



Влияние современного образа жизни на здоровье сердца. Реалии гиперсимпатикотонии

Гиперсимпатикотония – одна из основных причин развития артериальной гипертензии и связанных с ней сердечно-сосудистых осложнений. Обсуждению вопросов регуляции и контроля активации симпатической нервной системы был посвящен один из симпозиумов, состоявшихся в рамках Российского национального конгресса кардиологов. Ведущие российские и зарубежные эксперты обсудили современный подход к диагностике и коррекции гиперсимпатикотонии, проанализировали ее роль в патогенезе артериальной гипертензии и поражений сердца.



Профессор, д.м.н.
С.А. Бойцов

Симпозиум открыл генеральный директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» (НМИЦ) Минздрава России, член-корреспондент РАН, главный внештатный кардиолог Минздрава России Центрального, Уральского, Сибирского и Дальневосточного федеральных округов, д.м.н., профессор Сергей Анатольевич БОЙЦОВ. Он подчеркнул, что постоянная ак-

Видим ли мы проблему гиперсимпатикотонии? Воздействуем ли на нее в своей клинической практике?

тивация симпатической нервной системы (СНС) (или симпатическая гиперактивация) приводит к увеличению частоты сердечных сокращений (ЧСС) и развитию ряда патологических процессов, в том числе метаболического и сердечно-сосудистого синдрома – ключевого элемента патофизиологического континуума, реализующегося через артериальную гипертензию, дислипидемию, атеросклероз^{1,2}.

Повышение симпатической активности характеризуется увеличением потребления кислорода, развитием желудочковых аритмий, сужением артериол и снижением кровотока в мышце и последующим каскадом таких неблагоприятных процессов, как повышение инсулинорезистентности, развитие ожирения и артериальной гипертензии (АГ). При повышении

ЧСС возрастает нагрузка на стенки артерий, вероятность развития апоптоза левого желудочка, коллагенового фиброза, происходит дисфункция эндотелия, повышается жесткость левого желудочка. В конечном итоге все эти процессы приводят к коронарным приступам, сердечной недостаточности и внезапной смерти^{3,4}.

Среди основных причин симпатической гиперактивации выделяют ожирение, инсулинорезистентность, сахарный диабет (СД), гормональную патологию, нарушение барорефлекторного контроля, возраст, стресс, курение. Ожирение по центральному типу – один из ключевых элементов патофизиологического континуума, который в конечном итоге приводит к сердечно-сосудистым катастрофам. Это в значительной степени обусловлено тем, что адипоциты

¹ Grassi G. Sympathetic overdrive and cardiovascular risk in the metabolic syndrome // Hypertens. Res. 2006. Vol. 29. № 11. P. 839–847.

² Egan B.M., Basile J., Chilton R.J., Cohen J.D. Cardioprotection: the role of beta-blocker therapy // J. Clin. Hypertens. (Greenwich). 2005. Vol. 7. № 7. P. 409–416.

³ Palatini P. Heart rate and the cardiometabolic risk // Curr. Hypertens. Rep. 2013. Vol. 15. № 3. P. 253–259.

⁴ Heusch G. Heart rate and heart failure. Not a simple relationship // Circ. J. 2011. Vol. 75. № 2. P. 229–236.



Сателлитный симпозиум компании «Мерк»

висцеральной локализации обладают высокой эндокринной и паракринной активностью. Как следствие, развиваются воспалительные реакции, в том числе со стороны эндотелия, вырабатывается большое количество сосудистых токсических адипокинов (фактор некроза опухоли альфа, интерлейкин 6), лептина, что приводит к дисфункции эндотелия, инсулинорезистентности и высвобождению норадреналина. Таким образом, начинается активация СНС.

В свою очередь острый психологический стресс сопровождается повышением концентрации кортиколиберина. Это инициирует выработку эндотелина 1, клеточную адгезию и повышение концентрации гормона тревоги – кортизола. Кортизол способствует увеличению концентрации активных форм кислорода, глюкозы и свободных жирных кислот в крови. Вырабатываются провоспалительные цитокины. Так запускается каскад реакций: временная дисфункция эндотелия – снижение вазодилатации в ответ на химические и механические стимулы – участие в уменьшении перфузии и в итоге ишемия. При частом повторении ослабляется вазопротекция и возрастает риск ишемической болезни сердца (ИБС)⁵.

Связь между СД и симпатической гиперактивацией объясняется достаточно просто: увеличение инсулинорезистентности и концентрации инсулина способствует

выработке и высвобождению норадреналина. В результате повышается активность ренина плазмы, концентрация ангиотензина II, что провоцирует нарушение сердечного ритма, прежде всего желудочковых аритмий. У больных СД отмечается индуцированное стимуляцией бета-адренорецепторов повреждение миокарда, коронарных артерий, АГ, причем без снижения уровня артериального давления (АД) в ночные часы, повышение внутрисердечного давления с развитием нефропатии⁶. Еще одной причиной симпатической гиперактивации является курение. Никотин стимулирует ганглии СНС с высвобождением норадреналина, последующими естественными реакциями – вазоконстрикцией, повышением периферического сосудистого сопротивления, возрастанием ЧСС и повышением уровня АД⁷.

Таким образом, последствиями симпатической гиперактивации считаются повышение ЧСС, активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), вазоконстрикция, сосудистое ремоделирование, дисбаланс электролитов и снижение миокардиального резерва.

Как показали результаты клинических исследований, на фоне повышения ЧСС увеличивается риск смерти во всех возрастных группах. Так, по данным Фрамингемского исследования, за 36-летний период наблюдения 2037 мужчин с АГ частота наступления смерти от ИБС, сердечно-сосудистых заболеваний

и смертности от всех причин увеличивалась с ростом ЧСС⁸.

В другом масштабном исследовании с участием 19 386 пациентов показано, что повышение ЧСС связано с риском смерти у лиц младше 55 лет. Корреляция между ЧСС и смертностью особенно заметна при ЧСС более 80 уд/мин⁹.

В проспективном исследовании 7079 мужчин в возрасте 42–53 лет, за которыми наблюдали в среднем на протяжении 23 лет, предметом анализа были общая смертность, смертность от сердечно-сосудистых заболеваний, инфаркт миокарда со смертельным исходом и внезапная смерть. Анализ данных наблюдений продемонстрировал, что при ЧСС более 75 уд/мин возрастает риск внезапной смерти в 3,8 раза по сравнению с квинтилем наименьшей ЧСС¹⁰.

Результаты исследования Syst-Eur (Systolic Hypertension in Europe) показали, что повышение ЧСС служит долгосрочным прогностическим фактором сердечно-сосудистых событий у пациентов с АГ. Относительно высокая исходная ЧСС, зарегистрированная во время визита к врачу, напрямую связана с худшим прогнозом общей, сердечно-сосудистой и несердечно-сосудистой смертности среди 2293 мужчин и женщин, принимавших плацебо. У пациентов с ЧСС более 79 уд/мин (высший квартиль) риск смерти был в 1,89 раза выше, чем у больных с ЧСС менее 79 уд/мин (95%-ный доверительный интервал 1,33–2,68)¹¹.

⁵ Poitras V.J., Pyke K.E. The impact of acute mental stress on vascular endothelial function: evidence, mechanisms and importance // Int. J. Psychophysiol. 2013. Vol. 88. № 2. P. 124–135.

⁶ Cruickshank J.M. Beta-blockers and diabetes: the bad guys come good // Cardiovasc. Drugs Ther. 2002. Vol. 16. № 5. P. 457–470.

⁷ Klein L.W., Pichard A.D., Holt J. et al. Effects of chronic tobacco smoking on the coronary circulation // J. Am. Coll. Cardiol. 1983. Vol. 1. № 2. Pt. 1. P. 421–426.

⁸ Gillman M.W., Kannel W.B., Belanger A., D'Agostino R.B. Influence of heart rate on mortality among persons with hypertension: the Framingham Study // Am. Heart J. 1993. Vol. 125. № 4. P. 1148–1154.

⁹ Benetos A., Rudnicki A., Thomas F. et al. Influence of heart rate on mortality in a French population: role of age, gender, and blood pressure // Hypertension. 1999. Vol. 33. № 1. P. 44–52.

¹⁰ Jouven X., Zureik M., Desnos M. et al. Resting heart rate as a predictive risk factor for sudden death in middle-aged men // Cardiovasc. Res. 2001. Vol. 50. № 2. P. 373–378.

¹¹ Palatini P., Thijs L., Staessen J.A. et al. Predictive value of clinic and ambulatory heart rate for mortality in elderly subjects with systolic hypertension // Arch. Intern. Med. 2002. Vol. 162. № 20. P. 2313–2321.



Предиктивное значение ЧСС в отношении исходов сердечно-сосудистых событий подтверждено результатами многоцентрового исследования VALUE, в рамках которого в течение пяти лет проводили мониторинг АД у больных АГ с высоким сердечно-сосудистым риском. Исследователи установили, что наибольшее прогностическое значение исходов сердечно-сосудистых событий имеет не только уровень АД, но и высокая ЧСС¹². Как известно, пациенты с СД относятся к группе высокого риска сердечно-сосудистых событий. В исследованиях выявлена связь между ЧСС и повышенным риском смерти и сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с СД. Среди больных с ЧСС свыше 75 уд/мин смертность от сердечно-сосудистых причин возрастает фактически в два раза по сравнению с пациентами, у которых ЧСС менее 75 уд/мин¹³.

В российском эпидемиологическом исследовании анализировали негативное влияние повышенной ЧСС на смертность. Показано, что в отличие от лиц с ЧСС менее 60 уд/мин у пациентов с ЧСС более 80 уд/мин достоверно выше риск смерти от всех причин. Кроме того, пациенты с ЧСС более 80 уд/мин живут на семь лет меньше, чем лица с ЧСС менее 60 уд/мин¹⁴.

Как оценить нейрогуморальную активность? Среди методов оценки гиперсимпатикотонии динамика показателей ЧСС считается самой простой и понятной. Кроме того, используют анализ variability сердечного ритма,

функциональные пробы, оценку содержания норадреналина в синапсах и микронейрографию.

В свою очередь анализ variability сердечного ритма включает оценку баланса симпатического и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы. Анализ изменчивости сердечного ритма отражает состояние регуляторных механизмов, нейрогуморальной регуляции и степень влияния на работу сердца вегетативной нервной системы. Снижение эффективности контроля вегетативной нервной системы над ЧСС и ритмом сердца служит важным и независимым фактором риска развития сердечно-сосудистых осложнений¹⁵. Для анализа variability сердечного ритма еще в 1966 г. профессором Р.М. Баевским был предложен метод оценки так называемого индекса напряжения, или индекса напряженности. Он рассчитывается по электрокардиограмме с помощью специальной формулы. По формуле Баевского оценивали степень выраженности индекса напряженности (нормотония, ваготония, симпатикотония, гиперсимпатикотония). Однако этот метод может быть рекомендован для контроля динамики состояния конкретного пациента только на сравнительно коротком промежутке наблюдения.

Для оценки нейрогуморальной активности используют функциональные пробы. Показательными, хотя достаточно сложными методами оценки спонтанного барорефлекса являются:

- ✓ метод последовательностей (BRSseq), основанный на последовательно измеренных спонтанных колебаниях АД параллельно с изменением RR-интервалов;
- ✓ метод, основанный на оценке серии интервалов RR и систолического АД (САД) по фазе выпрямления усредненного сигнала (BRSprsa).

На сегодняшний день точным методом оценки симпатической активности считается определение содержания норадреналина в синапсах. Это радиоизотопный метод, основанный на количественном определении уровня норадреналина в синаптических окончаниях.

Модуляция активности СНС – важная цель медикаментозной терапии. Но препараты различных классов по-разному влияют на СНС. Так, симпатолитики центрального действия, альфа-адреноблокаторы демонстрируют выраженное снижение активности СНС. Активность СНС снижают ингибиторы альдостерона. Бета-адреноблокаторы (БАБ) не только снижают активность периферической СНС, но и способствуют выраженному снижению активности СНС сердца. С тиазидными диуретиками ассоциируется негативное выраженное повышение активности периферической нервной системы, с антагонистами кальция короткого действия – выраженное повышение активности периферической нервной системы и активности СНС сердца. Антагонисты кальция длительного действия могут снижать активность периферической СНС, но повышать активность СНС сердца¹⁶.

¹² Julius S., Palatini P., Kjeldsen S.E. et al. Usefulness of heart rate to predict cardiac events in treated patients with high-risk systemic hypertension // Am. J. Cardiol. 2012. Vol. 109. № 5. P. 685–692.

¹³ Linnemann B., Janka H.U. Prolonged QTc interval and elevated heart rate identify the type 2 diabetic patient at high risk for cardiovascular death. The Bremen Diabetes Study // Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes. 2003. Vol. 111. № 4. P. 215–222.

¹⁴ 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. С. 45–50.

¹⁵ Tsuji H., Larson M.G., Venditti F.J. et al. Impact of reduced heart rate variability on risk for cardiac events. The Framingham Heart Study // Circulation. 1996. Vol. 94. № 11. P. 2850–2855.

¹⁶ Heusser K., Vitkovsky J., Raasch W. et al. Elevation of sympathetic activity by eprosartan in young male subjects // Am. J. Hypertens. 2003. Vol. 16. № 8. P. 658–664.



Сателлитный симпозиум компании «Мерк»

По мнению экспертов Европейского общества гипертензии (European Society of Hypertension, ESH) и Европейского общества кардиологов (European Society of Cardiology, ESC), применение БАБ целесообразно на любом этапе лечения АГ при наличии специфических показаний к их назначению (например, хроническая сердечная недостаточность, стенокардия,

перенесенный инфаркт миокарда, фибрилляция предсердий, беременность).

Профессор С.А. Бойцов еще раз подчеркнул важность своевременной оценки ЧСС у больных АГ как прогностического фактора риска развития сердечно-сосудистых событий. Он также отметил, что нельзя недооценивать проблему ожирения в нашей стране. Ожи-

рение связано с активацией СНС, повышением уровня АД и риском развития сердечно-сосудистых заболеваний. Поэтому важно соблюдать гипокалорийную диету, увеличивать физические и аэробные нагрузки. Такие мероприятия способствуют снижению массы тела и позитивно отражаются на изменениях на кардиоинтервалограмме.

Гиперсимпатикотония у пациента с АГ и ИБС. Как это влияет на выбор терапии?

Как отметил доктор медицины, член Американской коллегии кардиологов, член Американского сообщества кардиологов, член ESC, профессор Сверре Е. ЧЕЛДСЕН (отделение кардиологии Университетской клиники Осло, Норвегия, отделение сердечно-сосудистой медицины Мичиганского университета, Энн Арбор, США), в последние десятилетия оценке активности СНС было посвящено много исследований. Определение уровня норадреналина является одним из методов оценки активности СНС. В Норвегии исследования начинали с измерения катехоламинов (норадреналин и адреналин) в плазме крови. В одном из исследований ученые измеряли катехоламины и ЧСС, изучали влияние психического стресса на вязкость цельной крови и АД, а также взаимосвязи с активностью вегетативной нервной системы у молодых мужчин с пограничным состоянием. Полученные данные продемонстрировали наличие корреляции между ЧСС и уровнями норадреналина и адреналина в артериальной крови¹⁷.

Методика измерения мышечной симпатической нервной активности, впервые примененная

в Швеции в 1970-х гг., до сих пор используется в микронейрографии. Данные исследований показывают, что ЧСС можно рассматривать как маркер гиперсимпатикотонии. В исследовании у 243 пациентов в течение десяти минут в положении лежа на спине измеряли среднее АД, ЧСС (электрокардиограмма), а также уровень норадреналина в венозной плазме и активность симпатического нерва эфферентной постганглионарной мышцы с помощью микронейрографии. В основной группе ЧСС коррелировала как с норадреналином плазмы ($r = 0,32$; $p < 0,0001$), так и с активностью симпатического нерва мышц ($r = 0,38$; $p < 0,0001$). Эти данные свидетельствуют о том, что ЧСС можно рассматривать как маркер для оценки симпатической активности у пациентов с АГ и контроля у нормотензивных пациентов¹⁸.

По словам докладчика, еще около 50 лет назад его учитель Стив Джулиус провел исследование с участием пациентов с пограничной АГ. В контрольную группу были включены лица с нормальным уровнем АД. Всем участникам исследования измеряли ЧСС и определяли сердечный индекс



Профессор, д.м.н.
Сверре Е. Челдсен

в покое, после приема пропранолола, затем после использования атропина. После введения атропина сердечный индекс полностью нормализовался при повышенной ЧСС (по сравнению с нормотензивными лицами). Соответственно наблюдался эффект гиперсимпатикотонии. В исследовании было показано, что нарушение баланса вегетативной нервной системы повышает ЧСС при нейрогенной прегипертонии¹⁹.

В связи с этим интерес вызывают результаты многоцентрового проспективного исследования LIFE, опубликованные Американской кардиологической ассоциацией. В исследовании участвовали пациенты с САД 160–200 мм рт. ст., диастолическим АД (ДАД) 95–115 мм рт. ст. и электрокардиографическими (ЭКГ) признака-

¹⁷ Reims H.M., Sevre K., Høiegggen A. et al. Blood viscosity: effects of mental stress and relations to autonomic nervous system function and insulin sensitivity // Blood Press. 2005. Vol. 14. № 3. P. 159–169.

¹⁸ Grassi G., Vailati S., Bertinieri G. et al. Heart rate as marker of sympathetic activity // J. Hypertens. 1998. Vol. 16. № 11. P. 1635–1639.

¹⁹ Julius S., Pascual A.V., London R. Role of parasympathetic inhibition in the hyperkinetic type of borderline hypertension // Circulation. 1971. Vol. 44. № 3. P. 413–418.



ми гипертрофии левого желудочка²⁰. Продemonстрирована связь изменения ЧСС с частотой фибрилляции предсердий у пациентов с АГ. Доказано, что вероятность фибрилляции предсердий повышается практически в два раза при ЧСС более 84 уд/мин.

В другом исследовании также изучали связь общей и сердечно-сосудистой смертности с изменением ЧСС у пациентов с АГ и гипертрофией левого желудочка. Наблюдатели отметили, что риск сердечно-сосудистой и общей смертности у пациентов старше 55 лет с АГ и гипертрофией левого желудочка существенно увеличивается при ЧСС выше 84 уд/мин²¹.

В последующем исследовании изучали влияние изменения ЧСС во время лечения АГ на частоту развития сердечной недостаточности. По данным исследования, более высокая ЧСС в ходе лечения предсказывает больший риск возникновения сердечной недостаточности во время антигипертензивной терапии у пациентов с АГ и гипертрофией левого желудочка²².

Прогностическое влияние ЧСС при АГ наглядно демонстрируют результаты исследования VALUE. В нем участвовали свыше 15 000 пациентов старше 50 лет с АГ и высоким риском коронарных осложнений. Среди факторов риска были СД, курение, повышенный уровень холестерина, креатинина, гипертрофия левого

желудочка (электрокардиограмма), протеинурия. У больных АГ выявлены сопутствующие заболевания: ИБС, инсульт, поражение периферических артерий и гипертрофия левого желудочка с депрессией сегмента ST²³.

Первичной точкой исследования было время до развития первого сердечно-сосудистого события (внезапная сердечная смерть, фатальный и нефатальный инфаркт миокарда, необходимость выполнения неотложных вмешательств для предотвращения развития инфаркта миокарда, смерть от сердечной недостаточности), вторичными – развитие фатальных и нефатальных инфаркта миокарда, сердечной недостаточности и инсульта. Кроме того, исследователи анализировали смертность от всех причин. У пациентов с ЧСС \geq 84 уд/мин вероятность достижения конечной точки в течение пятилетнего периода наблюдения существенно повышалась по сравнению с пациентами, у которых ЧСС была ниже. Риск развития сердечной недостаточности и смертность от всех причин были выше в группе пациентов с повышенными показателями ЧСС. При этом риск достижения первичной конечной точки (сердечная недостаточность, инфаркт миокарда и гибель) у больных с контролируемым АД (и соответственно с контролируемой ЧСС) был на 53% ниже, чем у пациентов с неконтролируемым АД¹².

Как известно, увеличение вариабельности сердечных сокращений ассоциируется с лучшим прогнозом при сердечно-сосудистых заболеваниях. В рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование CIBIS II были включены пациенты с хронической сердечной недостаточностью. Задача исследования заключалась в оценке влияния БАБ биспролола, добавленного к стандартной терапии, на смертность от всех причин в течение длительного периода наблюдения. Полученные данные продемонстрировали снижение смертности от всех причин на фоне терапии биспрололом на 34%²⁴.

В исследовании MAPHY 3234 мужчины в возрасте 40–64 лет были рандомизированы для получения метопролола (БАБ) или тиазидного диуретика. Результаты исследования доказали преимущество терапии метопрололом. Общая летальность и летальность от коронарных осложнений были достоверно ниже у больных, получавших метопролол^{25,26}.

Применение БАБ – наиболее обоснованный выбор для снижения коронарного риска не только при АГ, но и для профилактики сердечно-сосудистых осложнений после инфаркта миокарда. Еще в исследованиях 1980-х гг. было показано, что у пациентов после инфаркта миокарда выживаемость связана со снижением ЧСС при приеме БАБ²⁷.

²⁰ Okin P.M., Wachtell K., Kjeldsen S.E. et al. Incidence of atrial fibrillation in relation to changing heart rate over time in hypertensive patients: the LIFE study // *Circ. Arrhythm. Electrophysiol.* 2008. Vol. 1. № 5. P. 337–343.

²¹ Okin P.M., Kjeldsen S.E., Julius S. et al. All-cause and cardiovascular mortality in relation to changing heart rate during treatment of hypertensive patients with electrocardiographic left ventricular hypertrophy // *Eur. Heart J.* 2010. Vol. 31. № 18. P. 2271–2279.

²² Okin P.M., Kjeldsen S.E., Julius S. et al. Effect of changing heart rate during treatment of hypertension on incidence of heart failure // *Am. J. Cardiol.* 2012. Vol. 109. № 5. P. 699–704.

²³ Kjeldsen S.E., Julius S., Brunner H. et al. Characteristics of 15,314 hypertensive patients at high coronary risk. The VALUE trial. The Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation // *Blood Press.* 2001. Vol. 10. № 2. P. 83–91.

²⁴ The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial // *Lancet.* 1999. Vol. 353. № 9146. P. 9–13.

²⁵ Olsson G., Tuomilehto J., Berglund G. et al. Primary prevention of sudden cardiovascular death in hypertensive patients. Mortality results from the MAPHY Study // *Am. J. Hypertens.* 1991. Vol. 4. № 2. Pt. 1. P. 151–158.

²⁶ Wikstrand J., Warnold I., Olsson G. et al. Primary prevention with metoprolol in patients with hypertension. Mortality results from the MAPHY study // *JAMA.* 1988. Vol. 259. № 13. P. 1976–1982.

²⁷ Kjekshus J.K. Importance of heart rate in determining beta-blocker efficacy in acute and long-term acute myocardial infarction intervention trials // *Am. J. Cardiol.* 1986. Vol. 57. № 12. P. 43F–49F.



Сателлитный симпозиум компании «Мерк»

Итак, накопленные данные доказывают, что гиперсимпатикотония и повышенная ЧСС влияют на сердечно-сосудистый континуум, который представляет собой непрерывную цепь взаимосвязанных изменений в сердечно-сосудистой системе под воздействием факторов риска. БАБ оказывают эффект на различных этапах развития сердечно-сосудистой патологии. Препараты этой группы позволяют предотвратить инфаркт и гипертрофию левого желудочка у пациентов с АГ. Но если развивается инфаркт или гипертрофия левого желудочка, БАБ предупреждают развитие систолической и, возможно, диастолической дисфункции и, как следствие, сердечную недостаточность. Доказана роль БАБ в увеличении выживаемости пациентов с сердечной недостаточностью²⁸. Бисопролол – селективный бета-1-адреноблокатор, который показан для лечения пациентов с АГ, ИБС, хронической сердечной недостаточностью²⁹. Данные исследований и реальной клинической практики свидетельствуют об эффективности

комбинированной терапии у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями. Ученые изучали эффективность комбинации дигидропиридинового антагониста кальция амлодипина и бисопролола. Амлодипин характеризуется благоприятным фармакодинамическим и фармакокинетическим свойствами. Взаимодополняющий механизм действия активных веществ препаратов амлодипина и бисопролола обеспечивает антигипертензивный, вазоселективный и кардиопротективный эффекты. Добавление бисопролола к амлодипину способствует быстрому и устойчивому снижению уровня АД у пациентов с АГ. Комбинация препаратов обеспечивает контроль АД и снижение ЧСС³⁰.

Доказано преимущество фиксированной комбинации антигипертензивных препаратов в долгосрочном улучшении контроля АД. В исследовании с участием более 10 000 пациентов с АГ назначали терапию амлодипином и бисопрололом в виде свободной комбинации препаратов (отдельных таблеток). Исследователи отметили недостаточный контроль АД

на фоне приема свободной комбинации препаратов. Средние показатели АД составили 147,3/87,9 мм рт. ст. Через шесть месяцев пациентов перевели на фиксированную комбинацию амлодипина и бисопролола. Был зарегистрирован хороший контроль над АД – в среднем 130,9/79,1 мм рт. ст. Результаты исследования продемонстрировали преимущество фиксированной комбинации «бисопролол + амлодипин» с точки зрения приверженности больных АГ лечению и связанного с этим улучшения контроля ранее повышенного уровня АД. 98% пациентов показали хорошую или превосходную приверженность лечению, что сопровождалось улучшением уровня САД и ДАД, снижением пульсового давления и ЧСС. Это дает веские основания говорить о влиянии приверженности лечению на исходы, связанные с эффективностью³¹.

В заключение профессор Сверре Е. Челдсен отметил необходимость широкого использования рациональных фиксированных комбинаций антигипертензивных препаратов у больных АГ.

Особое место бета-блокаторов в терапии пациентов с АГ

Руководитель отдела ангиологии ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, д.м.н., профессор Юрий Александрович КАРПОВ в начале своего выступления подчеркнул, что БАБ уже много десятилетий являются эффективным инструментом в арсенале кардиологов и врачей других специальностей. Примерно с 1980-х гг. бета-блокаторы с ус-

пехом используются в качестве препаратов первой линии у пациентов с АГ.

В рекомендациях ESH/ESC 2013 г. по ведению больных АГ сказано, что диуретики, БАБ, антагонисты кальция, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) и блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА) подходят для стартовой и поддер-



Профессор, д.м.н.
Ю.А. Карпов

²⁸ Vasan R.S., Levy D. The role of hypertension in the pathogenesis of heart failure. A clinical mechanistic overview // Arch. Intern. Med. 1996. Vol. 156. № 16. P. 1789–1796.

²⁹ Smith C., Teitler M. Beta-blocker selectivity at cloned human beta 1- and beta 2-adrenergic receptors // Cardiovasc. Drugs Ther. 1999. Vol. 13. № 2. P. 123–126.

³⁰ Shirure P.A., Tadvi N.A., Bajait C.S. et al. Comparative effect of fixed dose combination of Amlodipine + Bisoprolol versus Amlodipine and Bisoprolol alone on blood pressure in stage-2 essential hypertensive patients // Int. J. Med. Res. Health Sci. 2012. Vol. 1. № 1. P. 13–19.

³¹ Hostalek U., Czarnecka D., Koch E.M. Treatment of hypertensive patients with a fixed-dose combination of bisoprolol and amlodipine: results of a cohort study with more than 10,000 patients // Cardiol. Ther. 2015. Vol. 4. № 2. P. 179–190.



живающей антигипертензивной терапии в монорежиме или комбинациях друг с другом (класс рекомендаций I, уровень доказательности A)³².

Длительное время БАБ рекомендовались в качестве начальной терапии и ее продолжения во всех руководствах. Позже в некоторых из них (США, Великобритания) БАБ были изъяты из первой линии и рекомендованы для использования при специальных показаниях (ИБС). В 2018 г. были опубликованы новые рекомендации ESH/ESC по лечению АГ, ключевым положением которых стала необходимость улучшения контроля АД. В современных рекомендациях сохраняется подход к определению факторов сердечно-сосудистого риска (мужской пол, возраст, курение, СД, ожирение, семейный анамнез ранних сердечно-сосудистых заболеваний, ранняя менопауза, малоподвижный образ жизни, психосоциальные и экономические факторы). К факторам, влияющим на сердечно-сосудистый прогноз у пациентов с АГ, добавлены уровень мочевого кислоты, ранний дебют АГ у родителей или других родственников, ЧСС в покое ≥ 80 уд/мин.

Особую роль в снижении сердечно-сосудистого риска играет эффективный контроль АД. Критерием АГ, по данным клинического измерения АД, остался уровень ≥ 140 мм рт. ст. для САД и ≥ 90 мм рт. ст. – для ДАД. Европейские эксперты обозначают в качестве первичной цели достижение целевого уровня АД менее 140/90 мм рт. ст. у всех пациентов. Что касается алгоритма медикаментозной терапии неосложнен-

ной АГ, лечение рекомендует-ся начинать с комбинации двух препаратов. Предпочтение отдается фиксированным комбинациям. Исключение составляют ослабленные пожилые пациенты с низким риском сердечно-сосудистых заболеваний и уровнем АД менее 150 мм рт. ст. Начальная терапия может состоять из ингибитора АПФ или БРА и антагониста кальция или диуретика. Может использоваться тройная комбинация – ингибитор АПФ или БРА + антагонист кальция + диуретик. При резистентной АГ возможно применение тройной комбинации и спиронолактона или другого диуретика, альфа-блокатора или БАБ. Следует учесть, что в рекомендациях БАБ не уходят на второй план, эксперты рекомендуют рассматривать их назначение на любом этапе терапии при наличии особых показаний (хроническая сердечная недостаточность, ИБС, перенесенный инфаркт миокарда, фибрилляция предсердий, беременность или ее планирование).

По мнению европейских экспертов, среди всех антигипертензивных препаратов ингибиторы АПФ, БРА, БАБ, антагонисты кальция, диуретики (тиазидные и тиазидоподобные, такие как хлорталидон или индапамид) эффективно снижают уровень АД и сердечно-сосудистые события. Они показаны как базисные антигипертензивные терапевтические стратегии.

По данным многочисленных исследований, одной из эффективных рациональных комбинаций при АГ является комбинация БАБ и диуретиков.

В ряде исследований изучали влияние антигипертензивной тера-

пии БАБ у пациентов с АГ на риск развития сердечно-сосудистых осложнений. Как известно, АГ значительно увеличивает сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность при СД 2-го типа. В рамках британского проспективного многоцентрового рандомизированного исследования СД UKPDS оценивали влияние контроля уровня АД на развитие осложнений СД 2-го типа. В качестве антигипертензивной терапии использовали ингибитор АПФ и БАБ. Оказалось, что риск сердечно-сосудистых осложнений у пациентов, получавших БАБ, был существенно ниже по сравнению с пациентами, применявшими ингибитор АПФ³³.

В исследовании INVEST сравнивали показатели заболеваемости и смертности у больных с сочетанием АГ и ИБС на фоне двух стратегий лечения: БАБ (атенолол) + диуретик и блокатор кальциевых каналов (верапамил) + ингибитор АПФ. Как уже отмечалось, у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями стратегия терапии, приводящая к снижению ЧСС, дает лучшие результаты. По данным исследования, при сравнимом уровне контроля АД терапия верапамилом снижала ЧСС в меньшей степени, чем терапия атенололом³⁴.

Обобщенный анализ рандомизированных исследований антигипертензивной терапии продемонстрировал сходную эффективность всех основных пяти классов антигипертензивных препаратов. По сравнению с плацебо антигипертензивные препараты обеспечивают контроль АД и снижение риска сердечно-сосудистых осложнений, в том

³² Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K. et al. 2013 ESH/ESC 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. 2013. Vol. 31. № 7. P. 1281–1357.

³³ Holman R.R., Paul S.K., Bethel M.A. et al. Long-term follow-up after tight control of blood pressure in type 2 diabetes // N. Engl. J. Med. 2008. Vol. 359. № 15. P. 1565–1576.

³⁴ 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. Vol. 290. № 21. P. 2805–2816.



Сателлитный симпозиум компании «Мерк»

числе смертельных исходов³⁵. При этом главными конечными точками, оцениваемыми в ходе клинических исследований антигипертензивной терапии, являются риски церебральных и коронарных катастроф, которые впоследствии могут привести к сердечно-сосудистой смерти.

По данным исследований, БАБ в профилактике инсульта достоверно не отличаются от ингибиторов АПФ, БРА и диуретиков³⁶.

В рекомендациях 2018 г. по АГ особый акцент сделан на обосновании применения комбинированной терапии в зависимости от оценки исходов. Эксперты отметили, что все комбинации использовались у большей или меньшей части пациентов, при этом значительных отличий в отношении пользы препаратов не зарегистрировано. Однако в отдельных исследованиях отмечались преимущества препаратов того или иного класса, в частности комбинаций БРА и диуретиков или антагонистов кальция и ингибиторов АПФ, по сравнению с комбинацией БАБ и диуретиков. В большинстве других исследований применение БАБ с последующим применением диуретиков или наоборот не сопровождалось значительным изменением риска в отношении любого исхода со стороны сердечно-сосудистой системы по сравнению с другими комбинациями.

По данным метаанализа, на фоне применения некоторых препаратов имеют место различия по конкретным исходам. Например, менее выраженное снижение риска инсульта на фоне применения БАБ и ингибиторов АПФ

и менее выраженная профилактика сердечной недостаточности при использовании антагонистов кальция. Несмотря на выявление в ряде исследований специфических различий по исходам между некоторыми препаратами, в целом все основные исходы в отношении сердечно-сосудистой системы и смертности схожи. При этом стартовая терапия проводится препаратами пяти основных классов. В основе лечения не может лежать профилактика определенного явления, обусловленного конкретной причиной, поскольку неизвестно, какое явление может развиваться у пациента. Целью терапии должна быть профилактика сердечно-сосудистых нарушений в целом³⁷.

Комбинированные препараты, в состав которых входят БАБ, доказали эффективность у пациентов разных групп. Безусловно, при назначении любого класса препаратов надо учитывать наличие абсолютных и относительных про-

тивопоказаний. Поэтому в ряде ситуаций предпочтение следует отдавать определенным препаратам³⁸.

Современная стратегия лекарственной терапии больных АГ и ИБС включает БАБ в комбинации с ингибиторами АПФ или БРА или антагонистами кальция на всех этапах лечения. Стартовая терапия при АГ и фибрилляции предсердий также подразумевает использование двойной комбинации ингибитора АПФ или БРА + БАБ либо недигидропиридинового антагониста кальция, БАБ и антагониста кальция. На втором этапе лечения применяют тройную комбинацию с добавлением БАБ. У пациентов с сердечной недостаточностью БАБ являются основополагающими препаратами наряду с препаратами, блокирующими РААС.

Подводя итог, профессор Ю.А. Карпов еще раз подчеркнул, что препараты класса БАБ остаются препаратами первой линии в лечении АГ.

Заключение

Повышенная частота сердечных сокращений как маркер гиперсимпатикотонии является значимым фактором риска сердечно-сосудистых событий и смерти от всех причин. Бета-адреноблокаторы, эталонным представителем которых считается биспролол, надежно контролируют ЧСС и воздействуют на гиперсимпатикотонию, уменьшая риск развития тяжелых осложнений и улучшая прогноз жизни в целом. Биспролол, будучи селективным бета-1-блокатором, обла-

дает выраженными кардиопротективными свойствами. Он показан для лечения артериальной гипертензии, особенно при наличии гиперсимпатикотонии, ишемической болезни сердца, хронической сердечной недостаточности. Преимущества биспролола делают его привлекательным для использования в комбинации с блокаторами кальциевых каналов, у пациентов со стенокардией, ИБС, хронической сердечной недостаточностью, а также у женщин, планирующих беременность. ☺

³⁵ Law M.R., Wald N.J., Morris J.K., Jordan R.E. Value of low dose combination treatment with blood pressure lowering drugs: analysis of 354 randomised trials // BMJ. 2003. Vol. 326. № 7404. P. 1427.

³⁶ Law M.R., Morris J.K., Wald N.J. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies // BMJ. 2009. Vol. 338. ID b1665.

³⁷ Williams B., Mancia G., Spiering W. et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension // J. Hypertens. 2018. Vol. 36. № 10. P. 1953–2041.

³⁸ Williams B., Mancia G., Spiering W. et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension // Eur. Heart J. 2018. Vol. 39. № 33. P. 3021–3104.