

Клиническое значение частоты сокращений сердца для больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями

М.И. Лутай

Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско АМН Украины, г. Киев

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: *сердечно-сосудистые заболевания, частота сокращений сердца, патогенез*

Связь между частотой сокращений сердца, сердечно-сосудистой заболеваемостью и смертностью

В течение последних десятилетий опубликовано не менее двадцати эпидемиологических исследований, проведенных в различных странах и регионах мира, в которых установлено, что увеличение частоты сокращений сердца (ЧСС) в состоянии покоя является независимым фактором риска возникновения сердечно-сосудистых заболеваний и смерти [6, 10, 17, 19]. При этом обратная зависимость между ритмом сердца в покое и продолжительностью жизни наблюдается как у здоровых лиц обоих полов в различных возрастных группах, так и у пациентов с артериальной гипертензией, метаболическим синдромом, ишемической болезнью сердца (ИБС), сердечной недостаточностью. В общей популяции у мужчин без ИБС повышение ЧСС в покое имеет тесную прямую корреляционную связь с курением сигарет, обратную – с физической активностью и ростом, U-образную – с массой тела. ЧСС у мужчин коррелирует с уровнем общего холестерина в плазме крови, у женщин такой закономерности не выявлено [3, 22].

Данные одного из наиболее широкомасштабных репрезентативных и продолжительных эпидемиологических исследований – Фремингемского – в котором наблюдали за 5070 лицами обоего пола без ИБС в течение 30 лет, показало, что увеличение ЧСС в состоянии покоя ассоциируется с повышением смертности от всех причин, в том числе сердечно-сосудистой, коронарной и внезапной. Результат не зависел от других сердечно-сосудистых факторов риска. В то же время не было установлено критического значения ЧСС для определения ее физиологического снижения [14].

При наблюдении за 2037 мужчинами и женщинами, у которых в начале исследования артериальное давление (АД) превышало 140/90 мм рт. ст., через 30 лет было установлено, что повышение ЧСС в состоянии покоя на 10 сокращений в 1 мин связа-

но с увеличением общей смертности на 20 % и сердечно-сосудистой – на 14 %. Особенно резко количество сердечно-сосудистых событий увеличивалось в группе пациентов, у которых ритм сердца в покое превышал 75 сокращений в 1 мин [15].

В одном из исследований была изучена связь между ЧСС в покое и исходами заболевания у больных с острым инфарктом миокарда (ИМ). У 1044 пациентов, госпитализированных с острым ИМ через один год наблюдения выявлено увеличение смертности по мере увеличения ритма сердца в покое: в группе больных с ЧСС более 70 в 1 мин – на 4,3 %, более 70–89 в 1 мин – на 8,7 % и более 89 в 1 мин – на 11,8 % [5].

Недавние исследования показали, что риск возникновения смерти от любой из причин, а также ожидаемой и внезапной смерти у больных с острым ИМ зависит от ЧСС в состоянии покоя во время госпитализации. При этом наиболее отчетливая связь выявлена между ЧСС и случаями внезапной смерти, количество которых существенно увеличивалось у пациентов с ЧСС, в покое превышающей 75 в 1 мин [13].

В этом исследовании также установлена обратная зависимость между частотой развития случаев внезапной коронарной смерти, с одной стороны, и разницей между максимальной (пороговой) ЧСС и ЧСС спустя 1 мин после прекращения дозированной физической нагрузки – с другой, при раннем проведении стресс-теста. Если указанный показатель был менее 25 сокращений в 1 мин, установлено достоверное увеличение количества случаев внезапной смерти. Выявлено также достоверное увеличение частоты случаев внезапной смерти в группе больных, у которых при выполнении дозированной физической нагрузки пороговое значение ЧСС не превысило 89 в 1 мин.

Недавно опубликованы данные исследования CASS (Coronary Artery Surgery Study) – многоцентровой программы, включившей в себя рандомизированные исследования, в которых сравнивались меди-

каментозный и хирургический методы лечения ИБС [4]. Это исследование, включившее 24 959 пациентов со сроком наблюдения 14,7 года, является наиболее масштабным регистром больных с ИБС и подтвержденным ангиографически коронарным атеросклерозом. Установлено, что смертность от всех причин, от сердечно-сосудистых причин и количество случаев повторных госпитализаций, связанных с обострением ИБС, увеличивались в зависимости от повышения ЧСС в состоянии покоя ($P < 0,0001$). Пациенты с ЧСС в покое в начале исследования более 83 в 1 мин характеризовались существенно более высоким риском развития сердечно-сосудистой и общей смерти ($P < 0,0001$). Авторы приходят к заключению, что ЧСС в состоянии покоя является простым, легко измеряемым показателем, имеющим большое прогностическое значение для определения риска развития общей и сердечно-сосудистой смерти у больных с доказанной ИБС и не зависящим от других факторов риска.

Почему частота сокращений сердца является прогностическим маркером продолжительности жизни?

При изучении различных видов животных установлена общая биологическая закономерность, которая заключается в том, что ЧСС в состоянии покоя находится в обратной зависимости с продолжительностью жизни, а общее количество сокращений сердца за период жизни, вероятно, является постоянной величиной практически для всех видов [16].

К примеру, у черепахи ЧСС в состоянии покоя – около 6 в 1 мин, а ожидаемая продолжительность жизни – 177 лет, у мыши – соответственно 240 в 1 мин, а продолжительность жизни – только 5 лет. Таким образом, ЧСС в покое у черепахи в 40 раз меньше, чем у мыши, а продолжительность жизни приблизительно во столько же раз (в 35,4) больше. За весь ожидаемый период жизни сердца обоих животных сократятся приблизительно одинаковое количество раз. Условность этих нехитрых арифметических расчетов очевидна, так как каждый из указанных видов животных находится в окружении дикой природы, имеет различную, но весьма характерную двигательную и поведенческую активность, с которой тесно связана ЧСС. Так, среди млекопитающих животных рекордсменами по продолжительности жизни являются наиболее крупные виды – кит, слон, лошадь, а наименьшая продолжительность жизни характерна для мелких животных, таких как мышь, хомяк. Эта закономерность не случайна. Для обеспечения жизнедеятельности мелких теплокровных животных в связи со сравнительно большей

теплоотдачей необходима более высокая интенсивность протекающих в организме обменных процессов по сравнению с таковыми у крупных [16].

ЧСС является одной из составляющих минутного объема и важной детерминантой интенсивности кровообращения, обеспечивающего скорость протекания обменных процессов в тканях, клеточного метаболизма. Повышение ЧСС также приводит к увеличению эндотелиального стресса, повышению высвобождения оксида азота и как следствие – к вазодилатации, увеличению доставки в ткани организма кислорода энергетических и питательных субстратов. Таким образом, ЧСС является маркером метаболизма и энергетической потребности организма.

Как известно, продолжительность жизни детерминирована основными энергетическими процессами живой клетки. Чем меньше необходимо энергии, тем больше продолжительность жизни живого организма.

Таким образом, для различных видов теплокровных животных характерна следующая закономерность: для более крупных видов характерны относительно менее интенсивный клеточный метаболизм и энергетическая потребность, а следовательно и более низкая обеспечивающая их ЧСС, связанная с большей продолжительностью жизни. Справедлива ли эта закономерность для человека, у которого ЧСС приблизительно соответствует таковой у жирафа и тигра, но продолжительность жизни в 4 раза больше?

Очевидно, справедлива, если исходить из результатов многочисленных эпидемиологических исследований, подтверждающих связь ЧСС с продолжительностью жизни, в том числе у относительно здоровых лиц. Принято считать, что теоретический минимум сокращений сердца, отведенный человеку природой, составляет около 3 млрд. Если исходить из постоянного значения среднего ритма, составляющего 60 в 1 мин, то сердце человека сократилось бы указанное количество раз за период, приблизительно равный 100 годам, что и соответствует ожидаемой продолжительности жизни. По-видимому, большая продолжительность жизни человека по сравнению с животными может быть объяснена различными средой обитания и образом жизни, достижениями цивилизации и медицины.

Почему частота сокращений сердца является индикатором сердечно-сосудистого риска?

ЧСС оказывает прямые и не прямые эффекты на функцию сердца и сосудов.

Прежде всего, ЧСС является ключевым фактором, определяющим потребность/ потребление сер-

дечной мышцей кислорода, наиболее лабильной, легко определяемой и изменяемой из всех известных составляющих показателей потребности миокарда в кислороде. Если все остальные детерминанты остаются постоянными, включая АД, размер желудочков, напряжение стенки или сократимость миокарда, снижение ЧСС приводит к значительному уменьшению ишемии и/или повышению ишемического порога.

ЧСС является ключевым определяющим фактором времени диастолического наполнения миокарда. Кровоток в венечных артериях осуществляется только на протяжении диастолы желудочков, и увеличение этого периода приводит к увеличению коронарного кровотока.

Повышение ЧСС при наличии гемодинамически значимого стеноза венечной артерии может приводить к синдрому обкрадывания за счет резкого увеличения турбулентности кровотока в месте стеноза, что влечет за собой критическое повышение градиента давления и уменьшение перфузии миокарда [12, 20].

ЧСС является важным фактором в патогенезе атеросклероза, в том числе и коронарного. В эксперименте на животных установлен прямой антиатерогенный эффект снижения ЧСС (спонтанного и вследствие фармакологического воздействия). Экспериментально показано, что относительно повышенная ЧСС может стимулировать дисфункцию эндотелия и атерогенез избирательно в венечных артериях сердца, а снижение ЧСС может оказывать сдерживающее действие. В классическом эксперименте на обезьянах, которые находились на диете с высоким содержанием холестерина в течение 6 мес, показано, что после абляции синусового узла с целью уменьшения ЧСС атеромы в венечных артериях наблюдали в 2 раза реже, чем у животных с более высокой ЧСС, не подвергнутых операции (соответственно 26,1 и 55,9 %, $P < 0,002$) [2]. Подобные результаты были получены в последующих исследованиях, проведенных на сонных артериях. В обеих сериях экспериментов результаты не зависели от АД, уровня липидов в плазме крови или массы тела. В исследовании на 56 пациентах, которые перенесли ИМ в возрасте до 45 лет и у которых были проведены повторные коронароангиографии в течение 4–7 лет, ЧСС оказалась независимым предиктором прогрессирования атеросклероза [18]. У пациентов с ЧСС менее 50 в 1 мин более существенно развивалось коллатеральное кровообращение. При уже существующем атеросклерозе увеличение ЧСС приводит к увеличению нагрузки на стенку артерии и может служить механической причиной разрыва

атеросклеротической бляшки. Логистический регрессионный анализ выявил положительную связь между частотой разрыва атеросклеротической бляшки, массой миокарда левого желудочка, превышающей 270 г, и ЧСС более 80 в 1 мин и отрицательную – с применением β -адреноблокаторов. Была также показана четкая прямая зависимость между ЧСС и повышением жесткости стенок артериальных сосудов. Увеличенная ЧСС в покое – индикатор повышенной активности симпатического отдела вегетативной нервной системы или пониженной – парасимпатического. Экспериментально доказано, что этот фактор снижает порог фибрилляции желудочков и может приводить к возникновению опасных для жизни аритмий, увеличению сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности.

Увеличенная ЧСС в покое может быть показателем недостаточной физической тренированности или плохого общего здоровья. Как известно, малоподвижный образ жизни, недостаточная физическая активность являются факторами риска возникновения ИБС. Увеличенная ЧСС в покое в целом выше у физически нетренированных и слабых индивидуумов.

Таким образом, постоянно увеличенная ЧСС (ЧСС в состоянии покоя) является фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и смерти как у относительно здоровых лиц, так и пациентов, уже страдающих сердечно-сосудистыми заболеваниями. Однако наиболее важным этот фактор следует считать при наличии ИБС.

Снижение частоты сокращений сердца – важная цель в лечении больных с ишемической болезнью сердца

Клинические исследования показывают, что препараты, снижающие ЧСС, улучшают выживаемость при остром ИМ, в послеинфарктный период, у больных со стабильной стенокардией, сердечной недостаточностью. Напротив, препараты, не замедляющие ЧСС, не оказывали позитивного влияния на выживаемость больных после ИМ. При существующей ишемии благоприятное воздействие снижения ЧСС, прежде всего, является отражением снижения потребности миокарда в кислороде и повышения времени диастолической перфузии миокарда.

При хронической ИБС снижение ЧСС – более важный фактор, чем другие позитивные эффекты антиангинальной терапии.

В настоящее время возможности медикаментозного уменьшения ЧСС при лечении больных с ИБС весьма ограничены. Только некоторые из анти-

ангинальных препаратов вызывают снижение ЧСС. К ним относятся, прежде всего, β -адреноблокаторы и некоторые блокаторы кальциевых каналов, такие как верапамил и дилтиазем. По нашему мнению, верапамил и дилтиазем при отсутствии у пациентов синдрома слабости синусового узла и нарушений атриовентрикулярной проводимости, когда они действительно могут вызвать брадикардию, не являются достаточно эффективными средствами для снижения ЧСС, и, по-видимому, их уместно отнести к антагонистам кальция, не увеличивающим ЧСС. Как β -адреноблокаторы, так и антагонисты кальция, используемые в настоящее время для снижения ЧСС при лечении стенокардии, оказывают неспецифическое и неселективное действие на структуры, ответственные за генерацию импульсов в синусовом узле. Они также воздействуют на атриовентрикулярный узел, волокна Пуркинье, миокардиальные волокна, коронарные и периферические сосуды. В связи с этим возможен риск развития нарушений сократимости, проводимости и гипотензии.

При лечении ИБС β -адреноблокаторы в связи с их высокой антиангинальной эффективностью, отрицательным хронотропным эффектом и положительным влиянием на прогноз заболевания являются препаратами первой линии и применяются наиболее часто. К сожалению, в практическом здравоохранении редко используются адекватные антиангинальные дозы этих препаратов из-за опасений врачей получить резкую брадикардию. С другой стороны, целевая доза β -адреноблокаторов на практике не всегда может быть достигнута в связи с появлением побочных эффектов препарата (общей слабости, явлений бронхоспазма, симптомов нарушения периферического кровообращения, коронарной вазоконстрикции, нарушений сна, гипотензии, импотенции и др.) еще до момента оптимального снижения ЧСС. Помимо этого β -адреноблокаторы имеют ряд известных противопоказаний: обструктивные заболевания легких, декомпенсированная застойная сердечная недостаточность, атриовентрикулярная блокада, вазоспастическая стенокардия, симптоматическая болезнь периферических сосудов, тяжелая депрессия в анамнезе и др.

Значения ЧСС в состоянии покоя и при физической нагрузке (около 75 % от ЧСС, при которой провоцировалась ишемия до назначения препарата) используются как критерии для подбора адекватной дозы β -адреноблокаторов. Согласно американским рекомендациям: «При лечении стенокардии β -адреноблокаторами в общепринятых дозах ЧСС в покое обычно снижают до 55–60 в 1 мин. У пациентов с тяжелой стенокардией ЧСС может быть за-

медлена до менее чем 50 в 1 мин в случае, если не будут развиваться симптомы, связанные с брадикардией, или блокада сердца» [1]. Клинические исследования показали, что нет порогового значения для снижения ЧСС при лечении стенокардии. Чем больше снижение ЧСС, тем больше положительный результат в устранении или предупреждении ишемии. Однако очевидным является и то, что у конкретного больного определен уровень брадикардии является той границей, ниже которой невозможно адекватное кровоснабжение органов и тканей. Наш опыт лечения больных со стабильной стенокардией β -адреноблокаторами свидетельствует о том, что в некоторых случаях для достижения антиангинального эффекта может быть полезным снижение ЧСС в состоянии покоя до 46–48 в 1 мин. Из этого следует, что вопрос об уровне снижения ЧСС у больных со стабильной стенокардией должен решаться индивидуально в каждом конкретном случае с учетом симптомов, связанных с брадикардией, но не ниже того уровня, когда появляются симптомы, ограничивающие качество жизни больного или связанные с нарушением перфузии жизненно важных органов.

Снижение частоты сокращений сердца посредством селективного ингибирования f-каналов – перспективное направление лечения больных с ишемической болезнью сердца

Перечисленные факты обосновывают гипотезу эффективного лечения ИБС препаратом, селективно снижающим ЧСС. При этом антиангинальное действие, реализуемое посредством снижения потребности сердечной мышцы в кислороде и улучшения перфузии миокарда, будет осуществляться без негативного влияния на сократимость, проводимость и снижения АД. Помимо этого, указанный препарат должен иметь потенциальную возможность замедления атеросклеротического процесса и антифибрилляторную активность. Очевидно, что действие такого препарата должно легко контролироваться и хорошо переноситься.

Установлено, что ток ионов калия и натрия через f-каналы клеток водителей ритма синусового узла играет центральную роль в контроле ЧСС.

Основные препараты, снижающие ЧСС, – β -адреноблокаторы и антагонисты кальция – не селективны для f-каналов и оказывают только опосредованное действие. В настоящее время разработан принципиально новый препарат – ивабрадин (кораксан, «Servier», Франция) – селективно и специфически ингибирующий f-каналы синусового узла, что

приводит к изолированному отрицательному хронотропному влиянию на сердце [7, 8]. При этом ивабрадин не влияет на проводимость, сократимость и время реполяризации желудочков. Недавно проведенные многоцентровые клинические исследования доказали высокую антиангинальную и антиишемическую эффективность ивабрадина у больных со стабильной стенокардией, сопоставимую с таковой при использовании атиенолола и амлодипина [9, 11, 21]. Препарат зарегистрирован в Украине для лечения стабильной стенокардии напряжения.

В заключение следует подчеркнуть, что медикаментозный контроль ЧСС у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями и особенно с ИБС имеет большое значение в улучшении качества жизни и ее прогноза. Новое перспективное направление – специфическое, селективное ингибирование f-каналов, приводящее к изолированному снижению ЧСС, – открывает новые перспективы в лечении этой тяжелой категории больных.

Литература

1. ACC, AHA, ACP-ASIM. Chronic Stable Angina. – Guidelines, 1999. – P. 23.
2. Beere P.A., Clagov S., Zarins C.K. Retarding effect of lowered heart rate on coronary atherosclerosis // Science. – 1984. – Vol. 226. – P. 180-182.
3. Bonaa K.H., Arnesen E. Association between heart rate and atherogenic blood lipid fractions in a population. The Tromso Study // Circulation. – 1992. – Vol. 86. – P. 394-405.
4. Diaz A. et al. Long-term prognostic value of resting heart rate in patients with suspected or proven coronary artery disease // Eur. Heart J. – 2005. – Vol. 26. – P. 967-974.
5. Disegni E. et al. The predictive value of admission heart rate on mortality in patients with acute myocardial infarction. SPRINT Study Group. Secondary Prevention Reinfarction Israeli Nifedipine Trial // J. Clin. Epidemiology. – 1995. – Vol. 48 (10). – P. 1197-1205.
6. Ferrari R. Prognostic benefits of heart rate reduction in cardiovascular disease // Eur. Heart J. – 2003. – (Suppl. G). – P. 4-10.
7. Ferrari R. Specific and selective If inhibition: expected clinical benefits from pure heart rate reduction in coronary patients // Eur. Heart J. – 2005. – (Suppl.). – P. 16-21.
8. Fox K. Ivabradine a selective and specific If inhibitor: efficacy and safety in stable angina // Eur. Heart J. – 2003. – (Suppl. G). – P. 36-45.
9. Fox K. Selective and Specific If channel Inhibition in cardiology. – London: Science Press Ltd, 2004. – 64 p.
10. Fujiura Y. Heart rate and mortality in a Japanese general population. An 18-year follow-up study // J. Clin. Epidemiol. – 2001. – P. 495-500.
11. Heart Rate management in stable angina / Ed. K. Fox, R. Ferrari. – Taylor & Francis, 2005. – 96 p.
12. Heusen G., Schulz R. The pathophysiological role of heart rate in acute myocardial ischemia and the benefits of heart rate reduction // Medicographia. – 2005. – Vol. 27, № 1. – P. 35-43.
13. Jouven X. et al. Heart-rate profile during exercise as a predictor of sudden death // New Engl. J. Med. – 2005. – Vol. 352, № 19. – P. 1951-1958.
14. Kannel W.B. et al. Secular blood pressure trends in normotensive persons: the Framingham Study // Amer. Heart J. – 1993. – Vol. 125, № 4. – P. 1154-1158.
15. Kannel W.B. et al. Heart rate and cardiovascular mortality: the Framingham Study // Amer. Heart J. – 1987. – Vol. 113. – P. 1480-1494.
16. Levine H.J. Rest heart rate and life expectancy // J. Amer. Coll. Cardiology. – 1997. – Vol. 30. – P. 1104-1106.
17. Mensink G.B., Hoffmeister H. The relationship resting heart rate and all-cause, cardiovascular and cancer mortality // Eur. Heart J. – 1997. – Vol. 18. – P. 1404-1410.
18. Perski A. et al. Minimum heart rate and coronary atherosclerosis: independent relations to global severity and rate of progression of angiographic lesions in men with myocardial infarction in young age // Amer. Heart J. – 1992. – Vol. 123. – P. 609-616.
19. Reunanen A. Heart rate and mortality // J. Intern. Med. – 2000. – Vol. 247. – P. 231-239.
20. Santamore W.P. et al. Tachycardia induced reduction in coronary blood flow distal to a stenosis // Int. J. Cardiology. – 1982. – Vol. 2. – P. 23-37.
21. Tardif J.C. Ivabradine in clinical practice: benefits of If inhibition // Eur. Heart J. – 2005. – Vol. 7 (Suppl. H). – P. 29-32.
22. Wannamethee G., Shaper A.G. The association between heart rate and blood pressure, blood lipids and other cardiovascular risk factor // J. Cardiovasc. Risk. – 1994. – Vol. 1. – P. 223-230.

Поступила 15.01.2006 г.

Clinical value of heart rate in patients with cardiovascular diseases

M.I. Lutay

Multiple epidemiological clinical studies provided evidence that heart rate is an independent predictor of total mortality and particularly cardiovascular mortality. Increased heart rate is a negative predicting factor for risk of cardiovascular diseases and mortality in healthy subjects and especially in patients with ischaemic heart disease. Those drugs which decrease heart rate improve survival in patients with cardiovascular diseases. Apart from reduction of heart rate, beta-adrenoblockers and calcium antagonists may have negative effects on circulation and electrophysiology. It is not always possible to achieve target heart rate with these drugs. Ivabradin, a new type of drug, selectively inhibits f-channels of sinus node and provides isolated decrease of heart rate. High antianginal effect of ivabradin was shown in recent multicenter clinical studies.