

ISSN 1607-419X

ISSN 2411-8524 (Online)

УДК 616.12-008.331.1.127.124.2

Повышенная частота сердечных сокращений у пациентов с артериальной гипертонией и ишемической болезнью сердца: маркер тяжести заболевания или корригируемый фактор риска при сохраненной фракции выброса левого желудочка

Е. В. Кохан, Г. К. Киякбаев, Ж. Д. Кобалава

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия

Контактная информация:

Кохан Елизавета Васильевна,
ФГАОУ ВО РУДН,
ул. Вавилова, д. 61, Москва,
Россия, 117292.
E-mail: kokhhan@gmail.com

Статья поступила в редакцию
28.05.19 и принята к печати 08.08.19.

Резюме

Многочисленные исследования демонстрируют негативное прогностическое значение тахикардии, как в общей популяции, так и в отдельных подгруппах больных, в том числе имеющих ишемическую болезнь сердца (ИБС), артериальную гипертензию (АГ) и хроническую сердечную недостаточность с сохраненной фракцией выброса (СНсФВ). В последней редакции Европейских рекомендаций по ведению больных АГ уровень частоты сердечных сокращений (ЧСС), превышающий 80 уд/мин, выделен как отдельный независимый предиктор неблагоприятных исходов. Однако эффективность фармакологического урежения ЧСС при синусовом ритме не определена, и поэтому возможность назначения пульсурежающих препаратов следует рассматривать на любом этапе лечения АГ, если немедикаментозные методы коррекции ЧСС с доказанным влиянием на прогноз оказались недостаточными. В отличие от пациентов со сниженной фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ), у которых прослежены положительные эффекты пульсурежающей терапии, данные о влиянии медикаментозного снижения ЧСС на прогноз больных АГ, ИБС и/или СНсФВ не столь однозначны. При этом обсуждаются и некоторые неблагоприятные последствия фармакологической коррекции ЧСС у таких пациентов, которые могут быть следствием изменения контура давления в аорте с его повышением в позднюю систолу в условиях имеющейся диастолической дисфункции ЛЖ. В обзоре представлены данные, отражающие многообразие проблемы клинико-прогностической значимости повышенной ЧСС и ее коррекции у пациентов с АГ, стабильной ИБС и/или СНсФВ.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, частота сердечных сокращений

Для цитирования: Кохан Е. В., Киякбаев Г. К., Кобалава Ж. Д. Повышенная частота сердечных сокращений у пациентов с артериальной гипертонией и ишемической болезнью сердца: маркер тяжести заболевания или корригируемый фактор риска при сохраненной фракции выброса левого желудочка. Артериальная гипертензия. 2019;25(4):389–406. doi:10.18705/1607-419X-2019-25-4-389-406

Elevated heart rate in hypertension and coronary artery disease: risk factor or risk marker in patients with preserved left ventricular ejection fraction

E. V. Kokhan, G. K. Kiyakbaev, Zh. D. Kobalava
Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia

Corresponding authors:
Elizaveta V. Kokhan,
Peoples' Friendship University of Russia,
61 Vavilov street, Moscow,
117292 Russia.
E-mail: kokhhan@gmail.com

*Received 28 May 2019;
accepted 8 August 2019.*

Abstract

Numerous studies have demonstrated the negative prognostic value of tachycardia, both in the general population and in specific subgroups, including patients with coronary artery disease (CAD), arterial hypertension (HTN) and heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF). In the latest edition of the European guidelines for the treatment of HTN the level of heart rate (HR) exceeding 80 beats per minute is highlighted as a separate independent predictor of adverse outcomes. However, the feasibility of pharmacological reduction of HR in patients with sinus rhythm is unclear. Unlike patients with reduced ejection fraction, in whom the positive effects of HR reduction are well established, the data on the effect of pharmacological HR reduction on the prognosis of patients with HTN, CAD and/or HFpEF are not so unambiguous. Some adverse effects of pharmacological correction of HR in such patients, which may be caused by a change in the aortic pressure waveform with its increase in late systole in the presence of left ventricular diastolic dysfunction, are discussed. The reviewed data underline the complexity of the problem of clinical and prognostic significance of increased HR and its correction in patients with HTN, stable CAD and/or HFpEF.

Key words: hypertension, coronary artery disease, heart failure with preserved ejection fraction, heart rate

For citation: Kokhan EV, Kiyakbaev GK, Kobalava ZhD. Elevated heart rate in hypertension and coronary artery disease: risk factor or risk marker in patients with preserved left ventricular ejection fraction. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2019;25(4):389–406. doi:10.18705/1607-419X-2019-25-4-389-406

Введение

Согласно результатам эпидемиологических исследований, с высокой частотой сердечных сокращений (ЧСС) связан повышенный риск развития инфаркта миокарда (ИМ), инсульта, сердечно-сосудистой смерти и смерти от любой причины как в общей популяции [1–3], так и у отдельных категорий больных [4–6]. Причем в большинстве случаев эта связь имеет характер прямой линейной зависимости. Вместе с тем попытки повлиять на прогноз путем снижения ЧСС далеко не всегда оправдывают

ожидания. Так, немедикаментозная коррекция ЧСС (регулярные физические нагрузки, диета) в общей популяции [7, 8] или фармакологическое снижение ЧСС ниже 70 уд/мин у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и низкой фракцией выброса (СНнФВ) левого желудочка (ЛЖ) приводят к улучшению клинико-прогностических показателей [9]. В то же время у пациентов с артериальной гипертензией (АГ), стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС) при сохраненной фракции выброса (ФВ), в том числе в сочетании с сердечной

недостаточностью (СНсФВ) и/или фибрилляцией предсердий (ФП), совсем не все так определено.

Связь частоты сердечных сокращений с неблагоприятными исходами у больных артериальной гипертензией, стабильной ишемической болезнью сердца и/или сердечной недостаточностью

Ряд исследований, проведенных среди пациентов с АГ, не только подтверждает негативное прогностическое значение повышенной ЧСС в отношении более раннего поражения органов-мишеней [10–12], но и позволяет рассматривать тахикардию как независимый предиктор наступления фатальных событий [13–15]. В этой связи в последней редакции рекомендаций Европейского общества кардиологов / Европейского общества по артериальной гипертензии (ESC/ESH) по диагностике и лечению АГ значение ЧСС покоя, превышающее 80 уд/мин, рассматривается как фактор, увеличивающий сердечно-сосудистый риск у пациентов с АГ [16], но не как целевая ЧСС [17]. При этом известно, что ЧСС физиологически взаимосвязана с уровнем артериального давления (АД), а обозначенные повышенные значения достаточно широко распространены и выявляются практически у 30 % пациентов с АГ независимо от их пола и возраста [18–21].

В то же время сегодня сложно говорить о существовании единых валидированных прогностически значимых пороговых значений ЧСС для пациентов с АГ, а также стабильной ИБС без анамнеза ИМ и СНсФВ, потому что в большинстве эпидемиологических исследований и ретроспективных анализов повышение риска при увеличении ЧСС оценивалось на основании сравнения исходов у пациентов, сгруппированных в соответствии с различными квантилями распределения ЧСС, измеренной в покое [6, 13, 22]. В других работах пациенты делились на группы «низкой» и «высокой» ЧСС, а пороговый уровень соответствовал ее значениям в диапазоне 79–84 уд/мин [14, 15].

Хотя в большинстве подобных исследований было продемонстрировано линейное увеличение риска, соответствующее повышению значений ЧСС, некоторые из них позволяют предполагать, что связь неблагоприятных исходов при АГ с уровнем ЧСС может иметь характер J- или U-образной кривой. Так, в исследовании G. Salles и соавторов (2013) [23], включившем 528 пациентов с резистентной АГ, было установлено, что не только высокие (> 75 уд/мин), но и низкие (< 60 уд/мин) значения средней суточной ЧСС являлись предикторами смертельных исходов. Низкая амбулаторная ЧСС

была независимо связана с сердечно-сосудистой смертью [отношение рисков (ОР) 2,3; 95 % доверительный интервал (ДИ) 1,06–4,98; $p < 0,05$], тогда как ее высокие значения оказались ассоциированы как с сердечно-сосудистыми фатальными исходами (ОР 2,34; 95 % ДИ 1,07–5,13; $p < 0,05$), так и со смертью от всех причин (ОР 1,92; 95 % ДИ 1,02–3,62; $p < 0,05$).

Подобный тренд отмечался и во вторичном анализе более крупного исследования INVEST, включившем 22192 пациента с АГ и стабильной ИБС, где тенденция к повышению риска наступления комбинированного показателя, включившего смерть от всех причин, нефатальный ИМ или инсульт, зарегистрирована не только при увеличении ЧСС, но и при ее снижении менее 59 уд/мин, а у пациентов с сахарным диабетом (СД) и перенесенным ИМ — менее 61 и 64 уд/мин соответственно [24].

Несмотря на то, что в рекомендациях по ведению пациентов со стабильной ИБС [25] уровень ЧСС менее 60 уд/мин обозначен как целевой, убедительных данных, обосновывающих его связь с улучшением отдаленных исходов, в настоящий момент недостаточно. Так, в *post hoc* анализе [26] исследования TNT, включившего 10 тысяч пациентов со стабильной ИБС, наadir ЧСС, после которого повышался риск наступления первичной конечной точки, включившей смерть от ИБС и инсульта, несмертельный ИМ и инсульт, а также успешную реанимацию после остановки сердца, составлял 52–54 уд/мин в зависимости от выбранной статистической модели. В то же время A. Diaz и соавторы (2005) [27] в проспективном наблюдении показали, что у пациентов со стабильным течением ИБС удержание ЧСС менее 63 уд/мин не транслировалось в лучшие клинические исходы по сравнению с ее значениями в диапазоне от 63 до 76 уд/мин, а риск смерти от всех причин увеличивался только при значении ЧСС, равном или превышающем 77 уд/мин.

Анализ данных Euro Heart Survey on Diabetes and the Heart [28] подтвердил наличие прямой связи между высокой ЧСС и снижением выживаемости в течение 1 года среди больных ИБС. Однако после стратификации по наличию СД оказалось, что только при его наличии повышение ЧСС на каждые 10 уд/мин было независимо ассоциировано со смертью от любых причин (ОР 1,34; 95 % ДИ 1,06–1,69; $p = 0,015$). У пациентов же без СД аналогичной зависимости обнаружено не было (ОР 0,97; 95 % ДИ 0,74–1,27; $p = 0,8$). Полученные результаты могут быть объяснены относительно небольшим числом смертельных исходов в течение 1 года у больных без СД, а также, вероятно, прогностически значимым вкладом характерного для СД автономного дисба-

ланса, маркером которого, в частности, могла быть повышенная ЧСС [29]. Все это, в свою очередь, иллюстрирует неоднородность возможных причин тахикардии и ставит под сомнение целесообразность поиска универсального целевого уровня ЧСС даже в рамках одного заболевания.

Прогностическая значимость ЧСС может зависеть от степени снижения ее уровня на фоне лечения, а также от выраженности и темпа прогрессирования заболевания. Так, ретроспективный анализ результатов длительного наблюдения за пациентами с АГ в исследовании VALUE показал, что сохранение повышенной ЧСС (более 75 уд/мин) на фоне лечения является независимым предиктором развития осложнений сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), превосходящим по предсказательной точности даже исходную ЧСС в покое [30]. Подобная закономерность отмечена и рядом других исследователей [13, 14, 24, 32, 33]. Однако можно ли рассматривать это значение в качестве целевого у пациентов с АГ, до настоящего времени не ясно [34].

Одним из закономерных исходов и проявлением тяжести ИБС и АГ является развитие СН. При этом благоприятные и прогностически значимые отдаленные эффекты урежения ЧСС продемонстрированы только у пациентов с СНнФВ, имеющих синусовый ритм [9, 35, 36]. В то же время результаты исследований, оценивающих прогностическую значимость ЧСС при СНсФВ, ведущими причинами которой являются АГ и ИБС [37], нельзя назвать однозначными. Так, если ряд из них показал, что повышенная ЧСС независимо связана с общей и сердечно-сосудистой смертностью [38–41], то в других исследованиях подобных ассоциаций обнаружено не было [42]. Возможно, такая гетерогенность отчасти объясняется ретроспективным дизайном исследований, а также вариабельностью диагностических критериев СНсФВ, особенно в ранних работах.

И здесь уместно отдельно остановиться на результатах недавнего *post hoc* анализа [43] исследования TOPCAT, целью которого явилась оценка прогностического значения не только однократно измеренной ЧСС, но и ее изменения за определенный промежуток времени. Оказалось, что как изначально высокая, так и увеличение ЧСС за период наблюдения были независимо связаны с общей и сердечно-сосудистой смертностью. В то же время уменьшение ЧСС (> 10 уд/мин по сравнению с предыдущим визитом) было статистически значимо ассоциировано со снижением общей смертности и смертности от некардиальных причин. Кроме этого, было установлено, что увеличение ЧСС

происходило только за 5–10 дней до наступления неблагоприятного исхода, тогда как в остальной период ее значения были относительно постоянными (рис. 1). В этой связи есть основания полагать, что тахикардия у этих больных являлась маркером общего тяжелого состояния или же его ухудшения, а не независимым фактором риска развития неблагоприятных исходов.

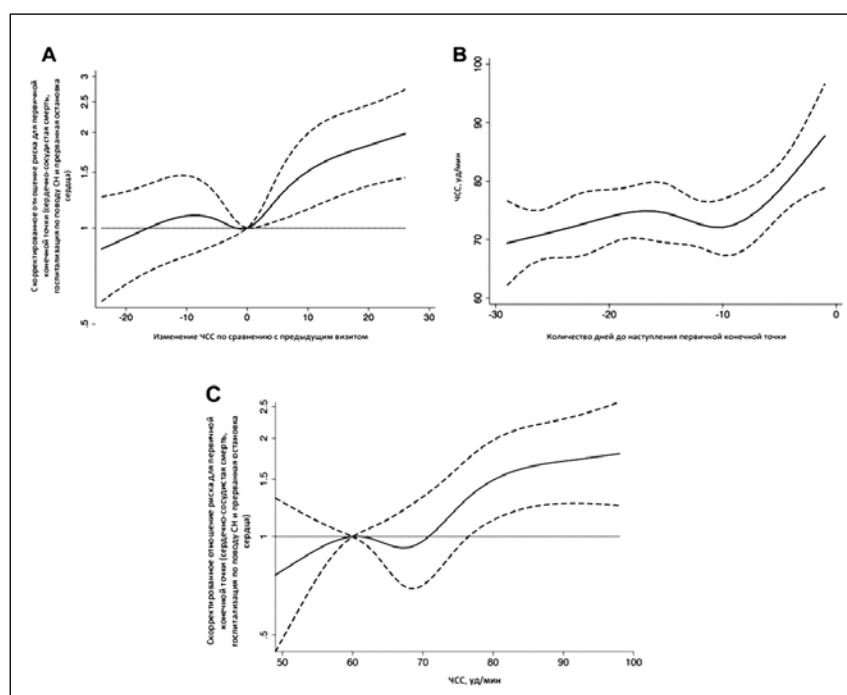
Таким образом, многочисленные исследования свидетельствуют о неблагоприятном прогностическом значении повышенной ЧСС у пациентов с АГ, ИБС и СНсФВ. Причем эта зависимость не всегда линейна и может иметь характер J-образной кривой. Кроме того, есть основание полагать, что порог ЧСС, за пределами которого риск прогрессирования ССЗ и их осложнений значимо возрастает, может существенно варьировать у отдельных категорий больных, а патофизиологическая основа обозначенной связи вряд ли обусловлена только прямым негативным воздействием тахикардии.

Связь между частотой сердечных сокращений и неблагоприятным ремоделированием сердца и сосудов

Известно, что определяющим для уровня ЧСС является баланс парасимпатических и симпатических влияний [44, 45]. Показано, что преобладание последних, так же, как и повышенный уровень ЧСС, ассоциировано с увеличением индекса массы тела, уровня глюкозы плазмы крови и нарушениями липидного обмена — ключевыми составляющими метаболического синдрома [46–51], занимающего важное место в патогенезе ССЗ и, в частности, СНсФВ [52–54]. Однако является ли повышенная ЧСС только маркером вегетативного дисбаланса или способствует прогрессированию ССЗ, пока не совсем понятно [55]. Доступные сегодня данные по большей части не подтверждают самостоятельную роль тахикардии в патогенезе СНсФВ. Например, в исследовании J. Но и соавторов (2013) [56], сравнившим предикторы развития для разных вариантов СН среди участников Фрамингемского исследования, повышенный уровень ЧСС был ассоциирован с развитием СНнФВ, но не СНсФВ.

Вместе с тем известны и некоторые прямые ассоциации тахикардии с поражением сердечно-сосудистой системы, прослеженные в ряде экспериментальных и клинических исследований. Показано, что значения ЧСС линейно связаны с тяжестью и прогрессированием атеросклероза коронарных артерий у молодых мужчин [57, 58]. U. Heidland и соавторами (2001) установлено, что разрыв атеросклеротических бляшек происходил чаще у пациентов с ЧСС, превышающей 80 уд/мин, по сравнению

Рисунок 1. Связь частоты сердечных сокращений с отдаленными исходами сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса



Примечание: СН — сердечная недостаточность; ЧСС — частота сердечных сокращений. А. Изменения частоты сердечных сокращений по сравнению с предыдущим визитом и риск наступления первичной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть, госпитализация по поводу сердечной недостаточности и прерванная остановка сердца). Сплошная линия демонстрирует близкую к линейной зависимость между увеличением частоты сердечных сокращений и наступлением первичной конечной точки. В то же время уменьшение частоты сердечных сокращений по сравнению с предыдущим визитом (левая от значения 0 часть графика) не ассоциировано со снижением риска наступления первичной конечной точки. Пунктирные линии обозначают границы 95 % доверительного интервала. Горизонтальная линия соответствует отношению риска 1. В. Связь частоты сердечных сокращений в разные периоды времени с наступлением первичной конечной точки (по оси абсцисс значение 0). Сплошная линия демонстрирует связь частоты сердечных сокращений в покое с количеством дней до наступления первичной конечной точки. Увеличение частоты сердечных сокращений на 5–10 уд/мин происходит за 5–10 дней до наступления события. Пунктирные линии обозначают границы 95 % доверительного интервала. С. Связь частоты сердечных сокращений на любом визите с риском наступления первичной конечной точки. Пороговым значением частоты сердечных сокращений принято 60 уд/мин. Сплошная линия демонстрирует близкое к линейному увеличению риска наступления события только при значениях частоты сердечных сокращений, превышающих 76 уд/мин. Пунктирные линии обозначают границы 95 % доверительного интервала. Горизонтальная линия соответствует отношению риска 1. Адаптировано из [43].

с группой, имевшей ЧСС < 75 уд/мин [59]. И это помимо повреждающего эффекта ишемии миокарда при ИБС, развитие которой связано с увеличением ЧСС за счет повышения потребности миокарда в кислороде и укорочения диастолы [60].

В аспекте обсуждаемой проблемы отдельного внимания заслуживает связь ЧСС с жесткостью артерий, повышение которой рассматривается в качестве одного из патофизиологических путей формирования СНсФВ [53, 61]. Так, С. Zito и соавторы (2014) [62] показали, что у пациентов без СН, но имеющих АГ и другие факторы риска ее развития, повышение артериальной жесткости, для оценки которой использовалась скорость пульсовой волны, было независимо ассоциировано с выраженностью диастолической дисфункции ЛЖ. Аналогичные данные о связи диастолической дисфункции с жесткостью артерий были получены и другими авторами, в том числе и при использовании

альтернативных методик измерения артериальной жесткости [63–65]. Однако поперечный характер исследований не позволяет судить о причинно-следственных отношениях между этими явлениями. Кроме того, в недавнем проспективном анализе [66], выполненном по данным когорты The Health ABC study, ассоциация между скоростью пульсовой волны и возникновением как СНнФВ, так и СНсФВ потеряла статистическую значимость после коррекции по другим факторам риска.

Характеризуя связь между ЧСС и жесткостью артерий, можно выделить следующее: экспериментальные данные показали, что тахикардия, увеличивая частоту циклов растяжения сосудистой стенки, сокращает время «отдачи», что сопровождается локальным воспалением, дисфункцией эндотелия и разрушением эластических волокон артериальной стенки [67, 68]. Можно предположить, что следствием этого является нарушение упруго-эластических

свойств артерий, увеличение их жесткости и ригидности, количественной мерой которых является, в том числе, и скорость пульсовой волны. Однако далеко не во всех исследованиях был прослежен независимый от АД характер связи между увеличением ЧСС и артериальной жесткостью [69]. Возможно, связанные с ЧСС изменения затрагивают в большей степени периферическое артериальное русло [70–72], что может способствовать смещению так называемой точки отражения ближе к «центру», а значит, более раннему формированию и, вероятно, более высокой амплитуде ретроградной волны. С другой стороны, известно, что урежение ЧСС приводит к увеличению амплитуды отраженной волны [73] и индекса аугментации (ИА) [70, 71, 74, 75], а прямая связь значений последних и скорости пульсовой волны была показана далеко не во всех исследованиях [76].

Таким образом, несмотря на возможное прямое неблагоприятное влияние тахикардии на состояние сосудистой стенки, зависимость между ЧСС, артериальной жесткостью и постнагрузкой на ЛЖ, определяющей его ремоделирование, представляется более сложной. Требуется уточнения причинно-следственный характер подобной зависимости. И с этой точки зрения важными представляются данные о влиянии коррекции ЧСС на гемодинамику и отдаленный прогноз пациентов с АГ, ИБС и/или СНсФВ.

Прогностические эффекты фармакологической коррекции частоты сердечных сокращений бета-адреноблокаторами или ивабрадином при сохраненной фракции выброса левого желудочка

Несмотря на продемонстрированное в ряде исследований прогностически неблагоприятное значение тахикардии в различных группах пациентов, данные о влиянии фармакологического урежения ЧСС на клинические характеристики и исходы больных с сохраненной ФВ весьма ограничены и противоречивы. При этом, если у пациентов с ИБС и СНсФВ были выполнены проспективные рандомизированные клинические исследования (РКИ), в которых специально оценивалось влияние снижения ЧСС, в том числе и на жесткие конечные точки (в случае ИБС) [77, 78], то при АГ подобные работы отсутствуют.

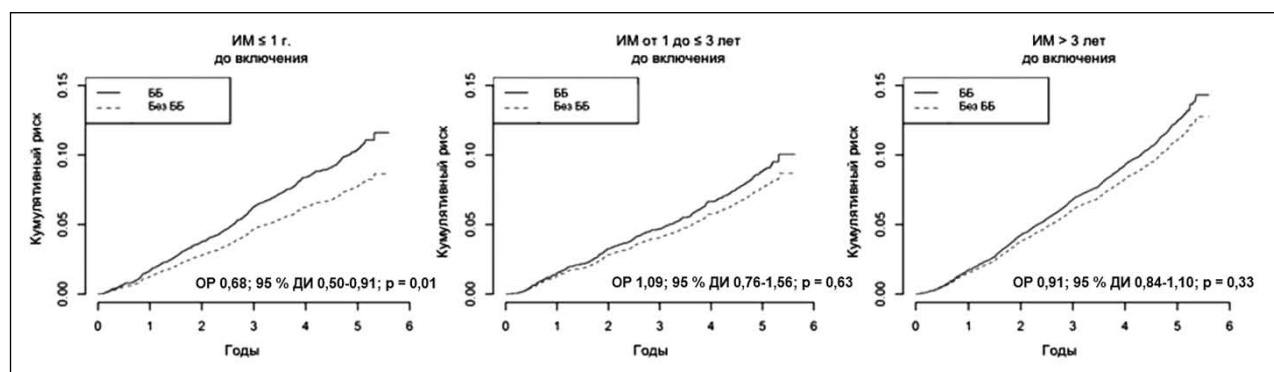
Так, в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании SIGNIFY [77], включившем 19102 пациента со стабильной стенокардией без признаков СН и указаний на снижение ФВ $\leq 40\%$, изолированное урежение ЧСС ивабрадином не уменьшило вероятность наступления неблагоприятных исходов,

включенных в основной комбинированный показатель (сердечно-сосудистая смерть и нефатальный ИМ) [ОР 1,08; 95 % ДИ 0,96–1,20; $p = 0,2$], а при проведении заранее запланированного анализа в подгруппах выяснилось, что у больных со стенокардией II функционального класса и выше даже ее увеличило (ОР 1,18; 95 % ДИ 1,03–1,35; $p = 0,02$). Таким образом, оказалось, что при положительном влиянии на симптомы ишемии, эквивалентность которого эффектам бета-адреноблокаторов (ББ) была подтверждена ранее в исследовании INITIATIVE [79], снижение ЧСС с помощью ивабрадина оказало как минимум нейтральное влияние на прогноз пациентов с ИБС.

В уже упомянутом исследовании INVEST [80], в котором у пациентов с АГ и ИБС сравнивались подходы, основанные на применении верапамила и атенолола, более низкие значения ЧСС, достигнутые в группе ББ (69 против 73 уд/мин; $p = 0,001$), не обеспечили их преимуществ по влиянию на частоту наступления неблагоприятных исходов (9,88 % против 9,67 % соответственно в группах верапамила и атенолола; $p = 0,62$). Таким образом, в настоящий момент нет убедительных оснований считать, что фармакологическое снижение ЧСС ББ или ивабрадином улучшает прогноз пациентов со стабильным течением ИБС без анамнеза ИМ.

И хотя в метаанализе ранних РКИ [81] пульсурежающих препаратов у пациентов, перенесших ИМ (в 21 исследовании назначались ББ и в 4 — блокаторы кальциевых каналов), выполненных еще до широкого внедрения методов реваскуляризации миокарда, использования липидснижающей и антиагрегантной терапии, было показано, что снижение сердечно-сосудистой смертности оказалось пропорциональным степени уменьшения ЧСС в покое, ряд наблюдательных исследований и метаанализов последних лет ставят под сомнение пользу ББ в отношении улучшения отдаленного прогноза и у больных, перенесших ИМ, но не имеющих систолическую дисфункцию ЛЖ [82, 83]. Например, в метаанализе S. Bangalore и соавторов (2014) [84], включившем 60 исследований и более 100 тысяч пациентов, перенесших ИМ, эффективность приема ББ оценивалась после выделения исследований по использованию реперфузионной терапии. Оказалось, что если в исследованиях, выполненных до широкого внедрения реперфузии, прием ББ сопровождался снижением общей смертности (ОР 0,79; 95 % ДИ 0,71–0,86) и повторного ИМ (ОР 0,77; 95 % ДИ 0,69–0,87), то в более поздних работах подобных эффектов отмечено не было (ОР 1,43; 95 % ДИ 0,54–3,76 и ОР 0,75; 95 % ДИ 0,26–2,17 соответственно).

Рисунок 2. Влияние бета-адреноблокаторов на кумулятивный риск смерти от всех причин в зависимости от времени, прошедшего с момента инфаркта миокарда до включения в исследование. Адаптировано из [85]



Примечание: ИМ — инфаркт миокарда; ОР — отношение рисков; ДИ — доверительный интервал.

Таблица

ИССЛЕДОВАНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ БЕТА-АДРЕНОБЛОКАТОРОВ ПОСЛЕ ПЕРЕНЕСЕННОГО ИНФАРКТА МИОКАРДА

Название, ожидаемая дата окончания	Тип	Популяция	Планируемое число участников	Вмешательство	Первичная конечная точка
BETAMI, 2023 год [86]	Открытое проспективное рандомизированное исследование	Пациенты с ИМ без признаков СН, которым выполнена реваскуляризация (тромболизис или ЧКВ); ФВ ≥ 40 %	10000	Терапия ББ vs отсутствие терапии ББ	Время до смерти от всех причин, нефатального ИМ
REDUCE-SWEDEHEART, 2025 год [87]	Проводимое среди участников регистра открытое проспективное рандомизированное исследование	Пациенты с ИМ, участники регистра SWEDEHEART с выявленным при КАГ до рандомизации обструктивным поражением коронарных артерий; ФВ ≥ 50 %	7000	Терапия ББ vs отсутствие терапии ББ	Время до смерти от всех причин, нефатального ИМ
REBOOT, 2022 год [88]	Открытое проспективное рандомизированное исследование	Пациенты с ИМ без признаков СН, которым выполнена КАГ; ФВ > 40 %	8468	Терапия ББ vs отсутствие терапии ББ	Комбинация смерти от всех причин, нефатального ИМ, госпитализации по поводу СН
AβYSS, 2023 год [89]	Открытое проспективное рандомизированное исследование	Пациенты с документированным ранее ИМ (6 месяцев и более), получающие ББ; ФВ ≥ 40 %	3700	Продолжение терапии ББ vs отмена ББ	Комбинация смерти от всех причин, нефатальных ИМ и инсульта, госпитализации по поводу ССЗ

Примечание: ИМ — инфаркт миокарда; СН — сердечная недостаточность; ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство; ФВ — фракция выброса; ББ — бета-адреноблокаторы; КАГ — коронароангиография; ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания.

Недавно проведенный ретроспективный анализ [85] широкомасштабного когортного исследования CLARIFY с участием 32703 пациентов со стабильной ИБС также не выявил преимуществ ББ по влиянию на 5-летнюю смертность от всех причин (ОР 0,94; 95 % ДИ 0,84–1,06; $p = 0,3$), сердечно-сосудистую смертность и нефатальный ИМ (ОР 0,91; 95 % ДИ 0,79–1,05; $p = 0,2$ и ОР 1,03; 95 % ДИ 0,91–1,16; $p = 0,66$ соответственно). В то же время среди пациентов с ИМ давностью менее 1 года использование ББ было ассоциировано с более низким риском смерти от всех причин (ОР 0,68; 95 % ДИ 0,50–0,91; $p = 0,01$), сердечно-сосудистой смертности (ОР 0,52; 95 % ДИ 0,37–0,73; $p = 0,0001$) и сердечно-сосудистой смертности / нефатального ИМ (ОР 0,69; 95 % ДИ 0,52–0,93; $p = 0,01$) (рис. 2).

Существенным ограничением этого исследования, помимо ретроспективного характера анализа данных, является наличие вероятного дисбаланса базового риска в группах сравнения, связанного с тем, что часть пациентов не получали ББ из-за предшествующих симптомов непереносимости или противопоказаний. Значит, в контрольной группе могло оказаться, например, больше больных бронхиальной астмой или хронической обструктивной болезнью легких.

Более определенный ответ на вопрос о характере влияния ББ на прогноз после перенесенного ИМ у пациентов без указаний на снижение ФВ планируется получить через несколько лет по завершению крупных рандомизированных исследований, проводящихся в настоящее время (табл.).

Оценка прогностической эффективности ББ у пациентов с СНсФВ проводилась в нескольких исследованиях. Так, в рамках РКИ SENIORS [90] и J-DHF [91] не было отмечено положительного влияния небиволола и карведилола на комбинированную конечную точку, включившую в первом случае общую смертность и все госпитализации, а во втором — сердечно-сосудистую смерть и госпитализации. Хотя небиволол все-таки увеличил время до наступления первой госпитализации, однако в исследовании SENIORS сохранной считалась ФВ, значение которой превышало 35 %, что вряд ли позволяет распространять полученные результаты на всю популяцию больных СНсФВ. В проспективном РКИ ELANDD [92] с участием больных с симптомами СН II–III функционального класса, признаками диастолической дисфункции и ФВ > 45 % небиволол не улучшил показатели теста 6-минутной ходьбы после 6 месяцев лечения.

Интересными с точки зрения оценки клинической значимости изолированного снижения ЧСС

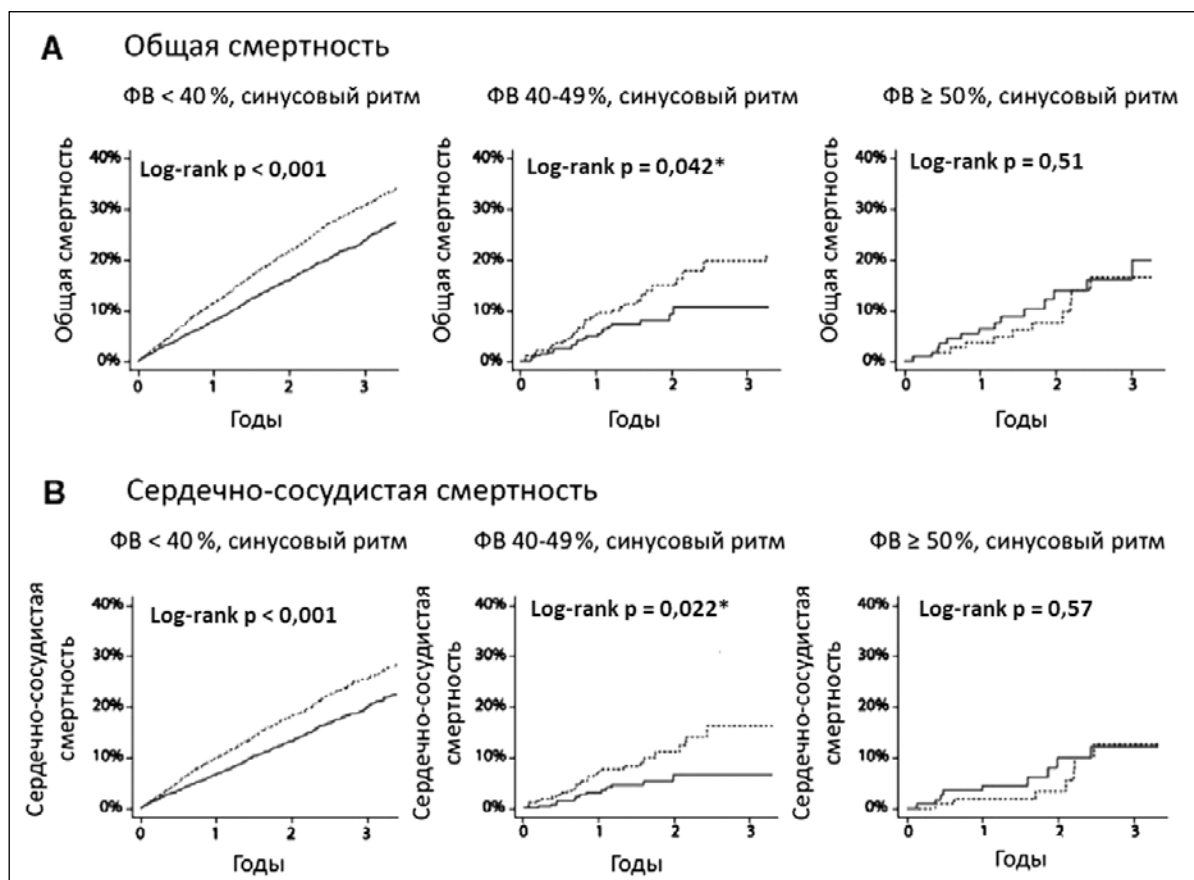
при СНсФВ являются результаты относительно непродолжительного (8 месяцев) исследования EDIFY [78], целью которого была проверка гипотезы благоприятного влияния урежения ЧСС и вабрадином на эхокардиографические (Е/Е'), клинические (тест 6-минутной ходьбы) и лабораторные (N-концевой предшественник мозгового натрийуретического пептида, NT-proBNP) характеристики больных СНсФВ (proof-of-concept study). При этом особую ценность исследованию придает тщательно выполненная процедура включения пациентов с соблюдением всех (в том числе и лабораторных) современных критериев СНсФВ. Однако по окончании наблюдения не было отмечено статистически значимого улучшения ни одного из перечисленных параметров.

Вероятно, эффекты пульсурежающей терапии у пациентов с сохраненной ФВ отличаются не только от результатов лечения больных с низкой, но и с промежуточной ФВ. Об этом свидетельствует недавний метаанализ [93] результатов основных РКИ эффективности ББ у больных с СН, в котором показано, что при сохраненной ФВ и синусовом ритме они не уменьшают смертность от всех причин и сердечно-сосудистую смертность, тогда как в подгруппе больных с промежуточным значением ФВ (40–49 %) ББ оказались так же эффективны, как и у пациентов с низкой ФВ (рис. 3). Хотя небольшое число больных с синусовым ритмом и ФВ, равной или превышающей 50 %, требует крайне осторожной интерпретации результатов этого метаанализа.

Таким образом, на текущий момент не существует убедительных данных, свидетельствующих о способности фармакологической коррекции ЧСС, в том числе с использованием ББ, положительно влиять на функциональный статус и прогноз жизни больных с СНсФВ. Однако при этом следует учитывать отсутствие специально спланированных исследований для оценки прогностической эффективности ББ и коррекции исходно высокой ЧСС, что оставляет данный вопрос открытым.

Впервые предположение об относительно меньшей, чем у других антигипертензивных препаратов, прогностической эффективности ББ при АГ возникло после завершения исследования LIFE [94], в котором риск наступления комбинированной конечной точки, включившей фатальные и нефатальные сердечно-сосудистые события, оказался на 13 % выше в группе атенолола по сравнению с лозартаном (ОР 0,87; 95 % ДИ 0,77–0,98; $p = 0,027$). При этом более выраженное снижение ЧСС ожидаемо отмечалось в группе ББ (–8 против –2 уд/мин; $p < 0,0001$).

Рисунок 3. Выживаемость больных с сердечной недостаточностью и синусовым ритмом в зависимости от исходной фракции выброса.
Адаптировано из [93]



Примечание: ФВ — фракция выброса. Кривые Каплана–Майера для смертности от всех причин (А) и сердечно-сосудистой смертности (В). Пунктирная линия — пациенты, не принимающие бета-адреноблокаторы; сплошная линия — пациенты, принимающие бета-адреноблокаторы.

Далее, в исследовании ASCOT-BPLA [95], включившем более 19 тысяч больных АГ высокого риска, тактика с использованием ББ и тиазидного диуретика, несмотря на более выраженное уменьшение ЧСС, оказалась сопоставимой с терапией амлодипином и периндоприлом в снижении риска несмертельного ИМ и фатальных осложнений ИБС, однако уступила в профилактике инсультов (ОР 0,77; 95 % ДИ 0,66–0,89; $p = 0,0003$), всех сердечно-сосудистых событий (ОР 0,84; 95 % ДИ 0,78–0,90; $p < 0,0001$) и смерти от любой причины (ОР 0,89; 95 % ДИ 0,81–0,99; $p = 0,025$). Причем более углубленный анализ [96] показал, что атенолол не имел преимуществ даже у пациентов с исходно высокими (80–90 и > 90 уд/мин) значениями ЧСС в покое. И, наконец, в крупном метаанализе S. Bangalore и соавторов (2008) [97] было продемонстрировано, что риск смерти от всех причин, сердечно-сосудистой смерти, ИМ и развития СН у больных АГ даже увеличивался по мере снижения ЧСС на момент окончания исследований с ББ.

Безусловно, приведенные результаты являются лишь косвенным свидетельством отсутствия преимуществ, а возможно, и некоторой небезопасности урежения ЧСС при АГ, так как ни в одном из этих исследований не проводилось проспективное сравнение исходов в подгруппах с заранее определенными целевыми значениями ЧСС. Однако именно они послужили основанием для исключения ББ из группы препаратов первой линии в лечении АГ несколькими экспертными группами [16, 98, 99]. Вместе с тем, согласно недавнему консенсусу Европейского общества артериальной гипертензии [100], у больных с тахикардией и АГ коррекция ЧСС все же оправдана и в первую очередь немедикаментозными методами (регулярные физические нагрузки, диета), а в случае их неэффективности и плохой переносимости тахикардии следует рассмотреть назначение пульсурежающих препаратов, прежде всего — селективных ББ. При этом оптимальный диапазон ЧСС и ее безопасный минимальный уровень не обозначены.

В то же время, как упоминалось ранее, в рекомендациях ESC/ESH по диагностике и терапии АГ [16] значения ЧСС покоя, превышающие 80 уд/мин, рассматриваются как независимый фактор, повышающий сердечно-сосудистый риск пациентов с АГ. Однако, несмотря на достаточно широкую распространенность повышенной ЧСС, использование ББ рекомендовано лишь в конкретных клинических ситуациях (стенокардия, перенесенный ИМ, СНнФВ, контроль ЧСС при ФП) вне зависимости от наличия тахикардии. В связи с этим возникает вопрос о возможности устранения тахикардии комплексной антигипертензивной терапией без применения пульсурежающих препаратов.

Определенный ритмурежающий эффект может быть достигнут на фоне использования модуляторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), изменение активности которой сопряжено с активностью симпатoadреналовой системы [101]. Причем подобное модулирующее действие, связанное с более широким вовлечением нейрогуморальных механизмов, представляется с определенной точки зрения даже более благоприятным. Так, если ББ в условиях повышенной адренергической активности при АГ снижают не только средние значения ЧСС, но и, возможно, ее вариабельность, то терапия ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) сопровождается как минимум нейтрально-положительным влиянием на вариабельность сердечного ритма [102], которая, как известно, имеет связь с исходами во всех подгруппах больных [103–107]. Однако с уверенностью говорить о величине ритмурежающего эффекта ИАПФ сложно, что связано как с недостатком проспективных исследований, посвященных данному вопросу, так и с неоднородностью больных, включавшихся в эти исследования [108–111], где снижение ЧСС составляло 1–5 уд/мин.

И здесь уместно выделить относительно непродолжительное проспективное исследование S. Pierdomenico и соавторов (2002) [111], целью которого стало сравнение выраженности пульсурежающих эффектов ИАПФ и дигидропиридиновых антагонистов кальция у пациентов с неосложненной АГ. Оказалось, что если антагонисты кальция не оказывали значимого пульсурежающего эффекта, то ИАПФ статистически значимо снижали клиническую (с 75 ± 10 до $71,5 \pm 9$ уд/мин; $p < 0,05$) и среднесуточную ЧСС (с 76 ± 8 до 73 ± 7 уд/мин; $p < 0,05$). В анализе, разделившем участников по исходной ЧСС, было установлено, что ее значимое снижение отмечалось только в том случае, если исходные значения превышали 75 и в еще большей степени — 85 уд/мин. Причем к концу исследования средние

суточные значения ЧСС не превышали 80 уд/мин во всех подгруппах. Все это, с одной стороны, косвенно свидетельствует о зависимости пульсурежающего эффекта ИАПФ от исходной напряженности нейрогуморальных систем, с другой — о потенциальной возможности избежать назначения ББ у больных с неосложненной АГ. С учетом же благоприятного влияния ИАПФ на все параметры центрального давления в аорте, в том числе величину и амплитуду отраженной волны, а также время ее отражения [112, 113], представляется, что в случае умеренной тахикардии применение ИАПФ может быть даже более предпочтительным по сравнению с антигипертензивными препаратами других классов. Однако подобное предположение нуждается в подтверждении в специально спланированных проспективных исследованиях.

У больных АГ, осложненной ФП, с целью контроля ЧСС применяются ББ, недигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов и дигоксин, однако убедительных доказательств пользы выраженного снижения ЧСС с точки зрения влияния на прогноз не получено и для этого контингента больных. Так, в исследовании RACE-II [114], включившем пациентов с постоянной формой ФП, у 2/3 которых была диагностирована АГ и лишь у 15% — снижение ФВ $< 40\%$, не было выявлено преимуществ «жесткого» контроля ЧСС (< 80 уд/мин) перед более «мягким» (< 110 уд/мин). Одним из объяснений этому является большее число пауз и клинически значимой брадикардии, которые, возможно, чаще возникали в группе с целевой ЧСС < 80 уд/мин. Кроме того, известно, что даже в исследованиях, в которых ББ улучшали прогноз жизни больных с СНнФВ, этот эффект не воспроизводился при наличии у пациентов постоянной формы ФП [115]. В этой связи ответ на вопрос об оптимальном безопасном уровне ЧСС у пациентов с рецидивирующей ФП, которые вынуждены принимать ритмурежающие препараты и в межприступный период [116], кажется более актуальным.

Таким образом, в настоящий момент нет убедительных оснований считать, что снижение ЧСС пульсурежающими препаратами оказывает положительное влияние на прогноз у пациентов с АГ, имеющих ИБС, ФП и/или СНнФВ. При этом создается впечатление, что в некоторых ситуациях урежение ЧСС ниже определенного уровня может быть даже небезопасным. Кроме того, остаются сомнения в том, что комплексная антигипертензивная терапия без пульсурежающих препаратов может обеспечить клинически и прогностически значимое снижение исходно повышенной ЧСС. Можно предположить, что такое несовпадение эффектов ББ с результатами

их применения у больных со сниженной ФВ и синусовым ритмом обусловлено различием в гемодинамическом ответе на снижение ЧСС.

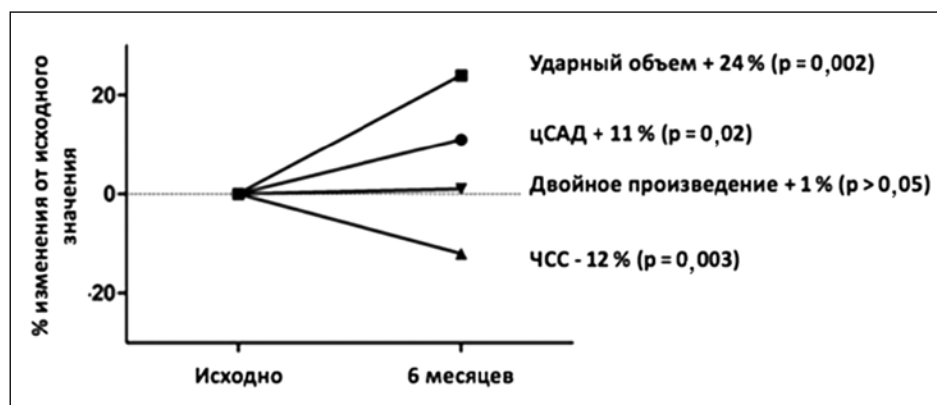
Гемодинамические эффекты урежения частоты сердечных сокращений при сохраненной фракции выброса левого желудочка

Имеются основания полагать, что периферическое АД не только хуже отражает постнагрузку на ЛЖ, но и обладает меньшей предикторной способностью в отношении сердечно-сосудистой и общей смертности по сравнению с параметрами давления в аорте [117]. Показано, что значения АД в аорте (центральное АД (цАД)) могут расти при уменьшении ЧСС [118, 119]. Причиной этому является не только закономерное увеличение ударного объема (УО) [120, 121], но и возникающая вследствие увеличения диастолы желудочково-артериальная диссоциация, связанная со смещением момента наложения ретроградной и прямой волн в сторону поздней систолы [122]. Причем последнее может также потенцироваться увеличением продолжительности систолы ЛЖ, не зависящим от ЧСС и характерным для некоторых пульсурежающих препаратов [123].

Об особенностях зависимости между цАД и непосредственным снижением ЧСС можно судить по результатам оценки применения селективного модулятора активности синусно-атриального узла ивабрадина. Так, S. Rimoldi и соавторы (2016) [124] в рандомизированном исследовании оценили гемодинамические эффекты ивабрадина у больных стабильной ИБС без СН. Во время исследования пациенты не принимали ББ, а ивабрадин назначался в дозировке 5 мг/д с последующей возможной титрацией до 7,5 мг 2 раза в день до достижения целевого значения ЧСС — 60 уд/мин. По оконча-

нии 6 месяцев ЧСС в группе ивабрадина снизилась с 73 до 64 уд/мин ($p = 0,003$), при этом центральное систолическое АД (цСАД) увеличилось на 11 мм рт. ст. ($p = 0,02$), а центральное среднее АД — на 6 мм рт. ст. ($p = 0,02$). Как и ожидалось, статистически значимого изменения параметров периферического АД отмечено не было. Интересно, что двойное произведение, для расчета которого использовалось цСАД и ЧСС, несмотря на их изменения, было сопоставимо на момент начала и конца исследования (8950 против 8998 мм рт. ст. $\times$ уд/мин; $p = 0,91$). Таким образом, на первый взгляд благоприятная динамика ЧСС была компенсирована ростом цСАД, что в итоге не повлияло на интегральный показатель нагрузки на миокард ЛЖ (рис. 4) [125]. При этом уменьшение ЧСС было обратно связано с повышением цСАД ($r = -0,61$; $p < 0,001$). Увеличение же УО, в свою очередь, особенно при скомпрометированной Windkessel-функции магистральных сосудов, способствует росту не только систолического, но и даже в большей степени — пульсового давления, повышенные значения которого являются одним из наиболее сильных предикторов неблагоприятных исходов в общей популяции [126]. Сходные изменения параметров цАД, а именно — увеличение ИА, на фоне урежения ЧСС были продемонстрированы и в более длительных исследованиях с ББ [74, 127]. При этом неблагоприятное влияние последних на параметры давления в аорте может быть следствием не только снижения ЧСС и увеличения продолжительности систолы ЛЖ, но и характерной для данного класса препаратов периферической вазоконстрикции [123]. Однако комбинация атенолола с вазодилататором амлодипином в исследовании EXPLOR [128] не привела к принципиальному изменению профиля пульсовой волны, который имел такой же характер, как при назначении препарата

Рисунок 4. Гемодинамические эффекты снижения частоты сердечных сокращений с использованием ивабрадина у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца.
Адаптировано из [125]



Примечание: цСАД — центральное систолическое артериальное давление; ЧСС — частота сердечных сокращений.

в виде монотерапии (ASCOT-CAFE) [74]. Кроме этого, в анализе R. Goupil и соавторов (2016) [123], выполненном с использованием методики подбора пар по индексу соответствия и сравнившим эффекты различных ББ (метопролола, атенолола, бисопролола) на параметры цАД, не было выявлено отличий в зависимости от используемого ББ. Однако данные нескольких некрупных исследований позволяют предполагать, что изменения профиля пульсовой волны могут быть более благоприятны при монотерапии высокоселективными ББ [130], а также в случае их комбинации с вазодилататорами [131] или при использовании ББ, обладающих вазодилатирующими свойствами [132]. Вопрос о способности ингибиторов РААС нивелировать подобные нежелательные эффекты ББ остается открытым.

Таким образом, не вызывает сомнений, что урежение ЧСС ББ или ивабрадином сопровождается увеличением параметров давления в аорте (цСАД, ИА, центрального пульсового АД и амплитуды отраженной волны). И если у больных с СНсФВ подобные эффекты в определенной степени могут оказаться даже благоприятными, так как многие из них склонны к гипотензии и не имеют повышенного АД, то в случае ИБС, АГ, особенно при наличии СНсФВ, для которой характерны гипертрофия ЛЖ, диастолическая дисфункция и изменение структуры и функции левого предсердия (ЛП) [52, 129], повышение цАД представляется значимым не только с точки зрения возможного усугубления патологического ремоделирования, но и в отношении влияния на прогноз. Кроме того, показано, что связь ЧСС с ИА и характеристиками отраженной волны может быть особенно сильной в случае повышенных значений скорости пульсовой волны [133], что также характерно для пациентов с СНсФВ [134].

В то же время данные о связи параметров центрального контура пульсовой волны и урежения ЧСС с морфофункциональными характеристиками миокарда ЛЖ и ЛП достаточно ограничены. Так, J. Hashimoto и соавторы (2007) [135] показали, что у эффективно леченных пациентов с АГ изменение массы миокарда ЛЖ значимо коррелировало с динамикой амплитуды отраженной волны и ИА, но не с изменением АД и скорости пульсовой волны. В исследовании J. Chirinos и соавторов (2017) [136] было установлено, что повышение позднесистолической нагрузки на ЛЖ, определяемой с учетом цАД, у пациентов с АГ ассоциировано с выраженностью функциональных нарушений ЛП, вероятнее всего, обусловленных нарушением диастолической функции ЛЖ.

Косвенным подтверждением негативного влияния, связанного с ББ урежения ЧСС, на ремоделиро-

вание ЛП могут быть опубликованные недавно результаты ретроспективного исследования M. Sardana и соавторов (2017) [137], в котором было показано, что у пациентов с АГ прием ББ по сравнению с другими антигипертензивными препаратами был ассоциирован с худшей функциональной сохранностью ЛП. В уже упомянутом исследовании EDIFY [78] в группе ивабрадина к концу 8-месячного периода и на фоне более выраженного, чем в группе плацебо, снижения ЧСС (на 7,7 уд/мин; 90% ДИ от -10 до -5,4; $p < 0,0001$) было отмечено статистически значимое увеличение индекса объема ЛП. Последнее, по-видимому, связано с гемодинамической перегрузкой ЛП, обусловленной нарушением диастолической функции ЛЖ, которая, в свою очередь, могла быть следствием опосредованного урежением ЧСС повышения цАД. Так, ретроспективный анализ R. Nazário Leão и соавторов (2018) [138] показал, что у больных АГ наличие диастолической дисфункции было ассоциировано с меньшими значениями ЧСС в покое. Кроме того, в нескольких проспективных исследованиях показано, что терапия ББ может способствовать увеличению уровня NT-proBNP у пациентов с АГ [139, 140] и СНсФВ [141, 142], что также подтверждает предположение о связи гемодинамической перегрузки ЛЖ и ЛП со снижением ЧСС.

И, наконец, особенно неблагоприятное последствие снижение ЧСС может иметь у больных с выраженной СНсФВ. Так, в недавнем метаанализе A. Pandey и соавторов (2018) [143], целью которого было определение особенностей гемодинамического ответа пациентов с СНсФВ на физическую нагрузку, было установлено, что основными факторами, ограничивающими функциональный резерв у таких пациентов, являются недостаточные хронотропный ответ и прирост УО при нагрузке. Действительно, известно, что более чем 2/3 пациентов с СНсФВ имеют признаки хронотропной недостаточности [144–147], которая, очевидно, только усугубляется при назначении пульсурежающих препаратов. Меньший, чем в контрольной группе, прирост УО наблюдался при сопоставимом индексированном конечном диастолическом объеме ЛЖ, но худшей способности к уменьшению конечного систолического объема ЛЖ при нагрузке. Последнее, по-видимому, может быть объяснено наличием у таких пациентов и систолической дисфункции ЛЖ, а также более высоким периферическим сосудистым сопротивлением.

Заключение

Таким образом, повышенная ЧСС является предиктором наступления неблагоприятных исходов

у всех категорий пациентов с ССЗ, однако пороговые значения этого показателя могут отличаться. Благоприятные прогностически значимые эффекты урежения ЧСС убедительно показаны только для больных с СНнФВ, имеющих синусовый ритм. У пациентов же с АГ, ИБС, и/или СН, но сохраненной ФВ убедительных данных, позволяющих рассматривать тахикардию как корригируемый фактор риска неблагоприятного прогноза, в настоящий момент нет. Оптимальный диапазон ЧСС у этой категории пациентов требует уточнения и, вероятно, окажется выше, чем при сниженной ФВ, что, в частности, обусловлено присущей им диастолической дисфункцией ЛЖ и особенностями ее связи с параметрами ЦАД, неблагоприятное изменение которых может быть вызвано урежением ЧСС. В связи с этим особую актуальность обретает вопрос оптимизации применения пульсурежающих препаратов, прежде всего, ББ у больных, назначение которым этих препаратов определено показано (в случае ИБС, контроля ЧСС при ФП, других нарушений ритма).

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

- Kannel WB, Kannel C, Paffenbarger R, Cupples L. Heart rate and cardiovascular mortality: the Framingham Study. *Am Heart J*. 1987;113(6):1489–1494. doi:10.1016/0002-8703(87)90666-1
- Dyer A, Persky V, Stamler J, Paul O, Shekelle R, Berkson D 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(6):736–749. doi:10.1093/oxfordjournals.aje.a113046
- Yu J, Dai L, Zhao Q, Liu X, Chen S, Wang A et al. Association of cumulative exposure to resting heart rate with risk of stroke in general population: the Kailuan Cohort Study. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2017;26(11):2501–2509. doi:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2017.05.037
- Castagno D, Skali H, Takeuchi M, Swedberg K, Yusuf S, Granger C et al. Association of heart rate and outcomes in a broad spectrum of patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59(20):1785–1795. doi:10.1016/j.jacc.2011.12.044
- Hillis G, Woodward M, Rodgers A, Chow C, Li Q, Zoungas S et al. Resting heart rate and the risk of death and cardiovascular complications in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia*. 2012;55(5):1283–1290. doi:10.1007/s00125-012-2471-y
- Gillman M, Kannel W, Belanger A, D'Agostino R. Influence of heart rate on mortality among persons with hypertension: the Framingham Study. *Am Heart J*. 1993;125(4):1148–1154. doi:10.1016/0002-8703(93)90128-V
- Kannel W, Wilson P, Blair S. Epidemiological assessment of the role of physical activity and fitness in development of cardiovascular disease. *Am Heart J*. 1985;109(4):876–885. doi:10.1016/0002-8703(85)90653-2
- Seals D, Chase P. Influence of physical training on heart rate variability and baroreflex circulatory control. *J Appl Physiol*. 1989;66(4):1886–1895. doi:10.1152/jappl.1989.66.4.1886
- Kjekshus J, Gullestad L. Heart rate as a therapeutic target in heart failure. *Eur Heart J*. 1999;1:64–69.
- Fácila L, Pallarés V, Peset A, Perez A, Gil V, Montagud V et al. Twenty-four-hour ambulatory heart rate and organ damage in primary hypertension. *Blood Press*. 2010;19(2):104–109. doi:10.3109/08037050903525103
- Böhm M, Reil JC, Danchin N, Thoenes M, Bramlage P, Volpe M. Association of heart rate with microalbuminuria in cardiovascular risk patients: data from I-SEARCH. *J Hypertens*. 2008;26(1):18–25. doi:10.1097/HJH.0b013e3282f05c8a
- Benetos A, Adamopoulos C, Bureau J, Temmar M, Labat C, Bean K et al. Determinants of accelerated progression of arterial stiffness in normotensive subjects and in treated hypertensive subjects over a 6-year period. *Circulation*. 2002;105(10):1202–1207. doi:10.1161/hc1002.105135
- Paul L, Hastie C, Li W, Harrow C, Muir S, Connell J et al. Resting heart rate pattern during follow-up and mortality in hypertensive patients. *Hypertension*. 2010;55(2):567–574. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.144808
- Okin P, Kjeldsen S, Julius S, Hille D, Dahlöf B, Edelman J 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;31(18):2271–2279. doi:10.1093/eurheartj/ehq225
- Julius S, Palatini P, Kjeldsen S, Zanchetti A, Weber M, Meinnes G et al. Usefulness of heart rate to predict cardiac events in treated patients with high-risk systemic hypertension. *Am J Cardiol*. 2012;109(5):685–692. doi:10.1016/j.amjcard.2011.10.025
- Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018;39(33):3021–3104. doi:10.1093/eurheartj/ehy339
- Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В., Арутюнов Г.П., Баранова Е.И., Барбараш О.Л. и др. Меморандум экспертов Российского кардиологического общества по рекомендациям Европейского общества кардиологов / Европейского общества по артериальной гипертензии по лечению артериальной гипертензии 2018 года. *Российский кардиологический журнал*. 2018;(12):131–142. doi:10.15829/1560-4071-2018-12-131-142 [Kobalava ZhD, Konradi AO, Nedogoda SV, Arutyunov GP, Baranova EI, Barbarash OL et al. Russian Society of Cardiology position paper on 2018 Guidelines of the European Society of Cardiology/European Society of Arterial Hypertension for the management of arterial hypertension. *Russ J Cardiology*. 2018;23(12):131–142. In Russian].
- Farinero E, Stranges S, Guglielmucci G, Iermano P, Celentano E, Cajafa A et al. Heart rate as a risk factor in hypertensive individuals. The Italian TensioPulse Study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 1999;9(4):196–202.
- Palatini P, Dorigatti F, Zaetta V, Mormino P, Mazzer A, Bortolazzi A et al. Heart rate as a predictor of development of sustained hypertension in subjects screened for stage 1 hypertension: the HARVEST Study. *J Hypertens*. 2006;24(9):1873–1880. doi:10.1097/01.hjh.0000242413.96277.5b
- Карпов Ю.А., Чазова И.Е., Вигдорчик А.В. От лица исследовательской группы. Эффективность и безопасность комбинации амлодипина и валсартана в лечении артериальной гипертензии в условиях реальной клинической практики: результаты российского наблюдательного исследования ЭКСТРА-2. Системные гипертензии. 2010;4:14–20. [Karpov YA, Chazova IE, Vigdorichik AV. On behalf of research group. Efficacy and safety of amlodipine and valsartan single pill combination in treatment of arterial hypertension. *Systemnye Gipertenzii = Systemic Hypertension*. 2010;4:14–20. In Russian].
- Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В., Лукьянова Е.А. Комбинированная терапия артериальной гипертензии с исполь-

зованием фиксированной комбинации периндоприла аргинина/амлодипина в реальной клинической практике: организация и основные результаты программы КОНСТАНТА. Кардиология. 2013;53(6):25–34. [Kobalava ZhD, Kotovskaya YuV, Lukyanova EA. Combined therapy of arterial hypertension with the fixed combination of perindopril arginine/amlodipine in real clinical practice: the organization and the main results of the program CONSTANTA. Kardiologiya. 2013;53(6):25–34. In Russian].

22. King D, Everett C, Mainous A, Liszka H. Long-term prognostic value of resting heart rate in subjects with prehypertension. *Am J Hypertens*. 2006;19(8):796–800. doi:10.1016/j.amjhyper.2006.01.019

23. Salles G, Cardoso C, Fonseca L, Fiszman R, Muxfeldt E. Prognostic significance of baseline heart rate and its interaction with beta-blocker use in resistant hypertension: a Cohort Study. *Am J Hypertens*. 2013;26(2):218–226. doi:10.1093/ajh/hps004

24. Kolloch R, Legler U, Champion A, Cooper-Dehoff R, Handberg E, Zhou Q 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*. 2007;29(10):1327–1334. doi:10.1093/eurheartj/ehn123

25. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, Andreotti F, Arden C, Budaj A et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease. *Eur Heart J*. 2013;34(38):2949–3003. doi:10.1093/eurheartj/ehz296

26. Bangalore S, Wun C, Demicco D. Heart rate in patients with coronary artery disease — the lower the better? An analysis from the Treating to New Targets (TNT) trial (Abstr). *Eur Heart J*. 2011;32(Suppl.):339–346.

27. Diaz A, Bourassa M, Guertin M, Tardif J. Long-term prognostic value of resting heart rate in patients with suspected or proven coronary artery disease. *Eur Heart J*. 2005;26(10):967–974. doi:10.1093/eurheartj/ehi190

28. Anselmino M, Ohrvik J, Ryden L, Euro Heart Survey Investigators. Resting heart rate in patients with stable coronary artery disease and diabetes: a report from the Euro Heart Survey on Diabetes and the Heart. *Eur Heart J*. 2010;31(24):3040–3045. doi:10.1093/eurheartj/ehq368

29. Paterson A, Rutledge B, Cleary P, Lachin J, Crow R, Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. The effect of intensive diabetes treatment on resting heart rate in type 1 diabetes: the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study. *Diabetes Care*. 2007;30(8):2107–2112. doi:10.2337/dc06-1441

30. Julius S, Palatini P, Kjeldsen S, Zanchetti A, Weber M, McInnes G et al. Tachycardia predicts cardiovascular events in the VALUE trial. *Am Soc Hypertension*. 2010 Scientific Meeting. 2010. New York, NY. Abstract LB-OR-01.

31. Lonn E, Rambihar S, Gao P, Custodis F, Sliwa K, 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. *Clin Res Cardiol*. 2014;103(2):149–159. doi:10.1007/s00392-013-0644-4

32. Poulter NR, Dobson JE, Sever PS, Dahlof B, Wedel H, Cammell N; ASCOT Investigators. Baseline heart rate, antihypertensive treatment, and prevention of cardiovascular outcomes in ASCOT (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial). *J Am Coll Cardiol*. 2009;54(13):1154–1161. doi:10.1016/j.jacc.2009.04.087

33. Palatini P. Elevated heart rate in hypertension: a target for treatment? *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(9):931–932. doi:10.1016/j.jacc.2009.10.034

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(10):1218–1220. doi:10.1093/eurheartj/ehn164

35. McAlister F, Wiebe N, Ezekowitz J, Leung A, Armstrong P. Meta-analysis: beta-blocker dose, heart rate reduction, and death in patients with heart failure. *Ann Intern Med*. 2009;150(11):784–794. doi:10.7326/0003-4819-150-11-200906020-00006

36. Cullington D, Goode K, Zhang J, Cleland J, Clark A. Is heart rate important for patients with heart failure in atrial fibrillation? *JACC Hear Fail*. 2014;2(3):213–220. doi:10.1016/j.jchf.2014.01.005

37. Lee D, Gona P, Vasan R, Larson M, Benjamin E, Wang T et al. Relation of disease pathogenesis and risk factors to heart failure with preserved or reduced ejection fraction. *Circulation*. 2009;119(24):3070–3077. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.108.815944

38. O'Neal W, Sandesara P, Samman-Tahhan A, Kelli H, Hammadah M, Soliman E. Heart rate and the risk of adverse outcomes in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *Eur J Prev Cardiol*. 2017;24(11):1212–1219. doi:10.1177/2047487317708676

39. Takada T, Sakata Y, Miyata S, Takahashi J, Nochioka K, Miura M et al. Impact of elevated heart rate on clinical outcomes in patients with heart failure with reduced and preserved ejection fraction: a report from the CHART-2 Study. *Eur J Heart Fail*. 2014;16(3):309–316. doi:10.1002/ehf.22

40. Castagno D, Skali H, Takeuchi M, Swedberg K, Yusuf S, Granger C et al. Association of heart rate and outcomes in a broad spectrum of patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59(20):1785–1795. doi:10.1016/j.jacc.2011.12.044

41. Böhm M, Perez A, Jhund P, Reil J, Komajda M, Zile M et al. Relationship between heart rate and mortality and morbidity in the irbesartan patients with heart failure and preserved systolic function trial (I-Preserve). *Eur J Heart Fail*. 2014;16(7):778–787. doi:10.1002/ehf.85

42. Maeder M, Kaye D. Differential impact of heart rate and blood pressure on outcome in patients with heart failure with reduced versus preserved left ventricular ejection fraction. *Int J Cardiol*. 2012;155(2):249–256. doi:10.1016/j.ijcard.2010.10.007

43. Vazir A, Claggett B, Pitt B, Anand I, Sweitzer N, Fang J et al. Prognostic importance of temporal changes in resting heart rate in heart failure and preserved ejection fraction. *JACC Hear Fail*. 2017;5(11):782–791. doi:10.1016/j.jchf.2017.08.018

44. Robinson B, Epstein S, Beiser G, Braunwald E. Control of heart rate by the autonomic nervous system. Studies in man on the interrelation between baroreceptor mechanisms and exercise. *Circ Res*. 1966;19(2):400–411. doi:10.1161/01.RES.19.2.400

45. Kobalava Z, Khomitsakaya Y, Kiyakbaev G; ATHENA trial investigators. Achievement of target heart rate on beta-blockers in patients with stable angina and hypertension (ATHENA) in routine clinical practice in Russia. *Curr Med Res Opin*. 2014;30(5):805–811. doi:10.1185/03007995.2013.874993

46. Zhang S, Wu J, Zhou J, Liang Z, Qiu Q, Xu T et al. Overweight, resting heart rate, and prediabetes/diabetes: a population-based prospective cohort study among Inner Mongolians in China. *Sci Rep*. 2016;6:23939. doi:10.1038/srep23939

47. Wang C, Li Y, Li L, Wang L, Zhao J, You A et al. Relationship between resting pulse rate and lipid metabolic dysfunctions in Chinese adults living in rural areas. *PLoS One*. 2012;7(11):e49347. doi:10.1371/journal.pone.0049347

48. Sun J, Huang X, Deng X, Lv X, Lu J, Chen Y et al. Elevated resting heart rate is associated with dyslipidemia in middle-aged and elderly Chinese. *Biomed Environ Sci*. 2014;27(8):601–605. doi:10.3967/bes2014.092

49. Shigetoh Y, Adachi H, Yamagishi S, Enomoto M, Fukami A, Otsuka M et al. Higher heart rate may predispose to obesity and diabetes mellitus: 20-year Prospective Study in a General Population. *Am J Hypertens*. 2009;22(2):151–155. doi:10.1038/ajh.2008.331

50. Egan B. Insulin resistance and the sympathetic nervous system. *Curr Hypertens Rep.* 2003;5(3):247–254. doi:10.1007/s11906-003-0028-7
51. Carnethon M, Yan L, Greenland P, Garside D, Dyer A, Metzger B et al. Resting heart rate in middle age and diabetes development in older age. *Diabetes Care.* 2008;31(2):335–339. doi:10.2337/dc07-0874
52. Sharma K, Kass D. Heart failure with preserved ejection fraction. *Circ Res.* 2014;115(1):79–96. doi:10.1161/CIRCRESAHA.115.302922
53. Samson R, Jaiswal A, Ennezat P, Cassidy M, Le Jemtel T. Clinical phenotypes in heart failure with preserved ejection fraction. *J Am Heart Assoc.* 2016;5(1): e002477. doi:10.1161/JAHA.115.002477
54. Obokata M, Reddy Y, Pislaru S, Melenovsky V, Borlaug B. Evidence supporting the existence of a distinct obese phenotype of heart failure with preserved ejection fraction. *Circulation.* 2017;136(1):6–19. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.026807
55. Кобалава Ж. Д., Шаварова Е. К. Частота сердечных сокращений у больных артериальной гипертонией: возможный маркер повышенного риска или самостоятельная терапевтическая мишень? Системные гипертензии. 2015;12(2):13–18. [Kobalava ZhD, Shavarova EK. Heart rate in patients with arterial hypertension: a possible marker of high risk or independent therapeutic target? *Systemnye Gipertenzii* = Systemic Hypertension. 2015;12(3):13–18. In Russian].
56. Ho J, Lyass A, Lee D, Vasan S, Kannel W, Larson G et al. Predictors of new-onset heart failure. *Circ Hear Fail.* 2013;6(2):279–286. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.112.972828
57. Perski A, Olsson G, Landou C, de Faire U, Theorell T, Hamsten A. 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(3):609–616. doi:10.1016/0002-8703(92)90497-J
58. Perski A, Hamsten A, Lindvall K, Theorell T. Heart rate correlates with severity of coronary atherosclerosis in young postinfarction patients. *Am Heart J.* 1988;116(5Pt1):1369–1373. doi:10.1016/0002-8703(88)90469-3
59. Heidland U, Strauer B. Left ventricular muscle mass and elevated heart rate are associated with coronary plaque disruption. *Circulation.* 2001;104(13):1477–1482. doi:10.1161/hc3801.096325
60. Heusch G. Heart rate in the pathophysiology of coronary blood flow and myocardial ischaemia: benefit from selective bradycardic agents. *Br J Pharmacol.* 2008;153(8):1589–1601. doi:10.1038/sj.bjp.0707673
61. Chow B, Rabkin S. The relationship between arterial stiffness and heart failure with preserved ejection fraction: a systemic meta-analysis. *Heart Fail Rev.* 2015;20(3):291–303. doi:10.1007/s10741-015-9471-1
62. Zito C, Mohammed M, Todaro M, Khandheria B, Cusma-Piccione M, Oretto G et al. Interplay between arterial stiffness and diastolic function. *J Cardiovasc Med.* 2014;15(11):788–796. doi:10.2459/JCM.0000000000000093
63. Park K, Kim H, Oh S, Lim W, Seo J, Chung W et al. Association between reduced arterial stiffness and preserved diastolic function of the left ventricle in middle-aged and elderly patients. *J Clin Hypertens.* 2017;19(6):620–626. doi:10.1111/jch.12968
64. Namba T, Masaki N, Matsuo Y, Sato A, Kimura T, Horii S et al. Arterial stiffness is significantly associated with left ventricular diastolic dysfunction in patients with cardiovascular disease. *Int Heart J.* 2016;57(6):729–735. doi:10.1536/ihj.16-112
65. Hu Y, Li L, Shen L, Gao H. The relationship between arterial wall stiffness and left ventricular dysfunction. *Netherlands Heart J.* 2013;21(5):222–227. doi:10.1007/s12471-012-0353-z
66. Pandey A, Khan H, Newman A, Lakatta E, Forman D, Butler J et al. Arterial stiffness and risk of overall heart failure, heart failure with preserved ejection fraction and heart failure with reduced ejection fraction. *Hypertension.* 2017;69(2):267–274. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.08327
67. Mangoni A, Mircoli L, Giannattasio C, Ferrari A, Mancina G. Heart rate-dependence of arterial distensibility in vivo. *J Hypertens.* 1996;14(7):897–901. doi: https://doi.org/10.1097/00004872-199607000-00013
68. Custodis F, Baumhäkel M, Schlimmer N, List F, Gensch C, Böhm M et al. Heart rate reduction by ivabradine reduces oxidative stress, improves endothelial function and prevents atherosclerosis in apolipoprotein e-deficient mice. *Circulation.* 2008;117(18):2377–2387. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.107.746537
69. Tan I, Butlin M, Spronck B, Xiao H, Avolio A. Effect of heart rate on arterial stiffness as assessed by pulse wave velocity. *Curr Hypertens Rev.* 2017;13(2):107–122. doi:10.2174/1573402113666170724100418
70. Wilkinson I, Mohammad N, Tyrrell S, Hall I, Webb D, Paul V et al. Heart rate dependency of pulse pressure amplification and arterial stiffness. *Am J Hypertens.* 2002;15(1Pt1):24–30. doi:10.1016/s0895-7061(01)02252-x
71. Wilkinson I, MacCallum H, Flint L, Cockcroft J, Newby D, Webb D. The influence of heart rate on augmentation index and central arterial pressure in humans. *J Physiol.* 2000;525(Pt1):263–270. doi:10.1111/j.1469-7793.2000.t01-1-00263.x
72. Whelton S, Blankstein R, Al-Mallah M, Lima J, Bluemke D, Hundley W et al. Association of resting heart rate with carotid and aortic arterial stiffness. *Hypertension.* 2013;62(3):477–484. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.01605
73. Xiao H, Tan I, Butlin M, Li D, Avolio AP. Mechanism underlying the heart rate dependency of wave reflection in the aorta: a numerical simulation. *Am J Physiol Circ Physiol.* 2018;314(3):H443–H451. doi:10.1152/ajpheart.00559.2017
74. Williams B, Lacy P, CAFE and the ASCOT (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial) Investigators. Impact of heart rate on central aortic pressures and hemodynamics. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54(8):705–713. doi:10.1016/j.jacc.2009.02.088
75. Шаваров А. А., Киякбаев Г. К., Кобалава Ж. Д. Центральное давление и артериальная жесткость у больных стабильной стенокардией и артериальной гипертонией без систолической дисфункции левого желудочка: эффекты атенолола и ивабрадина. Сердечная недостаточность. 2015;16(3):179–186. doi:10.18087/rhfj.2015.3.2101 [Shavarov AA, Kiyakbaev GK, Kobalava ZhD. Central pressure and arterial stiffness in patients with stable angina and arterial hypertension without left ventricular systolic dysfunction: effects of atenolol and ivabradine. *Russ Heart Fail J.* 2015;16(3):179–186. In Russian].
76. Protogerou A, Safar M. Dissociation between central augmentation index and carotid-femoral pulse-wave velocity: when and why? *Am J Hypertens.* 2007;20(6):648–649. doi:10.1016/j.amjhyper.2007.02.008
77. Fox K, Ford I, Steg P, Tardif J, Tendera M, Ferrari R. Ivabradine in stable coronary artery disease without clinical heart failure. *N Engl J Med.* 2014;371(12):1091–1099. doi:10.1056/NEJMoa1406430
78. Komajda M, Isnard R, Cohen-Solal A, Metra M, Pieske B, Ponikowski P et al. Effect of ivabradine in patients with heart failure with preserved ejection fraction: the EDIFY randomized placebo-controlled trial. *Eur J Heart Fail.* 2017;19(11):1495–1503. doi:10.1002/ehf.876
79. Tardif J, Ford I, Tendera M, Bourassa M, Fox K, INITIATIVE Investigators. Efficacy of ivabradine, a new selective I(f) inhibitor, compared with atenolol in patients with chronic stable angina. *Eur Heart J.* 2005;26(23):2529–2536. doi:10.1093/eurheartj/ehi586

80. Pepine C, Handberg E, Cooper-DeHoff R, Marks R, Kowey P, Messerli F et al. A calcium antagonist vs a non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease. *J Am Med Assoc.* 2003;290(21):2805. doi:10.1001/jama.290.21.2805
81. Cucherat M. Quantitative relationship between resting heart rate reduction and magnitude of clinical benefits in post-myocardial infarction: a meta-regression of randomized clinical trials. *Eur Heart J.* 2007;28(24):3012–3019. doi:10.1093/eurheartj/ehm489.
82. Dondo T, Hall M, West R, Jernberg T, Lindahl B, Bueno H et al. β -blockers and mortality after acute myocardial infarction in patients without heart failure or ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol.* 2017;69(22):2710–2720. doi:10.1016/j.jacc.2017.03.578
83. Abbasi J. Do all patients need β -blockers after a heart attack? *J Am Med Assoc.* 2018;319(9):853. doi:10.1001/jama.2018.0107
84. Bangalore S, Makani H, Radford M, Thakur K, Toklu B, Katz S et al. Clinical outcomes with β -blockers for myocardial infarction: a meta-analysis of randomized trials. *Am J Med.* 2014;127(10):939–953. doi:10.1016/j.amjmed.2014.05.032
85. Sorbets E, Steg P, Young R, Danchin N, Greenlaw N, Ford I et al. β -blockers, calcium antagonists, and mortality in stable coronary artery disease: an international cohort study. *Eur Heart J.* 2019;40(18):1399–1407. doi:10.1093/eurheartj/ehy811
86. [Electronic resource] Beta-blocker Treatment After Acute Myocardial Infarction in patients without reduced left ventricular systolic function (BETAMI) (NCT03646357). URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03646357>.
87. [Electronic resource] Evaluation of decreased usage of betablockers after myocardial infarction in the SWEDEHEART Registry (REDUCE-SWEDEHEART) (NCT 03278509). URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03278509>.
88. [Electronic resource] Treatment With Beta-blockers After myocardial Infarction with Reduced Ejection fraction (NCT03596385). URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03596385>.
89. [Electronic resource] Beta blocker interruption after uncomplicated myocardial infarction (A β YSS) (NCT03498066). URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03498066>.
90. Flather M, Shibata M, Coats A, Van Veldhuisen D, Parkhomenko A, Borbola J et al. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *Eur Heart J.* 2005;26(3):215–225. doi:10.1093/eurheartj/ehi115
91. Yamamoto K, Origasa H, Hori M, J-DHF Investigators. Effects of carvedilol on heart failure with preserved ejection fraction: the Japanese Diastolic Heart Failure Study (J-DHF). *Eur J Heart Fail.* 2013;15(1):110–118. doi:10.1093/eurjhf/hfs141
92. Conraads V, Metra M, Kamp O, De Keulenaer G, Pieske B, Zamorano J et al. Effects of the long-term administration of nebivolol on the clinical symptoms, exercise capacity, and left ventricular function of patients with diastolic dysfunction: results of the ELANDD study. *Eur J Heart Fail.* 2012;14(2):219–225. doi:10.1093/eurjhf/hfr161
93. Cleland J, Bunting K, Flather M, Altman D, Holmes J, Coats A et al. Beta-blockers for heart failure with reduced, mid-range, and preserved ejection fraction: an individual patient-level analysis of double-blind randomized trials. *Eur Heart J.* 2018;39(1):26–35. doi:10.1093/eurheartj/ehx564
94. Dahlöf B, Devereux R, Kjeldsen S, Julius S, Beevers G, de Faire U et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet.* 2002;359(9311):995–1003. doi:10.1016/S0140-6736(02)08089-3
95. Dahlöf B, Sever P, Poulter N, Wedel H, Beevers D, Caulfield M et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet.* 2005;366(9489):895–906. doi:10.1016/S0140-6736(05)67185-1
96. Poulter N, Dobson J, Sever P, Dahlöf B, Wedel H, Campbell N. Baseline heart rate, antihypertensive treatment and prevention of cardiovascular outcomes in ASCOT (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial). *J Am Coll Cardiol.* 2009;54(13):1154–1161. doi:10.1016/j.jacc.2009.04.087
97. Bangalore S, Sawhney S, Messerli F. Relation of beta-blocker-induced heart rate lowering and cardioprotection in hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2008;52(18):1482–1489. doi:10.1016/j.jacc.2008.06.048
98. [Electronic resource] Hypertension in adults: diagnosis and management guidance and guidelines. NICE. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg127>. 2018.
99. Whelton P, Carey R, Aronow W, Casey D, Collins K, Dennison Himmelfarb C et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APHA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the prevention, detection, evaluation and management of high blood pressure in adults: a Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertens.* (Dallas, Tex. 1979). 2017;68(3):543–589. doi:10.1016/j.jash.2018.06.010
100. Palatini P, Rosei E, Casiglia E, Chalmers J, Ferrari R, Grassi G et al. Management of the hypertensive patient with elevated heart rate: Statement of the Second Consensus Conference endorsed by the European Society of Hypertension. *J Hypertens.* 2016;34(5):813–821. doi:10.1097/HJH.0000000000000865
101. Cody R. The sympathetic nervous system and the renin-angiotensin-aldosterone system in cardiovascular disease. *Am J Cardiol.* 1997;80(9B):9J–14J. doi:10.1016/S0002-9149(97)00832-1
102. Chern C, Hsu H, Hu H, Chen Y, Hsu L, Chao A. Effects of atenolol and losartan on baroreflex sensitivity and heart rate variability in uncomplicated essential hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2006;47(2):169–174. doi:10.1097/01.fjc.0000199225.17928.f5
103. La Rovere M, Bigger J, Marcus F, Mortara A, Schwartz P. Baroreflex sensitivity and heart-rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction. ATRAMI (Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction) Investigators. *Lancet* (London, England). 1998;351(9101):478–484. doi:10.1016/S0140-6736(97)11144-8
104. Hillebrand S, Gast K, de Mutsert R, Swenne C, Jukema J, Middeldorp S et al. Heart rate variability and first cardiovascular event in populations without known cardiovascular disease: meta-analysis and dose–response meta-regression. *EP Eur.* 2013;15(5):742–749. doi:10.1093/europace/eus341
105. May O, Arildsen H. Long-term predictive power of heart rate variability on all-cause mortality in the diabetic population. *Acta Diabetol.* 2011;48(1):55–59. doi:10.1007/s00592-010-0222-4
106. Nolan J, Batin P, Andrews R, Lindsay S, Brooksby P, Mullen M et al. Prospective study of heart rate variability and mortality in chronic heart failure. *Circulation.* 1998;98(15):1510–1516. doi:10.1161/01.CIR.98.15.1510
107. Tsuji H, Venditti F, Manders E, Evans J, Larson M, Feldman C et al. Reduced heart rate variability and mortality risk in an elderly cohort. The Framingham Heart Study. *Circulation.* 1994;90(2):878–883. doi:10.1161/01.CIR.90.2.878
108. Ligtenberg G, Blankestijn P, Oey P, Klein I, Dijkhorst-Oei L, Boomsma G et al. Reduction of sympathetic hyperactivity

- by enalapril in patients with chronic renal failure. *N Engl J Med*. 1999;340(17):1321–1328. doi:10.1056/NEJM199904293401704
109. Sakata K, Shirotani M, Yoshida H, Kurata C. Comparison of effects of enalapril and nitrendipine on cardiac sympathetic nervous system in essential hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 1998;32(2):438–443. doi:10.1016/S0735-1097(98)00261-7
110. Materson B, Reda D, Williams D. Comparison of effects of antihypertensive drugs on heart rate: changes from baseline by baseline group and over time. Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents. *Am J Hypertens*. 1998;11(5):597–601. doi:10.1016/S0895-7061(97)00495-0
111. Pierdomenico S, Bucci A, Lapenna D, Cuccurullo F, Mezzetti A. Heart rate in hypertensive patients treated with ACE inhibitors and long-acting dihydropyridine calcium antagonists. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2002;40(2):288–295. doi:10.1097/01.FJC.0000018374.52957.8F
112. Dart A, Reid C, McGrath B, Tonometry Study Group. Effects of ACE inhibitor therapy on derived central arterial waveforms in hypertension. *Am J Hypertens*. 2001;14(8 Pt 1):804–810. doi:10.1016/S0895-7061(01)02142-2
113. Morgan T, Lauri J, Bertram D, Anderson A. Effect of different antihypertensive drug classes on central aortic pressure. *Am J Hypertens*. 2004;17(2):118–123. doi:10.1016/j.amjhyper.2003.09.012
114. Van Gelder I, Groenveld H, Crijns H, Tuininga Y, Tijssen J, Alings A et al. Lenient versus strict rate control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2010;362(15):1363–1373. doi:10.1056/NEJMoa1001337
115. Kotecha D, Holmes J, Krum H, Altman D, Manzano L, Cleland J et al. Efficacy of β -blockers in patients with heart failure plus atrial fibrillation: an individual-patient data meta-analysis. *Lancet*. 2014;384(9961):2235–2243. doi:10.1016/S0140-6736(14)61373-8
116. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J*. 2016;37(38):2893–2962. doi:10.1093/eurheartj/ehw210
117. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, O'Rourke M, Safar M, Baou K, Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with central haemodynamics: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J*. 2010;31(15):1865–1871. doi:10.1093/eurheartj/ehq024
118. Wilkinson I, Mohammad N, Tyrrell S, Hall I, Webb D, Paul V et al. Heart rate dependency of pulse pressure amplification and arterial stiffness. *Am J Hypertens*. 2002;15(1):24–30. doi:10.1016/S0895-7061(01)02252-x
119. Wilkinson I, MacCallum H, Flint L, Cockcroft J, Newby D, Webb D. The influence of heart rate on augmentation index and central arterial pressure in humans. *J Physiol*. 2000;525(Pt 1):263–270. doi:10.1111/j.1469-7793.2000.t01-1-00263.x
120. Nichols W, Edwards D. Arterial elastance and wave reflection augmentation of systolic blood pressure: deleterious effects and implications for therapy. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2001;6(1):5–21. doi:10.1177/107424840100600102
121. Williams B, Lacy P, CAFE and the ASCOT (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial) Investigators. Impact of heart rate on central aortic pressures and hemodynamics. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54(8):705–713. doi:10.1016/j.jacc.2009.02.088
122. Messerli F, Rimoldi S, Bangalore S, Bavishi C, Laurent S. When an Increase in Central systolic pressure overrides the benefits of heart rate lowering. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68(7):754–762. doi:10.1016/j.jacc.2016.03.610
123. Goupil R, Dupuis D, Troyanov S, Madore F, Agharazii M. Heart rate dependent and independent effects of beta-blockers on central hemodynamic parameters. *J Hypertens*. 2016;34(8):1535–1543. doi:10.1097/HJH.0000000000000978
124. Rimoldi S, Messerli F, Cerny D, Gloekler S, Traupe T, Laurent S et al. Selective heart rate reduction with ivabradine increases central blood pressure in stable coronary artery disease. *Hypertension*. 2016;67(6):1205–1210. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.07250
125. Tanna M, Messerli F, Bangalore S. Stable coronary artery disease: are there therapeutic benefits of heart rate lowering? *J Hypertens*. 2019;37(6):1112–1118. doi:10.1097/HJH.0000000000002041
126. Zhao L, Song Y, Dong P, Li Z, Yang X, Wang S. Brachial pulse pressure and cardiovascular or all-cause mortality in the general population: a meta-analysis of Prospective Observational Studies. *J Clin Hypertens*. 2014;16(9):678–685. doi:10.1111/jch.12375
127. London G, Asmar R, O'Rourke M, Safar M, REASON Project Investigators. Mechanism(s) of selective systolic blood pressure reduction after a low-dose combination of perindopril/indapamide in hypertensive subjects: comparison with atenolol. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43(1):92–99. doi:10.1016/j.jacc.2003.07.039
128. Boutouyrie P, Achouba A, Trunet P, Laurent S, EXPLOR Trialist Group. Amlodipine-valsartan combination decreases central systolic blood pressure more effectively than the amlodipine-atenolol combination. *Hypertension*. 2010;55(6):1314–1322. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.148999
129. Melenovsky V, Hwang S, Redfield M, Zakeri R, Lin G, Borlaug B. Left atrial remodeling and function in advanced heart failure with preserved or reduced ejection fraction. *Circ Heart Fail*. 2015;8(2):295–303. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.114.001667
130. Zhou W, Wang R, Li Y, Chen D, Chen E, Zhu D et al. A randomized controlled study on the effects of bisoprolol and atenolol on sympathetic nervous activity and central aortic pressure in patients with essential hypertension. *PLoS One*. 2013;8(9):e72102. doi:10.1371/journal.pone.0072102
131. Кобалава Ж. Д., Котовская Ю. В., Богомаз А. В. Фиксированная комбинация бисопролола и амлодипина нивелирует влияние β -адреноблокатора на показатели центральной пульсовой волны у больных артериальной гипертензией. *Кардиология*. 2015;55(12):11–16. [Kobalava ZhD, Kotovskaya YuV, Bogomaz AV. The fixed combination of amlodipine and bisoprolol eliminates the effect of β -blockers on central pulse wave in patients with arterial hypertension. *Kardiologiya*. 2015;55(12):11–16. In Russian].
132. Agabiti-Rosei E, Porteri E, Rizzoni D. Arterial stiffness, hypertension and rational use of nebivolol. *Vasc Health Risk Manag*. 2009;5(1):353–360. doi:10.2147/VHRM.S3056
133. Papaioannou T, Vlachopoulos C, Alexopoulos N, Dima I, Pietri P, Protogerou A et al. The effect of heart rate on wave reflections may be determined by the level of aortic stiffness: clinical and technical implications. *Am J Hypertens*. 2008;21(3):334–340. doi:10.1038/ajh.2007.52
134. Chow B, Rabkin S. The relationship between arterial stiffness and heart failure with preserved ejection fraction: a systemic meta-analysis. *Heart Fail Rev*. 2015;20(3):291–303. doi:10.1007/s10741-015-9471-1
135. Hashimoto J, Imai Y, O'Rourke M. Indices of pulse wave analysis are better predictors of left ventricular mass reduction than cuff pressure. *Am J Hypertens*. 2007;20(4):378–384. doi:10.1016/j.amjhyper.2006.09.019
136. Chirinos J, Phan T, Syed A, Hashmath Z, Oldland H, Koppula M et al. Late systolic myocardial loading is associated with left atrial dysfunction in hypertension. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2017;10(6):e006023. doi:10.1161/CIRCIMAGING.116.006023
137. Sardana M, Syed A, Hashmath Z, Phan T, Koppula M, Kewan U et al. Beta-blocker use is associated with impaired left atrial function in hypertension. *J Am Heart Assoc*. 2017;6(2):e0055163. doi:10.1161/JAHA.116.005163

138. Nazário Leão R, Marques da Silva P, Marques Pocinho R, Alves M, Virella D, Palma dos Reis R. Determinants of left ventricular diastolic dysfunction in hypertensive patients. *Hipertens Riesgo Vasc.* 2018;35(4):160–168. doi:10.1016/j.hipert.2017.12.002

139. Luchner A, Burnett J, Jougasaki M, Hense H, Riegger G, Schunkert H. Augmentation of the cardiac natriuretic peptides by beta-receptor antagonism: evidence from a population-based study. *J Am Coll Cardiol.* 1998;32(7):1839–1844. doi:10.1016/S0735-1097(98)00478-1

140. Dahlof B, Zanchetti A, Diez J, Nicholls M, Yu C, Barrios V et al. Effects of losartan and atenolol on left ventricular mass and neurohormonal profile in patients with essential hypertension and left ventricular hypertrophy. *J Hypertens.* 2002;20(9):1855–1864. doi:10.1097/00004872-200209000-00032

141. Linssen G, Rienstra M, Jaarsma T, Voors A, van Gelder I, Hillege H et al. Clinical and prognostic effects of atrial fibrillation in heart failure patients with reduced and preserved left ventricular ejection fraction. *Eur J Heart Fail.* 2011;13(10):1111–1120. doi:10.1093/eurjhf/hfr066

142. Edelmann F, Musial-Bright L, Gelbrich G, Trippel T, Radenovic S, Wachter R et al. Tolerability and feasibility of beta-blocker titration in HFpEF Versus HFrEF. *JACC Hear Fail.* 2016;4(2):140–149. doi:10.1016/j.jchf.2015.10.008

143. Pandey A, Khera R, Park B, Haykowsky M, Borlaug B, Lewis G et al. Relative impairments in hemodynamic exercise reserve parameters in heart failure with preserved ejection fraction. *JACC Hear Fail.* 2018;6(2):117–126. doi:10.1016/j.jchf.2017.10.014

144. Brubaker P, Joo K, Stewart K, Fray B, Moore B, Kitzman D. Chronotropic incompetence and its contribution to exercise intolerance in older heart failure patients. *J Cardiopulm Rehabil.* 2006;26(2):86–89. doi:10.1097/00008483-200603000-00007

145. Kitzman D. Conventional wisdom in heart failure treatment challenged again: does heart rate lowering worsen exercise intolerance in heart failure with preserved ejection fraction? *Circulation.* 2015;132(18):1687–1689. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018954

146. Wilson J, Rayos G, Yeoh T, Gothard P, Bak K. Dissociation between exertional symptoms and circulatory function in patients with heart failure. *Circulation.* 1995;92(1):47–53. doi:10.1161/01.CIR.92.1.47

147. Phan T, Shivu G, Abozguia K, Davies C, Nassimzadeh M, Jimenez D et al. Impaired heart rate recovery and chronotropic incompetence in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *Circ Hear Fail.* 2010;3(1):29–34. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.109.877720

Информация об авторах

Кохан Елизавета Васильевна — клинический ординатор кафедры внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики имени академика В. С. Моисеева ФГАОУ ВО РUDH;

Киякбаев Гайрат Калыевич — доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики имени академика В. С. Моисеева ФГАОУ ВО РUDH;

Кобалава Жанна Давидовна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики имени академика В. С. Моисеева ФГАОУ ВО РUDH.

Author information

Elizaveta V. Kokhan, MD, Resident, Department of Internal Medicine with Course of Cardiology and Functional Diagnostics named after V. S. Moiseev, Peoples' Friendship University of Russia;

Gayrat K. Kiyakbaev, MD, PhD, DSc, Professor, Department of Internal Medicine with Course of Cardiology and Functional Diagnostics named after V. S. Moiseev, Peoples' Friendship University of Russia;

Zhanna D. Kobalava, MD, PhD, DSc, Professor, Head, Department of Internal Medicine with Course of Cardiology and Functional Diagnostics named after V. S. Moiseev, Peoples' Friendship University of Russia.