

УДК 616.12-005.4-036.12:616.124-008.313.2

П. О. ЛАЗАРЄВ

/Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, Київ, Україна/

Цільова частота серцевих скорочень у пацієнтів із хронічними коронарними синдромами – відкриті питання

Резюме

У статті розглянуто проблему визначення цільової частоти серцевих скорочень (ЧСС) у пацієнтів із хронічними коронарними синдромами. Проаналізовано сучасні європейські та американські рекомендації, а також результати рандомізованих досліджень і мета-аналізів щодо доцільності фармакологічного зниження частоти серцевих скорочень. Показано, що чинні рекомендації не мають достатнього доказового підґрунтя для встановлення чіткої цільової межі у пацієнтів зі стабільною ішемічною хворобою серця без серцевої недостатності. Дані великих досліджень свідчать про можливі ризики надмірної брадикардії. Окремо обговорено переваги небівололу як вазодилатаційного бета-блокатора з помірним впливом на частоту серцевих скорочень і сприятливим профілем безпеки при артеріальній гіпертензії.

Ключові слова: хронічні коронарні синдроми, ішемічна хвороба серця, частота серцевих скорочень, бета-блокатори, небіволол, івабрадин, артеріальна гіпертензія, фармакотерапія, серцево-судинний ризик

Рекомендації Європейського товариства кардіологів (ЄТК) з ведення пацієнтів із хронічними коронарними синдромами (ХКС) 2024 року продовжують розглядати бета-блокатори та антагоністи кальцію як антиангінальну терапію першої лінії і визначають цільову частоту серцевих скорочень від 55 до 60 уд./хв [1]. При цьому дивним здається той факт, що рекомендації посилаються на 2 дослідження, в яких не йдеться про користь медикаментозного зниження ЧСС до вищезначеного рівня. В першому дослідженні продемонстровані результати 23-річного спостереження групи з 5713 безсимптомних працюючих чоловіків (віком від 42 до 53 років), жоден з яких не мав клінічно виявлених серцево-судинних захворювань [2]. Виявлено, що ризик загальної смерті та раптової смерті від інфаркту міокарда був підвищений в осіб із частотою серцевих скорочень у стані спокою понад 75 ударів на хвилину. Також продемонстровано мінімальний показник смертності в групі ЧСС менше 60 уд./хв. Але мова йде про генетично детерміновану ЧСС без медикаментозного втручання. В другому дослідженні, що є мета-аналізом результатів терапії 6108 пацієнтів з 26 досліджень [3], порівнювали терапію бета-блокаторами (ББ) з антагоністами Са з точки зору ризику виникнення серйозних серцево-судинних ускладнень без жодного аналізу вихідного або досягнутого показника ЧСС. У дослівному перекладі висновок викладено наступним чином: «Бета-блокатори можуть зменшити смертність та нестабільну стенокардію порівняно з відсутністю лікування, але не є більш ефективними, ніж інші антиангінальні засоби, для профілактики ішемії міокарда у пацієнтів зі стабільною стенокардією». Таким чином, діючі Європейські рекомендації не спираються на жодне дослідження. Більше того, ретельний аналіз літератури та застосування штучного інтелекту демонструють, що прогностична користь від зниження ЧСС не продемонстрована в надійних рандомізованих дослідженнях для пацієнтів зі стабільною ІХС без серцевої недостатності або перенесеного

інфаркту міокарда в анамнезі. Мабуть тому Американські рекомендації (АНА/ACC) 2023 року щодо хронічної ішемічної хвороби серця не зазначають 55–60 уд./хв як чіткий цільовий рівень [4]. Натомість, радять титрувати ББ для полегшення симптомів стенокардії та обмеження частоти серцевих скорочень під час фізичного навантаження до досягнення «бажаного» рівня ЧСС. Клінічні цілі щодо досягнення такого рівня слід індивідуалізувати на основі симптомів та наявності супутніх захворювань (наприклад, серцевої недостатності). Якщо рекомендації з ведення пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю (ХСН) [5] чітко спрямовують лікаря на досягнення ЧСС ≤ 70 уд./хв, то рекомендації з лікування пацієнтів з артеріальною гіпертензією (АГ) не містять жодних вказівок щодо цільового рівня ЧСС [6]. При цьому вони визнають, що: «Цільова частота серцевих скорочень має бути нижче 80 ударів на хвилину. Якщо бета-блокатори протипоказані або не переносяться, розгляньте можливість використання недигідропіридинових ББК, на будь-якому етапі лікування... досягнення нижчої частоти серцевих скорочень до значення нижче 80 уд./хв та близько 70 уд./хв видається розумною додатковою метою лікування пацієнтів з гіпертензією та супутньою ІХС».

Більшість даних щодо фармакологічного зниження ЧСС у кардіологічних пацієнтів базуються на результатах досліджень з івабрадином. Дослідження SHIFT [7] та BEAUTIFUL [8] вивчали вищезначену проблему у пацієнтів із ХСН і продемонстрували позитивний вплив зниження ЧСС (в середньому до 64 уд./хв). Дослідження SIGNIFY (стабільна ішемічна хвороба серця та частота серцевих скорочень), в якому 85 % пацієнтів мали супутню АГ, продемонструвало недоцільність зменшення ЧСС менше 60 уд./хв [9]. Первинною кінцевою точкою дослідження SIGNIFY була сукупна смертність від серцево-судинних подій або нефатальний інфаркт міокарда. Після середнього періоду спостереження близько 27,8 місяців не було виявлено статистично значу-

щої різниці між івабрадином та плацебо для цієї кінцевої точки, але спостерігалась статистично незначуща тенденція до погіршення результату терапії. При цьому у попередньо визначеній підгрупі пацієнтів з більш тяжкою стенокардією (клас \geq II за класифікацією Канадського серцево-судинного товариства) івабрадин був пов'язаний зі статистично значущим збільшенням комбінованої кінцевої точки на 18 % порівняно з плацебо ($DI=1.03-1.35$, $p=0.018$).

Єдиним великим рандомізованим дослідженням, в якому вивчали зв'язок між ЧСС у стані спокою та несприятливими наслідками у пацієнтів з ішемічною хворобою серця (ІХС), у яких в терапії АГ застосовувалися інші стратегії зниження ЧСС (верапаміл або атенолол), – є дослідження INVEST [10], в якому найменший ризик виникнення несприятливих подій (смерть, нефатальний інфаркт міокарда або нефатальний інсульт) спостерігався в підгрупі пацієнтів, що досягали ЧСС від 60 до 70 уд./хв. Слід зазначити, що підгрупа з ЧСС 70–75 уд./хв продемонструвала зовсім незначне підвищення ризику, порівняно з ЧСС від 60 до 70 уд./хв, і значно кращий результат, ніж у пацієнтів з ЧСС менше 60 уд./хв.

З огляду на вищеописану ситуацію з відсутністю чітких цільових показників зниження ЧСС при стабільній хронічній ІХС та/або АГ перед практичним лікарем постає питання, до якого рівня доцільно та безпечно знижувати ЧСС у таких пацієнтів.

Відповідь на це складне питання можуть надати результати останнього мета-аналізу, в якому оцінено вплив зниження ЧСС на серцево-судинні ускладнення, смертність та побічні ефекти у пацієнтів з АГ та/або серцево-судинними захворюваннями, в якому проаналізовано 74 рандомізовані контрольовані дослідження (РКД) із застосуванням препаратів, що знижують ЧСС, на вибірці з 157 764 пацієнтів [11]. Важливі клінічні результати цього мета-аналізу полягають у декількох цікавих моментах:

1. В усіх дослідженнях з застосуванням ББ, що продемонстрували позитивний вплив на ризик виникнення ускладнень (крім інсультів!), досягнута ЧСС складала в середньому від 63 до 68 уд./хв.
2. Вплив зниження ЧСС був позитивним у РКД щодо серцевої недостатності та гострого інфаркту міокарда.
3. Втручання, що знижують ЧСС, не показали захисного ефекту в РКД щодо пацієнтів зі стабільною ІХС.
4. При АГ за умови вихідного показника ЧСС не більше 80 уд./хв зниження ЧСС призводило до 7 % збільшення летальних випадків і до зростання на 17 % кількості інсультів.
5. І найважливіше – результати цього мета-аналізу не свідчать про доцільність зниження ЧСС менше 65 уд./хв. Таким чином переконливо продемонстровано, що у кардіологічних пацієнтів доцільно починати або інтенсифікувати лікування препаратами, що знижують ЧСС, при значеннях, що перевищують 80 уд./хв, та розглядати значення ЧСС до рівня 65–70 уд./хв як оптимальну ціль терапії.

Цікаве та корисне положення міститься в публікації відомих світових експертів Франца Мессерлі та Шпірала Бангалора 2025 року, що пропонує лікарю перед призначенням препаратів, що зменшують ЧСС, поставити перед собою наступне питання: «Чи може мій пацієнт переносити ризик стійкого підвищення систолічного центрального артеріального тиску на

10 мм рт. ст., коли я намагаюся знизити частоту серцевих скорочень на 10 уд./хв?» [12].

Щодо призначення ББ у контексті вищезазначеної проблеми небіволол може мати певні переваги, як особливий ББ, який за рахунок NO-опосередкованої вазодилатаційної дії приводить до більш помірного зниження ЧСС, порівняно з бісопрололом і метопрололом. У дослідженні BENEFIT-KOREA, в якому брали участь 3011 пацієнтів з АГ, що отримували небіволол як моно- або додаткову терапію протягом 24 тижнів, продемонстрована здатність препарату знижувати ЧСС залежно від вихідного рівня [13]. Значне зниження ЧСС, порівняно з вихідним рівнем, спостерігалось при застосуванні небівололу через 12 та 24 тижні у пацієнтів з вихідною ЧСС 70–79 та \geq 80 уд./хв (в обох випадках $P<0,001$); максимальне зниження ЧСС від вихідного рівня спостерігалось в учасників з вихідною ЧСС \geq 80 уд./хв. У групі пацієнтів з ЧСС $<$ 70 уд./хв (середнє значення 64,5 уд./хв) зниження було статистично незначущим і складало близько 1 уд./хв. Вважається, що саме NO-модульовальна дія приводить до більш помірного зниження ЧСС. Вазодилатація приводить до зменшення післянавантаження і навіть до легкого рефлекторного збільшення симпатичного тону, що забезпечує менший ризик брадикардії. Цей особливий механізм дії, можливо, пояснює й результати щойно оприлюдненого в січні цього року ретроспективного когортного дослідження 99 902 пацієнтів з АГ без серцевої недостатності (третина мала іншу супутню серцево-судинну патологію, переважно ІХС), що продемонструвало достовірно нижчий ризик смертності від усіх причин (-27 %) та серйозних несприятливих серцево-судинних подій при застосуванні небівололу, порівняно з карведилолом, бісопрололом та іншими ББ [14].

Висновки

- Цільовий показник ЧСС у пацієнтів зі стабільною хронічною ІХС на сьогодні не визначений.
- Згідно з результатами останнього мета-аналізу, орієнтація на ЧСС 65–70 уд./хв для всіх порогів ЧСС вище 70 уд./хв видається доцільною у більшості кардіологічних пацієнтів.
- Безпека зниження ЧСС при хронічній ІХС $<$ 65 уд./хв не доведена.
- Вазодилатаційний ББ небіволол має переваги в терапії АГ перед звичайними β 1-селективними препаратами та карведилолом.

Додаткова інформація. Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

Список використаної літератури

1. ESC Scientific Document Group. 2024 ESC Guidelines for the management of chronic coronary syndromes // Eur Heart J. – 2024. – Vol. 45 (36). – P. 3415–3537. DOI: 10.1093/eurheartj/ehae177.
2. Heart-rate profile during exercise as a predictor of sudden death / X. Jouven [et al.] // N Engl J Med. – 2005. – Vol. 352(19). – P. 1951–1958.
3. Long-term beta blockers for stable angina: systematic review and meta-analysis / Shu de F. [et al.] // Eur J Prev Cardiol. – 2012. – Vol. 19 (3). – P. 330–341.
4. Peer Review Committee Members. 2023 AHA/ACC/ACCP/ASPC/NLA/PCNA Guideline for the Management of Patients With Chronic Coronary Disease: A Report of the American Heart Association/American College of Cardiology Joint

- Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. – 2023. – Vol. 148 (9). – P. e9–e119.
5. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure / ESC Scientific Document Group // *Eur Heart J*. – 2021. – Vol. 42 (36). – P. 3599–3726.
 6. 2024 ESC Guidelines for the management of elevated blood pressure and hypertension / ESC Scientific Document Group // *Eur Heart J*. – 2024. – Vol. 45 (38). – P. 3912–4018.
 7. SHIFT Investigators. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study // *Lancet*. – 2010. – Vol. 376 (9744). – P. 875–885.
 8. 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 / Beautiful Study Group; Ferrari R. [et al.] // *Cardiology*. – 2008. – Vol. 110 (4). – P. 271–282.
 9. SIGNIFY Investigators. Ivabradine in stable coronary artery disease without clinical heart failure / K. Fox [et al.] // *N Engl J Med*. – 2014. – Vol. 371 (12). – P. 1091–1099.
 10. Impact of resting heart rate on outcomes in hypertensive patients with coronary artery disease: findings from the INternational VErapamil-SR/trandolapril Study (INVEST) / R. Kolloch [et al.] // *Eur Heart J*. – 2008. – Vol. 29 (10). – P. 1327–1334.
 11. Heart rate-lowering drugs and outcomes in hypertension and/or cardiovascular disease: a meta-analysis / E. Sanidas [et al.] // *Eur Heart J*. – 2025. – Vol. 46(27). – P. 2657–2669.
 12. Messerli F. H. The double-edged sword of heart rate lowering in cardiovascular disease / F. H. Messerli, L. Hofstetter, S. Bangalore // *Eur Heart J*. – 2025. – Vol. 46 (27). – P. 2670–2672.
 13. Posttreatment pulse rate reduction and not baseline pulse rate as an indicator of blood pressure response to nebivolol: a subanalysis from the real-world BENEFIT-KOREA study / J. Shin [et al.] // *Clin Hypertens*. – 2025. – Vol. 31. – P. e8. DOI: 10.5646/ch.2025.31.e8.
 14. Comparative Effectiveness and Outcomes of Nebivolol Versus Other Beta Blockers in Patients With Hypertension: A Multicenter Cohort Study / Yu-Cheng Chang [et al.] // *J Am Heart Assoc*. – 2026. – Vol. 15. – P. e044910

Summary

Target heart rate in patients with chronic coronary syndromes – open questions

P. O. Lazarev

O. O. Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

The article discusses the problem of determining the target heart rate (HR) in patients with chronic coronary syndromes. The current European and American recommendations, as well as the results of randomized trials and meta-analyses on the feasibility of pharmacological heart rate reduction, are analyzed. It is shown that the current recommendations do not have a sufficient evidence base to establish a clear target limit in patients with stable ischemic heart disease without heart failure. Data from large studies indicate the possible risks of excessive bradycardia. The advantages of nebivolol as a vasodilating beta-blocker with a moderate effect on heart rate and a favorable safety profile in arterial hypertension are separately discussed.

Keywords: chronic coronary syndromes, coronary heart disease, heart rate, beta-blockers, nebivolol, ivabradine, arterial hypertension, pharmacotherapy, cardiovascular risk