

Частота сердечных сокращений при ИБС и ХСН – это банальный фактор риска или показатель прогноза?



Фомин И.В. *

Нижегородская государственная медицинская академия, г. Нижний Новгород

Клинические и эпидемиологические исследования с участием пациентов высокого сердечно-сосудистого риска выявили, что курение, отсутствие физических нагрузок и несбалансированное питание, наличие артериальной гипертензии или дислипидемии, нарушение толерантности к глюкозе являются основными триггерами формирования и прогрессирования ишемической болезни сердца (ИБС) [1], одной из основных причин хронической сердечной недостаточности (ХСН) [2–4].

Хотя тахикардия не вошла в систему оценки рисков, многие эпидемиологические исследования установили тесную связь между наличием независимо в покое или при физической нагрузке тахикардии и повышением риска общей и сердечно-сосудистой смертности в общей популяции [5, 6]. Эта закономерность становится более тесной, если в течение нескольких лет увеличивается тахикардия в покое [7]. Если данная зависимость у женщин после проведенных поправок на основные факторы риска развития сердечно-сосудистой смертности теряла высокую степень достоверности, то у мужчин, наоборот, становилась более значимой [8]. Особенно важным фактором ухудшения прогноза жизни становится тахикардия в покое среди молодых, так как данное нарушение гемодинамики достоверно увеличивает риск внезапной коронарной смерти [9].

С утяжелением больных сердечно-сосудистого риска, которые отно-

сятся к высокому и очень высокому риску, тахикардия увеличивает свою значимость в ухудшении течения острого инфаркта миокарда (ОИМ), провоцирует большее число приступов стенокардии, повышает риски прогрессирования стабильной стенокардии, утяжеления ХСН у больных ИБС, увеличивает потребность в реваскуляризации [10–14]. Медикаментозная брадикардия значительно снижает риск разрыва атеросклеротической бляшки [11], риск смертельного исхода у больных высоких функциональных классов стенокардии, ХСН, перенесших ОИМ. В исследованиях CIBIS – II и MERIT – HF было показано, что среди пациентов с ХСН ишемической этиологии, имевших брадикардию, был установлен более низкий риск летального исхода от ССЗ [12, 13].

Эффективным контролем частоты сердечных сокращений (ЧСС) считается достижение пульса до 50–60 ударов в минуту у пациентов по-

сле перенесенного инфаркта миокарда (ИМ) и до 50–70 ударов в минуту для больных стабильной стенокардией [15–17]. В исследовании SHIFT впервые установлен максимальный порог ЧСС для больных ХСН, который не должен превышать 70 ударов в покое [18].

В странах Единого Экономического Пространства проводится недостаточно больших исследований по изучению клинико-эпидемиологической ситуации эффективности контроля гемодинамических показателей среди пациентов с ИБС или ХСН в реальной клинической практике. Довольно сложно ответить насколько часто встречается тахикардия среди больных ИБС и ХСН, существуют ли стратегические подходы к достижению целевых показателей ЧСС, контролю ритма у данной категории пациентов в реальной клинической практике.

Целью данной работы было определение частоты эффективного контроля частоты сердечных сокращений на фоне применения хронотропных лекарственных средств среди больных ХСН и ИБС в Российской Федерации и Республике Казахстан.

Фомин Игорь Владимирович – д.м.н., профессор. Лауреат премии Правительства РФ. Заведующий кафедрой внутренних болезней Нижегородской государственной медицинской академии.

Материалы и методы

Работа осуществлена в рамках российского эпидемиологического исследования репрезентативной выборки Европейской части РФ «ЭПОХА» и мультицентрового эпидемиологического исследования по обращаемости методом сплошного включения пациентов по критерию наличия ИБС и приступов стенокардии «КОМПАС» в Республике Казахстан.

В Российской Федерации была создана репрезентативная выборка в 2002 году, повторно обследовалась в 2007 году. В репрезентативную выборку было включено восемь субъектов РФ: Кировская, Нижегородская, Оренбургская, Рязанская, Саратовская области, Ставропольский и Пермский края, республика Татарстан, Чувашская республика. В исследовании участвовало 359 врачей, которые в 87 районах РФ обследовали 8 534 семей и включили в репрезентативную выборку 19 503 респондента. Дизайн рандомизации представлен в журнале «Сердечная недостаточность» [19].

Параллельно в Республике Казахстан проведено исследование «КОМПАС» [20], в котором с участием 53 врачей терапевтов и кардиологов реальной клинической практики с ноября 2011 по январь 2012 года был включен в выборку 451 пациент с ИБС, проживающих в различных регионах Казахстана: в городах Алматы, Астана, Актобе, Караганда, Усть-Каменогорск, Шымкент. Выборка была создана по обращаемости респондентов методом сплошного включения по критерию наличия ИБС и приступов стенокардии.

В исследовании «ЭПОХА» тахикардия определялась среди здоровых респондентов как ЧСС выше 80-ти уд. в минуту, а для больных ХСН и ИБС – выше 70-ти уд. в минуту. Для пациентов, перенесших ИМ, тахикардией считалась ЧСС выше 60 уд. в минуту. Все пациенты ИБС и ХСН были разделены на две подгруппы: не получающие хрононегативных лекарственных средств и получающие хотя бы один хрононегативный препарат (бета-блокатор (ББ), антагонисты кальция 1-го и 3-го типов (АК), гликозиды).

Статистическая обработка полученных результатов осуществлялась при помощи Т-критерия Стьюдента при анализе параметрических показателей и критерия хи-квадрат при анализе непараметрических показателей.

Результаты

В репрезентативной выборке РФ больных ИБС оказалось 12,1%. Клинически стабильная стенокардия встречалась в популяции в 10,2% случаев (у 84,3% больных ИБС). Распространенность перенесенного ОИМ оказалась очень низкой (2,0% в популяции или 16,6% среди больных ИБС), что говорит об очень плохом прогнозе данной категории пациентов. Половой состав выборки больных ИБС составил 1:1,7 (мужчины сформировали 37,5% выборки, а женщины - 62,5% выборки) при среднем возрасте пациентов - $67,2 \pm 11,6$ лет. Почти у всех больных ИБС диагностирована артериальная гипертония (93,6%). Несколько моложе были больные ИМ ($65,9$ года $\pm 10,2$ года): мужчины в возрасте $63,5 \pm 9,3$ года, а женщины – $69,6 \pm 10,7$ лет ($p=0,03$). Соотношение по полу у больных ОИМ 1,6:1 (мужчин, перенесших ОИМ, больше на 60% по сравнению с таковыми женщинами).

Распространенность больных ХСН I-IV ФК в Европейской части РФ составила 7,0%. При этом, среди

больных ХСН более половины пациентов имели этиологическую причину ИБС (59,0% больных). Среди пациентов с ХСН очень часто диагностировалась стабильная стенокардия (51,3% случаев) и очень редко среди этих пациентов наблюдались пациенты с перенесенным ОИМ (всего 13,3% пациентов). Артериальная гипертония диагностирована в 88,0% случаев.

Среди больных ИБС, включенных в исследование «КОМПАС», женщин оказалось 46,8%, а мужчин - 54,2%. Средний возраст больных составил $61 \pm 10,3$ лет. 90,5% пациентов с ИБС имели артериальную гипертензию, практически у половины пациентов (51,2%) в анамнезе - перенесенный инфаркт миокарда. Признаки хронической сердечной недостаточности наблюдались у половины больных (52,1%).

В репрезентативной выборке «ЭПОХА» у респондентов без клинических проявлений ИБС брадикардия была диагностирована в 5,6% случаев. Почти все респонденты без ИБС (87,3%) имели нормальную ЧСС от 61-го до 80-ти уд. в мин. При выделении выборки респондентов без ИБС на исследуемых с ЧСС более 70 уд. в мин. (61,2%) – этот показатель оказался достоверно ниже, чем у любых больных ИБС ($p<0,001$) (рис. 1). У больных ИБС распространенность тахикардии (более 70-ти ударов в минуту) составила 81,4% случаев, что

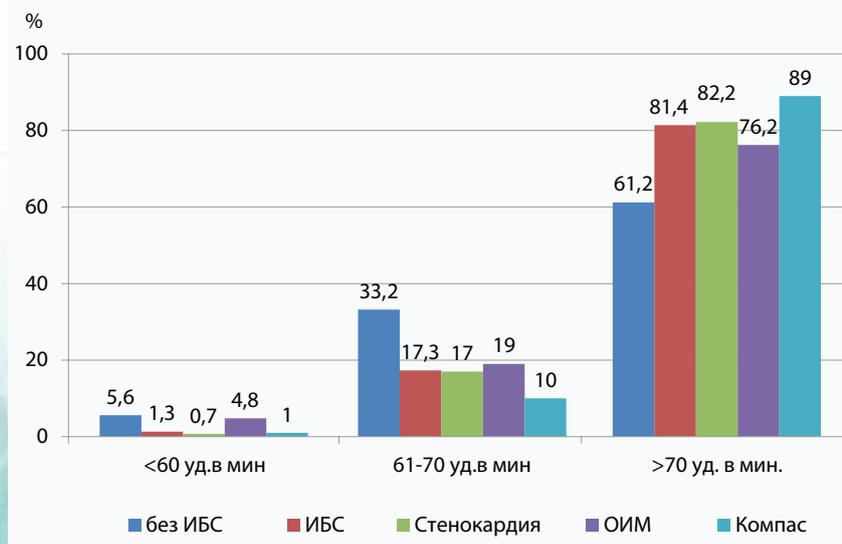


Рисунок 1. Частота присутствия тахикардии среди больных ИБС в РФ и Республике Казахстан

оказалось достоверно ниже, а у больных со стабильной стенокардией (тахикардия с ЧСС более 70 уд. в мин. составила 82,2%) ($p=0,02$). После перенесенного ОИМ число пациентов с ЧСС выше 70 уд. в мин. было достоверно меньше (76,0%) по сравнению с выборкой больных ИБС, имеющих клинические приступы стенокардии ($p<0,01$). Отсутствие достижения целевой ЧСС ниже 60 уд. в мин. у пациентов после перенесенного ОИМ оказалось у 92,8% пациентов.

Различия между средней ЧСС группы больных ИБС ($78,4\pm 9,0$ ударов в минуту) и средней ЧСС группы респондентов без ИБС ($73,3\pm 7,4$ ударов в минуту) оказались статистически высоко значимыми ($p<0,0001$). Средняя ЧСС в группе больных ИБС и в группе больных ИМ ($77,4\pm 10,4$ ударов в минуту) достоверно не различались ($p=0,36$).

В целях контроля ЧСС как важнейшего фактора риска смертельного исхода и прогрессирования ХСН у больных ИБС были проанализирована эффективность контроля ЧСС на фоне препаратов, урежающих ЧСС. Первое место по частоте приема заняли ББ - 44,1% пациентов с ИБС

принимали ББ (в 73,6% случаев – ежедневный длительный прием лекарственных средств, в 26,4% – курсами), АК использованы в терапии у 14,9% пациентов (хрононегативные средства присутствовали у каждого четвертого пациента – 24%). Гликозиды принимали 7,1% пациентов.

Среди всех ББ применялись пролонгированные лекарственные средства у 20,4% пациентов. При однократном осмотре больных стенокардией ритм реже 70-ти уд. в мин. отмечался лишь у трети респондентов (29,6%), принимающих ББ. Анализ выборки пациентов, принимающих пролонгированный ББ и достигших целевой ЧСС ниже 70 уд. в мин., показал, что только 13,7% пациентов с ИБС контролируют в необходимом диапазоне ЧСС. Среди больных с ИМ в анамнезе, получавших терапию ББ, брадикардия ниже 60-ти уд. в минуту не достигалась ни в одном случае, а доля респондентов с ЧСС от 61-ти до 70-ти уд. в мин. также была близка к трети пациентов (27,3%). Таким образом, ни один пациент после перенесенного ОИМ не имел контролируемой и целевой ЧСС и только 13,7% пациентов с ИБС до-

стигли оптимальных значений ЧСС. Сопоставив частотные распределения больных ИБС, не принимающих ББ, и указанные выше показатели достижения оптимальных значений ЧСС на фоне лекарственной терапии, мы вынуждены констатировать, что назначение ББ на популяционном уровне не сможет оказать влияния на прогноз больных ИБС.

В исследовании «КОМПАС» была выявлена идентичная закономерность: пациенты, имеющие тахикардию (более 70 уд. в мин.), составили выборку из 89% больных, при этом выраженная тахикардия (более 80 уд. в мин.) оказалась у 64% пациентов с ИБС. В реальной клинической практике бета-блокаторы используются среди больных ИБС в Республике Казахстан у 76% пациентов, но достижение целевой ЧСС ниже 70 уд. в мин. произошло только у 11% пациентов. При анализе выборки больных после перенесенного ОИМ, которые составили более половины пациентов с ИБС, ЧСС ниже 60 уд. в мин. оказалась только в 1,0% случаев (рис. 2).

Мы провели анализ ЧСС в группах больных ИБС на фоне при-

Таблица 1. Эффективность контроля АД и ЧСС у больных ИБС независимо от принимаемой хрононегативной терапии

| Пол | % АГ | Среднее САД | Среднее ДАД | % тахикардии | ЧСС без хрононегат. средств | ЧСС на фоне хрононегат. средств | Р хр+/хр- |
|---------|-------|-------------|-------------|--------------|-----------------------------|---------------------------------|-----------|
| Мужчины | 95,8 | 144,4±18,8 | 87,5±9,7 | 80,4 | 77,8 ± 8,2 | 77,1±10,3 | 0,64 |
| Женщины | 83,8 | 152,2±23,0 | 89,6±10,6 | 83,3 | 78,7±9,5 | 76,4±9,8 | 0,09 |
| Р м/ж | 0,001 | 0,002 | 0,05 | 0,66 | 0,27 | 0,93 | |

Таблица 2. Рекомендуемые и используемые дозы бета-блокаторов и Кораксана в Российской Федерации и Республике Казахстан

| Исследуемый препарат | Начальная доза | Поддерживающая доза | РФ (мг в сутки) | Казахстан (мг в сутки) |
|----------------------|-------------------|---------------------|-----------------|------------------------|
| Бисопролол | 1,25 мг - 1 раз | 20 мг - 1 раз | 3,4 мг | 5,4 мг |
| Карведилол | 3,125 мг - 2 раза | 25 мг - 2 раза | 15,6 мг | 6,25 мг |
| Метопролол с-т | 12,5 мг - 1 раз | 200 мг - 1 раз | 56,3 мг | Н.д.* |
| Атенолол | 12,5 мг - 1 раз | 100 мг - 1 раз | 53,2 мг | 50 мг |
| Пропранолол | 10 мг - 3 раза | 40 мг - 3 раза | 44,5 мг | Н.д. |
| Соталол | 40 мг - 2 раза | 160 мг - 2 раз | 98,6 мг | Н.д. |
| Кораксан | 5 мг - 2 раза | 7,5 мг - 2 раза | Н.д. | Н.д. |

*Н.д. – нет данных в исследуемых выборках

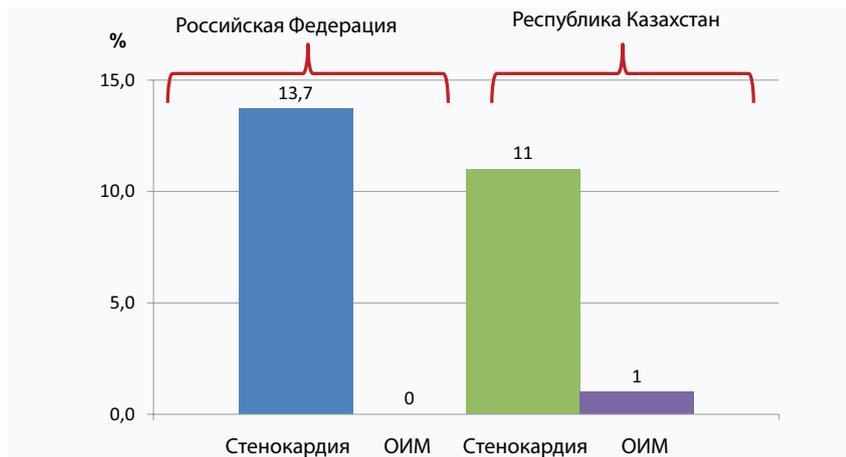


Рисунок 2. Эффективность контроля частоты сердечных сокращений на фоне применения хрононегативных лекарственных средств у больных ИБС в РФ и Республике Казахстан

ема хрононегативных лекарственных средств и без них (табл. 1). Число пациентов с тахикардией оказалось несколько больше среди женщин, но независимо от гендерных различий число больных с тахикардией больше 80%. Независимо от присутствия или отсутствия лекарственной терапии в группах больных ИБС независимо от пола нет контроля артериального давления и ЧСС. Обращает на себя внимание, что применение хрононегативных лекарственных средств никак не изменило ЧСС по сравнению с группой пациентов, не принимающих препаратов контролирующих ритм. У мужчин ЧСС различалась в группах на 0,8 удара в мин.: $77,8 \pm 8,2$ без лекарств и $77,1 \pm 10,3$ на фоне терапии ($p=0,32$). У женщин различия несколько большие – 2,3 уд. в мин.: $78,7 \pm 9,5$ без терапии и на фоне хрононегативных препаратов - $76,4 \pm 9,8$ ($p=0,09$), что не позволяет достичь достоверного снижения ЧСС, вероятно, ни при каких выборках.

Отсутствие динамики эффективного контроля за ЧСС у больных очень высокого риска зависит от двух основных причин. Первая заключается в том, что врачи чаще всего начинают назначать хрононегативные лекарственные средства при обнаружении ЧСС выше 80 уд. в мин., что расценивают как наиболее плохой прогноз пациентов. При отсутствии ЧСС выше 80 уд. в мин. сохраняется стратегия выжидания. Вторая причина, несомненно, заключается в тактике очень малых доз ББ, которые используются в реальной клинической практике (табл. 2).

Таким образом, в реальной клинической практике нет стратегических подходов к назначению хрононегативных лекарственных средств и достижению целевой ЧСС, а также отсутствуют тактические подходы эффективного контроля ЧСС, что является провоцирующим фактором более тяжелого течения ИБС.

Обсуждение

В реальной клинической практике наиболее легко с одной стороны, а с другой - наиболее дешево контролировать гемодинамические показатели у пациентов сердечно-сосудистого континуума. Как повышение АД, так и выраженная тахикардия приводит к достоверному ухудшению прогноза жизни больных данной категории [14, 17]. Применение современных хрононегативных средств позволяет эффективно в течение суток контролировать в пределах целевого ритм при той или иной патологии.

Среди врачей урежение ритма ассоциировано с назначением ББ. И можно было бы закончить обсуждение данной проблемы, но полученные результаты наших исследований показывают, что врачи не всем назначают данную группу лекарственных средств. Только 44% в популяции больных ИБС и 76% при активном наблюдении больных ИБС или ХСН принимали ББ. Можно предположить, что существующие противопоказания к ББ имеют большую выборку пациентов, но результаты международных и собственных исследований показывают, что общая

сумма больных с прямыми противопоказаниями составляют не более 6% - 7% (бронхиальная астма 3,0% [21], гипотония 1,5% [4], выраженная брадикардия в общей сумме составила от 0,7% до 4,8% при ОИМ).

Международные исследования регистров подтверждают, что в последнее время ББ стали назначаться более редко в реальной клинической практике: использование бета-блокаторов в когортах больных ХСН независимо от этиологии, ФВ и возраста составило не более 80%: в Италии – 73% [22], в Великобритании – 59% [23], в Германии – 78% [24], в США – 79% [25].

Вторая причина низкой эффективности ББ – применение малых доз препарата и недостижение целевой ЧСС, что ассоциируется со значительно более слабым влиянием на профилактику сердечно-сосудистых осложнений. В последних крупнейших исследованиях с включением пациентов с ХСН или ИБС достижение целевой ЧСС не превышало 29% - 34% независимо от терапевтической или комбинированной (терапия и кардиохирургия) тактики лечения [26-29].

Модели прогнозирования смертельного исхода (HFSS, SHFM) подтверждают, что неэффективный контроль 1 удара сердечных сокращений повышает достоверно риск смертельного исхода у больного ХСН или ИБС (95% доверительный интервал 1.01-1.04). Даже использование в когортах бета-блокаторов $\geq 70\%$ не приводит к достоверному снижению риска смертельных исходов (0,98, 95% ДИ 0.97-1.01) в популяции [30]. В исследовании REACH бета-блокаторы принимали 70% пациентов перенесших ОИМ, а больные высокого риска использовали данную группу в 20% случаев. Недостаточные дозы ББ, неэффективность контроля ЧСС и, вероятно, снижение эффективности ББ на фоне применения статинов и блокаторов РААС привели к недостоверному улучшению прогноза жизни больных после перенесенного ОИМ и даже к достоверному ухудшению прогноза жизни у больных высокого риска [31]. В целях снижения популяционных или относительных рисков смертельного исхода необходим жесткий контроль ЧСС, что требует использования высоких доз любых хрононегативных лекар-

ственных средств. Это подтверждается в исследовании INVEST, в котором сравнивались бета-блокаторы и верапамил в плане снижения любой смерти у больных ИБС. Применение обеих стратегий не приводило к статистически значимым различиям [32], а ассоциировалось только со снижением ЧСС до целевых значений.

Группа плацебо, получающая ББ и не достигшая целевой ЧСС, в исследовании BEAUTIFUL имела достоверно более высокие риски смертельного исхода от сердечно-сосудистых причин (34%; $p=0,0041$), более часто формировался ОИМ (46%; $p=0,0066$), на 38% чаще больные направлялись на реваскуляризацию ($p=0,037$), была очень высокая потребность в госпитализациях по поводу ХСН (53%; $p<0,0001$). Данные исследования BEAUTIFUL подтвердили результаты эпидемиологических исследований [30]: увеличение в покое ЧСС на 5 уд. в мин. приводит к повышению риска сердечно-сосудистой смертности и реваскуляризации на 8% ($p=0,0005$, $p=0,34$, соответственно).

Таким образом, необходим жесткий контроль ЧСС как в покое, так и при физических нагрузках. Сегодня наиболее обнадеживающим в этом плане является подход в виде применения комбинации ивабрадина плюс бета-блокаторы или одного ивабрадина [10, 26]. Относясь к новому классу селективных ингибиторов If-каналов, Ивабрадин стабилизирует спонтанную деполяризацию синусового узла во время диастолы, за счет чего физиологически удлиняется диастола и нормализуется ЧСС. Приоритетом ивабрадина над ББ является: урежение ЧСС до оптимальных уровня (50 – 60 уд. в мин.); не формируется медикаментозной выраженной брадикардии при длительном приеме даже при использовании больших и очень больших доз (исследованы 20 – 40 мг в сутки ивабрадина); максимальное воздействие на тахикардию при физических нагрузках, что значительно повышает толерантность к нагрузкам; не влияет на проведение в миокарде и не снижает сократительную способность, что позволяет принимать препарат даже при гипотонии и прогрессировании ХСН.

Крупные рандомизированные двойные слепые исследования

(BEAUTIFUL и SHIFT) позволили показать высокую эффективность ивабрадина при ИБС и ХСН. В исследовании BEAUTIFUL у больных ИБС и ХСН при ЧСС более 70 уд. в мин. применение ивабрадина достоверно снизило число госпитализаций по поводу фатальных и нефатальных ОИМ на 36% ($p=0,001$) и потребность в реваскуляризации на 30% ($p=0,016$). В подисследовании BEAUTIFUL Angina у больных ИБС и систолической дисфункцией левого желудочка, имеющих классические признаки ишемии миокарда, при применении ивабрадина получено снижение риска формирования ОИМ на 73% и на 31% первичной конечной точки (сердечно-сосудистой смертности, госпитализаций по поводу ОИМ и прогрессирования ХСН). Влияние на ЧСС оказалось определяющим в плане снижения рисков сердечно-сосудистых осложнений у пациентов, имеющих ишемию миокарда.

В исследовании SHIFT у пациентов с ХСН II-IV класса по NYHA и ФВ \leq 35% ($n=6505$) с ЧСС более 70 уд. в мин., получавших ивабрадин, был достоверно меньше риск смертельного исхода от сердечно-сосудистых причин или госпитализации по поводу прогрессирования ХСН на 18% ($p<0,0001$) по сравнению с плацебо. При этом, применение ивабрадина позволило снизить риск смерти от ХСН на 26% ($p=0,014$) и параллельно предупредить на 26% потребность в госпитализации по поводу ХСН ($p<0,0001$). Полученные результаты не зависели от пола, возраста, приема ББ, при любой этиологии ХСН и ее функционального класса, наличия сахарного диабета или артериальной гипертензии [26].

Совместный анализ исследований (BEAUTIFUL и SHIFT, $n=11\ 897$) показал, что как при ФВ \leq 35%, так и при ФВ \leq 40% независимо от функционального класса ХСН отмечается достоверное снижение сердечно-сосудистой смертности и госпитализаций по поводу ХСН от 12% до 13% ($p<0,001$ – $p=0,002$). В общей группе пациентов с ИБС и/или ХСН и СДЛЖ риск смерти от ССЗ или госпитализации в связи с ХСН или ОИМ был снижен на 15% ($p<0,001$) [33].

Мы исследовали эффективность ББ и кораксана у больных ИБС и са-

харным диабетом. В течение шести месяцев 40 пациентов получало ББ и они титровались до оптимальной дозы или эффективного контроля ЧСС, а в группе ($n=40$) сравнения к ББ подключался Кораксан в дозе 15 мг/сутки. Проводилось холтеровское мониторирование в обеих группах на начало исследования и через 6 месяцев постоянной терапии. На фоне комбинированной терапии (ивабрадин и ББ) достоверно снизилось число болевых и безболевых приступов ишемии миокарда, что ассоциировалось со значительным снижением ЧСС, особенно, при физических нагрузках [34]. Бета-блокаторы не смогли создать эффективного контроля ЧСС в течение суток за счет синдрома отмены в ночные и ранние утренние часы и, особенно, отсутствовал достаточный контроль ЧСС при физических нагрузках [35].

Таким образом, реальная клиническая практика и крупные эпидемиологические исследования показывают, что на фоне применения блокаторов РААС и статинов ББ неэффективно влияют на прогноз больных ИБС и после перенесенного ОИМ за счет низких назначаемых доз и отсутствия тактических подходов к титрации ББ. Современный препарат (Кораксан 5 мг; 10 мг; 15 мг в сутки) имеет приоритет над ББ за счет высокого уровня безопасности, легкого тактического подхода к титрации и отсутствия побочных эффектов, связанных с дозой препарата. Особый приоритет Кораксана заключается в усилении его эффективности при физических нагрузках, что позволяет поставить его на первую линию в плане контроля ЧСС у больных при прогрессировании ХСН, наличии приступов стенокардии, склонности к тахикардии и физической реабилитации. Доказанный эффект Кораксана у пациентов ИБС и ХСН в крупномасштабных исследованиях и влияние его на прогноз и течение сердечно-сосудистых заболеваний позволил включить препарат в ведущие клинические рекомендации США и Европы, что требует более активно назначать Кораксан в целях значительного улучшения прогноза больных ИБС и ХСН.

Список литературы находится в редакции