

Частота сердечных сокращений



Обзор
Литературы



От редактора

Частота сердечных сокращений (ЧСС) является одним из физиологических параметров, наиболее часто оцениваемых в ежедневной врачебной практике. Простое прикосновение кончиков пальцев к запястью предоставляет важную информацию: действительно, пульс – это один из так называемых жизненных показателей, изменение которого может указывать на инфекцию, стресс, шок, кровотечение, нарушение функции щитовидной железы и т.д. Стойкое увеличение частоты сердечных сокращений может свидетельствовать о наличии сердечно-сосудистой патологии.

Данный обзор литературы рассматривает основные исследования, подтверждающие важность частоты сердечных сокращений в качестве основного параметра, определяющего развитие ишемии миокарда. Поскольку повышение ЧСС увеличивает потребление миокардом кислорода и сокращает время диастолы, то есть время, в течение которого происходит кровенаполнение коронарных артерий – создаются условия для развития ишемии миокарда.

Данные представленных здесь исследований отчетливо показывают, что действие только на снижение ЧСС, вызываемое Кораксаном, первым I_f ингибитором селективного и специфического действия, обеспечивает оптимальную антиишемическую защиту.

В этой брошюре также приведены самые последние данные, касающиеся взаимосвязи ЧСС и смертности.

Существуют убедительные доказательства, подтверждающие, что повышение ЧСС является предиктором общей и сердечно-сосудистой смертности в популяции здоровых лиц, независимо от факторов риска коронарной патологии. Повышенная ЧСС является также неблагоприятным прогностическим признаком у пациентов с ишемической болезнью сердца, сердечной недостаточностью, артериальной гипертензией и перенесших инфаркт миокарда. Более того, стойкое повышение ЧСС может играть непосредственную роль в патогенезе атеросклероза. Следовательно, действие только на снижение ЧСС, вероятно, имеет и прогностическое значение для пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Этот обзор литературы поможет глубже осознать критическую роль ЧСС в развитии и прогрессировании сердечно-сосудистых заболеваний, а также необходимость снижения ЧСС в клинической практике.

Частота сердечных сокращений: обзор литературы

▶ Частота сердечных сокращений как фактор, определяющий развитие ишемии	2
• Повышение ЧСС и снижение вариабельности сердечного ритма предшествует ишемии миокарда у пациентов со стабильной стенокардией	2
• Изолированное снижение ЧСС дозозависимо увеличивает время диастолы и снижает потребление кислорода миокардом	4
• Снижение ЧСС – основной фактор положительного воздействия β-блокаторов на ишемизированный миокард	6
▶ Прогностическое значение ЧСС	8
<i>Прогностическое значение ЧСС в здоровой популяции</i>	8
• ЧСС в покое – независимый фактор риска смертности в популяциях Европы и Азии	8
• Повышенный риск внезапной смерти у лиц с изменением профиля ЧСС до, во время и после физической нагрузки	14
<i>Прогностическое значение ЧСС при сердечно-сосудистых заболеваниях</i>	16
• ЧСС играет важную роль в патогенезе разрыва атеросклеротической бляшки	16
• ЧСС в покое: независимый фактор риска общей и сердечно-сосудистой смертности у пациентов с ИБС	18
• ЧСС – независимый фактор риска сердечно-сосудистой смертности у пациентов с артериальной гипертензией	20
• Взаимосвязь между ЧСС и смертностью после острого инфаркта миокарда	22
• Взаимосвязь между снижением ЧСС и снижением смертности у пациентов с сердечной недостаточностью	24

Повышение ЧСС и снижение вариабельности сердечного ритма предшествует ишемии миокарда у пациентов со стабильной стенокардией

Kop WJ, Verdino RJ, Gottdiener JS, et al.

Changes in heart rate and heart rate variability before ambulatory ischemic events.
J Am Coll Cardiol. 2001;38:742-749.

Дизайн исследования: клиническое наблюдение.

Пациенты: 19 мужчин в возрасте $62,1 \pm 9,3$ лет со стабильной стенокардией, подтвержденной коронарной ангиографией.

Продолжительность исследования: 48 часов.

Место проведения: 6 клинических центров в США.

Методика:

- Пациентам проводилось 48-часовое амбулаторное мониторирование ЭКГ после прекращения приема всех антиангинальных препаратов на срок более трех периодов полувыведения.
- ЧСС и вариабельность ЧСС оценивались (i) с интервалом в 60, 20, 10, 4 и 2 мин до каждого эпизода ишемии (депрессия сегмента ST ≥ 1 мм) и через 2, 10, 20, и 60 мин после эпизода ишемии (когда сегмент ST возвращался на исходный уровень); а также (ii) в периоды контроля ЧСС без ишемии.
- Физическая и умственная активность оценивались по шкалам от 1 до 6 и соотносились с сопутствующими эпизодами ишемии.

Основные результаты

Отмечалось 68 эпизодов ишемии, все из которых протекали бессимптомно.

- ▶ ЧСС постепенно увеличивалась в период от 60 до 20 минуты, предшествующей эпизоду ишемии; повышение ЧСС было наиболее выраженным за 4 мин до ишемии ($P < 0,01$), (Рисунок 1).
- ▶ ЧСС, непосредственно предшествующая ишемии (за 4 и 2 мин), была значительно выше ЧСС в безишемические периоды контроля ($P < 0,05$), (Рисунок 1).
- ▶ Отмечалась тенденция к повышению ЧСС во время высокой умственной активности в момент развития ишемии и за 10 мин до ее развития ($P < 0,1$), (Рисунок 2).
- ▶ Вариабельность сердечного ритма снижалась, начиная с 60 и 20 до 10 минуты, предшествующей развитию эпизодов ишемии ($P < 0,04$) и далее с 4, 2 минуты непосредственно перед эпизодом ишемии ($P < 0,01$).
- ▶ Эпизодам ишемии, возникающим во время высокой умственной активности (> 5 баллов), предшествовало снижение сердечного ритма в высокочастотном диапазоне спектра по сравнению с эпизодами ишемии при низкой умственной активности (< 5 баллов).
- ▶ Воздействие умственной активности не отмечено в безишемические периоды контроля.
- ▶ Показатели вариабельности ритма оставались существенно снижены на протяжении 20 мин после восстановления депрессии сегмента ST в том случае, когда эпизоды ишемии были спровоцированы высокими уровнями активности.

Выводы

Индукцированные активностью изменения симпато-вагального баланса вовлечены в триггерные механизмы ишемии миокарда, что особенно проявляется при эпизодах ишемии, связанных с интенсивной умственной активностью. У мужчин со стабильной стенокардией увеличение ЧСС и снижение вариабельности сердечного ритма наиболее значимы на протяжении 4 минут до появления ишемической депрессии сегмента ST. Прекращение влияния вагуса, ассоциированное с умственной активностью, вероятно, является специфичным для развития эпизодов ишемии.

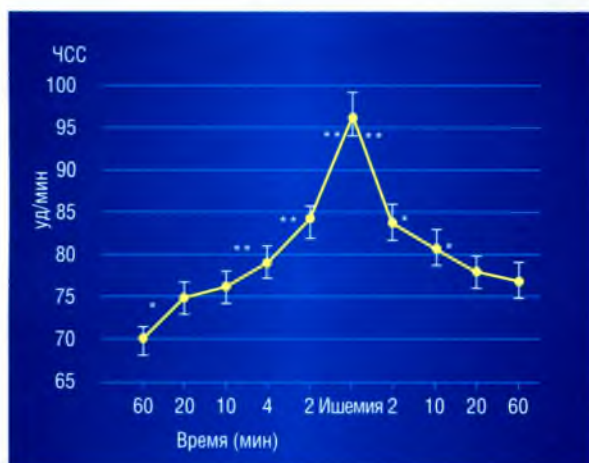


Рисунок 1. Изменения ЧСС на протяжении часа до и после эпизодов ишемии.

* $P < 0,05$; ** $P < 0,01$, значения P соответствуют изменению уровня ЧСС по отношению к целевому уровню.

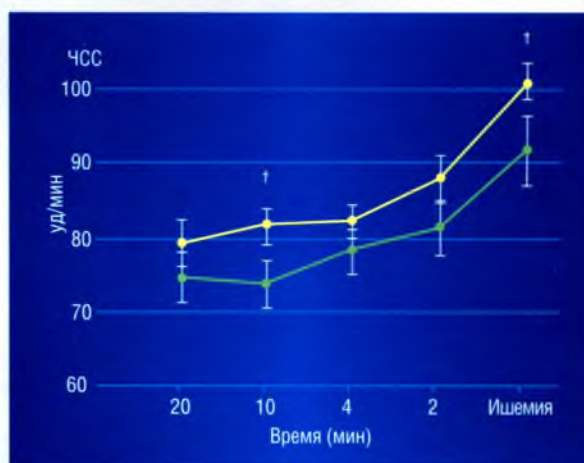


Рисунок 2. ЧСС во время повышенной умственной активности до эпизодов ишемии. ЧСС имела тенденцию к повышению во время интенсивной умственной активности к началу ишемии и за 10 мин до ее развития.

† $P < 0,1$ (значение P отражает изменение умственной активности по отношению к низкому уровню активности). Желтая линия – высокая умственная активность, зеленая – низкая умственная активность.

Обсуждение

Исследования с применением Холтеровского мониторинга показали, что снижение вариабельности сердечного ритма, отражающее симпато-вагальный дисбаланс вследствие прекращения влияния вагуса, часто предшествует бессимптомным эпизодам ишемии миокарда. Большинство подобных наблюдений, однако, проводились с участием пациентов, принимающих β -блокаторы, которые, как известно, изменяют вариабельность сердечного ритма. В представленном исследовании больные наблюдались после отмены всех антиангинальных препаратов.

В исследовании временных интервалов изменений автономной нервной системы, предшествующих ишемии у пациентов с доказанной стабильной стенокардией, авторы выделили высокочастотный диапазон спектра вариабельности ритма, отражающий влияние вагуса, и низкочастотную составляющую, отражающую баланс симпатической/парасимпатической нервной системы. Главной поразительной находкой явилось то, что вариабельность ритма в высокочастотном диапазоне спектра начинала снижаться за 10 мин до бессимптомного эпизода ишемии.

Кор с соавторами также показали существенное воздействие умственной активности на ЧСС перед бессимптомными эпизодами ишемии, а также на вариабельность ритма до и после данных эпизодов. Умственная активность является потенциальным триггером ишемии миокарда, а в механизмах индуцируемой ею ишемии, вероятно, задействованы и парасимпатическая, и симпатическая нервная системы.

Учитывая стойкое снижение вариабельности сердечного ритма, наблюдаемое при высоких уровнях активности, характер восстановления вариабельности сердечного ритма после ишемического эпизода указывал бы на резидуальные эффекты этой активности. С другой стороны, транзиторная ишемия может оказывать резидуальные эффекты на кардиальный тонус вагуса, либо ишемия может продолжаться более длительно, чем это определяется по депрессии сегмента ST.

В любом случае, результаты данного исследования предполагают, что изменения автономной нервной регуляции, связанные с прекращением вагусного воздействия, могут служить пусковым фактором развития ишемии в повседневной жизни, особенно ее эпизодов, спровоцированных умственной активностью.

Дополнительная литература

1. Goseki Y, Matsubara T, Takahashi N, Takeuchi T, Ibukiyama C. Heart rate variability before the occurrence of silent myocardial ischemia during ambulatory monitoring. *Am J Cardiol.* 1994;73:845–849.

Изолированное снижение ЧСС дозозависимо увеличивает время диастолы и снижает потребление кислорода миокардом

Colin P, Ghaleh B, Monnet X, Hittinger L, Berdeaux A.

Colin P, Ghaleh B, Monnet X, Hittinger L, Berdeaux A.

Effect of graded heart rate reduction with ivabradine on myocardial oxygen consumption and diastolic time in exercising dogs. J Pharmacol Ext Ther. 2004; 308:236-240.

Дизайн исследования: экспериментальные исследования.

Экспериментальная модель: семь собак получали возрастающие дозы Кораксана в покое и во время физической нагрузки.

Место проведения: 3 исследовательских отдела университетов и клиник Франции.

Методика:

- Исходные параметры, измеряемые в покое: ЧСС, давление в аорте и левом предсердии, коронарный кровоток, давление в левом желудочке, внутренний диаметр и толщину стенки левого желудочка. Выполнялся забор образцов крови.
- Второй комплекс измерений и забор крови производились за 15 мин до назначения препарата, при спонтанной ЧСС и при электрокардиостимуляции предсердия.
- Затем начинали физическую нагрузку на тредмилле.
- Первые 5 мин физической нагрузки выполнялись при спонтанной ЧСС. Производились измерения и забор образцов крови.
- Последние 5 мин физической нагрузки выполнялись при электрокардиостимуляции предсердия. Производился окончательный комплекс измерений и забор образцов крови.
- Каждая собака проходила 4 экспериментальных этапа (физиологический раствор, 0,25, 0,5, и 1 мг/кг Кораксана) в порядке рандомизации с интервалом в 1 неделю.

Основные результаты

- ▶ Кораксан дозозависимо и значительно снижал ЧСС (-16% и -21% при 0,5 и 1 мг/кг, соответственно) и повышал сократимость стенки левого желудочка в конце диастолы. При электрокардиостимуляции предсердия эти эффекты не отмечались.
- ▶ Во время физической нагрузки Кораксан дозозависимо и значительно уменьшал вызванную нагрузкой тахикардию (-17%, -21% и -32% при 0,25, 0,5 и 1 мг/кг, соответственно). При электрокардиостимуляции предсердия эти эффекты не отмечались.
- ▶ Во время физической нагрузки Кораксан дозозависимо и значительно снижал потребление миокардом кислорода. Это объясняется снижением ЧСС, так как электрокардиостимуляция предсердий устраняла эти эффекты.
- ▶ Была показана линейная зависимость между ЧСС и потреблением кислорода миокардом (*Рисунок 1*).
- ▶ Обратная нелинейная взаимосвязь выявлена между ЧСС и временем диастолы. Эта взаимосвязь сохранялась при применении Кораксана (*Рисунок 2*).

ВЫВОДЫ

Кораксан дозозависимо и специфически снижает ЧСС в покое и при физической нагрузке, без существенного изменения других гемодинамических параметров. Вызванное Кораксаном снижение ЧСС линейно взаимосвязано с уменьшением потребления миокардом кислорода. Снижение ЧСС удлиняет время диастолы, и взаимосвязь между этими двумя параметрами сохраняется при применении Кораксана. Действие Кораксана на снижение ЧСС и увеличение времени диастолы лежит в основе антиишемического и антиангинального эффекта и определяет кардиопротективные свойства Кораксана.

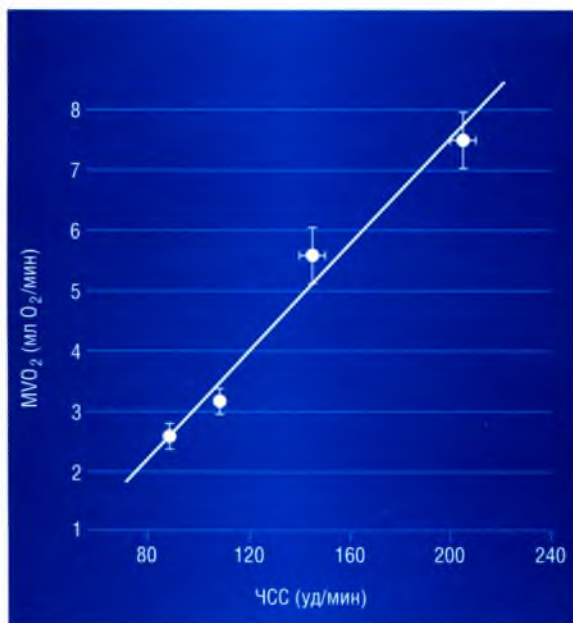


Рисунок 1. ЧСС как важный фактор, определяющий потребление миокардом кислорода (MVO₂).

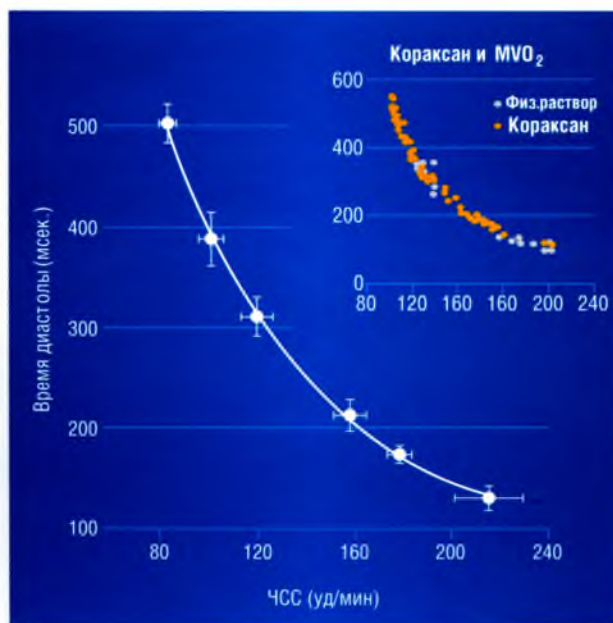


Рисунок 2. Взаимосвязь между продолжительностью диастолы и ЧСС. Эта взаимосвязь сохраняется при применении Кораксана.

Обсуждение

β-блокаторы и недигидропиридиновые антагонисты кальция оказывают антиишемический эффект в основном за счет снижения ЧСС. При этом уменьшается потребность миокарда в кислороде и увеличивается время диастолы, главный фактор, определяющий степень субэндокардиального кровотока¹. Кораксан, действующий только на снижение ЧСС, является оригинальной альтернативой β-блокаторам, при том, что исследования на собаках² показали, что он лишен отрицательного инотропного эффекта и не влияет на диастолическую функцию левого желудочка и тонус коронарных артерий.

Colin с коллегами исследовали влияние Кораксана на потребление миокардом кислорода и время диастолы в покое и при физической нагрузке.

Они наблюдали дозозависимое снижение потребления миокардом кислорода, которое в основном было обусловлено действием только на снижение ЧСС, подтверждая тем самым, что Кораксан не оказывает влияния на сократимость миокарда. Кораксан также дозозависимо удлиняет время диастолы, при этом не нарушая его нелинейную обратную взаимосвязь с ЧСС.

Кораксан снижает ЧСС и не оказывает других гемодинамических эффектов в отличие от β-блокаторов, обладающих отрицательным инотропным действием. Он дозозависимо уменьшает ЧСС и, таким образом, снижает потребление миокардом кислорода и увеличивает время диастолы при широком диапазоне доз. Это может иметь клиническое значение, так как снижение ЧСС и увеличение продолжительности диастолы играет главную роль в лечении ишемической болезни сердца, в особенности стабильной стенокардии.

Дополнительная литература

1. Braunwald E. Control of myocardial oxygen consumption: physiologic and clinical considerations. *Am J Cardiol* 1971;27:416-432.
2. Colin P. Ghalch B, Hittinger L, Monnet X, et al. Differential effects of heart rate reduction and β-blockade on left ventricular relaxation during exercise. *Am J Physiol.* 2002;282:H672-H679

Снижение ЧСС – основной фактор положительного воздействия β -блокаторов на ишемизированный миокард

Guth BD, Indolfi C, Heusch G, Seitelberger R, Ross J.

Mechanisms of benefit in the ischemic myocardium due to heart rate reduction. Basic Res Cardiol. 1990;85(suppl 1): 157-166.

Дизайн исследования: экспериментальные исследования.

Экспериментальная модель:

- (1) Индуцированная физической нагрузкой ишемия миокарда у собак с хроническим стенозом коронарных артерий;
- (2) Ишемия миокарда, спровоцированная контролируемой коронарной перфузией у анестезированных свиней.

Место проведения: четыре исследовательских отделения университетов Германии, Италии, Австрии и США.

Методика:

- У собак с хроническим стенозом левой огибающей коронарной артерии при нагрузке на беговой дорожке определяли региональную сократимость миокарда и кровотоков до и после назначения кардиоселективного β -блокатора. Постоянный уровень ЧСС поддерживался с помощью электрокардиостимуляции.
- У анестезированных свиней с введенной в коронарную артерию канюлей проводили определение нарушения региональной сократимости и субэндокардиального кровотока при коронарной гипоперфузии и при электрокардиостимуляции предсердий.

Основные результаты

Собаки, изменения в ишемизированном участке (Рисунок 1):

- ▶ Стабильная нагрузка во время контрольного теста: выраженное нарушение сократимости и субэндокардиальная ишемия.
- ▶ β -блокада без предсердной стимуляции: улучшение региональной сократимости, повышение субэпикардиального кровотока, снижение субэндокардиального кровотока.
- ▶ β -блокада при электрокардиостимуляции предсердий: снижение региональной сократимости, стабильность субэпикардиального кровотока, дальнейшее снижение субэндокардиального кровотока.

Анестезированные свиньи:

- ▶ Региональная сократимость и субэндокардиальный кровотоков значительно улучшались при более низкой ЧСС в условиях коронарной гипоперфузии, указывая на перераспределение кровотока в сторону субэндокардиальной области.
- ▶ Существует независимая связь между региональной сократимостью и субэндокардиальным кровотоком в минуту при каждом сердечном сокращении. Таким образом, предполагается, что уровень миокардиального кровотока в расчете на одно сердечное сокращение определяет региональную сократимость во время ишемии.

Выводы

Результаты этих исследований подтверждают важность снижения ЧСС как основного преимущества β -блокады во время индуцированной физической нагрузкой ишемии. Наиболее важно, что β -блокада без снижения ЧСС не улучшает ни кровотоков при ишемии, ни сократительную способность миокарда. Полученные данные позволяют предположить, что взаимосвязь между регионарным субэндокардиальным током крови в минуту и сократительной функцией зависит от ЧСС.



Рисунок 1. Сравнение систолического утолщения стенки (выражаемого как процент от контрольного значения) в задней ишемизированной зоне и передней контрольной зоне во время контрольной нагрузки и нагрузки с приемом атенолола. Систолическое утолщение стенки ЛЖ в ишемизированной зоне снижалось во время физической нагрузки на фоне β -блокады в меньшей степени, чем при контрольной нагрузке, показывая таким образом преимущество β -блокады при снижении ЧСС. При электрокардиостимуляции предсердия систолическое утолщение стенки на фоне β -блокады значительно уменьшалось и было меньше, чем при контрольной нагрузке при соответствующей ЧСС.

* = $P < 0,05$ против состояния покоя; † = $P < 0,05$ против нагрузки без электрокардиостимуляции предсердия; ‡ = $P < 0,05$, †† = $P < 0,01$ против контрольной нагрузки. (Воспроизведено с разрешения Американской Ассоциации по сердечно-сосудистым заболеваниям).

Обсуждение

Более ранние исследования на животных выявили улучшение региональной сократимости миокарда, ассоциированное с увеличением субэндокардиального кровотока вследствие β -блокады во время ишемии, вызванной физической нагрузкой¹. Однако насколько эти улучшения могут быть обусловлены такими изменениями, как снижение ЧСС, сократимости миокарда без ишемии, а также постнагрузки, оставалось неясным.

Главной находкой данного исследования явилось отсутствие преимуществ действия β -блокады на кровоток и сократительную функцию в экспериментальной модели индуцированной физической нагрузкой ишемии, когда обычный эффект снижения ЧСС β -блокатором был нивелирован посредством электрокардиостимуляции предсердия. Таким образом, снижение ЧСС представляет собой основной фактор, определяющий положительные эффекты β -блокады на ишемизированный миокард, намного более значимый, чем снижение сократительной способности миокарда.

На другой модели, при различных уровнях коронарной гипоперфузии было показано, что снижение ЧСС не только улучшает сократительную функцию, но и вызывает перераспределение крови в сторону субэндокардиальной области во время физической нагрузки. Интересно, что зависимость между региональной сократительностью и субэндокардиальным кровотоком в минуту привела авторов к предположению, что регионарный кровоток в расчете на одно сердечное сокращение является первичной детерминантой региональной сократимости во время ишемии.

Эти результаты подтверждают теоретические данные о благотворном воздействии снижения ЧСС на ишемию миокарда. Приток крови к миокарду происходит преимущественно во время диастолы, а снижение ЧСС приводит к увеличению длительности диастолы; это может повысить приток крови к ишемизированному миокарду²⁻⁴. Снижение ЧСС могло бы также уменьшить коронарное «обрадывание» путем снижения потребности в кислороде прилежащих неишемизированных участков^{5,6}. В конечном итоге, снижение ЧСС может уменьшить потребность в кислороде непосредственно ишемизированного миокарда, устраняя дисбаланс между доставкой кислорода и потребностью в нем.

Дополнительная литература

1. Matsuzaki M, Patritti J, Tajimi T, et al. Effects of β -blockade on regional myocardial flow and function during exercise. *Am J Physiol* 1984;247:H52-H60.
2. Gallagher KP, Matsuzaki M, Koziol JA, Kemper WS, Ross J Jr. Significance of regional wall thickening abnormalities relative to transmural myocardial perfusion in anesthetized dogs. *Circulation*. 1980;62:1266-1274.
3. Gallagher KP, Matsuzaki M, Koziol JA, Kemper WS, Ross J Jr. Regional myocardial perfusion and wall thickening during ischemia in conscious dogs. *Am J Physiol* 1984;247:H727-H738.
4. Vatner SF. Correlation between acute reductions in myocardial blood flow and function in conscious dogs. *Circ Res* 1980;47:201-207.
5. Heusch G, Yoshimoto N. Effects of heart rate and perfusion pressure on segmental coronary resistances and collateral perfusion. *Pluegers Arch* 1983;397:284-289.
6. Indolfi C, Guth BD, Miura T, et al. Mechanisms of improved ischemic regional dysfunction by bradycardia. Studies on UL-FS 49 in swine. *Circulation* 1989;80:983-993.

ЧСС в покое – независимый фактор риска смертности в популяциях Европы и Азии – Часть I

Benetos A, Rudnichi A, Thomas F, Safar M, Guize L.

Influence of heart rate on mortality in a French population – role of age, gender and blood pressure. Hypertension. 1999;33:44-52.

Популяция Франции

Дизайн исследования: когортное исследование.

Популяция: 19386 человек (12123 мужчин, 7263 женщин) в возрасте от 40 до 69 лет, которым проводили плановое диспансерное обследование в клиническом центре в 1974-1977 годах.

Место проведения: Центр превентивных и клинических исследований (IPC), Париж, Франция.

Методы:

- ЧСС в покое определяли с помощью ЭКГ и разделяли пациентов на 4 группы в зависимости от значений ЧСС.
- ЧСС1 <60 ударов в мин.
- ЧСС2 60-80 ударов в мин.
- ЧСС3 81-100 ударов в мин.
- ЧСС4 >100 ударов в мин.

Оцениваемые параметры: смертность в группах с различной ЧСС, возраст, пол.

Продолжительность наблюдения: 18,2 года.

Основные результаты

У мужчин и у женщин относительный риск общей и сердечно-сосудистой смертности определяли с учетом возраста и других факторов риска (*Рисунок 1*):

- ▶ У мужчин высокая ЧСС была ассоциирована с общей и сердечно-сосудистой смертностью.
- ▶ У мужчин, при сравнении с группой ЧСС1, относительный риск сердечно-сосудистой смертности составил:
 - 1,35 (95% ДИ от 1,01 до 1,80) в группе ЧСС2
 - 1,44 (95% ДИ от 1,04 до 2,00) в группе ЧСС3
 - 2,18 (95% ДИ от 1,37 до 3,47) в группе ЧСС4
- ▶ Взаимосвязь ЧСС с сердечно-сосудистой смертностью у мужчин:
 - была наиболее выражена при анализе смертности от ишемической болезни сердца, но не цереброваскулярных заболеваний;
 - не зависела от возраста и наличия артериальной гипертензии;
 - зависела от уровня пульсового давления: у пациентов с пульсовым давлением > 65 мм рт. ст. повышенная ЧСС не ассоциировалась с повышением сердечно-сосудистой смертности.
- ▶ У женщин ЧСС не оказывала влияния на сердечно-сосудистую смертность.
- ▶ Повышенная ЧСС являлась важным предиктором смертности от не сердечно-сосудистых причин, причем как у мужчин, так и у женщин.

Выводы

Повышение ЧСС в покое – независимый предиктор смертности от не сердечно-сосудистых причин у мужчин и женщин и смертности от сердечно-сосудистых причин у мужчин, независимо от возраста и наличия артериальной гипертензии. Очевидное отсутствие влияния ЧСС на сердечно-сосудистую смертность у женщин могло быть обусловлено более низким уровнем смертности, приводящим к погрешностям в анализе, либо большей значимостью артериальной гипертензии в качестве фактора риска. Для объяснения комплексных взаимодействий между ЧСС, пульсовым давлением и сердечно-сосудистыми осложнениями необходимо проведение дальнейших исследований.

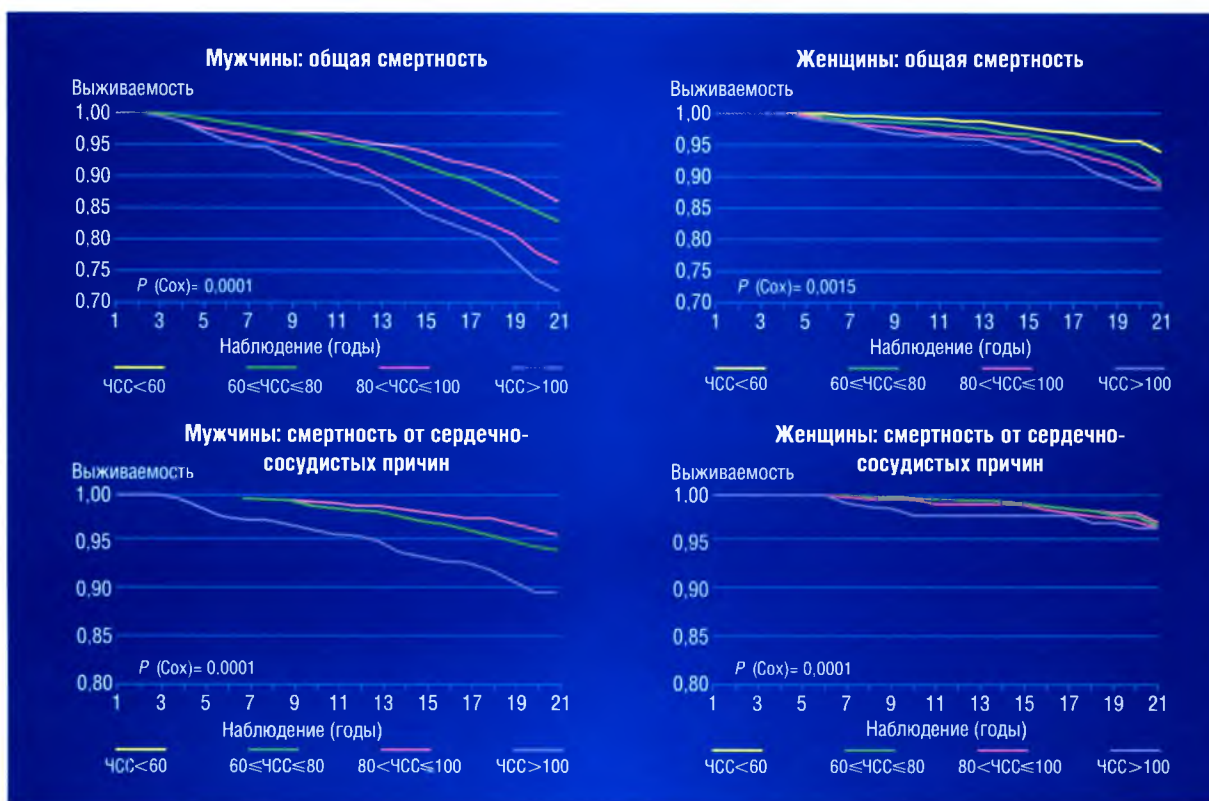


Рисунок 1. Кривые выживаемости для общей и сердечно-сосудистой смертности у мужчин и женщин в соответствии с группой ЧСС. Значения P определялись с учетом возраста и других факторов риска.

Обсуждение

Это исследование было разработано с целью освещения нескольких вопросов, возникших в ходе предыдущих эпидемиологических исследований, в которых оценивалась роль ЧСС как предиктора сердечно-сосудистой и общей смертности: (i) взаимосвязь повышенной ЧСС и смертности от сердечно-сосудистых причин не была показана в популяции у женщин; (ii) не было известно, является ли ЧСС существенным маркером риска сердечно-сосудистой смертности независимо от возраста; (iii) дискутируется вопрос о том, является ли ЧСС значимым предиктором сердечно-сосудистой смертности независимо от таких факторов риска, как артериальная гипертензия и дислипидемия.

В дополнение к этому, исследование Framingham¹ показало, что прогностическое значение ЧСС было отмечено первоначально у мужчин с артериальной гипертензией, позволяя предположить синергизм таких факторов, как ЧСС и артериальное давление, в развитии сердечно-сосудистых осложнений.

В данном анализе в большой популяции с относительно низким сердечно-сосудистым риском было показано, что повышенная ЧСС является предиктором смертности от не сердечно-сосудистых причин у мужчин и сердечно-сосудистой смертности у мужчин, но не у женщин. Остается неясным, является ли очевидное отсутствие взаимосвязи повышенной ЧСС и сердечно-сосудистой смертности у женщин следствием относительно низкого уровня смертности, приводящего к погрешностям в анализе, либо других причин.

Однако главный вывод этого исследования заключается в том, что мультивариантный анализ показал: повышенная ЧСС является независимым предиктором смертности с учетом всех главных факторов сердечно-сосудистого риска, в особенности артериальной гипертензии и нарушений липидного обмена.

Дополнительная литература

1. Gillmann MW, Kannel WB, Belanger A, D'Agostino RB. Influence of heart rate on mortality among persons with hypertension: the Framingham study. *Am Heart J*. 1993;125:1148-1154.

ЧСС в покое – независимый фактор риска смертности в популяциях Европы и Азии – Часть II

Seccareccia F, Pannozzo F, Dima F, Minoprio A, Menditto A, Lo Noce C, Giampaoli S.

Heart rate as a predictor of mortality: the MATISS project.
Am J Public Health. 2001;91:1258-1263.

Популяция Италии

Дизайн исследования: когортное исследование.

Популяция: 2533 мужчин в возрасте от 40 до 69 лет, участвующих в проекте Malattie Cardiovascolari Aterosclerotiche Istituto Superiore di Sanita (MATISS).

Место проведения: Лаборатория эпидемиологии и биостатистики, Istituto Superiore di Sanita, Рим, Италия

Методы:

- ЧСС в покое определяли с помощью ЭКГ и разделяли на категории: <60 ударов в мин, 60-69 ударов в мин, 70-79 ударов в мин, >90 ударов в мин.
- Оценка факторов сердечно-сосудистого риска: систолическое артериальное давление, курение, индекс массы тела (ИМТ), диабет, общий холестерин.
- Диагностируемые сердечно-сосудистые заболевания включали случаи церебро-васкулярных заболеваний и инфаркта миокарда.

Оцениваемые параметры: смертность в группах с различной ЧСС.

Продолжительность наблюдения: от 4 до 13 лет.

Основные результаты

Из 2533 наблюдаемых мужчин (24 457 человеко-лет), умерли 393. Сердечно-сосудистые заболевания в структуре смертности составили 38% (Рисунок 1):

- ▶ Риск смерти постепенно возрастал по мере увеличения показателей ЧСС.
- ▶ Стандартизованный с учетом возраста относительный риск смертности в последней группе по сравнению с первой группой составил:
 - 2,38 (95% ДИ, 1,71-3,36) для общей смертности;
 - 2,29 (95% ДИ, 1,22-4,32) для смертности от сердечно-сосудистых причин;
 - 2,43 (95% ДИ, 1,59-3,82) для смертности от других причин.
- ▶ По сравнению с мужчинами с ЧСС < 60 ударов в мин, мужчины с ЧСС >90 ударов в мин имели повышенный риск общей смертности, смертности от сердечно-сосудистых и других причин.
- ▶ Похожие результаты были получены после коррекции результатов с учетом возраста, систолического артериального давления, курения, ИМТ, форсированного объема выдоха, диабета и предшествующих сердечно-сосудистых заболеваний.

Выводы

ЧСС является независимым фактором риска общей смертности, смертности от сердечно-сосудистых и других причин в популяции мужчин среднего возраста. Относительный риск смертности в последней группе (ЧСС >90 ударов в мин) по сравнению с первой группой (ЧСС <60 ударов в мин) составил 2,4 для общей смертности, 2,3 для смертности от сердечно-сосудистых причин и 2,4 для смертности от других причин. Авторы определили, что при равноценности других факторов риска, риск летальности повышается на 50% при возрастании ЧСС на каждые 20 ударов в минуту, однако пороговое значение ЧСС не определено.

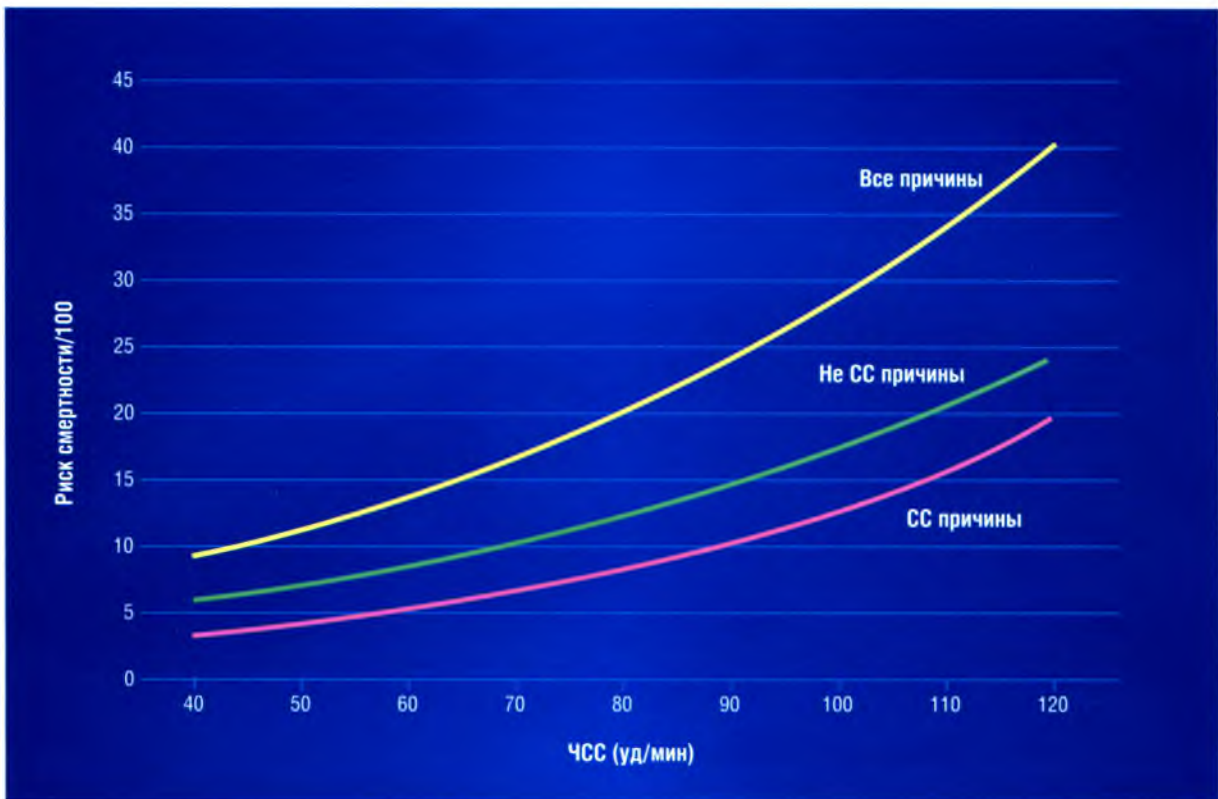


Рисунок 1. Риск общей смертности, смертности от сердечно-сосудистых (СС) и не сердечно-сосудистых причин в зависимости от уровней ЧСС среди мужчин в возрасте от 40 до 69 лет; проект MATISS; 1984-1997.

Обсуждение

Исследование, выполненное Seccareccia и соавторами, подтверждает на средиземноморской популяции мужчин данные популяционных исследований, проводившихся в Северной Европе и Америке и определивших повышенную ЧСС в качестве предиктора неблагоприятного прогноза в общей популяции.

Мультивариантный анализ общей смертности, смертности от сердечно-сосудистых и других причин показал тенденцию к возрастанию показателей по мере повышения ЧСС.

Авторы подчеркивают, что ЧСС в покое – это маркер дисбаланса автономной нервной системы, который может приводить к развитию атеросклероза и нарушений ритма¹. Таким образом, не следует недооценивать роль тахикардии в клинической практике.

Для мужчин среднего возраста ЧСС является важным независимым предиктором общей смертности, смертности от сердечно-сосудистых и других причин. Это легко регистрируемый и модифицируемый параметр, который, таким образом, может быть полезен при первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистых осложнений.

Дополнительная литература

1. Palatini P, Julius S. Association of tachycardia with morbidity and mortality: pathophysiological considerations. *J Hum Hypertens* 1997;11(suppl 1):S19-S27.

ЧСС в покое – независимый фактор риска смертности в популяциях Европы и Азии – Часть III

Okamura T, Hayakawa T, Kadowaki T, Kita Y, Okayama A, Elliot P, Ueshima H.

NIPPONDATA80 Research Group. Resting heart rate and cause-specific death in a 16,5-year cohort study of the Japanese general population.

Am Heart J. 2004;147:1024-1032.

Популяция Японии

Дизайн исследования: когортное исследование.

Популяция: 8800 мужчин и женщин в возрасте > 30 лет, включенных в исследование методом рандомизации участников Национального обследования в 1980 году.

Место проведения: 4 центра превентивной медицины и эпидемиологии Японии.

Методы:

- ЧСС в покое определяли с помощью ЭКГ и разделяли на категории: <60 ударов в мин, 60-65 ударов в мин, 66-73 удара в мин, >74 ударов в мин.
- Оцениваемые факторы риска: альбумин сыворотки крови, гиперхолестеринемия, артериальная гипертензия, возраст, диабет.

Оцениваемые параметры: смертность в группах с различной ЧСС.

Продолжительность наблюдения: 16,5 лет до момента смерти или окончания наблюдения.

Основные результаты

За время наблюдения отмечено 1606 смертельных исходов (35% вследствие сердечно-сосудистых заболеваний).

У мужчин среднего возраста (от 30 до 59 лет) в группе наиболее высокой ЧСС наблюдался повышенный риск (Рисунок 1):

- ▶ Смертности вследствие сердечно-сосудистых причин (ОР, 2,55; 95% ДИ, 1,22-5,31)
- ▶ Общей смертности (ОР, 1,45; 95% ДИ, 1,06-2,00).

У женщин среднего возраста в группе наиболее высокой ЧСС наблюдался повышенный риск:

- ▶ Смертности от не сердечно-сосудистых причин (ОР, 2,41; 95% ДИ, 1,04-5,59)
- ▶ Общей смертности (ОР, 1,94; 95% ДИ, 1,26-3,01).

В общей популяции:

- ▶ Отмечалась выраженная прямая корреляция между ЧСС в покое и ишемической болезнью сердца и сердечной недостаточностью, но не инсультом.
- ▶ Эти взаимосвязи не были подтверждены в популяции лиц старше 60 лет.

Выводы

Высокая ЧСС в покое является независимым предиктором отдаленной смертности в общей популяции Японии. Она значительно коррелировала с наличием ишемической болезни сердца и сердечной недостаточности, но не с инсультом. У пожилых лиц высокая ЧСС в покое не была ассоциирована с сердечно-сосудистой смертностью. ЧСС в старшей возрастной группе подвергается влиянию различных предшествующих заболеваний и, таким образом, представляется сложным интерпретировать взаимосвязь между ЧСС и смертностью в данной возрастной категории.

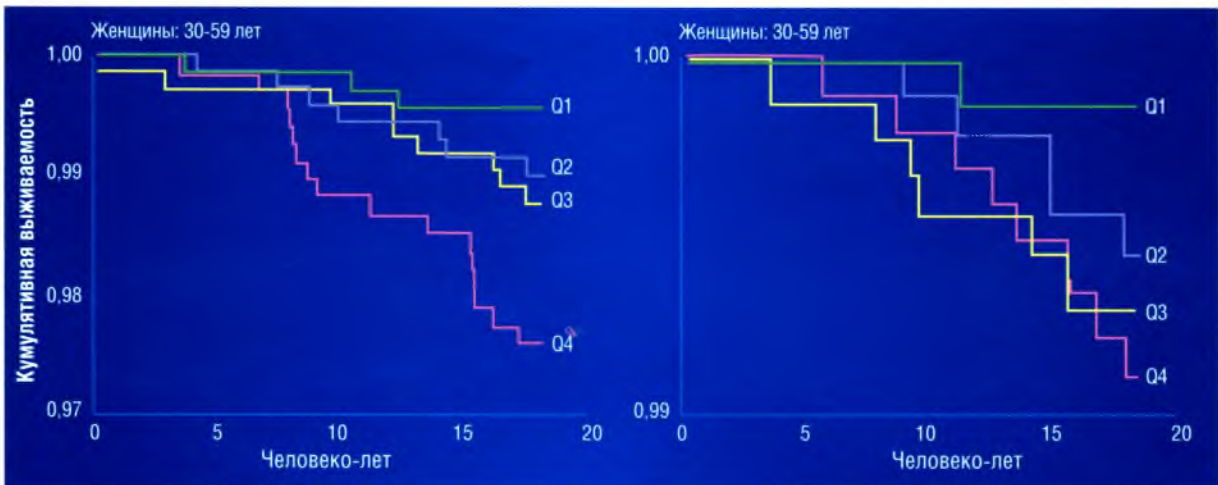


Рисунок 1. Кумулятивные кривые выживаемости в зависимости от сердечно-сосудистых заболеваний (смерть от ишемической болезни сердца и сердечной недостаточности) для каждого квартиля ЧСС (Q1-Q4) у мужчин и женщин в возрасте от 30 до 59 лет. Квартили ЧСС: Q1 <60 ударов в мин, Q2 60-65 ударов в мин, Q3 66-73 удара в мин, Q4 >78 ударов в мин для женщин. Сравнение Q1 и Q4 у мужчин и женщин показало значительно более высокие показатели смертности в Q4 ($P=0,002$ для мужчин, $P=0,033$ для женщин).

Обсуждение

Большинство исследований, выявивших взаимосвязь между высокой ЧСС и общей смертностью, смертностью от сердечно-сосудистых и других причин, было выполнено на западных популяциях.

Исследование Окатига и соавторов показывает, что несмотря на различие образов жизней¹, ЧСС в покое является важным предиктором отдаленной смертности и в популяции Японии. Другое совпадение – это ассоциация ЧСС в покое с наличием ишемической болезни сердца и сердечной недостаточности, но не с инсультом.

Причина, по которой ишемическая болезнь сердца и сердечная недостаточность рассматривались совместно в данном анализе, заключается в том, что до недавнего времени японские врачи слишком часто использовали термин «сердечная недостаточность» для описания причины смерти. С тех пор как данные по летальности стали получать из Национальной Статистики Жизни, некоторые случаи смерти могли быть классифицированы по-другому, а смертность вследствие ишемической болезни сердца, таким образом, недооценена.

Дополнительная литература

1. Zhou BF, Stamler J, Dennis B, et al. Nutrient intakes of middle aged men and women in China, Japan, United Kingdom, and United States in the late 1990s: the INTERMAP study. *J Hum Hypertens* 2003;17:623-630.

Повышенный риск внезапной смерти у лиц с изменением профиля ЧСС до, во время и после физической нагрузки

Jouven X, Empana JP, Schwartz PJ, Desnos M, Courbon D, Ducimetiere P.

Heart-rate profile during exercise as a predictor of sudden death.
N Engl J Med. 2005;352:1951-1958.

Дизайн исследования: когортное исследование.

Популяция: 5713 мужчин без признаков заболевания в возрасте 42-53 лет, участвующих в Парижском проспективном исследовании.

Критерии исключения: известное или подозреваемое сердечно-сосудистое заболевание, систолическое давление в покое < 180 мм рт. ст., изменения на ЭКГ в покое.

Базы: Hopital Europeen Georges Pompidou, Париж, Франция.

Место проведения:

При включении в исследование проводили физикальное обследование, лабораторные тесты, стандартную физическую нагрузку на велотренажере с длительным мониторингом сердечного ритма. ЧСС измеряли в покое, перед нагрузкой, каждые две минуты во время нагрузки, на пике нагрузки и каждые две минуты периода восстановления.

Оцениваемые параметры:

Относительный риск внезапной смерти высчитывался для каждого квинтиля ЧСС. Под внезапной смертью понималась естественная смерть в течение одного часа от острой манифестации симптомов.

Продолжительность наблюдения: 23 года.

Основные результаты

Внезапно умерли – 81 человек. Риск внезапной смерти от инфаркта миокарда был повышен у лиц, имеющих:

- ▶ ЧСС в покое >75 ударов в мин (ОР, 3,92; 95% ДИ, 1,91-8,00). В действительности, риск сердечной смерти прогрессивно повышался с повышением ЧСС в покое. По сравнению с риском при наиболее низком значении ЧСС, риск при наиболее высоком ее значении был в 3,5 раз выше (P<0,001) (Рисунок 1).
- ▶ Повышение ЧСС во время нагрузки на < 89 ударов в мин (ОР, 6,18; 95% ДИ, 2,37-16,11).
- ▶ Снижение ЧСС после нагрузки на <25 ударов в мин (ОР, 2,20; 95% ДИ, 1,02-4,74).

После учета других факторов (возраста, курения, физической активности, диабета, индекса массы тела, систолического давления, общего холестерина, семейного анамнеза внезапной смерти от инфаркта миокарда, длительности нагрузки) сохранялась взаимосвязь трех вышеперечисленных показателей с повышенным риском внезапной смерти, но отсутствовала взаимосвязь с риском не внезапной смерти от инфаркта миокарда.

- ▶ Надо заметить, что высокие показатели ЧСС в покое были также ассоциированы с повышением риска не внезапной смерти или смерти от любых причин (в 1,5 раза и 1,9 раз, P=0,02 и P<0,001, соответственно) (Рисунок 1).

Выводы

Дисбаланс автономной нервной системы, что находит отражение в профиле ЧСС во время нагрузки и восстановления после нее, является важным предиктором внезапной смерти у мужчин без симптомов заболевания. Эти результаты согласуются с предшествующими данными, показывающими, что дисбаланс автономной нервной системы предрасполагает к развитию жизнеугрожающих аритмий, и открывают путь для раннего выявления лиц с высоким риском внезапной смерти вследствие сердечно-сосудистых причин. Другим важным наблюдением явилась взаимосвязь между повышенным уровнем ЧСС и риском и внезапной, и не внезапной смерти в этой когорте мужчин.

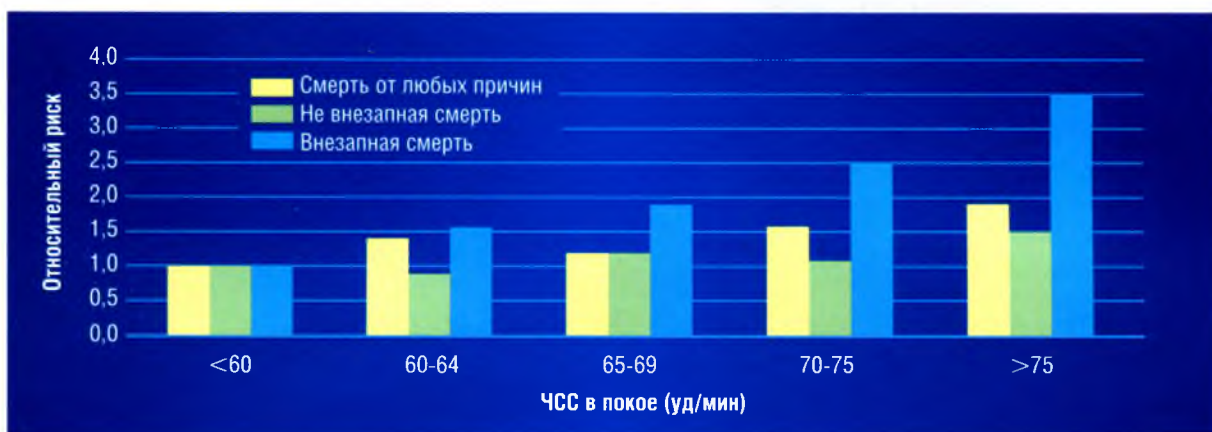


Рисунок 1. Относительный риск смерти от любых причин, а также не внезапной и внезапной смерти от инфаркта миокарда в соответствии с уровнями ЧСС в покое.

Обсуждение

Так как внезапная сердечная смерть представляет собой значительную социальную и медицинскую проблему, выявление лиц, имеющих риск этого драматического события, имеет чрезвычайное значение. С другой стороны, определение лиц высокого риска является нелегкой задачей, так как внезапная смерть – это зачастую первая манифестация сердечно-сосудистого заболевания.

У пациентов с наличием сердечно-сосудистого заболевания риск внезапной и не внезапной смерти повышается при уменьшении таких маркеров активности вагуса, как чувствительность барорефлекса¹, вариабельность ЧСС², турбулентность сердечного ритма после преждевременного сердечного сокращения³ и восстановление ЧСС после теста с нагрузкой⁴. Насколько это применимо для оценки риска в здоровой популяции, оставалось неясным до завершения исследования, выполненного Jouven и соавторами.

Эта работа выполнялась на большой выборке Проспективного парижского исследования – наблюдения, в котором участвовали 7746 мужчин, работников Парижской гражданской службы. Представленный анализ, в который были включены мужчины, не имеющие сердечно-сосудистых заболеваний к моменту анализа, показывает, что повышение ЧСС вследствие сниженной активности вагуса также является предиктором внезапной смерти у лиц без признаков сердечно-сосудистых заболеваний. Действительно, внезапно умершие лица имели высокие показатели ЧСС до нагрузки и более медленное снижение ЧСС в период восстановления. Однако неожиданным результатом оказалось то, что у этих лиц отмечалось ограниченное повышение ЧСС на пике нагрузки. Авторы интерпретировали это так: данные лица имели нарушенную способность к повышению не только вагусной, но и симпатической активности.

Главным результатом этого исследования явилось то, что повышенные уровни ЧСС были ассоциированы не только со значительно повышенным риском внезапной смерти, но и со значительно повышенным риском не внезапной смерти либо смерти от любой причины. Эти результаты подтверждают: повышение ЧСС является одним из главных факторов сердечно-сосудистого риска.

В итоге эти данные указывают на то, что аномальные профили ЧСС во время, после и даже перед физической нагрузкой являются предикторами внезапной смерти вследствие сердечно-сосудистых заболеваний у мужчин среднего возраста без признаков заболеваний исходно. Ранняя идентификация лиц высокого риска путем определения их профилей ЧСС дает возможность проведения эффективной первичной профилактики внезапной коронарной смерти.

Дополнительная литература

1. Schwartz PJ. The autonomic nervous system and sudden death. *Eur Heart J*. 1998;19(suppl F):F72-F80.
2. Kleiger RE, Miller JP, Bigger JT Jr, Moss AJ. Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 1987;59:256-261.
3. Ghuran A, Reid F, La Rovere MT, et al. Heart rate turbulence-based predictors of fatal and nonfatal cardiac arrest (the Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction study). *Am J Cardiol* 2002;89:184-190.
4. Cole CR, Blackstone EH, Pashkow FJ, Snader CE, Lauer MS. Heart-rate recovery immediately after exercise as a predictor of mortality. *N Engl J Med*. 1999;341:1351-1357.

ЧСС играет важную роль в патогенезе разрыва атеросклеротической бляшки

Heidland UE, Strauer BE.

Left ventricular muscle mass and elevated heart rate are associated with coronary plaque disruption. Circulation. 2001; 104:1477-1482.

Дизайн исследования: ретроспективное исследование.

Пациенты: 106 пациентов, которым проводились 2 коронарные ангиографии на протяжении 6 ± 2 месяцев: 53 с разрывом бляшки ко времени второй ангиографии, и 53 без признаков разрыва бляшки.

Критерии включения: пациенты, включенные в анализ из базы данных в соответствии с протоколами ангиографий.

Место проведения: Университетское отделение кардиологии, Дюссельдорф, Германия.

Методы:

- Две процедуры ангиографии и количественный ангиографический анализ.
- Эхокардиография перед первой ангиографией с использованием измерений в конце диастолы для вычисления массы миокарда левого желудочка.
- При проведении первой ангиографии: максимальное, минимальное и среднее значение ЧСС определяли с помощью 24-часового мониторинга ЭКГ. Другие оцениваемые параметры: систолическое и диастолическое артериальное давление, пульсовое давление, максимальный уровень повышения давления в аорте, сердечный индекс, анализ показателей холестерина, медикаментозная терапия.

Оцениваемые показатели:

- Определение корреляции между разрывом бляшки, гемодинамикой, параметрами эхокардиографии и применением лекарственных препаратов.

Основные результаты

- ▶ **Демографические характеристики:** По сравнению с контролем пациенты с разрывом бляшки имели значительно большую встречаемость артериальной гипертензии, более высокие исходные уровни липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), более низкие исходные уровни липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), значительно более высокое систолическое и диастолическое артериальное давление, а также повышенную ЧСС к моменту второй ангиографии.
- ▶ **Гемодинамические параметры:** Средняя ЧСС и количество пациентов с ЧСС >80 ударов в минуту были значительно выше в группе с разрывом бляшки.
- ▶ **Эхокардиографические параметры:** Масса миокарда левого желудочка оказалась значительно больше в группе пациентов с разрывом бляшки.
- ▶ **Независимые предикторы разрыва бляшки:** Вероятность разрыва бляшки позитивно коррелировала с массой миокарда левого желудочка >270 гр, средней ЧСС >80 ударов в минуту и негативно коррелировала с использованием β -блокаторов (Таблица 1).

Выводы

Вероятность разрыва бляшки напрямую коррелирует с увеличением ЧСС, массы миокарда левого желудочка и отсутствием постоянного приема β -блокаторов. Эти данные позволяют предположить, что гемодинамическая нагрузка приводит в дальнейшем к разрыву бляшки и является индикатором пациентов с повышенным риском разрыва бляшки. Таким пациентам могут быть показаны препараты, снижающие ЧСС и уменьшающие гипертрофию миокарда левого желудочка.

	ОР (95% ДИ)	P
Масса миокарда левого желудочка >270 г	4,92 (1,83–13,25)	0,02
Средняя ЧСС >80 уд/мин	3,19 (1,15–8,85)	0,02
Применение β-блокаторов	0,32 (0,13–0,88)	0,02
Толщина межжелудочковой перегородки	1,68 (0,57–9,91)	0,06
Пульсовое давление	1,81 (0,67–4,90)	0,07
Ингибиторы АПФ	0,51 (0,19–1,34)	0,06
Статины	0,42 (0,16–1,22)	0,06

Таблица 1. Мультивариантный анализ взаимосвязи с разрывом бляшки.

Обсуждение

Ишемическая болезнь сердца с возрастом нелинейно эволюционирует¹, и разрыв бляшки является главным патофизиологическим механизмом, лежащим в основе прогрессирования коронарного атеросклероза, приводя к стенозу коронарных артерий и острому коронарному синдрому². К моменту проведения данного исследования уже было известно, что разрыв бляшки является мультифакторным процессом, включающим местное воспаление, гемодинамический стресс и гиперхолестеринемию. Heidland и Strauer предположили, что разрыв бляшки может также быть вызван повышением ЧСС, так как острый коронарный синдром связан со специфическими ситуациями, такими как эмоциональный стресс, пробуждение и физическая активность^{3,4}. С этой гипотезой совпадали данные исследования Framingham, показавшие ассоциацию между высокой ЧСС и повышенной смертностью от сердечно-сосудистых причин у пациентов с артериальной гипертензией^{5,6}.

Учитывая также тот факт, что гипертрофия миокарда левого желудочка является предиктором инфаркта миокарда у пациентов с артериальной гипертензией, и с целью дальнейшей характеристики факторов, определяющих разрыв бляшки, Heidland и Strauer проанализировали роль гемодинамических параметров в его патогенезе. Они сравнивали гемодинамические, эхокардиографические данные, использование лекарственных препаратов в двух группах – группе 53 пациентов с разрывом бляшки и в контрольной группе 53 соответствующих по возрасту и полу лиц.

Результаты показали, что средняя ЧСС >80 ударов в мин и гипертрофия миокарда левого желудочка были двумя независимыми предикторами разрыва бляшки, диагностированного путем коронарной ангиографии. В то время, как отмечалась лишь незначительная тенденция в сторону менее частого применения ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, антагонистов кальция и статинов в группе с разрывом бляшки, применение β-блокаторов ассоциировалось со значительно меньшей вероятностью разрыва. Разрыв бляшки, однако, отмечался у 43% пациентов, применявших β-блокаторы. Это позволяет предположить, что более интенсивный контроль ЧСС, достижение более низкой ЧСС может иметь преимущества в профилактике разрыва атеросклеротической бляшки.

Эти данные могут помочь в выявлении пациентов с риском разрыва бляшки и проведении профилактических мероприятий с использованием лекарственной терапии с целью снижения ЧСС.

Дополнительная литература

1. Muller JE, Abela GS, Nesto RW, et al. Triggers, acute risk factors and vulnerable plaques: the lexicon of a new frontier. *J Am Coll Cardiol*. 1994;23:809-813.
2. Chester MR, Chen L, Kaski JC. The natural history of unheralded complex coronary plaques. *J Am Coll Cardiol* 1996;28:604-608.
3. Johnstone MT, Mittleman M, Toffler G, et al. The pathophysiology of the onset of morning cardiovascular events. *Am J Hypertens* 1996;9: 22S–28S.
4. Burke AP, Farb A, Malcom GT, et al. Plaque rupture and sudden death related to exertion in men with coronary artery disease. *JAMA*. 1999;281: 921–926.
5. Gillman MW, Kannel WB, Belanger A, et al. Influence of heart rate on mortality among persons with hypertension: the Framingham Study. *Am Heart J*. 1993;125:1148–1154.
6. Kannel WB, Kannel C, Paffenbarger RS, et al. Heart rate and cardiovascular mortality: the Framingham Study. *Am Heart J*. 1987;113:1489–1494.

ЧСС в покое: независимый фактор риска общей и сердечно-сосудистой смертности у пациентов с ИБС

Diaz A, Bourassa MG, Guertin MC, Tardif JC.

Long-term prognostic value of resting heart rate in patients with suspected or proven coronary artery disease. Eur Heart J. 2005; 26:867-874.

Дизайн исследования: когортное исследование.

Пациенты: 24913 мужчин и женщин среднего возраста, которым проводилась коронарная ангиография вследствие подозрения или наличия ишемической болезни сердца, включенные в инициальный регистр Coronary Artery Surgery Study (CASS).

Место проведения: 14 центров в США и 1 в Канаде.

Метод:

- При включении в исследование измеряли исходную ЧСС в покое (измерение пульса на лучевой артерии на протяжении 60 сек в положении сидя). Пациенты разделялись на группы в зависимости от уровня ЧСС: <62, 63-70, 71-76, 77-82, и >83 ударов в мин.

Оцениваемые параметры:

- Общая смертность и смертность от сердечно-сосудистых причин.
 - Время до повторной госпитализации вследствие любого сердечно-сосудистого заболевания или застойной сердечной недостаточности.
- Результаты рассчитывали для каждого значения ЧСС и анализировали с помощью мультивариантного анализа пропорционального риска (Cox), при коррекции с учетом основных факторов риска.

Основные результаты

Общая смертность (Рисунок 1):

- ▶ Значительно выше риск в группе с ЧСС 77-82 ударов в мин (ОР, 1,16; 99% ДИ, 1,04-1,28).
- ▶ Еще более высокий риск в группе пациентов с ЧСС >83 ударов в мин (ОР, 1,32; 99% ДИ, 1,19-1,47).

Сердечно-сосудистая смертность (Рисунок 2):

- ▶ Значительно более высокий риск у пациентов с ЧСС >83 ударов в мин (ОР, 1,31; 99% ДИ, 1,15-1,48).

Время до повторной госпитализации:

- ▶ Значительно более высокий риск повторной госпитализации вследствие любого сердечно-сосудистого осложнения в группах с ЧСС 77-82 ударов в мин и ЧСС >83 ударов в мин по сравнению с группой с ЧСС <62 ударов в мин (ОР, 1,11 и 1,14, соответственно; P<0,0001 для обеих групп).
- ▶ Более высокая ЧСС в покое оказалась также предиктором времени до повторной госпитализации по поводу стенокардии и хронической сердечной недостаточности.

ВЫВОДЫ

У пациентов с ИБС ЧСС в покое является независимым фактором риска общей и сердечно-сосудистой смертности. Риск общей и сердечно-сосудистой смертности выше на 30% у пациентов с исходной ЧСС >83 ударов в мин. Высокая ЧСС в покое является также значимым предиктором нефатальных сердечно-сосудистых событий. Таким образом, ЧСС в покое – доступный параметр, имеющий важное прогностическое значение в популяции пациентов с ИБС. Результаты этого исследования могут служить основанием для применения терапевтических стратегий, направленных на снижение ЧСС, с целью первичной профилактики сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности у пациентов с ИБС.

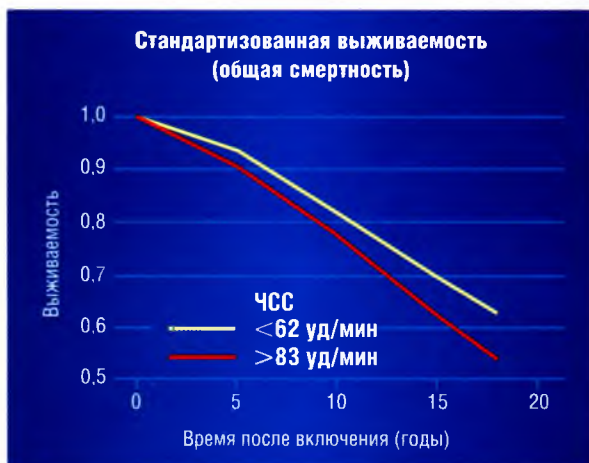


Рисунок 1. Кривые выживаемости (общей смертности) для групп с ЧСС в покое <62 и >83 ударов в минуту, стандартизованные с учетом возраста, пола, артериальной гипертензии, диабета, курения, фракции выброса, физической активности, терапии антиагрегантами, диуретиками, β -блокаторами, липидснижающими препаратами.

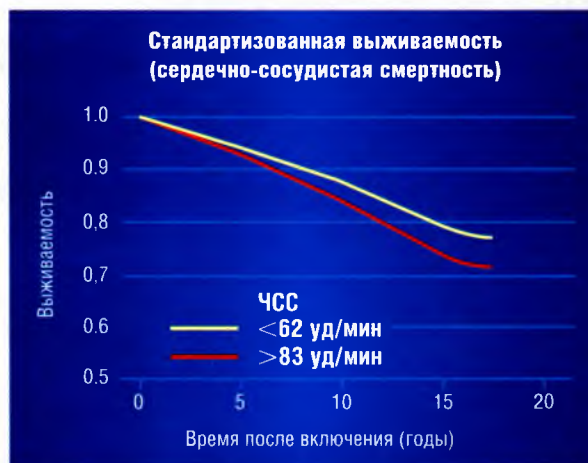


Рисунок 2. Кривые выживаемости (сердечно-сосудистой смертности), стандартизованные с учетом вышеперечисленных факторов и индекса массы тела.

Обсуждение

Хотя накоплено немало данных о взаимосвязи ЧСС в покое со смертностью пациентов с артериальной гипертензией, метаболическим синдромом, пожилых^{1,5}, представлялось важным определить прогностическое значение ЧСС в покое у пациентов с ишемической болезнью сердца. С этой целью Diaz с соавторами использовали регистр CASS, включающий данные о пациентах кардиологических центров, которым проводилась коронарография.

Представленные здесь результаты являются ярким свидетельством прогностической значимости ЧСС в покое независимо от других факторов риска у пациентов с ИБС. Больные с более высокой ЧСС в покое имели более высокий риск общей и сердечно-сосудистой смертности, чаще повторно госпитализировались по поводу сердечно-сосудистых заболеваний, включающих стенокардию и застойную сердечную недостаточность. Следует отметить, что повышенный риск общей смертности был подтвержден во всех проанализированных подгруппах: мужчины и женщины, пожилые (>65 лет) и молодые пациенты, пациенты с артериальной гипертензией и с нормальным артериальным давлением, лица с избыточным весом и нормальным весом, пациенты с фракцией выброса >50% или < 50%, больные, принимавшие или не принимавшие β -блокаторы.

Последним, но немаловажным фактором, который следует отметить, является простота измерения ЧСС. Врачам не требуется сложного оборудования для выявления пациентов с ИБС высокого риска вследствие повышенной ЧСС. Достаточно адекватного измерения пульса на лучевой артерии.

Дополнительная литература

1. Palatini P, Casiglia E, Pauletto P, Staessen J, Kaciroti N, Julius S. Relationship of tachycardia with high blood pressure and metabolic abnormalities: a study with mixture analysis in three populations. *Hypertension*. 1997;30:1267-1273.
2. Palatini P, Julius S. Heart rate and the cardiovascular risk. *J Hypertens*. 1997;15:3-17. Elevated heart rate as a predictor of increased cardiovascular morbidity. *J Hypertens*. 1999;17(suppl. 3):S3-S10.
3. Palatini P, Casiglia E, Julius S, Pessina AC. High heart rate: a risk factor for cardiovascular death in elderly men. *Arch Intern Med*. 1999;159:585-592.
4. Palatini P. Heart rate as a cardiovascular risk factor: do women differ from men? *Ann Med*. 2001;33:213-221.
5. Palatini P, Thijs L, Staessen JA, Fagard RH, et al. Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. Predictive value of clinic and ambulatory heart rate for mortality in elderly subjects with systolic hypertension. *Arch Intern Med*. 2002;162:2313-2321.

ЧСС – независимый фактор риска сердечно-сосудистой смертности у пациентов с артериальной гипертензией

Gillman MW, Kannel WB, Belanger A, D'Agostino RB.

Influence of heart rate on mortality among persons with hypertension: the Framingham Study. Am Heart J. 1993;125:1148-1154.

Дизайн исследования: когортное исследование.

Популяция: 2037 мужчин и 2493 женщины, участвующие в исследовании Framingham, в возрасте от 35 до 74 лет, с артериальной гипертензией, без лечения.

Продолжительность наблюдения: 36 лет.

Методы:

Каждое обследование включало в себя:

- Анамнез и обследование, курение в анамнезе, ЭКГ, измерение массы тела, биохимический анализ крови, артериальное давление.
- ЧСС определяли с помощью ЭКГ.
- Регистрация новых сердечно-сосудистых событий.

Оцениваемые параметры: взаимосвязь ЧСС и смертности от различных причин.

Основные результаты

После стандартизации с учетом возраста и систолического давления соотношения рисков и 95% доверительные интервалы для увеличения ЧСС на каждые 40 ударов в минуту составили:

- ▶ Общая смертность: 2,18 (1,68, 2,83) для мужчин и 2,14 (1,59, 2,88) для женщин.
- ▶ Сердечно-сосудистая смертность: 1,68 (1,19, 2,37) для мужчин и 1,70 (1,08, 2,67) для женщин.

Результаты существенно не изменялись при исключении летальных исходов за первые 2-4 года от начала измерения ЧСС.

Выводы

У лиц с артериальной гипертензией общая смертность возрастала более чем в 2 раза с увеличением ЧСС на каждые 40 ударов в минуту, независимо от других факторов сердечно-сосудистого риска. Высокая ЧСС, таким образом, не является просто индикатором заболевания, а может быть независимым фактором риска сердечно-сосудистой смертности у пациентов с артериальной гипертензией. Gillman с коллегами в 1993 году сделали заключение, что антигипертензивная терапия, снижающая ЧСС, может оказаться более эффективной, чем другая антигипертензивная терапия. Это заявление в настоящее время должно быть рассмотрено в свете последних протоколов, таких как Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT). Однако повышенная ЧСС остается фактором риска, который в настоящее время уже невозможно отрицать.

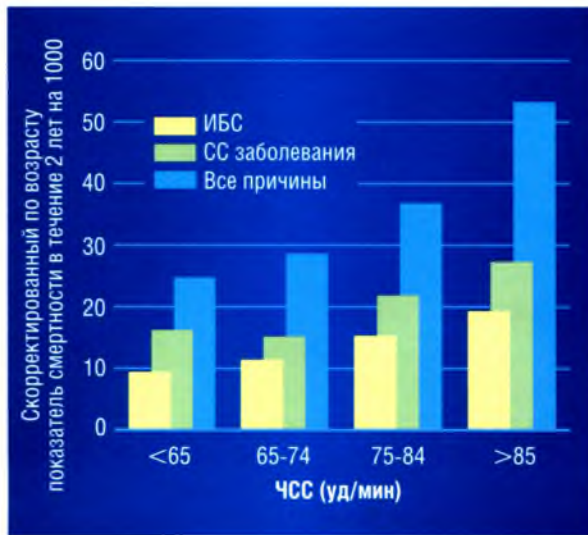


Рисунок 1. Уровень смертности в зависимости от ЧСС у мужчин с артериальной гипертензией.

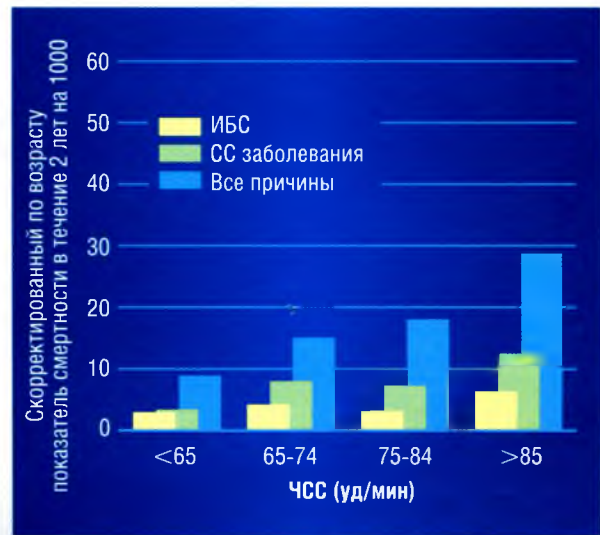


Рисунок 2. Уровень смертности в зависимости от ЧСС у женщин с артериальной гипертензией.

Обсуждение

Эпидемиологические исследования показали, что ЧСС в покое напрямую взаимосвязана со смертностью от сердечно-сосудистых и других причин¹. Однако ни одно исследование не изучало взаимосвязь между ЧСС и сердечно-сосудистыми заболеваниями у пациентов с артериальной гипертензией. Причинная взаимосвязь между ЧСС и заболеваемостью и смертностью может повлиять на подходы к лечению больных артериальной гипертензией.

Gillum и соавторы исследовали эту взаимосвязь при анализе данных 2037 мужчин и 2493 женщин – участников когортного исследования Framingham с нелеченной артериальной гипертензией в течение 36-летнего периода наблюдения. Они обнаружили, что увеличение ЧСС на каждые 40 ударов в минуту более чем в 2 раза повышает общую и сердечно-сосудистую смертность, независимо от других факторов риска.

Такой прямой эффект повышенной ЧСС представляется обоснованным. Его очевидность была подтверждена в недавние годы в экспериментальных и клинических исследованиях, показавших, что ЧСС является одним из факторов риска развития атеросклероза и его клинических проявлений.

Для объяснения влияния ЧСС было предложено несколько механизмов, включая гемодинамические эффекты и гиперактивацию симпатической нервной системы. Дисбаланс симпатической нервной системы может также предрасполагать к развитию жизнеугрожающих аритмий, что, возможно, объясняет результат данного исследования.

Повышение ЧСС представляет собой не только маркер наличия заболевания, но также и фактор риска сердечно-сосудистой смертности у лиц с артериальной гипертензией.

Дополнительная литература

1. Gillum RF, Makue DM, Feldman JJ. Pulse rate, coronary heart disease, and death: the NHANES I epidemiologic follow-up study. *Am Heart J.* 1991;121:172-177.

Взаимосвязь между ЧСС и смертностью после острого инфаркта миокарда

Hjalmarson A, Gilpin EA, Kjekshus J, Schieman G, Nicod P, Hennig H, Ross J Jr.

Influence of heart rate on mortality after acute myocardial infarction. Am J Cardiol. 1990;65:547-553.

Дизайн исследования: ретроспективное исследование.

Пациенты: 1807 пациентов в возрасте 63±12 лет, наблюдаемых в течение 24 часов с момента появления симптомов острого инфаркта миокарда (ИМ) и выживших в первый день госпитализации.

Критерии исключения:

Пациенты, не соответствующие по меньшей мере двум из следующих диагностических критериев:

- Характерная боль за грудиной.
- ЭКГ-признаки зубца Q (трансмуральный инфаркт), типичный ST-сегмент, изменения зубца T (инфаркт без зубца Q).
- Повышение общего уровня креатинфосфокиназы в сыворотке крови.

Место проведения: 3 кардиологических центра в США и 1 в Канаде.

Метод и источники информации:

- ЧСС и другие клинические данные, собранные в отделениях ИБС и взятые из базы данных Специализированного Центра Исследований в области ишемической болезни сердца (Университет Калифорнии).
- Данные по летальности, собранные по сертификатам смерти, клиническим историям болезни, на основе телефонных опросов лечащих врачей или членов семьи.

Оцениваемые параметры:

- ЧСС при поступлении в клинику, максимальная ЧСС, измеренная в отделении ИБС, ЧСС при выписке.
- Выраженность сердечной недостаточности (СН), оцененная по степени венозного застоя в легких (рентгенологическое исследование).
- Внутрибольничная смертность, смертность на протяжении года после выписки, общая смертность (от 2 дня до 1 года).

Показатели смертности были определены для каждого интервала ЧСС. Взаимосвязь между ЧСС и летальностью характеризовалась с помощью модели пропорционального риска (Cox), с коррекцией на наличие сердечной недостаточности и других показателей, которые оказались значимыми в предыдущих мультивариантных анализах.

Продолжительность наблюдения: 1 год.

Основные результаты

ЧСС и смертность:

- ▶ И внутрибольничная смертность, и смертность после выписки из стационара возрастали с повышением ЧСС (Рисунок 1).
- ▶ Общая смертность составила 15%, >30%, и 48% у пациентов с ЧСС при поступлении 50-69, 90 и 110 ударов в мин., соответственно (Рисунок 1).
- ▶ Смертность в течение 1 года после выписки также возрастала в соответствии с максимальной ЧСС в отделении ИБС и ЧСС при выписке.
- ▶ ЧСС при поступлении оказалась значимым предиктором смертности в течение 1 года в модели пропорционального риска Cox.

ЧСС и общая смертность у больных с различными классами сердечной недостаточности:

- ▶ От отсутствия СН до легкой степени сердечной недостаточности: смертность = 25% против 10% ($P < 0,001$) у пациентов с ЧСС ≥ 90 ударов в мин и < 90 ударов в мин, соответственно. Преобладание смертности в группе с ЧСС ≥ 90 ударов в мин, независимо от терапии β -блокаторами (Рисунок 2).
- ▶ Умеренная сердечная недостаточность: смертность = 43% против 17% ($P < 0,01$) у пациентов с ЧСС при поступлении ≥ 90 и < 70 ударов в мин, соответственно.
- ▶ Выраженная сердечная недостаточность: не было значительного влияния ЧСС на смертность.

Выводы

После перенесенного острого инфаркта миокарда показатели внутрибольничной смертности и смертности в течение 1 года после выписки возрастают у лиц с повышенной ЧСС при поступлении. Это увеличение смертности особенно значимо у больных с ЧСС при поступлении ≥ 90 ударов в мин. Эта взаимосвязь отмечалась у пациентов со степенью сердечной недостаточности от легкой до умеренной, в то время как у больных с выраженной сердечной недостаточностью летальность была высокой независимо от ЧСС.

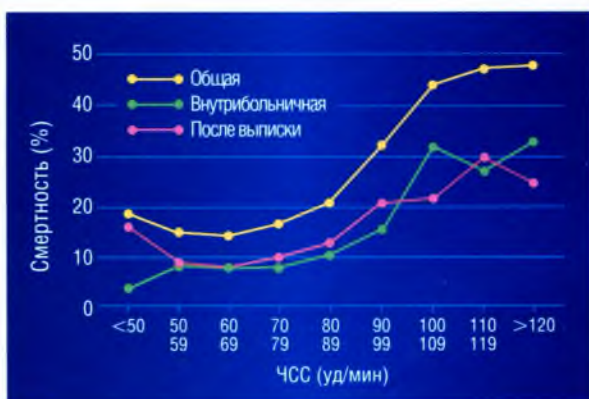


Рисунок 1. Смертность в зависимости от уровня ЧСС при поступлении (общая смертность от 2 дня до 1 года, внутрибольничная смертность и смертность на протяжении 1 года после выписки).

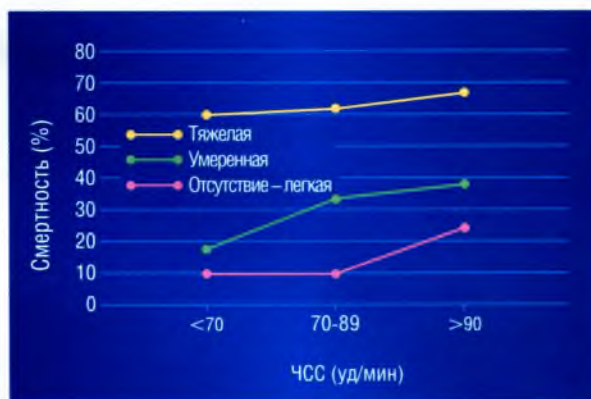


Рисунок 2. Общая смертность в период со 2 дня до 1 года в зависимости от уровня ЧСС при поступлении у пациентов с сердечной недостаточностью.

Обсуждение

Это исследование – не первое из тех, которые продемонстрировали, что повышенная ЧСС – это независимый предиктор смертности пациентов, перенесших острый инфаркт миокарда^{1,3}. Однако данным результатам не уделялось должного внимания, так как увеличение ЧСС обычно расценивалось как последствие снижения функции левого желудочка, сердечной недостаточности или обеих причин. С целью определения прогностического значения ЧСС Hjalmarson с соавторами исследовали эту взаимосвязь при различных уровнях ЧСС и у больных с различной степенью нарушения функции сердца.

Результаты показали, что после острого инфаркта миокарда внутрибольничная смертность и смертность в течение 1 года были взаимосвязаны с повышенной ЧСС при поступлении, в особенности у пациентов с ЧСС ≥ 90 ударов в мин. Эта взаимосвязь наблюдалась у пациентов с сердечной недостаточностью от легкой до умеренной степени, в то время как летальность у больных с выраженной сердечной недостаточностью была высокой независимо от ЧСС. Исследование также показало, что повторный инфаркт миокарда чаще приводил к летальному исходу у пациентов с ЧСС при поступлении ≥ 90 ударов в мин.

Предыдущие исследования также продемонстрировали, что размер зоны инфаркта увеличивается с возрастанием ЧСС⁴, что фармакологическое снижение ЧСС может уменьшить острую ишемию и улучшить региональную сократимость⁵, что протективный эффект β -блокаторов во время ишемии, вызванной нагрузкой, обусловлен снижением ЧСС. Более того, повышенная ЧСС могла быть следствием дисбаланса симпатической нервной системы, что, как было показано, снижает порог желудочковой фибрилляции⁷ и повышает риск внезапной смерти после острого инфаркта миокарда^{8,9}.

Представляется важным клиническое значение результатов данного исследования. Измерение ЧСС в раннем периоде при поступлении в стационар может помочь выявить пациентов с острым инфарктом миокарда высокого риска. Лица с повышенной ЧСС и легкой или умеренной сердечной недостаточностью могут иметь преимущество от терапии β -блокаторами или другими препаратами, снижающими ЧСС.

Дополнительная литература

1. Coronary Drug Project Group. Factors influencing long-term prognosis after recovery from myocardial infarction—three-year findings of the coronary drug project. *J Chronic Dis* 1974;27:267-285.
2. Madsen EB, Gilpin E, Henning H, et al. Prediction of late mortality after myocardial infarction from variables measured at different times during hospitalization. *Am J Cardiol* 1984;53:47-52.
3. Willems JL, Pardaens J, De Geest H. Early risk stratification using clinical findings in patients with acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 1984;5:130-139.
4. Stangeland L, Grong K, Vik-Mo H, Andersen KS, Lekven J. Is reduced cardiac performance the only mechanism for myocardial infarct size reduction during beta adrenergic blockade? *Cardiovasc Res* 1986;20:322-330.
5. Indolfi C, Guth BD, Miura T, Miyazaki S, Schulz R, Ross J Jr. Mechanisms of improved ischemic regional dysfunction by bradycardia. Studies on UL-FS 49 in swine. *Circulation* 1989;80:983-993.
6. Guth BD, Heusch G, Seitelberger R, Ross J Jr. Mechanism of beneficial effect of β -adrenergic blockade on exercise-induced ischemia in conscious dogs. *Circ Res* 1987;60:738-746.
7. James RGG, Arnold JMO, Allen JD, Pantridge JF, Shanks RG. The effects of heart rate, myocardial ischemia and vagal stimulation on the threshold for ventricular fibrillation. *Circulation* 1977;55:311-317.
8. Kleiger RE, Miller JP, Bigger JT Jr, Moss AJ. Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1987;59:256-262.
9. La Rovere MT, Specchia G, Mortara A, Schwartz PJ. Baroreflex sensitivity, clinical correlates, and cardiovascular mortality among patients with a first myocardial infarction. A prospective study. *Circulation* 1988;78:816-824.

Взаимосвязь между снижением ЧСС и снижением смертности у пациентов с сердечной недостаточностью

Lechat P, Hulot JS, Escolano S, Mallet A, et al.

Heart rate and cardiac rhythm relationships with bisoprolol benefit in chronic heart failure in CIBIS II trial. Circulation. 2001;103:1428-1433.

Дизайн исследования: двойное слепое рандомизированное плацебоконтролируемое исследование.

Пациенты: пациенты с хронической сердечной недостаточностью, участвующие в исследовании CIBIS II, разделенные на 2 группы в соответствии с типом сердечного ритма (синусовый ритм или фибрилляция предсердий) и получавшие бисопролол (1271 пациент) либо плацебо (1268 пациентов).

Место проведения: различные клинические центры Европы.

Методика: бисопролол назначали в дозе 1,25 мг и увеличивали до 2,5; 3,5 и 5 мг в течение недели и на 7,5 и 10 мг в течение месяца.

- ЧСС определяли путем пальпации лучевой артерии или с помощью ЭКГ в покое.
- Определяли различия между исходным уровнем ЧСС и ЧСС спустя 2 мес. от включения в исследование.

Оцениваемые параметры:

- Исходно ЧСС (3 группы: <72, от 72 до <84, и >84 ударов в мин),
- Изменения ЧСС через 2 мес. (0, 0 <11, 11 ударов в мин)
- Конечные точки исследования: выживаемость и госпитализация по поводу сердечной недостаточности.

Основные результаты

2184 пациента были включены в окончательный анализ; 282 умерли за период наблюдения.

- ▶ Исходная ЧСС и изменения ЧСС через 2 мес. лечения были существенно взаимосвязаны со смертностью в течение года (*Рисунок 1 и 2*).
- ▶ Более высокая ЧСС исходно была взаимосвязана с большей летальностью в течение года и в группе принимавших бисопролол, и в группе плацебо.
- ▶ Лучший прогноз отмечался при низких исходных уровнях ЧСС и большей степени снижения ЧСС.
- ▶ Бисопролол снижал смертность у пациентов с синусовым ритмом (относительный риск 0,58, $P < 0,001$), но не у лиц с фибрилляцией предсердий (относительный риск 1,16, $P = NS$).
- ▶ Положительное влияние бисопролола на выживаемость не зависело от исходного уровня ЧСС и от амплитуды изменений ЧСС со временем.
- ▶ Подобные результаты отмечались при оценке показателя сердечно-сосудистой смертности и госпитализации вследствие прогрессирования сердечной недостаточности.
- ▶ Вероятность летального исхода или госпитализации по поводу прогрессирования сердечной недостаточности снижались с возрастанием значений систолического артериального давления, но повышались при снижении систолического артериального давления спустя 2 мес.

Выводы

Прогноз у пациентов с сердечной недостаточностью коррелирует с исходной ЧСС и изменениями ЧСС спустя 2 мес. Независимо от исходной ЧСС и различий в ЧСС спустя 2 мес., β -блокада бисопрололом улучшала выживаемость пациентов. Смертность в течение года возрастала с повышением исходной ЧСС, независимо от терапии β -блокатором. Эти данные имеют важное клиническое значение. Лучшие результаты выживаемости были получены при лечении β -блокатором, когда снижение ЧСС достигало максимума (>10 ударов в мин), независимо от исходного уровня ЧСС, без выраженного снижения систолического артериального давления, которое могло бы потребовать индивидуальной коррекции доз у отдельных пациентов. Однако преимущества бисопролола остаются спорными у пациентов с фибрилляцией предсердий.

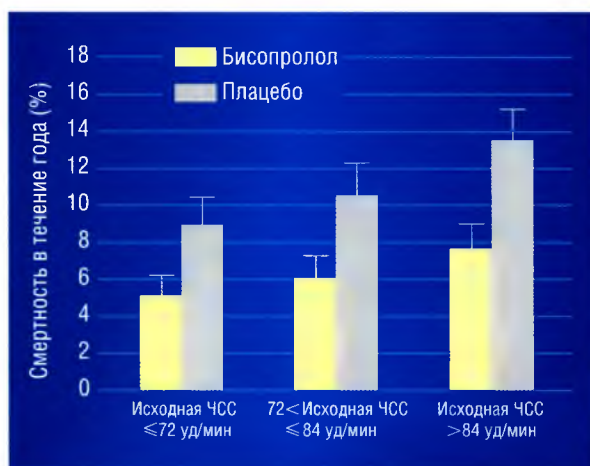


Рисунок 1. Смертность в течение года в зависимости от исходного уровня ЧСС и лечения. Стрелки указывают стандартное отклонение (SD).

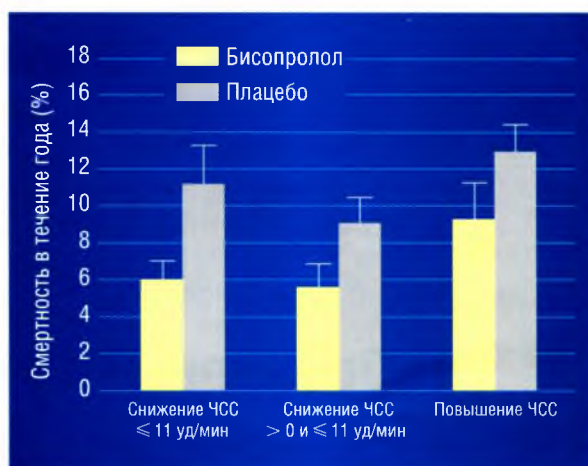


Рисунок 2. Смертность в течение года в зависимости от изменения ЧСС и лечения. Стрелки указывают стандартное отклонение (SD).

Обсуждение

Клинические исследования показали, что β -блокада эффективна при сердечной недостаточности. Степень эффективности, однако, может варьировать в зависимости от исходных характеристик пациентов и фармакологических особенностей β -блокаторов¹.

Первое исследование CIBIS выявило возможные взаимосвязи между изменением ЧСС, улучшением функции левого желудочка и прогнозом². Другие работы предполагают, что вызванное β -блокаторами улучшение функции левого желудочка при сердечной недостаточности может зависеть только от уменьшения ЧСС³.

Lechat и соавторы исследовали механизм β -блокады, оказывающий положительный терапевтический эффект у пациентов с сердечной недостаточностью, с целью выявить больных с лучшим ответом на эту терапию. В исследовании CIBIS II они рассматривали взаимосвязи между источником сердечного ритма, изменениями ЧСС, вызванными бисопрололом (β_1 -селективный блокатор адренорецепторов), и конечными точками (выживаемость и госпитализация по поводу прогрессирования сердечной недостаточности).

Lechat с коллегами обнаружили, что бисопролол снижал смертность у пациентов с синусовым ритмом, но спорным оставался его эффект у больных с фибрилляцией предсердий, для которых снижение систолического давления могло оказаться неблагоприятным. Это позволяет предположить, что β -блокада будет обеспечивать лучшие результаты выживаемости, когда достигается максимальное снижение ЧСС (>10 ударов в мин), независимо от исходной ЧСС, однако, если снижение систолического давления при этом не значительно. Для каждого пациента может потребоваться индивидуальный подбор доз. Если низкая доза β -блокатора снижает ЧСС более, чем на 10 ударов в мин, этого может быть достаточно для улучшения выживаемости, особенно если систолическое артериальное давление снижается не избыточно.

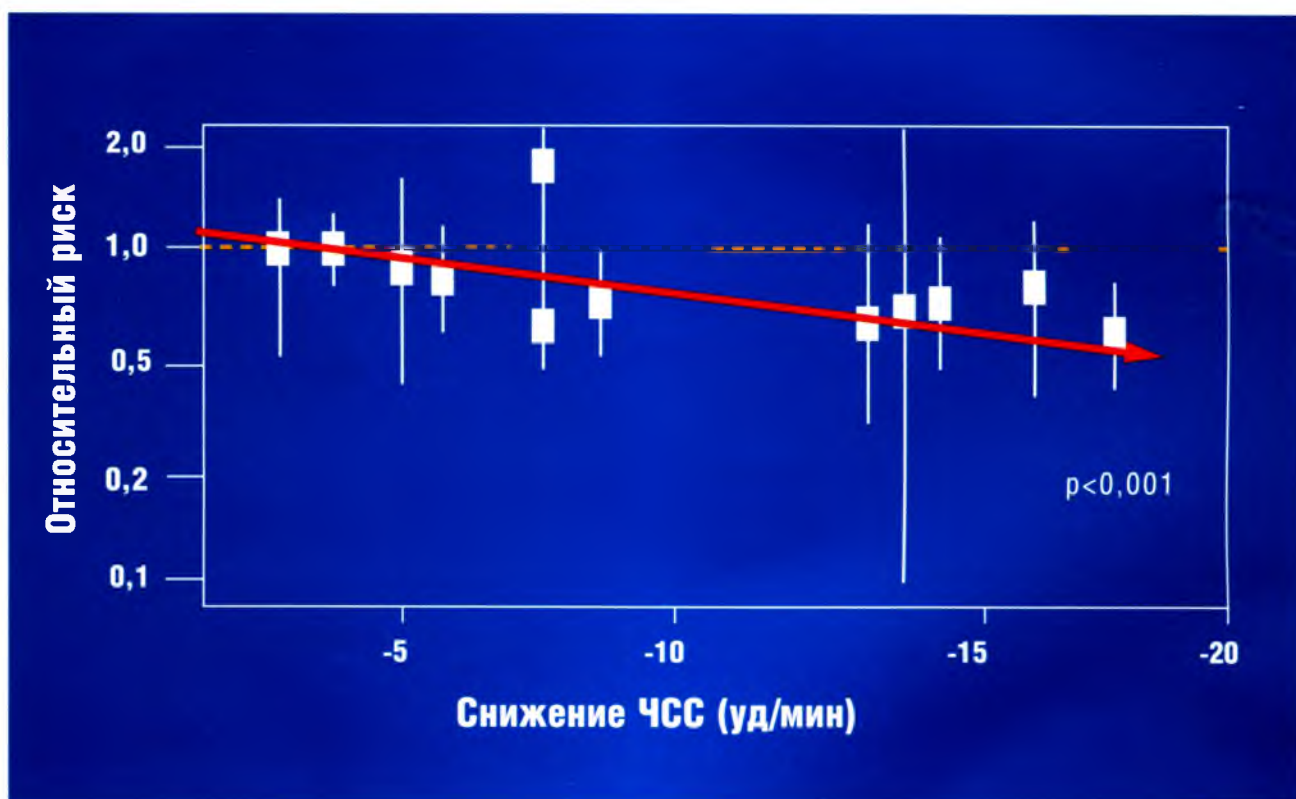
Дополнительная литература

1. The BEST Steering Committee. Design of the Beta-blocker Evaluation Survival Trial. *Am J Cardiol* 1995;75:1220-1223.
2. Lechat P, Escolano S, Golmard JL, et al, on behalf of CIBIS investigators. Prognostic value of bisoprolol-induced hemodynamic effects in heart failure during the Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study. *Circulation* 1997;96:2197-2205.
3. Nagatsu M, Spinale FG, Koide M, et al. Bradycardia and the role of β -blockade in the amelioration of left ventricular dysfunction. *Circulation* 2000;101:653-659.

Необходимость снижения частоты сердечных сокращений у пациентов с ИБС



Всемирный Конгресс кардиологов 2006
Новый метаанализ¹



↓ ЧСС на 10 уд/мин →
↓ риска смертности на 26%

Кораксан®

Ивабрадин

Первый I_f ингибитор селективного и специфического действия

**Достоверно уменьшает
количество приступов стенокардии
при длительном лечении**

**12 месяцев
терапии**



**Даже на фоне сопутствующей
антиангинальной терапии***

*Сопутствующая терапия:

Дигидропиридиновые антагонисты кальция
Пролонгированные нитраты или молсидомин

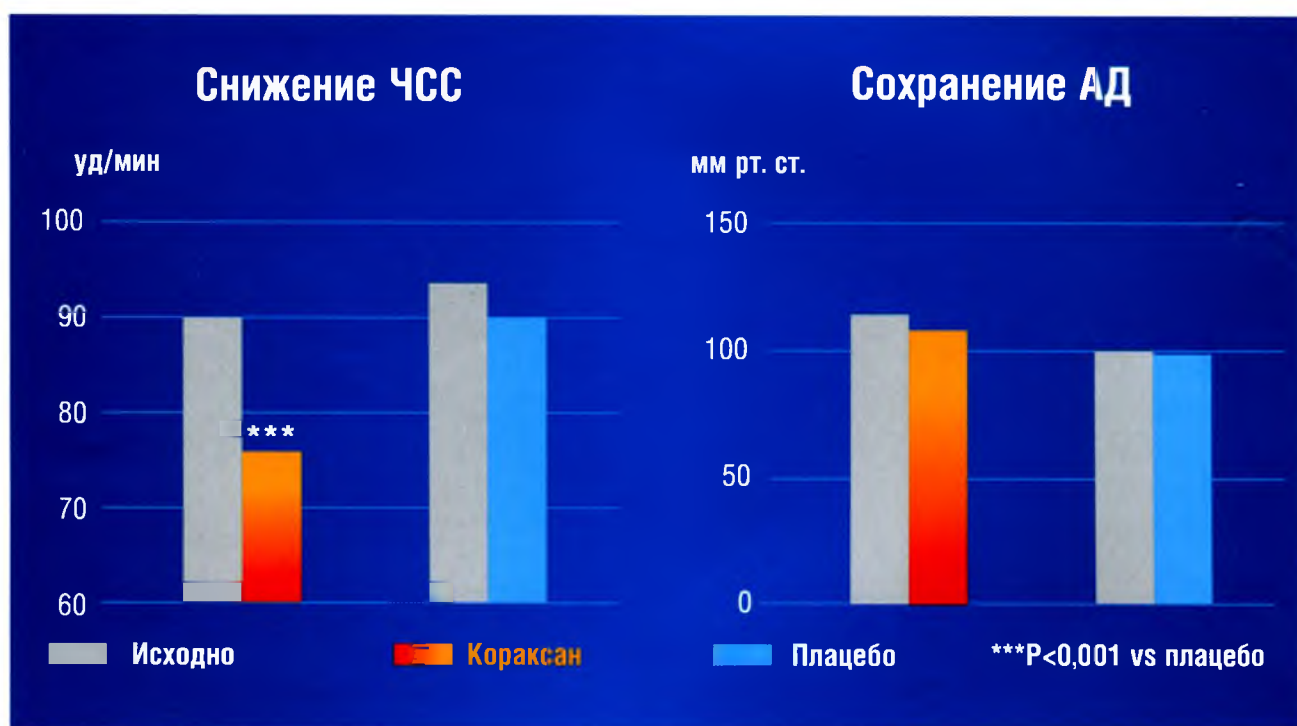
33% пациентов
54% пациентов

Кораксан®

Ивабрадин

Первый I_f ингибитор селективного и специфического действия

**В отличие от бета-блокатора
не влияет на артериальное давление¹**



Сексуальная функция



Сохраняет

**Обеспечивает высокую
клиническую переносимость**

1. Vilaine JP, Bidouard JP, Lesage BS, et al. J Cardiovasc Pharmacol. 2003;32:688-696.

Первый инновационный препарат для лечения стабильной стенокардии за последние десятилетия

Кораксан®

Ивабрадин

Первый I_f ингибитор селективного и специфического действия



Принципиально новый подход к лечению пациентов со стабильной стенокардией

Состав: Делимые таблетки, покрытые оболочкой, содержащие каждая 5 мг или 7,5 мг ивабрадина гидрохлорида. **Показание:** Лечение стабильной стенокардии у пациентов с нормальным синусовым ритмом при непереносимости или противопоказаниях к применению бета-блокаторов. **Дозировка и способ применения:** Стартовая дозировка 5 мг – 1 таблетка 2 раза в сутки, во время еды: завтрак и ужин. Дозировка может быть увеличена до 7,5 мг 2 раза в сутки через 1 месяц терапии, в зависимости от терапевтического ответа. При снижении ЧСС менее 50 ударов в минуту в покое дозировка должна быть уменьшена до 2,5 мг 2 раза в сутки. **Фармакологическое действие:** Кораксан действует только на снижение ЧСС, благодаря селективной и специфической ингибции ионных токов I_f синусового узла, контролирующей спонтанную диастолическую деполяризацию синусового узла и частоту сердечных сокращений. Кораксан снижает ЧСС в зависимости от дозировки и обеспечивает высокую антиишемическую и антиангинальную эффективность. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к ивабрадину, ЧСС в покое менее 60 ударов в минуту, кардиогенный шок, острый инфаркт миокарда, тяжелая гипотензия, синоатриальная блокада, АВ-блокада III степени, тяжелая сердечная недостаточность (III-IV класс по NYHA), тяжелая печеночная недостаточность (отсутствие данных), беременность и лактация (отсутствие данных), одновременное применение с сильными ингибиторами CYP 3A4. **Лекарственные взаимодействия:** комбинации с другими препаратами, снижающими ЧСС, с препаратами, удлиняющими QT, с ингибиторами и индукторами CYP 3A4. **Предосторожности:** принимать с осторожностью пациентам с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина менее 15 мл/мин), пациентам с АВ-блокадой II степени, с сердечными аритмиями, инсультом. **Побочные эффекты:** фотопсия, брадикардия, желудочковая экстрасистолия, головная боль. **Форма выпуска:** в упаковке 56 таблеток Кораксана 5 мг, в упаковке 56 таблеток Кораксана 7,5 мг.



115054, Москва, Павелецкая пл., д. 2, стр. 3.
Тел.: (495) 937 07 00; факс: (495) 937 07 01.

1. Tardif JC et al. *Eur Heart J.* 2005;26:2529-2536
2. Borer JS et al. *Circulation.* 2003;107:817-823.
3. Simon L et al. *J Pharmacol Exp Ther.* 1995;275:659-666.
4. Vilaine JP et al. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2003;42:688-696.

Кораксан обеспечивает все преимущества действия только на снижение ЧСС:

- Эффективное снижение ЧСС на 10-14 ударов в минуту¹
- Уменьшение количества приступов стенокардии на 66% и значительное улучшение переносимости физических нагрузок²
- Без вазоконстрикции³ и влияния на сократительную функцию миокарда⁴



1 таблетка 2 раза в сутки

Left Ventricular Mass and Elevated Heart Rate Are Associated With Coronary Plaque Disruption

Alfred C. Hubaud, MD, Book J. Squire, MD

Background: Plaque disruption is the central pathologic mechanism underlying acute myocardial infarction (AMI). This study was designed to determine the contribution of left ventricular mass (LVM) and heart rate (HR) to plaque disruption. The study included 100 patients with AMI who had undergone cardiac catheterization and angiography. The study was designed to determine the contribution of LVM and HR to plaque disruption. The study included 100 patients with AMI who had undergone cardiac catheterization and angiography. The study was designed to determine the contribution of LVM and HR to plaque disruption.

Influence of Heart Rate on Mortality After Acute Myocardial Infarction

Ake Hammarstrom, MD, Elisabeth A. Gajjar, MD, John Kukkonen, MD, Gregory Scherman, MD, Pascal Nicod, MD, Hartmut Henning, MD, and John Ross, Jr., MD

Elevated heart rate (HR) is present after acute myocardial infarction (AMI) and is generally considered to be a marker of depressed left ventricular function, reflecting the severity of myocardial damage. Studies from our database and others have described elevated HR among the factors that predict mortality, but its importance as an independent predictor has not been emphasized. Also, results from several trials on the use of β blockers after AMI demonstrated a relation between the degree of HR reduction and improved survival.

Influence of Heart Rate on Mortality in a French Population: Role of Age, Gender, and Blood Pressure

Christophe Guieu, Anne Rudolph, Frederique Thomas, Michel Safar, Franck Cottin

Background: The effects of high heart rate on mortality in patients with hypertension and blood pressure levels. We studied 100 subjects (1242 men, 1204 women) who had a routine health examination at the Centre d'Incertitude Fonctionnelle de la Haute-Normandie. Mortality data were recorded for the period of 10 years through 1994. Mortality data were recorded for the period of 10 years through 1994. Mortality data were recorded for the period of 10 years through 1994.

Relation of Heart Rate to Mortality in the Worn Aging

Richard J. Havlik, MD, Richard J. Havlik, MD, Linda P. Fried, MD

Background: Heart rate (HR) has been shown to be associated with risk of stroke and heart disease. However, HR as a health indicator in disabled persons has not been closely examined. The purpose of this study is to examine the association between HR and mortality in disabled older women. HR was measured using the electrocardiogram. The study was sponsored by baseline HR (beats per minute) ≥ 60 , and (3) ≥ 90 . The study was examined. For the total population, 1-year mortality was nearly 40% higher in those with ≥ 60 beats per minute compared with $< 20\%$ mortality in those with < 60 beats per minute. Women with a HR < 60 beats per minute were more likely to have HR ≥ 60 than men with no heart disease. In women with heart disease, mortality was slightly lower.



Один из ведущих центров терапевтических исследований в мире

www.servier.com

115054, Москва
Павелецкая пл., д. 2, стр. 3
Тел.: (495) 937 0700; факс: (495) 937 0701