

Новый подход к лечению стабильной стенокардии

В.И. Маколкин, Ф.Н. Зябрев,
А.А. Андержанова
ММА им. И.М. Сеченова, Москва

В настоящее время установлена прямая связь числа сердечных сокращений (ЧСС) с достаточно большим числом самых различных параметров, начиная от длительности жизни теплокровного существа в общей популяции до таких параметров, как частота общей, сердечно-сосудистой и внезапной смертности у лиц пожилого возраста, больных с артериальной гипертонией, инфарктом миокарда, пациентов после стентирования коронарных артерий, лиц с избыточной массой тела и даже у молодых лиц группы невысокого риска [1]. Более того, величина ЧСС стала рассматриваться в качестве еще одного независимого фактора риска развития заболеваний сердечно-сосудистой системы [2]. Кроме того, ЧСС связана с рядом биохимических показателей, таких как уровень общего холестерина, триглицеридов, и сахаром крови натощак [3].

ЧСС, как одному из параметров функционирования сердечно-сосудистой системы, традиционно не уделяется достаточного внимания. Обычно ЧСС принимают во внимание при развитии сердечной недостаточности (СН), диффузном токсическом зобе, при шоке различного генеза (хотя здесь имеют значение иные характеристики – наполнение пульса, его напряжение), о характеристиках пульса упоминают также при описании приобретенных и врожденных пороков клапана аорты (высокий и скорый, малый и медленный соответственно при недостаточности клапана аорты и стенозе устья аорты). ЧСС имеет значение при фибрилляции и трепетании предсердий и иных эктопических аритмиях (наджелудочковой и желудочковой пароксизмальных тахикардиях). Иначе говоря, о ЧСС вспоминают при наличии несомненной патологии сердечно-сосудистой системы, тогда как этот параметр не привлекает внимания у здоровых лиц и, во всяком случае, у лиц, не предъявляющих каких-либо жалоб со стороны сердечно-сосудистой системы.

Между тем (как уже упоминалось) величина ЧСС имеет немаловажное значение в качестве прогностического фактора и (даже!) длительности жизни. Хорошо известно, что мелкие животные (как группа) имеют высокую ЧСС в покое, ассоциированную с короткой продолжительностью жизни, что находится в резком контрасте с крупными животными и большей продолжительностью жизни. Так, в работе [4] представлена схема связи длительности жизни животных и ЧСС у них (если у мыши ЧСС составляет около 600 уд/мин и ее жизнь исчисляется месяцами, то у крупных животных (кит, слон) ЧСС составляет примерно 20 уд/мин, но живут они более 25–30 лет). По мнению Levine [5], тотальное число сердечных сокращений в период жизни живой особи составляет около 3 млрд, несмотря на различие в длительности жизни тех или иных животных [6, 7]. Эти наблюдения чрезвычайно важны в приложении к клинической практике. Они позволяют

предположить, что невысокая величина ЧСС в покое сочетается с увеличением продолжительности жизни, тогда как высокая ЧСС, являясь фактором риска заболеваний сердечно-сосудистой системы, сочетается с уменьшением продолжительности жизни. Кроме того, высокая ЧСС может сочетаться со снижением общей выживаемости лиц с уже имеющейся сердечно-сосудистой патологией (даже при ее латентном течении).

Точные патофизиологические механизмы «выгоды» невысокой ЧСС, однако, не известны. Известно, что частота сердечных сокращений оказывает прямое влияние на скорость метаболических процессов и тесно связана с физической активностью [5]. Также хорошо известно, что при регрессионном анализе на логарифмической шкале зависимость между скоростью метаболизма и ЧСС такая же, как зависимость между массой тела и ЧСС [6]. Как указывается в работе [5], если ЧСС является большой детерминантой скорости метаболизма, вполне логичным может быть предположение о связи ЧСС и ожидаемой продолжительности жизни среди животных (включая человека). Такое предположение поднимает важный вопрос о том, что продолжительность жизни у человека может быть увеличена путем снижения частоты сердечных сокращений.

В последние два десятилетия XX-го века увеличился интерес к важности связи ЧСС и смертности не только у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) при наличии инфаркта миокарда или без него, артериальной гипертонией (АГ) и возрастом. Так, в публикации Palatini, Benetos и Julius [8] указывается, что еще в 1940-е гг. Levy рассматривал ЧСС как предиктор сердечно-сосудистых заболеваний. В 1980 г. в США были проведены большие эпидемиологические исследования [9–11], выявившие связь между высокой ЧСС и внезапной смертью у мужчин, причем эта связь оставалась и после учета других факторов риска. В публикации [11], являющейся частью Фрамингемского исследования, было, в частности, установлено, что увеличение ЧСС на 40 уд/мин у лиц с АД_{сист} от 140 мм рт. ст. и выше и АД_{диаст} от 90 мм рт. ст. и выше приводит к удвоению общей смертности. Однако все эти результаты не получили широкого распространения. Заметное увеличение интереса к этой проблеме имело место в 1997 г., когда был подвергнут повторному анализу ряд ранее проведенных эпидемиологических исследований [12], а также были проведены новые исследования: Paris Prospective Study [13], Italian CASTEL (Cardiovascular Study in the Elderly) [14], CORDIS (Cardiovascular occupation Risk Factors Detection in Israel Industries study) [15], исследование во Франции [16], которые подтвердили взаимосвязь между ЧСС в покое и сердечно-сосудистой смертностью у мужчин после учета влияния других факторов. Взаимосвязь ЧСС с сердечно-сосудистой смертностью у мужчин была более выражена в отношении ИБС, нежели в отношении церебро-васкулярной смертности. В то же время подчеркивается, что эта связь менее выражена у женщин. В исследовании CARDIA (Coronary Artery Risk Development In Young Adults) установлено, что увеличение АД на 0,7 мм рт. ст. сопровождается одновременным увеличением ЧСС на 10 уд/мин [17]. В другом исследовании [18] отмечено, что у мужчин и женщин 65–70 лет (после учета больших факторов риска (возраст, АД_{сист}, курение, физическая активность) вероятность достижения 85 лет у мужчин с ЧСС более 80 уд/мин была на 40 % ниже, нежели у лиц с ЧСС менее 60 уд/мин, однако у женщин такой закономерности не было выявлено.

Крупным событием для медицинской общности явилась публикация большого отечественного эпидемиологического исследования, которое было проведено в России сотрудниками ГНИЦ профилактической медицины [19]. По единому протоколу исследовались в различные годы 10 109 мужчин и 4668 женщин в возрасте 35 лет и старше. Наблюдение за смертностью составило 18 и 16 лет соответственно. Протокол исследования включал информацию о стандартных социально-демографических характеристиках, поведенческих привычках, измерении АД и ЧСС, сердечно-сосудистом анамнезе, антропометрии и ЭКГ, зарегистрированной в покое в 12-ти стандартных отведениях. Наблюдались достоверные положительные ассоциации между высокой ЧСС и АД, общим холестерином, триглицеридами, наличием АГ, ИБС (стенокардии напряжения) как у мужчин, так и у женщин. Интересно отметить, что у мужчин выявляются положительные ассоциации между высокой ЧСС и употреблением алкоголя и курением, тогда как у женщин этого не было отмечено. Большой интерес представил многофакторный анализ общей смертности у мужчин и женщин, включавший такие показатели, как возраст, курение в настоящее время и в прошлом, уровень образования, употребление алкоголя, индекс массы тела, триглицериды, общий холестерин, липопротеиды высокой плотности, наличие АГ и ИБС. Оказалось, что при коррекции на все включенные в анализ факторы сохраняется прямая зависимость между частотой пульса и общей смертностью (чем выше ЧСС, тем выше смертность, при $p < 0,0001$). Статистически значимое увеличение смертности от всех причин наблюдается уже при ЧСС 77–79 уд/мин, а при ЧСС более 80 уд/мин риск умереть увеличивается на 30 % для мужчин и женщин. Анализ выживаемости показал, что ожидаемая продолжительность жизни мужчин 35 лет с частотой пульса более 80 уд/мин на 7 лет меньше, чем при ЧСС в покое, не превышающей 60 уд/мин. В то же время женщины с ЧСС более 80 уд/мин живут на 3,2 года меньше, нежели те, кто имеет ЧСС менее 60 уд/мин. Введение в клиническую практику в конце 1960-х гг. β -адреноблокаторов, а также недигидропиридиновых антагонистов кальция (верапамил, дилтиазем), обладающих брадикардирующим действием и успешно применяемых при самых различных заболеваниях сердечно-сосудистой системы, косвенно убедило в пользе снижения увеличенного ЧСС при лечении стабильной стенокардии. Не вызывает, в частности, сомнения факт уменьшения частоты стенокардических приступов и длительности ишемических эпизодов при снижении ЧСС путем назначения β -адреноблокаторов или недигидропиридиновых антагонистов кальция. Однако в умах врачей бытует ложное мнение, что резкое снижение ЧСС (до 60 уд/мин и менее) при назначении этих препаратов является проявлением побочного действия (в небольшом количестве случаев это действительно имеет место, когда больные субъективно плохо переносят брадикардию, хотя количество приступов стенокардии и снижается), кроме того, имеется ряд противопоказаний к назначению этих эффективных групп препаратов. Тем не менее, стремление получить препараты, эффективно снижающие ЧСС, привело к открытию целого ряда новых фактов. Так, было установлено, что в контроле величины ЧСС ингибирование ионных токов I_f играет ключевую роль [20]. Участие f -каналов в контроле ЧСС представляется следующим образом [21]: катехоламины, стимулируя активность фермента аденилатциклазы, приводят к увеличению выработки циклического аденозин монофосфата (цАМФ), который способствует от-

крытию f -каналов, тогда как подавление ацетилхолином выработки цАМФ приводит к снижению вероятности открытия f -каналов. В настоящее время синтезирован первый I_f ингибитор ионных потоков избирательного действия – ивабрадин, обладающий пульс урежающим действием и не оказывающий отрицательного инотропного действия, а также не влияющий на атриовентрикулярную проводимость. Ивабрадин специфически связывается с f -каналами клеток синусового узла и, таким образом, снижает частоту сердечных сокращений.

В настоящее время проведен ряд исследований, подтверждающих антиангинальный эффект ивабрадина благодаря его брадикардическому действию. Так, в работе [22] сравнивался ивабрадин и атенолол в большой популяции пациентов со стабильной стенокардией (многоцентровое, международное, двойное слепое, рандомизированное, контролируемое исследование, включавшее 939 больных с документально подтвержденной ИБС и стабильной стенокардией). После предварительного периода приема плацебо, в течение которого ранее получаемая терапия была отменена, пациенты были разделены на группы: получавшие ивабрадин 5 мг два раза в сутки или атенолол 50 мг один раз в сутки. После одного месяца лечения пациенты в течение 12 недель получали ивабрадин в большей дозе (7,5 мг и 10 мг) или атенолол (100 мг один раз в сутки). Эффективность оценивалась по общей динамике общей продолжительности физической нагрузки, времени до развития приступа стенокардии, времени до достижения депрессии сегмента ST на 1 мм. Через один месяц от начала терапии в обеих терапевтических группах (ивабрадин 5 мг два раза в сутки и атенолол 50 мг один раз в сутки) была отмечена эффективность ивабрадина по сравнению с атенололом в виде повышения общей продолжительности физической нагрузки, эта тенденция отмечена и в отношении увеличения времени до появления приступа стенокардии и времени до появления депрессии сегмента ST на ЭКГ. Через 4 месяца терапии эти параметры улучшились в большей степени. Кроме того, ивабрадин на две трети снижал частоту приступов стенокардии, потребность в короткодействующих нитратах снизилась на три четверти. В другой работе [23] сравнение ивабрадина с амлодипином у больных стабильной стенокардией также показало высокую антиангинальную эффективность препарата, при этом ЧСС и двойное произведение (ЧСС $\times$ АД) в покое и при максимальной физической нагрузке было значительно ниже в группе больных, получавших ивабрадин, по сравнению с амлодипином. Это означает, что ивабрадин обеспечивает большее снижение потребления кислорода миокардом по сравнению с амлодипином, что весьма важно для больных со стабильной стенокардией. В настоящее время проводится большое многоцентровое международное исследование BEAUTIFUL, целью которого является выявление возможности использования ивабрадина при хронической сердечной недостаточности ишемического и неишемического генеза.

К сожалению, приходится констатировать, что определение ЧСС не стало в достаточной мере неотъемлемой частью обычной клинической практики. Практические врачи не слишком доверяют этому параметру, рассматривая его либо как показатель активности симпатической нервной системы (что само по себе верно, особенно у молодых лиц, не имеющих какую-либо кардиальную патологию), либо как нестабильный показатель функционирования всей сердечно-сосудистой системы, однако величина ЧСС никак не рассматривается

(как у здоровых, так и у больных) в качестве фактора риска будущих сердечно-сосудистых катастроф и маркера продолжительности жизни. Вероятно, необходимы настойчивые усилия по внедрению в сознание широкого круга врачей всех специальностей (не только интернистов) понимания значимости такого простого параметра.

Литература

1. *Bramah N.* Sing Morbidity and Mortality in Cardiovascular Disorders: Impact of Reduced Heart Rate // *J Cardiovasc Pharmacol Therapeut* 6(4):313–331, 2001.
2. *Seccareccia F, Pannoza F, Dima et al.* Heart rate as predictor of mortality: the MATISS Proect // *Am J Publ Health* 2001;91:1258–63.
3. *Wannamethee G, Shaper G.* The association between heart rate and blood pressure, blood lipids and other cardiovascular risk factors // *J Cardiovasc Risc* 1994;1:223–30.
4. *Levine HJ.* Heart rate and life expectancy // *J Amer Coll Card* 1997;30:1104. Levine.
5. *White PD, Jenkins JL, Benedict FG.* The electrocardiogram of the elephant // *Am Heart J* 1938 16:744.
6. *Boraso A.* Why is reduced heart rate beneficial // *Dialogues in Cardiovascular Medicine* 2001; 6: 19–24.
7. *Schmidt-Nielsen K.* Animal Physiology: Adaptation and Environment. New York: Cambridge University Press, 1975, h 133.
8. *Palatini P, Benetos A, Julius S.* Impact of increased heart rate on clinical outcomes in hypertension // *Drug* 2006;66 (1):1–13.
9. *Dyer F, Persky V, Stamler J, et al.* Ytart rate as a prognostic factor for coronary heart disease and mortality findings in three Chicago Epidemiological studies // *Am J Epidemiol* 1980;112:736–49.
10. *Kannel WB, Wilson P, Blair SN.* Epidemiological assessment of the role of physical activity and fitness in development of cardiovascular disease // *Am Heart J* 1985;109:876–85.
11. *Gillmann MW, Kannel WB, Belanger A, et al.* Influence of heart rate on mortality among persons with hypertension: the Framingham study // *Am Heart J* 1993;125:1148–54.

12. *Greenland P, Daviglus ML, Dyer AR.* Resting heart rate is a risk factor for cardiovascular and noncardiovascular mortality // *Am J Epidemiol* 1999; 149:853–62.
13. *Jouven X, Desnos M, Guerot C, et al.* Predicting sudden death in the population: the Paris Prospective Study i // *Circulation* 1999;99:1978–83.
14. *Palatini P, Casiglia E, Julius S et al.* High heart rate: a risk factor for cardiovascular death in elderly men // *Arch Int Med* 1999; 159:585–92.
15. *Kristal-Bohen E, Silber H, Harari D et al.* The association of resting heart rate with cardiovascular, cancer and all-cause mortality: eight year follow-up of 3527 male in Israel employees (the CORDIS Study) // *Eur Heart J* 2000;21:116–24.
16. *Benetos A, Rudnichi A, Thomas F. et al.* Influence of heart rate on mortality in French population: role of age, gender and blood pressure // *Hypertension* 1999;33:44–52.
17. *Zhang, Kesteloot H.* Anthropometric, lifestyle and metabolic determinants of resting heart rate. A population study // *Eur Heart J* 1999;20:103–110.
18. *Benetos A, Thomas F, Bean K et al.* Resting heart rate in older people: a predictor of survival to age 85 // *J Am Geriatr Soc* 2003;51:284–5.
19. *Шальнова С.В., Деев А.Д., Оганов Р.Г. и др.* Частота пульса и смертность от сердечно-сосудистых заболеваний у российских мужчин и женщин. Результаты эпидемиологического исследования // *Кардиология*. 2005. № 10. С. 45–50.
20. *Brown H, DiFrancesco D.* Voltage-clamp investigations of membrane currents underlying pacemaker activity rabbit sino-atrial node // *J Physiol* 1980;308:331–351.
21. *DiFrancesco D.* Pacemaker incardiac tissue // *Ann Rev Physiol* 1993;55:455–72.
22. *Tardif JC, Ford I, Tendera M et al.* On behalf of INITIATIVE study group. Antianginal and anti-ischemic effects of the If current inhnbitor ivabradine compared to atenolol as monotherapies with chronic stable angina // *Eur Heart J* 2003;24:Abstracts 186.
23. *Ruzlylo W, Ford I, Tendera M et al.* Antianginal and antiischemic effects of the If current inhnbitor ivabradine compared to amlodipine as monotherapy in patients with chronic stable angina: A 3-month randomised, controlled, double-blind, multi-ctnter trial // *Eur Heart J* 2004;25:Abstracts 878.

Применение фозиноприла при хронической сердечной недостаточности: патофизиологическое обоснование и доказательная база

Н.В. Стуров

Кафедра общей и клинической фармакологии
РУДН, Москва

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) продолжает оставаться важной проблемой кардиологии, являясь, по сути, печальным результатом прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний. Клинически выраженная ХСН диагностирована у 5,5 % населения Российской Федерации. Частота ХСН коррелирует с распространенностью болезней органов системы кровообращения, которая только за период 2000–2004 гг. увеличилась на 25,3 % по обращаемости [1, 2].

Наиболее полная статистическая информация о сердечной недостаточности имеется в США. В этой стране ХСН страдают 5 млн человек (2,3 % населения), причем преимущественное распространение (10 случаев на 1000 жителей) заболевание имеет среди лиц старше 65 лет; 75 % больных имеют в анамнезе предшествующую гипертонию. После перенесенного инфаркта миокарда трудоспособность из-за ХСН в течение 6 лет теряют 22 % мужчин и 46 % женщин. Заболевание является причиной по крайней мере 20 % госпитализаций среди больных старших возрастных групп. Особенность возрастного профиля говорит о высокой вероятности наличия сопутствующей патологии со стороны других систем, что повышает риск повторных госпитализаций и создает определенные трудности при подборе и коррекции фармакотерапии. В 2006 г. затраты, связанные с лечением ХСН, в США должны составить предположительно 29,6 млрд долларов [3, 4].

Несмотря на достижения медицины за последние 15 лет, ХСН в развитых странах по-прежнему ассоциируется с тяжелым прогнозом по течению и исходам: риск смерти в течение года колеблется от 5–10 % при мягких формах ХСН до 30–40 % при тяжелом ее течении [5, 6], что выше, чем аналогичные средние показатели по раку груди, предстательной железы, толстой кишки [7, 8].

При анализе причин, особенностей течения и прогноза ХСН, не прибегая к детальному обсуждению, можно выделить следующие ключевые патологические механизмы и состояния. Прежде всего, отмечается нарушение насосной функции сердца; гипертрофия, некроз и фиброз миокарда; левожелудочковое структурное ремоделирование с дилатацией полости, изменением ее пространственной конфигурации, истончением стенок и