

# Висока сърдечна честота при коронарна болест на сърцето

Проф. Паоло Палатини

Катедра по клинична и експериментална медицина, Университет на Падуа, Падуа, Италия

През последните няколко години все повече се затвърждава становището, че хипертонията е комплексен синдром, при който повишеното кръвно налягане е само един аспект от констелацията на лежащите в основата му патофизиологични механизми. Така например интерес буди наблюдението, че **при пациентите, страдащи от хипертония, често се наблюдават и тахикардия, повишено телесно тегло, нарушения в коагулационните механизми, инсулинова резистентност и други метаболитни дисфункции. Обратно, повишената сърдечна честота е един от най-важните рискови фактори за развитие на хипертония и атеросклероза и за неблагоприятен изход от някои сърдечно-съдови заболявания - коронарна болест, миокарден инфаркт, инсулт.**

Днес се приема, че в някои случаи коронарната смъртност при хипертоници не е директен резултат от повишеното кръвно налягане, а се дължи на съчетание от повишено кръвно налягане и други рискови фактори за развитие на атеросклероза. Това обяснява и по-слабото повлияване на честотата на коронарните инциденти при лечение с антихипертензивни медикаменти спрямо очакваното. Въпреки че отгавна е известна асоциацията на хипертонията с групи рискови фактори, причините за такова групиране на факторите при пациенти с хипертония не са добре изяснени. Освен това не е известно дали новите класове медикаменти - ACE-инхибитори, ангиотензин II-рецепторни антагонисти, калциеви антагонисти, подобряват прогнозата за хипертензивните пациенти в по-голяма степен спрямо старите класове медикаменти. Възможно е специфични класове медикаменти, които оказват влияние върху някои компоненти на комплексния рисков фактор за развитие на атеросклероза, да проявяват по-благоприятни ефекти при подгрупи от хипертензивни пациенти, при които е налице съответния рисков фактор.

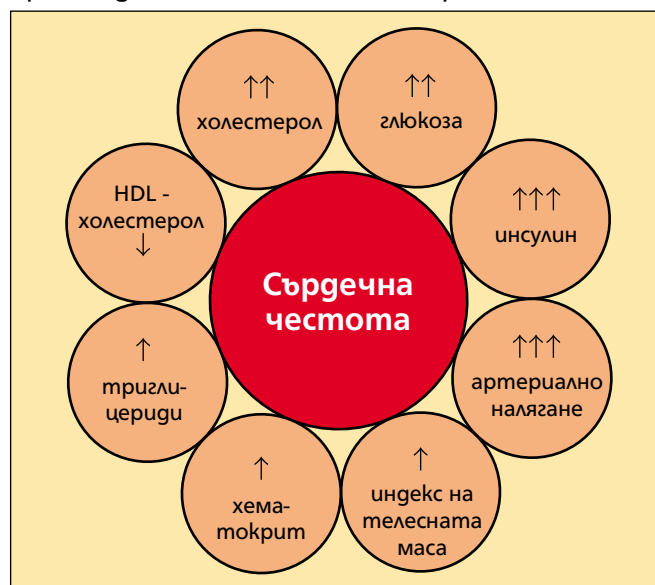
Цел на настоящата статия е да разкрие взаимовръзките между хипертонията и тахикардията и другите метаболитни дисфункции, а така също и да предложи няколко хипотези за възможните механизми, които определят асоциацията на тези рискови фактори. Предлагат се също и

няколко подхода за лечение на пациенти с хипертония, асоциирана с тахикардия.

## Зависимост между сърдечната честота и сърдечно-съдовите заболявания

В множество проучвания е установено, че високата сърдечна честота вероятно е свързана със сърдечно-съдовата заболеваемост и смъртност и е фактор, независим от останалите рискови фактори за развитие на атеросклероза. Такава зависимост е наблюдавана в общата популация, в субпопулациите на възрастните, на хипертониците и на пациентите с миокарден инфаркт. Влиянието на сърдечната честота като фактор, благоприятстващ развитието на хипертония, атеросклероза и сърдечно-съдова заболеваемост, се проявява по различен начин при двата пола.

В няколко проучвания бе демонстрирано, че при млади пациенти с лека хипертония често се

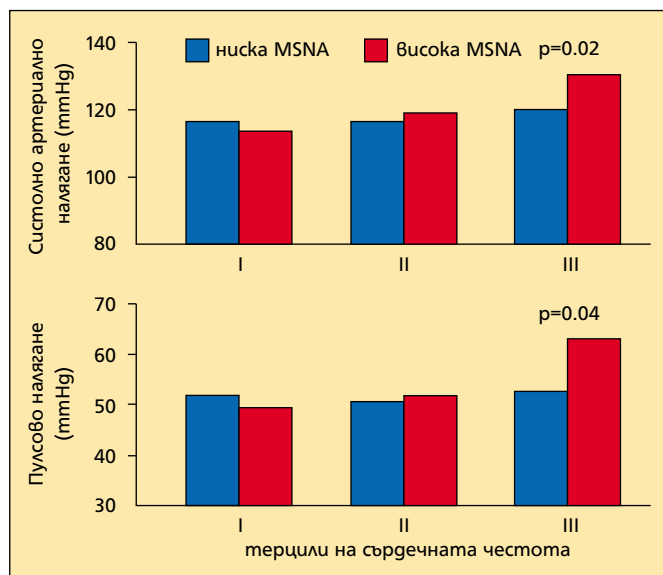


Фиг. 1. Взаимовръзка между сърдечната честота и други рискови фактори за развитие на атеросклероза. В повечето епидемиологични проучвания е установена връзка между сърдечната честота и посочените на фигурата рискови фактори. Броят на изобразените стрелки е в зависимост от степента на асоциация. (Palatini, Julius, 1997)

наблюдава висока сърдечна честота и повишен сърдечен дебит. Както бе споменато по-горе, при повечето епидемиологични проучвания се установява сигнификантна корелация между сърдечната честота от една страна и кръвното налягане и другите рискови фактори - от друга (фиг. 1), а така също и ролята на сърдечната честота като мощен, независим прогностичен белег за развитие на хипертония.

По-нови резултати, получени от Narkiewicz et Somers, са в съответствие с нашите. Авторите изследвали 120 здрави млади мъже и 48 жени, разпределени в три групи според сърдечната честота и активността на мускулните симпатикови неврони. Стойностите за систолното, диастолното и пулсовото налягане показват сигнификантни различия при мъжете от трите групи, като най-високи са в групата с най-високи стойности за сърдечната честота (фиг. 2). От тези данни може да се заключи, че връзка между симпатиковата невронна активност и нивото на кръвното налягане се установява само в групата с най-висока сърдечна честота и тя се отнася изключително до мъжките индивиди.

От резултатите може да се допусне, че специално при мъжете, сърдечната честота се регулира от мегафенен фактор и според нас този мегафенен фактор е повишената симпатикова активност. От тази гледна точка, **тахикардията е първична проява на повишения симпатиков тонус**



Фиг. 2. Систолно и пулсово кръвно налягане при 120 мъже, разпределени в групи според стойността на сърдечната честота и активността на симпатиковите мускулните нерви (MSNA). Във всяка група, обособена според сърдечната честота, индивидите са разпределени в две подгрупи в зависимост от това дали нивото на симпатиковата активност е под или над средното за групата. Сърдечната честота и симпатиковата активност са в правопрпорционална зависимост с нивото на систолното и пулсовото кръвно налягане. (Narkiewicz, Somers, 1999)

при мъжете, докато високата сърдечна честота при жените обикновено представлява екстремния пункт на нормалната крива на разпределение. В действителност, в повечето проучвания се установява, че степенята на тахикардия, прогностична по отношение на сърдечно-съдовата и общата смъртност, е по-ниска при жените спрямо мъжете, а в някои проучвания не е наблюдавана асоциация между сърдечната честота и сърдечно-съдовата смъртност. Изглежда, че високата сърдечна честота има малко прогностично значение за възникването на смърт от коронарно заболяване при женския пол.

Разнообразни са механизмите, по които симпатиковата свръхактивност може да предизвика инсулинова резистентност. При хора е доказано, че инфузията на адреналин води до възникване на остра инсулинова резистентност, която може да бъде повлияна с propranolol. **Инсулинова резистентност може да възникне и при хронична бета-адренергична стимулация**, което е доказано чрез пролонгирана инфузия на бета-адренергични агонисти при животни. Друг механизъм, по който може да възникне инсулинова резистентност, е **медираната посредством алфа-адренергични рецептори вазоконстрикция, при която кръвният поток и носените от него хранителни вещества се отклоняват от активно метаболизиращите глюкоза клетки в скелетните мускули**. Този ефект е характерен за индуцираната по симпатиков път вазоконстрикция и не може да бъде предизвикан при въвеждане на ангиотензин.

За обяснение на механизма на асоциацията между симпатиковата хиперактивност и хиперинсулинемията най-често се използват данни, получени от анализа на отделните популации, при което не винаги е лесно разграничаването на причини и ефекти. Неотдавна имахме благоприятната възможност да изследваме потомците на участниците в Tecumseh Blood Pressure Study. Получените данни са групирани в зависимост от сърдечния индекс на родителската популация. При родителите от групата с най-висок сърдечен индекс се наблюдавали повишени сърдечна честота, ударен обем, левокамерна фракция на скъсяване и плазмено ниво на адреналина спрямо другите групи. При потомците на индивидите с висок сърдечен индекс били установени по-голяма телесна маса, по-дебела кожна гънка, повишено съотношение талия/ханш, повишено диастолно кръвно налягане и плазмено инсулиново ниво в сравнение с потомците на родители с нисък сърдечен индекс (фиг. 3), а така също и по-голямо ускоряване на сърдечната дейност при стресова ситуация. Тези данни доказват, че хипердинамичната циркулация на родителя е важен предиктор за повишена телесна маса, абнормно разпределение на мастната тъкан, повишено кръвно налягане и хиперинсулинемия в потомството. Допуска се, че симпатиковата

свърхактивност, определяща хипердинамичната циркулация, е ключов фактор в развитието на затлъстяването и инсулиновата резистентност.

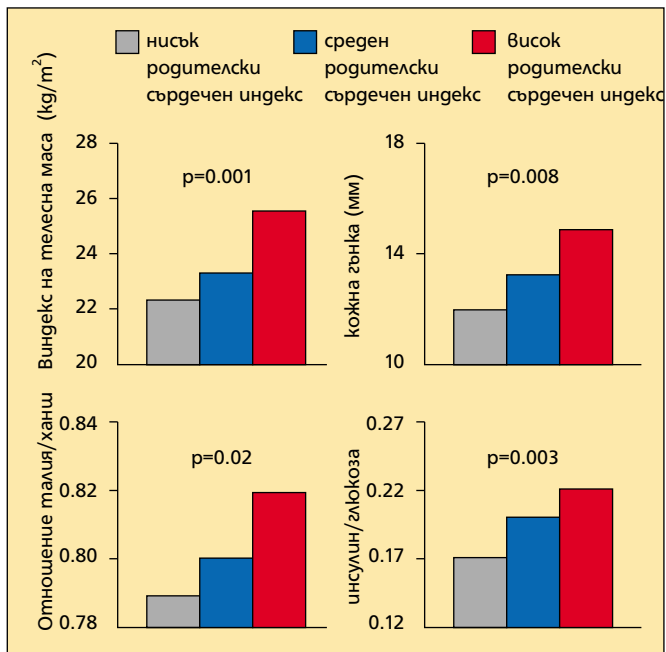
**Инсулиновата резистентност, асоциирана с повишена симпатикова активност, може да доведе до нарушения в липидния метаболизъм.** При хиперинсулинемия нараства синтезът на VLDL-холестерол в черния дроб, което обяснява високите нива на триглицеридите при пациенти с хиперинсулинемия. Факторите, повишаващи синтеза на VLDL, повишават и образуването на IDL и LDL в процеса на превръщането на VLDL в LDL. Много епидемиологични проучвания доказаха обратна зависимост между плазменото ниво на инсулина и HDL-холестерола както при индивиди със затлъстяване, така и при здрави лица.

**В няколко епидемиологични проучвания бе установена зависимост между високия хематокрит и повишеното кръвно налягане.** В популацията Tecumseh по-високите стойности на хематокрита бяха сигнификантно свързани с повишено кръвно налягане, отчетено при домашни, работни и клинични условия. Още повече, установена бе асоциацията на високия хематокрит с някои метаболитни фактори: наднормено тегло, дислипидемия, високи нива на инсулин и глюкоза. Документирани са няколко клинични случая, в които пациенти с

хипертония имат по-висок хематокрит в сравнение с нормотензивни пациенти, а е известно, че повишеният хематокрит е асоцииран с повишен сърдечно-съдов риск и усложнения на хипертонията. **Високият хематокрит при пациенти с хипертония, а така също и корелацията между повишения хематокрит и повишеното кръвно налягане в общата популация, могат да бъдат обяснени с механизма на повишения симпатиков тонус.** Tarazi et al. доказаха, че повишението на хематокрита е вторично, резултат от понижението на плазменния обем. **Високата симпатикова активност предизвиква посткапиларна вазоконстрикция, в резултат на което се повишава капилярното налягане и по такъв начин се благоприятства екстравазацията на течности от циркулацията.** Асоциацията на повишения хематокрит с негативна коронарна прогноза вероятно отразява повишения вискозитет на кръвта, който, от своя страна, благоприятства коронарната тромбоза.

**Предвид разгледаните патогенетични механизми може да се заключи, че повишената сърдечно-съдова смъртност при индивиди с тахикардия може да се отгледат на повишената симпатикова активност.** С други думи, високата сърдечна честота може да се смята за маркер на симпатикова свърхактивност. Тахикардията също може да се счита за реален патогенетичен рисков фактор. Директната връзка между сърдечната честота и атеросклеротичните лезии може да бъде обяснена чрез засилването на пулсиращия кръвоток и свързаните с него промени в посоката на напречния стрес. Повишеният артериален стрес, обусловен от високата сърдечна честота, също може да се дължи на повишеното средно кръвно налягане при пациенти с тахикардия. Средното кръвно налягане нараства прогресивно с нарастването на сърдечната честота до 140 удара в минута. Това се дължи на повишение на систолното време поради скъсяване на диастолното време. Наскоро бе доказано, че кмплайнсът и разтегливостта на каротидната артерия се понижават значително с прогресивното нарастване на сърдечната честота при пейсиране.

Ефектите на средните стойности на сърдечната честота и средното кръвно налягане (т. нар. хемодинамичен стрес) върху аортата са проучвани от Bassiouy et al при маймуни. Удивителна правопрпорционална зависимост бе установена между индекс на хемодинамичен стрес и максималната дебелина на атеросклеротичната лезия на аортата в инфрареналния ѝ участък и илиачните артерии при маймуни. Подобни резултати са получени и от Kaplan et al, които установили сигнификантна зависимост между естествено възникнали разлики в сърдечната честота и атеросклеротичните коронарни лезии при маймуни. Веере et al бяха първите автори, доказали, че забавянето на сърдечната честота чрез аблация на



Фиг. 3. Антропометрични променливи и отношение инсулин/глюкоза при 120 деца и млади индивиди от проучването Tecumseh Offspring Study, чиито родители са били изследвани с ехо-Доплер на 34-годишна възраст в предходното проучване Tecumseh Blood Pressure Study, групирани съответно родителския сърдечен индекс, възраст и пол. Родителският сърдечен индекс има значимо прогностично значение по отношение на степента на затлъстяване и инсулиновото ниво на потомците. За всяка от променливите бяха установени сигнификантни разлики за отделните групи. (Модифицирано по Palatini et al, 1999)

синоатриалния възел може да забави развитието на атеросклеротичните коронарни лезии при маймуни.

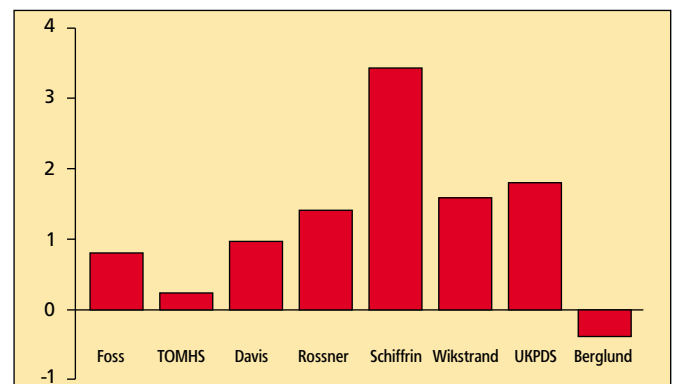
## Терапевтични насоки

Имайки предвид съществуващата асоциация между хипертонията, тахикардията, наднорменото тегло, инсулиновата резистентност и метаболитните дисфункции, очевидно е, че агресивната намеса, целяща промяна в начина на живот, би могла драматично да забави развитието на коронарното артериално заболяване и другите форми на атеросклеротичната болест при индивиди, страдащи от хипертония, придружена от допълнителни рискови фактори като затлъстяване или метаболитни нарушения. Намалената физическа активност и заседналият начин на живот са отдавна познати рискови фактори за развитието на затлъстяване, хипертония и диабет. Още повече, при индивиди със заседнал начин на живот се установява повишена сърдечна честота в сравнение с физически активни лица. По такъв начин регулярната физическа активност притежава значителни терапевтични ефекти, особено при пациенти с инсулинова резистентност. Доказано е, че при редовна физическа активност се понижават кръвното налягане, сърдечната честота и нивото на катехоламините, подобрява се гликемичният контрол и чувствителността към инсулин, понижават се нивата на VLDL и се ускорява загубата на телесно тегло. По тези причини терапията на пациенти, страдащи от хипертония, особено при наличие на затлъстяване или метаболитни нарушения, задължително започва с програма, включваща аеробни физически упражнения.

Изборът на първоначален медикамент е базиран на емпирична основа, освен ако няма данни, че даден медикамент може да има предимства пред друг при пациент с придружаващи заболявания. Медикаментите могат да повлияват по различен начин компонентите на коронарния риск и следователно стратегията на антихипертензивната терапия трябва да бъде съобразена с наличието едни или други рискови фактори. Някои от тези стратегии са вече проучени, въпреки че до този момент не съществуват комплексни проучвания, които да доказват по-големите предимства на новите антихипертензивни препарати. Докато очакваме резултатите от предстоящи проучвания, изглежда резонно да заключим, че бета-блокери и диуретиците не са сред предпочитаните медикаменти за лечение на пациенти с хипертония и нарушения в липидния метаболизъм, тъй като те могат да предизвикат повишение на нивата на тоталния холестерол, липопротеините с ниска плътност и триглицеридите. Наскоро бе доказано, че бета-блокерите могат да предизвикат значително повишение на телесното тегло (фиг. 4). Употребата на бета-блокери, особено на

препарати с вазодилатативни свойства, вероятно има своите показания при пациенти с миокарден инфаркт или сърдечна недостатъчност. Тези медикаменти имат благоприятни ефекти само при лечение на пациенти с хипертония и висока сърдечна честота или риск от възникване на камерна аритмия. Доказано е, че алфа-блокерите подобряват липидния профил при хипертензивни пациенти и по такъв начин биха могли да проявят потенциални благоприятни ефекти при пациенти с хипертония, асоциирана с хиперлипидемия. Въпреки това, не съществуват дългосрочни проучвания, доказващи поддържането на подобрените плазмени липидни нива при клинични условия, а предварителни резултати от проучването ALLH-AT хвърлят известно съмнение върху терапевтичната стратегия за използване на алфа-блокерите като медикамент на първи избор при пациенти с напреднала хипертония, придружена от множество допълнителни рискови фактори.

Ако приемем теорията, че симпатиковата свръхактивност е ключовият фактор в генезата на хипертонията и сумирането на множество други рискови фактори за развитие на сърдечно-съдово заболяване, може да се направи практическият извод, че медикаменти, които понижават кръвното налягане и сърдечната честота чрез понижаване на симпатиковата активност и блокиране на периферните симпатикови ефекти, могат да имат особено благоприятни ефекти. Антихипертензивните препарати с централно действие, които редуцират сърдечната честота посредством понижаване на симпатиковата активност на централната нервна система, притежават голям потенциал за лечение на хипертония, придружена с тахикардия. Известно е обаче, че повечето медикаменти притежават и неприемливи странични ефекти, които значително ограничават използването им. Препаратите, взаимодействащи с II-имидазолиновите рецептори в росто-вентролатералната област на про-



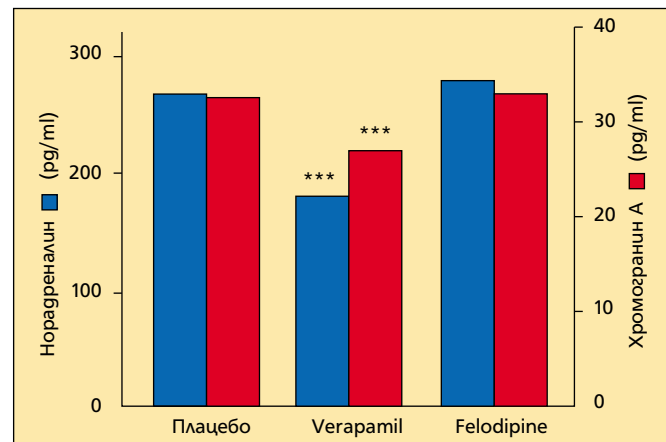
Фиг. 4. Промяна на телесното тегло при терапия с бета-блокери ( $n=3205$ ) в сравнение с контролна група ( $n=3843$ ) в осем проучвания, с период на проследяване от 6 месеца до 10 години. Под колоните са посочени имената на авторите на всяко от проучванията. (Модифицирано по Sharma et al, 2001)

дълговатия мозък, като moxonidine и rilmenidine, са по-добре поносими и могат да бъдат потенциално полезни при тези клинични условия.

Недихидропиридиновите калциеви антагонисти понижават сърдечната честота предимно чрез периферното си действие. Според нови данни фенилалкиламините понижават сърдечната честота чрез двойно действие: те притежават директен периферен ефект и централен ефект, дължащ се на понижаване на симпатиковата активност на нервната система. Доказано е, че verapamil преминава през кръвно-мозъчната бариера и може да се установи в цереброспиналната течност, откъдето може да се допусне, че препаратът може да притежава централно действие. В действителност, verapamil проявява антиадренергична активност, а при хронична употреба понижават нивата на адреналин, норадреналин, допамин и хромозгранин А; такива промени не са установени при felodipine (фиг. 5). Освен това verapamil понижават отговора на сърдечната честота и кръвното налягане към алфа-рецепторна блокада. Подобни резултати са наблюдавани неотдавна в проучването VAMPHYRE (Verapamil срещу Amlodipine при пациенти с лека до умерена хипертония по време на покой и при физическо натоварване). В това проучване се сравняват ефектите на verapamil SR и amlodipine при 144 пациенти, страдащи от хипертония. Както и в предходни проучвания, бе установено, че плазмените нива на норадреналин са по-високи при пациентите, приемащи дихидропиридинов калциев блокатор, спрямо пациентите, приемащи verapamil, както при покой, така и по време на стрес. Антиадренергичният ефект

на verapamil е допълнително оценен чрез анализ на данните за вариабилността на сърдечната честота. Наблюдавано е понижаване на отношението ниска честота/ висока честота, резултат от понижението на симпатиковата активност; това отношение е незначително повишено при amlodipine ( $p=0.001$  спрямо verapamil). Освен това било наблюдавано по-значимо повишаване на барорецепторната чувствителност при verapamil спрямо amlodipine. По такъв начин фенилалкиламините представляват атрактивна терапевтична възможност при лечение на пациенти, страдащи от хипертония, придружена от тахикардия.

Превод: Мая Живкова



Фиг. 5. Плазмени биохимични индекси на симпатиковата активност след хронично лечение с плацебо, verapamil и felodipine при 15 хипертензивни лица. Verapamil понижават нивата на норадреналин и хромозгранин А, докато felodipine не ги променя. \*\*\* $p<0.001$  спрямо плацебо. (Kailasam et al, 1995).

# ДРУЖЕСТВО НА КАРДИОЛОЗИТЕ В БЪЛГАРИЯ ОРГАНИЗИРА

VIII Национален конгрес по кардиология

III Национална конференция  
по детска кардиология и кардиохирургия

5 - 7 декември 2002 г. НДК - София

Заявки за участие може да изпращате на адрес: София 1000, ПК 829