

Значение частоты сердечных сокращений в клинической практике.

Новые возможности антиангинальной терапии



ПОЛОНЕЦКИЙ

Леонид Захарович,

*доктор медицинских наук, профессор,
зав. лабораторией неотложной кардиологии
РНПЦ «Кардиология»,
лауреат Государственной премии РБ*

За последние десятилетия представления о роли и значимости частоты сердечных сокращений в клинической практике существенно изменились. Известные данные о линейной зависимости между частотой сердечных сокращений (ЧСС) и уровнем потребления кислорода миокардом, изменении минутного объема крови в зависимости от ЧСС [1] и др. стремительно дополняются новой информацией о влиянии частоты сердечного ритма на продолжительность жизни, увеличение риска атеросклероза, инфаркта миокарда, артериальной гипертензии, сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности [11, 15].

В работах М.У. Azbel [3] и Н.Ж. Levine [19] в течение ряда лет раз-

вивается концепция, в соответствии с которой более мелкие животные имеют более высокую частоту сердечных сокращений и более короткую продолжительность жизни. При этом различия в ЧСС могут быть 35-кратными, а в продолжительности жизни — 20-кратными. С позиции биофизики отношение показателя потери тепла (функция площади поверхности тела) к теплопродукции (функция массы тела) увеличивается по мере снижения площади поверхности тела. Авторы выдвигают гипотезу, в соответствии с которой продолжительность жизни предопределяется энергетикой живых клеток, а обратная связь между продолжительностью жизни и частотой сердечных сокращений отражает

феномен, позволяющий рассматривать ЧСС как показатель уровня метаболизма и энергетических потребностей.

Регулируя частоту сердечных сокращений, сердце контролирует энергетические потребности всего тела через систему кровообращения и особенно с помощью эндотелия. Эндотелиоциты реагируют на увеличение напряжения сдвига активным выделением оксида азота и других вазоактивных медиаторов, регулируя степень вазодилатации и обеспечение кровью и кислородом мышечной массы тела.

Выявленная с помощью регрессионного анализа связь между уровнем метаболизма и массой тела и аналогичная связь между массой тела и ЧСС свидетельствуют, по мнению авторов, о существовании взаимосвязи между частотой сердечных сокращений и продолжительностью жизни во всем животном мире, включая человека.

Существуют расчеты [28], показывающие, что понижение ЧСС с 70 до 60 ударов в минуту с течением времени повысило бы продолжительность жизни человека с 80 до 93,3 года. При всей спорности и чрезмерной оптимистичности этого прогноза можно считать доказанным, что в общей популяции риск смерти по многим причинам, в том числе от сердечно-сосудистых заболеваний, увеличивается

по мере повышения ЧСС в состоянии покоя.

Прогностическая и клиническая значимость частоты сердечных сокращений при ишемической болезни сердца. Крупномасштабные эпидемиологические исследования (Framingham study; Chicago epidemiological studies), в которых изучалась корреляция между повышением ЧСС в состоянии покоя и сердечно-сосудистой смертностью, показали, что ЧСС обратно пропорциональна продолжительности жизни, а высокая частота сердечного ритма – самостоятельный фактор риска атеросклероза, артериальной гипертензии, сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности [10, 16].

В крупном исследовании A. Diaz et al. [9] у 25000 пациентов с предполагаемым или установленным коронарным атеросклерозом выявлено, что больные с ЧСС в состоянии покоя 77–82 ударов в минуту имели достоверно более высокий риск смерти от различных причин по сравнению с больными, у которых ЧСС не превышала 62 удара в минуту. При этом повышение вероятности смерти не зависело от факторов риска (пол, возраст, сахарный диабет, гипертензия, масса тела и т.д.).

Авторы рассматривают высокую ЧСС в покое как независимый прогностический фактор, индуцирующий разрыв бляшки, ишемию мио-

карда и острые коронарные события, приводящие к смерти.

Долговременное российское исследование, охватившее 10 109 мужчин и 4 668 женщин старше 35 лет, продолжалось 18 лет для мужчин и 16 лет для женщин [2]. С учетом коррекции основных факторов риска была выявлена прямая и высокодостоверная ($P < 0,0001$) связь между частотой сердечного ритма и общей смертностью. Достоверное увеличение смертности отмечалось при достижении ЧСС 77–79 ударов в минуту, а при ЧСС более 80 ударов в минуту риск смерти существенно (до 30%) возрастал.

Неожиданными оказались результаты анализа выживаемости. При ЧСС более 80 ударов в минуту ожидаемая продолжительность жизни мужчин на 7 лет короче, чем при частоте сердечных сокращений не более 60 ударов в минуту. Для женщин эта разница на 4–5 лет меньше.

Оценка связи между ЧСС в состоянии покоя и вероятными сердечно-сосудистыми событиями в популяции, насчитывающей около 25 000 больных с предполагаемым или подтвержденным заболеванием коронарных артерий, была представлена в исследовании J.-C. Tardif [29], продолжавшемся около 15 лет. На основании полученных результатов сделан вывод о том, что высокая ЧСС (≥ 83 ударов в минуту) в состоянии покоя является сильным про-

гностическим показателем общей и сердечно-сосудистой смертности и, кроме того, фактором риска повторной госпитализации. Установлено, что ЧСС в состоянии покоя ассоциируется со смертностью больных артериальной гипертензией и метаболическим синдромом.

Урежение числа сердечных сокращений принято считать первичной стратегией профилактики и лечения стенокардии – самого распространенного проявления заболевания коронарных артерий, которое поражает до 30 000 – 40 000 чел. на 1 млн жителей Европы и США [32]. Замедление ритма сердца минимизирует потребность миокарда в кислороде, улучшает субэндокардиальный кровоток [7], существенно снижает вероятность разрыва бляшки в коронарной артерии, уменьшая риск коронарного события [14].

В условиях эксперимента у обезьян, получавших в течение 6 месяцев питание с высоким содержанием холестерина, оценивали состояние коронарных атером. В группе животных с брадикардией после аблации электрокаутером синусового узла стенозирование коронарных артерий было в 2 раза менее выраженным, чем у животных с более высокой частотой сердечных сокращений (26,1% против 55,9%, $P < 0,002$) [22].

В исследовании U. Heidland [14] у 106 больных ИБС были выполнены коронарограммы с интервалом 6 ме-

сяцев. В группе пациентов с исходно «гладкими» стенозами повторная коронарография выявила разрывы атером. Во второй группе больных с исходно «гладкими» стенозами поврежденные атеромы не наблюдались. Регрессионный анализ выявил положительную корреляцию между разрывом атеромы, массой левого желудочка более 270 г и ЧСС свыше 80 ударов в минуту у больных первой группы [14].

По наблюдению S. Patel et al. [22], у больных ИБС с частотой сердечных сокращений 50 ударов в минуту по сравнению с пациентами контрольной группы с ЧСС более 60 ударов в минуту отмечалось достоверно лучшее развитие коллатералей и у большего количества больных независимо от длительности заболевания и использования бета-блокаторов.

Высокая ЧСС тесно коррелировала с высокой ригидностью артерий, сниженной растяжимостью, повышенной скоростью пульсовой волны, риском инфаркта миокарда и смерти [26].

Положительное влияние замедления ЧСС на выраженность клинических проявлений стенокардии, функционального статуса и качество жизни больных многократно продемонстрировано при назначении этой категории пациентов бета-блокаторов. Вместе с тем их несомненная эффективность и относительная безопасность нередко ограничива-

ются побочными действиями, присущими этому классу препаратов: снижение сократимости левого желудочка сердца, нарушение атриоventрикулярной проводимости, повышение в крови уровня триглицеридов и снижение липопротеинов высокой плотности, депрессия, утомляемость, половая дисфункция, желудочно-кишечные расстройства, бронхоспазм, снижение периферического, почечного и печеночного кровотока [17, 18, 29].

Некоторые блокаторы кальциевых каналов, такие как верапамил или дилтиазем, также могут замедлять частоту сердечных сокращений, но уступают в этом отношении бета-блокаторам, кроме того, их эффективность трудно прогнозировать [31].

Очевидно, в клинической практике назрела необходимость в лекарственных средствах другого класса, которые снижали бы частоту сердечных сокращений без существенного влияния на основные электрофизиологические параметры, не имеющие прямого отношения к ЧСС.

Анализ огромного количества фактов, собранных в многочисленных публикациях последних десятилетий, показал, насколько важна роль ЧСС в патогенезе коронарного атеро-склероза, повышении сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности, и стал предпосылкой к формированию новой терапевтической стратегии снижения ЧСС с

использованием препарата нового класса – ивабрадина (в Республике Беларусь – Кораксан, «Лаборатории Сервье», Франция).

Избирательное влияние ивабрадина на ионные If токи «пейсмекерных» клеток. Способность сердечной мышцы сокращаться без каких-либо внешних воздействий (сердечный автоматизм) обусловлена наличием в синусовом узле специализированных «пейсмекерных» клеток. Спонтанная диастолическая деполяризация клеточной мембраны формирует «потенциал действия», стимулирующий мышечное сокращение. Среди ионных токов, участвующих в образовании потенциала действия и регуляции спонтанной диастолической деполяризации, ведущую роль играет пейсмекерный ионный ток If.

Пейсмекерный If ток (смешанный ток ионов Na^+/K^+) через специфические ионные f-каналы клеток-пейсмекеров модулирует скорость спонтанной диастолической деполяризации и частоту сердечных сокращений.

Данные, полученные в исследованиях A. Vicchi et al. [6], D. Di Francesco [8] и др., показали, что ивабрадин замедляет ЧСС в результате блокады f-каналов и подавления If тока. В связи с тем что If ток подавляется только при открытых f-каналах, увеличение частоты их открытия приводит к повышению эффективности ивабрадина и замедлению ЧСС.

В соответствии с концепцией «зависимой терапевтической полезности» чем выше частота сердечных сокращений, тем ярче проявляется особенно полезный в этих условиях хронотропный эффект ивабрадина. Необходимо подчеркнуть, что ивабрадин, действуя на уровне синусового узла как избирательный ингибитор If тока, оказывает влияние исключительно на снижение частоты сердечных сокращений [12].

Клинические исследования эффективности ивабрадина. Известно, что ЧСС и длительность диастолы не связаны линейной зависимостью: относительно небольшое снижение частоты сердечных сокращений влечет за собой существенное увеличение продолжительности диастолы и коронарного кровотока. Снижение частоты сердечных сокращений, увеличивая продолжительность диастолы на фоне стабильного перфузионного давления, уменьшает потребность миокарда в кислороде и увеличивает поступление кислорода в субэндокардиальные зоны миокарда.

Бета-адреноблокаторы и блокаторы кальциевых каналов были и остаются средствами первого ряда для профилактики и лечения стенокардии благодаря своему антиишемическому и антиангинальному действию. Тем не менее, присущие им побочные эффекты нередко вынуждают врача искать альтернативу

этим часто жизненно необходимым препаратам [4, 20, 23]. В качестве средства, обеспечивающего «чистое» урежение ЧСС, профилактику и лечение стенокардии без известных негативных последствий, и был предложен препарат нового класса ивабрадин.

С момента открытия в специализированных клетках синусового узла f-каналов и ионного If тока до синтеза молекулы ивабрадина, специфически ингибирующего If ток, прошло около 10 лет. Понадобилось еще одно десятилетие для тщательных доклинических и хорошо контролируемых клинических исследований, подтверждающих эффективность и безопасность ива-брадина, пока в 2005 г. Европейским агентством по контролю за лекарственными средствами была утверждена инструкция к ивабрадину как первому ингибитору If тока, разрешенному к применению.

Ни одно из известных антиангинальных лекарственных средств не исследовалось так интенсивно. Ивабрадин оценивался в качестве препарата для монотерапии, сравнивался с плацебо, бета-блокаторами и антагонистами кальциевых каналов, что позволило расширить представления о достоинствах ивабрадина, безопасности и соотношении «польза—риск» при его назначении [4]. Хорошо контролируемые многоцентровые клинические исследования ивабрадина как

средства, перспективного для профилактики стенокардии, охватили около 5 000 больных атеросклерозом коронарных артерий и стабильной стенокардией.

В качестве стандартного показателя эффективности ивабрадина принято считать улучшение переносимости пациентом нагрузок при велоэргометрическом или ином тестировании [24]. При этом уменьшение либо исчезновение индуцированных нагрузкой ангинозных приступов должно быть обязательно верифицировано уменьшением или исчезновением ишемии, что подтвердило бы отсутствие «маскировки» стенокардии анальгезирующим действием испытуемого препарата.

Первое крупное рандомизированное двойное слепое исследование по оценке «чистого» урежения ЧСС проводилось в соответствии с упомянутыми принципами контроля и включало 360 больных ИБС из различных кардиологических центров Европы. У всех пациентов было документировано наличие стенозирующего поражения коронарных артерий и индуцированной нагрузочными тестами депрессии сегмента ST [5]. В связи с нарушением протокола в процессе исследования из первоначального контингента было исключено 103 пациента. У остальных 257 больных ивабрадин в дозе 10 мг дважды в сутки достоверно ($P < 0,05$)

увеличивал время до возникновения стенокардии по сравнению с плацебо и время до появления депрессии сегмента ST на 1 мм. Частота сердечных сокращений в состоянии покоя была на 15 ударов в минуту меньше по сравнению с плацебо. Несмотря на значительное урежение ЧСС, ивабрадин вызывал очень небольшое снижение АД.

В двойном слепом 4-месячном исследовании [30] 939 больных рандомизировали к ивабрадину (10 мг) и атенололу (50 мг), а затем 20 мг ивабрадина к 100 мг атенолола в сутки. При сопоставлении результатов исследования в антиангинальной и анти-ишемической эффективности достоверных различий не получено, что доказывает клиническую эффективность ивабрадина.

В крупном рандомизированном двойном слепом исследовании среди 1195 больных стабильной стенокардией при сравнении результатов испытания ивабрадина и амлодипина общая продолжительность нагрузки и время до возникновения ангинозного приступа также статистически не различались [25].

Оценка эффективности различных доз ивабрадина (5 мг и 7,5 мг) в двойном слепом рандомизированном исследовании [21] проводилась среди 386 пациентов в течение 1 года. При сравнении с исходными величинами ЧСС обе дозы привели к достоверно-

му снижению частоты сердечных сокращений и уменьшению количества ангинозных приступов.

Международный опыт лечения ивабрадином более 3 500 больных с доказанной ишемической болезнью сердца позволяет считать этот препарат одним из самых безопасных антиангинальных средств. Единственное побочное действие, встречающееся примерно у 10–15% и вынуждающее отказаться от лечения не более 1% больных, — это зрительные симптомы (фосфены). Они дозозависимы, транзиторны, воспринимаются как короткие эпизоды усиленной яркости в ограниченных областях зрительного поля, связанные с резкими перепадами яркости света [30]. Считается, что возникновение зрительных симптомов обусловлено сходством f-каналов пейсмекерных клеток синусового узла и h-каналов сетчатки. Абсолютное большинство зрительных симптомов спонтанно исчезало во время терапии, после снижения дозы либо отмены препарата. Следует отметить, что внезапный перерыв в лечении ивабрадином не приводил к рецидиву заболевания.

Положительные результаты, полученные в многочисленных клинических исследованиях, дают возможность определить место ивабрадина в лекарственном арсенале практического врача.

Ивабрадин практически не влияет на гемодинамические показатели,

что подтверждено отсутствием изменений при внутривенном введении препарата со стороны фракции выброса, ударного объема и локальной сократимости [7, 27], не вызывает изменений на ЭКГ, не приводит к удлинению интервала Q-T, не изменяет проводимость и рефрактерность атриовентрикулярного узла и не влияет на тонус коронарных артерий [29]. Ивабрадин может быть отличной альтернативой для пациентов, нуждающихся в замедлении сердечного ритма, но избегающих бета-блокаторов из-за наличия бронхиальной астмы, хронической обструктивной болезни легких, атеросклероза периферических артерий, сердечной недостаточности, вазоспастической стенокардии, сахарного диабета и т.д. Некоторые антагонисты кальциевых каналов, вызывающие периферические отеки и гиперплазию десен, пролонгированные нитраты, назначение которых часто сопровождается сильной головной болью, также могут быть с успехом заменены ивабрадином [13].

Замедление частоты сердечных сокращений – обязательный элемент современной фармакотерапевтической стратегии лечения больных атеросклерозом коронарных артерий. По своей антиангинальной и антиишемической эффективности ивабрадин как минимум не уступает бета-блокаторам и антагонистам кальциевых кана-

лов, но, будучи лишен многочисленных побочных реакций, присущих этим популярным лекарственным средствам, ивабрадин может стать препаратом выбора для больных, нуждающихся в контроле частоты сердечных сокращений, профилактике и лечении стенокардии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Морман Д., Хеллер Л. Физиология сердечно-сосудистой системы. – СПб.: Питер, 2000.
2. Шальнова С.В., Деев А.Д., Оганов П.Г. и др. // Кардиология. – 2005. – Т. 10. – С. 45–50.
3. Azbel M.Y. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 1994. – V. 91. – P. 12453–12457.
4. Borer J.S. // Dialogues in Cardiovasc. Medicine. – 2006. – V. 11. – P. 21–29.
5. Borer J.S., Fox K., Jaillon P., Lerebours G. for the European Ivabradine investigators. Anti-anginal and anti-ischemic effects of Ivabradine, an If inhibitor, in stable angina: a randomized, double-blinded, multicentered, placebo-controlled trial // Circulation. – 2003. – V. 107. – P. 817–823.
6. Bucchi A., Baruscotti M., Di Francesco D. // J. Gen. Physiol. – 2002. – V. 120. – P. 1–13.
7. Colin P., Ghaleh B., Monnet X. et al. // Amer. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. – 2003. – V. 284. – P. H676–H682.
8. Di Francesco D. // Pflugers Arch. – 1994. – V. 427. – P. 64–70.
9. Diaz A., Bourassa M.G., Guertin M.C. et al. // Eur. Heart J. – 2005. – V. 26. – P. 967–974.
10. Dyer A.R. et al. // Amer. J. Epidemiol. – 1980. – V. 112. – P. 736–749.
11. Fox K. // Eur. Heart J. – 2005. – V. 7 (Suppl.). – P. H33–H36.
12. Fox K. Selective and specific If channel inhibition in cardiology. – London, UK: Science Press Ltd, 2004. – P. 1–13.
13. Frishman W.H., Sonnenblick E.H., Sica D.A. // Cardiovascular Pharmacotherapy/ 2nd ed. – NY, 2003. – P. 105–130.
14. Heidland U.E., Strauer B.E. // Circulation. – 2001. – V. 104. – P. 1477–1482.
15. Hjalmarson A. // Clin. Cardiol. – 1998. – V. 21. – P. 113–117.
16. Kannel W.B. et al. // Amer. Heart J. – 1987. – V. 113. – P. 1489–1494.

17. *Ko D.T., Herbert P.R., Coffey C.S.* et al. // JAMA. — 2002. — V. 288. — P. 351–357.
18. *Krone W., Nagele H.* // Amer. Heart J. — 1988. — V. 116. — P. 1729–1734.
19. *Levine H.J.* // J. Amer. Coll. Cardiol. — 1997. — V. 30. — P. 1104–1106.
20. *Levis R.V., Lofthouse C.* // Drug Safety. — 1993. — V. 9. — P. 272–279.
21. *Lopes-Bescos L., Filipova S., Martos R.* // Eur. Heart J. — 2004. — V. 25 (Suppl.). — P. 138.
22. *Patel S., Breall J., Diver D.* et al. // Coron. Artery Dis. — 2000. — V. 11. — P. 467–471.
23. *Ramahi T.M.* // Amer. Family Phys. — 2000. — V. 62. — P. 2267–2274.
24. *Reneland R., Alvare E., Anderson P.* et al. // J. Hum. Hypertens. — 2000. — V. 14. — P. 175–180.
25. *Ruzyllo W., Ford J.T., Tendera M.T.* et al. on behalf of the study investigators. Anti-anginal and anti-ischemic effects of the If current inhibitor ivabradine compared to amlodipine as monotherapies in patients with chronic stable angina. Randomized, controlled, double-blind trial // Eur. Heart J. — 2004. — V. 25 (Suppl.). — P. 138.
26. *Sa Cunha R., Pannier B., Benetos A.* et al. // J. Hypertens. — 1997. — V. 15. — P. 1423–1430.
27. *Simon L., Ghael B., Pnybasset L.* et al. // J. Pharmacol. Exp. Ther. — 1995. — P. 659–666.
28. *Spector W.C.* Handbook of Biological Data. — Philadelphia: W.B. Saunders, 1956.
29. *Tardif J.-C.* // Eur. Heart J. — 2005. — V. 7 (Suppl.). — P. H29–H32.
30. *Tardif J.-C., Ford J., Tendera M.* et al. on behalf of the INITIATIVE study investigators. Anti-anginal and anti-ischemic effects of the If current inhibitor ivabradine compared to atenolol as monotherapies in patients with chronic stable angina. A 4-month randomized, double-blinded, multicentre, controlled non-inferiority trial // Eur. Heart J. — 2003. — V. 23 (Suppl.). — P. 20.
31. *Tendera M. I.* // Eur. Heart J. — 2005. — V. 7 (Suppl.). — P. H3–H6.
32. *Williams S.V., Fihn S.D., Gibbson R.J.* // Ann. Intern. Med. — 2001. — V. 135. — P. 530–547.

ПАНАНГИН ПОМОЩЬ СЕРДЦУ

ролик