

**СИРЕНКО
Юрий Николаевич**

д. мед. н., профессор,
заведующий отделом
симптоматических
артериальных гипертензий
ГУ «ННЦ «Институт кардиологии
имени Н. Д. Стражеско»
НАМН Украины, Киев, Украина

Актуализация проблемы и понятие «симпатический овердрайв». Препараты для регуляции частоты сердечных сокращений

Резюме

Ключевую роль в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний играет симпатический овердрайв – хроническая гиперактивация симпатoadренальной системы, которая в конечном итоге приводит к ее истощению. Частота сердечных сокращений, артериальное давление и уровень ренина в плазме крови являются маркерами гиперсимпатикотонии. В масштабных клинических исследованиях было доказано, что повышенная частота сердечных сокращений покоя является независимым фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний и ассоциируется с увеличением риска смерти, а наиболее эффективной стратегией лечения является назначение бета-блокаторов, которые воздействуют на все звенья симпатического овердрайва, проявляя дополнительные метаболические эффекты.

Ключевые слова: симпатический овердрайв, сердечно-сосудистые заболевания, частота сердечных сокращений, бета-блокаторы

На сегодняшний день Украина – «чемпион» по сердечно-сосудистой смертности. В последние 10 лет этот показатель превышает 1 тыс. случаев на 100 тыс. населения (рис. 1). По сравнению с 1976 г. смертность от сердечно-сосудистых заболеваний в нашей стране выросла приблизительно на 30 %. Если допустить, что численность населения Украины сейчас составляет 40 млн, и 1 тыс. на 100 тыс. человек в год умирает, то получается, что 400 тыс. человек в год умирает от ССЗ. Это население большого города, то есть большой город вымирает в течение 1 года из-за сердечно-сосудистых причин [1–3].

В других постсоветских странах сердечно-сосудистая смертность также остается достаточно высокой – более 500 случаев на 100 тыс. населения [2].

В то же время в западноевропейских странах показатель смертности от ССЗ находится в диапазоне 200–400 случаев на 100 тыс. населения, то есть отмечается колоссальная разница по сравнению с Украиной. В структуре сердечно-сосудистой

смертности в Европе этот показатель составляет приблизительно половину, как у мужчин, так и у женщин [2, 3]. В некоторых европейских странах ССЗ как причина смерти уступили первое место онкологическим заболеваниям, но постсоветским странам пока до этого далеко в силу недостаточной диагностики и профилактики первых.

Не вызывает сомнения факт, что ключевую роль в патогенезе ССЗ играют хроническая гиперактивация ренин-ангиотензин-альдостероновой (РААС) и симпатoadренальной систем.

Симпатическая нервная система (СНС) участвует в различных гомеостатических функциях, включая поддержание энергетического баланса и контроль артериального давления (АД) [4] (рис. 2). СНС опосредует реакции в сердце, кровеносных сосудах и почках, прежде всего с помощью высвобождения норадреналина нейронами, что стимулирует бета₁-адренергические рецепторы в сердце, периферических кровеносных сосудах и почках. Постоянно повышенные уровни норадреналина связаны с раз-

витиєм и/или прогрессируванієм метаболіческого синдрому и других сердечно-сосудистых факторов риска [4–6]. Было высказано предположение, что эта симпатическая дисфункция – или симпатическая гиперактивация – вызвана множественными механизмами, включая рефлекторные механизмы (например, нарушение функции артериальных барорецепторов), метаболіческие (например, инсулинорезистентность) и гуморальные факторы (например, ангиотензин II и лептин) [4]. Симпатический овердрайв – это истощение всех механизмов симпатической регуляции на фоне длительной хронической гиперактивации симпатической нервной системы (СНС).

Симпатическая гиперактивация связана с повышенной частотой сердечных сокращений (ЧСС) и ведет к развитию целого ряда факторов сердечно-сосудистого риска. Взаимодействия между этими факторами сложны и включают в себя развитие артериальной гипертензии (АГ), инсулинорезистентности и сахарного диабета (СД), ожирения, липидных нарушений, дисфункции эндотелия и ремоделирования сосудов. В конечном счете эти факторы, в отсутствие попыток их устранить, могут привести к развитию сердечной недостаточности (СН), неблагоприятных коронарных событий и внезапной смерти (ВС) [7, 8] (рис. 3).

На рисунке 4 мы видим, что стимуляция бета₁-адренорецепторов ведет к повышению ЧСС, снижению вариабельности сердечного ритма и повышению сократимости миокарда. Более высокая

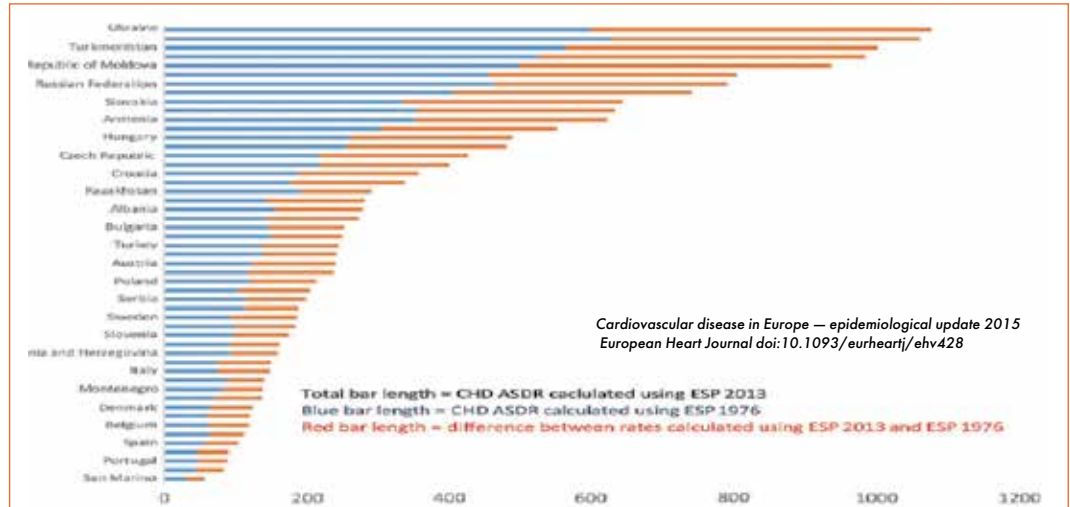


Рис. 1. Показатели сердечно-сосудистой смертности среди мужчин в странах Европы (период 1976–2013 гг.)



Рис. 2. Что такое симпатическая гиперактивация?

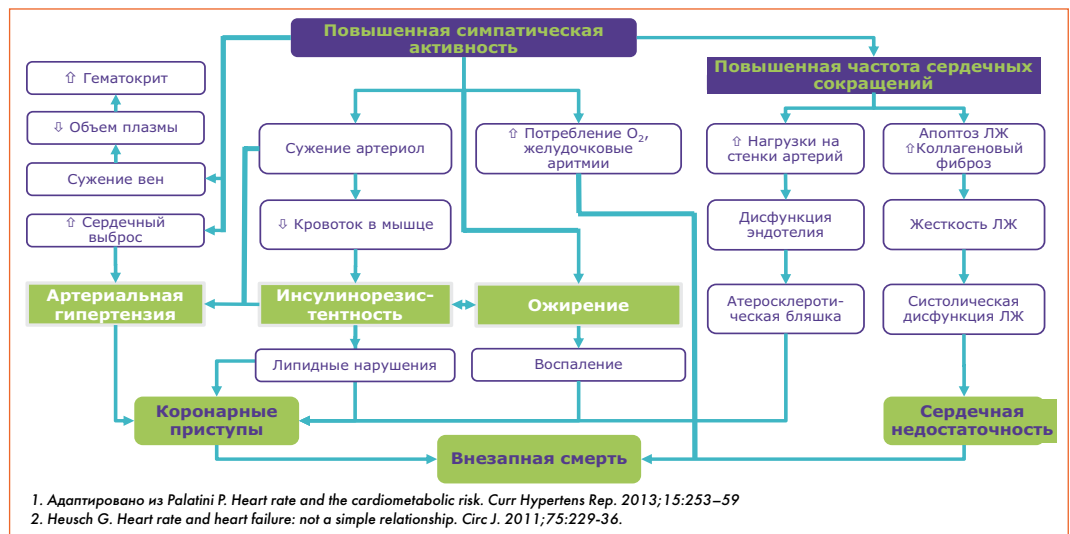


Рис. 3. Симпатическая гиперактивация связана с учащением сердечного ритма и множественными факторами сердечно-сосудистого риска



Рис. 4. Симпатическая гиперактивация играет ключевую роль в патофизиологии сердечно-сосудистых заболеваний



Рис. 5. Симпатическая гиперактивация вызывает целый ряд реакций, которые способствуют сердечной недостаточности и внезапной смерти

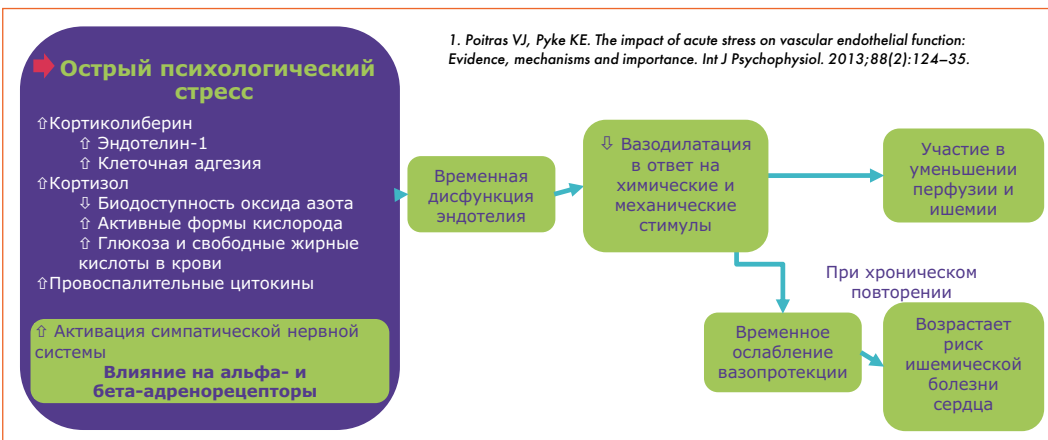


Рис. 6. Стресс активирует симпатическую нервную систему

ЧСС может повысить ударный стресс на сосудистую систему, особенно в точках разветвления, и усилить атеросклеротическое поражение и разрыв бляшек, а также увеличить риск ишемии

миокарда за счет сокращения диастолы. Постоянно повышенный уровень норадреналина влияет на отдельные миоциты и может спровоцировать запрограммированную гибель клеток или апоптоз [6].

В почках стимуляция бета₁-адренорецепторов усиливает высвобождение ренина, что, в свою очередь, увеличивает концентрации ангиотензина и альдостерона, повышает АД и ЧСС и способствует развитию ишемии миокарда, гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) и СН [6] (рис. 4).

Таким образом, постоянная гиперактивация СНС ведет к целому ряду реакций, которые вносят вклад в развитие ишемии миокарда, нарушений функции сердца, СН и ВС. Двумя наиболее важными реакциями являются повышение ЧСС в покое и активация РААС. Более высокая ЧСС связана с более высоким риском ВС и худшими исходами у пациентов с СН и ИБС [6] (рис. 5).

Факторы, активирующие симпатическую нервную систему

Стресс

Активация СНС играет важную роль в нормальной физиологической реакции на психологический стресс. Острый психологический стресс приводит к возрастанию уровней кортиколиберина, кортизола и провоспалительных цитокинов, а также к активации СНС и стимуляции альфа- и бета-адренорецепторов. Все эти факторы в совокупности приводят к развитию дисфункции эндотелия, что

снижает вазодилатацию в ответ на химические и механические стимулы, приводя к временному ослаблению вазопротекции и способствуя уменьшению перфузии и развитию ишемии [9] (рис. 6).

Ожирение

Ожирение и избыточный вес являются важными факторами риска ССЗ, связанными с неблагоприятным прогнозом у пациентов с ИБС. Ожирение по центральному типу связано с высокой активностью СНС, особенно если сопровождается АГ. Связь между ожирением по центральному типу и симпатической гиперактивацией, по-видимому, обусловлена повышенной выработкой инсулина вследствие дисфункции эндотелия, инсулинорезистентности и повышенных уровней лептина [10] (рис. 7).

Адиipoциты центральной локализации вырабатывают ряд сосудистотоксических адипокинов (например, фактор некроза опухоли-α (ФНО-α) и интерлейкин-6 (ИЛ-6)), которые приводят к высвобождению С-реактивного белка в печени. Эти адипокины индуцируют также воспалительный ответ, что ведет к дисфункции эндотелия и инсулинорезистентности. Инсулинорезистентность сопровождается компенсаторным усилением секреции инсулина, который оказывает центральное действие, приводя к повышению симпатической активности и высвобождению ренина посредством стимуляции бета₁-адренорецепторов юкстагломерулярного аппарата почек. Адиipoциты центральной локализации вырабатывают также лептин, который, подобно инсулину, оказывает центральное действие, приводя к повышенной активности СНС и симпатической гиперактивации [11].

Таким образом, симпатическая гиперактивация может, по крайней мере отчасти, объяснить связь между ожирением по центральному типу и развитием ССЗ.

Курение

Почему люди так зависимы от курения? Потому что курение – это доступный и простой способ, не рискуя в этот момент жизнью, получить дополнительный выброс адреналина.

Сигаретный дым содержит никотин, стимулирующий все симпатические ганглии, это приводит к общему возрастанию периферического сопротивления сосудов, увеличению ЧСС и повышению АД [12] (рис. 8).

Таким образом, мы видим, что ЧСС, АД и уровень ренина в плазме крови являются маркерами гиперсимпатикотонии.

Прогностическое значение ЧСС было доказано в ряде исследований.

Одним из первых было Фремингемское исследование (рис. 9), в котором 36 лет наблюдали за 5 209 пациентами с АГ и впервые выявили, что увеличение ЧСС четко ассоциируется со всеми видами смертности [13].

Результаты Парижского исследования (A. Saxena et al., 2013), в котором наблюдалось 53 222 рабочих с АГ в течение 18 лет, подтвердили данные, полученные в Фремингемском исследовании. В нем было показано, что не только сердечно-сосудистая, но и общая смертность, в том числе от онкологических заболеваний, ассоциирована с увеличением ЧСС свыше 79 уд./мин [14].

Влияние ЧСС на госпитальный прогноз пациентов с ОКБ без подъема сегмента ST (ОКБпST) было оценено благодаря данным регистра CRUSADE (n=139 194). Зависимость госпитального прогноза пациентов от ЧСС описывалась J-образной кривой, частота неблагоприятных событий нарастала как при чрезмерно низкой, так и при высокой ЧСС [15] (рис. 10).

Мета-анализ 17 исследований, в которых оценивали эффективность снижения ЧСС у пациентов после перенесенного ИМ, абсолютно четко показал, что снижение ЧСС на 10 уд./мин уменьшало риск сердечно-сосудистой смерти на 3%. Причем у пациентов, которые принимали ББ, отмечались лучшие результаты в отношении снижения риска сердечно-сосудистой смерти, чем у больных, которые получали недигидропиридиновые АК [16].



Рис. 7. Ожирение активирует симпатическую нервную систему

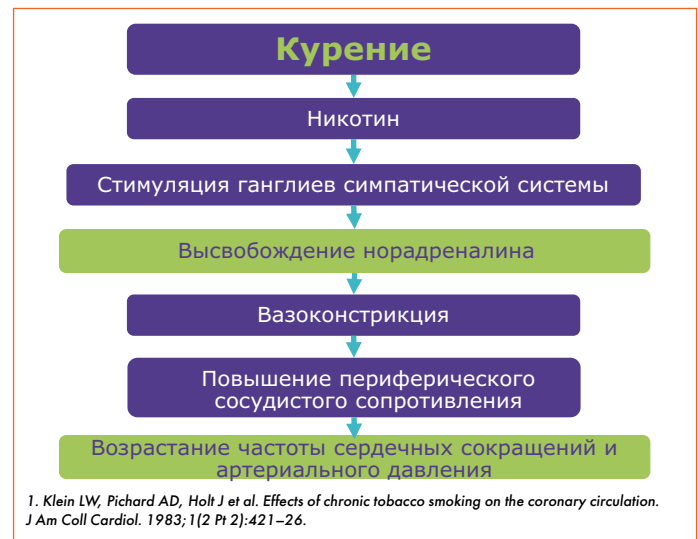


Рис. 8. Курение может стимулировать симпатическую нервную систему

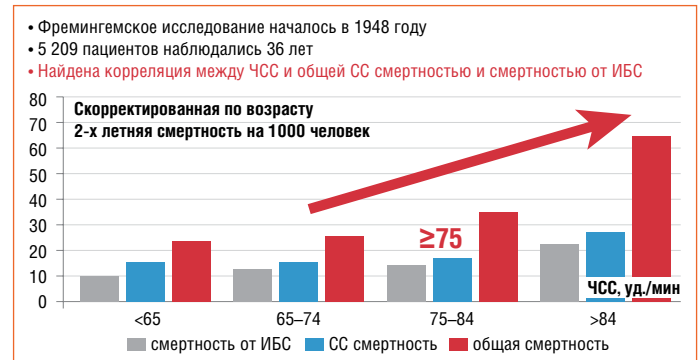


Рис. 9. Прогностическое значение частоты сердечных сокращений у пациентов с артериальной гипертензией: риск смерти от различных причин

В крупном исследовании **A. Diaz et al.**, в котором наблюдалось 25 000 пациентов со стабильной ИБС на протяжении 15 лет, было показано что критическая величина ЧСС – до 75 уд./мин, выше которой достоверно начинает увеличиваться смертность от любых причин [17] (рис. 11).

В настоящее время Европейское общество кардиологов рекомендует пациентам со стабильной стенокардией поддерживать ЧСС покоя в пределах 55–60 уд./мин. У больных с более выраженной стенокардией можно уменьшать ЧСС до 50 уд./мин,

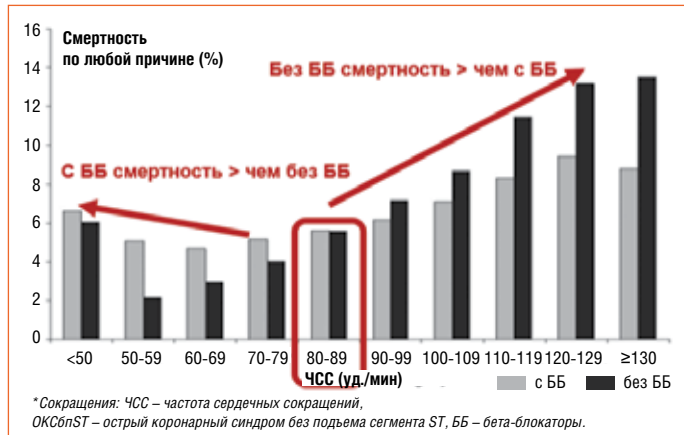


Рис. 10. Регистр CRUSADE: влияние ЧСС на госпитальный прогноз пациентов с ОКСбпСТ в зависимости от приема бета-блокаторов (ББ)*



Рис. 11. Прогностическое значение частоты сердечных сокращений у больных стабильной ишемической болезнью сердца



Рис. 12. Влияние пульсурежающей терапии на прогноз больных ишемической болезнью сердца и артериальной гипертензией (по результатам исследования INVEST)

при условии, что такая брадикардия не вызывает неприятных ощущений и не развивается атриовентрикулярная блокада [18].

Зависимость прогноза от ЧСС у пациентов с АГ и ИБС (n=22,576, средний возраст 66 лет) была изучена благодаря результатам исследования INVEST. Показана J-образная зависимость прогноза пациентов от ЧСС. Была определена оптимальная ЧСС для такого рода больных – 59 уд./мин, при которой частота неблагоприятных событий была минимальной, а при большей и меньшей ЧСС наблюдался рост риска неблагоприятных СС событий [19] (рис. 12).

У больных ИБС, осложненной сердечной недостаточностью (СН) с фракцией выброса левого желудочка (ФВЛЖ) ниже 40 %, «ресурс жизни» короче, поэтому ЧСС 70 уд./мин и выше увеличивает у них риски осложнений: ИМ – на 46 %, прогрессирования СН – на 53 %, сердечно-сосудистой смерти – на 34 %, необходимости проведения реваскуляризации – на 38 %. В нескольких исследованиях (SIGNIFY, BEFTIFUL, SHIFT) было показано, что чем более выражена дисфункция левого желудочка, тем большее позитивное влияние на прогноз оказывает снижение ЧСС [21–23]. У таких пациентов оказался эффективным ингибитор ионных f-каналов ивабрадин, который изолированно уменьшает ЧСС, не снижая АД. В других случаях он не оправдал изначально возлагаемых на него надежд как достойной альтернативы ББ. В исследовании SIGNIFY было показано, что у больных со стабильной ИБС без СН добавление ивабрадина к стандартной базовой терапии с целью снижения ЧСС не приводило к улучшению клинических исходов. По моему субъективному мнению, результаты этих исследований объясняются их дизайном. Если больные ИБС с СН получали оптимальную базовую терапию: ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) и ББ в максимальных терапевтических дозах, то в случае лечения пациентов со стабильной ИБС без СН, скорее всего, были недостаточно титрованы дозы ББ.

И ещё один момент, на который следует обратить внимание: когда мы искусственно увеличиваем ЧСС у людей со здоровым сердцем, то его сократимость возрастает (феномен Боудича), в то время как у больных СН сократимость сердца достоверно снижается, когда частота стимуляции превышает 80 уд./мин.

Таким образом, симпатический овердрайв играет ключевую роль в патогенезе ССЗ. ЧСС, АД и уровень ренина в плазме крови являются маркерами гиперсимпатикотонии. Повышенная ЧСС покоя является независимым фактором риска ССЗ и ассоциируется с увеличением не только сердечно-сосудистой смертности, но и смертности от всех причин. Поэтому снижение ЧСС с помощью ББ – это одна из возможных эффективных стратегий лечения: блокируя β_1 -рецепторы сердца они сни-

жають ЧСС; блокуючи β_1 -рецептори в почках вони знижують рівень ренину, що приводить к снижению уровня ангиотензина в плазме крови и, как следствие, – к снижению АД. Кроме того, ББ проявляют отсроченные во времени метаболические эффекты и таким образом воздействуют на все звенья симпатического овердрайва, что, по-видимому, обуславливает их большую эффективность и более широкое применение при хронических ССЗ, по сравнению с препаратами, изолированно снижающими ЧСС.

Дополнительная информация. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Список использованной литературы

1. Cardiovascular disease in Europe—epidemiological update 2015. // Eur. Heart J. – 2015. – No. 36 (40). – P. 2696–2705.
2. Проблеми здоров'я і медичної допомоги та модель покращення в сучасних умовах : посібник / [Коваленко В. М., Корнацький В. М. та співавт.]. – Київ, 2016.
3. Всемирный атлас профилактики сердечно-сосудистых заболеваний и борьбы с ними / под ред.: Mendis S., Puska P., Norrving B. – Женева : Всемирная организация здравоохранения, 2013.
4. Grassi G. Sympathetic overdrive and cardiovascular risk in the metabolic syndrome / G. Grassi // Hypertens. Res. – 2006. – No. 29. – P. 839–847.
5. McCorry K. L. Physiology of the autonomic nervous system / K. L. McCorry // Am. J. Pharm. Educ. – 2007. – No. 71 (4) – P. 78.
6. Cardioprotection: the role of β -blocker therapy / B. M. Egan, J. Basile, R. J. Chilton [et al.] // J. Clin. Hypertens. – 2005. – No. 7 (7). – P. 409–416.
7. Palatini P. Heart rate and the cardiometabolic risk / P. Palatini // Curr. Hypertens. Rep. – 2013. – No. 15. – P. 253–259.
8. Heusch G. Heart rate and heart failure: not a simple relationship / G. Heusch // Circ. J. – 2011. – No. 75. – P. 229–236.
9. Poitras V. J. The impact of acute stress on vascular endothelial function: Evidence, mechanisms and importance / V. J. Poitras, K. E. Pyke // Int. J. Psychophysiol. – 2013. – No. 88 (2). – P. 124–135.
10. Cruickshank J. M. The Modern Role of Beta-blockers in Cardiovascular Medicine / J. M. Cruickshank. – Shelton, CT : People's Medical Publishing House-USA, 2011.
11. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease / G. Montalescot, U. Sechtem, S. Achenbach [et al.] // Eur. Heart J. – 2013. – No. 34. – P. 2949–3003.
12. Effects of chronic tobacco smoking on the coronary circulation / L. W. Klein, A. D. Pichard, J. Holt [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 1983. – No. 1 (2 Pt 2). – P. 421–426.
13. Influence of heart rate on mortality among persons with hypertension: the Framingham Study / M. W. Gillman [et al.] // Am. Heart J. – 1993. – No. 125 (4). – P. 1148–1154.
14. Protective role of resting heart rate on all-cause and cardiovascular disease mortality / A. Saxena [et al.] // Mayo. Clin. Proc. – 2013. – No. 88 (12). – P. 1420–1426.
15. Evaluating the Performance of the Can Rapid Risk Stratification of Unstable Angina Patients Suppress Adverse Outcomes With Early Implementation of the ACC/AHA Guidelines (CRUSADE) bleeding score in a contemporary Spanish cohort of patients with non-ST-segment elevation acute myocardial infarction / Abu-Asi E. [et al.] // Circulation. – 2010. – No. 121 (22). – P. 2419–2426.
16. 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 / M. Cucherat // Eur. Heart J. – 2007. – No. 28 (24). – P. 3012–3019.
17. Long-term prognostic value of resting heart rate in patients with suspected or proven coronary artery disease / A. Diaz [et al.] // Eur. Heart J. – 2005. – No. 26 (10). – P. 967–974.
18. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease / S. Achenbach, F. Andreotti, C. Arden [et al.] // Eur. Heart J. – 2013. – No. 34 (38). – P. 2949–3003.
19. Rationale and design of the International Verapamil SR/Trandolapril Study (INVEST): an internet – based randomized trial in coronary artery disease patients with hypertension / C. J. Pepine, E. Handberg-Thurmond, R. G. Marks [et al.] // JACC. – 1998. – No. 32 (5). – P. 1228–1237.
20. Ferrari R. A step further with ivabradine: SIGNIFY (Study assessINg the morbidity–mortality beNefits of the If inhibitor ivabradine in patients with coronarY artery disease) / R. Ferrari // European Heart Journal Supplements. – 2009. – No. 11 (Supplement D). – P. D19–D27.
21. Ferrari R. The BEAUTIFUL study: randomized trial of ivabradine in patients with stable coronary artery disease and left ventricular systolic dysfunction – baseline characteristics of the study population / R. Ferrari // Cardiology. – 2008. – No. 110 (4). – P. 271–282.
22. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study / K. Swedberg [et al.] // Lancet. – 2010. – No. 376 (9744). – P. 875–885.

Резюме

Актуалізація проблеми і поняття «симпатичний овердрайв». Препарати для регуляції частоти серцевих скорочень

Ю. М. Сиренко

ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М. Д. Стражеска» НАМН України», Київ, Україна

Ключову роль у патогенезі серцево-судинних захворювань відіграє симпатичний овердрайв – хронічна гіперактивація симпатoadреналової системи, яка в кінцевому підсумку призводить до її виснаження. Частота серцевих скорочень, артеріальний тиск і рівень ренину в плазмі крові є маркерами гіперсимпатикотонії. У масштабних клінічних дослідженнях було доведено, що підвищена частота серцевих скорочень спокою є незалежним чинником ризику серцево-судинних захворювань і асоціюється зі збільшенням ризику смерті, а найефективнішою стратегією лікування є призначення бета-блокаторів, які впливають на всі ланки симпатичного овердрайву, проявляючи додаткові метаболічні ефекти.

Ключові слова: симпатичний овердрайв, серцево-судинні захворювання, частота серцевих скорочень, бета-блокатори

Summary

Actualization of the problem and understanding of «cute overdrive». Preparations for the regulation of heart rate

Yu. M. Sirenko

State Institution «National Science Center «Institute of Cardiology and Academician M. D. Strazheska» National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine

The key role in the pathogenesis of cardiovascular diseases is played by sympathetic overdrive – chronic hyperactivation of the sympathoadrenal system, which ultimately leads to its depletion. Heart rate, blood pressure, and plasma renin levels are markers of hypersympathicotonia. In large-scale clinical studies, it was proved that an increased resting heart rate is an independent risk factor for cardiovascular diseases and is associated with an increased risk of death, and the most effective treatment strategy is to prescribe beta-blockers that affect all parts of the sympathetic overdrive, exhibiting additional metabolic effects.

Key words: sympathetic overdrive, cardiovascular disease, heart rate, beta blockers

UA-NP-CONC-PUB-032020-010