

Частота сердечных сокращений как фактор риска развития сердечно-сосудистых заболеваний

А.А. Свистунов, Т.В. Головачева, К.Ю. Скворцов, О.С. Вервикишко
ГОУ ВПО «Саратовский ГМУ Росздрава»

Резюме

Результаты клинических исследований доказали, что частота сердечных сокращений более 80–85 ударов/минуту в состоянии покоя непосредственно связана с риском развития артериальной гипертензии и атеросклероза и является значимым предиктором сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. В нескольких эпидемиологических исследованиях было показано, что эти взаимоотношения не зависят от других факторов риска развития атеросклероза, регистрируются как у лиц без симптомов заболеваний, так и с наличием таковых. Результаты экспериментальных работ и клинических испытаний позволяют предположить, что гемодинамические сдвиги, связанные с увеличением частоты сердечных сокращений оказывают непосредственное влияние на артериальную стенку, ускоряя темпы развития атеросклеротических поражений. Более того, частота сердечного ритма напрямую связана с развитием сердечно-сосудистых событий в результате развития последних. В свете представленных данных видится целесообразным отнести частоту сердечных сокращений к числу основных факторов риска развития ишемической болезни сердца.

Ключевые слова: частота сердечных сокращений, сердечно-сосудистая заболеваемость, смертность.

Heart rate as a factor of risk of development of cardiovascular diseases (Review)

A.A. Svistunov, T.V. Golovacheva, K.Yu. Skvortsov, O.S. Vervikishko
Saratov State Medical University

Resume

The results of clinical trials have proved that elevated heart rate (> 80–85 beats/min) at rest is directly related to the risk of arterial hypertension and atherosclerosis development, and it is a powerful predictor of cardiovascular morbidity and mortality. Epidemiological studies have shown that these relationships are independent of other risk factors of atherosclerosis and are present in asymptomatic individuals as well as in patients with cardiovascular diseases. The results of experimental and clinical studies suggest that hemodynamic changes due to elevated heart rate have a direct influence on the arterial wall, favouring the development of atherosclerotic lesions. Moreover, heart rate is directly related to the development of cardiovascular events associated with atherosclerotic plaque disruption. Based on these data we believe that heart rate should be listed among major risk factors for ischemic heart disease.

Key words: heart rate, cardiovascular morbidity, mortality.

Статья поступила в редакцию: 06.10.08. и принята к печати: 13.10.08.

Введение

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) продолжают занимать лидирующее положение в структуре смертности населения России. Ежегодно в Российской Федерации из-за кардиоваскулярной патологии умирают немногим менее 1,5 млн. человек, причем на долю ишемической болезни сердца (ИБС) приходится приблизительно 50% [1]. Несмотря на расширяющееся использование комбинации консервативных, инвазивных и хирургических методов лечения, до сих пор не удается эффективно контролировать течение последней. Об этом убедительно свидетельствуют данные отечественного исследования ПАРАЛЛЕЛЬ [2].

В многочисленных эпидемиологических исследованиях было продемонстрировано прогностическое значение частоты сердечных сокращений (ЧСС) в отношении сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности, что делает необходимым включение ЧСС в оценку риска развития означенных событий [3–5]. Однако в современные принятые скрининговые подходы профилактических исследований определение ЧСС состояния покоя не включено. Более того, большинство

клиницистов по-прежнему не считают урежение ЧСС значимым у пациентов некардиологического профиля. Тем не менее, хорошо известны патогенетические связи между ЧСС и заболеваемостью органов сердечно-сосудистой системы. В прошедшие десятилетия в нескольких крупномасштабных исследованиях было показано, что лечение, направленное на урежение ритма сердца на основе приема β -адреноблокаторов, достоверно снижает частоту развития сердечно-сосудистых событий у больных, перенесших инфаркт миокарда [6]. Подобные данные о влиянии ЧСС на частоту развития кардиоваскулярных катастроф у пациентов без патологии сердца отсутствуют. Более того, не предпринимаются попытки для инициации подобных исследований. В предлагаемом обзоре кратко излагаются современные представления о связи ЧСС с риском развития ССЗ, освещается значение ЧСС в развитии ишемии миокарда.

Роль ЧСС как фактора риска ССЗ

Впервые прогностическая роль повышенной ЧСС в развитии артериальной гипертензии (АГ) была установлена Levy и соавт. более 60 лет назад [7]. При

обследовании большой группы офицеров армии США исследователи выделили 4 группы лиц: в одной группе регистрировалась «транзиторная тахикардия», во второй группе — «транзиторная АГ», лица третьей группы имели комбинацию этих состояний, в последней группе транзиторные тахикардия и АГ отсутствовали. У представителей группы транзиторной тахикардии стабильная АГ развивалась в 2–3 раза чаще по сравнению с военнослужащими, имеющими нормальные значения ЧСС и артериального давления (АД). Лишь спустя 40 лет Dyer и соавт. в двух когортных исследованиях, а также Kannel и соавт. во Фремингемском исследовании удалось подтвердить наличие связи тахикардии с развитием АГ [8–9].

Несмотря на то, что такие эпидемиологические исследования, как Chicago [8], Framingham study [9], the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) [10] доказали влияние тахикардии на сердечно-сосудистую смертность, эта связь долгие годы не рассматривалась как фактор риска развития ССЗ. Кроме того, было доказано наличие сильной связи между ЧСС и внезапной сердечной смертью (ВСС). Так, в мужской популяции Фремингемского исследования частота наступления ВСС увеличивалась с ростом значения ЧСС [9]. Сходные результаты были получены в трех исследованиях, проводившихся с участием мужчин-жителей Чикаго [8]. В этих исследованиях выявлено, что связь между ЧСС и ВСС носила U-образный характер за счет выявленной относительно сильной связи частоты наступления ВСС с выраженностью брадикардии [8]. Отношение к тахикардии как предиктору ССЗ изменилось в конце 90-х годов XX века, когда результаты крупномасштабных исследований подтвердили, что высокая ЧСС является одним из основных факторов риска развития атеросклероза, возрастания сердечно-сосудистой и общей смертности [6].

Следует заметить, что в нескольких исследованиях влияние ЧСС на сердечно-сосудистую смертность сохранялось после исключения из аналитической модели летальных исходов в течение первого года наблюдения. Тем самым авторы исключали возможность того, что тахикардия являлась следствием сопутствующих хронических заболеваний [6, 11]. В некоторых из этих работ предиктивная ценность ЧСС в отношении смертности от всех причин (далее — общая смертность) соответствовала или даже превосходила прогностическую значимость уровней общего холестерина сыворотки крови, уровня систолического АД и курения [5–6]. Прогностическая роль ЧСС в отношении сердечно-сосудистой смертности была доказана и для больных, перенесших острый инфаркт миокарда (ОИМ), пациентов с АГ, сахарным диабетом (СД) или сердечной недостаточностью (СН). В процессе 36-летнего наблюдения за гипертониками во Фремингемском исследовании установлено, что при увеличении ЧСС на 40 уд/мин (с поправкой на возраст и уровень систолического АД) риск наступления смерти от всех причин повышался в 2,18 раза для мужчин и в 2,14 раза для женщин [12]. После внесения в аналитическую модель поправок на другие факторы величины риска оставались статистически значимыми и той же величины у представителей обоих полов. Взаимосвязи между ЧСС и сердечно-сосудистой, коронарной смертностью

и ВСС были менее выражены по сравнению с влиянием ЧСС на общую смертность, достигали статистической значимости среди мужчин и утрачивали достоверность у женщин. Приведенные выше данные доказывают, что ЧСС влияет на смертность пациентов, страдающих АГ. Но в рамках проведения Фремингемского исследования не проводилось сравнения с влиянием ЧСС на все виды смертности в популяции с нормальным уровнем АД. Лишь около 10 лет назад Benetos и соавт. провели подобный анализ [13]. Авторы обнаружили, что большая ЧСС была связана с возрастанием общей смертности как среди гипертоников, так и среди лиц с нормальным АД. При анализе сердечно-сосудистых и коронарных летальных исходов связь была большей силы у мужчин-гипертоников. И, напротив, у женщин статистически достоверная связь ЧСС и общей смертности наблюдалась только среди нормотоников [13]. Основываясь на результатах данного исследования, можно прийти к заключению, что у женщин, страдающих АГ, не существует достоверной связи между ЧСС и смертностью, особенно смертностью от коронарных событий.

В 2002 г. были опубликованы результаты исследования Syst-Eur (Systolic Hypertension in Europe), противоречащие данным, полученным Benetos и соавт. [14]. После стратификации в зависимости от центра, пола и предшествующих сердечно-сосудистых осложнений все пациенты рандомизировались в 2 группы лечения двойным слепым методом. В течение 8 лет в исследование было включено 4695 пациентов (1157 мужчин и 3138 женщин). Средняя продолжительность периода наблюдения составила 24 месяца (от 1 до 97 месяцев). Исходная ЧСС у выживших пациентов составила $72,8 \pm 8,0$ уд/мин и $74,9 \pm 8,6$, $75,3 \pm 11,7$, $75,3 \pm 7,9$ и $80,5 \pm 7,3$ уд/мин у больных, умерших от сердечно-сосудистых причин, рака, заболеваний легких и других причин соответственно. За период наблюдения в группе плацебо умерло 147 пациентов: 82 летальных исхода наступили вследствие кардиоваскулярных причин. Относительно высокая исходная ЧСС, зарегистрированная во время визита к врачу, была напрямую связана с худшим прогнозом общей, сердечно-сосудистой и некардиоваскулярной смертности среди 2293 мужчин и женщин, принимавших плацебо. У пациентов с ЧСС > 79 уд/мин (высший квартиль) риск смерти был в 1,89 раза выше, чем у больных с ЧСС ≤ 79 уд/мин (95% ДИ, 1,33–2,68). Регрессионный анализ полученных данных выявил, что предиктором времени до момента наступления смерти являлись ЧСС ($p < 0,001$), возраст ($p < 0,001$), уровень креатинина сыворотки ($p = 0,001$), наличие СД ($p = 0,002$), предшествующие ССЗ ($p = 0,01$), повышенный уровень триглицеридов сыворотки ($p = 0,02$), курение ($p = 0,04$) и уровень систолического АД ($p = 0,05$). В то же время значимость уровня общего холестерина сыворотки крови в этом исследовании была несущественной. Сходные тенденции были зафиксированы у представителей обоих полов: летальность начинала стабилизироваться в 3-м квинтиле со значительным ростом от 4-го к 5-му квинтилю. Связь ЧСС и смертности была одинаково сильной у пациентов с сердечно-сосудистыми осложнениями и без таковых. Исследование Syst-Eur предоставило доказательства связи ЧСС и сердечно-сосудистой смертности среди гипертоников.

В 2005 г. С.А. Шальной и соавт. были опубликованы результаты анализа влияния частоты пульса на смертность от ССЗ и общую смертность среди российских мужчин и женщин [3]. В анализ были включены данные 10109 мужчин и 4668 женщин в возрасте 35 лет и старше. Наблюдение за смертностью составило в среднем 18 и 16 лет соответственно. Результаты анализа продемонстрировали, что даже после внесения в статистическую модель поправок на все учтенные факторы риска лица с ЧСС более 80 уд/мин имели достоверно более высокий риск как общей смертности (ОР 1,29 ДИ 1,17–1,41 и ОР 1,30 ДИ 1,05–1,61 соответственно для мужчин и женщин), так и сердечно-сосудистой смертности (ОР 1,31 ДИ 1,15–1,50 и ОР 1,63 ДИ 1,19–2,34) по сравнению с обследованными, ЧСС которых была менее 60 уд/мин. Более того, при анализе выживаемости оказалось, что пациенты с ЧСС более 80 уд/мин живут на 7 лет меньше, чем с ЧСС менее 60 уд/мин. Аналогичный показатель для женщин составил 3,2. Следует отметить, что связь между ЧСС и смертностью была особенно сильна при ЧСС более 80 уд/мин (нижняя граница пятого квинтиля) [3].

Результаты данных исследований постулируют, что ЧСС является независимым, сильным и непосредственным предиктором смертности, в том числе лиц старших возрастных групп с изолированной систолической АГ, а связь «ЧСС — смертность» одинаково сильна у мужчин и женщин.

Следует заметить, что тщательный обзор доступной литературы показал, что к настоящему времени опубликованы результаты более 30 исследований, изучавших прогностическое значение ЧСС в отношении сердечно-сосудистой и/или общей смертности у клинически здоровых людей [5–6]. Для обследованных мужчин во всех статьях, за исключением двух, говорится о наличии существенной прямой связи между общей смертностью и величиной ЧСС. Одно из двух исследований выполнялось на небольшом количестве пациентов, не было показано отрицательного влияния ЧСС на сердечно-сосудистую смертность у мужчин [15]. Однако в том же исследовании статистически достоверной была связь «ЧСС — смертность» среди женщин.

Наличие достоверной ассоциации между ЧСС и сердечно-сосудистой смертностью не удалось подтвердить и после внесения поправок в аналитическую модель двух исследований из Чикаго, the Paris Prospective Study, работ Reunanen и соавт., Savonen и соавт. [6, 8, 16–18]. Однако в Чикагском и Парижском исследованиях была установлена положительная связь между ЧСС и ВСС [19]. В работах Reunanen и соавт., Savonen и соавт. ЧСС была исключена из анализа как незначимая [17–18]. В шести исследованиях, проведенных у больных, страдающих АГ или СД, ЧСС проявила себя как значимый предиктор общей и/или сердечно-сосудистой смертности [6].

В популяционных исследованиях установлено, что связь высокой ЧСС и смертности менее выражена среди женщин. Следует отметить, что в половине этих исследований у женщин обнаруживается статистически достоверная связь между ЧСС и общей или сердечно-сосудистой смертностью. Так, во Фремингемском исследовании было показано, что влияние тахикардии на сердечно-сосудистую смертность, вероятно, все же сильнее среди мужчин, нежели среди женщин, причем

различия особенно впечатляющи в отношении риска наступления ВСС [9]. Это результаты более позднего анализа базы данных Фремингемского исследования [5]. Относительно низкая ЧСС ассоциируется с большей продолжительностью жизни у мужчин среднего возраста, но не влияет на продолжительность жизни женщин. Подобные гендерспецифичные различия были подтверждены в исследовании NHANES I, причем в то же время высокая ЧСС среди чернокожих пациентов была связана со смертельными исходами от всех причин у мужчин и женщин в одинаковой степени [10]. Недавно опубликованные результаты анализа согласуются с данными, изложенными выше. Во французской популяции большая общая смертность была связана с большей ЧСС у представителей обоих полов [6]. Однако у мужчин летальные исходы от ИБС и ССЗ чаще наблюдались среди пациентов с тахикардией (было зарегистрировано прогрессивное увеличение риска у больных при увеличении ЧСС от 60 до 100 уд/мин). Подобные закономерности среди женщин выявлены не были. В недавно проведенном повторном анализе Chicago Heart Association Detection Project in Industry скорректированная частота наступления смертельных исходов от ИБС, ССЗ или всех причин была выше у женщин с относительно частым пульсом в возрасте 40–59 лет, но не в группах более молодого или старшего возраста [6].

Исследования, проведенные с участием пациентов старших возрастных групп, представляют противоречивые результаты. Причем описывается связь, подобная таковой в исследовании Syst-Eur [14], но она же не соответствует таковой, обнаруженной в исследовании CASTEL (CArdiovascular Study in the ELderly) [20]. В последнем исследовании наличие связи ЧСС и смертности было установлено лишь среди пациентов мужского пола. А при ОИМ была обнаружена более слабая связь между ЧСС и смертностью также и у женщин. В работе Disegni и соавт. [21] и более позднем исследовании, проведенном Berton и соавт. [22], различия в уровне смертности у женщин в зависимости от ЧСС носили либо крайнюю выраженность, либо были недостоверными соответственно. Следует заметить, что данные доступной литературы показывают, что связь между ЧСС и смертностью сильнее выражена у мужчин, чем среди женщин. Нужно отметить, что отсутствуют сведения о летальных исходах от сердечно-сосудистых причин среди женщин, особенно о смерти от ИБС [23].

ЧСС в состоянии покоя обычно определяют физикальным или инструментальным методами во время визита к врачу. Следует помнить, что ЧСС является крайне изменчивой физиологической характеристикой, на изменения которой влияет множество факторов [5]. Поэтому можно предположить, что связь между ЧСС и смертностью недооценивается в большинстве исследований. Наилучшую оценку повседневной ЧСС может дать длительное (к примеру, 24-часовое) мониторирование электрокардиограммы (ЭКГ). Однако только в очень небольшом количестве исследований при 24-часовом мониторировании ЭКГ были воспроизведены величины ЧСС, сходные с величинами ЧСС при визите к врачу. Проблема воспроизводимости сходных значений ЧСС, измеренной при визите к врачу и измеренной в течение суток, а также сходных значений ЧСС и уровня АД

изучалось в исследовании HARVEST (Hypertension and Ambulatory Recording Venetia Study) у 839 пациентов [24]. 24-часовое мониторирование ЭКГ и АД проводилось дважды с интервалом в 3 месяца. ЧСС измерялась каждые 10 минут днем и каждые 30 минут ночью. Воспроизводимость была лучшей для «амбулаторной», чем для «офисной» ЧСС, больше при 24-часовой записи, чем при регистрации ЭКГ в дневное время. Наименьшие значения ЧСС были получены при регистрации ЭКГ в ночное время. Воспроизводимость «офисной» ЧСС ухудшалась при величине ЧСС около 85 уд/мин и была хуже у пациентов с более выраженным повышением АД в кабинете врача. Показатели воспроизводимости ЧСС не зависели от выраженности ожирения, статуса курения или употребления алкоголя. Таким образом, результаты этого исследования доказывают, что «амбулаторная» ЧСС имеет лучшую воспроизводимость нежели «офисная» ЧСС. Следовательно, «амбулаторная» ЧСС может стать лучшим прогностическим показателем, чем ЧСС покоя, измеренная во время визита к врачу. Однако результаты исследования Syst-Eur не поддерживают эти данные [14]. Суточное мониторирование ЭКГ и АД проводилось у 807 пациентов с использованием регистраторов, запрограммированных для измерения величин этих параметров не реже 1 раза в 30 минут. Положительная связь между «офисной» ЧСС и частотой наступления конечных фатальных точек в основном исследовании была подтверждена результатами группы амбулаторного мониторирования. Тренды 24-часовой, дневной и ночной ЧСС были сходны с таковыми при «офисном» измерении. Однако при регрессионном анализе, из которого были исключены «офисная» и «амбулаторная» ЧСС, достоверная связь со смертностью от несердечных причин была установлена только для «офисной» ЧСС ($p = 0,004$). В группе активного лечения слабое прогностическое значение «офисной» ЧСС в отношении смертности исчезало при внесении поправок на другие факторы риска.

До публикации результатов исследования Syst-Eur предиктивная ценность зарегистрированной в течение суток ЧСС исследовалась лишь в одной работе [24]. При обследовании 360 мужчин и 921 женщины в возрасте старше 60 лет, страдающих патологией сердца, Aronow и соавт. обнаружили связь между сердечно-сосудистой смертностью и ЧСС, записанной при холтеровском мониторировании ЭКГ [25]. Вместе с тем, в этом исследовании не удалось сравнить предиктивную ценность «амбулаторной» и «офисной» ЧСС. В исследовании Syst-Eur оба этих показателя обладали прогностическим значением в отношении смертности [14]. Однако «амбулаторная» ЧСС не обеспечивала большую прогностическую ценность по сравнению с «офисной» ЧСС. Подобные результаты могут объясняться различиями в определении ЧСС в амбулаторных и клинических исследованиях.

Напротив, в исследовании PAMELA (Pressioni Arteriose Monitorate E Loro Associazioni) связь между уровнем «амбулаторной» ЧСС и смертностью не была обнаружена [26]. Предиктивная роль «амбулаторной» ЧСС в отношении смертности оценивалась Hozawa и соавт. в исследовании Ohasama [27]. Авторы показали, что ЧСС, регистрируемая в амбулаторных условиях, является более сильным предиктором сердечно-сосу-

дистой смертности. В исследовании HARVEST значения «офисной» ЧСС были связаны с уровнем «офисного» АД и эффектом «белого халата» (о котором судили по разнице между уровнями «офисного» АД и среднего АД, вычисленного при 24-часовом мониторировании). Тем самым подчеркивается влияние «офисной» ЧСС на возможность развития гипертонической реакции при визите к врачу [5]. Однако значения «офисной» ЧСС не предсказывают уровни АД в течение 24 часов. Более того, «амбулаторная» ЧСС не была связана с уровнем «амбулаторного» АД и эффектом «белого халата». Подобные результаты были получены в бельгийском исследовании, показавшем связь «офисной» ЧСС, «офисного» АД и эффекта «белого халата». Однако в этом исследовании не удалось доказать наличие связи между «офисной» ЧСС и уровнем систолического АД при 24-часовом мониторировании [5]. В исследовании Tecumseh величины «офисной» ЧСС были связаны с уровнем «офисного» АД, но практически отсутствовала связь этого показателя с уровнем «амбулаторного» АД [5]. Эти данные демонстрируют, что ЧСС и уровень АД связаны между собой при измерении в клинике в некомфортных для пациента условиях. В то же время «офисная» ЧСС не предсказывает уровень «амбулаторного» АД (измеренного в отсутствии врача). «Офисная» ЧСС, скорее, является отражением готовности пациента к стрессовой ситуации и в большей степени, вероятно, может предсказывать активность вегетативной нервной системы.

Роль ЧСС в развитии ишемии

Повышение активности симпатической нервной системы (СНС) при ОИМ наступает частично вследствие ишемии, а частично в ответ на недостаточность насосной функции сердца. ЧСС стали рассматривать как важный предиктор смертности пациентов с постинфарктным кардиосклерозом сравнительно недавно [5–6, 21–22, 28–30]. В многочисленных исследованиях было показано, что среди больных, поступающих в ПИТ кардиологических отделений по поводу ОИМ, при ЧСС > 80 уд/мин имеется повышенный риск наступления как внутрибольничной смерти, так и смерти в течение внегоспитального периода наблюдения. Влияние ЧСС на смертность доказано не только при хронической СН, оно также является значимым у больных с ОИМ после внесения в аналитическую модель поправок на класс острой левожелудочковой недостаточности по Killip или фракции выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) [22].

В исследовании Norwegian Timolol Multicentre Study установлено, что ЧСС имеет положительную связь с риском наступления смерти вне зависимости от приема тимолола или плацебо [5–6]. В рамках проведения научного исследования мы проанализировали 9-месячную летальность вне зависимости от причин наступления смерти в палате интенсивной терапии (ПИТ) экстренного кардиологического отделения нашей клиники. Мы обнаружили, что уровень смертности составил 5,4% при ЧСС менее 60 уд/мин при поступлении больного, 32,4% при исходной ЧСС 60–90 уд/мин и 62,2% при ЧСС более 90 уд/мин при поступлении. Наши данные частично подтверждаются результатами исследования Hjalmarson и соавт., которые продемонстрировали, что смертность от всех причин при ОИМ составила 14% у больных, у кото-

рых при поступлении ЧСС была менее 60 уд/мин, 41% у пациентов с ЧСС > 90 уд/мин при поступлении и 48% у больных, ЧСС которых при поступлении превышала 110 уд/мин [28]. Disegni и соавт. установили, что частота летальных исходов у пациентов, перенесших ОИМ и имеющих ЧСС более 90 уд/мин, в 2 раза превышает таковую среди пациентов с ЧСС менее 70 уд/мин [21]. Вышеописанные результаты подтверждаются данными крупномасштабных исследований GUSTO (Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries) и GISSI (Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico) [31–32]. Причем в последнем исследовании было установлено, что тахикардия является более мощным предиктором наступления смерти, чем возраст, наличие аритмий или дисфункция ЛЖ.

Несмотря на сохраняющийся интерес к влиянию ЧСС на смертность при ОИМ, до сих пор не установлено, на какой день от момента развития коронарного некроза ЧСС обладает наибольшей прогностической значимостью. Этот вопрос изучался в работе Berton и соавт. у 500 больных с ОИМ, лечившихся в трех больницах северо-восточной области Италии Венето [22]. Авторы установили, что ЧСС на второй день после поступления была предиктором общей смертности в течение 1 года. Прогностическое значение величины ЧСС прогрессивно увеличивалось до достижения пика в конце первой недели госпитализации. В своем анализе авторы показали, что не только средняя ЧСС, но и невозможность урежения ЧСС между 1 и 7 днями госпитализации являются неблагоприятными прогностическими признаками. Более того, данные, полученные Berton и соавт., согласуются с результатами Disegni и соавт., показавших, что ЧСС обладает большей прогностической значимостью в отношении наступления смерти мужчин, нежели женщин.

Предиктивное значение ЧСС в отношении исходов ОИМ было подтверждено результатами наблюдения в течение 2 лет за 579 пациентами, перенесшими ОИМ [29]. У данной категории больных Corie и соавт. обнаружили, что ЧСС является более точным предиктором наступления смерти от сердечно-сосудистых и всех причин развития ВСС, нежели ФВ ЛЖ [29]. Предиктивное значение рутинно определяемой ЧСС было равно таковому вариабельности интервала RR при спектральном анализе ЭКГ. ФВ ЛЖ менее 35% имела чувствительность 40%, специфичность 78% и положительную предсказывающую ценность 14% в отношении наступления сердечно-сосудистой смерти. При анализе вариабельности интервала RR были получены следующие показатели: 40%, 86% и 20%. Среднее значение интервала RR менее 700 мсек по данным ЭКГ продемонстрировало чувствительность 45%, специфичность 85% и положительную предиктивную ценность 20%. Полученные данные подчеркивают, что сравнительно простое определение ЧСС у больных в постинфарктном периоде обладает большей прогностической силой в отношении наступления смерти по сравнению с результатами эхокардиографического исследования, проводимого в специализированных кабинетах высококвалифицированными специалистами. Кроме того, прогностическое значение рутинно определяемой ЧСС сопоставимо с результатами таких сложных лабораторных методов, как спектральный

анализ биологических сигналов. Результаты исследования, проведенного несколько позже Abildstrom и соавт., согласуются с приведенными выше данными [30]. В группе больных с ОИМ эти авторы обнаружили, что ЧСС, оценка кинеза стенок ЛЖ, наличие желудочковой экстрасистол, тахикардии и вариабельность ритма сердца (ВРС) являются предикторами смертности на протяжении 3 лет [30]. Однако при регрессионном анализе ВРС была исключена из модели и только ЧСС, кинез стенок ЛЖ и желудочковые нарушения ритма оставались достоверными предикторами смертности. Эти данные подчеркивают важность ЧСС состояния покоя для прогноза у больных с ОИМ.

Связь между ЧСС и летальностью также была обнаружена у больных с хроническими коронарными синдромами. В недавно проведенном анализе исследования CASS (Coronary Artery Surgery Study) Diaz и соавт. обнаружили прогрессивное увеличение сердечно-сосудистой смертности, наблюдавшееся при увеличении ЧСС у больных с хронической ИБС (ХИБС) вне зависимости от возраста, пола или наличия предшествующего заболевания сердца [33]. Надо сказать, что опубликованы результаты 14 исследований пациентов с острыми и хроническими коронарными синдромами, в которых показано наличие положительной связи между исходной ЧСС и смертностью [6].

Среди механизмов, объясняющих взаимосвязь высокой ЧСС и ССЗ, основная роль отводится повышенной симпатической активности. Неблагоприятные последствия воздействий симпатической активации на сердечно-сосудистую систему известны давно. Доказано, что у большинства людей тахикардия является следствием нарушенной регуляции автономной нервной системы [5]. Однако до недавнего времени бытовало мнение, что, если высокая ЧСС является следствием повышения тонуса СНС, то уменьшение ЧСС будет малоэффективным в случае, если симпатический тонус будет оставаться повышенным. Эта концепция может объяснить тот факт, почему большинство клиницистов по-прежнему исполнены скепсиса в отношении ритм-урежающей терапии у больных, не имеющих ССЗ. Несмотря на то, что активность СНС можно рассматривать как связующее звено между ЧСС и развитием ССЗ, связь ЧСС и смертности можно объяснить существованием и других механизмов. ЧСС является одним из гемодинамических компонентов механического стресса артериальной стенки. Следовательно, она может рассматриваться как патофизиологический фактор индукции риска. Тахикардия усиливает пульсовую природу артериального кровотока и, следовательно, определенные регионы артерий подвергаются большему механическому стрессу [34].

В этом аспекте нам представляются особо интересными результаты экспериментальных исследований. Так, Veeger и соавт. изучали эффекты уменьшения ЧСС у взрослых обезьян-самцов за счет аблации синусового узла [35]. Животные после аблации и группы контроля (которые не подвергались процедуре) получали атерогенную диету и умерщвлялись через 6 месяцев. В течение этого периода времени ЧСС регистрировалась с 2-месячными интервалами. В основной группе животных интервенция привела к уменьшению ЧСС на 31% по сравнению с исходной (со 148 уд/мин до 103 уд/мин),

причем достигнутый уровень ЧСС был стабилен в течение всего времени выполнения эксперимента. В группе контрольных животных (сохраняющих тахикардию) отмечалось более достоверное атеросклеротическое поражение коронарных артерий по сравнению с животными, подвергнутыми аблации. Более того, 25%-е сужение просвета венечных артерий было обнаружено в 55,9% секционных образцов коронарных артерий контрольной группы и лишь в 26,1% аналогичных образцов основной группы ($p < 0,002$). Статистически достоверным было и различие между группами по площади атеросклеротического поражения ($0,48 \text{ мм}^2$ в контрольной группе и $0,21 \text{ мм}^2$ в основной группе, $p < 0,05$). Полученные результаты позволили авторам сделать вывод о том, что низкая ЧСС способна тормозить формирование атеросклеротического поражения коронарных артерий обезьян, получающих атерогенную диету. Корреляция между спонтанной ЧСС и атеросклеротическим поражением коронарного русла обезьян также была обнаружена Kaplan и соавт. [36]. A Bassiouny и соавт. показали, что выраженность атеросклеротического поражения связана со значением «двойного произведения» [34].

Недавно изучалось влияние ЧСС на структуру поражений крупных артерий животных, страдающих АГ [37]. Уменьшение ЧСС под действием селективного препарата ивабрадина вызывало изменение структуры и функции крупных артерий у спонтанно гипертензивных крыс (SHR). Кривая «инкрементный коэффициент эластичности — напряжение стенки», но не кривая «растяжимость — артериальное давление» в сонных артериях была направлена в сторону меньшего напряжения сосудистой стенки по сравнению с нелечеными SHR. Кривые «инкрементный коэффициент эластичности — напряжение стенки», полученные у SHR группы ивабрадина, не отличались от таковых контрольной группы крыс-нормотоников. Другим важным открытием этой работы явился тот факт, что урежение ЧСС под влиянием ивабрадина было связано с антигипертрофическим эффектом гладкомышечных элементов грудного отдела аорты SHR.

Взаимосвязь между повышенной ЧСС и прогрессированием коронарного атеросклероза было описано и у человека [38]. Минимальная ЧСС, зарегистрированная при 24-часовом мониторинге, коррелировала с тяжестью и темпами прогрессирования коронарного атеросклероза у больных ОИМ [38]. Так, Perski и соавт. обнаружили, что увеличение минимальной ЧСС при суточном мониторинге ЭКГ по Н. Холтеру предсказывала прогрессирование ИБС вне зависимости от наличия других факторов риска развития атеросклероза [38]. Интересен тот факт, что минимальная ЧСС, зарегистрированная при 24-часовом мониторинге ЭКГ, явилась более сильным предиктором развития атеросклеротического поражения, чем такие факторы риска, как гиперхолестеринемия и АГ. Связь между ЧСС в состоянии покоя и фокальным прогрессированием коронарного атеросклероза была описана Niikuni и соавт. у больных после аорто-коронарного шунтирования (АКШ) [39]. В целом, основываясь на этих данных, можно сказать, что механический стресс артериальной стенки возрастает параллельно росту ЧСС, что с течением времени способствует развитию атеросклеротических поражений.

Возможно, гемодинамические стрессы способны нарушать межклеточные контакты, увеличивая тем самым проницаемость эндотелиальных клеток и увеличивая проникновение атерогенных частиц в tunica intima [34]. Изучение этих аспектов нам представляется актуальным. Тахикардия, вызывая укорочение фазы диастолы сердца, приводит в конечном итоге к формированию турбулентных (вихревых) потоков крови. Также тахикардия приводит к увеличению величины среднего АД. Последнее представляет собой интеграл площади под кривой «АД — время». Однако в клинической практике величина среднего АД вычисляется как сумма диастолического АД и $1/3$ разницы между систолическим и диастолическим АД (то есть $1/3$ пульсового давления). Следует помнить, что подобная калькуляция является лишь приближительной, поскольку, чем короче фаза диастолы, тем в большей степени величина среднего АД стремится достичь величины систолического АД. Следовательно, у пациентов с тахикардией при вычислении величины среднего АД значение пульсового давления, которое нужно прибавлять к значению диастолического АД, должно быть больше. Взаимосвязь между ЧСС и средним АД изучалась в лаборатории P. Palatini путем инвазивного определения АД у 20 здоровых добровольцев на фоне велоэргометрической нагрузки [40]. Было установлено, что при ЧСС, приблизительно равной 60 уд/мин, для вычисления среднего АД к величине диастолического АД необходимо прибавить 32% от разницы между систолическим и диастолическим АД. Этот процент прогрессивно увеличивался до достижения максимальной ЧСС 140 уд/мин. При последней величине ЧСС среднее АД вычислялось путем прибавления 45% от величины пульсового давления к значению диастолического АД. При больших значениях ЧСС величина пульсового давления всегда составляла 45%. Нагрузка давлением всегда больше у пациентов с тахикардией по сравнению с индивидуумами, ЧСС которых находится в нормальных пределах, поскольку при одинаковых уровнях систолического и диастолического АД у первых всегда больше величина среднего АД. Последний фактор увеличивает работу, выполняемую сердцем, и вызывает гипертрофию гладкомышечных элементов артериол.

При тахикардии отмечается уменьшение растяжимости (податливости) артериальной стенки. Так, Mangoni и соавт. продемонстрировали, что при увеличении ЧСС за счет предсердной стимуляции отмечается прогрессивное уменьшение растяжимости сонных артерий крыс [41]. Подобное наблюдение также было выполнено на животных после симпатэктомии [42]. Причиной может быть то, что артериальной стенке требуется определенное время для того, чтобы полностью растянуться в ответ на изменения АД. Уменьшение длительности сердечного цикла вследствие тахикардии укорачивает и нарушает процесс растяжения эластичной стенки артерий. Все это вкупе с повышением среднего АД и турбулентным током крови увеличивает механический стресс (напряжение), испытываемый артериальной стенкой, что, в свою очередь, будет приводить к повреждению эндотелия и прогрессивному формированию атеросклеротических поражений.

Повышенная ЧСС вызывает увеличение работы сердца. Энергия, затрачиваемая сердцем, в основном,

расходуется для достижения и осуществления изоволюметрического сокращения желудочков. Когда возрастает количество изоволюметрических сокращений в единицу времени, сердце начинает работать в неэкономичном режиме.

Как указывалось выше, у пациентов с ИБС ЧСС является предиктором общей и сердечно-сосудистой смертности вне зависимости от количества (множества) других факторов риска, таких как, к примеру, дисфункция ЛЖ, и связана с развитием, прогрессированием и выраженностью атеросклероза. Кроме того, ЧСС способна потенциально ускорить развитие сосудистой катастрофы. Разрыв атеросклеротической бляшки в местах «эрозий» эндотелия является самой частой причиной развития острых коронарных синдромов. Разрыв «покрышки» бляшки вызывает развитие сердечно-сосудистых событий гораздо чаще, чем облитерация просвета артерии атеромой. Поэтому для выработки эффективной лечебной тактики крайне важно выявление факторов, приводящих к дестабилизации атеросклеротической бляшки и истончению ее покрышки. Механический стресс является одним из основных факторов разрыва последней и, в свою очередь, зависит от такого гемодинамического фактора, как уровень АД. В настоящее время доказано, что АГ тесно связана с разрывом атеросклеротической бляшки и развитием ОИМ. Другим важнейшим гемодинамическим фактором риска разрыва «покрышки» бляшки является ЧСС в состоянии покоя [43]. Это доказательство было получено Heidland и Strauer сравнительно недавно при исследовании группы больных, подвергнутых двум процедурам коронароангиографии с интервалом в 6 месяцев. Авторы доказали, что гемодинамические изменения, следующие за увеличением ЧСС, играют важную роль в разрыве коронарной бляшки [43]. Вероятность разрыва «покрова» бляшки уменьшалась при введении β-адреноблокаторов.

Заключение

Для установления клинической значимости различных патогенетических связей при ИБС клинико-эпидемиологические исследования, с нашей точки зрения, должны соответствовать следующим критериям. Связи должны быть длительными и подтверждаться относительным риском развития болезни при длительно существующих конкретных условиях. Безусловно, должны проследиваться связи с наличием, прогрессированием и выраженностью атеросклеротического поражения. По мере воздействия конкретных условий и/или факторов (важны длительность их воздействия и величина) риск ИБС должен увеличиваться, а моменту дебюта заболевания должен предшествовать значительный период действия этих факторов. Связи должны быть достоверными и присутствовать во многих популяциях в зависимости от возраста, пола и этнической принадлежности. Связи должны сохраняться при внесении в аналитические модели поправок на коморбидные состояния, оказывающие качественное или количественное влияние на течение основного заболевания. Выявленный фактор риска следует использовать для выделения других потенциальных факторов риска в популяции. Кроме того, должны быть доказаны связи конкретных факторов риска с известными патофизиологическими механизмами

развития болезни в целом, в том числе на генетическом, биохимическом и физиологическом уровнях.

В руководстве Европейского общества кардиологов (2007) по профилактике ССЗ в клинической практике, наряду с рекомендациями о регулярных физических нагрузках, избегании психологических стрессов и недопущении чрезмерного потребления стимуляторов (например, кофеина), в качестве профилактических мер авторы рекомендуют избегать повышения ЧСС в общей асимптоматичной популяции, а также урезать ЧСС при помощи β-адреноблокаторов или селективных ингибиторов I_f -каналов у больных со стенокардией напряжения [44].

В результате анализа приведенной литературы мы можем заключить, что ЧСС удовлетворяет всем вышеперечисленным критериям. Результаты исследований доказывают, что ЧСС имеет сильную и независимую связь с исходами заболевания, а механизмы связи этого параметра с развитием ИБС в перспективе продемонстрированы во многих экспериментах. В связи с этим мы считаем, что данная клиническая характеристика должна быть отнесена к числу основных факторов риска развития ИБС и может быть использована для установления сердечно-сосудистого риска у конкретного больного.

Литература

1. Федеральная служба государственной статистики. Россия в цифрах. М:2006.
2. Оганов Р.Г., Глезер М.Г., Деев А.Д. и др. Российское исследование ПАРАЛЛЕЛЬ. Программа по выявлению пациентов с неэффективной терапией β-адреноблокаторами и сравнительной оценке добавления к терапии триметазидина МВ или изосорбида динитрата при стабильной стенокардии. Кардиология 2007;3:4–13.
3. 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.
4. Карпов Ю.А., Деев А.Д. Программа АЛТЕРНАТИВА — исследование Антиангинальной эффективности и переносимости кораксана (ивабрадина) и оценка качества жизни пациентов со стабильной стенокардией: результаты эпидемиологического этапа. Кардиология 2008;5:30–35.
5. Palatini P., Julius S. Heart rate and cardiovascular risk. J Hypertens 1997;15: 3–17.
6. Palatini P., Benetos A., Grassi G. et al. Identification and management of the hypertensive patient with elevated heart rate: statement of European Society of Hypertension Consensus Meeting. J Hypertens 2006;24:603–610.
7. Levy R.L., White P.D., Stroud W.D. et al. Transient tachycardia: prognostic significance alone and with association with transient hypertension. JAMA 1945;129:585–588.
8. Dyer A.R., 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;112:736–749.
9. Kannel W.B., Kannel C., Paffenbarger Jr. R.S. et al. Heart rate and cardiovascular mortality: the Framingham study. Am Heart J 1987;113:1489–1494.
10. Gillum R.F., Makuc D.M., Feldman J.J. Pulse rate, coronary heart disease, and death: the NHANES I epidemiologic follow-up study. Am Heart J 1991;121:172–177.
11. Menotti A., Mulder I., Nissinen A. et al. Cardiovascular risk factors and 10-year all-cause mortality in elderly European male populations: the FINE study (Finland, Italy, Netherlands, Elderly). Eur Heart J 2001;22:573–579.

12. Gillmann M.W., Kannel W.B., Belanger A. et al. Influence of heart rate on mortality among persons with hypertension: the Framingham study. *Am Heart J* 1993;125:1148–1154.
13. 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;33: 44–52.
14. Palatini P., Thijs L., Staessen J.A. et al. Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. Predictive value of clinic and ambulatory heart rate for mortality in elderly subjects with systolic hypertension. *Arch Intern Med* 2002;162:2313–2321.
15. Perk G., Stessman J., Ginsberg G. et al. Sex differences in the effect of heart rate on mortality in the elderly. *J Am Geriatr Soc* 2003;51:1260–1264.
16. Filipovsky J., Ducimetiere P., Safar M.E. Prognostic significance of exercise blood pressure and heart rate in middle-aged men. *Hypertension* 1992; 20:333–339.
17. Reunanen A., Karjalainen J., Ristola P. et al. Heart rate and mortality. *J Intern Med* 2000;247:231–239.
18. Savonen K.P., Lakka T.A., Laukkanen J.A. et al. Heart rate response during exercise test and cardiovascular mortality in middle-aged men. *Eur Heart J* 2006; 27:582–588.
19. Jouven X., Empana J.P., Schwartz P.J. et al. Heart-rate profile during exercise as a predictor of sudden death. *N Engl J Med* 2005;352:1951–1958.
20. Palatini P., Casiglia E., Julius S. et al. High heart rate: a risk factor for cardiovascular death in elderly men. *Arch Intern Med* 1999;159:585–592.
21. Disegni E., Goldbourt U., Reicher-Reiss H. et al. The predictive value of admission heart rate on mortality in patients with acute myocardial infarction. SPRINT Study Group (Secondary Prevention Reinfarction Israeli Nifedipine Trial). *J Clin Epidemiol* 1995;48: 1197–1205.
22. Berton G.S., Cordiano R., Palmieri R. et al. Heart rate during myocardial infarction: relationship with one-year global mortality in men and women. *Can J Cardiol* 2002;18: 495–502.
23. Palatini P. Heart rate as a cardiovascular risk factor: do women differ from men? *Ann Med* 2001; 33:213–221.
24. Palatini P., Winnicki M., Santonastaso M. et al. Reproducibility of heart rate measured in the clinic and with 24-hour intermittent recorders. *Am J Hypertens* 2000;13:92–98.
25. Aronow W.S., Ahn C., Mercado A.D. et al. Association of average heart rate on 24-hour ambulatory electrocardiograms with incidence of new coronary events at 48-months follow-up in 1,311 patients (mean age 81 years) with heart disease and sinus rhythm. *Am J Cardiol* 1996;78:1175–1176.
26. Sega R., Facchetti R., Bombelli M. et al. Prognostic value of ambulatory and home blood pressures compared with office blood pressure in the general population: follow-up results from the Pressioni Arteriose Monitorate e Loro Associazioni (PAMELA) study. *Circulation* 2005;111:1777–1783.
27. Hozawa A., Ohkubo T., Kikuya M. et al. Prognostic value of home heart rate for cardiovascular mortality in the general population: the Ohasama study. *Am J Hypertens* 2004;17:1005–1010.
28. Hjalmarson A., Gilpin E.A., Kjeksus J. et al. Influence of heart rate on mortality after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1990;65:547–553.
29. Copie X., Hnatkova K., Staunton A. et al. Predictive power of increased heart rate versus depressed left ventricular ejection fraction and heart rate variability for risk stratification after myocardial infarction: results of two-year follow-up study. *J Am Coll Cardiol* 1996;27:270–276.
30. Abildstrom S.Z., Jensen B.T., Agner E. et al. Heart rate versus heart rate variability in risk prediction after myocardial infarction. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2003;14:168–173.
31. Lee K.L., Woodlief L.H., Topol E.J. et al. Predictors of 30-day mortality in the era of reperfusion for acute myocardial infarction: results from an international trial of 41,021 patients. GUSTO-I Investigators. *Circulation* 1995; 91:1659–1668.
32. Marchioli R., Avanzini F., Barzi F. et al. Assessment of absolute risk of death after myocardial infarction by use of multiple risk-factor assessment equations: GISSI-Prevenzione mortality risk chart. *Eur Heart J* 2001;22:2085–2103.
33. Diaz A., Bourassa M.G., 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;26:967–974.
34. Bassiouny H.S., Zarins C.K., Kadowaki M.H. et al. Hemodynamic stress and experimental aortoiliac atherosclerosis. *J Vasc Surg* 1994;19:426–434.
35. Beere P.A., Glasgow S., Zarins C.K. Retarding effect of lowered heart rate on coronary atherosclerosis. *Science* 1984; 226:180–182.
36. Kaplan J.R., Manuck S.B., Adams M.R. et al. Inhibition of coronary atherosclerosis by propranolol in behaviorally predisposed monkeys fed an atherogenic diet. *Circulation* 1987;76:1364–1372.
37. Albaladejo P., Carusi A., Apartian A. et al. Effect of chronic heart rate reduction with ivabradine on carotid and aortic structure and function in normotensive and hypertensive rats. *J Vasc Res* 2003;40:320–328.
38. 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;123:609–616.
39. Huikuri H.V., Jokinen V., Syvanne M. et al. Heart rate variability and progression of coronary atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19:1979–1985.
40. Palatini P. Exercise haemodynamics in the normotensive and the hypertensive subject. *Clin Sci* 1994;87:275–287.
41. Mangoni A.A., Mircoli L., Giannattasio C. et al. Heart rate-dependence of arterial distensibility in vivo. *J Hypertens* 1996;14:897–901.
42. Mangoni A.A., Mircoli L., Giannattasio C. et al. Effect of sympathectomy on mechanical properties of common carotid and femoral arteries. *Hypertension* 1997;30:1085–1088.
43. Heidland U.E., Strauer B.E. Left ventricular muscle mass and elevated heart rate are associated with coronary plaque disruption. *Circulation* 2001;104:1477–1482.
44. Graham I., Atar D., Borch-Johnsen K. et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary: Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. *Eur Heart J* 2007;28:2375–2414.

Список принятых сокращений

АГ — артериальная гипертония
 АД — артериальное давление
 АКШ — аорто-коронарное шунтирование
 ВРС — вариабельность ритма сердца
 ВСС — внезапная сердечная смерть
 ДИ — доверительный интервал
 ИБС — ишемическая болезнь сердца
 ЛЖ — левый желудочек
 ОИМ — острый инфаркт миокарда
 ОР — относительный риск
 ПИТ — палата интенсивной терапии
 СД — сахарный диабет
 СН — сердечная недостаточность
 СНС — симпатическая нервная система
 ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания
 Уд/мин — ударов в минуту
 ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка
 ХИБС — хроническая ишемическая болезнь сердца
 ЧСС — частота сердечных сокращений
 ЭКГ — электрокардиограмма