

Частота сокращений сердца и сердечная недостаточность. Взгляд клинициста

М.И. Лутай

Национальный научный центр «Институт кардиологии им. акад. Н.Д. Стражеско» АМН Украины, г. Киев

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: *сердечная недостаточность, частота сокращений сердца, маркер, фактор риска, лечение, препараты*

У различных видов животных установлена биологическая закономерность, которая заключается в том, что частота сокращений сердца (ЧСС) в состоянии покоя находится в обратной зависимости с продолжительностью их жизни, а общее количество сердечных сокращений за период жизни является приблизительно постоянной величиной для большинства видов животных и человека. Известно также что, физиологическая продолжительность жизни детерминирована интенсивностью энергетических процессов живой клетки. Чем меньше энергии потребляет клетка, тем больше продолжительность жизни живого организма.

ЧСС является одной из составляющих минутного объема крови и важной детерминантой интенсивности кровообращения, обеспечивающего скорость протекания обменных процессов в тканях, иными словами клеточного метаболизма. Основной функцией сердца является обеспечение метаболической потребности организма.

В соответствии с современными представлениями, сердечной недостаточностью (СН) называют патофизиологическое состояние, при котором сердце вследствие нарушения своей насосной функции не может обеспечить метаболическую потребность тканей [5].

В настоящее время в мире по меньшей мере от 15 до 23 млн людей страдают хронической сердечной недостаточностью (ХСН). По данным национальных регистров разных стран, средний показатель распространенности ХСН в популяции колеблется от 1 до 5 %. Основными патологическими состояниями, приводящими к ХСН, являются ишемическая болезнь сердца (ИБС), которую по данным эпидемиологических исследований диагностируют у 60–75 % таких больных, гипертоническая болезнь, дилатационная кардиомиопатия,

структурные болезни сердца (врожденные и приобретенные пороки сердца) [3, 5].

Поскольку основной функцией сердца является изгнание крови, то одним из важнейших показателей его деятельности считают ударный объем крови (УОК), то есть объем крови, который выбрасывается сердцем за одно сокращение. Минутный объем крови (МОК) характеризует гемодинамическую (насосную) производительность сердца и определяется произведением УОК на ЧСС. В физиологических условиях у человека со средними антропометрическими данными в состоянии покоя УОК составляет 65–70 мл, МОК – 4,5–5,0 л. В норме при физической нагрузке увеличение МОК происходит главным образом за счет повышения ЧСС. УОК может увеличиваться в диапазоне ЧСС от 50 до 120 в 1 мин. У тренированных лиц эти границы расширяются как в сторону снижения, так и повышения ЧСС; при СН, напротив, сужаются.

При нарушении сократительной функции сердца, когда оно не в состоянии увеличить сердечный выброс, главным механизмом, обеспечивающим МОК, является повышение ЧСС, что при наличии у пациента застойной СН наблюдаются даже в состоянии покоя. Из этого следует, что чем больше нарушена сократительная функция сердца, тем выше должно быть компенсаторное увеличение ЧСС для поддержания адекватного МОК, обеспечивающего метаболизм тканей. Поэтому вопрос, какой должна быть ЧСС у конкретного больного с ХСН, имеет первостепенное значение.

ЧСС как маркер сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности

Эпидемиологические и клинические исследования, проведенные в различных регионах

мира, показали, что увеличение ЧСС в состоянии покоя является независимым маркером риска возникновения сердечно-сосудистых заболеваний и смерти. При этом обратную зависимость между сердечным ритмом в покое и продолжительностью жизни наблюдают как у здоровых лиц обоих полов в различных возрастных группах, так и у пациентов с ИБС, СН. У пациентов с артериальной гипертензией наблюдают более сложную зависимость. Установлено, что у таких пациентов риск развития сердечно-сосудистых событий резко возрастает, начиная с ЧСС 75 в 1 мин и выше. Однако было также показано, что при лечении больных с артериальной гипертензией снижение ЧСС до уровня меньше 60 в 1 мин приводит не к уменьшению, а к некоторому увеличению относительного риска развития сердечно-сосудистых событий (исследование INVEST) [26]. Для больных с ИБС и пациентов с СН эта зависимость имеет более прямолинейный характер, но нижние границы оптимальной ЧСС не установлены. Согласно современным рекомендациям, при лечении стабильной стенокардии бета-адреноблокаторами (ББ) в общепринятых дозах ЧСС в покое обычно снижают до 55–60 в 1 мин. У пациентов с тяжелой стенокардией ЧСС может быть снижена до уровня менее 50 в 1 мин в случае, если не будут развиваться симптомы, связанные с брадикардией, или блокады сердца [2]. При этом не указывается, распространяется ли это правило на больных с ИБС, имеющих дисфункцию левого желудочка (ЛЖ) и клинические проявления СН.

В масштабном исследовании BEAUTIFUL было показано, что высокая ЧСС в покое является маркером риска развития сердечно-сосудистых осложнений у больных с ИБС и дисфункцией ЛЖ (фракция выброса (ФВ) менее 40 %). Через 2 года наблюдения в группе пациентов с более высокими исходными показателями ЧСС в покое (> 70 в 1 мин) частота сердечно-сосудистых осложнений была значительно выше, чем у лиц с ЧСС < 70 в 1 мин: сердечно-сосудистой смерти – на 34 % ($P=0,0041$), госпитализации по поводу СН – на 53 % ($P<0,0001$) [16, 17]. В недавно закончившемся исследовании SHIFT в контрольной группе больных с СН было показано, что повышение ЧСС в начале наблюдения на 1 сокращение в 1 мин увеличивает риск развития осложнений (комбинированной конечной точки – сердечно-сосудистой смерти и госпитализации, связанной с ухудше-

нием СН) через 2 года наблюдения на 3 %, а повышение на 5 в 1 мин – соответственно на 16 % [28].

Таким образом, не вызывает сомнения, что повышенная ЧСС в покое является маркером или предиктором плохого прогноза по крайней мере у больных с ИБС [11] и пациентов с СН, однако нижние ее границы не установлены [15].

В связи с этим уместно подчеркнуть различия между понятиями «маркер» и «фактор» патологического состояния. Как известно, маркер указывает на наличие или риск развития патологического состояния (повреждения, нарушения), но может быть не связан с ним причинно-следственной связью. Фактор риска связан причинно-следственной связью с патологией и, в некоторых случаях, может быть скорректирован.

ЧСС как фактор сердечно-сосудистого риска

ЧСС оказывает прямое и опосредованное воздействие на функцию сердца и сосудов. ЧСС является одной из важнейших детерминант потребности миокарда в кислороде. В экспериментальных условиях, когда все остальные детерминанты остаются постоянными, включая артериальное давление, размер желудочков, напряжение стенки или сократимость миокарда, уменьшение ЧСС приводит к значительному уменьшению ишемии и или повышению ишемического порога.

Замедление ЧСС сопровождается удлинением диастолы и, соответственно, периода перфузии миокарда, что имеет особое значение в условиях ишемии. Повышение ЧСС при наличии гемодинамически значимого стеноза венечной артерии может приводить к синдрому обкрадывания за счет резкого увеличения турбулентности кровотока в месте стеноза, что влечет за собой критическое повышение градиента давления и уменьшение перфузии соответствующего региона миокарда.

ЧСС является важным фактором в патогенезе атеросклероза, в том числе и коронарного [12]. Показано, что повышенная ЧСС может стимулировать эндотелиальную дисфункцию и атерогенез избирательно в венечных артериях сердца, а снижение ЧСС может оказывать сдерживающее действие. В эксперименте установлен прямой антиатерогенный эффект снижения ЧСС (спонтанного и вследствие фармакологического воздействия). В классическом исследова-

нии на обезьянах, которые находились на диете с высоким содержанием холестерина в течение 6 мес, показано, что после абляции синусового узла с целью уменьшения ЧСС, атеромы в венечных артериях наблюдали в два раза реже, чем у животных с более высокой ЧСС, не подвергнутых операции. Подобные результаты были получены в последующих исследованиях, проведенных на сонных артериях. В обеих сериях экспериментов результаты не зависели от артериального давления, уровня липидов в плазме крови или массы тела.

В исследовании с участием 56 пациентов, которые перенесли инфаркт миокарда в возрасте до 45 лет и у которых были проведены повторные коронароангиографии в течение 4–7 лет, ЧСС оказалась независимым предиктором прогрессирования коронарного атеросклероза. У пациентов с ЧСС менее 50 в 1 мин лучше развивалось коллатеральное кровообращение.

При уже существующем атеросклерозе увеличение ЧСС приводит к повышению нагрузки на артериальную стенку и может служить механической причиной разрыва атеросклеротической бляшки. Регрессионный анализ выявил положительную связь между частотой разрыва атеросклеротической бляшки, массой миокарда ЛЖ, превышающей 270 г, и ЧСС более 80 в 1 мин и отрицательную – с применением ББ. Была также показана прямая зависимость между ЧСС и повышением жесткости стенок артериальных сосудов [19].

Установлено, что при повышении ритма сердца у больных с СН потребление кислорода растет до ЧСС 120 в 1 мин, а затем оно резко падает. У здоровых лиц повышение потребления кислорода продолжается до ЧСС 160 в 1 мин [20].

В исследовании на полосках папиллярных мышц пациентов с СН (IV функционального класса по NYHA) показано резкое ухудшение сократимости и расслабления миокарда при увеличении частоты стимуляции по сравнению с пациентами без СН [6].

Увеличенная ЧСС в покое является индикатором повышенной активности симпатического отдела вегетативной нервной системы или пониженной – парасимпатического. Экспериментально доказано, что этот фактор снижает порог фибрилляции желудочков и может приводить к возникновению опасных для жизни аритмий, что особенно важно для больных с ИБС и СН.

Суммируя, следует подчеркнуть, что увеличенная ЧСС в покое является неблагоприятным фактором в отношении риска развития сердечно-сосудистых осложнений и смерти, особое значение этот фактор приобретает у больных с ИБС и пациентов с СН.

Клинические выводы, вытекающие из исследования SHIFT и исследований β-адреноблокаторов при сердечной недостаточности

В исследовании SHIFT изучали влияние ингибитора If-каналов ивабрадина на исходы заболевания у больных с умеренной и выраженной систолической СН. Главными критериями включения в исследование были сниженная ФВ (< 35 %), наличие синусового ритма с ЧСС ≥ 70 в 1 мин, несмотря на оптимальное рекомендуемое лечение, включающее ББ. Первичные конечные точки исследования – сердечно-сосудистая смерть и госпитализация, связанная с ухудшением СН. Продолжительность наблюдения в среднем составила 22,9, максимальная – 41,7 мес. В группу плацебо вошли 3290 пациентов, в группу ивабрадина – 3268. В 70 % случаев у больных, включенных в исследование, причиной развития СН явилась ИБС [28].

Назначение ивабрадина в исследовании сопровождалось снижением ЧСС в среднем на 9 в 1 мин по сравнению с плацебо. Динамика изменений ЧСС после добавления к проводимой терапии ивабрадина или плацебо у больных, принимавших как минимум 1/2 целевой дозы ББ, представлена на рис. 1.

В группе пациентов, принимавших ивабрадин, риск возникновения сердечно-сосудистой смерти и госпитализаций по поводу ухудшения СН (первичная конечная точка) снизился на 18 %, риск госпитализации по поводу СН – на 26 %, риск сердечно-сосудистой смерти – на 9 %, риск смерти от любых причин – на 10 % ($P=0,09$). Суммарный показатель относительного риска смерти составил 0,76, то есть наблюдали снижение на 24 % относительного риска для среднего уменьшения ЧСС на 12 в 1 мин. Более значимый эффект отмечен у больных с ЧСС в покое более 77 в 1 мин, независимо от назначенной дозы ББ [28].

В связи с этим для клиницистов очень важным является вопрос: были ли дозы ББ в исследовании SHIFT оптимальными? Так, в данном исследовании только у 26 % больных для лече-

ния СН назначали рекомендуемые целевые дозы ББ и только 55 % пациентов получали, как минимум, 1/2 целевой дозы. Известно, что в специальных исследованиях по изучению эффективности применения ББ при СН целевые дозы препаратов назначали с большей частотой: в исследовании CIBIS – в 38 % [10, 22], CIBIS II – в 43 % [23], MERIT-HF – в 64 % [18, 31], COPERNICUS – в 65 % случаев. В обычной клинической практике, по данным специальных регистров, назначаемые дозы ББ, как правило, значительно ниже и соответствуют таковым в исследовании SHIFT (таблица).

Таблица
Количество больных, принимавших целевые дозы β -адреноблокаторов в регистрах СН

Регистры	Достижение целевой дозы	Прием более 50 % целевой дозы
COHERE (США, 2004)	44	–
VA NATIONAL (США, 2009)	25	–
Euro Heart Survey (2005)	10	–
Impact Reco II (Франция, 2009)	23	54
IMPROVE-HF (США, 2010)	17	–

Недавно проведенный метаанализ 23 исследований, включивший 19 209 больных с СН (McAlister и соавт., 2009), показал, что более существенное положительное влияние на показатель смертности оказывало снижение ЧСС в состоянии покоя, а не доза ББ, в частности метопролола. Как это объяснить? Ведь известно, что в эксперименте и в клинике при лечении конкретного индивидуума ББ оказывают на сердечно-сосудистую систему дозозависимый эффект, коррелирующий с их отрицательным хронотропным воздействием [9].

Ответить на этот вопрос помогает анализ, проведенный в исследовании MERIT-HF, где было показано, что пациенты с хронической СН значительно различаются по чувствительности к различным дозам ББ, в частности метопролола. Так, были выявлены две группы больных с одинаковым снижением ЧСС и влиянием на прогноз заболевания, но принимавших низкие (76 мг/сут, n=604) и высокие дозы (192 мг/сут, n=1202) метопролола. При этом группы не различались по возрасту пациентов, соотношению полов, индексу массы тела,

основным гемодинамическим характеристикам, включая ФВ ЛЖ.

Обнаружены различия в режиме титрации доз ББ. В группе высоких доз темпы снижения ЧСС были значительно ниже, а отрицательный хронотропный ответ на эквивалентные дозы препарата был почти в 3 раза меньше, чем в группе низких доз [18, 31].

Таким образом, были выявлены пациенты с плохим (группа высоких доз) и хорошим (группа низких доз) ответом на назначение метопролола. Установленный факт отражал только индивидуальную чувствительность различных пациентов к ББ и ни в коей мере не противоречил дозозависимому эффекту препаратов. Различная индивидуальная чувствительность могла быть связана с состоянием β -адренорецепторного аппарата пациентов, особенностями течения заболевания или, в конце концов, с тем, насколько больной был «компенсирован» и подготовлен к назначению ББ. Прежде всего, речь идет об устранении с помощью мочегонных средств периферических отеков и уменьшении объема циркулирующей крови. Последнее обстоятельство имеет большое значение, так как в условиях сниженной сократимости и неадекватно повышенного притока крови к сердцу (повышенная преднагрузка) уменьшение ЧСС моментально приведет к падению его насосной функции, МОК и нарастанию клинических проявлений СН.

Таким образом, исследование MERIT-HF показало, что при лечении конкретного индивидуума дозозависимый эффект ББ сохраняется, однако индивидуальная чувствительность к одним и тем же дозам препаратов значительно

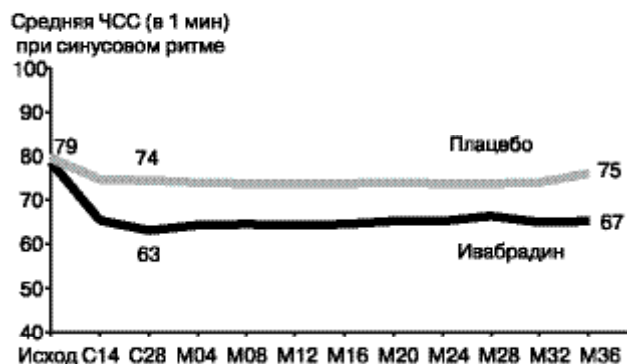


Рис. 1. Динамика снижения ЧСС у пациентов, принимавших как минимум 1/2 целевой дозы β -адреноблокаторов, в группах ивабрадина и плацебо (адаптировано по [28]). С – сутки; М – месяцы.

отличается [29]. Этот факт в полной мере объясняет кажущийся на первый взгляд парадокс в отсутствии связи между снижением ЧСС и дозой ББ, а также между дозой ББ и ее влиянием на прогноз больных с СН, полученный в метаанализе [8].

Ранее проведенные исследования показали, что у пациентов с исходно более высокими значениями ЧСС в покое и более существенным ее снижением в результате лечения ББ наблюдают более значительное повышение ФВ ЛЖ и лучшие отдаленные (в течение нескольких лет) результаты терапии [14, 25, 30]. Данные метаанализа свидетельствуют о том, что при наибольшем (на 15 в 1 мин) снижении ЧСС при терапии ББ наблюдали наиболее существенное (на 36 %) снижение смертности больных с СН, при меньшем снижении (на 8 в 1 мин) – смертность уменьшалась только на 9 %.

Таким образом, степень снижения ЧСС в ответ на терапию ББ является хорошим предиктором выживания больных с СН. С учетом сказанного, еще более информативным показателем может оказаться соотношение «доза / ответ ЧСС», характеризующее состояние симпатoadреналовой системы, функциональное состояние больного с СН, его ответ на терапию и, в итоге, выживание.

Остаются нерешенными два вопроса. Следует ли повышать дозу ББ выше максимальной рекомендуемой при незначительном снижении ЧСС? Увеличивать ли дозу до максимальной рекомендуемой при существенном снижении ЧСС? Последний вопрос имеет особое значение при назначении ББ, влияющих не только на симпатoadреналовую систему, но и обладающих дополнительными свойствами, прежде всего таких, как карведилол [7, 24]. Усилит ли сверхтитрация этого препарата не связанные с β -адреноблокадой эффекты: вазодилатацию, антиоксидантные свойства и т. п.?

Могло бы использование более высоких доз β -адреноблокаторов изменить прогноз пациентов в исследовании SHIFT?

Необходимо подчеркнуть, что в исследовании SHIFT повышение дозы ББ не вызывало дополнительного снижения ЧСС. Так, в общей когорте больных, у которых доза ББ была ниже, наблюдали уменьшение ЧСС на 15,4 в 1 мин и приблизительно на такую же величину (15,5 в 1 мин) – у больных, получавших более 50 %

целевой дозы ББ. Снижение риска смерти под влиянием ивабрадина (среднее снижение ЧСС на 9 в 1 мин по сравнению с плацебо ассоциировалось со снижением комбинированной конечной точки на 18 %) соответствует показателям, вычисленным по результатам метаанализов исследований с применением ББ. Следует учитывать, что в реальной практике врачи не повышают дозы ББ до целевых из-за возникновения действительных, а чаще предполагаемых побочных реакций [21].

По результатам исследований PULSAR и ПРЕСТИЖ, проведенных в Украине, ЧСС в покое у больных с ИБС, принимавших в 68–70 % случаев ББ, превышала 70 в 1 мин более чем в половине случаев, а ее целевых значений для больных со стенокардией напряжения достигли только около 6 % больных. Из группы ББ наиболее часто в Украине назначают биспролол (46,6 %, средняя доза – 5,5 мг/сут) и метопролол (19,5 %, 52,5 мг/сут), оба препарата в дозах, значительно ниже рекомендуемых [1].

Каким пациентам с сердечной недостаточностью назначать ивабрадин?

Исходя из результатов исследования SHIFT, в которое включали больных с СН и исходной ЧСС в покое, превышающей 70 в 1 мин, формально можно считать, что назначение ивабрадина принесет дополнительную пользу всем пациентам с СН и синусовым ритмом, частота которого превышает указанное значение. Однако каждый практикующий врач при назначении препарата конкретному больному с клиническими проявлениями СН и ФВ менее 35 % (средняя ФВ в исследовании составила 29 %) и, особенно, с наличием периферических отеков, как минимум, задаст себе следующие вопросы. Не будет ли снижение ЧСС в данном случае критически снижать минутный объем крови, что приведет к прогрессированию СН? Каков оптимальный диапазон дополнительного (с учетом назначенных ББ) снижения ЧСС с помощью ивабрадина? Иными словами, каков дополнительный отрицательный хронотропный резерв воздействия у данного пациента? Эти оправданные опасения диктуют скорость титрования и максимальную дозу любого препарата, снижающего ЧСС. В настоящее время ни верхняя, ни нижняя границы ЧСС для подобных больных не определены. В исследовании SHIF при детальном анализе установлено, что риск для больных с СН по

комбинированной конечной точке в контрольной группе начинал достоверно увеличиваться только с подгруппы с исходной ЧСС равной 75–79, а риск сердечно-сосудистой смерти – с подгруппы с ЧСС 80–86 в 1 мин [28] (рис. 2).

Необходимо также подчеркнуть, что средне-статистический больной в исследовании SHIFT в момент назначения ему ивабрадина имел ЧСС около 79 в 1 мин. С учетом среднего снижения ЧСС под влиянием ивабрадина приблизительно на 12 в 1 мин в конце исследования ЧСС составила около 67 в 1 мин (см. рис. 1). Интересно отметить, что приблизительно этот же диапазон снижения ЧСС наблюдали и в исследовании применения метопролола у больных с СН (MERIT-HF): границы максимальной и минимальной ЧСС в группе низких доз составили 81 и 67 в 1 мин, высоких – 83–67 в 1 мин [18, 31]. Пациенты, вошедшие в исследование MERIT-HF, были сопоставимы с больными из исследования SHIFT по основным клиническим признакам и показателям, характеризующим насосную функцию сердца, – ФВ ЛЖ составила соответственно 28 и 29 %. Примечательно, что и выраженность среднего снижения ЧСС в исследованиях MERIT-HF и SHIFT была приблизительно одинаковой (около 15 в 1 мин).

Именно этот диапазон снижения ЧСС с 85–80 в 1 мин до 70–65 в 1 мин и, по-видимому, не ниже у больных с проявлениями застойной СН кажется наиболее приемлемым с теоретических позиций и согласуется с клиническим опытом. Уместно отметить, что мониторингирование показателей гемодинамики после разового внутривенного введения ивабрадина у больных с выраженной СН показало, что оптимальный сер-

дечный индекс наблюдали в диапазоне ЧСС от 68 до 82 в 1 мин, а максимальный ударный объем – при ЧСС, равной 68 в 1 мин [13]. При этом, чем тяжелее конкретный пациент с СН, тем в более высоких значениях ЧСС будет находиться это «окно» оптимальной ЧСС, тем сложнее будет подбор эффективных доз и тем протяженнее период титрования любого препарата, снижающего ЧСС. Безусловно, что начало лечения ББ и ивабрадином может сопровождаться успехом и при более высоких (выше 85–90 в 1 мин) исходных значениях ЧСС. Однако вероятность того, что состояние этих пациентов будет достаточно компенсировано и в результате мочегонной терапии они будут подготовлены к назначению снижающих ЧСС препаратов, особенно ББ, имеющих отрицательный инотропный эффект, – значительно ниже.

Следует признать, что имеющееся в действующих американских и европейских рекомендациях по лечению стабильной стенокардии (тем более без указаний о наличии или отсутствии СН) положение о целевой ЧСС 55–60 в 1 мин – эмпирическое и не имеет строгой доказательной базы. Проводимые в настоящее время рандомизированные клинические исследования с применением ивабрадина у больных со стабильной стенокардией без дисфункции ЛЖ, принимающих ББ, помогут уточнить этот вопрос (SIGNIFY).

Вопросы возникают и в отношении современных рекомендаций по применению ББ у больных с СН. Согласно международным и украинским рекомендациям, дозу ББ необходимо титровать до максимальной рекомендуемой, независимо от снижения ЧСС. Так, в украинских реко-

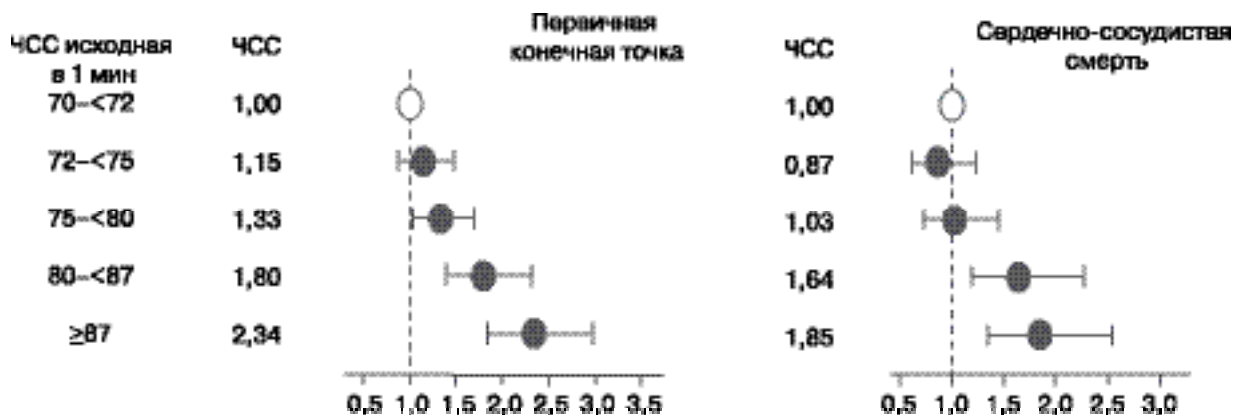


Рис. 2. Относительный риск возникновения первичной конечной точки и сердечно-сосудистой смерти в группе контроля в зависимости от исходной ЧСС в покое в исследовании SHIFT.

мендациях указано, что «лечение ББ начинают с минимальных доз..., которые в дальнейшем постоянно увеличивают амбулаторно, в условиях стабильного гемодинамического состояния больного, каждые 2–4 нед, до целевых или максимально переносимых, которые следует считать оптимальными для пациента» [2, 4].

Учитывая данные последних исследований, титрование дозы ББ у больных с СН целесообразнее проводить, ориентируясь не на максимальную (рекомендуемую) дозу, а на степень снижения ЧСС. В настоящее время очень важно при назначении препаратов, снижающих ЧСС (ББ, ивабрадин), научно обосновать диапазон оптимальных значений ЧСС для больных с различной выраженностью СН [27].

Следует также иметь в виду, что ЧСС в покое не является оптимальным показателем, характеризующим состояние симпатoadrenalной системы и метаболизм в целом. В этом отношении значительно информативнее могут оказаться показатели, характеризующие реакцию ЧСС в ответ на физический и психоэмоциональный стресс, а также показатели суточного мониторинга ЧСС. Определение зависимости между указанными показателями, степенью их медикаментозной коррекции и прогнозами больных с СН требует дальнейших клинических исследований.

Таким образом, при СН титрование доз препаратов, снижающих ЧСС (β -адреноблокаторы, ингибиторы If-каналов), целесообразно проводить, ориентируясь не на максимальную рекомендуемую дозу, как это делается в настоящее время, а на степень снижения ЧСС. Для пациентов с различной выраженностью СН важно выделить оптимальный диапазон и нижнюю границу снижения ЧСС, ниже которой может проявиться отрицательное действие препаратов, снижающих ЧСС, на гемодинамику.

Исходя из данных последних метаанализов исследований с применением β -адреноблокаторов и исследования SHIFT, диапазон наиболее эффективного воздействия на ЧСС, при назначении снижающих ЧСС препаратов больным со средней и выраженной систолической СН, находится в пределах от 85–80 до 70–65 ударов в 1 мин.

Литература

1. Лутай М.И., Лысенко А.Ф. Анализ медикаментозной терапии ишемической болезни сердца в Украине: результаты исследования PULSAR // Укр. кардіол. журн. – 2010. –

№ 3. – С. 36-43.

2. Медикаментозне лікування стабільної стенокардії. Методичні рекомендації Робочої групи з проблем атеросклерозу та хронічних форм ІХС Асоціації кардіологів України. – К., 2010. – 64 с.

3. Методичні рекомендації Асоціації кардіологів України з діагностики, лікування та профілактики хронічної серцевої недостатності у дорослих. – К., 2010.

4. Серцево-судинні захворювання. Класифікація, стандарти діагностики та лікування: Методичні рекомендації Асоціації кардіологів України / За ред. В.М. Коваленка, М.І. Лутая, Ю.М. Сіренка. – К., 2010.

5. Настанова з кардіології за редакцією В.М. Коваленка. – 2009.

6. Bohm M., Schwinger R.H., Koch A. et al. The failing human heart is unable to use the Frank-Starling mechanism // *Circulation Research*. – 1994. – Vol. 74. – P. 959-969.

7. Bristow M.R., Gilbert E.M., Abraham W.T. et al. Carvedilol produces dose-related improvements in left ventricular function and survival in subjects with chronic heart failure. MOCHA Investigators // *Circulation*. – 1996. – Vol. 94. – P. 2807-2816.

8. Bristow M.R., O'Connell J.B., Gilbert E.M. et al. Dose-response of chronic beta-blocker treatment in heart failure from either idiopathic dilated or ischemic cardiomyopathy. Bucindolol Investigators // *Circulation*. – 1994. – Vol. 89. – P. 1632-1642.

9. Brophy J.M., Joseph L., Rouleau J.L. Beta-blockers in congestive heart failure. A Bayesian meta-analysis // *Ann. Intern. Med.* – 2001. – Vol. 134. – P. 550-560.

10. CIBIS Investigators and Committees. A randomized trial of beta-blockade in heart failure. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS) // *Circulation*. – 1994. – Vol. 90. – P. 1765-1773.

11. Cucherat M. Quantitative relationship between resting heart rate reduction and magnitude of clinical benefits in post-myocardial infarction: a meta-regression of randomized clinical trials // *Eur. Heart J.* – 2007. – Vol. 28. – P. 3012-3019.

12. Custodis F., Baumhäkel M., Schlimmer N. et al. Heart rate reduction by ivabradine reduces oxidative stress, improves endothelial function, and prevents atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice // *Circulation*. – 2008. – Vol. 117. – P. 2377-2387.

13. De Ferrari G.M., Mazzuero A., Agnesina L. et al. Favourable effects of heart rate reduction with intravenous administration of ivabradine in patients with advanced heart failure // *Eur. J. Heart. Fail.* – 2008. – Vol. 10. – P. 550-555.

14. De Groote P., Delour P., Mouquet F. et al. The effects of beta-blockers in patients with stable chronic heart failure. Predictors of left ventricular ejection fraction improvement and impact on prognosis // *Amer Heart J.* – 2007. – Vol. 154. – P. 589-595.

15. Flannery G., Gehrig-Mills R., Billah B., Krum H. Analysis of randomized controlled trials on the effect of magnitude of heart rate reduction on clinical outcomes in patients with systolic chronic heart failure receiving beta-blockers // *Amer. J. Cardiol.* – 2008. – Vol. 101. – P. 865-869.

16. Fox K., Ford I., Steg P.G. et al., BEAUTIFUL Investigators. Ivabradine for patients with stable coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial // *Lancet*. – 2008. – Vol. 372. – P. 807-816.

17. Fox K., Ford I., Steg P.G. et al., BEAUTIFUL investigators. Heart rate as a prognostic risk factor in patients with coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a subgroup analysis of a randomised controlled trial // *Lancet*. – 2008. – Vol. 372. – P. 817-821.

18. Gullestad L., Wikstrand J., Deedwania P. et al., MERIT-HF Study Group. What resting heart rate should one aim for when treating patients with heart failure with a beta-blocker? Experiences from the Metoprolol Controlled Release/Extended Release Randomized Intervention Trial in Chronic Heart Failure (MERIT-HF) // *J. Amer. Coll. Cardiol.* – 2005. – Vol. 45. – P. 252-259.

19. Heidland U.E., Strauer B.E. Left ventricular muscle mass and elevated heart rate are associated with coronary plaque disrup-

- tion // Circulation. – 2001. – Vol. 104. – P. 1477-1482.
20. Kindermann M., Schwaab B., Finkler N. et al. Defining the optimum upper heart rate limit during exercise // Eur. Heart J. – 2002. – Vol. 23. – P. 1301-1308.
21. Ko D.T., Hebert P.R., Coffey C.S. et al. Adverse effects of beta-blocker therapy for patients with heart failure: a quantitative overview of randomized trials // Arch. Intern. Med. – 2004. – Vol. 164. – P. 1389-1394.
22. Lechat P., Escolano S., Golmard J.L. et al. Prognostic value of bisoprolol-induced hemodynamic effects in heart failure during the Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS) // Circulation. – 1997. – Vol. 96. – P. 2197-2205.
23. Lechat P., Hulot J.S., Escolano S. et al. Heart rate and cardiac rhythm relationships with bisoprolol benefit in chronic heart failure in CIBIS II Trial // Circulation. – 2001. – Vol. 103. – P. 1428-1433.
24. Maurer M.S., Sackner-Bernstein J.D., Rumbarger L.E. Mechanisms underlying improvements in ejection fraction with carvedilol in heart failure // Circ Heart Fail. – 2009. – Vol. 2(3). – P. 189-196.
25. Metra M., Nodari S., Parrinello G. et al. Marked improvement in left ventricular ejection fraction during long-term beta-blockade in patients with chronic heart failure: clinical correlates and prognostic significance // Amer. Heart J. – 2003. – Vol. 145. – P. 292-299.
26. Pepine C.J., Handberg-Thurmond E., Marks P. et al. Rationale and design of the International Verapamil SR/Trandolapril Study (INVEST): an internet – based randomized trial in coronary artery disease patients with hypertension // JACC. – 1998. – Vol. 32. – P. 1228-1237.
27. Swedberg K. Pure heart rate reduction: further perspectives in heart failure // Eur. Heart J. – 2007. – Vol. 9 (Suppl. F). – P. 20-24.
28. Swedberg K., Komajda M., Ichael Böhm M. et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study // Lancet. – 2010. – Vol. 376, Issue 9744. – P. 875-885.
29. Tandon P., McAlister F.A., Tsuyuki R.T. et al. The use of beta-blockers in a tertiary care heart failure clinic: dosing, tolerance, and outcomes // Arch. Intern. Med. – 2004. – Vol. 164. – P. 769-774.
30. Thackray S.D., Ghosh J.M., Wright G.A. et al. The effect of altering heart rate on ventricular function in patients with heart failure treated with beta-blockers // Amer. Heart J. – 2006. – Vol. 152. – P. 9-13.
31. Wikstrand J., Hjalmarson A., Waagstein F. et al. MERIT-HF Study Group. Dose of metoprolol CR/XL and clinical outcomes in patients with heart failure: analysis of the experience in metoprolol CR/XL randomized intervention trial in chronic heart failure (MERIT-HF) // J. Amer. Coll. Cardiology. – 2002. – Vol. 40. – P. 100-107.

Поступила 12.01.2011 г.

Heart rate and heart failure. A view of the clinician

M.I. Lutai

Currently there is no doubt that elevated heart rate (HR) at rest is an indicator of poor prognosis in patients with IHD and heart failure, but the range of safe level of HR for these patients has yet to be established. It is suggested that the level of HR reduction in these patients should be the primary criteria of drugs dosage that affects HR (β -blockers, angiotensin-converting enzyme inhibitors, If-channels). Also, it has been determined that the appropriate lower boundary of HR reduction correlates with severity of hemodynamic disorders. Based on recent data from meta-analysis studies using beta-blockers and SHIFT study, it is suggested that the upper HR boundary should be in the range of 80–85 bpm and the lower boundary should be in the range of 65–70 bpm for patients with moderate to severe systolic HF.