

# Рисков фактор ли е сърдечната честота в общата популация?

Проф. Габриел Хабиб

Медицински колеж "Бейлър", Хюстън, САЩ

Сърдечната честота е независим рисков фактор по отношение сърдечно-съдовата заболяемост. Не може да бъде пренебрегнато наличието на клинични и статистически значими корелационни зависимости между сърдечната честота и клиничното развитие на заболяването, както в общата популация, така и при възрастни и пациенти с хипертония. Множество факти подкрепят хипотезата за значимостта на сърдечната честота, с която се обясняват благоприятните кардиопротективни ефекти на понижаващите сърдечната честота медикаменти - бета-блокери и калциеви антагонисти, и невъзможността за понижаване на сърдечната честота след миокарден инфаркт при приложение на калциеви блокери. По-задълбочените познания в тази област могат да подпомогнат откриването на пациенти с изключително висок

риск за развитие на сърдечно-съдово заболяване и назначаването на терапия, целяща понижаване на сърдечната честота.

Нивото на кислородна консумация на миокарда се определя основно от сърдечната честота. По такъв начин понижаването на сърдечната честота води до повишаване на исхемичния праг, редуцира клиничните манифестации на исхемичната болест на сърцето и може да подобри характеристиките на сърдечната дейност. Съвременни клинични проучвания допускат ролята на сърдечната честота като рисков фактор в общата популация и прогностичен фактор при пациентите, страдащи от сърдечно-съдово заболяване. Този факт е с особена важност, тъй като голям брой медикаменти, модулиращи сърдечната честота (бета - блокери, калциеви антагонисти), повлияват по различен начин клиничния изход от заболяване-

то. Тези данни са в основата на интересната хипотеза, че понижението на сърдечната честота е желаната цел на сърдечно-съдовата терапия.

## Данни, определящи сърдечната честота като рисков фактор в общата популация

Данни в подкрепа на факта, че сърдечната честота е рисков фактор в общата популация, се получават от нарастващия брой обширни епидемиологични обсервационни проучвания, публикувани през последните две десетилетия. Епидемиологичните изследвания оценяват ролята на сърдечната честота като независим рисков фактор по отношение както на общата, така и на сърдечно-съдовата и/или коронарната смъртност. Обобщените резултати от тези изследвания са представени в табл.1. Участници в изследванията са над 160 000 видимо здрави мъже и жени, в широк възрастов диапазон (от

| Епидемиологично проучване                                | начало (год.) | брой участници | пол/възраст  | проследяване | публикация (год.) |
|--|---------------|----------------|--------------|--------------|-------------------|
| Chicago Western Electric                                 | 1957          | 1899           | М/40-55      | 17           | 1980              |
| Chicago Peoples Gas                                      | 1958          | 1233           | М/40-59      | 15           | 1980              |
| Chicago Heart Association Detection Project in Industry  | 1973          | 5784           | М45-69       | 5            | 1980              |
| Framingham Heart Study                                   | 1948          | 5070           | 35-94        | 36           | 1985, 1987        |
| Multifactor Primary Prevention Trial in Goteborg, Sweden | 1970          | 10 004         | М/45-55      | 12           | 1986              |
| National Health Examination Survey (HES)                 | 1959-1962     | 6672           | 18-79        | 26           | 1988              |
| NHANES I Epidemiologic Follow-up Study (NHEFS)           | 1971-1975     | 5595           | 25-74        | 10           | 1991              |
| British Regional Heart Study                             | 1984          | 7735           | М/40-59      | 8            | 1993              |
| Robert Koch Institute, Berlin                            | 1984          | 4756           | 40-80        | 12           | 1997              |
| Chicago Heart Association Detection Project in Industry  | 1970          | 33 781         | 18-79        | 22           | 1999              |
| Centre d'Investigations Preventives (IPC) in France      | 1974          | 19 386         | 40-69        | 20           | 2000              |
| Israeli Male Industrial Employee Study                   | 1991          | 3527           | М            | 8            | 2000              |
| Finnish Public Health Institute in Helsinki              | 1991          | 10 717         | 30-59        | 23           | 2000              |
| общо   |               |                | 116 159 лица |              |                   |

Табл. 1. Епидемиологични изследвания, оценяващи ролята на сърдечната честота като рисков фактор за възникване на сърдечно-съдово заболяване в общата популация.

18 до 80 години), без данни за сърдечно-съдово заболяване, наблюдавани в следващите 5 до 36 години. Големият брой на изследваните лица, принадлежащи към различни популации, потвърждава достоверността на получените резултати по отношение на общата човешка популация.

При тези и други изследвания бе доказано, че процентът на общата смъртност (вкл. сърдечно-съдовата смъртност) нараства с нарастване на сърдечната честота в състояние на покой или когато надвишава 84, 90 или 100 удара за минута. Смъртността бе логично свързана с повишената сърдечна честота, независимо от пола или етническата принадлежност. **Бе установено трикратно повишение на риска при пациенти със сърдечна честота в границите 90-99 удара в минута в сравнение с пациенти със сърдечна честота <60 удара в минута.** Смята се, че повишената смъртност се определя преди всичко от повишения риск при заболявания на коронарните съдове. Сърдечната честота в покой е свързана с повишен риск от възникване на фатална или нефатална манифестация на коронарното заболяване. Сигнификантното дву- и трикратно нарастване на общата и сърдечно-съдовата смъртност за 12-годишен период, съпроводено с повишение на сърдечната честота в състояние на покой от <60 до >100, е представено от едно от най-обширните епидемиологични проучвания - Swedish Multifactor Primary Prevention (фиг. 1).

Три епидемиологични проучвания, проведени в Чикаго - Chicago Western Electric, Chicago People's Gas и Chicago Association Detection Project in Industry, започнаха през 1950 г., а резултатите от тях бяха публикувани две десетилетия по-късно. Това бяха първите проучвания, които потвърдиха съществуващата зависимост между сърдечната често-

та и общата смъртност и настъпването на внезапна смърт. Подобна зависимост между сърдечната честота и настъпването на внезапна смърт е установена и от Фрамингамското проучване (Framingham Heart Study) и Британското регионално сърдечно проучване (British Regional Heart Study). В последното проучване се съобщават данни за пет- до шесткратно повишение на риска за настъпване на внезапна смърт при мъже и двукратно при жени при сърдечна честота, надвишаваща 88 или 90 удара в минута в сравнение с лица със сърдечна честота, по-ниска от 65 или 60 удара в минута.

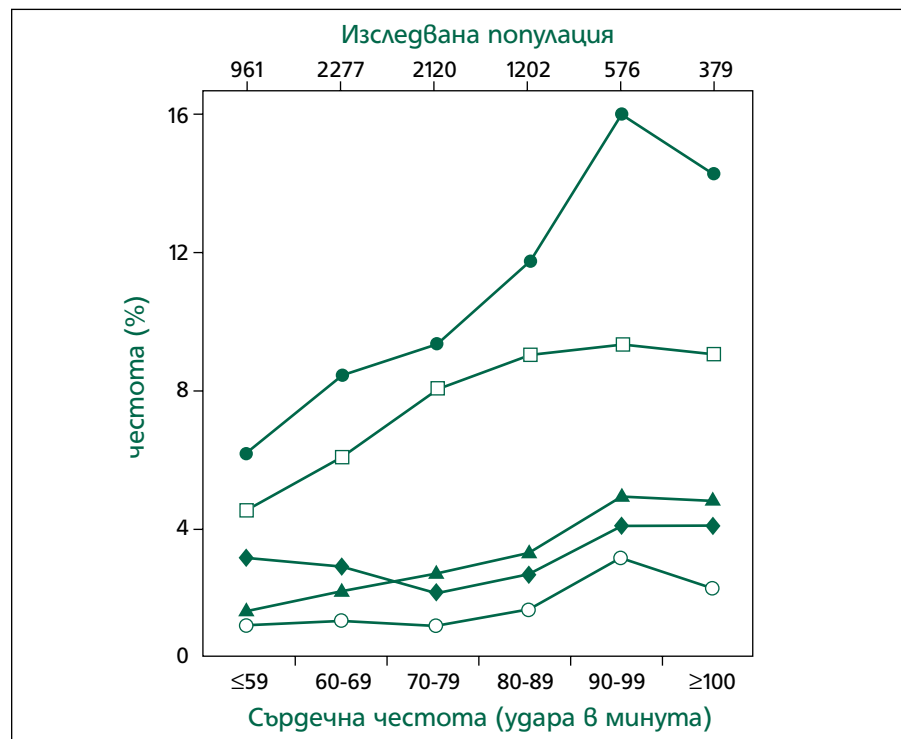
**Повишената сърдечна честота е свързана с повишен риск от настъпване на смърт. Бе установено сигнификантно клинично нарастване на смъртността и удвояване на риска с повишаване на сърдечната честота с 40 удара в минута.** След оценката

на всеки от познатите рискови фактори - възраст, кръвно налягане, пол, раса, наличие на захарен диабет, серумно липидно ниво, индекс на телесната маса, сърдечната честота се очертава като сигнификантно предикативен фактор относно повишения риск от настъпване на смърт при всички изследвания.

След като презгледяхме данните, подкрепящи ролята на повишената сърдечна честота като рисков фактор в общата популация, ще обърнем специално внимание на две големи субпопулации - субпопулацията на възрастните и субпопулацията на страдащите от хипертония.

### Може ли сърдечната честота да бъде определена като важен прогностичен фактор при възрастните хора?

При възрастните хора рискът от възникване на нов корона-



Фиг. 1. Обща и причинно-специфична смъртност и сърдечна честота в общата популация. ●=обща смъртност, □=коронарна смъртност, ◆=смъртност по други причини, ▲=злокачествено заболяване, ○=мозъчен инсулт. Общата смъртност е дву- до трикратно повишена при хора със сърдечна честота >90 удара в минута в сравнение със сърдечна честота <60 удара в минута. Коронарната смъртност е двукратно по-голяма при сърдечна честота >90 удара в минута, сравнена със смъртността при сърдечна честота <60 удара в минута.

рен инцидент - остър миокарден инфаркт или внезапна сърдечна смърт, се повишава с 14% с повишението на сърдечната честота с всеки 5 удара за минута, дори след елиминиране на други рискови фактори. Този факт има важно практическо значение, тъй като субпопулацията на възрастното население нараства диспропорционално спрямо нарастването на другите субпопулации в общата американска популация. Епидемиологичното изследване Сърдечно-съдово проучване в старческа възраст (Cardiovascular Study in the Elderly) е поставило за своя цел оценяването на независимия принос на сърдечната честота към повишението на риска за настъпване на смърт. Участници в изследването са 1938 мъже и жени на възраст над 65 години. Смъртността била сигнификантно повишена при мъжете с най-висока сърдечна честота (относителен риск 1.55). След оценката на възрастта, индекса на телесната маса, повишеното кръвно налягане, наличието на захарен диабет, ангина или преживян миокарден инфаркт, серумно ниво на липидите, тютюнопушене, прием на алкохол и др. фактори, относителният риск за възникване на сърдечно-съдова смърт при мъжете бил изчислен на 1.38 (95% интервал за сигурност, 0.94-2.03) при максималната стойност за сърдечната честота и 0.82 (95% интервал за сигурност, 0.52-1.28) за минималната стойност на сърдечната честота. Мултивариационният регресионен анализ показва, че сърдечната честота ( $p < 0.001$ ) е най-мощният предиктор на сърдечно-съдовата смърт, следван от възрастта ( $p < 0.001$ ), съпътстващото заболяване на коронарните артерии ( $p < 0.001$ ), клинично манифестираната сърдечна недостатъчност ( $p = 0.001$ ), захарния диабет ( $p = 0.001$ ), хипертонията ( $p = 0.02$ ) и серумните нива на триглицеридите ( $p = 0.04$ ). Следователно, сърдечната често-

та е мощен и независим предиктор на сърдечно-съдовата смърт при възрастни, независимо от наличието на други коронарни рискови фактори.

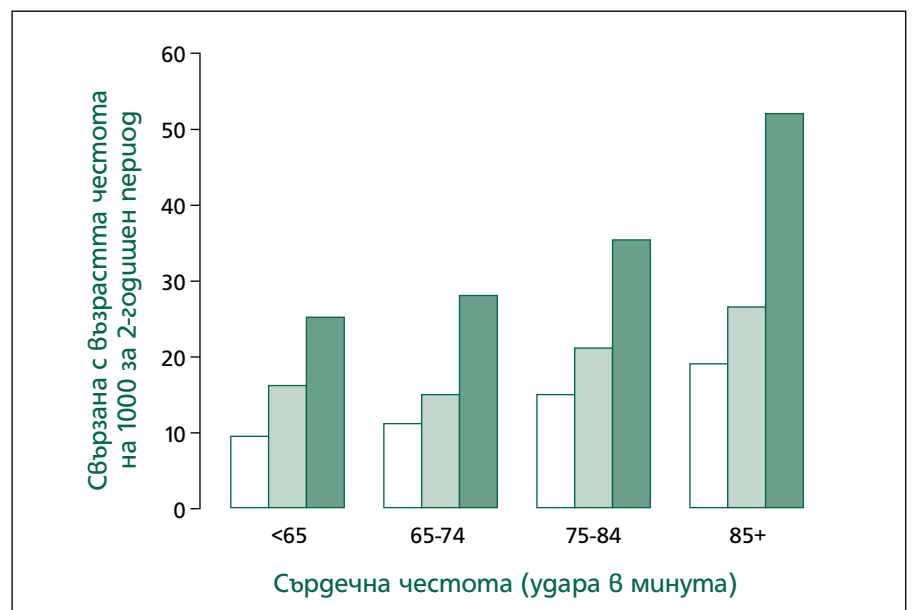
### Може ли сърдечната честота да бъде определена като важен прогностичен фактор при пациенти, страдащи от хипертония?

Друга субпопулация с важно значение е тази на пациентите, страдащи от хипертония. Тя заема около 20% от общата популация и се характеризира със съществено по-висок риск от развитие на сърдечно-съдово заболяване в сравнение с общата популация. Във Фрамингамското проучване са взели участие 4530 пациенти с нелекувана хипертония на възраст между 35 и 74 години, чиято сърдечна честота била сигнификантно предиктивна за възникване на обща, сърдечно-съдова и коронарна смърт. Повишената обща, сърдечно-съдова и коронарна смъртност при повишение на сър-

дечната честота на покой при пациенти-хипертоници е илюстрирана схематично на фиг. 2.

Резултатите от Фрамингамското проучване, както и резултатите от други епидемиологични проучвания, доказват зависимостта между сърдечната честота и систолното и диастолното кръвно налягане при хора. Сърдечната честота при покой е по-висока при пациентите с хипертония спрямо нормотензивни пациенти на същата възраст. Би ли могла зависимостта между сърдечната честота и сърдечно-съдовата и коронарната смъртност да бъде отгадена само на по-голямата вероятност за развитие на хипертония при пациентите с тахикардия?

Този важен въпрос е подробно проучен в поне осем обширни епидемиологични изследвания, публикувани между 1993 и 1999 г., в които са били включени около 172 000 пациенти (от които около 129 000 - нормотензивни и около 43 000 - с хипертония). Тези, както и други обширни епидемиологични проучвания, ясно



Фиг. 2. Възрастово обусловена двугодишна смъртност при мъже-хипертоници от Фрамингамското проучване. Общата смъртност (тъмно зелена колона), както и коронарната (бяла колона) и сърдечно-съдовата смъртност (светло-зелена колона) се повишават с увеличаване на сърдечната честота. Вероятността за възникване на смърт през следващите 36 години е 2 пъти по-голяма при лицата със сърдечна честота над 89 удара/мин при включване в проучването в сравнение с лицата със сърдечна честота под 65 удара/мин.



и окончателно потвърдиха независимостта на сърдечната честота като сърдечно-съдов рисков фактор, след оценка на влиянието на множество други известни коронарни рискове, предимно на възрастта и кръвното налягане. Според множество епидемиологични проучвания високата сърдечна честота е маркер за повишението на общия сърдечно-съдов рисков профил (вкл. хипертония, повишено липидно серумно ниво, затлъстяване, захарен диабет и др.) (табл. 3). След отчитане влиянието на всички познати рискови фактори, се отчете статистически и клинично сигнификантна зависимост между сърдечната честота и сърдечно-съдовата и общата смъртност.

### Защо сърдечната честота е рисков фактор в общата популация?

Честотата, с която сърцето се съкращава, може да повлияе директно или индиректно неговите функции. Понижението на сърдечната честота може да доведе до следните значими директни ефекти:

#### ПОНИЖЕНИЕ НА КИСЛОРОДНИТЕ НУЖДИ НА МИОКАРДА

Сърдечната честота е основен фактор, определящ кислородната консумация на миокарда. Сърдечната честота е най-лесно измеримият и един от най-бързо променящите се фактори, опре-

делящи нивото на кислородната консумация. При константно състояние на другите фактори, повлияващи кислородната консумация (кръвно налягане, обем на камерите, дебелина на сърдечните стени, миокардна контрактилност), понижена сърдечна честота самостоятелно може да повиши исхемичния праг.

#### ПОДОБРЕНИЕ НА КОРОНАРНИЯ КРЪВОТОК ЧРЕЗ УДЪЛЖАВАНЕ НА ВРЕМЕТО НА ДИАСТОЛНО ПЪЛНЕНЕ

Времето на диастолно пълнене се удължава относително спрямо продължителността на сърдечния цикъл с понижението на сърдечната честота. Тъй като коронарния кръвоток се осъществява изключително по време на камерната диастола, удълженото време на пълнене има за резултат и увеличение на коронарния кръвоток. По такъв начин, дори и при отсъствие на атеросклеротични изменения на коронарните съдове, значителното повишение на сърдечната честота може да доведе до възникване на миокардна исхемия. От голямо клинично значение е този феномен при пациенти с продължителна хипертония и възрастни пациенти, при които е повишена вероятността за развитие на компенсаторна левокамерна хипертрофия. При наличие на левокамерна хипертрофия, при което са повишени и кислородните нужди, удължаването на диастолното време

на пълнене може да окаже дори още по-неблагоприятен ефект по отношение на баланса между необходимост и набавка на кислород за миокарда.

#### ПОВИШЕНИЕ НА ПРАГА НА КАМЕРНО МЪЖДЕНЕ

Експериментално е установено, че лигирането на коронарна артерия може да предизвика камерно мъждане и внезапна ритъмна смърт. Редуцирането на сърдечната честота чрез прилагане на бета-блокери (предшествашо експерименталното лигиране на артерията) предотвратява възникването на камерно мъждане. По-рядко се наблюдават камерни тахикардии при хора с остър миокарден инфаркт, приемащи бета-блокери. Ранната бета - адренергична блокада намалява вероятността от развитие на камерно мъждане както при животни, така и при хора и това може да бъде обяснението на благоприятния ефект, който бета-блокерите оказват при пациенти с миокарден инфаркт. Furberg и сътр. съобщават за по-голямо намаление на смъртността при прилагане на бета-блокери при пациенти с миокарден инфаркт с камерно мъждане или тахикардия спрямо такива с неусложнен миокарден инфаркт. Това наблюдение, свързано с понижена честота на възникване на камерни тахикардии при приложение на бета-блокери, поне отчасти, обяснява благоприятния ефект, който бета-блокерите оказват по отношение намаляването на смъртността от миокарден инфаркт. Така може да бъде обяснен и повишеният риск, свързан с високата сърдечна честота, и благоприятните ефекти на бета-блокерите във връзка с редуцирането ѝ при пациенти с клинично доказан миокарден инфаркт. Това може да бъде обяснението и за повишения риск от възникване на внезапна сърдечна смърт, свързана с повишена сърдечна честота при пациенти с хипертония и при възрастни па-

| Епидемиологично проучване                            | брой участници | хипертоници   | год. на публ. |
|--|----------------|---|---------------|
| Framingham Heart Study                               | 4530           | NT  | 1993          |
| British Deartment Of Publick Helth                   | 7735           | NT  | 1994          |
| Univercity of Pavia, Italy                           | 8811           | 8115 NT<br>696 HT                                   | 1997          |
| Finnish National Public Health Institute in Helsinki | 3386           | NT  | 1997          |
| Centre d'Investigations Preventives (IPC) in France  | 100 000        | NT  | 1999          |
| Italian TensioPulse Study                            | 38 145         | HT  | 1999          |
| Toulouse France Study                                | 1175           | NT  | 1999          |
| Belgian Nationwide Survey                            | 9177           | NT  | 1999          |
| <b>Общо</b>  | <b>129 588</b> | <b>нормотензивни (NT) и 43 371 хипертоници (HT)</b> |               |

Таблица 3. Епидемиологични проучвания, анализиращи връзката между сърдечната честота и артериалното налягане при хипертоници и нормотоници.

циенти с клинически неразпознат - т.нар. тих - миокарден инфаркт.

#### АНТИАТЕРОГЕННИ ЕФЕКТИ

Сърдечната честота може да бъде важен фактор в патогенезата на коронарната атеросклероза. При експериментални условия е доказан директният антиатерогенен ефект на спонтанно или медикаментозно понижена сърдечна честота.

- **Коронарните атеросклеротични лезии при примати с ниска сърдечна честота са около три пъти по-малки по обем спрямо атеросклеротичните лезии при примати с висока сърдечна честота при близки стойности на кръвното налягане, серумните липиди и телесното тегло.**
- **Атеросклеротичните артериални лезии при маймуни с ниска сърдечна честота, подложени на диета с високо съдържание на наситени мастни киселини, са по-малки по обем от атеросклеротичните лезии при индивиди с висока сърдечна честота.**
- **Понижението на сърдечната честота с пропранолол при примати е свързано с редуциране на прогресията на атеросклерозата, независимо от липидните нива.**

Подобна зависимост между сърдечната честота и тежестта на коронарния атеросклеротичен процес се наблюдава и при млади пациенти, преживели миокарден инфаркт. Точният механизъм на този антиатерогенен ефект, свързан с понижението на сърдечната честота, не е известен. Преполога се, че

промените в сърдечната честота могат да предизвикат промени в скоростта и направлението на кръвния ток, които, от своя страна, да повлияят патогенетичния механизъм на атеросклерозата. Сърдечната честота може и индиректно да повлияе функцията на сърцето.

#### ПОНИЖЕНА ФИЗИЧЕСКА РАБОТОСПОСОБНОСТ И ВЛОШЕНО ЗДРАВΟΣЛОВНО СЪСТОЯНИЕ

Високата сърдечна честота може да бъде показател за понижена физическа работоспособност и общо влошено здравословно състояние. Добре известно е, че понижена физическа работоспособност е свързана с повишен сърдечно-съдов и коронарен риск. Сърдечната честота в покой е повишена при лица с намалена физическа активност и инвалиди.

#### ДИСФУНКЦИИ НА ВЕГЕТАТИВНАТА НЕРВНА СИСТЕМА

Високата сърдечна честота при покой може да бъде причина за повишената активност на симпатиковата нервна система и/или понижена парасимпатикова активност. При експериментални условия е доказано, че тези условия способстват за понижено на фибрилационния праг на камерите и могат да медикират ефектите на сърдечната честота по отношение на сърдечно-съдовата заболяемост и смъртност.

#### Заклучение

Не може да бъде пренебрегнато наличието на клинически и статистически значими ко-

релационни зависимости между сърдечната честота и клиничното развитие на заболяването, както в общата популация, така и при възрастни и пациенти с хипертония. Повече от 20 обширни епидемиологични проучвания, включващи над 288 000 пациенти, публикувани през последните две десетилетия, доказват важната роля на сърдечната честота като рисков фактор за възникване на сърдечно-съдова смъртност, независимо от влиянието на други, добре известни рискови фактори. Особен интерес представляват дивергентните ефекти на медикаментите, понижаващи сърдечната честота - бета-блокери, които редуцират сърдечно-съдовата смъртност при пациентите, преживели миокарден инфаркт, и калциевите антагонисти, които не понижават сърдечната честота и повишават смъртността при тези пациенти. По-задълбочените познания в тази област могат да подпомогнат откриването на пациенти с изключително висок риск за развитие на сърдечно-съдово заболяване и назначаването на специфична терапия, целяща понижаване на сърдечната честота - този нов, лесно измерим сърдечно-съдов рисков фактор. В близко бъдеще в проспективни контролирани клинични изследвания факторът сърдечна честота трябва да бъде определен като първична цел на медикаментозната терапия при пациенти със сърдечно-съдово заболяване или с риск за развитие на такава.

**Превод:** Мая Живкова