


Ишемическая болезнь сердца и контроль частоты сердечных сокращений

А.А.Кириченко 

ГБОУ ДПО Российская медицинская академия последипломного образования Минздрава России. 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1

Неблагоприятное влияние высокой частоты сердечных сокращений (ЧСС) на течение ишемической болезни сердца (ИБС) хорошо известно. Высокая ЧСС может приводить к несоответствию между возросшей потребностью миокарда в кислороде и способностью к адекватному увеличению коронарного кровотока. Приведен обзор исследований, направленных на изучение возможности урежения ЧСС снижать количество приступов стенокардии у пациентов с ИБС, влиять на риск смерти и сердечно-сосудистых осложнений. Показано, что ограничение ЧСС при стенокардии улучшает самочувствие пациентов, переносимость ими физических нагрузок. Однако не все классы препаратов оказывают влияние на прогноз при ИБС.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, частота сердечных сокращений, стенокардия, прогноз.

 andrey.apollonovich@yandex.ru

Для цитирования: Кириченко А.А. Ишемическая болезнь сердца и контроль частоты сердечных сокращений. Consilium Medicum. 2015; 17 (5): 23–25.

Ischemic heart disease and heart rate monitoring

A.A.Kirichenko 

Russian Medical Academy of Postgraduate Education of the Ministry of Health of the Russian Federation. 125993, Russian Federation, Moscow, ul. Barrikadnaia, d. 2/1

The adverse effect of rapid heart rate (HR) at the course of ischemic heart disease (IHD) is well known. Rapid HR can lead to a mismatch between the increased oxygen needs of the myocardium and the ability to adequate increase in coronary blood flow. We showed the review of the studies concerning ivabradine, aimed at the exploring the opportunities of HR reduction, the reduction of angina pectoris attacks in patients with IHD, the influence on the risk of death and cardiovascular complications. We showed that the reduction of heart rate in patients with angina pectoris should improve patient state of health, exercise tolerance, but did not significantly affect prognosis.

Key words: ischemic heart disease, heart rate, angina pectoris, prognosis.

 andrey.apollonovich@yandex.ru

For citation: Kirichenko A.A. Ischaemic heart disease and heart rate monitoring. Consilium Medicum. 2015; 17 (5): 23–25.

Одним из важнейших достижений кардиологии является постепенное снижение смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. Наметилась такая тенденция и в России. Оценка вклада разных лечебных и профилактических стратегий в наблюдаемые изменения смертности [1] показала, что совершенствование методов лечения является важным компонентом уменьшения фатальных осложнений у больных с ишемической болезнью сердца (ИБС) [2–4].

В российских и международных рекомендациях подчеркивается, что для снижения риска сердечно-сосудистых осложнений реко-

мендуется использовать лекарственные препараты, улучшающие прогноз. Поэтому больным со стенокардией при отсутствии противопоказаний рекомендуется назначать в первую очередь β -адреноблокаторы (β -АБ), несмотря на сопоставимость их антиангинального эффекта с пролонгированными нитратами и антагонистами кальция.

Эффективность β -АБ во многом обусловлена их способностью урежать частоту сердечных сокращений (ЧСС).

Неблагоприятное влияние высокой ЧСС на течение ИБС хорошо известно. ЧСС – одно из основных значений, определяющих величи-

ну работы сердца и потребность миокарда в кислороде. Высокая ЧСС может приводить к несоответствию между возросшей потребностью миокарда в кислороде и способностью к адекватному увеличению коронарного кровотока. Поскольку кровообращение в миокарде осуществляется главным образом во время диастолы, тахикардия ведет и к укорочению периода перфузии миокарда, усугубляя ограничивающее влияние на кровоток стенозов коронарных артерий.

Именно этими факторами (уменьшение работы левого желудочка и улучшение условий коронарной перфузии) определяется способность урежающих ЧСС препаратов значительно улучшать самочувствие больных со стенокардией напряжения, повышать переносимость ими физической нагрузки и даже уменьшать вероятность развития инфаркта миокарда (ИМ).

Наиболее изучены в этом плане две группы препаратов: β -АБ и недигидропиридиновые антагонисты кальция.

β -АБ рекомендуются всем больным с диагнозом стенокардии при отсутствии противопоказаний. В многочисленных исследованиях было показано, что β -АБ существенно уменьшают вероятность внезапной смерти, повторного ИМ и увеличивают общую продолжительность жизни больных, перенесших ИМ. β -АБ значительно улучшают прогноз жизни больных в том случае, если ИБС осложнена сердечной недостаточностью (СН).

Так, в двойное слепое плацебо-контролируемое рандомизированное исследование биспролола (Конкор®) CIBIS II, выполненное в нескольких европейских странах, в том числе и в России, были включены 2647 стабильных больных с хронической СН (ХСН) III, IV функционального класса по New York Heart Association (NYHA) с фракцией выброса левого желудочка (ФВЛЖ) не более 35%, получавших ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и мочегонные средства в качестве базовой терапии. Доза биспролола титровалась от 1,25 до 10 мг. Планировался 3-летний период наблюдения. Основная цель исследования заключалась в оценке влияния лечения биспрололом на смертность больных с СН. Исследование было прекращено досрочно после проведения второго промежуточного анализа. Средняя продолжительность наблюдения составила к тому времени 1,3 года. В группе активного лечения общая смертность оказалась почти в 2 раза меньше, чем в группе плацебо (11,8% против 17,3%, $p < 0,0001$), частота внезапной смерти на фоне приема биспролола также была достоверно ниже – 3,6% против 6,3%, $p < 0,0011$. На результаты не оказывали влияние возраст и исходная тяжесть заболевания [5].

По результатам исследования The β -blockers pooling project (объединенные данные по всем препаратам данной группы), в группе больных, получавших β -АБ, было установлено достоверное снижение смертности. По этой причине принято считать, что β -АБ способны снижать смертность, особенно за счет профилактики внезапной сердечной смерти и ИМ даже среди больных без ИМ в анамнезе [6].

На эффект этих препаратов при стабильной стенокардии можно рассчитывать лишь в том случае, если при их назначении достигают отчетливой блокады β -адренорецепторов. Для этого необходимо поддерживать ЧСС покоя в пределах 55–60 уд/мин. У больных с более выраженной стенокардией можно уменьшать ЧСС до 50 уд/мин при условии, что такая брадикардия не вызывает неприятных ощущений и не развивается атриовентрикулярная блокада [7].

Недигидропиридиновые антагонисты кальция используют вместо β -АБ в тех случаях, когда последние противопоказаны (тяжелая хроническая обструктивная болезнь легких, выраженный атеросклероз периферических артерий нижних конечностей). В исследовании MDRIT с участием 2466 больных назначение дилтиазема достоверно снижало риск повторного ИМ, но не влияло на общую смертность. В специально организованном исследовании INVEST использование верапамила и ателнолола было в одинаковой степени эффективно в снижении риска сердечно-сосудистых осложнений [8].

Недавно был создан новый класс ангиангиальных препаратов — ингибиторы If-каналов клеток синусового узла, селективно урежающие синусовый ритм. Их первый представитель ивабрадин показал выраженный антиангиальный эффект, сопоставимый с эффектом β -АБ. Этот препарат рекомендуется больным с противопоказаниями к β -АБ или при невозможности принимать β -АБ из-за побочных эффектов. Появились данные об усилении антиишемического эффекта при добавлении ивабрадина к ателнололу при безопасности этой комбинации.

Первые исследования с ивабрадином (INITIATIVE, ASSOCIATE) были направлены на изучение возможности ивабрадина снижать количество приступов стенокардии у пациентов с ИБС.

В многоцентровом двойном слепом рандомизированном клиническом исследовании INITIATIVE [9] проводилось сравнение β -АБ с ивабрадином. В исследовании были включены 939 пациентов с хро-

нической ИБС. Пациенты рандомизированы на группу ателнолола (50 мг в день в течение 4 нед с последующим увеличением дозы до 100 мг в день, в течение 12 нед) и группу ивабрадина (5 мг 2 раза в день в течение 4 нед с последующим увеличением дозы до 7,5 или 10 мг 2 раза в день, в течение 12 нед). Ателнолол и ивабрадин в одинаковой степени снижали ЧСС. Как ателнолол, так и ивабрадин снижали количество приступов стенокардии на 2/3 в сравнении с исходным.

В рандомизированном контролируемом исследовании ASSOCIATE [10] было показано, что по данным тредмил-теста при добавлении ивабрадина к β -АБ ателнололу у пациентов со стабильной стенокардией увеличивается переносимость физических нагрузок. 889 пациентов с ИБС, получающих 50 мг ателнолола в день, были разделены на группу с дополнением ивабрадина (5 мг 2 раза в день в течение 2 мес с переходом на 7,5 мг 2 раза в день в течение еще 2 мес) и группу без такого дополнения. Пациентам проводился тредмил-тест через 2 и 4 мес для оценки времени до появления симптомов. В группе «ателнолол + ивабрадин» отмечалось большее время до наступления симптомов как через 2, так и через 4 мес. При этом увеличение времени до наступления симптомов составило 24,3±65,3 с в группе «ателнолол + ивабрадин» и 7,7±63,8 с в группе монотерапии ателнололом ($p < 0,001$) через 4 мес лечения.

Исследования с ивабрадином BEAUTIFUL (morBidity-mortality EvAlUaTion of the If inhibitor ivabradine in patients with coronary disease and left-ventricular dysfunction), SHIFT и SIGNIFY были направлены на изучение его возможного влияния на риск смерти и сердечно-сосудистых осложнений.

В рандомизированном контролируемом исследовании BEAUTIFUL [11] участвовали 10 917 пациентов с ИБС и систолической дисфункцией (ФВЛЖ < 40%).

Анализ выживаемости пациентов в группе плацебо показал, что у пациентов с ЧСС 70 уд/мин был выше риск сердечно-сосудистой смерти (на 34%, $p = 0,0041$), госпитализации из-за ХСН (на 53%, $p < 0,0001$), госпитализации по поводу острого ИМ (на 46%, $p = 0,0066$), также таким пациентам требовалось больше операций по реваскуляризации миокарда (38%, $p = 0,0637$) [12].

При анализе результатов лечения у пациентов с ЧСС > 70 уд/мин не было выявлено различия по наступлению первичной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть, госпитализация из-за острого ИМ или из-за декомпенсации ХСН) в группах ивабрадина и плацебо. Однако в группе ивабрадина был ниже риск наступления ИМ (относительный риск – ОР 0,64, 95% доверительный интервал – ДИ 0,49–0,84, $p = 0,001$) и ниже потребность в проведении реваскуляризации миокарда (ОР 0,70, 95% ДИ 0,52–0,93, $p = 0,016$) [11].

В рандомизированном контролируемом исследовании SHIFT [13] были включены 6558 пациентов с ХСН II–IV функционального класса (II – 49%, III – 50%, IV – 2%) по NYHA и ФВЛЖ ≤ 35% и ЧСС покоя 70 уд/мин и более. Первичная конечная точка: смерть или госпитализация из-за ХСН. Анализ результатов лечения показал, что у пациентов с ЧСС 75 уд/мин, получавших ивабрадин, в сравнении с получавшими плацебо было достоверное снижение риска первичной конечной точки (ОР 0,76, 95% ДИ 0,68–0,85, $p < 0,0001$), смерти от всех причин (ОР 0,83, 95% ДИ 0,72–0,96, $p = 0,0109$) и сердечно-сосудистой смерти (ОР 0,83, 95% ДИ 0,71–0,97, $p = 0,0166$) [14].

В исследовании SIGNIFY [15] проверялась гипотеза о том, что у пациентов со стабильной ИБС, не имеющих клинических симптомов СН, уменьшение ЧСС с помощью ивабрадина приведет к снижению смертности и частоты сердечно-сосудистых событий. В качестве первичной конечной точки были выбраны сердечно-сосудистая смерть или нефатальный ИМ. В исследование были включены 19 102 пациента с ИБС и ФВЛЖ ≥ 45% и ЧСС ≥ 70 уд/мин [12 049 больных (63%) имели стенокардию II функционального класса и более]. Пациенты были разделены на группы, получавшие ивабрадин и плацебо. Дозу ивабрадина/плацебо титровали с целью достижения ЧСС 55–60 уд/мин (при этом максимальная доза ивабрадина была 10 мг 2 раза в день, что выше, чем в исследованиях BEAUTIFUL и SHIFT).

Результат: отмечалось снижение ЧСС (через 3 мес лечения в группе ивабрадина ЧСС была 60,7±9,0, в группе плацебо – 70,6±10,1 уд/мин). Время наблюдения за пациентами составило 27,8 мес.

Не было выявлено различия в частоте наступления первичной конечной точки между группами ивабрадина и плацебо (6,8 и 6,4%; ОР 1,08; 95% ДИ 0,96–1,20; $p = 0,20$). При этом в подгруппе пациентов со стенокардией II функционального класса и более (12 049 пациентов) у получавших ивабрадин был выше риск наступления первичной конечной точки [7,6% против 6,5% (ОР 1,18; 95% ДИ 1,03–1,35; $p = 0,02$)]. Кроме того, у больных, принимавших ивабрадин в дозе 20 мг/сут, достоверно чаще имела место брадикардия, а у тех пациентов, которые получали его в комбинации с верапамилом, было отмечено ухудшение течения ИБС.

В группе ивабрадина отмечалось большее число пациентов, у которых уменьшился функциональный класс стенокардии на фоне лечения – 24 и 18,8% соответственно ($p=0,01$).

Таким образом, ограничение ЧСС при стенокардии с помощью ивабрадина может улучшить самочувствие пациентов, но не оказывает заметного влияния на их прогноз. Это вполне ожидаемо, так как на прогноз влияет целый ряд других факторов: артериальная гипертензия, нарушения ритма и т.д. Но было бы излишним упрощением сводить антиишемические эффекты β -АБ только к урежению ЧСС. ЧСС на фоне терапии β -АБ является показателем адекватности блокады β -адренергических рецепторов и ограничения повреждающего действия гиперактивации симпатической системы (гиперкатехоламинемии). Улучшение прогноза может быть связано с другими эффектами, обусловленными применением β -АБ, помимо урежения ЧСС.

1. Антигипертензивный эффект за счет ослабления центральных адренергических влияний, снижения сердечного выброса, ингибирования продукции ренина и ангиотензина II.

Ведь артериальная гипертензия является одним из основных факторов риска развития сердечно-сосудистых катастроф. Она оказывает прямое воздействие на стенку артерий: нарушая вазодилатирующую и антитромботическую функции эндотелия, вызывает ремоделирование сосудистой стенки с увеличением ригидности артерий, способствует прогрессированию атеросклероза, повышает риск разрыва атеросклеротических бляшек. В совокупности эти факторы увеличивают риск неблагоприятных клинических исходов при ИБС.

2. β -АБ препятствуют развитию стресс-индуцированной гипергликемии и блокируют выброс свободных жирных кислот из жировой ткани, вызываемый катехоламинами.

В качестве объяснений установленного неблагоприятного влияния стресс-индуцированной гипергликемии на течение ИБС рассматривается усиление оксидативного стресса. Полагают, что относительная инсулиновая недостаточность и инсулинорезистентность сопровождаются нарушениями окисления глюкозы как в зонах ишемии, так и в нормально кровоснабжаемых участках сердца с увеличением метаболизма жирных кислот. Данная инверсия метаболизма способствует прогрессированию ишемии, снижению контрактльности миокарда и развитию аритмий [16].

3. Антиаритмический эффект является результатом как прямого электрофизиологического действия β -АБ, вызывающего снижение ЧСС и порога спонтанной деполяризации эктопических водителей ритма, удлинение рефрактерного периода атриовентрикулярного узла [17], так и способности β -АБ с жирослабительными свойствами проникать через гематоэнцефалический барьер и ослаблять центральные адренергические влияния, увеличивая вариабельность ритма сердца [16, 18].

Способность β -АБ улучшать прогноз наиболее наглядно проявляется у **пациентов с высоким риском сердечно-сосудистой смерти**. Несколько больших продолжительных исследований с участием более 35 тыс. пациентов показали, что использование β -АБ у выздоравливающих после острого ИМ улучшает выживаемость на 20–25% в связи со снижением сердечной смертности, внезапной кардиальной смерти [19–21]. В регистре CRUSADE, мониторингованном лечении пациентов с нестабильной стенокардией и ИМ без подъема сегмента ST, которым были назначены β -АБ, в 509 госпиталях США с 2001 по 2004 г., отмечено 34% снижение госпитальной смертности [22]. Причем способность β -АБ благоприятно влиять на выживаемость пациентов демонстрируется и на фоне современных методов лечения ИБС. Данные исследований PAMI (Primary Angioplasty in AMI), Stent-PAMI, Air-PAMI and CADILLAC (Controlled Abciximab and Device Investigation to Lower Late Angioplasty Complications) продемонстрировали снижение смертности в случаях, когда β -АБ были назначены перед первичным чрескожным вмешательством [23–25].

Заключение

Таким образом, контроль ЧСС у пациентов, страдающих стенокардией, безусловно, оказывает благоприятное влияние на выраженность стенокардии, улучшая переносимость физических нагрузок. У пациентов со сниженной сократительной способностью левого желудочка применение β -АБ или ивабрадина улучшает выживаемость.

Однако у пациентов со стенокардией напряжения и сохранной систолической функцией левого желудочка только урежения ЧСС, несмотря на улучшение клинического состояния, оказалось недо-

статочно для снижения сердечно-сосудистой смертности и улучшения выживаемости. β -АБ сохраняют свое значение препаратов первой линии для лечения стенокардии напряжения – стабильной, а также прогрессирующей и постинфарктной, вследствие своего разнопланового влияния на многие факторы, определяющие как клиническое состояние, так и прогноз заболевания.

Литература/References

1. Capewell S, Morrison CE, McMurray JJ. Contribution of modern cardiovascular treatment and risk factor changes to the decline in coronary heart disease mortality in Scotland between 1975 and 1994. *Heart* 1999; 81: 380–6.
2. Aspelund T, Gudnason V, Magnusdottir BT et al. Analysing the large decline in coronary heart disease mortality in the Icelandic population aged 25–74 between the years 1981 and 2006. *PLoS One* 2010; 5 (11): e13957.
3. Palmieri L, Bennett K, Giampaoli S, Capewell S. Explaining the decrease in coronary heart disease mortality in Italy between 1980 and 2000. *Am J Public Health* 2010; 100 (4): 684–92.
4. Ford ES, Capewell S. Proportion of the decline in cardiovascular mortality disease due to prevention versus treatment: public health versus clinical care. *Annu Rev Public Health* 2011; 32: 5–22.
5. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. CIBIS-II Investigators and Committees. *Lancet* 1999; 353 (9146): 9–13.
6. The Blocker Pooling Project Research Group. The betablocker pooling project (BBPP): subgroup findings from randomized trial in post infarction patients. *Eur Heart J* 1988; 9: 8–16.
7. Steg PG, Himbert D. Unmet medical needs and therapeutic opportunities in stable angina. *Eur Heart J Suppl* 2005; 7(Suppl. H): h7-h15.
8. Стрюк Р.И. Клиническое обоснование применения фиксированной комбинации бисопролола с амлодипином при артериальной гипертензии. *Consilium Medicum*. 2013; 15 (1): 23–5. / Striuk R.I. Klinicheskoe obosnovanie primeneniia fiksirovannoi kombinatsii bispopolola s amlodipinom pri arterial'noi gipertenzii. *Consilium Medicum*. 2013; 15 (1): 23–5. [in Russian]
9. Tardif JC, Ford I, Tendera M et al. INITIATIVE Investigators. Efficacy of ivabradine, a new selective I(f) inhibitor, compared with atenolol in patients with chronic stable angina. *Eur Heart J* 2005; 26 (23): 2529–36.
10. Tardif JC, Ponikowski P, Kahan T. ASSOCIATE Study Investigators. Efficacy of the I(f) current inhibitor ivabradine in patients with chronic stable angina receiving beta-blocker therapy: a 4-month, randomized, placebo-controlled trial. *Eur Heart J* 2009; 30 (5): 540–8.
11. Fox K, Ford I, Steg PG et al. Ivabradine for patients with stable coronary artery disease and left ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a randomised, double-blind, placebo controlled trial. *Lancet* 2008; 372: 807–16.
12. Fox K, Ford I, Steg PG et al. BEAUTIFUL investigators. Heart rate as a prognostic risk factor in patients with coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a subgroup analysis of a randomised controlled trial. *Lancet* 2008; 372 (9641): 817–21.
13. Swedberg K, Komajda M, Böhm M et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2010; 376 (9744): 875–85.
14. Böhm M, Borer J, Ford I et al. Heart rate at baseline influences the effect of ivabradine on cardiovascular outcomes in chronic heart failure: analysis from the SHIFT study. *Clin Res Cardiol* 2013; 102 (1): 11–22.
15. Fox K, Ford I, Steg PG et al. SIGNIFY Investigators. Ivabradine in stable coronary artery disease without clinical heart failure. *N Engl J Med* 2014; 371: 1091–9.
16. Руднов В.А. Клиническая значимость и возможные пути коррекции гипергликемии при критических состояниях. *Consilium Medicum*. 2006; 8 (7): 54–61. / Rudnov V.A. Klinicheskaja znachimost' i vozmozhnye puti korrektsii giperglikemii pri kriticheskikh sostoianiiakh. *Consilium Medicum*. 2006; 8 (7): 54–61.
17. Белоусов Ю.Б. Клиническая фармакология β -адреноблокаторов. Мат-лы XII науч.-практ. конф. Московской ассоциации кардиологов « β -Адреноблокаторы: современные аспекты применения в кардиологии». М., 1997. / Belousov Ju.B. Klinicheskaja farmakologija β -adrenoblokatorov. Mat-ly XII nauch.-prakt. konf. Moskovskoi assotsiatsii kardiologov « β -Adrenoblokatory: sovremennye aspekty primeneniia v kardiologii». М., 1997. [in Russian]
18. Горбунов В.В., Алексеев С.А., Зайцев Д.Н. Влияние бета-адреноблокатора третьего поколения – небиволола на вариабельность ритма сердца у больных нестабильной стенокардией. *Рос. кардиол. журн.* 2001; 6: 55–6. / Gorbunov V.V., Alekseev S.A., Zaitsev D.N. Vlianie beta-adrenoblokatora tret'ego pokoleniia – nebiivolola na variabel'nost' ritma serdca u bol'nykh nestabil'noi stenokardiei. *Ros. kardiolog. zhurn.* 2001; 6: 55–6. [in Russian]
19. Freemantle N, Cleland J, Young P et al. Beta blockade after myocardial infarction. Systematic review and meta regression analysis. *BMJ* 1999; 1730–7.
20. Harjai KJ, Stone GW, Boura J et al. Effects of prior beta-blocker therapy on clinical outcomes after primary coronary angioplasty for acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2003; 91: 655–60.
21. Pedersen TR. Six-year follow-up of the Norwegian Multicenter Study on Timolol after Acute Myocardial Infarction. *Engl J Med* 1985; 313: 1055–8.
22. Miller CD, Roe MT, Mulgund J et al. Impact of acute beta-blocker therapy for patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction. *Am J Med* 2007; 120: 685–92.
23. Harjai KJ, Stone GW, Boura J et al. Effects of prior beta-blocker therapy on clinical outcomes after primary coronary angioplasty for acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2003; 91: 655–60.
24. Halkin A, Nikolsky E, Aymong E et al. The survival benefit of periprocedural beta-blockers in patients with acute myocardial infarction undergoing primary angioplasty is determined by use of these drugs before admission. *Am J Cardiol* 2003; 92 (Suppl. L): 228L.
25. Kernis SJ, Arguya KJ, Boura J et al. Does beta-blocker therapy improve clinical outcomes of acute myocardial infarction after successful primary angioplasty? A pooled analysis from the primary angioplasty in myocardial infarction-2 (PAMI-2), No surgery on-site (noSOS), stent PAMI and Air PAMI trials. *Circulation* 2003; 108 (Suppl. IV): 416–7.