

ЧАСТОТА СЕРЦЕВОГО РИТМУ — САМОСТІЙНИЙ ФАКТОР РИЗИКУ В ПОПУЛЯЦІЇ (Короткий виклад)

G.B. Habib
Baylor College of Medicine, Houston, Texas, U.S.A.
Eur. Heart J. Supplements 1999; 1 (Suppl. H): P. H2—H10

Передмова

Частота серцевого ритму (ЧСР) — ключовий фактор споживання кисню міокардом. Зменшення ЧСР підвищує поріг виникнення ішемії та здатне поліпшити функцію серця. Виконані останнім часом дослідження вказують також на те, що ЧСР може бути незалежним фактором ризику серцево-судинних захворювань (ССЗ). Це особливо важливо з огляду на те, що низка серцево-судинних препаратів, таких як бета-блокатори (ББ) та блокатори кальцієвих каналів (БКК), суттєво впливають на ЧСР. Докази значення ЧСР як фактору ризику породжені популяційними спостереженнями, а також інтервенційними проспективними рандомізованими контрольованими клінічними дослідженнями. Ця робота ставить три важливі питання: Яке прогностичне значення ЧСР у загальній популяції? Що ми дізналися про роль ЧСР з рандомізованих контрольованих досліджень у хворих з ішемічною хворобою серця? Чи зумовлене прогностичне значення ЧСР безпосередньою пошкоджуючою дією чи при цьому залучено інші фактори?

Прогностичне значення ЧСР у загальній популяції

Значення ЧСР як можливого фактору ризику коронарного і серцево-судинного захворювання оцінювалося у кількох епідеміологічних дослідженнях. Серед них:

- ◆ Фремінгамське кардіологічне дослідження (1985);
- ◆ Національне дослідження здоров'я (NHANES, 1991);
- ◆ Багатофакторне дослідження з первинної профілактики у Гетеборзі (1986);
- ◆ Епідеміологічні дослідження кардіологічної асоціації Чикаго, Західної електричної та народної газової компаній (1980).

У ці дослідження були включені понад 30 000 фактично здорових осіб, здебільшого чоловіків середнього віку, без відомого ССЗ, яких спостерігали від 5 до 36 років. Зв'язок між ЧСР і клінічними наслідками у цій великій групі фактично здорових осіб можна поширити на загальну популяцію. Наведені дослідження засвідчили про те, що ризик смерті від усіх причин, зокрема від серцево-судинних захворювань, зростає при збільшенні ЧСР у спокої або коли ЧСР перевищує 84 за хвилину. Смертність стійко асоціювалася із збільшеною ЧСР незалежно від статі чи етнічного походження. В осіб з ЧСР 90—99 за хвилину ризик смерті був утричі вищий, ніж в осіб з ЧСР менше 60 за хвилину. Зростання смертності здебільшого зумовлене підвищенням ризику смерті від ішемічної хвороби серця (ІХС). ЧСР у спокої справді асоціюється з підвищеним ризиком як фатальних, так і нефатальних проявів ІХС. Достовірне зростання смертності від усіх причин та від ІХС протягом 12 років, яке супроводжувало підвищення ЧСР у багатофакторному дослідженні з первинної профілактики у Швеції — найбільшому з перерахованих епідеміологічних досліджень, — проілюстровано схематично на рис. 1.

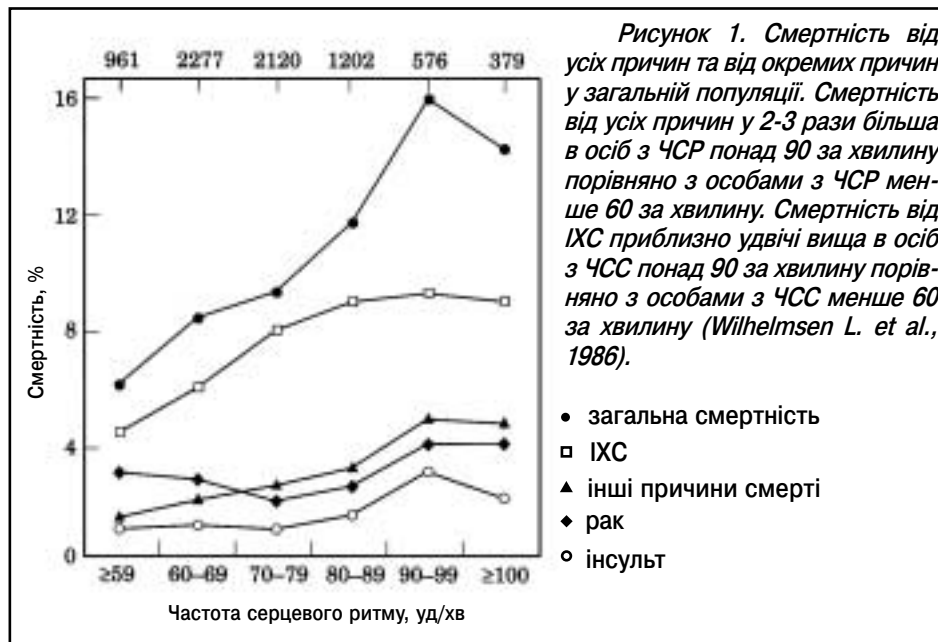


Рисунок 1. Смертність від усіх причин та від окремих причин у загальній популяції. Смертність від усіх причин у 2-3 рази більша в осіб з ЧСР понад 90 за хвилину порівняно з особами з ЧСР менше 60 за хвилину. Смертність від ІХС приблизно удвічі вища в осіб з ЧСС понад 90 за хвилину порівняно з особами з ЧСС менше 60 за хвилину (Wilhelmsen L. et al., 1986).

- загальна смертність
- ІХС
- ▲ інші причини смерті
- ◆ рак
- інсульт

Прогностичне значення ЧСР у пацієнтів з артеріальною гіпертензією

Особи з артеріальною гіпертензією (АГ) становлять особливо важливу групу: на них припадає 20% популяції і вони мають суттєво більший ризик ССЗ порівняно із загальною популяцією. ЧСР у спокої в середньому вища у пацієнтів з АГ порівняно з відповідними здоровими особами. Чи може таке підвищення ЧСР пояснити, принаймні частково, збільшення ризику смерті від ІХС у пацієнтів з АГ? У 4530 осіб з АГ, залучених у Фремінгамське кардіологічне дослідження, смертність від усіх причин та від ІХС майже подвоювалась при зростанні ЧСР на кожні 40 ударів за хвилину, незалежно від наявності стандартних факторів ризику ІХС. Отже, ЧСР є незалежним фактором ризику ССЗ у пацієнтів з АГ (рис. 2).

Прогностичне значення ЧСР в осіб похилого віку

В іншій великій підгрупі популяції з високим ризиком ССЗ, старих осіб, ризик виникнення нових коронарних подій, таких як раптова серцева смерть або гострий інфаркт міокарда, зростав на 14% при збільшенні ЧСР на кожні 5 ударів за хвилину, навіть при урахуванні супутнього впливу інших факторів ризику. Це спостереження має важливі наслідки для охорони здоров'я, зважаючи на непропорційно швидке зростання кількості старих осіб у популяціях у розвинутих країнах.

Прогностичне значення ЧСР при гострому інфаркті міокарда

Підвищення ЧСР давно визнавали частим клінічним проявом гострого інфаркту міокарда (ІМ) та застійної серцевої недостатності (СН). Збільшення ЧСР в осіб, які пережили ІМ, є компенсаторним механізмом, спрямованим на поліпшення функції серця (а саме збільшення серцевого викиду), зважаючи на те, що наслідком обширного пошкодження міокарда є зменшення ударного об'єму. Отже, зв'язок між ЧСР і клінічними наслідками ІМ може бути простим відображенням добре

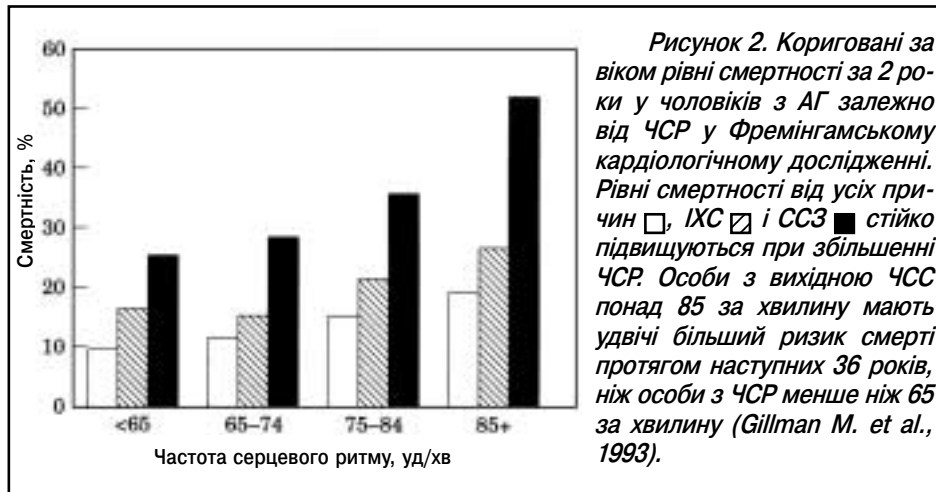


Рисунок 2. Кориговані за віком рівні смертності за 2 роки у чоловіків з АГ залежно від ЧСР у Фремінггемському кардіологічному дослідженні. Рівні смертності від усіх причин □, ІХС ▨ і ССЗ ■ стійко підвищуються при збільшенні ЧСР. Особи з вихідною ЧСР понад 85 за хвилину мають удвічі більший ризик смерті протягом наступних 36 років, ніж особи з ЧСР менше ніж 65 за хвилину (Gillman M. et al., 1993).

відомої залежності між СН та збільшенням ЧСР. Тому для оцінки незалежного впливу ЧСР на прогноз під час аналізу потрібно враховувати тяжкість СН. З цією метою здійснили проспективне багатоцентрове клінічне дослідження, у якому 1807 пацієнтів з гострим ІМ спостерігали протягом року (Hjalmarson A. et al., 1990). Загальна смертність була удвічі більша у пацієнтів з ЧСР 90—100 за хвилину протягом 2 годин після поступлення порівняно з тими, в яких ЧСР була менше 90 за хвилину. При ЧСР понад 100 за хвилину смертність збільшувалася у три рази, причому прогноз погіршувався за рахунок зростання як госпітальної смертності, так і смертності після виписування. Отже, прогноз виживання протягом року достовірно гірший у пацієнтів з ІМ, які прибувають у відділення коронарної допомоги з більшою ЧСР. Але підвищення ЧСР може бути також минулим і незалежним від розміру пошкодження міокарда у перші години ІМ. Натомість стійке підвищення ЧСР, яке виникає протя-

Отже, прогноз виживання протягом року достовірно гірший у пацієнтів з ІМ, які прибувають у відділення коронарної допомоги з більшою ЧСР.

гом наступних кількох днів, розглядається як механізм компенсації у відповідь на обширне пошкодження серцевого м'яза. Втім, стійке підвищення ЧСР під час госпіталізації має суттєве прогностичне значення. У пацієнтів з ЧСР понад 100 за хвилину порівняно з ЧСР менше 70 і менше 90 на хвилину смертність зростає відповідно у 4 і 6 разів. Але чи справді таке погіршення прогнозу пов'язане з супутньою СН, чи, можливо, синусова тахікардія є просто маркером тяжкості СН? Загальноновизнано, що синусова тахікардія більш поширена у тих випадках, коли після перенесеного ІМ погіршується функція лівого шлуночка. Справді, у цитованому дослідженні Hjalmarson A. et al. (1990) тяжка СН була в 10 разів більш поширеною у пацієнтів з ЧСР при поступленні 90 і більше ударів за хвилину, ніж при ЧСР менше 90 за хвилину (58% проти 5—7%). Мало того, фракція викиду лівого шлуночка також була достовірно нижчою у пацієнтів з вихідною тахікардією. Але з урахуванням впливу СН з'ясувалося, що ЧСР є незалежним провісником смертності. Наприклад, у пацієнтів з м'якою і середньої важкості СН смертність була у 2—3 рази більшою у пацієнтів з вихідною ЧСР понад 90 за хвилину, ніж при вихідній ЧСР

менше 70 за хвилину. Таким чином, є переконливі епідеміологічні свідчення того, що ЧСР є важливим і незалежним фактором ризику смертності і захворюваності при ССЗ у загальній популяції, а також у трьох важливих клінічних підгрупах: пацієнтів з АГ, старих осіб і післяінфарктних хворих. Втім, важливішим питанням для клініциста є можливість поліпшення прогнозу при зменшенні ЧСР.

Роль ЧСР у пацієнтів з ІХС: підсумки рандомізованих клінічних досліджень

Чи дає змогу зменшення ЧСР поліпшити показники захворюваності і смертності при ССЗ, зокрема при ІМ? Переконливі докази цього отримані у низці рандомізованих контрольованих клінічних досліджень, в яких застосовували різні стратегії зменшення ЧСР. Двом фармакологічним класам препаратів, ББ і БКК, притаманні суттєві впливи на ЧСР. ББ і недигідропіридинові БКК (підгрупи верапамілу і дилтіазему) зменшують ЧСР, тоді як дигідропіридинові (підгрупа ніфедипіну) принаймні не зменшують ЧСР, а ніфедипін короткотривалої дії навіть викликає залежне від дози підвищення ЧСР. Добре відомо, що ББ стійко зменшують серцево-судинну смертність, імовірність раптової серцевої смерті та реінфаркту у пацієнтів, які перенесли гострий ІМ (Норвезьке багаточентрове дослідження, 1981; дослідження ВНАТ, 1982). Але чи є хоча б частковим медіатором кардіопротекторної дії ББ зменшення ЧСР? Зв'язок між зменшенням ЧСР і смертності при застосуванні різних ББ оцінювали у 16 500 пацієнтів з гострим ІМ, залучених в 11 проспективних рандомізованих контрольованих клінічних досліджень, результати яких опубліковано між 1974 і 1983 роками. Застосування ББ в цілому дозволило зменшити ЧСР на 11%, смертність — на 17%, імовірність реінфаркту — на 18%. Слід підкреслити, що ББ без внутрішньої симпатоміметичної активності мали найбільш відчутний вплив на ЧСР і смертність. Спостерігали майже лінійний зв'язок між зниженням смертності і ЧСР, причому зменшення ЧСР на кожні 10 ударів за хвилину супроводжувалося зменшенням смертності приблизно на 15—20%.

Наскільки стійкі та вагомі сприятливі клінічні наслідки застосування бета-блокаторів після перенесеного ІМ?

Бета-блокатори поліпшили низку показників захворюваності і смертності у прямій залежності від їх ефективності щодо зменшення ЧСР. В 11 контрольованих клінічних дослідженнях ББ в осіб, які перенесли ІМ, ЧСР була дуже пов'язана з розміром ІМ, смертністю і частотою нефатального реінфаркту. Загалом, коли вихідна ЧСР була нижчою за 70 за хвилину, подальше зменшення ЧСР не зменшувало ні розміру інфаркту, ні смертності. І розміри ІМ, і смертність зменшувалися у тих випадках, коли ЧСР на фоні терапії ББ вдавалося знизити принаймні на 8—10 ударів за хвилину. Зменшення смертності, розміру ІМ та частоти нефатального реінфаркту при застосуванні ББ в осіб, які перенесли ІМ, має суттєве клінічне значення. Поліпшення цих показників визнають найістотнішим досягненням для прогнозу хворих серед усіх наявних терапевтичних стратегій, за винятком тромболітичної терапії. У середньому, ББ без внутрішньої симпатоміметичної активності рятують 20—25 життів на кожну 1000 лікованих пацієнтів, тоді як тромболітики — 40—50 життів. Для

Бета-блокатори поліпшили низку показників захворюваності і смертності у прямій залежності від їх ефективності щодо зменшення ЧСР.

порівняння: дуже поширене при гострому ІМ внутрішньовенне введення нітрогліцерину рятує близько семи життів на 1000 лікованих пацієнтів.

Чи недигідропіридинові БКК поліпшують прогноз після перенесеного ІМ?

Дилтіазем і верапаміл зменшують ЧСР на 6—7 ударів за хвилину; доведено здатність обох цих препаратів зменшувати ризик смерті та нефатального реінфаркту в осіб, які перенесли ІМ і не мають клінічних ознак СН та порушеної функції лівого шлуночка. У плацебо-контрольованих проспективних клінічних дослідженнях верапаміл зменшив смертність на 8% та ймовірність нефатального реінфаркту на 10—15%. У виконаному в Данії найбільшому дослідженні DAVIT-II (1990) 1775 пацієнтів рандомізовано отримували лікування верапамілом або плацебо, починаючи з другого тижня після ІМ; спостереження тривало близько 18 місяців. Загалом верапаміл зменшив імовірність смерті і нефатального реінфаркту на 20%; у пацієнтів без СН імовірність смерті протягом 18 місяців зменшилася на 36%, а кількість випадків смерті і реінфаркту — на 30%. Подібні результати були отримані у дослідженні MDPIT (1988), в якому дилтіазем зменшив імовірність смерті або реінфаркту на 23% у пацієнтів, які перенесли ІМ і не мали будь-яких рентгенологічних ознак застою в легенях. Найвідчутнішим був сприятливий ефект дилтіазему у пацієнтів, які перенесли ІМ без зубця Q. Ризик реінфаркту протягом перших 10 днів у цих пацієнтів зменшився приблизно на 45% (дослідження DRS, 1986). Отже, у пацієнтів, які перенесли ІМ і не мають симптомів СН, обидва препарати з групи БКК (дилтіазем і верапаміл) здатні зменшувати ЧСР, смертність та імовірність реінфаркту на 25—35%.

Вплив ніфедипіну на результати лікування пацієнтів, які перенесли ІМ

Ніфедипін — короткодійний дигідропіридиновий БКК, який характеризується залежним від дози, швидким та відчутним гіпотензивним ефектом з виникненням рефлекторної тахікардії, найбільш вираженої при добових дозах препарату понад 90 мг. У середньому ЧСР після призначення ніфедипіну зростає на 10–15 ударів за хвилину. Вплив лікування ніфедипіном на фракцію викиду лівого шлуночка, розмір інфаркту та смертність досліджували у кількох плацебо-контрольованих дослідженнях. Лише у три з них залучали пацієнтів, які перенесли ІМ. Загалом, у 8140 пацієнтів спостерігали збільшення смертності на 11%. Два з трьох досліджень застосування ніфедипіну в постінфарктних пацієнтів були передчасно припинені з огляду на несприятливий вплив препарату на виживання. У добре відомому метааналізі 16 клінічних досліджень ніфедипіну при ІМ чи нестабільній стенокардії Furberg C. et al. (1995) повідомили про залежне від дози збільшення смертності. Смертність пацієнтів, які отримували понад 80 мг ніфедипіну на добу, була утричі вищою, ніж при застосуванні 30–60 мг на добу. Ця залежність від дози свідчить про значення ЧСР як медіатора несприятливих ефектів ніфедипіну в осіб з гострими коронарними синдромами. Отже, вплив БКК на ЧСР значною мірою визначає клінічні ефекти БКК на смертність та імовірність реінфаркту. Кардіопротекторна дія БКК може залежати від їх здатності зменшувати ЧСР. Натомість шкідливі ефекти ніфедипіну в ранні терміни після початку ІМ зумовлені збільшенням потреби міокарда в кисні внаслідок підвищення ЧСР або швидким зменшенням коронарного кровоплину внаслідок гіпотензивної дії препарату. Інша клінічна сфера, у якій зменшення ЧСР може бути важливим медіатором сприятливого клінічного та прогностичного впливу, — хронічна ішемічна хвороба серця, маніфестована стабільною стенокардією напруги та безбольовою ішемією міокарда. У низці

клінічних досліджень порівнювали антиішемічні ефекти ББ і БКК. Препарати з обох груп мають клінічно вагомі антиішемічні та антиангінальні ефекти. Втім, ББ загалом визнаються як більш ефективні, ніж дигідропіридинові БКК, у подоланні ішемії, викликаній навантаженням, та безбольової ішемії.

Чим визначається прогностичне значення ЧСР: безпосереднім пошкоджуючим впливом чи іншими факторами?

ЧСР може мати прямі чи непрямі ефекти на функцію серця. Зменшення ЧСР може мати такі важливі безпосередні серцеві ефекти:

1. Зменшення потреби міокарда в кисні. ЧСР — визначальний фактор споживання кисню міокардом (СКМ). Серед усіх важливих детермінант СКМ, таких як ЧСР, скоротливість міокарда та кінцево-систоличне напруження стінки (останній показник залежить від артеріального тиску, розміру камери шлуночка та товщини стінки), саме ЧСР вважають клінічним показником, який найлегше виміряти та який найсильніше пов'язаний із споживанням енергії серцевим м'язом. Якщо інші визначальні фактори СКМ залишаються без змін, лише зменшення ЧСР може сприятливо вплинути на поріг виникнення ішемії.

2. Поліпшення коронарного кровоплину через збільшення тривалості діастолічного наповнення. Частка діастолічного наповнення шлуночків у загальній тривалості серцевого циклу зростає при зменшенні ЧСР. Зважаючи на те, що коронарний кровоплин здебільшого припадає на фазу діастолі, збільшення періоду наповнення шлуночків призведе до поліпшення коронарного кровопостачання. Отже, навіть за відсутності класичних проявів ІХС, зумовлених атеросклерозом коронарних артерій, саме збільшення ЧСР може спричинити ішемію міокарда, зокрема у пацієнтів з миготливою аритмією (в яких уже втрачений вклад передсердь у наповнення шлуночків).

3. Зменшення розмірів інфаркту. Загально визнано, що сприятливі ефекти ББ на початковій фазі ІМ пов'язані з обмеженням розмірів інфаркту через зменшення ЧСР і СКМ. У Норвезькому дослідженні ефективності внутрішньовенного тимололу при ІМ (1984) розмір інфаркту при введенні препарату протягом перших 4 годин після виникнення симптомів ІМ зменшився на 40%. Експериментальні дослідження довели, що при викликаному медикаментами збільшенні ЧСР розміри інфаркту збільшуються, і навпаки, при зменшенні ЧСР вони зменшуються.

4. Підвищення порогу фібриляції шлуночків. Схильність до виникнення фібриляції шлуночків пов'язана з наявністю ішемії міокарда. В експерименті доведено, що накладання лігатури на коронарну артерію в собаки може спричинити фібриляцію шлуночків та раптову аритмічну смерть. Попереднє зменшення ЧСР шляхом застосування ББ дозволяє запобігти фібриляції шлуночків. ББ зменшували також частоту появи шлуночкових тахіаритмій у людей з гострим ІМ. Фібриляція шлуночків — найпоширеніша причина смерті у перші 24 години гострого ІМ. Рання блокада бета-рецепторів зменшує схильність до розвитку фібриляції шлуночків, що може принаймні частково пояснити сприятливий ефект ББ у пацієнтів з ІМ. У дослідженні ВНАТ (1984) спостерігали значно відчутніше зменшення смертності, якщо ББ застосовували при ІМ, ускладненому фібриляцією шлуночків або шлуночковою тахікардією, порівняно з неускладненим ІМ. Це спостереження, а також зменшення частоти шлуночкових аритмій при введенні ББ, свідчить про правильність твердження, що сприятливий ефект ББ на смертність при ІМ принаймні частково зумовлений підвищенням порогу фібриляції шлуночків.

5. Антиатерогенний ефект. ЧСР може бути важливим фактором патогенезу атеросклерозу. Кілька спостережень в експериментальних тварин

свідчать про прямі антиатерогенні наслідки зменшення ЧСР (спонтанного або викликаного медикаментами).

1) Розміри атеросклеротичних пошкоджень у коронарних артеріях у приматів з низькою ЧСР у спокої утричі менші від таких у приматів з високою ЧСР, незважаючи на подібні рівні артеріального тиску, ліпідів крові та ваги тіла.

2) Атеросклеротичні пошкодження у коронарних артеріях мавп, яких годували насиченими жирами, з низькою ЧСР у спокої менші, ніж у тварин з більшою ЧСР.

3) Зменшення ЧСР пропранололом у приматів асоціюється із сповільненням прогресування атеросклерозу, незалежно від рівня ліпідів.

Встановлено, що ЧСР корелює з тяжкістю коронарного атеросклерозу у пацієнтів молодого віку, які пережили ІМ. Точний механізм антиатерогенної дії сповільнення ЧСР невідомий. Втім, припускають, що коливання ЧСР можуть спричиняти зміни швидкості та спрямованості кровоплину, які, своєю чергою, відіграють важливе значення у патогенезі атеросклерозу.

ЧСР може мати також суттєві непрямі ефекти, які впливають на функцію серця:

1. Поганий стан здоров'я і/або фізичної спроможності.

Висока ЧСР може свідчити про слабку фізичну спроможність або поганий загальний стан здоров'я. Добре відомо, що знижена фізична спроможність пов'язана з підвищеними рівнями коронарної та серцево-судинної смертності. ЧСР у спокої, як звичайно, вища в фізично детренованих осіб та осіб із зниженою фізичною спроможністю.

2. Порушення з боку вегетативної нервової системи.

Висока ЧСР у спокої може вказувати на підвищену активність симпатичного відділу вегетативної нервової системи, знижену активність блукаючого нерва, а також поєднання цих змін. В експериментальних дослідженнях доведено, що ці фактори зменшують поріг виникнення фібриляції шлуночків і можуть стати медіаторами негативних ефектів підвищеної ЧСР на серцево-судинну захворюваність і смертність.

Резюме

Зв'язок між ЧСР та серцево-судинною захворюваністю і смертністю дуже інтригуючий і може стати єдиною гіпотезою для пояснення кардіопротекторної дії ББ і БКК у пацієнтів з ІХС. Цей зв'язок має низку характеристик, які звичайно використовуються епідеміологами для того, щоб зробити висновок щодо причин і наслідків. Нижче наведено так звані критерії Бредфорда Хілла. Ступінь переконливості наявних доказів щодо зв'язку смертності з ЧСР коротко можна охарактеризувати так:

1. Сила зв'язку. Наскільки сильний цей зв'язок? Чи він клінічно вагомий і статистично достовірний? Так: у середньому, в епідеміологічних дослідженнях зростання ЧСР на кожні 40 ударів за хвилину супроводжувалося збільшенням смертності на 100%. В осіб, які пережили ІМ, ББ зменшують ЧСР на 11 ударів за хвилину, смертність — на 17%, а частоту реінфаркту — на 18%; БКК, які знижують ЧСР, зменшують смертність та частоту реінфаркту на 25—35% у пацієнтів, які не мають симптомів серцевої недостатності.

2. Стійкість зв'язку. Цей зв'язок наявний завжди, незалежно від заду-му дослідження, демографічних особливостей популяції, типу і класу використаних медикаментів. Справді, шість епідеміологічних популяційних досліджень з залученням понад 30 000 здорових осіб, 11 рандомізованих клінічних досліджень ББ, чотири рандомізовані клінічні дослідження БКК, здатних зменшувати ЧСР, а також 16 рандомізованих клінічних досліджень ніфедипіну у пацієнтів з інфарктом міокарда або нестабільною стенокардією свідчать про наявність цього зв'язку.

3. Зв'язок дози та відповіді. Чи дозволяє більш відчутне зменшення ЧСР сильніше вплинути на серцево-судинну захворюваність або смертність? Так, встановлено пряму залежність між зменшенням ЧСР і смертності в 11 рандомізованих клінічних дослідженнях застосування ББ після перенесеного ІМ. Навпаки, підвищення ЧСР на 10—15 ударів за хвилину при застосуванні ніфедипіну асоціюється із збільшенням смертності на 11%, причому ступінь збільшення смертності при застосуванні ніфедипіну у хворих з ІМ або нестабільною стенокардією характеризується залежністю від дози.

4. Послідовність. Чи передують зміни ЧСР збільшенню або зменшенню серцево-судинної смертності і захворюваності? Так, епідеміологічні та рандомізовані клінічні дослідження ефективності ББ і БКК довели, що зміни ЧСР здатні забезпечити зменшення смертності протягом кількох років або десятиліть.

5. Біологічна обґрунтованість. Чи має цей зв'язок певне фізіологічне значення? Так, ЧСР має як прямі антиатерогенні та антиішемічні, так і непрямі впливи на серцево-судинну систему, які можуть стати медіаторами сприятливих чи несприятливих ефектів.

Отже, отримано переконливі свідчення клінічно вагомого та статистично достовірного зв'язку між ЧСР та прогнозом у загальній популяції та у певних підгрупах високого ризику, таких як пацієнти з гіпертензією, старі особи та пацієнти з ІМ. Дедалі більше стає доказів того, що цей зв'язок має ключові риси причинного зв'язку, а зменшення ЧСР може бути можливим механізмом кардіопротекторної дії ББ і БКК. Предметом подальших досліджень повинен бути розвиток більш безпечних та ефективних серцево-судинних засобів, здатних зменшувати ЧСР, а також перевірка ефективності нових стратегій поліпшення прогнозу пацієнтів з серцево-судинними захворюваннями.

Перелік 39 літературних посилань у редакції

ЧАСТОТА СЕРЦЕВИХ СКОРОЧЕНЬ: МАРКЕР РИЗИКУ ТА КРИТЕРІЙ ЕФЕКТИВНОСТІ ТЕРАПЕВТИЧНИХ ВТРУЧАНЬ

Олег Жарінов

Київська медична академія післядипломної освіти ім. П. Шупика,
кафедра кардіології і функціональної діагностики

The heart is able to send “messages” and “talk” with almost every cell of the body through the circulatory system, mainly via the endothelium. Therefore, the “language” chosen by the heart could be the “heart rate”.

*Roberto Ferrari**

Матеріал, запозичений з одного з останніх випусків “Європейського кардіологічного журналу”, вражає поєднанням незвичної для спеціального видання

* Серце здатне надсилати “повідомлення” та “розмовляти” з майже кожною клітиною організму через судинну систему, передусім через ендотелій. Ось чому “мовою”, яку обирає серце, може бути серцевий ритм. Роберто Феррарі (Eur. Heart J. Supplements 1999; 1 (Suppl. H): P. H1)

доступності та глибини аналізу розглянутої проблеми. На відміну від переважної більшості західних лікарів, які більше звикли звертатися до широкого арсеналу складних та досконалих діагностичних тестів, вітчизняні лікарі із зрозумілих причин змушені частіше покладатися на “джентльменський набір” класичних методів обстеження біля ліжка хворого, добре відомий з курсу пропедевтики внутрішніх хвороб, спираючись при прийнятті рішень на власну інтуїцію та клінічний досвід. Лікаря, обізнаного з 7 характеристиками пульсу, не здивуєш необхідністю ретельного вимірювання частоти серцевого ритму (ЧСР) — одного з найчастіше досліджуваних клінічних параметрів. Але, напевно, вперше аналіз підсумків визначних епідеміологічних та клінічних досліджень дозволив створити цілісну концепцію ЧСР як фактору ризику та маркера ефективності терапевтичних втручань при найпоширеніших кардіологічних захворюваннях.

Переосмислення фізіологічного та діагностичного значення ЧСР

Протягом останніх одного-двох десятиліть клініцисти отримали чимало інформації про фізіологічне та діагностичне значення ЧСР, що своєю чергою, вплинуло на наявні лікувальні підходи. Експериментальні дослідження переконливо довели, що тривале підвищення ЧСР призводить до збільшення камер серця і погіршення його насосної функції (позначених терміном “тахікардіоміопатія”) та підвищеної смертності. Важливо, що дилатація камер серця, зумовлена хронічною тахікардією, є зворотною і минає після зменшення ЧСР. Саме нормалізація частоти скорочень шлуночків стала першочерговою метою лікування миготливої аритмії та багатьох інших хронічних порушень ритму. Впровадження добового моніторингу серцевого ритму дозволило виявити фізіологічні циркадні зміни ЧСР, зокрема її зменшення вночі та відчутне підвищення у ранкові години. Останнє, своєю чергою, асоціювалося з підвищенням частоти раптової серцевої смерті, інсультів, інфарктів міокарда, нестабільної стенокардії та життєво небезпечних аритмій серця. Природно, що одним з найважливіших критеріїв ефективності лікування найпоширеніших кардіологічних захворювань став адекватний “захист” серця та запобігання підвищенню ЧСР у ранкові години. Відтак потреба в застосуванні деяких “традиційних” ліків короткотривалої дії, які зберігали ефективність лише протягом кількох годин і нерідко викликали рефлекторну тахікардію, була переглянута. Водночас з’явилися нові класи антиангігінальних та антигіпертензивних медикаментів пролонгованої дії, передусім з фармакологічних груп антагоністів кальцію та бета-адреноблокаторів (ББ). Як звичайно, вони зменшували або принаймні не збільшували середню ЧСР, запобігали різкому підвищенню ЧСР у “найвразливіші” ранкові години. Ще одним з “модних” напрямків наукових досліджень, який доповнив розуміння процесів, що впливають на ЧСР, став аналіз варіабельності серцевого ритму (ВСР). Було встановлено, що зниження ВСР, тобто вираженості коливань ВСР протягом доби, свідчить про дисбаланс вегетативної регуляції роботи серця з втратою “вагусного захисту” серця та симпатичною активацією. Низька ВСР (SDNN за добу менше 50—40 мс) з “ригідною” (фіксованою, незмінною) ЧСР відображає тяжкість серцевого захворювання, свідчить про високий загальний ризик та, зокрема, імовірність раптової серцевої смерті. Показники ВСР стали корисним та інформативним доповненням до наявних традиційних методів оцінки ризику, і тепер можливість аналізу ВСР передбачена у всіх сучасних системах холтеровського моніторингу ЕКГ. Але з’ясувалося, що навіть такий високотехнологічний метод дослідження має досить обмежену чутливість і діагностичну цінність, а при інтерпретації його результатів потрібно обов’язково враховувати дані інших методів обстеження, серед них традиційний для лікарів показник звичайної частоти серцевого ритму.

Чи завжди усунення тахікардії зменшує ризик кардіологічних захворювань?

Незважаючи на широке визнання ЧСР як одного з доступних та інформативних діагностичних параметрів, дотепер небагато уваги приділяли ЧСР як можливому фактору ризику смерті, зокрема, раптової смерті, критерію добору та оцінки ефективності терапії. Кілька вражаючих прикладів невикористаних потенційних можливостей диференційованого лікування серцевих захворювань препаратами, які впливають на ЧСР і дають змогу запобігати раптовій серцевій смерті, було наведено на 11-ому Всесвітньому конгресі з кардіостимуляції та електрофізіології серця в Берліні (27—30 червня 1999 року). Більшість з них ґрунтуються на ретроспективному аналізі результатів відомих багатоцентрових досліджень. У канадському дослідженні CAMIAT (1996) зменшення імовірності раптової серцевої смерті при лікуванні аміодароном у хворих з шлуночковою екстрасистолею після перенесеного інфаркту міокарда було найбільш відчутним при вихідній ЧСР понад 70 на хвилину та при добовій ВСР менше 20 мс (повідомлення J. Samm). У дослідженнях CAMIAT і EMIAT (1996) з первинної профілактики раптової серцевої смерті антиаритмічний ефект аміодарону був найбільшим у тих хворих, які одночасно приймали ББ (G. Naccarelli). Мета-аналіз 13 досліджень ефективності аміодарону у понад 6500 хворих з груп високого ризику (ATMA, 1997) свідчить, що цей препарат суттєво взаємодіє з ББ, які у невеликих дозах значно посилюють антиаритмічний ефект аміодарону (S. Connolly). У класичному дослідженні CAST (1989) антиаритмічні препарати класу 1С не збільшували смертність постінфарктних хворих з шлуночковими порушеннями ритму у тих випадках, коли їх поєднували з ББ. Водночас добре відомо, що коли хворі приймали лише ББ і не приймали антиаритміків, незважаючи на збереження порушень ритму, смертність зменшувалася (G. Naccarelli). В аргентинському дослідженні GESICA (1993), в якому аміодарон рутинно призначали пацієнтам з застійною серцевою недостатністю (СН), причому незалежно від наявності порушень ритму, смертність достовірно зменшилася лише при вихідній ЧСР понад 90 за хвилину і не змінилася при вихідній ЧСР менше 90 за хвилину (G. Breithardt). У відомих багатоцентрових дослідженнях MADIT (1996) і AVID (1997) було доведено переваги автоматичних внутрішніх кардіовертерів-дефібриляторів (АВКД) порівняно з антиаритмічними засобами (аміодароном) у первинній профілактиці раптової смерті. Втім, при ретроспективному аналізі з'ясувалося, що ті пацієнти, яким встановили АВКД, частіше одночасно приймали ББ, ніж ті, які отримували базисну терапію аміодароном (D. Andresen). Тому з'явилася потреба у виконанні нового дослідження для перевірки можливого незалежного прогностичного впливу ББ, аміодарону та їх поєднання у пацієнтів з імплантованим АВКД (G. Breithardt). Найновіші підтвердження сприятливих наслідків зменшення ЧСР у хворих з СН шляхом застосування ББ дало дослідження MERIT-HF (1999). Метопролол CR/XL (із сповільненим вивільненням діючої речовини протягом доби) додавали до стандартного лікування СН II-IV функціональних класів NYHA (переважно інгібіторами ангіотензин-перетворюючого ферменту та діуретиками) і титрували протягом шести тижнів. Дозу метопрололу поступово збільшували з початкової 12,5 або 25 мг на добу до підтримуючої 200 мг (!) на добу. Дослідження припинили передчасно, зважаючи на достовірні сприятливі прогностичні наслідки застосування ББ. Загальна смертність зменшилася на 34%, а частота раптової смерті — на 41% (F. Waagstein). Подібно до результатів дослідження CIBIS-II (1998), в якому застосовували біспролол, а також американської програми оцінки ефективності карведілолу (1996), вплив ББ у хворих з СН був найбільш сприятливий у пацієнтів з вихідним підвищенням ЧСР. Це переконливо обґрунтовує доцільність блокади бета-1-адренергічних рецепторів високими дозами

ББ та важливість поступового усунення тахікардії. Втім, не слід думати, що зменшення ЧСР завжди є корисним. По-перше, тахікардія у багатьох пацієнтів є одним з найважливіших механізмів компенсації порушень гемодинаміки, і її надто швидке усунення може спричинити виражену гіпотензію та відповідну клінічну симптоматику. По-друге, поки що нема переконливих доказів того, що сповільнення ЧСР має сприятливі наслідки при вихідній нормальній ЧСР. По-третє, у певних випадках брадикардія сприяє формуванню поліморфної шлуночкової тахікардії і пірует-тахікардії. Це особливо небезпечно при застосуванні антиаритмічних засобів, які подовжують реполяризацію міокарда та інтервал QT. Зокрема, імовірність аритмогенної дії соталолу в дозі 80–160 мг не перевищує 1%, 160–320 мг — становить 2%, 230–480 мг — 4%, понад 640 мг — 6.5% (A. Gillis). Але інтервал QT — особлива тема, яка заслуговує окремого розгляду. Тут хочеться згадати лише роботи В.Ю. Марєєва (1997-1999), у яких соталол (аналогічно до аміодарону у наведених вище дослідженнях) поєднували при тяжкій СН з невеликими дозами ББ. Спільне титрування соталолу і метопрололу дозволяло успішно запобігати життєво небезпечним шлуночковим аритміям і раптовій серцевій смерті.

Попередні висновки

У хворих з ІХС, артеріальною гіпертензією, серцевою недостатністю і життєво небезпечними пароксизмальними аритміями зростання ЧСР є маркером погіршення загального прогнозу, у тому числі за рахунок збільшення імовірності раптової серцевої смерті. Наявність фонові тахікардії є простим та інформативним критерієм високого ризику, а її зменшення чи усунення може стати одним із зручних та надійних маркерів ефективності терапевтичних втручань. Серед засобів, здатних зменшувати ЧСР, поліпшення загального прогнозу у хворих, які перенесли інфаркт міокарда, забезпечили лише ББ та (в окремих категорій хворих з інфарктом міокарда без зубця Q і без СН) недигідропіридинові блокатори кальцієвих каналів. Ефективними засобами запобігання раптовій аритмічній смерті виявилися аміодарон, соталол і ББ. Підкреслимо, що зменшення ЧСР при застосуванні ББ поєднується з корекцією вегетативного дисбалансу, відчутною антишемічною і антигіпертензивною дією цих препаратів. Напевно, саме тому ББ розглядаються тепер як базисні засоби первинної і вторинної профілактики раптової серцевої смерті. Водночас нема переконливих доказів доцільності сповільнення серцевого ритму у пацієнтів з нормальною вихідною ЧСР. Відсутність тахікардії, як звичайно, поєднується з низьким ризиком серцево-судинних подій, і тому в цих пацієнтів у більшості випадків не потрібно прагнути до подальшого зменшення ЧСР. Втім, навіть при нормальній частоті фонового ритму та відсутності протипоказів нема підстав відмовлятися від застосування ББ як базисних засобів тривалого превентивного лікування пацієнтів після перенесеного гострого інфаркту міокарда. Роберто Феррарі, один з найталановитіших сучасних європейських кардіологів, так оцінив практичне значення дослідження ЧСР* (*Eur. Heart J. Supplements 1999; 1 (Suppl. H): P. H1): “У нашій щоденній практиці всі ми намагаємося скористатися найкращою доступною технікою для забезпечення правильної діагностики, оцінки прогнозу та вибору терапевтичних втручань і тому часто забуваємо виміряти частоту серцевого ритму у наших пацієнтів... Дослідження пульсу завжди було першим контактом між лікарями і пацієнтами: ця нескладна процедура дозволяла легко заспокоїти хворого. Справді, вимірювання частоти ритму є сильним засобом створення почуття інтимного зв'язку між лікарем та пацієнтом, надихаючи на впевнене виконання подальших, іноді делікатних процедур... Серцеве скорочення є “мовою”, яку обирає організм для спілкування з лікарем”.