

Стабильная стенокардия и частота сердечных сокращений

А.А.Кириченко✉

ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России. 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1

✉andrey.apollonovich@yandex.ru

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 ИБС.

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

Для цитирования: Кириченко А.А. Стабильная стенокардия и частота сердечных сокращений. CardioСоматика. 2018; 9 (3): 25–29. DOI: 10.26442/2221-7185_2018.3.25-29

Stable angina and heart rate

A.A.Kirichenko✉

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

✉andrey.apollonovich@yandex.ru

Abstract

The adverse effect of high heart rate (HR) on the course of ischemic heart disease (IHD) is well known. High heart rate can lead to a mismatch between the increased need for myocardium in oxygen and the ability to adequately increase coronary blood flow. A review of the research to study the possibility of reducing heart rate to reduce the number of attacks of angina in patients with IHD, to influence the risk of death and cardiovascular complications. It is shown that the limitation of heart rate for angina pectoris improves the patients' well-being, their tolerance to physical exertion.

However, not all classes of drugs affect the prognosis of IHD.

Key words: ischemic heart disease, heart rate, stable angina.

For citation: Kirichenko A.A. Stable angina and heart rate. Cardiosomatics. 2018; 9 (3): 25–29. DOI: 10.26442/2221-7185_2018.3.25-29

В норме потребность миокарда в кислороде является самым важным фактором, определяющим объем коронарного кровотока. При максимальной нагрузке коронарный кровоток может возрастать в 4–5 раз по сравнению с состоянием покоя. Выраженное сужение просвета коронарных артерий (более 70%) атеросклеротической бляшкой ограничивает возможность максимального увеличения коронарного кровотока, что может проявляться возникновением стенокардии напряжения. Однако при одинаковой выраженности стенозирования коронарных артерий тяжесть стенокардии напряжения может существенно отличаться или отсутствовать даже при максимальных нагрузках. Это объясняется тем, что на величину коронарного кровотока помимо просвета артерий важное влияние оказывают функциональные переменные: давление в аорте, продолжительность диастолы, вязкость крови, периферическое сопротивление артерий (рис. 1).

Фармакологическое влияние на эти переменные делает возможным устранение или уменьшение выраженности несоответствия между потребностью миокарда в кислороде и способностью коронарного кровоснабжения обеспечить достаточное его поступление, что и является основной целью антиангинальной терапии.

Структура потребности миокарда в кислороде: базальные потребности – 20%, электрическая актив-

ность – 1%, работа против нагрузки объемом и давлением – 79%. Таким образом, работа, выполняемая левым желудочком (ЛЖ) сердца, является основным фактором, определяющим потребность миокарда в кислороде, а следовательно, и величину коронарного кровотока [1].

Главная особенность коронарного кровотока ЛЖ – его прерывистость. Во время систолы давление внутри миокарда ЛЖ почти полностью сжимает внутримиокардиальную часть коронарных артерий; и кровоток в это время сохраняется только в субэпикардиальных отделах. Таким образом, основная масса ЛЖ снабжается кровью только во время диастолы. Кровоснабжение правого желудочка происходит как во время систолы, так и диастолы (рис. 2) [1].

Следует учитывать, что продолжительность диастолы непостоянна: при увеличении частоты сердечных сокращений (ЧСС) диастола укорачивается в большей степени, чем систола, поэтому при тахикардии коронарная перфузия снижается (рис. 3) [1].

Таким образом, ЧСС является одним из главных факторов в патогенезе стабильной стенокардии: она одна из главных детерминант потребления кислорода миокардом (уменьшение ЧСС позволяет снизить потребность миокарда в кислороде) и тесно связана с продолжительностью диастолы (уменьшение выраженности тахикардии позволяет улучшить перфузию миокарда за счет удлинения диастолы) [2].

Рис. 1. Факторы, определяющие коронарный баланс.



Рис. 2. Коронарный кровоток в течение сердечного цикла.

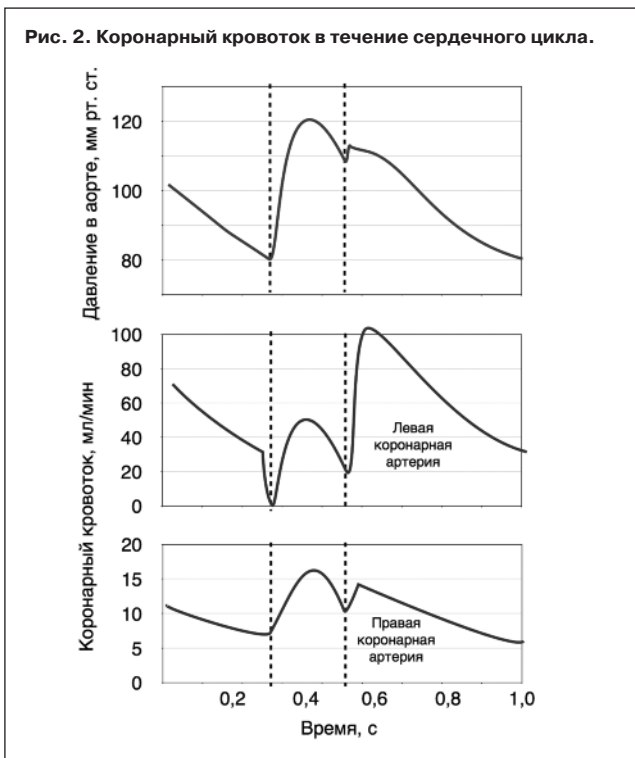
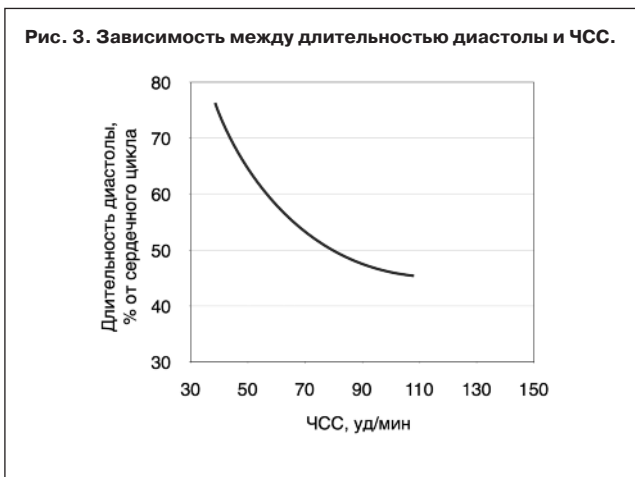


Рис. 3. Зависимость между длительностью диастолы и ЧСС.



Способность коронарного кровообращения удовлетворять метаболические потребности миокарда обычно определяется с помощью нагрузочных проб. В клинической практике для ориентировочного определения величины коронарного резерва используется показатель «двойное произведение» (величина работы ЛЖ = систолическое артериальное

давление, умноженное на ЧСС, при выполнении работы, вызывающей развитие ишемии миокарда, отражающей возникновение превышения потребности миокарда в кислороде над его доставкой к миокарду). Если удастся уменьшить работу, выполняемую ЛЖ при физической нагрузке (ФН), то возрастает объем ФН, которая может быть выполнена до развития стенокардии.

Медикаментозное подавление избыточной ЧСС может существенно уменьшить выраженность коронарного дисбаланса и улучшить состояние пациентов со стенокардией напряжения.

В российских и международных рекомендациях больным со стенокардией при отсутствии противопоказаний предлагается назначать в первую очередь β -адреноблокаторы (β -АБ). В многочисленных исследованиях было показано, что β -АБ существенно уменьшают вероятность внезапной сердечной смерти, повторного инфаркта миокарда (ИМ) и увеличивают общую продолжительность жизни больных, перенесших ИМ. По результатам объединенных данных по всем препаратам данной группы (исследование The β -blockers pooling project) у больных, получавших β -АБ, было установлено достоверное снижение смертности за счет профилактики внезапной сердечной смерти и ИМ, даже среди пациентов без ИМ в анамнезе [3].

На эффект этих препаратов при стабильной стенокардии можно рассчитывать лишь в том случае, если при их назначении достигают отчетливой блокады β -адренорецепторов. Для этого следует поддерживать ЧСС покоя в пределах 55–60 уд/мин (урежение ЧСС в покое обычно сопровождается и уменьшением прироста ЧСС при ФН). При необходимости можно уменьшать ЧСС покоя до 50 уд/мин при условии, что столь выраженное урежение не вызывает неприятных ощущений и не развивается атриовентрикулярная блокада [4].

При наличии противопоказаний к β -АБ или плохой их переносимости (бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких, выраженный атеросклероз периферических артерий нижних конечностей) могут быть назначены недигидропиридиновые антагонисты кальция. В исследовании MDPIIT с участием 2466 больных назначение дилтиазема достоверно снижало риск повторного ИМ, но не влияло на общую смертность. В исследовании INVEST при использовании верапамила и ателолола получены сопоставимые результаты их эффективности в снижении риска сердечно-сосудистых осложнений [5].

В последние годы большое распространение получил сравнительно новый класс антиангинальных препаратов – ингибиторы If-каналов клеток синусового узла, селективно урежающие синусовый ритм. Благодаря избирательному действию препарат не замедляет атриовентрикулярную проводимость, не влияет на сократимость миокарда и его электрофизиологические свойства, лишен других побочных эффектов (влияние на бронхиальную проходимость, сократительную способность миокарда, артериальное давление). Проведенные многоцентровые клинические исследования доказали высокую антиангинальную и антиишемическую эффективность ивабрадина у больных со стабильной стенокардией и сохраненным синусовым ритмом [6–8].

В исследовании CROSS (Clinical efficacy of CoRaxan evaluatiOn in Stableang in patientS) [9] целевой уровень ЧСС (50–60 уд/мин) был достигнут у 62,6% па-

циентов через 3 мес лечения ивабрадином. Наряду с этим при ФН, равной исходной, на фоне лечения отмечено и снижение показателя двойного произведения на 17,1% через 1 мес и на 24,7% через 3 мес лечения. Благоприятные гемодинамические эффекты на фоне терапии ивабрадином позволили достоверно уменьшить частоту развития приступов стенокардии и необходимость в применении нитратов короткого действия: количество приступов стенокардии в неделю сократилось с $7,98 \pm 0,85$ до $0,92 \pm 0,18$.

В двойном слепом многоцентровом рандомизированном клиническом исследовании INITIATIVE [7] проводилось сравнение β -АБ с ивабрадином. В исследование были включены 939 пациентов с хронической ишемической болезнью сердца (ИБС). Пациенты рандомизированы на группу атенолола (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 мг или 10 мг 2 раза в день в течение 12 нед). Ивабрадин и атенолол в одинаковой степени снижали ЧСС. Как атенолол, так и ивабрадин снижали количество приступов стенокардии на 2/3 в сравнении с исходным количеством приступов стенокардии. При повторных тредмил-тестах отмечено увеличение времени общей ФН к 4-му месяцу наблюдения на $86,8 \pm 129$ с у получавших ивабрадин по 7,5 мг 2 раза в день, на $91,7 \pm 118,8$ с у получавших ивабрадин по 10 мг 2 раза в день и на $78,7 \pm 133,4$ с – в группе атенолола.

В рандомизированном контролируемом исследовании ASSOCIATE [10] было показано, что по данным тредмил-теста при добавлении ивабрадина к β -АБ у пациентов со стабильной стенокардией увеличивается переносимость ФН. Пациенты с ИБС ($n=889$), получающие 50 мг атенолола в день, были разделены на прием 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 плацебо. Группы сравнения были сопоставимы по частоте приступов стенокардии. За время наблюдения отмечено значительное снижение частоты стенокардии в обеих группах: с $1,8 \pm 3,3$ до $0,9 \pm 2,4$ приступа в неделю в группе принимающих ивабрадин и с $1,6 \pm 2,4$ до $0,9 \pm 2,1$ приступа в неделю в группе плацебо. Проведение же теста с ФН (тредмил-теста) на 2 и 4-м месяце исследования показало, что на фоне приема ивабрадина время до наступления симптомов возросло достоверно больше: $24,3 \pm 65,3$ с в группе ивабрадина и $7,7 \pm 63,8$ с в группе плацебо ($p < 0,001$) после 4 мес лечения.

Антиангинальная эффективность ивабрадина подтверждена в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании BEAUTIFUL (morBidity-mortality EvALUaTion of the If inhibitor ivabradine in patients with coronary disease and left ventricular dysfunction) [11]. В исследовании участвовали 10 917 пациентов с ИБС (ИМ в анамнезе, предшествующая исследованию реваскуляризация, ангиографические признаки сужения более 50% одной или нескольких коронарных артерий) и левожелудочковой систолической дисфункцией (фракция выброса менее 40%). У всех пациентов был сохранен синусовый ритм, ЧСС в покое составляла 60 уд/мин и выше. Исходное состояние 15% пациентов перед включением в исследование оценено как соответствующее I функциональному классу (ФК) по Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA), 61% – II ФК, 23% – III ФК. На фоне соответствующего лечения ИБС (β -АБ, ингибиторы ангиотензинпревращающего

фермента, статины, антитромбоцитарные препараты) пациенты были рандомизированы на группу дополнительного назначения ивабрадина (в дозе 5 мг/сут с последующим повышением до 7,5 мг 2 раза в сутки) и плацебо. Среднее время наблюдения составляло 19 мес. При оценке комбинированной конечной точки (сердечно-сосудистой смерти или госпитализации по поводу ИМ или из-за декомпенсации хронической сердечной недостаточности – ХСН) группы ивабрадина и плацебо были сопоставимы: 15,4 и 15,3% соответственно ($p=0,94$).

Однако проведенный подгрупповой анализ результатов исследования у пациентов с ЧСС > 70 уд/мин выявил снижение у получавших ивабрадин относительного риска (ОР) госпитализации по поводу фатального и нефатального ИМ на 36% ($p=0,001$) и снижение ОР реваскуляризации на 30% ($p=0,016$). В группе плацебо у пациентов с ЧСС > 70 уд/мин был выше риск сердечно-сосудистой смерти на 34% ($p=0,0041$) [12].

В рандомизированное контролируемое исследование SHIFT [13] были включены 6558 пациентов с ХСН II–IV функционального класса (II – 49%, III – 50%, IV – 2%) по NYHA, фракцией выброса ЛЖ ≤ 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% доверительный интервал – 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].

Эффективность ивабрадина при лечении стабильной стенокардии подтверждена и в ряде российских клинических многоцентровых исследований.

При проведении российской многоцентровой открытой обсервационной программы НАЧАЛО было установлено, что на фоне присоединения ивабрадина к антиангинальной терапии (β-АБ получали на момент включения 78,6% пациентов, нитраты пролонгированного действия – 30,2%, триметазидин – 26,1% и антагонисты кальция – 11,7%) пациентов со стабильной стенокардией, осложненной ХСН, обеспечило достоверное урежение ЧСС с $85,7 \pm 9,4$ до $65,2 \pm 6,1$ уд/мин, сокращение числа приступов стенокардии с $6,6 \pm 6,1$ до $1,9 \pm 3,3$, уменьшение клинической тяжести ХСН по шкале оценки клинического состояния с $4,6 \pm 2,3$ до $2,8 \pm 2,1$ балла [15].

В рамках проведения российской программы ЛИНКОР было установлено, что включение ивабрадина в терапию пациентов, перенесших ИМ, способствовало уменьшению частоты приступов стенокардии и повышению физической активности, а также снижению частоты госпитализаций и вызовов скорой медицинской помощи [16].

В многоцентровом открытом контролируемом исследовании КОНТРОЛЬ-2 оценивались антиангинальная эффективность и безопасность ивабрадина в комбинации с β-АБ. Были включены 1104 пациента со стабильной стенокардией II–III ФК, синусовым ритмом и ЧСС > 60 уд/мин на фоне терапии β-АБ. Добавление ивабрадина привело к более существенному снижению ЧСС, чем в группе обычного лечения. К окончанию наблюдения в группе ивабрадина было достоверно большее число пациентов с I ФК стенокардии – 37,1% против 28% ($p=0,017$) [17].

Таким образом, у больных со стенокардией ЧСС в покое более 70 уд/мин является фактором риска развития неблагоприятных исходов. Для пациентов со стабильной ИБС, имеющих синусовый ритм, желательное поддержание ЧСС покоя в диапазоне 55–60 уд/мин. Это может быть достигнуто назначением и титрацией доз β-АБ до максимально рекомендованных/переносимых. С этой же целью возможно применение ивабрадина как в виде монотерапии, так и в комбинации с β-АБ. Контроль ЧСС у пациентов, страдающих стенокардией, оказывает благоприятное влияние на выраженность стенокардии, улучшает переносимость ФН, снижает риск развития ИМ.

Литература/References

1. Морган-мл. Дж.Э., Михаил М.С. Клиническая анестезиология. Книга вторая. Пер. с англ. под ред. ААБунытяна. М.: БИНОМ, 2000. / Morgan-ml. Dzb.E., Mikbail M.S. Klinicheskaia anesteziologija. Kniga vtoraja. Per. s angl. pod red. AABuniatiana. M.: BINOM, 2000. [in Russian]
2. Di Francesco D, Camm A. Heart rate lowering by specific and selective if current inhibition with ivabradin. *Drugs* 2004; 64 (16): 1757–65.
3. The β-Blocker Pooling Project Research Group. The beta-blocker pooling project (BBPP): subgroup findings from randomized trial in post infarction patients. *Eur Heart J* 1988; 9: 8–16.
4. Steg PG, Himbert D. Unmet medical needs and therapeutic opportunities in stable angina. *Eur Heart J* 2005; 7 (Suppl. H): h7–h15.
5. Стрюк Р.И. Клиническое обоснование применения фиксированной комбинации бисопролола с амлодипином при артериальной гипертензии. *Consilium Medicum*. 2013; 15 (1). / Striuk R.I. Klinicheskoe obosnovanie primeneniia fiksirovannoi kombinatsii bisoprolola s amlodipinom pri arterial'noi gipertonii. *Consilium Medicum*. 2013; 15 (1). [in Russian]
6. Borer J, Fox K, Jaillon P, Lerebours G. Ivabradine Investigators Group. Anti-anginal and anti-ischemic effects of ivabradine, an If inhibitor, in stable angina: a randomized, double-blinded, multicenter, placebo controlled trial. *Circulation* 2003; 107: 817–23.
7. Tardiff J, Ford I, Tendera M for the INITIATIVE Investigators. Efficacy of ivabradine, a new selective If inhibitor, compared with atenolol in patients with chronic stable angina. *Eur Heart J* 2005; 26: 2529–36.
8. Ruzyllo W, Ford I, Tendera M et al. Antianginal and anti-ischemic effects of If current inhibitor ivabradine compared to amlodipine as monotherapy in patients with chronic stable angina: a 3-month randomized, controlled, double-blind, multicenter trial. *Drugs* 2007; 67 (3): 393–405.
9. Лебедь Е.И., Крючкова О.Н. Использование препарата Кораксан как новое направление в лечении ишемической болезни сердца. *Крымский терапевт. журн.* 2009; 1: 52–4. / Lebed' E.I., Kriuchkova O.N. Ispol'zovanie preparata Koraksan kak novoe napravlenie v lechenii ishemicheskoi bolezni serdtsa. *Krymskii terapeut. zburn.* 2009; 1: 52–4. [in Russian]
10. Tardiff J, Ponikowski P, Kaban T. ASSOCIATE Study Investigators. Efficacy of the If 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. Лопатин Ю.М. Оценка антиангинальной эффективности ивабрадина у больных ишемической болезнью сердца, осложненной сердечной недостаточностью. *Кардиология*. 2015; 5: 5–11. / Lopatin Yu.M. Otsenka antianginal'noi effektivnosti ivabradina u bol'nykh ishemicheskoi bolezni'u serdtsa, oslozhennoi serdechnoi nedostatocnost'iu. *Kardiologiya*. 2015; 5: 5–11. [in Russian]
16. Глезер М.Г. От лица участников программы ЛИНКОР. Влияние терапии ивабрадином на качество жизни пациентов со стабильной формой ишемической болезни сердца: результаты программы ЛИНКОР. *Кардиология*. 2015; 2: 4–9. / Glezer M.G. Ot litsa uchastnikov programmy LINKOR. Vliianie terapii ivabradinom na kachestvo zhizni patsientov so stabil'noi formoi ishemicheskoi bolezni serdtsa: rezul'taty programmy LINKOR. *Kardiologiya*. 2015; 2: 4–9. [in Russian]
17. Карпов Ю.А., Глезер М.Г., Васюк Ю.А. и др. Антиангинальная эффективность и переносимость ивабрадина в терапии пациентов со стабильной стенокардией: результаты исследования КОНТРОЛЬ-2. *Кардиоваск. терапия и профилактика*. 2011; 10 (8): 83–9. / Karpov Yu.A., Glezer M.G., Vasiuk Yu.A. i dr. Antianginal'naia effektivnost' i perenosimost' ivabradina v terapii patsientov so stabil'noi stenokardiei: rezul'taty issledovaniia KONTROL-2. *Kardiovask. terapiia i profilaktika*. 2011; 10 (8): 83–9. [in Russian]

Сведения об авторе

Кириченко Андрей Аполлонович – д-р мед. наук, проф., зав каф. терапии №2 ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: andrey.apollonovich@yandex.ru