

# Сърдечна честота и сърдечно-съдови заболявания

## Клиничен опит с Corlontor

Д-р Красимира Христова  
УМБАЛ „Св. Иван Рилски“, София

Сърдечната честота (СЧ) е позната променлива величина. Позовавайки се на епидемиологични и клинични проучвания през последните години, се оказва, че СЧ е важен прогностичен фактор за смъртността при сърдечно-съдовите заболявания, която може да бъде повлияна терапевтично.

### ЕПИДЕМИОЛОГИЧНИ ДАННИ

Връзката между СЧ и сърдечно-съдовата смъртност е описана в редица епидемиологични проучвания през последните 25 години (Palatini et al.) сред популация от пациенти със сърдечно-съдови заболявания, вкл. артериална хипертония, ОМИ, сърдечна недостатъчност и левокамерна дисфункция.

Всички случаи на смъртност, както и на внезапна сърдечна смърт (ВСС) при ОМИ, се увеличават прогресивно с повишаване на СЧ (Joven et al.), което е свързано както с възрастта, така и с наличието на захарен диабет, систолното артериално налягане, ВМІ, степента на физическа активност и др. фактори.

В проучване, обхващащо 24 913 пациенти с ИБС и последваща хирургична реваскуларизация, проследени за 14,7 години, сърдечно-съдовата смъртност се свързва директно с повишаване на СЧ.

СЧ е независим фактор за сърдечно-съдова смъртност, така както и артериалната хипертония, захарния диабет, тютюнопушенето, ниската левокамерна фракция на изтласкване (%), броя на засегнатите коронарни съдове.

Независимо че продължителността на живота е по-дълга при жените, отколкото при мъжете, е доказано, че СЧ при жените е с 2-7 уд./мин. по-висока от СЧ при мъжете.

### ФАРМАКОЛОГИЧНО ПОВЛИЯВАНЕ НА СЧ

Поне две основни групи медикаменти понижават СЧ –  $\beta$ -блокери и недихидропиридинови калциеви антагонисти. Ефект върху сърдечно-съдовата

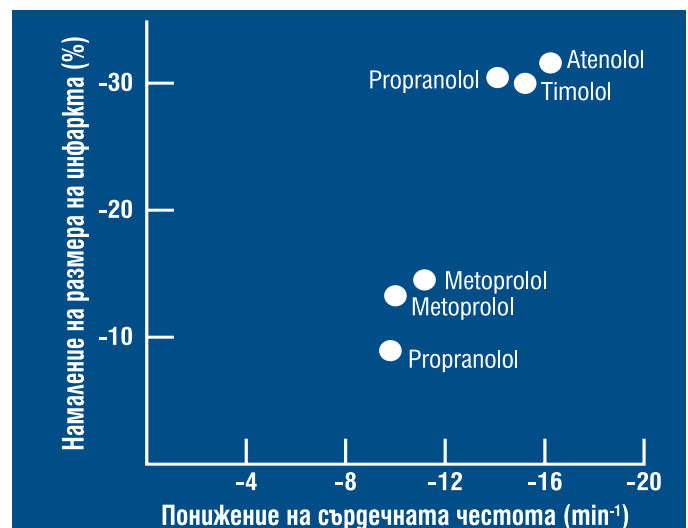
смъртност при пациенти с преживян ОМИ и СН имат  $\beta$ -блокерите, което се асоциира с редукция на СЧ.

Каква е ролята и значението на СЧ в покой за пациента?

Отдавна е известно значението на  $\beta$ -блокерите за намаление на СЧ и смъртността при пациенти, преживели ОМИ. Kjeskus, при анализ на проучвания с  $\beta$ -блокери при 1427 пациенти с ОМИ, приети в първите 6 часа от началото на симптомите, установява значимо понижаване на СЧ, както и ограничаване на зоната на инфаркта в сравнение с групата на плацебо ( $p < 0.001$ ).

Kjerkus проследява също така и продължителния прием на  $\beta$ -блокери при пациенти, преживели ОМИ. В 11 плацебо-контролирани проучвания, при проследяване на повече от 16 000 пациенти, установява сигнификантна връзка между редукцията на СЧ и редукцията на смъртността. СЧ е основен предиктор на общата смъртност.

В APSI (Acebutolol et Prevention Secondaire del'Infarctus) при високорискови пациенти с преживян ОМИ, лекувани с ниски дози acebutolol, се от-



Фиг. 1. Сърдечна честота и големина на инфаркта

чита значимо намаление на общата смъртност и сърдечно-съдовата смъртност от 48% до 58%, както и значима редукция на СЧ.

При прием на медикаменти, понижаващи СЧ при пациенти с ИБС, редукцията на СЧ удължава периода на поява на стрес-индуцираната исхемия.

Резултатите от многото проучвания доказват връзката между СЧ и сърдечната недостатъчност. В проучването CIBIS лекуваните с bisoprolol пациенти реализират до 15 уг./мин. намаление на СЧ спрямо плацебо. Установява се и връзка между СЧ и общата смъртност, като високата СЧ е основен предиктор на сърдечно-съдовата смъртност (CIBIS II).

В COMET редукцията на СЧ, постигната с  $\beta$ -блокери, е сигнификантен независим фактор за смъртността, независимо че не се отчита сигнификантна разлика между carvediol и metoprolol. В MERIT-HF ползата от приложението на metoprolol за понижаване на СЧ е достоверна, но се предполага, че редукцията на СЧ не се дължи само на приложението на  $\beta$ -блокери при пациенти със сърдечна недостатъчност.

## ПАТОФИЗИОЛОГИЧНИ МЕХАНИЗМИ

### Атеросклероза и съдово съпротивление

В експериментални модели на маймуни е доказано, че редукцията на СЧ чрез аблация на синусовия възел намалява тежестта на атеросклеротичните стенози в коронарните артерии (Karlan JR, Veere P.).

При пациенти СЧ директно се асоциира с прогресия на коронарната атеросклероза, а също така по-високата СЧ може да предизвика руптура на атеросклеротична плака. СЧ се асоциира с артериалната ригидност при хипертоници (SaCunha). Подобни изследвания (Traub, Berk) навеждат на мисълта, че СЧ повлиява статуса на артериалната стена чрез механичен стрес, който отключва про-възпалителната каскада в съдовия ендотел.

### Миокардна исхемия

В основата на миокардната исхемия стои нарушението на баланс между кислородната консумация и доставка. Повишаване на СЧ влошава и двата показателя. Миокардната перфузия се осъществява по време на диастола и фракцията на изтласкване, изпълваща се при диастола, се повишава с понижаване на СЧ. Редукцията на СЧ подобрява времето на диастолната перфузия (Samhuceti et al.).

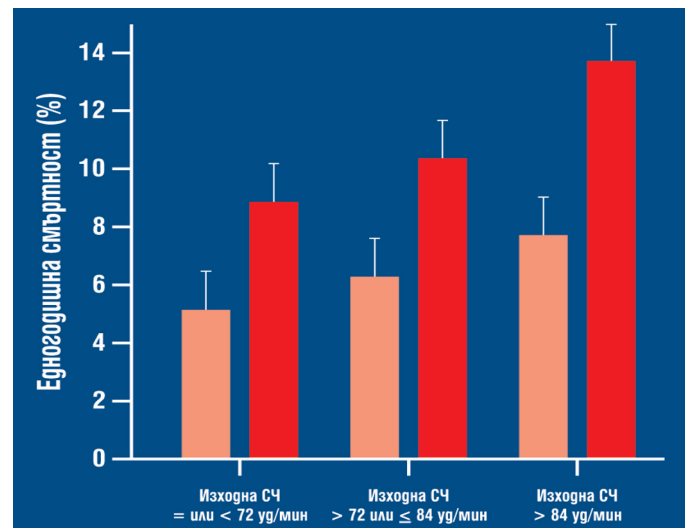
При пациенти със стабилна форма на ИБС при амбулаторно индуцирана стрес-исхемия се установява предшестващо повишаване на СЧ (Panza JA et al). Обичайно амбулаторните епизоди на исхемия при пациенти на антиисхемична терапия са двой-

но повече при СЧ >80 уг./мин., отколкото при СЧ <70 уг./мин.

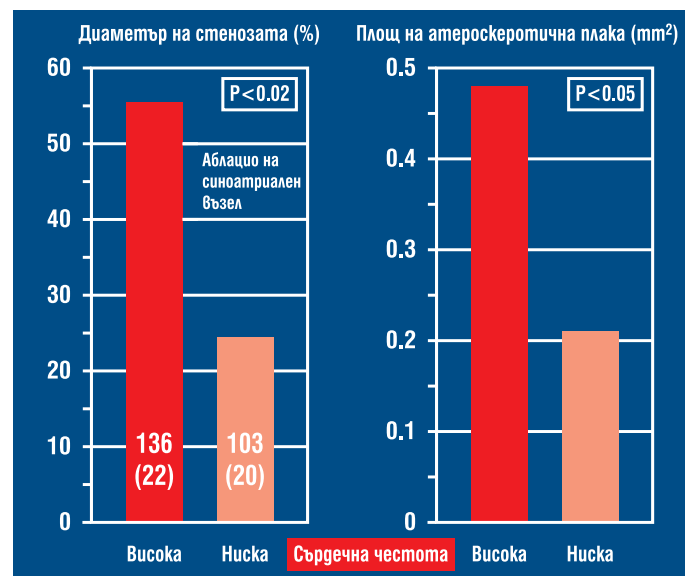
Друг важен прогностичен показател за риска от ВСС при пациенти с преживян ОМИ е понижаваната вариабилност на СЧ, която може да бъде и един прогностичен показател в първите 7 дни от началото на ОМИ (Camm, Prat et al).

### Сърдечната честота – независим фактор или вторичен показател?

Високата СЧ се асоциира с кардиореспираторен фитнес (Jackson) или влошена сърдечна функция. Всъщност, тренировъчният капацитет е основен предиктор за смъртност (Mayers) и СЧ в покой е индивидуална в зависимост от постигнатото ниво на тренираност при здрави спортисти (Dela Valle, Black). В Cooper Clinic Mortality Risk Index високата СЧ и ниският кардиореспираторен фитнес



Фиг. 2. Сърдечната честота е рисков фактор за сърдечна недостатъчност



Фиг. 3. Сърдечната честота и развитието на атеросклерозата

са два независими предиктора за обща смъртност (Kjeskshus). Високата СЧ обикновено е свързана с други сърдечно-съдови рискови фактори, артериална хипертония, атерогенен липиден профил, повишени глюкозни и инсулинови нива, наднормено тегло. Големи епидемиологични проучвания наложиха СЧ като независим предиктор за смъртност (Jansen et al).

#### Коя е оптималната СЧ?

Toms, Palatini определят по възрастово подразделение граници на „нормална“ и „висока“ СЧ между 75 и 85 уд./мин.

В GUSTO-1 при стойности на СЧ около 60 уд./мин. се отчита значимо намаляване на сърдечно-съдовата смъртност. Оптималната СЧ е индивидуална за всеки пациент, тя се определя от демографски и гр. фактори, които трябва да бъдат взети под внимание. СЧ се повишава с годините, като е по-висока при жените, отколкото при мъжете. СЧ има циркаден ритъм – обичайно високи стойности на СЧ през активния период, като вариациите са обикновено незначими между 10.00 и 18.00 часа. СЧ е обикновено с 3 уд./мин по-висока при седящо положение, отколкото в изправено положение. Изхождайки от тези промени, международните консенсуси препоръчват измерването на СЧ да става след 5-минутен престой в седнало положение в тиха и спокойна стая в продължение на 30 секунди.

Процент на деполяризация в синусовия възел се определя от активността на автономната нервна система. СЧ се определя от симпатиковата нервна система или настъпил автономен дисбаланс. От значение е кои медиатори на СЧ имат ефект върху симпатиковата хиперреактивност. Очевидна е ролята на бета<sub>1</sub>-адренергичната блокада върху редуцията на СЧ, но β-блокери имат и много други действия, които могат да бъдат неподходящи за прием при даден пациент.

Високата СЧ е важен патофизиологичен процес. При много пациенти е необходимо приложението на медикаменти, понижаващи СЧ, но не чрез повлияване на автономната нервна система. Такъв медикамент, който има антиангинозно и антиисхемично действие и намира приложение при пациенти със стабилна стенокардия, е If-инхибиторът Ivabradine (Corlentor).

#### Какъв е ефектът на If-инхибитора Ivabradine (Corlentor) при пациенти с ИБС?

Целта на проучването е да се изследват пациенти с хронична стабилна исхемична болест с висока СЧ и да се оцени ефектът от приложението на специфичния и селективен If-инхибитор Ivabradine

(Corlentor). Бяха включени 12 пациенти, към които впоследствие се присъединиха още 8 – общо 20 пациенти (12 жени и 8 мъже) на средна възраст 55,4 години. На всички пациенти беше проведен Холтер ЕКГ преди започване на лечението и 1 месец след приложението на Corlentor в доза 2 по 5 mg. СЧ се понижи значимо след 4 седмици лечение. Поносимостта на Corlentor е отлична като не беше наблюдавана брадикардия.

RR-Вариабилитетът при пациентите се повиши значимо с Corlentor – до 20%. Качеството на живот на пациентите беше отлично. Ангинозните пристъпи за седмица се редуцираха значително – с 2/3 в края на 1 месец, и физическият им капацитет се подобри значимо.

Corlentor сигнификантно понижава СЧ при пациенти със стабилна ангина, има добър профил на сигурност, сигнификантно понижава броя на ангинозните пристъпи, както и намалява приемът на нитроглицерин.

През месец септември 2008 г. на конгреса на Европейското кардиологично дружество се очаква да бъдат обявени резултатите от проучването BEAUTIFUL – първото проучване на заболяемостта-смъртността с Corlentor. Целта на проучването е да се покаже ефектът на Corlentor при 10 916 пациенти с коронарна болест на сърцето, левокамерна дисфункция и сърдечна честота >60 уд./мин по отношение понижението на сърдечно-съдовата и общата смъртност, хоспитализацията за остър миокарден инфаркт и новопоявилата се или влошаваната се сърдечна недостатъчност. България също беше включена в проучването с 19 центъра и 578 пациенти.

Интерес представлява фактът, че при включване в проучването пациентите са били на вече оптимална, базирана на гайдлайните терапия: 87% са получавали бета-блокери, 84% антиагреганти, 74% статини и 89% АСЕ-инхибитори. Важно е също така, че става въпрос за изключително широк кръг от пациенти, а именно такива с хронична исхемична болест на сърцето. До този момент проучванията с понижаващи СЧ медикаменти (като β-блокери) се фокусират върху пациенти след ИМ или сърдечна недостатъчност. Освен това, при пациенти след МИ проучванията с бета-блокери са провеждани преди въвеждането на вторична профилактика със статини и АСЕ-и, като се появява известна несигурност по отношение на ефикасността на съвременната лечебна стратегия.

Така че, независимо каква е предходната терапия, се очаква Corlentor да подобри прогнозата и да намали честотата на МИ и СН при всички пациенти с коронарна болест на сърцето.