧСС < 60 уд/мин меняло связь с ССО с прямой на обратную [89]. В исследовании INVEST [55], включившем пациентов с АГ и ИБС, при анализе связи ССО с ЧСС было обнаружено, что она носит J-образный характер, т. е. если ЧСС > 59 уд/мин эта зависимость носит прямой характер (“чем ниже, тем лучше”), а при снижении ЧСС < 59 уд/мин риск ССО увеличивается (рисунок 2).

В заключении необходимо отметить, что в настоящее время существование прямой связи между ЧСС и риском развития ССО является очевидным. Однако пока нет достаточных оснований для того, чтобы считать снижение ЧСС целью медикаментозной терапии в рамках первичной профилактики. Это направление требует дальнейшего изучения, т. к. вполне вероятно, что “ритмурежающая стратегия” предупреждения ССО в значительной степени скомпрометирована использованием в большинстве исследований ателолола и “избыточным” снижением ЧСС.

Тем не менее, эти обстоятельства не являются причиной для ограничения применения препаратов, обладающих отрицательным хронотропным действием при наличии показаний к их использованию, в первую очередь при тахикардиях и АГ. В рекомендациях European Society of Hypertension 2009 было заявлено, что “ритмурежающая стратегия” предупреждения ССО в значительной степени скомпрометирована использованием в большинстве исследований ателолола и “избыточным” снижением ЧСС.

Учитывая J-образный характер зависимости развития ССО от снижения ЧСС в покое, описанный в ряде исследований, для обеспечения максимальной безопасности лечения, на наш взгляд, не стоит переходить границу в 60 уд/мин при использовании ритмурежающих средств

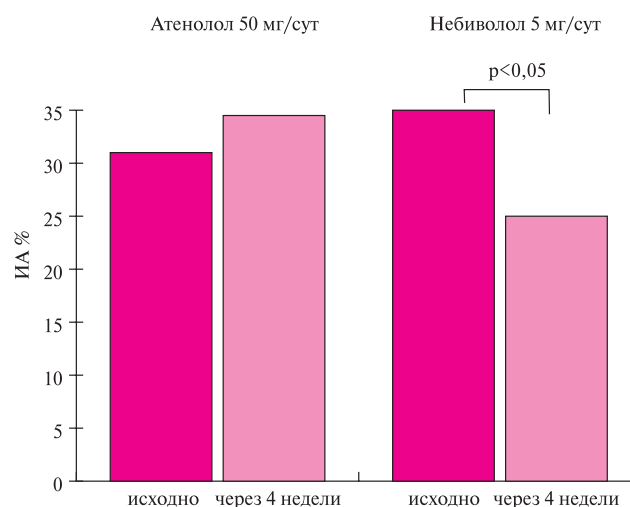


Рис. 1 Влияние терапии ателололом и небивололом на ИА систолической волны в аорте [78].

Сокращения: ИА – индекс аугментации.

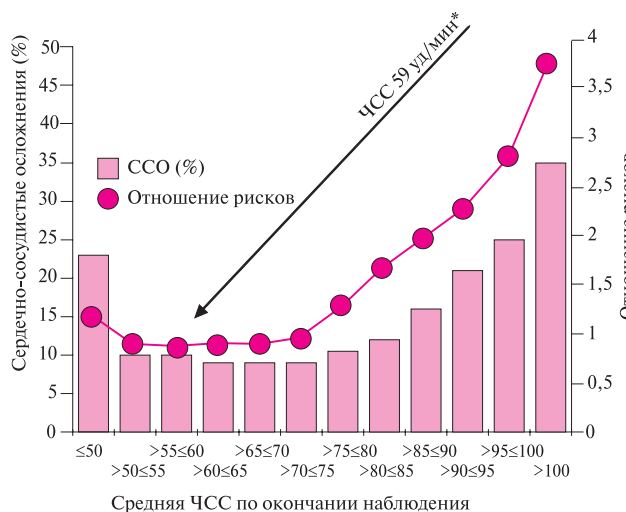


Рис. 2 INVEST: взаимоотношение между ЧСС покоя и сердечно-сосудистыми осложнениями у больных АГ+ИБС [55].

Примечание: * Средняя ЧСС исходно 75,7 уд/мин. Самый низкий % ССО (смерть+ОИМ+ОНМК) при ЧСС 59 уд/мин.

Сокращения: ОИМ – острый инфаркт миокарда, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения.

в рамках первичной профилактики ССО. Ограниченность данных о влиянии этих препаратов на смертность больных без ССЗ требует при выборе лекарственного средства учитывать данные о соотношении “эффективность/безопасность” препарата, влияние на параметры центрального давления и состояние органов-мишеней.

Литература

- DiFrancesco D, Camm A. Heart rate Lowering by Specific and Selective If Current Inhibition with Ivabradin. *Drugs* 2004; 64(16): 1757-65.
- Levine HJ. Rest heart rate and life expectancy. *JACC* 1997; 30: 1104-6.
- Bramah N. Singh Morbidity and Mortality in Cardiovascular Disorders: Impact of Reduced Heart Rate. *J Cardiovasc Pharmacol Therapeut* 2001; 6(4): 313-31.
- Seccareccia F, Pannozzo F, Dima F, et al. Heart rate as a predictor of mortality: the MATISS Project. *Am J Public Health* 2001; 91:1258-63.
- Dyer AR, Persky V, Stamler J, et al. Heart rate as a prognostic factor for coronary heart disease and mortality: findings in three Chicago epidemiologic studies. *Am J Epidemiol* 1980; 112: 736-49.
- Kannel WB, Kannel C, Paffenbarger RS Jr, Cupples LA. Heart rate and cardiovascular mortality: the Framingham Study. *Am Heart J* 1987; 113(6): 1489-94.
- Tverdal A, Hjellvik V, Selmer R. Heart rate and mortality from cardiovascular causes: a 12 year follow-up study of 379,843 men and women aged 40-45 years. *Eur Heart J* 2008; 29(22): 2772-81.
- Шальнова С.А., Деев А.Д., Оганов Р.Г. и др. Частота пульса и смертность от сердечно-сосудистых заболеваний у российских мужчин и женщин. Результаты эпидемиологического исследования. *Кардиология* 2005; 10: 45-50.
- Diaz A, Bourassa MG, Guertin MC, Tardif IC. Long term prognostic

- value of resting heart rate in patients with suspected or proven coronary artery disease. *Eur Heart J* 2005; 26: 967-74.
10. 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(22): 2085-103.
 11. Fox K, Ford I, Steg PG, et al. on behalf of the BEAUTIFUL investigators. Heart rate as a prognostic risk factor in the patients with coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a subgroup analysis of a randomized controlled trial. *Lancet* 2008; 372: 817-21.
 12. Chierchia S, Zingarelli A. Clinical interest of heart rate reduction in heart failure. Selective and Specific If inhibition in cardiovascular disease edited by Bramah N. Singh and Paul M. Vanhoutte. Lippincott Williams and Wilkins, 2003
 13. Lechat P, Hulot JS, Escolano S, et al. CIBIS II Investigators. Heart rate and cardiac rhythm relationships with bisoprolol benefit in chronic heart failure in CIBIS II Trial. *Circulation* 2001; 103: 1428-33.
 14. Swedberg K, Komajda M, Bhm M, et al, on behalf of the SHIFT Investigators. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2010; 376: 875-85.
 15. MERIT-HF Study Group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL randomised intervention trial in congestive heart failure. *Lancet* 1999; 353: 2001-7.
 16. Julius S. Corcoran lecture. Sympathetic hyperactivity and coronary risk in hypertension. *Hypertension* 1993; 21: 886-93.
 17. Corr PB, Gillis RA. Effect of autonomic neural influences on the cardiovascular changes induced by coronary occlusion. *Am Heart J* 1975; 89(6): 767-74.
 18. Lujan HL, Palani G, Zhang L, DiCarlo SE. Targeted ablation of cardiac sympathetic neurons reduces the susceptibility to ischemia-induced sustained ventricular tachycardia in conscious rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2010; 298(5): H1330-9.
 19. Nayate A, Moore SA, Weiss R, et al. Cardiac damage after lesions of the nucleus tractus solitarius. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2009; 296(2): R272-9.
 20. Reduction in mortality after myocardial infarction with long-term beta-adrenoceptor blockade. Multicentre international study: supplementary report. *Br Med J* 1977; 13;2(6084): 419-21.
 21. Kjekshus J. Importance of heart rate in determining beta-blocker efficacy in acute and long-term myocardial infarction intervention trials. *Am J Cardiol* 1986; 57: 43F-9.
 22. Andersen SS, Hansen ML, Gislason GH, et al. Mortality and reinfarction among patients using different beta-blockers for secondary prevention after a myocardial infarction. *Cardiology* 2009; 112(2): 144-50.
 23. Gottlieb SS, McCarter RJ, Vogel RA. Effect of beta-blockade on mortality among high-risk and low-risk patients after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998; 20; 339(8): 489-97.
 24. Guth BD, Heusch G, Seitelberger R, Ross J Jr. Mechanisms of beneficial effect of beta-adrenergic blockade on exercise-induced myocardial ischemia in conscious dogs. *Circ Res* 1987; 60: 738-46.
 25. Di Francesco D, Camm A. Heart rate Lowering by Specific and Selective If Current Inhibition with Ivabradine. *Drugs* 2004; 64: 16: 1757-65.
 26. Heidland UE, Strauer BE. Left ventricular muscle mass and elevated heart rate are associated with coronary plaque disruption. *Circulation* 2001; 104: 1477-82.
 27. Beere PA, Glagov S, Zarins CK. Retarding effect of lowered heart rate on coronary atherosclerosis. *Science* 1984; 226: 180-2.
 28. Kaplan PA, Manuck SB, Clarkson TB. The influence of heart rate on coronary artery atherosclerosis. *J Cardiovasc Pharmacol* 1987; 10: Suppl 2: S100-2.
 29. Perski A, Hanstan A, Lindvall K, Theorell T. Heart rate correlates with severity of coronary atherosclerosis in young postinfarction patients. *Am Heart J* 1988; 116: 1369-73.
 30. Perski A, Olsson G, Landou C, et al. Minimum heart rate and coronary atherosclerosis: independent relations to global severity and rate of progression of angiographic lesions in men with myocardial infarction at a young age. *Am Heart J* 1992; 123: 606-9.
 31. Kaplan PA, Manuck SB, Adams MR, et al. Propranolol inhibits coronary atherosclerosis in behaviorally predisposed monkeys fed an atherogenic diet. *Circulation* 1987; 76(1): 1364-72.
 32. Bona KH, Arnesen E. Association between heart rate and atherogenic blood lipid fractions in a population. The Tromso Study. *Circulation* 1992; 86: 394-405.
 33. Blacher J, Guerin AP, Pannier B, et al. Impact of aortic stiffness on survival in end-stage renal disease. *Circulation* 1999; 99: 2434-9.
 34. Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R, et al. Aortic Stiffness Is an Independent Predictor of All-Cause and Cardiovascular Mortality in Hypertensive Patients Hypertension 2001; 37: 1236-41.
 35. Cruickshank K, Riste L, Anderson SG, et al. Aortic pulse-wave velocity and its relationship to mortality in diabetes and glucose intolerance: an integrated index of vascular function? *Circulation* 2002; 106: 2085-90.
 36. Stefanadis C, Dornellis J, Tsiamis E, et al. Aortic stiffness as a risk factor for recurrent acute coronary events in patients with ischaemic heart disease. *Eur Heart J* 2001; 22(2): 181.
 37. Tomiyama H, Koji Y, Yambe M, et al. Brachial-ankle pulse wave velocity is a simple and independent predictor of prognosis in patients with acute coronary syndrome. *Circ J* 2005; 69: 815-22.
 38. Pynadath TI, Mukherjee DP. Dynamic mechanical properties of atherosclerotic aorta. A correlation between the cholesterol ester content and the viscoelastic properties of atherosclerotic aorta. *Atherosclerosis* 1977; 26(3): 311-8.
 39. Farrar DJ, Bond MG, Sawyer JK, et al. Pulse wave velocity and morphological changes associated with early atherosclerosis progression in the aortas of cynomolgus monkeys. *Cardiovasc Res* 1984; 47(3): 425-32.
 40. Miyai N, Arita M, Miyashita K, et al. The influence of obesity and metabolic risk variables on brachial-ankle pulse wave velocity in healthy adolescents. *J of Hum Hypertension* 2008; 12: 1-7.
 41. Imanishi R, Seto S, Toda G, et al. High Brachial-Ankle Pulse Wave Velocity Is an Independent Predictor of the Presence of Coronary Artery Disease in Men. *Hypertension Research* 2004; 27(2): 71-8.
 42. Milnor WR. Pulsative blood flow. *New Engl J Med* 1972; 287: 27-34.
 43. Каро К., Педли Т., Шротер Р., Сид У. Механика кровообращения: Пер. с англ. Под ред. С.А. Регирера и В.М. Хаютина. Изд. "Мир". Москва 1981.
 44. Avolio AP, Deng FQ, Li WQ, et al. Effects of aging on arterial distensibility in populations with high and low prevalence of hypertension: comparison between urban and rural communities in China. *Circulation* 1985; 71: 202-10.
 45. Cecelja M, Chowienzyk P. Dissociation of Aortic Pulse Wave Velocity With Risk Factors for Cardiovascular Disease Other Than Hypertension. *Hypertension* 2009; 54: 1328-36.
 46. Benetos A, Adamopoulos C, Bureau JM, et al. Determination of accelerated progression of arterial stiffness in normotensive subject and treated hypertensive subject over a 6-year period. *Circulation* 2002; 105: 1202-7.
 47. Орлова Я.А., Макарова Г.В., Яровая Е.Б., Нуралиев Э.Ю., Агеев Ф.Т. Прогностическое значение различных параметров артериальной жесткости при ИБС. *Сердце* 2009; 2(46): 98-103.
 48. Heart Rate Reduction by Ivabradine Reduces Oxidative Stress, Improves Endothelial Function, and Prevents Atherosclerosis in Apolipoprotein E-Deficient Mice. *Circulation* 2008; 117(18): 2377-87.
 49. Kope G, Podolec P, Podolec J, et al. Atherosclerosis progression affects the relationship between endothelial function and aortic stiffness. *Atherosclerosis* 2008; 204: 250-4.
 50. Jadhav UM, Kadam NN. Non-invasive assessment of arterial stiffness by pulse-wave velocity correlates with endothelial dysfunction. *Indian Heart J* 2005; 57(3): 226-32.
 51. Poole-Wilson PA. ACE-inhibitors and calcium antagonists in patients after myocardial infarction. *J Cardiovasc Pharmacology* 1996; 28 (Suppl. 2): 25-30.
 52. The Danish study group on verapamil in myocardial infarction. Effect of verapamil on mortality and major events after acute myocardial infarction (The Danish Verapamil Infarction Trial II – DAVIT-II). *Am J Cardiol* 1990; 66: 779-85.

53. Pepine CJ, Handberg EM, Cooper-DeHoff RM, et al. for the INVEST Investigators. 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(21): 2805-16.
54. Gibson RS, Hansen JF, Messerli F, et al. Long-term effects of diltiazem and verapamil on mortality and cardiac events in non-Q-wave acute myocardial infarction without pulmonary congestion: post hoc subset analysis of the multicenter diltiazem postinfarction trial and the second Danish verapamil infarction trial studies *Am J Cardiol* 2000; 86: 275-9.
55. Kolloch R, Legler UF, 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(10): 1327-34.
56. Murakami M, Ohba T, Xu F, et al. Modified sympathetic nerve system activity with overexpression of the voltage-dependent calcium channel beta3 subunit. *J Biol Chem* 2008; 283(36): 24554-60.
57. Tsuda K, Nishio I, Masuyama Y. Effects of ketanserin, verapamil and diltiazem on vascular sympathetic nerve activity in hypertension. *Clin Exp Hypertens A* 1989; 11 Suppl 1: 435-40.
58. Lefrandt JD, Heitmann J, Sevre K, et al. Contrasting effects of verapamil and amlodipine on cardiovascular stress responses in hypertension. *Blackwell Science Ltd Br J Clin Pharmacol* 2001; 52: 687-92.
59. Di Francesco D. If inhibition: a novel mechanism of action. *Eur Heart J* 2003; 5(Suppl. G): 19-25.
60. Fox K, Ford I, Steg PG, et al. on behalf of the BEAUTIFUL investigators. Ivabradine for patients with stable coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008; 372: 807-16.
61. Packer M, Coats AJS, Fowler MB, et al. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001; 344: 1651-8.
62. MERIT-HF Study Group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL randomised intervention trial in congestive heart failure. *Lancet* 1999; 353: 2001-7.
63. van Veldhuisen DJ, Cohen-Solal A, Bhm M, et al. SENIORS Investigator. Beta-blockade with nebivolol in elderly heart failure patients with impaired and preserved left ventricular ejection fraction: Data From SENIORS (Study of Effects of Nebivolol Intervention on Outcomes and Rehospitalization in Seniors With Heart Failure). *JACC* 2009; 53(23): 2150-8.
64. Tardif J-C, Ford I, Tendera M, et al. for the INITIATIVE Investigators. Efficacy of ivabradine, a new selective If inhibitor, compared with atenolol in patients with chronic stable angina. *Eur Heart J* 2005; 26: 2529-36.
65. Gillman M, Kannel W, Belanger A, et al. Influence of heart rate on mortality among persons with hypertension: The Framingham study. *Am Heart J* 1993; 125: 1148-54.
66. 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: 2313-21.
67. Myers J, Prakash M, Froelicher V, et al. Exercise capacity and mortality among men referred for exercise testing. *N Engl J Med* 2002; 346(11): 793-801.
68. Karvonen MJ. Physical activity in work and leisure time in relation to cardiovascular diseases. *Ann Clin Res* 1982; 14 (Suppl 34): 118-23.
69. Hamer M, Ingle L, Carroll S, Stamatakis E. Physical Activity and Cardiovascular Mortality Risk: Possible Protective Mechanisms? *Med Sci Sports Exerc* 2011.
70. Short PM, Lipworth S, Elder D, et al. Effect of β -blockers in treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a retrospective cohort study. *BMJ* 2011; 342: d2549.
71. Carlberg B, Samuelsson O, Lindholm LH. Atenolol in hypertension: is it a wise choice? *Lancet* 2004; 364: 1684-9.
72. Lindholm LH, Carlberg B, Samuelsson O. Should β -blockers remain first choice in the treatment of primary hypertension? A meta-analysis. *Lancet* 2005; 366: 1545-53.
73. McEniery CM, Schmitt M, Qasem A, et al. Nebivolol increases arterial distensibility in vivo. *Hypertension* 2004; 44(3): 305-10.
74. Asmar R, London G, O'Rourke M, Safar ME. Improvement of blood pressure, arterial stiffness and wave reflections with a very low dose Perindopril/Indapamide combination in hypertensive patients; a comparison with Atenolol. *Hypertension*. 2001; 38: 922-6.
75. Williams B, Lacy PS, Thom SM, et al. Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study *Circulation* 2006; 113: 1213-25.
76. Kelly R, Daley J, Avolio A, O'Rourke M. Arterial dilation and reduced wave reflection. Benefit of diltiazem in hypertension. *Hypertension* 1989; 14(1): 14-21.
77. Polnia J, Barbosa L, Silva JA, Bertoquini S. Different patterns of peripheral versus central blood pressure in hypertensive patients treated with β -blockers either with or without vasodilator properties or with angiotensin receptor blockers. *Blood Press Monit* 2010; 15(5): 235-9.
78. Mahmud A, Feely J. Beta-blockers reduce aortic stiffness in hypertension but nebivolol, not atenolol, reduces wave reflection. *Am J Hypertens* 2008; 21: 663-7.
79. Fyhrquist F, Dahlöf B, Devereux RB, et al. Pulse pressure and effects of losartan or atenolol in patients with hypertension and left ventricular hypertrophy *Hypertension* 2005; 45: 580-5.
80. Medical Research Council Working Party. Medical Research Council trial of treatment of hypertension in older adults: principal results. *BMJ* 1992; 304: 405-12.
81. Poulter N, Sever P. Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial. History, results and implications for the management of high blood pressure. Birmingham: Sherborne Gibbs Ltd 2005.
82. Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359: 995-1003.
83. Van Bortel LM, Fici F, Mascagni F. Efficacy and tolerability of nebivolol compared with other antihypertensive drugs: a meta-analysis. *Am J Cardiovasc Drugs* 2008; 8(1): 35-44.
84. Российское медицинское общество по артериальной гипертензии (РМОАГ), Всероссийское научное общество кардиологов (ВНОК). Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (третий пересмотр). Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2008; 6 (Приложение 2).
85. Российское медицинское общество по артериальной гипертензии (РМОАГ), Всероссийское научное общество кардиологов (ВНОК). Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (четвертый пересмотр), 2010.
86. 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.
87. Boger-Megiddo I, Heckbert SR, Weiss NS, et al. Myocardial infarction and stroke associated with diuretic based two drug antihypertensive regimens: population based case-control study. *BMJ* 2010; 25(340): 103.
88. Bangalore S, Sawhney S, Messerli FH. Relation of Beta-Blocker-Induced Heart Rate Lowering and Cardioprotection in Hypertension. *JACC* 2008; 52: 1482-9.
89. Bangalore S, Messerli FH, Ou F-S, et al. The association of admission heart rate and in-hospital cardiovascular events in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: results from 135 164 patients in the CRUSADE quality improvement initiative. *Eur Heart J* 2010; 31(5): 552-60.
90. Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E, et al. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *J Hypertens* 2009; 27: 2121-58.