DOI: 10.24411/2076-4189-2020-11047

Роль активации симпатической нервной системы в лечении артериальной гипертонии. Фокус на пациента с повышенной частотой сердечных сокращений. Экспертное мнение

С.А. Бойцов, Ю.А. Карпов, О.Д. Остроумова, Ф.Т. Агеев, О.А. Кисляк, Р.И. Стрюк, С.В. Недогода, Я.А. Орлова

3 июля 2019 г. в Москве состоялось совещание экспертов, посвященное актуальным вопросам терапии пациентов с артериальной гипертонией (АГ) и повышенной частотой сердечных сокращений (ЧСС). В совещании приняли участие эксперты: Бойцов Сергей Анатольевич – докт. мед. наук, профессор, член-корр. РАН, генеральный директор ФГБУ "НМИЦ кардиологии" МЗ РФ, главный внештатный специалист кардиолог МЗ РФ Центрального, Уральского, Сибирского и Дальневосточного федеральных округов, Москва; Карпов Юрий Александрович – докт. мед. наук, профессор, руководитель отдела ангиологии ФГБУ "НМИЦ кардиологии" МЗ РФ, Москва; Остроумова Ольга Дмитриевна – докт. мед. наук, профессор, заведующая лабораторией клинической фармакологии и фармакотерапии Российского геронтологического научно-клинического центра ФГАОУ ВО "Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова" МЗ РФ, заведующая кафедрой терапии и полиморбидной патологии ФГБОУ ДПО "Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования" МЗ РФ, Москва; Агеев Фаиль Таипович – докт. мед. наук, профессор, руководитель научно-диспансерного отдела ФГБУ "НМИЦ кардиологии" МЗ РФ, Москва; Кисляк Оксана Андреевна – докт. мед. наук, профессор, заведующая кафедрой факультетской терапии лечебного факультета ФГАОУ ВО "Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова" МЗ РФ, Москва; Стрюк Раиса Ивановна – докт. мед. наук, профессор, заведующая кафедрой внутренних болезней стоматологического факультета ФГБОУ ВО "Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова" МЗ РФ; Недогода Сергей Владимирович – докт. мед. наук, профессор, проректор по лечебной работе, заведующий кафедрой терапии и эндокринологии ФУВ ФГБОУ ВО "Волгоградский государственный медицинский университет" МЗ РФ; Орлова Яна Артуровна – докт. мед. наук, профессор, кафедра многопрофильной клинической подготовки факультета фундаментальной медицины, руководитель отдела возраст-ассоциированных заболеваний Медицинского научно-образовательного центра ФГБОУ ВО "Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова".

В ходе совещания были рассмотрены следующие аспекты терапии пациентов с АГ и повышенной ЧСС:

- социально-экономическое бремя АГ и проблема достижения контроля заболевания в реальной клинической практике, особенно у пациентов с коморбидностью;
- роль симпатической нервной системы (СНС) в патогенезе АГ (фокус на повышенную ЧСС как на независимый неблагоприятный прогностический фактор риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ));
- место β-адреноблокаторов (БАБ) в лечении пациентов с неосложненной АГ;
- роль фиксированной комбинации бисопролола и амлодипина в лечении пациентов с неосложненной АГ.

Актуальность проблемы АГ и повышенной ЧСС

Артериальная гипертония – ведущий фактор риска развития ССЗ, который вносит наибольший вклад в структуру преждевременной смертности населения во всем мире и в РФ [1, 2]. Повышенное артериальное давление (АД) является одним из наиболее важных факторов риска развития инсультов и других цереброваскулярных заболеваний, ишемической болезни сердца (ИБС), сердечной недостаточности, хронической болезни почек (ХБП), фибрилляции предсердий (ФП) и заболевания периферических артерий. Артериальная гипертония часто сочетается с другими кардиоваскулярными факторами риска, такими как курение, низкая физическая активность, избыточная масса тела, ожирение, сахарный диабет, гиперхолестеринемия с уровнем общего холестерина >5,0 ммоль/л (рис. 1) [1]. При исследовании индикаторов сердечно-сосудистого здоровья населения было продемонстрировано, что АГ остается одной из ключевых проблем здравоохранения [3].

Несмотря на то что в целом АГ имеет наибольшую распространенность в старшей возрастной группе, в послед-

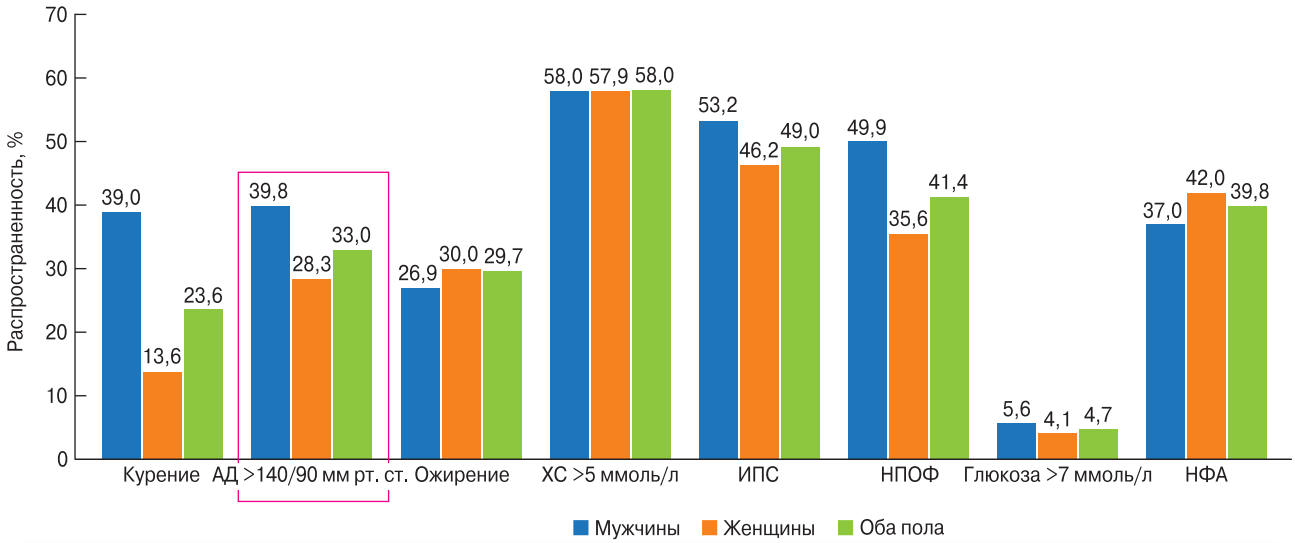

Рис. 1. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в зависимости от пола (ЭССЕ-РФ) [3]. ИПС – избыточное потребление соли, НПОФ – недостаточное потребление овощей и фруктов, НФА – низкая физическая активность, ХС – холестерин.

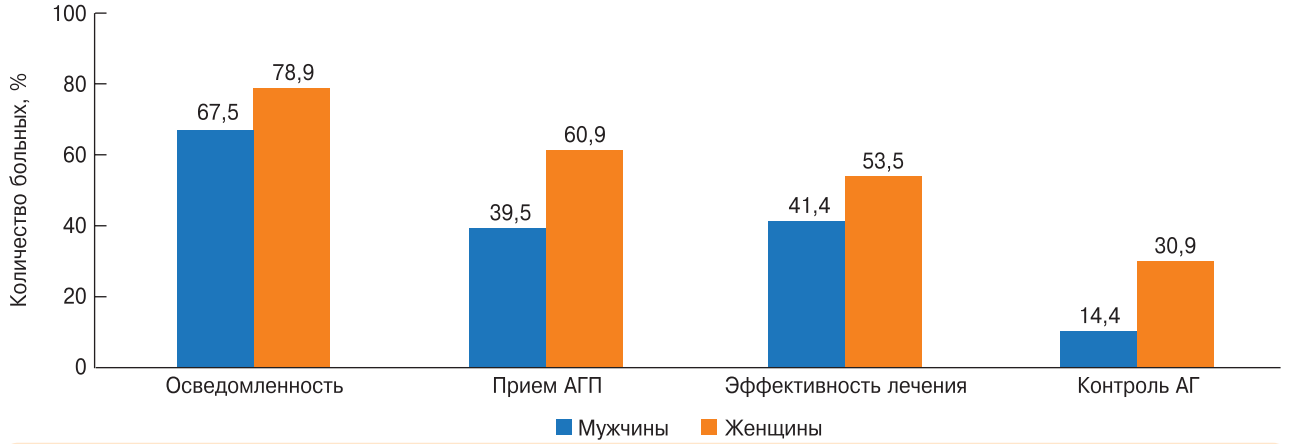

Рис. 2. Осведомленность о наличии заболевания, частота приема антигипертензивных препаратов (АГП) и контроль АГ [7]. $p < 0,0005$.

ние годы в России отмечается тенденция к увеличению частоты этого заболевания среди лиц трудоспособного возраста [1]. По данным регистра ЭССЕ-РФ, охватившего 13 регионов России, распространенность АГ среди лиц трудоспособного возраста составляет 43%, что превышает показатель десятилетней давности, полученный в ходе федеральной программы мониторинга АГ (39,7%), а также данные мониторингов других стран мира (30–45%) и общемировой показатель Всемирной организации здравоохранения (22%) [1, 4, 5].

При анализе данных было установлено, что показатель распространенности АГ увеличился в основном за счет мужчин трудоспособного возраста. За период с 2003 по 2013 г. распространенность АГ среди российских мужчин возросла с 36,7 до 47,3%, т.е. почти на 30% [6]. У женщин, напротив, наблюдалась положительная динамика – снижение с 42,1 до 39,6%. Увеличение распространенности АГ среди мужской части населения связывают в первую очередь с повышением частоты ожирения более чем в 2 раза (с 12 до 27% за 10 лет наблюдения). У женщин частота ожирения увеличилась за эти годы не столь драматично. Кроме того, случаи неудовлетворительного контроля АД среди мужской части населения традиционно встречаются чаще. По данным исследования ЭССЕ-РФ, уровень АД контролировали лишь 14,4% мужчин по сравнению с 30,9% женщин (рис. 2) [7].

Наличие патофизиологической связи между массой тела и повышением АД диктует необходимость разработки эффективной стратегии профилактики и лечения ожирения. Однако маловероятно, что в ближайшие годы ситуация с возрастанием числа пациентов с ожирением существенно изменится. В связи с этим на первый план выходит повышение эффективности лечения АГ – направление профилактики ССЗ, реализуемое в рамках оказания специализированной медицинской помощи.

Европейские рекомендации по АГ 2018 г.: факторы, влияющие на кардиоваскулярный риск у пациентов с АГ [10]

Демографические характеристики и лабораторные параметры
Пол (мужчины > женщины)
Возраст
Курение – в настоящее время либо в анамнезе
Общий ХС и ХС ЛПНП
Мочевая кислота
Сахарный диабет
Избыточная масса тела или ожирение
Семейный анамнез ранних ССЗ (мужчины младше 55 лет и женщины младше 65 лет)
Семейный анамнез раннего дебюта АГ
Ранняя или преждевременная менопауза
Сидячий образ жизни
Психосоциальные и социально-экономические факторы
ЧСС (>80 в 1 мин в покое)

Обозначения: ЛПНП – липопротеиды низкой плотности, ХС – холестерин.

Несмотря на значимую роль АГ в развитии ССЗ, а также на большое разнообразие антигипертензивных препаратов (АГП), контроль АГ на популяционном уровне остается невысоким [1]. Доля лиц, у которых достигаются целевые значения АД <140/90 мм рт. ст., в общей структуре больных АГ остается очень низкой как в России (см. рис. 2), так и за рубежом – примерно 20% [7, 8].

В последние 2 года европейские и американские клинические рекомендации по лечению АГ [9, 10] претерпели существенные изменения. Главным событием стало установление нового целевого уровня АД – <130/80 мм рт. ст. – в американских рекомендациях. Основанием к этому послужили результаты метаанализа крупных исследований, включавших пациентов с высоким риском ССЗ, регистров пациентов с ИБС и, что более важно, новых рандомизированных клинических исследований и их метаанализов, свидетельствующие о необходимости достижения более низких целевых значений АД, преимущественно с целью снижения риска инсульта. В европейских рекомендациях было признано, что первичной целью при лечении АГ является снижение АД <140/90 мм рт. ст., а целевые показатели для пациентов разных возрастных групп, а также при наличии ХБП могут различаться. В проекте российских клинических рекомендаций по АГ 2019 г. целевым для всех категорий пациентов указан уровень АД <140/90 мм рт. ст., однако допускается и более значительное снижение АД, вплоть до 120/80 мм рт. ст., но не ниже, у пациентов младше 65 лет (кроме лиц с ХБП) при условии, что лечение хорошо переносится [11].

Таким образом, взят курс на бо́льшую интенсивность контроля АД, обусловленный стремлением к повышению эффективности лечения. Вместе с тем при анализе амбулаторных карт по контролю АД у пациентов из 36 городов РФ было выявлено, что в условиях реальной клинической практики в России целевое АД <140/90 мм рт. ст. достигается лишь у 34,8% больных [12]. Если за целевой уровень АД принять 130/80 мм рт. ст., то доля достигших целевого АД сокращается до 11,5% пациентов, а в группе коморбидных пациентов частота достижения целевого АД еще ниже: при сахарном диабете 2-го типа – 4,2%, при ХБП – 7,9%, при ИБС – 8,3%, у больных, перенесших инсульт/транзиторную ишемическую атаку, – 2%.

Фокус на нормализацию ЧСС

За последние 2 десятилетия получены убедительные доказательства связи между повышенной ЧСС и риском развития сердечно-сосудистых осложнений, а также смертностью от сердечно-сосудистых и от всех причин [13–21]. Ассоциация между увеличением ЧСС и повышением риска смертности прослеживается независимо от других основных факторов риска развития атеросклероза [20–23]. В европейских рекомендациях по АГ 2018 г. среди факторов, влияющих на кардиоваскулярный риск у пациентов с АГ, впервые приводится ЧСС >80 в 1 мин в покое (таблица) [10]. Отсутствие контроля за ЧСС нередко наблюдается у пациентов с неконтролируемой АГ и может ассоциироваться с недостаточно эффективной антигипертензивной терапией.

В исследовании Syst-Eur при изучении предикторов смертности у 4682 пожилых больных с изолированной систолической АГ была доказана значимость повышенной ЧСС ($p < 0,001$), а пациенты с ЧСС >79 в 1 мин имели в 1,89 раза больший риск общей смертности и в 1,60 раза больший риск сердечно-сосудистой смертности в сравнении с лицами с меньшей ЧСС [21]. В исследовании LIFE ($n = 9190$) повышение ЧСС на 10 в 1 мин сопровождалось увеличением смертности от сердечно-сосудистых осложнений на 23%, от любых причин – на 27% [23]. Еще в одном исследовании у 4065 пациентов с АГ, получавших длительное лечение, повышение ЧСС на 1 в 1 мин ассоциировалось с увеличением риска смертности на 1%, а повышение ЧСС на 5 в 1 мин – с увеличением риска смертности в 1,51 раза ($p = 0,035$). Наибольший риск смертности отмечался у пациентов с ЧСС в диапазоне 81–90 в 1 мин – на 64% выше в сравнении с пациентами, у которых ЧСС составляла 61–70 в 1 мин ($p = 0,026$) [24]. Все эти данные дают основания полагать, что повышенная ЧСС – не маркер риска, а самостоятельный фактор риска сердечно-сосудистых осложнений, оказывающий непосредственное влияние на прогноз.

Доказательства неблагоприятного влияния повышенной ЧСС на исходы у пациентов с АГ были получены и в других клинических исследованиях. По данным исследования VALUE, в которое вошло 15 193 пациента с АГ и высоким риском сердечно-сосудистых осложнений, повышенная ЧСС на момент включения в исследование ассоциировалась с риском развития событий в последующие 5 лет наблюдения: повышение ЧСС на 10 в 1 мин было связано с увеличением риска сердечно-сосудистых осложнений на

16% [20]. Корреляция тахикардии с риском осложнений была высокой независимо от того, был ли достигнут у пациента целевой уровень АД или нет. Интересен тот факт, что у пациентов с хорошим контролем АД влияние тахикардии на неблагоприятные кардиальные исходы было более выраженным, чем у больных с худшим контролем АД. Частота развития осложнений у пациентов с высокими значениями ЧСС и хорошим контролем АД была выше на 53% ($p < 0,001$), чем у пациентов с меньшей ЧСС, а среди больных с недостаточно контролируемым уровнем АД – выше на 34% ($p = 0,002$). Таким образом, у больных АГ гипотензивная терапия снижает риск сердечно-сосудистых событий менее эффективно, если ЧСС остается повышенной.

Повышенная ЧСС ассоциируется с наличием метаболических нарушений, ожирения, а также с инициацией атеросклеротического процесса [25]. Эта взаимосвязь была продемонстрирована в упомянутом выше исследовании ЭССЕ-РФ [3, 7]. Была выявлена достоверная взаимосвязь между повышенной ЧСС и факторами риска ССЗ, такими как повышенное АД, ожирение, сахарный диабет, курение и употребление алкоголя, метаболические и гемодинамические нарушения (уровень глюкозы, С-реактивного белка, триглицеридов), низкий образовательный уровень. Эти ассоциации прослеживались как у мужчин, так и у женщин, хотя величина показателей несколько различалась.

Клиницистам известно, что повышение ЧСС у больных АГ вызывает определенные симптомы и приводит к ухудшению качества жизни. Часто пациенты с АГ, у которых показатели ЧСС находятся в верхней трети референсного диапазона, предъявляют жалобы на сердцебиение даже в отсутствие каких-либо указаний на тахиаритмию. Результаты опроса больных АГ показали, что многие пациенты с ЧСС ⩾75 в 1 мин связывали ухудшение качества жизни именно с ощущением сердцебиения и беспокойством по этому поводу [26]. После 12-недельной терапии бисопрололом в относительно невысокой средней суточной дозе (3,6 ± 1,5 мг) было отмечено достоверное улучшение качества жизни именно за счет снижения ЧСС, более 90% больных выразили намерение продолжить назначенную терапию. Следует отметить, что улучшение качества жизни – немаловажная цель лечения АГ, более того, это мост к увеличению приверженности больных к лечению.

Таким образом, повышенная ЧСС (>80 в 1 мин) – это фактор, непосредственно влияющий на уровень смертности помимо АГ, на низкую эффективность лечения помимо гиперхолестеринемии, гипергликемии, курения и ожирения, на снижение качества жизни.

Гиперсимпатикотония как причина АГ и повышенной ЧСС

Важно понимать, какие патогенетические моменты отражает повышение ЧСС. Основные причины, приводящие к развитию тахикардии, связаны с гиперактивностью СНС [13, 27].

Симпатическая нервная система является важным регулятором кардиоваскулярного гомеостаза. Гиперактивность СНС играет главенствующую роль в повышении АД и развитии АГ посредством стимуляции сердца и повышения сердечного выброса, стимуляции сосудистого тонуса и повышения резистентности сосудов, стимуляции почек и задержки жидкости. Одновременно с дисбалансом автономной нервной системы связано развитие целого ряда метаболических, гемодинамических, трофических, реологических расстройств, которые в итоге приводят к повышению сердечно-сосудистого риска и смертности [28]. Длительная (хроническая) активация СНС сопровождается поражением органов-мишеней АГ – развитием гипертрофии левого желудочка, ремоделированием сосудов, как за счет прямого воздействия норадреналина, так и за счет активации факторов роста [29].

Каковы причины развития гиперсимпатикотонии? Среди основных механизмов повышения симпатического тонуса отмечают [30–32]:

- психоэмоциональный стресс;
- курение;
- ожирение по центральному типу;
- инсулинорезистентность.

Согласно эпидемиологическим данным, в общей популяции пациентов с АГ гиперсимпатикотония наблюдается более чем в 50% случаев [33]. Особенное значение гиперсимпатикотония имеет в развитии АГ и раннем формировании поражений сердца у лиц молодого и среднего возраста [32, 34]. Дополнительное влияние оказывает ожирение по центральному типу, сопровождающееся воспалением и дисфункцией эндотелия, резистентностью к инсулину, эти факторы приводят к увеличению симпатического тонуса, объема сердечного выброса, повышению ЧСС и АД [32].

Исходя из роли гиперсимпатикотонии в возникновении АГ и повышении ЧСС, можно констатировать, что одной из важнейших задач антигипертензивной терапии должно быть снижение активности СНС [34]. В число целей антигипертензивной терапии должно входить снижение тахикардии как одного из основных проявлений гиперсимпатикотонии [35]. Можно утверждать, что достижение ЧСС <80 в 1 мин свидетельствует о снижении симпатического гипертонуса.

Недостижение целевых уровней АД: повышенная ЧСС вне фокуса

Проблему представляет то, что в настоящее время тахикардия становится предметом внимания лишь у больных с нарушениями сердечного ритма, ИБС или сердечной недостаточностью, а у пациентов с неосложненной АГ повышенная ЧСС остается вне фокуса. Зачастую на фоне антигипертензивного лечения и снижения АД ритм сердца тоже урежается, иногда довольно существенно.

Вопрос о том, что делать с больными, у которых не достигаются целевые значения ЧСС (<80 в 1 мин), в настоящее время остается открытым. Как отмечено выше, в евро-

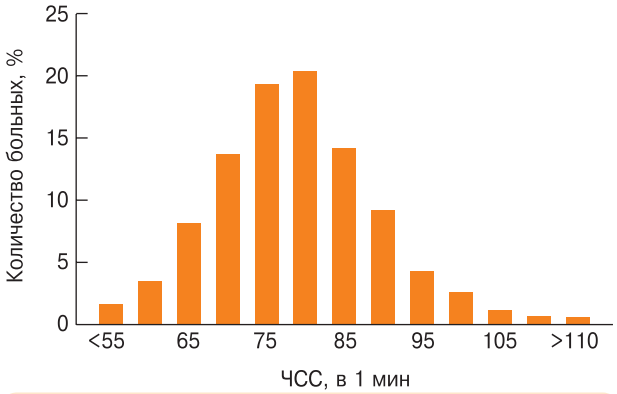

Рис. 3. Распределение ЧСС у больных гипертонической болезнью [37]. У 31% пациентов с гипертонической болезнью имеет место тахикардия (ЧСС >80 в 1 мин). Вывод: часто существует необходимость в назначении АГП, которые урежают ЧСС.

пейских рекомендациях 2018 г. ЧСС >80 в 1 мин отнесена к факторам риска ССЗ у пациентов с АГ (см. таблицу) [10]. К сожалению, в Европе и во всем мире нет согласованной позиции по целевым значениям ЧСС у больных АГ. По мнению экспертов, при сохранении повышенной ЧСС на фоне антигипертензивной терапии требуется существенное изменение стратегии ведения больных АГ и добавление препаратов с ритмурежающим действием, в первую очередь БАБ. Это согласуется с позицией международных экспертов, которые рекомендуют снижение повышенной ЧСС при лечении АГ и преимущественное назначение для этой цели современных БАБ [19, 22, 36].

Среди АГП, способных целенаправленно воздействовать на ЧСС, в первую очередь речь идет о БАБ, поскольку эффект на ЧСС агонистов имидазолиновых рецепторов всё же носит опосредованный характер [37]. Встает вопрос: как часто у пациентов с АГ бывает тахикардия, требующая назначения БАБ? Согласно зарубежным исследованиям, повышенная ЧСС (>80 в 1 мин) имеет место приблизительно у 30% больных АГ (рис. 3), а в среднем у пациентов с АГ ЧСС на 6 в 1 мин выше, чем у нормотензивных лиц [22, 36]. В нашей стране пульс >80 уд/мин имеет место практически у каждого 5-го человека [38]. Получается, что как минимум 1/5 пациентов с АГ являются потенциальными кандидатами на проведение терапии БАБ.

Антигипертензивное действие БАБ основано на снижении сердечного выброса, уменьшении ЧСС и силы сердечных сокращений, снижении секреции и концентрации ренина в плазме, их угнетающем влиянии на сосудодвигательные центры [39].

Обладают ли БАБ достаточным гипотензивным эффектом, чтобы гарантировать достижение целевого уровня АД? По поводу применения БАБ при АГ и сопутствующей сердечно-сосудистой патологии написано огромное количество статей и обзоров, поэтому вряд ли имеет смысл доказывать уже доказанное. Однако при неосложненной АГ клиницисты редко выбирают БАБ в качестве препаратов первой линии антигипертензивной терапии, хотя БАБ являются одним из 5 классов АГП, показанных при этом заболевании.

Главным аргументом против использования БАБ в качестве препаратов стартовой терапии были данные об их меньшей в сравнении с другими АГП эффективности в отношении прогноза сердечно-сосудистой и общей смертности, в предупреждении инсульта [40–42]. Однако в большинстве исследований, окончившихся не в пользу БАБ, в качестве препарата сравнения использовался гидрофильный атенолол, обладающий невысокой селективностью [43] в отличие от более высокоселективных представителей группы. Существенные различия в селективности препаратов этого класса не позволяют напрямую экстраполировать результаты работ, полученные при использовании атенолола, на другие БАБ [44].

Настороженность практических врачей в отношении БАБ также может быть связана с побочными эффектами. Применение традиционных неселективных БАБ ассоциируют с такими эффектами, как снижение либидо, эректильная дисфункция, депрессия, повышенная утомляемость, нарушение толерантности к глюкозе, инсулинорезистентность и повышение уровня липидов [45]. Однако в работе A.J. Barron et al. (систематический обзор 13 рандомизированных клинических исследований, 7836 пациентов в группе БАБ и 7547 пациентов в группе плацебо) частота побочных эффектов при применении плацебо и БАБ (бисопролол, небиволол, карведилол, метопролол, буциндолол) была практически одинаковой [46]! Из 33 проанализированных побочных эффектов лекарственно-индуцированными были лишь два – брадикардия и перемежающаяся хромота. Шесть побочных эффектов, среди которых были депрессия и бессонница, чаще встречались в группе плацебо. Это заставляет задуматься о том, что частота побочных эффектов БАБ сильно преувеличена.

Говоря об эффективности и побочных эффектах БАБ, нельзя забывать, что с фармакологической точки зрения это крайне неоднородная группа препаратов. Различия по степени кардиоселективности у разных БАБ очень велики и составляют 1,8 : 1 для неселективного пропранолола, 1 : 35 для атенолола и бетаксолола, 1 : 20 для метопролола и 1 : 75 для бисопролола [37]. Установлено, что высокоселективный бисопролол не ухудшает толерантность к глюкозе в сравнении с плацебо и в терапевтических дозах до 10 мг не оказывает существенного влияния на углеводный и липидный обмен, поэтому может применяться у пациентов с сахарным диабетом и метаболическим синдромом [37, 47–49]. Применение высокоселективных БАБ у больных хронической обструктивной болезнью легких и бронхиальной астмой снижает риск обострений и смертность до 40% [50]. При лечении бисопрололом больных с бронхолегочными патологиями не было отмечено ухудшения течения заболевания, негативных изменений функции внешнего дыхания и бронхиальной проходимости [51–53]. Наконец, в отличие от неселективных БАБ высокоселективный би-

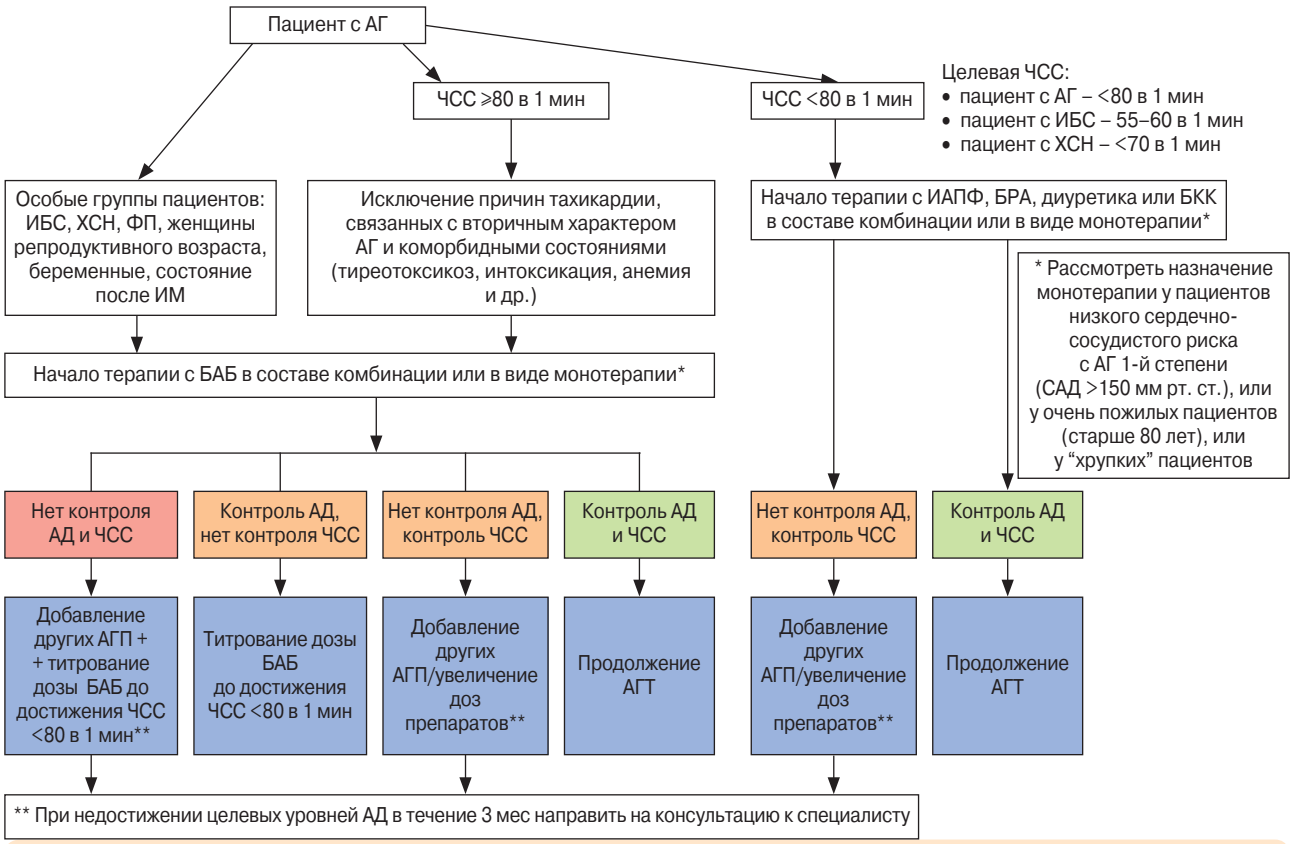

Рис. 4. Алгоритм назначения БАБ при АГ для достижения целевых уровней АД и ЧСС. АГТ – антигипертензивная терапия, БКК – блокаторы кальциевых каналов, БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина II, ИАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, САД – систолическое АД.

сопролол не оказывал влияния на состояние эректильной функции [54, 55].

Таким образом, в настоящее время нет безоговорочно веских аргументов против применения, по крайней мере, кардиоселективных БАБ в качестве препаратов начальной терапии у пациентов с АГ [37].

Неправильное титрование дозы – одна из причин, которая может приводить к недостаточному гипотензивному эффекту при лечении БАБ. Само понятие титрования дозы связано с необходимостью умной стратегии использования БАБ, которая предполагает плавное, step by step, увеличение дозы. Эту тактику непросто реализовать в клинических условиях, однако при сердечной недостаточности эта схема имеет доказанную целесообразность. Из-за необоснованной боязни осложнений (брадикардии) пациенты, а иногда и врачи при уменьшении ЧСС отменяют лечение или снижают дозы препаратов [56]. В исследовании CIBIS дозу бисопролола титровали с 1,25 до 5 мг, наблюдение проводилось в течение 2 лет. При анализе подгрупп больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) было выявлено, что бисопролол обеспечивал снижение общей смертности и улучшение функционального статуса. Ученые сделали вывод, что прогрессивное увеличение дозы оправданно, так как положительно влияет на гемодинамические и функциональные показатели [57]. В исследовании CIBIS II дозу препарата титровали с 1,25 до 10 мг в период до 6 мес. Частота побочных эффектов при медленном титровании дозы препарата не превышала 15% и достоверно не отличалась от таковой в группе плацебо; снижались общая, сердечно-сосудистая, внезапная смертность и летальность из-за прогрессирования ХСН. Медленное титрование дозы БАБ с 1/8 средней терапевтической и удвоение доз до оптимальной каждые 2–3 нед позволяют избежать снижения фракции выброса [58].

При лечении АГ стартовая доза БАБ должна быть выше. Если говорить о бисопрололе, то в ряде рандомизированных исследований было отмечено, что доза 5–10 мг однократно в сутки способствует достижению уровня АД <140/90 мм рт. ст. у 60–88% больных АГ 1-й и 2-й степени [59]. В этой дозе эффект бисопролола на АД и ЧСС сохраняется в течение 24 ч, в том числе во время физической нагрузки, что подтвердили измерения систолического АД у пациентов после нагрузки 100 Вт на велоэргометре [59].

Рекомендации по применению БАБ

Несмотря ни на какие дискуссии, БАБ твердо занимают свое место в лечении таких состояний, как сочетание АГ с ХСН, ИБС, ФП (постоянной или пароксизмальной). Способность БАБ снижать риск развития сердечно-сосудистых

осложнений и благоприятно влиять на исходы заболевания (смертность) была продемонстрирована в разных группах пациентов, в том числе у перенесших инфаркт миокарда (ИМ) и у больных с сердечной недостаточностью [56].

Согласно обновленным клиническим рекомендациям, предпочтительными ситуациями для назначения БАБ являются [10, 11]:

- стенокардия напряжения;
- профилактика повторного ИМ;
- ХСН с низкой фракцией выброса;
- ФП;
- аневризма аорты;
- контроль ЧСС;
- АГ у женщин детородного возраста, особенно у планирующих беременность;
- АГ у беременных;
- резистентная АГ (бисопролол в составе комбинированной терапии).

При лечении неосложненной АГ β-адреноблокаторы могут быть включены в состав комбинированной терапии на любом этапе лечения при наличии перечисленных показаний [10, 11]. В дополнение к этим показаниям эксперты предлагают рассмотреть возможность назначения БАБ в качестве препарата стартовой терапии у пациентов с повышенной ЧСС на фоне АГ, у которых в патогенезе повышения АД большую роль играет симпатический тонус. Ведущая роль гиперсимпатикотонии в патогенезе АГ отмечается у молодых мужчин с абдоминальным ожирением и инсулинорезистентностью, к факторам риска гиперсимпатикотонии относятся также хронический психоэмоциональный стресс и курение [30–32]. Очевидно, что необходима разработка алгоритма ведения пациентов с АГ и повышенной ЧСС, а также включение этого алгоритма в новые российские рекомендации. На рис. 4 представлен предложенный экспертами алгоритм терапии с учетом повышенной ЧСС.

Преимущества комбинированной терапии АГ

Современной тенденцией в проведении антигипертензивного лечения, отраженной в обновленных клинических рекомендациях, является назначение фиксированной комбинации АГП в качестве препарата стартовой терапии [10, 11]. Это связано с тем, что монотерапия эффективно снижает АД лишь у ограниченного числа больных АГ, большинству пациентов для контроля АГ требуется назначение как минимум двух АГП с различными механизмами действия. Другие стратегии коррекции монотерапии, такие как увеличение дозы или переход на другой АГП, признаны менее эффективными. Увеличение доз препаратов при монотерапии оказывает незначительный дополнительный антигипертензивный эффект и может увеличивать риск развития побочных эффектов, а переход с одного класса препаратов на другой часто приводит к разочарованию пациента, отнимает время и нередко бывает неэффективным. Назначение фиксированной комбинации в одной таблетке увеличивает возможности терапии в достижении целевого уровня АД и в получении максимальной пользы в снижении сердечно-сосудистого риска.

Комбинированная терапия имеет следующие преимущества [60]:

- взаимное потенциирование действия препаратов, входящих в состав комбинации, позволяет назначать их в более низких дозах, что снижает вероятность нежелательных эффектов по сравнению с монотерапией в полной дозе;
- быстрее достигаются целевые значения АД, что особенно важно для больных высокого риска; поддерживается более стабильный контроль АД на протяжении суток;
- использование фиксированных комбинаций гипотензивных препаратов, в том числе низкодозовых, упрощает режим приема лекарственных средств, что улучшает приверженность лечению.

Выводы

1. Повышенная ЧСС, будучи одним из важных проявлений гиперсимпатикотонии, ассоциирована с более высокой смертностью от ССЗ и меньшей эффективностью лечения пациентов с АГ. Целесообразно учитывать наличие повышенной ЧСС при назначении антигипертензивной терапии. Необходимо сформулировать четкие рекомендации по ведению пациентов с АГ и повышенной ЧСС.

2. Способность БАБ влиять на патогенетические механизмы увеличения ЧСС делает их препаратами выбора при лечении пациентов с АГ и повышенной ЧСС.

3. Препараты группы БАБ имеют существенные различия по эффективности и безопасности применения. При выборе БАБ предпочтение следует отдавать современным представителям этого класса препаратов, одним из которых является бисопролол.

4. Применение фиксированной комбинации высокоселективного БАБ бисопролола и дигидропиридинового антагониста кальция амлодипина обеспечивает выраженное антигипертензивное действие и может улучшать приверженность лечению благодаря удобству применения (1 таблетка 1 раз в сутки) и снижению побочных эффектов.

5. В силу необходимости разработки алгоритма ведения пациентов с АГ и повышенной ЧСС экспертами предложен алгоритм назначения БАБ при АГ с учетом достижения целевого уровня АД и контроля ЧСС.

Список литературы

1. Российское кардиологическое общество; Национальное общество профилактической кардиологии; Российское общество профилактики неинфекционных заболеваний. Кардиоваскулярная профилактика 2017. Российские национальные рекомендации. Российский кардиологический журнал 2018;23(6):7-122.
2. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in blood pressure from 1975 to 2015: a pooled analysis of 1479 population-based measurement studies with 19,1 million participants. The Lancet 2017 Jan;389(10064):37-55.
3. Муромцева Г.А., Концевая А.В., Константинов В.В., Артамонова Г.В., Гатагонова Т.М., Дупляков Д.В., Ефанов А.Ю., Жерна-

кова Ю.В., Ильин В.А., Конради А.О., Либис Р.А., Минаков А.В., Недогода С.В., Ощепкова Е.В., Романчук С.В., Ротарь О.П., Трубачева И.А., Деев А.Д., Шальнова С.А., Чазова И.Е., Шляхто Е.В., Бойцов С.А. от имени участников исследования ЭССЕ-РФ. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в российской популяции в 2012–2013 гг. Результаты исследования ЭССЕ-РФ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2014;13(6):4-11.

4. Оганов Р.Г., Тимофеева Т.Н., Колтунов И.Е., Константинов В.В., Баланова Ю.А., Капустина А.В., Лельчук И.Н., Шальнова С.А., Деев А.Д. Эпидемиология артериальной гипертонии в России. Результаты федерального мониторинга 2003–2010 гг. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2011;10(1):9-13.
5. World Health Organization. Global status report on noncommunicable diseases 2014. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2014. 302 p.
6. Шальнова С.А., Деев А.Д., Баланова Ю.А., Капустина А.В., Имаева А.Э., Муромцева Г.А., Киселева Н.В., Бойцов С.А. Двадцатилетние тренды ожирения и артериальной гипертонии и их ассоциации в России. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2017;16(4):4-10.
7. Бойцов С.А., Баланова Ю.А., Шальнова С.А., Деев А.Д., Артамонова Г.В., Гатагонова Т.М., Дупляков Д.В., Ефанов А.Ю., Жернакова Ю.В., Конради А.О., Либис Р.А., Минаков А.В., Недогода С.В., Ощепкова Е.В., Романчук С.В., Ротарь О.П., Трубачева И.А., Чазова И.Е., Шляхто Е.В. от имени участников исследования ЭССЕ-РФ. Артериальная гипертония среди лиц 25–64 лет: распространенность, осведомленность, лечение и контроль. По материалам исследования ЭССЕ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2014;13(4):4-14.
8. Bombelli M, Facchetti R, Mancia G, Grassi G. Big data and blood pressure control: insights from the PAMELA and BP-CARE Study Cohorts. Current Hypertension Reports 2018 Jul;20(10):82.
9. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Aronow WS, Casey DE Jr, Collins KJ, Himmelfarb CD, DePalma SM, Gidding S, Jamerson KA, Jones DW, MacLaughlin EJ, Muntner P, Ovbiagele B, Smith SC Jr, Spencer CC, Stafford RS, Taler SJ, Thomas RJ, Williams KA Sr, Williamson JD, Wright JT Jr. 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: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. Journal of the American College of Cardiology 2018 May;71(19):2199-269.
10. Williams B, Mancia G, Spiering W, Rosei EA, Azizi M, Burnier M, Clement DL, Coca A, de Simone G, Dominiczak A, Kahan T, Mahfoud F, Redon J, Ruilope L, Zanchetti A, Kerins M, Kjeldsen SE, Kreutz R, Laurent S, Lip GYH, McManus R, Narkiewicz K, Ruschitzka F, Schmieder RE, Shlyakhto E, Tsioufis C, Aboyans V, Desormais I; ESC Scientific Document Group 2018. ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). European Heart Journal 2018 Sep;39(33):3021-104.
11. Российское кардиологическое общество. Клинические рекомендации: артериальная гипертензия у взрослых. Коды по МКБ 10: I10/ I11/ I12/ I13/ I15. Возрастная группа: взрослые. Год утверждения: 2019. 131 с. Доступно по: https://scardio.ru/content/Guidelines/project/Project_Rek_AG_2019.pdf Ссылка активна на 15.06.2020.
12. Недогода С.В., Сабанов А.В. Достижение целевого артериального давления у пациентов с артериальной гипертензией на фоне антигипертензивной терапии в условиях реальной клинической практики. Российский кардиологический журнал 2018;23(11):100-9.
13. Custodis F, Schirmer SH, Baumhäkel M, Heusch G, Böhm M, Laufs U. Vascular pathophysiology in response to increased heart rate. Journal of the American College of Cardiology 2010 Dec;56(24):1973-83.
14. Kannel WB, Kannel C, Paffenbarger RS Jr, Cupples LA. Heart rate and cardiovascular mortality: the Framingham study. American Heart Journal 1987 Jun;113(6):1489-94.
15. Gillman MW, Kannel WB, Belanger A, D'Agostino RB. Influence of heart rate on mortality among persons with hypertension: the Framingham Study. American Heart Journal 1993 Apr;125(4):1148-54.
16. Diaz A, Bourassa MG, Guertin MC, Tardif JC. Long-term prognostic value of resting heart rate in patients with suspected or proven coronary artery disease. European Heart Journal 2005 May;26(10):967-74.
17. Bohm M, Swedberg K, Komajda M, Borer JS, Ford I, Dubost-Brama A, Lerebours G, Tavazzi L; SHIFT Investigators. Heart rate as a risk factor in chronic heart failure (SHIFT): the association between heart rate and outcomes in a randomised placebo-controlled trial. The Lancet 2010 Sep;376(9744):886-94.
18. Reil JC, Custodis F, Swedberg K, Komajda M, Borer JS, Ford I, Tavazzi L, Laufs U, Böhm M. Heart rate reduction in cardiovascular disease and therapy. Clinical Research in Cardiology 2011 Jan;100(1):11-9.
19. Dalal J, Sathyamurthy I, Maddury SR, Kerkar P, Bansal S, Thomas J, Mandal SC, Mookerjee S, Natarajan S, Kumar V, Chandra N. Heart rate in hypertension: review and expert opinion. International Journal of Hypertension 2019;2019:2087064.
20. Julius S, Palatini P, Kjeldsen SE, Zanchetti A, Weber MA, Gordon T, McInnes GT, Brunner HR, Mancia G, Schork MA, Hua TA, Holzhauer B, Zappe D, Majahalme S, Jamerson K, Koylan N. Usefulness of heart rate to predict cardiac events in treated patients with high-risk systemic hypertension. The American Journal of Cardiology 2012 Mar;109(5):685-92.
21. Palatini P, Thijs L, Staessen JA, Fagard RH, Bulpitt CJ, Clement DL, de Leeuw PW, Jaaskivi M, Leonetti G, Nachev C, O'Brien ET, Parati G, Rodicio JL, Roman E, Sarti C, Tuomilehto J; Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. Predictive value of clinic and ambulatory heart rate for mortalityin elderly subjects with systolic hypertension. Archives of Internal Medicine 2002 Nov;162(20):2313-21.
22. Palatini P, Rosei EA, Casiglia E, Chalmers J, Ferrari R, Grassi G, Inoue T, Jelakovic B, Jensen MT, Julius S, Kjeldsen SE, Mancia G, Parati G, Pauletto P, Stella A, Zanchetti A. Management of the hypertensive patient with elevated heart rate: Statement of the Second Consensus Conference endorsed by the European Society of Hypertension. Journal of Hypertension 2016 May;34(5):813-21.
23. Okin PM, Kjeldsen SE, Julius S, Hille DA, Dahlöf B, Edelman JM, Devereux RB. All-cause and cardiovascular mortality in relation to changing heart rate during treatment of hypertensive patients with electrocardiographic left ventricular hypertrophy. European Heart Journal 2010 Sep;31(18):2271-9.
24. Paul L, Hastie CE, Li WS, Harrow C, Muir S, Connell JMC, Dominiczak AF, McInnes GT, Padmanabhan S. Resting heart rate pattern during follow-up and mortality in hypertensive patients. Hypertension (Dallas, Tex.: 1979) 2010 Feb;55(2):567-74.
25. Beere PA, Glagov S, Zarins CK. Retarding effect of lowered heart rate on coronary atherosclerosis. Science (New York, N.Y.) 1984 Oct;226(4671):180-2.
26. Орлова Я.А., Михайлов Г.В., Хежева Ф.М., Виценя М.В., Агеев Ф.Т. Влияние терапии бисопрололом на поКазатели периферического и центрального артериаЛьного давления, жесткость артерий, диастолическуЮ функцию левого желудочка и каЧество жизни у больных с артериальной гипертонией (исследование КЛЮЧ). Сердце: Журнал для практикующих врачей 2012;11(6):342-9.
27. Julius S, Pascual AV, London R. Role of parasympathetic inhibition in the hyperkinetic type of borderline hypertension. Circulation 1971 Sep;44(3):413-8.
28. Oparil S, Zaman MA, Calhoun DA. Pathogenesis of hypertension. Annals of Internal Medicine 2003 Nov;139(9):761-76.
29. Леонова М.В. Роль повышения частоты сердечных сокращений в развитии артериальной гипертензии и ее исходов: место β-блокаторов. Русский медицинский журнал 2014;22(2):152-5.

30. Poitras VJ, Pyke KE. The impact of acute stress on vascular endothelial function: evidence, mechanisms and importance. International Journal of Psychophysiology 2013 May;88(2):124-35.
31. Klein LW, Pichard AD, Holt J, Smith H, Gorlin R, Teichholz LE. Effects of chronic tobacco smoking on the coronary circulation. Journal of the American College of Cardiology 1983;1(2 Pt 2):421-6.
32. Cruickshank JM. Are we misunderstanding beta-blockers. International Journal of Cardiology 2007;120(1):10-27.
33. Parati G, Esler M. The human sympathetic nervous system: its relevance in hypertension and heart failure. European Heart Journal 2012 May;33(9):1058-66.
34. Остроумова О.Д., Кочетков А.И., Гусева Т.Ф., Зыкова А.А. Гиперсимпатикотония в патогенезе развития артериальной гипертонии и поражения сердца у лиц молодого и среднего возраста: возможности бисопролола в кардиопротекции. Кардиология 2018;58(3):63-72.
35. Загидуллин Н.Ш., Загидуллин Ш.З. Особенности фармакологического воздействия на симпатический тонус и частоту сердечных сокращений при сердечно-сосудистых заболеваниях. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2009;8(2):89-94.
36. Palatini P. Role of elevated heart rate in the development of cardiovascular disease in hypertension. Hypertension 2011 Nov;58(5):745-50.
37. Недогода С.В. Бисопролол в лечении артериальной гипертензии. Русский медицинский журнал 2011;19(4):192-5.
38. Шальнова С.А., Деев А.Д., Белова О.А., Гринштейн Ю.И., Дупляков Д.В., Ефанов А.Ю., Индукаева Е.В., Кулакова Н.В., Либис Р.А., Недогода С.В., Ротарь О.П., Толпаров Г.В., Трубачева И.А., Черных Т.М., Шабунова А.А., Бойцов С.А. от имени участников исследования ЭССЕ-РФ. Частота сердечных сокращений и ее ассоциации с основными факторами риска в популяции мужчин и женщин трудоспособного возраста. Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2017;13(6):819-26.
39. Российское медицинское общество по артериальной гипертонии. Диагностика и лечение артериальной гипертонии. Клинические рекомендации. Кардиологический вестник 2015;1(X):5-30.
40. Borghi C, Ertek S. LIFE (losartan intervention for endpoint reduction in hypertension) study and its substudies. International Congress Series 1303. Elsevier; 2007: 129-37.
41. Lindholm LH, Carlberg B, Samuelsson O. Shoud beta blockers first choice in the treatment of primary hypertension? A meta-analisys. The Lancet 2005 Oct-Nov;366(9496):1545-53.
42. Webb AJS, Fischer U, Mehta Z, Rothwell PM. Effects of antihypertensive-drug class on interindividual variation in blood pressure and risk of stroke: a systematic review and meta-analysis. The Lancet 2010 Mar;375(9718):906-15.
43. Nuttall SL, Routledge HC, Kendall MJ. A comparison of the β_1-selectivity of three β_1-selective β-blockers. Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics 2003 Jun;28(3):179-86.
44. Белоусов Ю.Б., Вилковыский Ф.А., Леонова М.В., Маклакова Е.В. Сравнительная эффективность кардиоселективных пролонгированных β-адреноблокаторов у больных артериальной гипертензией в сочетании с ишемической болезнью сердца. Фарматека 2003;6(69):59-64.
45. Войцеховский Д., Пападеметрио В. Бета-адреноблокаторы в лечении артериальной гипертензии: акцент на небиволол. Российский кардиологический журнал 2008;4:43-52.
46. Barron AJ, Zaman N, Cole GD, Wensel R, Okonko DO, Francis DP. Systematic review of genuine versus spurious side-effects of beta-blockers in heart failure using placebo control: recommendations for patient information. International Journal of Cardiology 2013 Oct;168(4):3572-9.
47. Vulpis V, Antonacci A, Prandi P, Bokor D, Pirelli A. The effect of bisoprolol and atenolol on glucose metabolism in hypertensive patients with non-insulin dependent diabetes mellitus. Minerva Medica 1991 Apr;82(4):189-93.
48. Heinemann I, Heise T, Ampudia J, Sawicki P, Sindelka G, Brunner G, Starke A. Four week administration of an ACE inhibitor and a cardioselective beta-blocker in healthy volunteers: no influence on insulin sensitivity. European Heart Journal 1995 Aug;25(8):595-600.
49. Кириченко А.А. Применение β_1-адреноблокатора бисопролола для лечения сердечно-сосудистых заболеваний. Русский медицинский журнал 2014;22(12):894-9.
50. Gottlieb SS, McCarter RJ, Vogel RA. Effect of beta-blocade on mortality among high-risk and low-risk patients after myocardial infarction. The New England Journal of Medicine 1998 Aug;339(8):489-97.
51. Терещенко С.Н., Павликова Е.П., Сивков В.И., Моисеев В.С. Применение селективного бета-адреноблокатора бисопролола у больных острым инфарктом миокарда и сопутствующим хроническим обструктивным бронхитом. Кардиология 2000;9:42-4.
52. Dorow P, Bethge H, Tönnesmann U. Effects of single oral doses of bisoprolol and atenolol on airway function in nonasthmatic chronic obstructive lung disease and angina pectoris. European Journal of Clinical Pharmacology 1986;31(2):143-7.
53. Chatterjee SS. The cardioselective and hypotensive effects of bisoprolol in hypertensive asthmatics. Journal of Cardiovascular Pharmacology 1986;8(Suppl 11):S74-7.
54. Broekman CP, Haensel SM, Van de Ven LL, Slob AK. Bisoprolol and hypertension: effects on sexual functioning in men. Journal of Sex & Marital Therapy 1992;29:325-31.
55. Gallanagh S, Castagno D, Wilson B, Erdmann E, Zannad F, Remme WJ, Lopez-Sendon JL, Lechat P, Follath F, Höglund C, Mareev V, Sadowski Z, Seabra-Gomes RJ, Dargie HJ, McMurray JJV. Evaluation of the functional status questionnaire in heart failure: a sub-study of the second cardiac insufficiency bisoprolol survival study (CIBIS-II). Cardiovascular Drugs and Therapy 2011 Feb;25(1):77-85.
56. Галеева З.М., Андреичев Н.А. Ивабрадин и β-адреноблокаторы – препараты, влияющие на частоту сердечных сокращений, в лечении пациентов со стабильной стенокардией напряжения. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2011;10(1):59-65.
57. CIBIS Investigators and Committees. A randomized trial of beta-blockade in heart failure: the Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS). Circulation 1994 Oct;90(4):1765-73.
58. Гуревич М.А. Бета-адреноблокаторы в терапии сердечной недостаточности. Русский кардиологический журнал 2009;1:77-86.
59. Лукина Ю.В., Марцевич С.Ю. Бисопролол – высокоселективный бета-адреноблокатор с позиции доказательной медицины. Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2010;6(1):103-7.
60. Карпов Ю.А. Бета-блокаторы как компонент комбинированной терапии больных артериальной гипертонией. Русский медицинский журнал 2011;19(4):228-31.

The Role of Activation of Sympathetic Nervous System in the Treatment of Arterial Hypertension. Focus on a Patient with Increased Heart Rate. Expert Opinion

S.A. Boitsov, Yu.A. Karpov, O.D. Ostroumova, F.T. Ageev, O.A. Kislyak, R.I. Stryuk, S.V. Nedogoda, and Ya.A. Orlova