

НУЖЕН ЛИ КОНТРОЛЬ ЧСС ПРИ ЛЕЧЕНИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ?

Недогода С. В.

В данном литературном обзоре говорится о значении контроля за частотой сердечных сокращений при выборе и назначении адекватной гипотензивной терапии.

Российский кардиологический журнал 2014, 1 (105): 107-110

Ключевые слова: частота сердечных сокращений, артериальное давление.

Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия.

Недогода С. В. — профессор, заведующий кафедрой терапии и эндокринологии.

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

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, САС — симпатическая нерв-

ная система, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЧСС — частота сердечных сокращений, ARTIST — Comparison of Effect of cARvedilol Compared to bSoprolol on cenTral Pulse Pressure in Hypertension Study, ASCOT — the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial, ASCOT-CAFE — The Conduit Artery Function Evaluation study, INVEST — International Verapamil SR/Trandolapril Study, IPPPSH — The International Primary Prospective Prevention Study in Hypertension, LIFE — the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study, MAPHY — the Metoprolol Atherosclerosis Prevention in Hypertensives, MRC Old — Medical Research Council trial of treatment of hypertension in older adults, MRC — The Medical Research Council study, NORDIL — the Nordic Diltiazem (NORDIL) study, REASON — Preterax in Regression of Arterial Stiffness in a Controlled Double-Blind Study, STOP-Hypertension 2 the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension, TROPHY — Trial of preventing hypertension study.

Рукопись получена 20.01.2014

Рецензия получена 21.01.2014

Принята к публикации 28.01.2014

WHETHER CONTROL OF THE HEART RATE IN THE TREATMENT OF HYPERTENSION?

Nedogoda S. V.

In this literature review indicates the importance of monitoring the heart rate in the selection and prescription of adequate antihypertensive therapy.

Russ J Cardiol 2014, 1 (105): 107-110

Существует гипотеза, согласно которой уменьшение частоты сердечных сокращений (ЧСС) с 70 до 60 ударов в минуту может увеличить продолжительность жизни человека с 80 до 93,3 года. Было выявлено, что при ЧСС более 80 ударов в минуту, риск смерти увеличивался почти на 30%, причем эта тенденция имела место, начиная с 77 уд/мин. При этом, ожидаемая продолжительность жизни у мужчин на 7 лет и у женщин на 3 года была меньше при ЧСС более 80 уд/мин, чем при ЧСС не более 60 уд/мин [1].

В настоящее время роль ЧСС как важного прогностического и патогенетического фактора при ряде сердечно-сосудистых заболеваний существенно возросла. Выявлено негативное влияние повышенного ЧСС на продолжительность жизни, повышение риска сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности, атеросклероза, инфаркта миокарда, хронической сердечной недостаточности (ХСН), сахарного диабета, снижение эластичности сосудов [2–4]. Но в отличие от ишемической болезни сердца (ИБС), инфаркта миокарда и ХСН, при которых идет дискуссия об оптимальном снижении и достижении целевого ЧСС, при артериальной гипертензии (АГ) в такой плоскости вопрос практически не ставится. Более того, широко распространена точка зрения, что урежение ЧСС может отрицательно влиять на прогноз при этом заболевании. При этом констатируется, что высокая ЧСС, может

Key words: heart rate, blood pressure.

Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia.

оказывать негативное влияние на прогноз жизни пациентов с АГ и предполагает необходимость более интенсивной антигипертензивной терапии [5]. В последнее время активно обсуждается вопрос об использовании ЧСС в качестве одного из критериев стратификации пациентов с АГ на группы сердечно-сосудистого риска [6].

В этой связи практически важным становится вопрос о том, насколько необходим контроль ЧСС при лечении АГ? Для того, чтобы ответить на него, представляется целесообразным разобраться с причинами и последствиями повышения ЧСС при АГ.

Причины повышения ЧСС при АГ

Основной причиной повышения ЧСС при АГ является повышение активности симпатической нервной системы (САС) [7–9]. Кроме этого, важную роль играет вегетативный дисбаланс и нарушение барорефлекторной регуляции кровообращения. Значительная активация САС наблюдается у пациентов со спонтанным обструктивным ночным апное и психоэмоциональным стрессом. Причем гиперактивность САС у пациентов с АГ в ответ на стресс имеет наследственную предрасположенность.

Частота повышения ЧСС при АГ

Главная проблема состоит в отсутствии консенсуса о том, что считать повышенной ЧСС при АГ.

Нормальной ЧСС признается 60–80 уд/мин, а тахикардией — свыше 90 или 100 уд/мин. В то же время в эпидемиологических исследованиях разграничение пациентов на лиц с “нормальной ЧСС” и “повышенной ЧСС” варьирует от 75 до 85 уд/мин [4] и наиболее часто выделяют следующие квартили: <72 уд/мин, от 72 до 78,4 уд/мин, от 78,5 до 84,9 уд/мин и ≥85 уд/мин [10,11]. В российских исследованиях ЧСС выше 74 уд/мин считается “достаточно высоким” [12]. Исходя из вышеизложенных данных, при анализе результатов эпидемиологических исследований целесообразно использовать конкретные значения ЧСС, вместо несогласованного “повышения ЧСС”. Хотя, по-видимому, в настоящее время с учетом имеющихся данных повышенным ЧСС при АГ следует считать 75 и более ударов в минуту. Тем более, это согласуется с рекомендациями считать ЧСС >73 уд/мин признаком гиперсимпатикотонии. Обращает на себя внимание тот факт, что у лиц с прегипертонией повышение ЧСС более 80 уд/мин в покое сопровождается 1,5-кратным увеличением общей смертности после поправки на другие факторы риска [13].

Данные эпидемиологических исследований, в том числе и российских [12], указывают на то, что не менее 30% (рис. 1) пациентов с АГ имеют ЧСС свыше 80 уд/мин. Если же за точку отсчета повышенной ЧСС взять 70 уд/мин и выше, то в этом случае она имеет место уже более 60% пациентов с АГ, причем у 40% она присутствует на фоне отсутствия контроля АД.

Эпидемиологические данные указывают на то, что при наличии повышенного АД ЧСС более чем на 5 уд/мин выше, чем у лиц без АГ [1,14]. По данным Tecumesh study, уже при пограничной АГ имеет место повышение ЧСС на 3,9 уд/мин, а в исследовании TROPHY среднее исходное ЧСС было свыше 75 уд/мин. Крупные проспективные наблюдательные исследования выявили, что у лиц с повышенным ЧСС более, чем на 50% выше риск развития и прогрессирования АГ [15].

Повышение ЧСС, метаболические нарушения и поражение органов-мишеней при АГ

Показано, что при повышении ЧСС у пациентов с АГ не только имеется более выраженное поражение органов-мишеней [16–19], но и чаще встречаются:

- инсулинорезистентность и компоненты метаболического синдрома [3, 7, 8, 20];
- повышенный уровень высокочувствительного С-реактивного белка [8, 20, 21];
- снижение эластичности крупных сосудов [22, 23];
- атеросклероз [9, 24, 25];
- снижение функции почек [26] и альбуминурия [27].

Повышение ЧСС и риск сердечно-сосудистых осложнений при АГ

При АГ высокая ЧСС является независимым фактором риска сердечно-сосудистой смертности [28], причем уже при предгипертонии [13, 29]. Зависимость между ЧСС и повышением риска смертности носит непрерывный линейный характер [30–32]. У пациентов с сочетанием АГ и ИБС увеличение ЧСС на каждый 1 уд/мин сопровождается повышением риска общей смертности приблизительно на 1% [33].

Целевое ЧСС при АГ

Для ЧСС, как и для АД, было выявлено наличие J- или U-образной кривой [5, 33]. В настоящее время, по-видимому, более целесообразно говорить не о целевом ЧСС при АГ [34], а об оптимальном диапазоне ЧСС, который находится в пределах выше 60 уд/мин при офисном измерении и ниже 75 уд/мин (или выше 55 уд/мин и ниже 70 уд/мин в ночной период) при суточном мониторинговании АД [5, 35]. Причем достигнутая ЧСС на фоне лечения является более мощным предиктором развития сердечно-сосудистых осложнений, чем исходная ЧСС в покое [28].

Последствия урежения ЧСС при АГ

Прежде всего, приходится констатировать, что до настоящего времени не проведено ни одного специально спланированного рандомизированного клинического исследования, давшего ответ на необходимость и степень снижения ЧСС для улучшения клинических исходов у пациентов с АГ. В то же время пульсурежающие препараты (бета-адреноблокаторы и недигидропиридиновые антагонисты кальция) доказали свое положительное влияние на жесткие конечные точки при АГ (MRC, IPPPSH, MAPHY, MRC Old, STOP-Hypertension 2, LIFE, INVEST, NORDIL, ASCOT), хотя в нескольких из них и проиграла препаратам сравнения. Это послужило основой для их критики в ряде мета-анализов, показавших, что бета-адреноблокаторы уступают другим гипотензивным препаратам по степени снижения риска сердечно-сосудистых осложнений, и особенно инсульта. Несколько позднее по результатам мета-анализа было высказано предположение о том, что существует

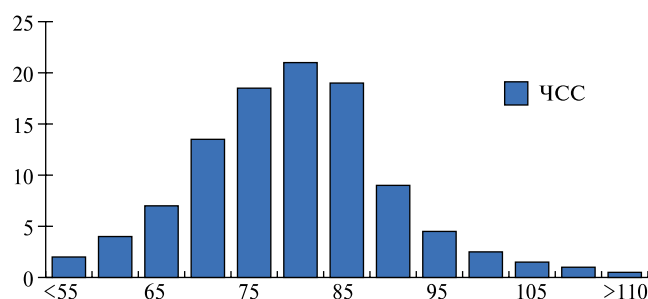


Рис. 1. Повышение ЧСС как фактор риска развития АГ.

обратная зависимость между достигнутой ЧСС и риском развития смерти от всех причин, сердечно-сосудистой смерти, ИМ и ХСН [36], что ставит под сомнение саму идею целенаправленного снижения ЧСС при лечении АГ и приведенным выше данным о неблагоприятной прогностической значимости сохраняющейся на фоне лечения высокой ЧСС.

Не вдаваясь в дискуссию о ценности и доказательности мета-анализов (подчеркнем только, что их точно не надо переоценивать) отметим следующее:

- скомпрометированной оказалась не сама концепция урежения ЧСС, а использование с этой целью бета-адреноблокаторов (и то не всех, а атенолола). Снижение ЧСС при терапии верапамилом критике не подвергалось;

- ценность применения бета-адреноблокаторов при сочетании АГ с ИБС и ХСН несомненна;

- проигрывая некоторым другим классам антигипертензивных препаратов по влиянию на отдельные конечные точки (прежде всего инсульт) в определенных группах пациентов (прежде всего пожилого возраста, так как у молодых пациентов отмечается хороший эффект от применения бета-блокаторов за счет отличного от пожилых гиперкинетического типа гемодинамики), критикуемые “старые” бета-адреноблокаторы на прогноз самой АГ влияют положительно;

- в большинстве исследований не было титрования дозы бета-адреноблокаторов для достижения изначально обозначенной целевой ЧСС;

- не учитывался фактор курения, как причины повышенного риска сердечно-сосудистых осложнений и снижения эффективности “старых” бета-адреноблокаторов.

И все же, “нет дыма без огня”... Какая основная причина нивелирования положительного эффекта урежения ЧСС? Большая прогностическая значимость индекса аугментации и величины центрального АД при АГ доказана. При меньшей ЧСС отраженная волна от периферических артерий достигает следующей волны во время систолы, а не в диастолу, что приводит к повышению центрального АД. Помимо этого,

блокада бета-адренорецепторов демаскирует альфа-рецепторы и это способствует вазоконстрикции и повышению тонуса сосудов, что, в свою очередь, повышает индекс аугментации. Именно этот механизм выдвигается в качестве причины “проигрыша” бета-адреноблокаторов другим режимам терапии в исследованиях REASON, ASCOT-CAFE и EXPLOR.

Но, в то же время, повышение ЧСС является одной из важных причин повышения артериальной жесткости [37, 38]. При этом повышение артериальной жесткости в молодом и среднем возрасте у пациентов с АГ независимо связано с высоким уровнем ЧСС [39, 40], что в какой-то мере объясняет большую эффективность бета-адреноблокаторов в молодом возрасте. Решением этой проблемы может быть либо назначение бета-адреноблокаторов с вазодилатирующими свойствами [41–46] для достижения целевого уровня ЧСС покоя у пациентов со стабильной стенокардией и АГ на фоне терапии бета-адреноблокаторами в реальной клинической практике, либо их комбинация с антигипертензивными препаратами, положительно влияющими на эластичность сосудов различного калибра. В этой связи представляет интерес препарат Конкор АМ, в котором использована комбинация бисопролола и амлодипина. Помимо того, что амлодипин в комбинации положительно влиял на анализируемые показатели в исследованиях ASCOT-CAFE и ARTIST, бисопролол снижает центральное АД [46]. При этом терапия Конкором АМ через 4 недели терапии снижает ЧСС в среднем на 10,4% (с 83,3 уд/мин на исходном этапе до 74,6 уд/мин) [47].

Сегодня ясно одно — без бета-адреноблокаторов в лечении АГ обойтись невозможно. Если вспомнить классическую и никем пока не опровергнутую формулу, согласно которой уровень АД зависит от величины сердечного выброса (а это произведение ударного объема сердца на ЧСС) и сосудистого сопротивления, то становится очевидным, что, кроме бета-адреноблокаторов, целенаправленно воздействовать на ЧСС никакие другие классы антигипертензивных препаратов не могут.

ЛИТЕРАТУРА

1. Shalnova SA, Deev AD, Oganov RG. Factors influencing cardiovascular mortality in russian population. *Cardiovascular Therapy and Prevention*, 2005, 4 (1): 4–9. Russian (Шальнова С. А., Деев А. Д., Оганов Р. Г. Факторы, влияющие на смертность от сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции. Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2005; 4 (1): 4–9).
2. Empana JP, et al. Paris Prospective Study III: a study of novel heart rate parameters, baroreflex sensitivity and risk of sudden death. *European journal of epidemiology* 2011; 26 (11):887–92.
3. Palatini P, et al. Resting heart rate as a predictor of body weight gain in the early stage of hypertension. *Obesity* 2011; 19 (3):618–23.
4. Tardif JC, et al. Efficacy of ivabradine, a new selective If inhibitor, compared with atenolol in patients with chronic stable angina. *European heart journal* 2005; 26 (23):2529–36.
5. Salles GF, Cardoso CRL, Fonseca LL, et al. Prognostic Significance of Baseline Heart Rate and Its Interaction With Beta-Blocker Use in Resistant Hypertension: A Cohort Study. *Am. J. Hypertens.* 2013; 26:218–26.
6. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, et al. Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J. Hypertens.* 2007; 25:1105–87.
7. Palatini P, Mos L, Santonastaso M, et al. Resting heart rate as a predictor of body weight gain in the early stage of hypertension. *Obesity*. 2011; 19:618–23.
8. Shigetoh Y, et al. Higher heart rate may predispose to obesity and diabetes mellitus: 20-year prospective study in a general population. *American journal of hypertension*. 2008; 22 (2):151–5.
9. Custodis F, Shirmer SH, Baumhake M, et al. Vascular pathophysiology in response to increased heart rate. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2010; 56:1973–83.
10. Diaz A, Bourassa MG, Guertin M-C, et al. Long-term prognostic value of resting heart rate in patients with suspected or proven coronary artery disease. *Eur. Heart J.* 2005; 26:967–74.
11. Reule S, Drawz PE. Heart Rate and Blood Pressure: Any Possible Implications for Management of Hypertension? *Current hypertension reports*. 2012; 14 (6):478–84.

12. Kobalava ZhD. Clinical and prognostic significance of elevated heart rate and its correction in arterial hypertension. *RMJ* 2013; 27:1334–42. Russian (Кобалава Ж.Д. Клинико-прогностическое значение повышенной частоты сердечных сокращений и ее коррекции при артериальной гипертензии. *PMJ* 2013; 27:1334–42).
13. King DE, Everett CJ, Mainous AG, et al. Long-term prognostic value of resting heart rate in subjects with prehypertension. *Am. J. Hypertens.* 2006; 19:796–800.
14. Cooney MT, et al. Elevated resting heart rate is an independent risk factor for cardiovascular disease in healthy men and women. *American heart journal.* 2010; 159 (4):612–9. e3.
15. Inoue T, Iseki K, Iseki C, et al. Higher heart rate predicts the risk of developing hypertension in a normotensive screened cohort. *Circ. J.* 2007; 71:1755–60.
16. Cuspidi C, et al. Ambulatory heart rate and target organ damage in never-treated essential hypertensives. *Journal of human hypertension.* 2007; 22 (2):89–95.
17. Garcia-Garcia A, et al. Office and 24-hour heart rate and target organ damage in hypertensive patients. *BMC Cardiovascular Disorders.* 2012; 12 (1):19.
18. Hartaigh BO, Bosch JA, Carroll D, et al. Evidence of a synergistic association between heart rate, inflammation, and cardiovascular mortality in patients undergoing coronary angiography. *Eur Heart J.* 2013;34:932–41.
19. Facila L, Pallares V, Peset A, et al. Twenty-four-hour ambulatory heart rate and organ damage in primary hypertension. *Blood. Press.* 2010; 19:104–9.
20. Júnior IFF, et al. Resting heart rate as a predictor of metabolic dysfunctions in obese children and adolescents. *BMC pediatrics.* 2012; 12 (1):5.
21. Rogowski O, et al. Elevated resting heart rate is associated with the metabolic syndrome. *Cardiovasc Diabetol.* 2009; 8 (55):327–31.
22. Chu CY, et al. Heart Rate Significantly Influences the Relationship between Atrial Fibrillation and Arterial Stiffness. *International journal of medical sciences.* 2013; 10 (10):1295.
23. Park BJ, et al. Association between resting heart rate and arterial stiffness in Korean adults. *Archives of Cardiovascular Diseases.* 2010; 103 (4):246–52.
24. Fox K, Borer JS, Camm J, et al. The Heart Rate Working Group. Resting heart rate in cardiovascular disease. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2007; 50:823–30.
25. Giannoglou GD, Chatzizisis YS, Zamboulis C, et al. Elevated heart rate and atherosclerosis: an overview of the pathogenetic mechanisms. *Int. J. Cardiol.* 2008; 126:302–12.
26. Inoue T, Iseki K, Iseki C, et al. Heart rate as a risk factor for developing chronic kidney disease: longitudinal analysis of a screened cohort. *Clin. Exp. Nephrol.* 2009; 13:487–93.
27. Bohm M, Reil JC, Danchin N, et al. Association of heart rate with microalbuminuria in cardiovascular risk patients: data from I-SEARCH. *J. Hypertens.* 2008; 26:18–25.
28. Julius S, Palatini P, Kjeldsen S, et al. Tachycardia predicts cardiovascular events in the VALUE trial. *American Society of Hypertension 2010 Scientific Meeting; May 1–4, 2010. New York, NY. Abstract LB-OR-01.*
29. Palatini P. Role of elevated heart rate in the development of cardiovascular disease in hypertension. *Hypertension.* 2011; 58 (5):745–50.
30. Borer JS. Heart rate: from risk marker to risk factor in coronary artery disease. *Medicographia.* 2009; 31:349–55.
31. Poulter NR, et al. Baseline heart rate, antihypertensive treatment, and prevention of cardiovascular outcomes in ASCOT (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial). *Journal of the American College of Cardiology.* 2009; 54 (13):1154–61.
32. Rambihar S, Gao P, Teo K, et al. Heart rate is associated with increased risk of major cardiovascular events, cardiovascular and all-cause death in patients with stable chronic cardiovascular disease: an analysis of ONTARGET/TRANSCEND. *Circulation.* 2010; 122: A12667.
33. 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; 29:1327–34.
34. Palatini P. Is there benefit of cardiac slowing drugs in the treatment of hypertensive patients with elevated heart rate? *Eur. Heart J.* 2008; 29:1218–20.
35. Bramlage P, et al. A global perspective on blood pressure treatment and control in a referred cohort of hypertensive patients. *The Journal of Clinical Hypertension.* 2010; 12 (9):666–77.
36. Bangalore S, Sawhney S, Messerli FH. Relation of beta-blocker-induced heart rate lowering and cardioprotection in hypertension. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2008; 52:1482–9.
37. Rogowski O, et al. Heart rate and microinflammation in men: a relevant atherothrombotic link. *Heart.* 2007; 93 (8):940–4.
38. Mulder P, Barbier S, Chagraoui A, et al. Long-term heart rate reduction induced by the selective If current inhibitor ivabradine improves left ventricular function and intrinsic myocardial structure in congestive heart failure. *Circulation.* 2004; 109:1674–9.
39. Saladini F, Benetti E, Mos L, et al. Evolution of parameters of arterial distensibility in a cohort of young-to-middle-age hypertensive subjects. *J. Hypertens.* 2010; 28: e176.
40. Tomiyama H, Hashimoto H, Tanaka H, et al. baPWW/cfPWW Collaboration Group. Synergistic relationship between changes in the pulse wave velocity and changes in the heart rate in middle-aged Japanese adults: a prospective study. *J. Hypertens.* 2010; 28:687–94.
41. Kobalava ZhD, Kijakbajev GK, Homitskaya JuV. The Results of the Russia supervisory multicenter non-interventional research ATHENA "Achievement of goal resting HEart rate on β -blockers in patients with stable angINA and hypertension in routine practice". *Kardiologija* 2013; 7: 13–23. Russian (Кобалава Ж.Д., Киякбаев Г.К., Хомицкая Ю.В. Результаты Российского наблюдательного многоцентрового неинтервенционного исследования ATHENA "Achievement of goal resting HEart rate on β -blockers in patients with stable angINA and hypertension in routine practice". *Кардиология* 2013; 7:13–23).
42. Kampus P, Serg M, Kals J, et al. Differential effects of nebivolol and metoprolol on central aortic pressure and left ventricular wall thickness. *Hypertens.* 2011; 57:1122–8.
43. Polonia J, Barbosa L, Silva JA, et al. 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; 15:235–9.
44. Mahmud A, Feely J. β -Blockers reduce aortic stiffness in hypertension but nebivolol, not atenolol, reduces wave reflection. *Am. J. Hypertens.* 2008; 21:663–7.
45. Shah NK, Smith SM, Nichols WW, et al. Carvedilol reduces aortic wave reflection and improves left ventricular/vascular coupling: a comparison with atenolol (CENTRAL Study). *J. Clin. Hypertens.* 2011; 13:917–24.
46. Orlova JaA, Mikhailov GV, Хежева FM, et al. The influence of the bisoprolol therapy on indices of peripheral and central blood pressure, stiffness of the arteries, diastolic left ventricular function and quality of life in patients with arterial hypertension (study KLUCh). *Serdze* 2012; 6:342–50. Russian (Орлова Я.А., Михайлов Г.В., Хежева Ф.М. и др. Влияние терапии бисопрололом на показатели периферического и центрального артериального давления, жесткость артерий, диастолическую функцию левого желудочка и качество жизни у больных артериальной гипертензией (исследование КЛЮЧ). *Сердце* 2012; 6:342–50).
47. Rana R, Patil A. Efficacy and safety of bisoprolol plus amlodipine fixed dose combination in essential hypertension. *Indian Pract* 2008; 61: 225–34.