

**Palielinātas sirdsdarbības frekvences novērtēšana  
un korekcija koronārās sirds slimības pacientiem  
ar sinusa ritmu**

LKB darba grupas zinātniskais nolēmums

Sagatavojusi darba grupa:

asoc. prof. A. Ērglis (darba grupas vadītājs), prof. A. Kalvelis,

asoc. prof. M. A. Ozoliņa, Dr. med. V. Dzērve,

doc. O. Kalējs, I. Mintāle, S. Jēgere, I. Zakke, K. Trušinskis

Rīga  
2010. gads

## Satura rādītājs

<b>Ievads</b> .....	3
<b>Kopsavilkums</b> .....	4
<b>1. Sirdsdarbības frekvence un dzīves ilgums</b> .....	6
<b>2. Palielināta sirdsdarbības frekvence kā išēmijas izraisītāja</b> .....	8
<b>2.1. Palielināta sirdsdarbības frekvence un išēmija – iespējamie mehānismi</b> .....	8
<b>2.2. Palielinātas sirdsdarbības frekvences negatīvie efekti</b> .....	9
<b>3. Palielināta sirdsdarbības frekvence kā neatkarīgs KVS riska faktors</b> .....	11
<b>3.1. Epidemioloģiskie un retrospektīvie dati</b> .....	11
<b>3.2. Prospektīvie dati</b> .....	13
<b>4. Sirdsdarbības frekvences kontrole KSS pacientiem Latvijā</b> .....	15
<b>5. Sirdsdarbības frekvences noteikšanas metodes un novērtēšana</b> .....	16
<b>6. Sirdsdarbības frekvences samazināšana kā līdzeklis KSS ārstēšanas mērķu sasniegšanai</b> .....	17
<b>7. Palielinātas sirdsdarbības frekvences korekcijas iespējas</b> .....	19
<b>7.1 Nemedikamentozas iespējas samazināt palielinātu sirdsdarbības frekvenci</b> .....	19
<b>7.2. Medikamentozas iespējas samazināt palielinātu sirdsdarbības frekvenci</b> .....	20
<b>7.2.1. <math>\beta</math> blokatori</b> .....	20
<b>7.2.2. Ivabradīns</b> .....	21
<b>7.2.3. Nedihidropiridīna tipa Ca kanālu blokatori</b> .....	23
<b>7.2.4. Digoksīns</b> .....	23
<b>8. Praktiskas rekomendācijas sirdsdarbības frekvenci samazinošu līdzekļu izvēlei KSS pacientiem</b> .....	24
<b>Atsauces</b> .....	27

## Izmantotie saīsinājumi

<b>AH</b> – arteriālā hipertensija
<b>AS</b> – asinsspiediens
<b>ASV</b> – Amerikas Savienotās Valstis
<b>AV</b> – atrioventrikulārs
<b>BAB</b> – $\beta$ adrenoblokatori
<b>Ca</b> – kalciji
<b>EKB</b> – Eiropas Kardiologu biedrība ( <i>European Society of Cardiology</i> )
<b>g</b> – grams
<b>HOPS</b> – hroniska obstruktīva plaušu slimība
<b>I<sub>f</sub></b> – jonu plūsma sirds vadītājsistēmā, kas kontrolē spontānu diastolisku depolarizāciju sinusa mezglā un regulē sirds ritmu ( <i>funny current, pacemaker current</i> )
<b>KSS</b> – koronārā sirds slimība
<b>KV</b> – kardiovaskulārs
<b>KVS</b> – kardiovaskulārā slimība
<b>LKB</b> – Latvijas Kardiologu biedrība
<b>MI</b> – miokarda infarkts
<b>mg</b> – miligrami
<b>mg/d</b> – miligrami/dienā
<b>mm Hg</b> – dzīvsudraba staba milimetrs
<b>n</b> – pacientu skaits
<b>ng/ml</b> – nanogrami/mililitrā
<b>NS</b> – nervu sistēma
<b>NSTEMI</b> – miokarda infarkts bez ST segmenta elevācijas ( <i>non ST-segment elevation myocardial infarction</i> )
<b>p</b> – statistiskās ticamības koeficients
<b>RAAS</b> – renīna-angiotensīna-aldosterona sistēma
<b>SF</b> – sirdsdarbības frekvence
<b>SNS</b> – simpātiskā nervu sistēma
<b>STEMI</b> – miokarda infarkts ar ST segmenta elevāciju ( <i>ST-segment elevation myocardial infarction</i> )
<b>t.sk.</b> – tajā skaitā
<b>VO<sub>2</sub></b> – skābekļa patēriņš
<b>x/min</b> – reizes minūtē

## Ievads

Kardiovaskulārās slimības un to inovatīvās diagnostikas un ārstēšanas metodes ir kļuvušas par medicīnas prioritāti. Tomēr Pasaules Veselības organizācijas eksperti apgalvo, ka arī pēc 20 gadiem sirds un asinsvadu slimības būs galvenais saslimšanas un nāves iemesls. Kā mainīt šīs pesimistiskās prognozes? Sirds slimību etioloģija joprojām nav pilnībā izziņāta, taču tādi riska faktori kā paaugstināts asinsspiediens, holesterīna līmenis, smēķēšana ir labi zināmi. Nenoliedzama ir arī šo riska faktoru korekcijas ietekme uz jaunu slimības gadījumu vai atkārtotu notikumu attīstību pacientiem ar jau esošu koronāru sirds slimību. Tomēr bieži pacienta riska profils īsti neizskaidro slimības rašanos. Tas ir stimulējis pasaules pētniekus meklēt jaunus bioķīmiskus, ģenētiskus un citus riska faktorus, ieviešot arvien smalkākas diagnostikas metodes. Lai gan daudzu jauno riska faktoru vai varbūt slimības marķieru loma ir pretrunīga, tradicionālo riska faktoru saimei ir pievienojies jauns, ērti un viegli nosakāms riska faktors. Tā ir paātrināta sirdsdarbība miera stāvoklī. Šis Latvijas Kardiologu biedrības zinātniskais nolēmums koncentrētā veidā sniedz jaunākos pierādījumus par palielinātas sirdsdarbības frekvences lomu pacientiem ar koronāru sirds slimību, kā arī rekomendācijas tās efektīvai samazināšanai.

## Kopsavilkums

KSS gadījumā paātrināta sirdsdarbība būtiski ietekmē gan slimības simptomātiku, gan prognozi.

- Pacientiem ar koronāro sirds slimību būtisks sirdsdarbības frekvences pieaugums palielina  $O_2$  patēriņu un īsākas diastoles dēļ pasliktina tā piegādi.
- Palielināta sirdsdarbības frekvence ir līdz šim nepietiekami novērtēta, bet ļoti nozīmīgs, neatkarīgs KV riska faktors. KSS pacientiem sirdsdarbības frekvence, kas  $\geq 70$  x/min, būtiski palielina KV notikumu biežumu, tāpēc tā pacientiem ar KSS ir nozīmīgs riska faktors ar prognostisku nozīmi, kas jāvērtē ikdienā un jākorrigē ar medikamentiem, ja  $\geq 70$  x/min.

Mūsu darba grupa sirdsdarbības frekvenci miera stāvoklī iesaka mērīt, skaitot pulsu sēdus stāvoklī pēc tam, kad pacients vismaz 5 minūtes ir pasēdējis klusā telpā ar komfortablu gaisa temperatūru. Pulsu skaita 30 sekundes un tad iegūto rādījumu reizina ar divi. Mērījumu atkārtoti vismaz 2 reizes. Sirdsdarbības frekvence miera stāvoklī virs 70 reizēm minūtē uzskatāma par palielinātu, jo ir saistīta ar paaugstinātu atkārtotu kardiovaskulāro notikumu risku pacientiem ar koronāru sirds slimību, tāpēc nepieciešama tās samazināšana.

Samazinot sirdsdarbības frekvenci, iespējams novērst miokarda išēmiju un samazināt KV notikumu risku. **Tādējādi sirdsdarbības frekvences samazināšana ir viena no iespējamajiem sasniegt abus galvenos KSS ārstēšanas mērķus: uzlabot prognozi un samazināt simptomus.**

Starp nemedikamentoziem pasākumiem, kas palīdz samazināt paātrinātu sirdsdarbību, īpaši minama fiziskās aktivitātes palielināšana.

Taču vairākumam pacientu ar kardiovaskulāro patoloģiju indicēta sirdsdarbības frekvences samazināšana ar farmakoloģiskiem līdzekļiem.

Sirdsdarbības frekvences samazināšanai var lietot  $\beta$  adrenoblokatorus (BAB), ivabradīnu, nedihidropiridīna kalcija kanālu blokatorus (verapamilu, diltiazēmu) un sirds mazspējas gadījumā – arī digoksīnu.

Pēc pašreizējiem datiem, Latvijā sirdsdarbības frekvences kontrole pacientiem ar stabili stenokardiju netiek pilnībā sasniegta, lai gan  $\beta$  blokatoru lietošanas prevalence ir augsta.

**KSS slimniekiem pēc miokarda infarkta sirdsdarbības frekvences samazināšanu sāk ar  $\beta$  blokatoru.** Ja mērķa sirdsdarbības frekvenci, kas ir  $<70$  x/min, neizdodas

sasniegt ar  $\beta$  blokatoriem, terapijā pievienojams ivabradīns.

**KSS slimniekiem ar sirds mazspēju**  $\beta$  adrenoreceptoru blokāde ir ārstēšanas stūrakmens. Mērķa sirdsdarbības frekvence ir  $<70$  x/min. Ja to neizdodas sasniegt ar  $\beta$  blokatoriem, terapijā pievienojams ivabradīns.

**KSS slimniekiem ar kreisā kambara disfunkciju un slodzes stenokardiju**, kam sirdsdarbības frekvence miera stāvoklī ir  $>60$  x/min, terapijā pievienojams ivabradīns.

**Stabilu KSS slimnieku** (bez miokarda infarkta anamnēzē) sirdsdarbības frekvences samazināšanai izvēles medikaments var būt ivabradīns.

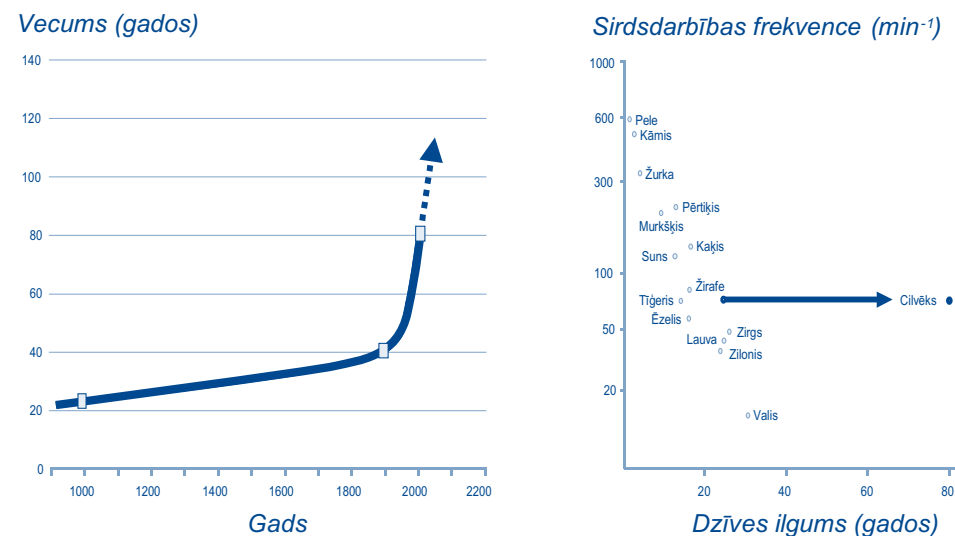
**KSS slimniekiem, kam beta blokatori ir kontraindicēti vai ir to nepanesība**, efektīvas sirdsdarbības frekvences samazināšanas nolūkos lietojams ivabradīns.

## 1. Sirdsdarbības frekvence un dzīves ilgums

Pētījumi ir parādījuši, ka pastāv apgriezta sakarība starp sirdsdarbības frekvenci (SF) miera stāvoklī un dzīves ilgumu. Šī sakarība konstatēta, analizējot dažādu dzīvnieku sugu sirdsdarbības frekvenci un dzīves ilgumu [36]. Cilvēka dzīves ilgums būtiski pagarinājies tikai pagājušā gadsimta laikā, un tas saistāms ar veselības aprūpes uzlabošanu (skat. 1. attēlu).

Interesanti ir apsvērumi par to, ka dzīvas būtnes kopējais sirds kontrakciju skaits mūža laikā ir aptuveni 3 miljardi neatkarīgi no tā vai cita dzīvnieka dzīves ilguma [36; 6; 41].

### 1. attēls. Sirdsdarbības frekvence un dzīves ilgums



Levine HJ. *J Am Cardiol.* 1997;30:1104-1106. Coll

Šie pētījumi un pieņēmumi ir ļoti svarīgi klīniskajā aspektā. Tie ļauj secināt, ka neliela SF miera stāvoklī saistīta ar dzīves ilguma palielināšanos, bet palielināta SF, būdama KVS riska faktors, saistīta ar dzīves ilguma saīsināšanos.

Nelielas SF pozitīvās ietekmes precīzi patofizioloģiskie mehānismi nav zināmi, tomēr daudzkārt pierādīts, ka SF tieši ietekmē metabolo procesu ātrumu un cieši saistīta ar fizisko aktivitāti. Labi zināms, ka sakarība starp metabolisma ātrumu un SF ir tāda pati kā sakarība starp ķermeņa masu un SF [6].

Tā kā SF ir ietekmīgs metabolisma ātruma determinants, loģisks ir pieņēmums par SF sakarību ar dzīvnieku un arī cilvēka dzīves ilgumu.

Tāds pieņēmums savukārt liek domāt par to, ka cilvēka dzīves ilgumu var palielināt, pazeminot SF.

## 2. Palielināta sirdsdarbības frekvence kā išēmijas izraisītāja

### 2.1. Palielināta sirdsdarbības frekvence un išēmija – iespējamie mehānismi

Miokarda išēmija rodas, ja miokarda skābekļa patēriņš ( $VO_2$ ) pārsniedz tā piegādes iespējas pa koronārajām artērijām. Miokarda vielmaiņas nodrošināšanai nepieciešamo skābekļa patēriņu būtiski ietekmē sistoliskais arteriālais spiediens, sirdsdarbības frekvence, miokarda kontrakcijas spēja un sirds izmēri. Jebkura minētā parametra pieaugums palielina miokarda skābekļa patēriņu. Normāli eksistē pietiekami lielas koronāro artēriju dilatācijas rezerves, kas vajadzības gadījumā nodrošina pat piekārtīgu koronārās asinsrites pieaugumu, lai nodrošinātu nepieciešamo skābekļa daudzumu, pieaugot tā patēriņam. Pētījumi par sakarību starp SF un skābekļa patēriņu fiziskas slodzes apstākļos augstas klases sportistiem ir parādījuši fenomenālas SF un organisma skābekļa patēriņa regulējošās un adaptīvās iespējas. Piemēram, ja SF ir 120 x/min, tad  $VO_2$  ir ap 40% no individuālā maksimālā  $VO_2$ ; ja SF ir 130 x/min, tad tas sasniedz 45–54%, bet, ja pulss ir 170 x/min – ne vairāk kā 75–79% no maksimālā  $VO_2$  [52].

Neatbilstību starp skābekļa patēriņu un tā piegādi var radīt ļoti daudzveidīgi faktori, kuri vai nu palielina miokarda prasības pēc skābekļa, vai/un samazina koronāro asins plūsmu un kuru iedarbība var izpausties trīs galvenajos variantos:

- 1) pacientiem ar izteiktu koronāro artēriju patoloģiju išēmijas pamatā ir **koronāro artēriju nespēja adekvāti palielināt asinsrites intensitāti** palielināta  $VO_2$  apstākļos;
- 2) pacientiem ar veselām koronārajām artērijām galvenais išēmijas iemesls ir **koronārās asinsrites samazināšanās** neatkarīgi no  $VO_2$  izmaiņām. Uzskatāmi pierādīts, ka šādos gadījumos galvenā loma ir koronāro artēriju spazmai;
- 3) abu iepriekš minēto faktoru – **koronāro artēriju aterosklerotiska bojājuma un angiospazmas – kombinācija** nosaka  $VO_2$  pieaugumu un paātrina išēmijas rašanos.

Jebkurā no šiem trim variantiem **nozīmīgs SF pieaugums ir uzskatāms par būtisku išēmijas determinantu.**

SF ir noteicošs faktors miokarda metabolo procesu norisē, tādējādi nosakot arī

miokarda oksigenācijas intensitāti un darba slodzi. Pacienti ar aterosklerotisko procesu dēļ ierobežotu koronāro asinsriti SF pieaugums palielina sirds slodzi un kā sekas arī paātrina išēmijas attīstību līdz ar iespējamajām komplikācijām.

Eksperimentāli un klīniski pierādīta SF pieauguma saistība ar koronārās aterosklerozes attīstību un arī ar aterosklerotiskās plātnītes plīsuma riska pieaugumu, līdz ar to akūta koronārā sindroma risku un akūta miokarda infarkta (MI) attīstību. Perskis (*Perski*) un līdzautori jau 1988. gadā *American Heart Journal* ziņoja par 116 pacientiem pēc MI, jaunākiem par 45 gadiem, kuriem augstas SF gadījumā aterosklerotiskais indekss bija trīs reizes augstāks un koronāro asinsvadu stenozes bija divas reizes biežāk, salīdzinot ar zemu SF. Līdzīgi dati sastopami, analizējot arteriālās hipertensijas (AH) pacientu SF. Heidlands (*Heidland*) un Štrauers (*Strauer*) 2001. gadā apstiprināja SF negatīvo ietekmi uz artēriju elastīgumu, pirmkārt miegartērijas un krūšu aortas sienu elastīgumu, turklāt vīriešiem risks bija statistiski ticami augstāks nekā sievietēm. Turpmākā ar angiogrāfijām apstiprinātā analīze apliecināja sakarību starp kreisā kambara masas pieaugumu >270 g, vidējo sirds darbības frekvenci >80 x/min un aterosklerotiskās plātnītes plīsumu novērojuma gaitā ( $p=0,02$ ).

## 2.2. Palielinātas sirds darbības frekvences negatīvie efekti

Frekvences regulāciju nodrošina vairāki līmeņi, sākot ar smadzeņu garozu/ zemgarozu, tālāk piedalās gan virsnieres, gan sirds automātisma centri. Ne velti mēdz teikt, ka sirds darbības frekvence ir zināms mūsu organisma stabilitātes rādītājs, respektīvi, palielināta SF ir organisma regulācijas sistēmu defektu indikators.

Ja sirds darbojas lēnāk (**miera stāvoklī** normas robežās: 60 +/- 5 x/min), tā pilnvērtīgāk piepildās, pilnvērtīgāk saraujas, pilnvērtīgāk pilda savu sūkņa funkciju un nodrošina organismu ar skābekli. Un ļoti būtiski ir tas, ka arī pilnvērtīgāk atpūšas.

Kāpēc palielināta SF ir tik nevēlama?

- SF palielinājums saistīts ar kardiovaskulārās mirstības pieaugumu.
- SF pieaugums provocē aterosklerotisko procesu patoģenēzes attīstību (pieaug asinsvadu sienas stress, rodas endotēlija bojājums, pieaug endotēlija caurlaidība).
- Tiek izjaukta autonomās nervu sistēmas līdzsvars.
- SF pieaugums rada miokarda metabolo pārslogu.
- SF pieaugot, mazinās aritmiskais sliekšnis (jau sen zināms, ka 88% kardiovaskulāras nāves gadījumu ir aritmiski).

Sirds darbības frekvences nozīmīgums saistāms galvenokārt ar to, ka tā atspoguļo autonomās NS disbalansu ar simpātiskās NS aktivāciju. Savukārt palielinātu SNS aktivāciju nosaka ģenētiskie faktori un tādi riska faktori kā stress, smēķēšana, pārmērīga kaloriju uzņemšana, mazkustīgs dzīvesveids. SNS aktivāciju veicina arī aptaukošanās, insulīnrezistence, cukura diabēts, depresija, trauksme, sirds mazspēja. Pārmērīga SNS aktivācija akūti var veicināt išēmiju, koronāro spazmu, aterosklerotiskās plātnītes nestabilitāti, hipertensīvās krīzes, kā arī hroniska RAAS aktivācija veicina dislipidēmiju, endotēlija disfunkciju, aterosklerozī, kreisā kambara hipertrofiju, KSS un sirds mazspējas attīstību un progresēšanu.

**Nozīmīgs SF pieaugums ir uzskatāms par būtisku išēmijas noteicējfaktoru. Pacienti ar aterosklerotisko procesu dēļ ierobežotu koronāro asinsriti SF pieaugums palielina sirds slodzi un līdz ar to arī veicina išēmijas attīstību līdz ar iespējamām komplikācijām.**



### 3. Palielināta sirdsdarbības frekvence kā neatkarīgs KVS riska faktors

Palielināta sirdsdarbības frekvence ir līdz šim nepietiekami novērtēts, bet ārkārtīgi būtisks neatkarīgs KVS riska faktors.

#### 3.1. Epidemioloģiskie un retrospektīvie dati

20. gadsimta pēdējās desmitgadēs palielinājās interese par SF saistību ar mirstību pacientiem ar KSS (ar infarktu un bez tā), arteriālo hipertensiju un vecumu. 80. gados ASV veiktie epidemioloģiskie pētījumi apstiprināja saistību starp augstu SF un pēkšņu nāvi vīriešiem, turklāt šī sakarība palika spēkā, arī ņemot vērā citus riska faktoros [15; 33; 25].

Piemēram, tika pierādīts, ka SF palielināšanās par 40 x/min cilvēkiem ar asinsspiedienu virs 140/90 mm Hg izraisa mirstības divkāršošanos. Tomēr šie pētījumi lielu atsaucību neieguva.

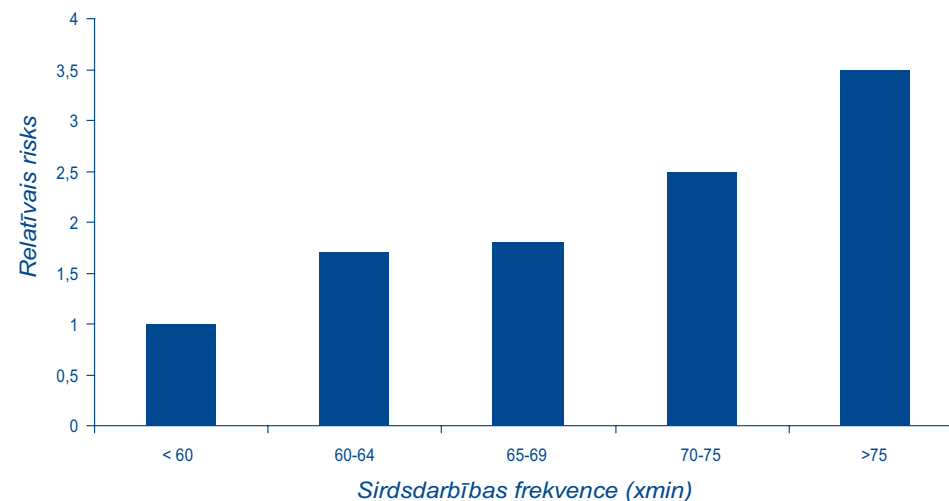
Interese par SF un KVS mirstību ievērojami palielinājās 90. gadu beigās, kad tika atkārtoti analizēti iepriekšējie epidemioloģiskie pētījumi [27] un veikti jauni pētījumi: *Paris Prospective Study* [31], *CASTEL (Cardiovascular Study in the Elderly)* Itālijā [38], *CORDIS (Cardiovascular occupation Risk Factors Detection in Israel Industries study)* [35], pētījumi Francijā [2].

*CARDIA (Coronary Artery Risk Development In Young Adults)* pētījumā tika apstiprināts, ka AS palielinājums par 0,7 mm Hg saistīts ar SF pieaugumu par 10 x/min.

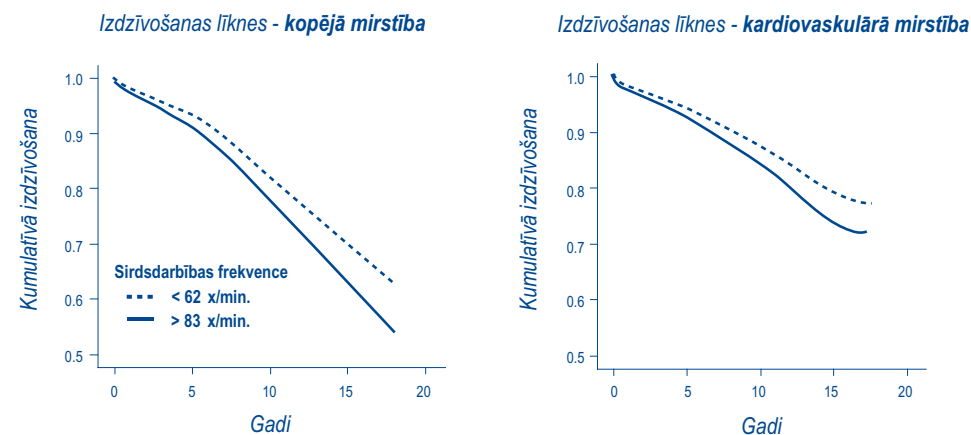
Citā pētījumā [3] noteikts, ka 65–70 gadus vecu vīriešu izredzes sasniegt 85 gadu vecumu, ja SF ir virs 80 x/min, ir par 40% zemākas nekā tiem, kuriem SF nepārsniedza 60 x/min. Sievietēm šādu sakarību nenovēroja.

Daudzie epidemioloģiskie un retrospektīvie dati kopumā skaidri pierāda, ka pastāv apgriezta sakarība starp sirdsdarbības frekvenci miera stāvoklī un citiem kardiovaskulāriem (KV) riska faktoriem, kā arī KV saslimstību un mirstību. Sirdsdarbības frekvences saistību ar KV mirstību novēro visos vecumos un dažādās klīniskās situācijās gan kopējā populācijā (skat. 2. attēlu) [32], gan pacientiem ar KSS (skat. 3. attēlu) [14], hipertensiju [24], pēc miokarda infarkta [49] un citās pacientu grupās, tomēr tā ir mazāk izteikta sievietēm.

### 2. attēls. Sirdsdarbības frekvence kā pēkšņas nāves riska faktors kopējā populācijā



### 3. attēls. Sirdsdarbības frekvence un mirstība pacientiem ar KSS



Diaz A, et al. *Eur Heart J.* 2005;26(10):967-974.

3. attēlā parādīts, ka koronārijiem pacientiem ar sirdsdarbības frekvenci zem 62 x/min ir ievērojami zemāka KV un arī kopējā mirstība salīdzinājumā ar pacientiem,

kam sirdsdarbības frekvence ir virs 83 x/min.

Lai gan sirdsdarbības frekvence korelē ar citiem faktoriem, kā arteriālo hipertensiju, insulīna un lipīdu līmeni, ķermeņa svaru, tomēr pēdējā laikā atzīst, ka sirdsdarbības frekvence miera stāvoklī ir neatkarīgs KVS riska faktors [14; 37]. Eiropas Hipertensijas biedrības *consensus* sapulces pārskatā norādīts, ka sirdsdarbības frekvence ir pat nozīmīgāks KV mirstības riska faktors nekā holesterīns un/vai arteriālā hipertensija [37].

Palielināta sirdsdarbības frekvence miera stāvoklī (>80 x/min) korelē ar artēriju elastības zudumu un iespējamu aterosklerotiskās plātnītes plīsumu [28].

### 3.2. Prospektīvie dati

Lai arī epidemioloģiskie un retrospektīvie dati skaidri norāda uz SF saistību ar KV notikumiem, līdz neselai pagātnei neatbildēts bija jautājums: kāds ir sirdsdarbības frekvences robežlielums, kuru sasniegšana sāk paaugstināt KV risks?

Atbildi uz šo nozīmīgo jautājumu sniedza pētījums *BEAUTIFUL*.

*BEAUTIFUL* ir pirmais prospektīvais pētījums par sirdsdarbības frekvences ietekmi uz KV notikumiem koronārās sirds slimības pacientiem ar kreisā kambara disfunkciju. Tas ir randomizēts, dubultakls placebo kontrolēts paralēlu grupu pētījums, kurā iekļauti 10 917 KSS pacienti ar kreisā kambara izviedes frakciju <40%. Pacienti saņēma ivabradīnu 5 mg, pēc iespējas titrējot līdz 7,5 mg 2 reizes dienā (n=5479), vai placebo (n=5438), nemainot pacientu konvencionālo KSS medikamentu terapiju, kas definēta vadlīnijās. Lielākā daļa pacientu jau sākotnēji saņēma β blokatorus (87%).

Tika konstatēts, ka:

**KSS pacientiem sirdsdarbības frekvence, kas  $\geq 70$  x/min, palielina KV nāves biežumu, hospitalizāciju sirds mazspējas dēļ, fatālu un nefatālu MI, kā arī revaskularizāciju biežumu [20].**

Ja pulss pieaug par 5 sitieniem minūtē, KV nāves risks palielinās par 8% ( $p=0,0005$ ), atkārtota hospitalizācija sirds mazspējas dēļ – par 16% ( $p<0,0001$ ) un atkārtota hospitalizācija miokarda infarkta dēļ – par 7% ( $p=0,052$ ) [20].

Apkopojot daudzu lielu pētījumu datus, var secināt, ka palielināta SF ir saistāma ar kardiovaskulārās mirstības palielināšanos, turklāt neatkarīgi no citiem riska faktoriem – SF palielināšanās tieši saistīta ar kardiovaskulārās un kopējās mirstības riska pieaugumu, un šī saikne ir neatkarīga no citiem klasiskajiem riska faktoriem, kā vecums, dzimums, arteriālais asinsspiediens (AAS), cukura diabēts, lipīdu profils u.tml. SF negatīvā ietekme uz mirstības biežumu novērota gan visā populācijā, gan pacientiem ar hipertensiju, gan gados vecākiem pacientiem, pacientiem pēc miokarda infarkta (MI) un ar koronāro sirds slimību. Ir vairāki iespējamie patofizioloģiskie mehānismi, kuri nosaka un ietekmē šo sakarību.

**Sirdsdarbības frekvence ir nozīmīgs riska faktors ar prognostisku nozīmi, kas jāvērtē ikdienā, kontrolējot pacienta klīnisko stāvokli, un medikamentozī jākorrigē, ja pārsniedz 70 x/min.**



## 4. Sirdsdarbības frekvences kontrole KSS pacientiem Latvijā

Latvijā ir salīdzinoši maz datu par sirdsdarbības frekvenci un tās kontroli pacientiem ar koronāru sirds slimību.

2006.gadā Latvijas Kardiologu biedrība sadarbībā ar *Servier* veica epidemioloģisku novērojumu *REALITY*: "Ambulatoro stenokardijas pacientu un sirds ritma novērojums". Tā mērķis bija raksturot sirdsdarbības frekvenci pacientiem ar stabilu stenokardiju, analizēt izmantoto ārstēšanu, kā arī izprast, vai ārsti sirdsdarbības frekvenci uztver kā stenokardijas pacientu ārstēšanas mērķi.

Pētījumā bija iekļauti 300 pacienti ar ārstētu stabilu stenokardiju. Pacientu vidējais vecums bija  $65,2 \pm 9,2$  gadi, 64% bija vīrieši. 67% pacientu bija ne tikai stabila stenokardija, bet arī hipertensija, 54% – sirds mazspēja, 20% – cukura diabēts un 5%- bronhiāla astma vai HOPS. Vidējā sirdsdarbības frekvence kopējā populācijā bija  $70,3 \pm 11,3$  x/min, bet mērķis, pēc ārstu domām, bija  $60,1 \pm 4,7$  x/min. Kopumā tikai 49% pacientu sirdsdarbības frekvence bija zemāka nekā 70 x/min. 91% pacientu terapijā saņēma  $\beta$  blokatorus.  $\beta$  blokatoru lietošanas biežums neatšķīrās pacientu grupās, kuriem sirdsdarbības frekvence bija  $<70$  x/min vai  $\geq 70$  x/min (48,9% pret 51,1%,  $p=0,685$ ). Vidējā sirdsdarbības frekvence  $\beta$  blokatoru lietotājiem bija līdzīga kā tiem, kas nesaņēma šos preparātus ( $70,4 \pm 11,4$  x/min pret  $68,7 \pm 9,7$  x/min,  $p=0,495$ ). Vidējās  $\beta$  blokatoru dienas devas bija salīdzinoši mazas –  $69,7 \pm 30,1$  mg/d metoprolola vai  $5,3 \pm 2,0$  mg/d bisoprolola. Pacientiem ar normālu sirdsdarbības frekvenci  $<70$  x/min metoprolola deva bija statistiski ticami mazāka nekā pacientiem ar paātrinātu sirdsdarbību –  $61,9 \pm 26,9$  mg pret  $76,7 \pm 31,3$  mg,  $p=0,006$ , vienlaikus bisoprolola devas neatšķīrās –  $5,2 \pm 2,2$  mg pret  $5,4 \pm 1,9$  mg,  $p=0,367$ . Deviņiem pacientiem (3%)  $\beta$  blokatoru lietošana savulaik bija pārtraukta blakusparādību vai nepietiekamas efektivitātes dēļ, bet 33 pacientiem (11%) šo iemeslu dēļ lietotais preparāts nomainīts uz citu  $\beta$  blokatoru.

Galvenie šā pētījuma secinājumi:

**Latvijā sirdsdarbības frekvences kontrole pacientiem ar stabilu stenokardiju netiek pilnībā sasniegta, lai gan  $\beta$  blokatoru lietošanas prevalence ir augsta. Tas skaidrojams gan ar neadekvātām  $\beta$  blokatoru devām, gan ar  $\beta$  blokatoru nepietiekamo efektivitāti atsevišķās pacientu grupās.**

## 5. Sirdsdarbības frekvences noteikšanas metodes un novērtēšana

Sirdsdarbības frekvence (SF) jeb sirds saraušanās biežums vienā minūtē ir pacienta izmeklēšanas laikā viegli nosakāms rādītājs, kas raksturo sirds un asinsvadu sistēmu. To var noteikt, gan palpējot pulsu vai auskultējot sirds toņus, gan izmantojot palīgierīces, piemēram, elektrokardiogrāfu, sirdsdarbības monitorus.

Pulsu var palpēt visās ķermeņa vietās, kur artērijas ir tuvu ādai un zem tām ir cietie audi, piemēram, kauli. Palpāciju veic, ar vidējo un rādītājpirkstu piespiežot artēriju pie kaula. Pulsa noteikšanā nav vēlams izmantot īkšķi, lai pacienta pulsācijas nesajauktu ar savējām. Visbiežāk pulsu nosaka radiālajām artērijām un miegartērijām. Taču to iespējams palpēt arī citām artērijām, piemēram, brahiālajām, cirkšņa u.c.

Līdzīgi kā asinsspiedienu, arī pulsu ietekmē dažādi faktori, piemēram, ķermeņa poza, psihiski stimuli, ārējās vides faktori, mērīšanas veids. Lai gan pulss ir viegli nosakāms rādītājs, tā mērīšanas metodoloģija medicīnas literatūrā bieži netiek aprakstīta vai ieteikumi ir atšķirīgi [37].

**Mūsu darba grupa sirdsdarbības frekvenci miera stāvoklī iesaka mērīt, skaitot pulsu sēdus stāvoklī pēc tam, kad pacients vismaz 5 minūtes ir pasēdējis klusā telpā ar komfortablu gaisa temperatūru. Pulsu skaita 30 sekundes un tad iegūto rādījumu reizina ar divi. Mērījumu atkārto vismaz 2 reizes.**

**KSS slimniekiem sirdsdarbības frekvence miera stāvoklī virs 70 reizēm minūtē ir uzskatāma par palielinātu, jo ir saistīta ar augstāku atkārtotu kardiovaskulāru notikumu risku pacientiem ar koronāru sirds slimību, tāpēc nepieciešams to samazināt.**

## 6. Sirdsdarbības frekvences samazināšana kā līdzeklis KSS ārstēšanas mērķu sasniegšanai

Stabila stenokardija ir visbiežāk sastopamā KSS izpausme, kas ievērojami ietekmē pacientu ikdienas aktivitātes un dzīves kvalitāti. Ar to slimo 2–4% Eiropas iedzīvotāju, bet liela daļa pacientu nesaņem optimālu terapiju, lai gan ir izstrādātas vadlīnijas stabilas stenokardijas ārstēšanai.

Pastāv divi galvenie KSS ārstēšanas mērķi:

- 1) uzlabot prognozi, novēršot kardiovaskulāros notikumus (nāvi un /vai miokarda infarktu);
- 2) uzlabot dzīves kvalitāti, mazinot simptomus [44; 19].

Daudzos pētījumos ir pierādīta paātrinātās sirdsdarbības miera stāvokli nozīme miokarda išēmijas attīstībā un patofizioloģijā (skat. 2. nodaļu).

Pacientiem ar KSS vairākums miokarda išēmijas epizožu izraisa palielinātā sirdsdarbības frekvence, kas rada neatbilstību starp koronāro asins piegādi un miokarda metaboliskām prasībām. KSS pacientiem tahikardija samazina subendokardiālo asins plūsmu, veicina koronāro vazokonstrikciju un samazina miokarda kontrakcijas spējas. Holtera monitorēšanas dati ir pierādījuši, ka visbiežāk miokarda išēmija ar ST segmenta depresiju asociējas ar sirds frekvences palielināšanos. Šie dati korelē ar slodzes testu inducēto miokarda išēmiju. Palielināta sirdsdarbības frekvence izraisa gan izteiktas stenokardijas lēkmes, gan bezsimptomu – “klusu” – išēmiju, kas atzīta par sliktu prognostisku rādītāju KSS pacientiem [30].

Tādējādi,

**samazinot sirdsdarbības frekvenci, iespējams novērst miokarda išēmiju, uzlabojot miokarda perfūziju pargarinātās diastoles laikā, un samazināt miokarda metaboliskās prasības [21].**

Vairāki lieli pētījumi apliecina, ka palielināta sirdsdarbības frekvence saistāma ar kardiovaskulārās mirstības palielināšanos pat neatkarīgi no citiem riska faktoriem [9]. Šis jautājums plašāk apskatīts 3. nodaļā.

Palielināta sirdsdarbības frekvence palielina asinsvadu sienu stresu, veicinot endotēlija disfunkciju un līdz ar to aterosklerozi un aterosklerotiskās plātnītes ruptūru, kas kliniski izpaužas kā akūts koronārs sindroms [13].

Ir arī dati par to, ka:

**samazinot sirdsdarbības frekvenci, samazinās KV notikumu risks.**

25 randomizētu pētījumu (kopumā analizēti dati par 30 904 pacientiem – 21 pētījums ar  $\beta$  blokatoriem un 4 pētījumi ar Ca kanālu blokatoriem) metaanalīze parādīja, ka pacientiem pēc miokarda infarkta novērojama statistiski ticama sakarība starp sirdsdarbības frekvences samazinājumu un KV notikumu redukciju, t.sk. kardiālās nāves ( $p < 0,001$ ), kopējās mirstības ( $p = 0,008$ ), pēkšņas nāves ( $p = 0,015$ ) un atkārtotu nefatālu miokarda infarktu ( $p = 0,024$ ) samazinājumu [12]. SF samazinājums par katrām 10 x/min nodrošināja kardiālās nāves relatīvā riska redukciju par 30% [12].

*BEAUTIFUL* pētījums pierādīja, ka, samazinot sirdsdarbības frekvenci ar ivabradīnu, KSS pacientiem, kam ir kreisā kambara disfunkcija un sirdsdarbības frekvence  $\geq 70$  x/min, statistiski ticami samazinās koronāro notikumu, t. sk. miokarda infarkta un revaskularizāciju, risks (skat. 7.2.2. nodaļu) [22].

No minētā var secināt, ka:

**sirdsdarbības frekvences samazināšana ir viena no iespējam sasniegt abus galvenos KSS ārstēšanas mērķus: uzlabot prognozi un samazināt simptomus.**

## 7. Palielinātas sirdsdarbības frekvences korekcijas iespējas

Sirdsdarbības frekvenci galvenokārt nosaka autonomās NS disbalanss, un to var mazināt ar daudziem nefarmakoloģiskiem pasākumiem, kā arī ar farmakoloģiskiem līdzekļiem.

### 7.1. Nemedikamentozas iespējas samazināt palielinātu sirdsdarbības frekvenci

Ļoti nozīmīgi ir novērtēt, vai SF pieaugumu neveicina kāds konkrēts faktors, kuru var novērst vai koriģēt. No konkrētām patoloģijām jāmin hipovolēmija, anēmija, tireotoksikoze, elpošanas nepietiekamība vai sirds mazspēja, kā arī trauksme, depresija. SF pieaugumu novēro arī aptaukošanās, kalorijām bagāta uztura uzņemšanas, mazkustīga dzīvesveida, smēķēšanas gadījumos. Reizēm SF pieaugumu var saistīt ar bronholītisku līdzekļu, dažu antipsihotisko un narkotisko vielu lietošanu.

Šo faktoru ietekmes mazināšana vai novēršana ir SF mazināšanas būtisks nosacījums.

**Ļoti nozīmīga ir fiziskās aktivitātes palielināšana, īpaši trenējošas fiziskās slodzes palielināšana, kurai ir loma ne tikai autonomās NS līdzsvara normalizēšanā un SF samazināšanā, bet arī daudzveidīgos labvēlīgos metabolos efektos.**

SF mazināšana ir būtiska gan veseliem, gan slimiem cilvēkiem, bet īpaši svarīgi tas ir koronārās sirds slimības (KSS) un sirds mazspējas gadījumā. SF samazināšana mazina miokarda išēmiju un stenokardijas lēkmju biežumu, kā arī uzlabo miokarda funkciju, īpaši diastoli. Jāatceras, ka SF pieaugums korelē ar endotēlija disfunkciju un aterosklerozes attīstības risku.

Vairākumam pacientu ar kardiovaskulāro patoloģiju indicēta SF mazināšana ar farmakoloģiskiem līdzekļiem.

Kā nemedikamentozas metodes, ar kurām var samazināt palielinātu sirdsdarbības frekvenci, var minēt sirds vadīšanas mezglu – sinuatriālā jeb sinusa mezgla vai atrioventrikulārā mezgla – katetablāciju, izmantojot radiofrekvences enerģiju vai aukstumu (kriotehnika). Pacienti ar saglabātu sinusa mezgla funkciju ārkārtīgi reti izmanto atrioventrikulārā mezgla katetablāciju, lai samazinātu kambaru

darbības frekvenci, jo saglabājas ātriju tahisistolija un pieaug sirds mazspējas attīstība pastāvīgas kambaru stimulācijas dēļ. Mūsdienās atrioventrikulārā mezgla ablāciju izmanto permanentas ātriju fibrilācijas frekvences kontrolei, ja tā nav iespējama vai nepietiekami efektīva ar atrioventrikulāro mezglu bloķējošiem medikamentiem (BAB, Ca<sup>+</sup> kanālu blokatori – nedihidropiridīni, digoksīns). Sinusa mezgla apvidus katetablāciju izmanto reti, galvenokārt sinusa mezgla atsācīgu (*re-entry*) tahikardiju ārstēšanā. Retos gadījumos izmanto sinusa mezgla modulācijas (daļējas ablācijas) taktiku, taču literatūrā datu ir maz, efektivitāte ir stabila, taču saistīta ar iespējamu jatrogēnu sinusa mezgla vājuma sindromu jeb paaugstinātu ektopisku elektrisku aktivitāti priekškambaros kā potenciālo aizvietojošo ritma avotu.

### 7.2. Medikamentozas iespējas samazināt palielinātu sirdsdarbības frekvenci

**SF mazināšanai var lietot  $\beta$  adrenoblokatorus (BAB), ivabradīnu, nedihidropiridīna kalcija kanālu blokatorus (verapamilu un diltiazēmu) un sirds mazspējas gadījumā – arī digoksīnu.**

Novērtējot šos līdzekļus pēc to ietekmes uz koronāro asinsvadu tonusu un sirds inotropisko funkciju, var piebilst, ka BAB var pasliktināt miokarda funkciju, ja nav sirds mazspējas. BAB nepiemīt pārlicinošs labvēlīgs efekts uz koronāro asinsvadu tonusu, tie var pastiprināt koronāro vazokonstrikciju vazospastiskās stenokardijas gadījumā, tomēr spēj nedaudz samazināt slodzes izraisīto vazokonstrikciju. Nedihidropiridīna KKB piemīt spēja veicināt koronāro vazodilatāciju un nomākt sirds funkciju, ivabradīnam ir neitrāls efekts uz koronāro asinsvadu tonusu un sirds inotropisko funkciju, bet digoksīnam ir neitrāls efekts uz koronāro asinsvadu tonusu, tomēr piemīt neliels inotropisks efekts tikai sirds mazspējas gadījumā.

#### 7.2.1. $\beta$ blokatori

Vislielākā nozīme SF mazināšanā ir **BAB**. Tiem ir nozīmīga loma SF mazināšanā emocionālā stresa, trauksmes, tireotoksikozes gadījumā, bet īpaši KSS korekcijā. BAB ir daudzveidīgs labvēlīgs efekts uz kardiovaskulārās patoloģijas attīstību, tiem piemīt antihipertensīvs, antiaritmisks, renīnangiotensīna sistēmas aktivāciju mazinošs efekts un  $\beta$  receptoru jutību atjaunojošs efekts sirds mazspējas gadījumā. KSS gadījumā efekta un dozēšanas principa pamatā ir SF samazinošais efekts. Stenokardijas gadījumā miera stāvoklī vēlamā SF ir 55–60 x/min un atsevišķiem pacientiem – pat zem 50 x/min, ja pacients šādu frekvenci panes un neparādās

hipoperfūzijas simptomi. Svarīgi, ka BAB labi ierobežo SF slodzes laikā, un būtu ideāli, ja pacientiem ar stenokardiju SF nepārsniegtu 100 x/min.

Diemžēl, lietojot BAB, jāreķinās ar nozīmīgām blakusparādībām. Četri galvenie BAB blakņu mehānismi saistīti ar:

- 1) gludās muskulatūras spazmu (bronhospazma un aukstas ekstremitātes);
- 2) pastiprinātu efektu uz dažām sirds funkcijām (pārmērīga bradikardija, blokādes, pārmērīgi negatīvs inotropisks efekts);
- 3) centrālās NS efektiem (bezmiegs, depresija);
- 4) nelabvēlīgiem metaboliskiem efektiem (dislipidēmija, pieņemšanās svarā, insulīnrezistences un/vai cukura diabēta veicināšana).

Jāpiemin šo preparātu samērā bieži radītais nogurums, kura rašanās īstais mehānisms līdz galam nav skaidrs.

Blakņu izteiktību nosaka preparāta īpašības, galvenokārt kardioselektivitāte, šķīdība lipīdos un vazodilatējošās īpašības.

BAB blaknes nosaka arī galvenās lietošanas kontrindikācijas: smaga bradikardija, sinusa mezgla vājuma slimība, AV blokāde, bronhiālā astma vai smagas bronhospazmas, aktīva un smaga perifēro artēriju slimība. Relatīva kontrindikācija ir metabolais sindroms.

### 7.2.2. Ivabradīns

Ivabradīns (*Procoralan*) ir pirmais selektīvais un specifiskais  $I_f$  inhibitors. Tas iedarbojas uz sinusa mezgla f kanāliem, selektīvi bloķējot jonu plūsmu, tādējādi samazinot sinusa ritma frekvenci [48; 10].

Ivabradīns nodrošina visas tīra sirds ritma samazinājuma priekšrocības [48; 10; 8]:

- efektīvi samazina sirdsdarbības frekvenci par 10–14 x/min [47]. Šis efekts ir devas atkarīgs;
- antianginālās un antiišēmiskās darbības dēļ ievērojami samazina stenokardijas lēkmju skaitu un uzlabo slodzes panesību;
- atšķirībā no  $\beta$  blokatoriem ivabradīns neizraisa vazokonstrikciju [42], neietekmē sirds kontrakcijas spējas [42], un tam ir labvēlīgāka ietekme uz miokarda relaksāciju (vienādas SF samazināšanas gadījumā ivabradīns pagarina diastoli vairāk nekā  $\beta$  blokators [11]).

Ivabradīna galvenā indikācija ir stabila stenokardija pacientiem ar sinusa ritmu

(arī pacientiem, kas jau lieto  $\beta$  blokatorus).

Ivabradīns indicēts pacientiem, kam ir  $\beta$  blokatoru kontrindikācijas vai nepanesība (piemēram, nespēks). Gadījumos, ja pacients nepanes lielas  $\beta$  blokatoru devas, nelielas šo medikamentu devas var kombinēt ar ivabradīnu.  $\beta$  blokatora un ivabradīna kombinācija apsverama arī nepietiekamas  $\beta$  blokatoru efektivitātes gadījumā.

Stabilas koronārās sirds slimības pacientiem, kam nav sirds mazspējas un nav bijis miokarda infarkts, terapiju var sākt arī ar ivabradīnu, nevis ar beta blokatoriem [50].

Ivabradīnam, salīdzinot ar atenololu, novēro lielāku antiišēmisko efektivitāti [47], un tam nenovēro  $\beta$  blokatoriem raksturīgās blaknes. Ivabradīnam pierādīta arī spēcīga antianginālā efektivitāte pacientiem, kas jau saņem  $\beta$  blokatorus [46].

Ivabradīns, salīdzinot ar amlodipīnu, ne mazāk efektīvi palielina slodzes ilgumu līdz miokarda išēmijas parādīšanās brīdim [40]. Ivabradīnam nav metabolo blakņu, un tas ir efektīvs KSS pacientiem ar cukura diabētu [7]. To labi panes arī bronhiālās astmas pacienti [1].

*BEAUTIFUL* pētījumā ir pierādīta ivabradīna spēja mazināt kardiovaskulāros notikumus pacientiem ar sirdsdarbības frekvenci  $\geq 70$  x/min ar stabilu KSS un kreisā kambara disfunkciju (fatālu un nefatālu miokarda infarktu par 36% un nepieciešamību pēc revaskularizācijas 30% gadījumu). Turklāt ivabradīns ir drošs SF samazinošs līdzeklis, un to labi panes arī kombinācijā ar citām antianginālām un hronisku sirds mazspēju ārstējošām zālēm [22].

Ivabradīns ne tikai samazina koronāro notikumu biežumu stabiliem KSS pacientiem ar KK disfunkciju, bet arī būtiski mazina KV notikumu risku stenokardijas pacientiem [23]. *BEAUTIFUL* pētījuma apakšanalīze stenokardijas pacientiem (n=1507) parādīja ivabradīna spēju statistiski ticami samazināt KV notikumu biežumu. Pētījuma primārais galamērķis (KV nāve + miokarda infarkts + hospitalizācija sirds mazspējas dēļ) tika samazināts par 24% (p=0,05), miokarda infarkta risks – par 42% (p=0,021) visiem stenokardijas pacientiem. Stenokardijas pacientu grupā ar SF  $\geq 70$  x/min miokarda infarkta riska samazinājums salīdzinoši bija vēl būtiskāks – 73% (p=0,002), un nepieciešamība veikt revaskularizāciju samazinājās par 59% (p=0,04).

Līdz šim nav bijuši pierādījumi par neviena cita antianginālā medikamenta spēju mazināt kardiovaskulāros notikumus stenokardijas pacientiem [23].

Dozēšana – sākuma deva ir 5 mg 2 reizes dienā ēšanas laikā, bet vairumam



pacientu pēc 3–4 nedēļām deva jāpalielina līdz 7,5 mg 2 reizes dienā, ja nav panākta pietiekama SF samazināšanās.

Tā kā ivabradīns darbojas tikai sinusa mezglā, tas nav efektīvs priekškambaru mirgošanas gadījumā.

Ivabradīns rekomendēts stabilas stenokardijas pacientiem Eiropas un arī Latvijas Kardiologu biedrības vadlīnijās [19; 45].

### 7.2.3. Nedihidropiridīna tipa Ca kanālu blokatori

**Sirdsdarbību palēninošie kalcija kanālu blokatori** verapamils vai diltiazēms arī mazina SF. Tie ietekmē gan sinusa, gan atrioventrikulārā mezgla uzbudināmību, kā arī nozīmīgi nomāc sirds kontrakcijas.

Kreisā kambara funkcijas nomākšana ir nozīmīgākā blakne, īpaši pacientam ar jau traucētu kambara funkciju.

Pateicoties vazodilatācijai, ievērojami samazinās arī miokarda skābekļa patēriņš. Šos preparātus lieto arteriālās hipertensijas, stenokardijas un supraventrikulāro aritmiju (kambaru frekvences mazināšanai ātriju mirgošanas gadījumā un AV mezgla aritmiju) ārstēšanā. Tos var lietot pēc miokarda infarkta BAB kontrindikāciju gadījumā. Vajadzības gadījumā šos preparātus var lietot SF mazināšanai pacientam ar bronhiālo astmu vai dažos citos gadījumos, ja ir kontrindicēti BAB un nav kambaru funkcijas traucējumi.

### 7.2.4. Digoksīns

**Digoksīnam** piemīt unikāla inotropiska un SF samazinoša funkcija. Sinusa mezgla funkcijas mazināšana un AV mezgla nomākšana galvenokārt saistāma ar parasimpātisko aktivāciju, tomēr zināma loma ir arī simpātiskās NS aktivitātes nomākšanai.

Sinusa mezgla funkcijas mazināšanā digoksīnam ir niecīga loma, galvenā tā lietošanas indikācija ir kambaru frekvences mazināšana ātriju mirgošanas gadījumā, ko saista ar AV vadišanas nomākšanu.

KSS pacientiem ar sinusa ritmu digoksīnu praktiski lieto tikai sirds mazspējas gadījumā. Tā lietošanu ievērojami ierobežo šaurs terapeitiskais diapazons.

## 8. Praktiskas rekomendācijas SF samazinošu līdzekļu izvēlei KSS pacientiem

SF samazinošas terapijas izvēle ir atkarīga no slimnieka koronārās sirds slimības formas un sirds kontraktilās funkcijas.

### KSS slimnieki pēc miokarda infarkta

Vairāki pētījumi un metaanalīzes ir parādījušas  $\beta$  blokatoru spēju samazināt mirstību un atkārtotu infarktu biežumu par 20–25%, lietojot tos ilgstoši pēc miokarda infarkta.  $\beta$  blokatori ir indicēti visiem slimniekiem pēc miokarda infarkta ar ST segmenta elevāciju, ja viņi panes šos medikamentus un nav kontrindikāciju, neatkarīgi no asinsspiediena vai kreisā kambara funkcijas (IA pierādījumu līmenis, EKB STEMI vadlīnijas, 2008) [18].

Nedihidropiridīnu Ca antagonistu lietošana pēc miokarda infarkta ar ST segmenta elevāciju ir piemērota  $\beta$  blokatoru kontrindikāciju gadījumos, tomēr īpaša piesardzība jāievēro slimniekiem ar pazeminātu kreisā kambara funkciju [18]. Šā iemesla dēļ, kā arī salīdzinoši vājā SF samazinošā efekta [51] un biežo blakņu dēļ šīs grupas medikamentus praksē lieto reti.

Metaanalīžu un reģistru dati ir parādījuši, ka  $\beta$  blokatoru ilgstoša terapija var ievērojami samazināt arī nāves risku slimniekiem ar miokarda infarktu bez ST segmenta elevācijas.  $\beta$  blokatori ir indicēti visiem slimniekiem pēc miokarda infarkta bez ST segmenta elevācijas, kuriem ir samazināta kreisā kambara funkcija (IA pierādījumu līmenis, EKB NSTEMI vadlīnijas, 2007). Citiem slimniekiem  $\beta$  blokatori var būt derīgi, bet nav pierādījumu šādas terapijas pārākumam,  $\beta$  blokatorus lietojot ilgstoši [16]. Tomēr 2004. gadā EKB eksperti vienojās, ka visiem slimniekiem pēc miokarda infarkta bez ST segmenta elevācijas jāsaņem  $\beta$  blokatori ilgtermiņa sekundārai profilaksei (pierādījumu līmenis IA) [4].

Nedihidropiridīnu Ca antagonistu terapijas ieguvums, lietojot tos pēc miokarda infarkta bez ST segmenta elevācijas, ir apšaubāms [43]. Ca antagonistu pētījumu metaanalīze nestabilas stenokardijas slimniekiem parāda, ka šīs grupas medikamenti nesamazina ne miokarda infarktu biežumu, ne arī mirstību [29].

KSS slimniekiem pēc miokarda infarkta SF samazināšanu sāk ar  $\beta$  blokatoru. Jāievēro, ka diennakts deva klīniskajos pētījumos metoprololam bija 100–200 mg, bet bisoprololam – 10 mg [26]. Situācija Latvijā liecina par biežu  $\beta$  blokatoru lietošanu subterapeitiskā devā [39]. Mērķa sirdsdarbības frekvence ir  $< 70$  x/min [20].

Ja mērķa SF neizdodas sasniegt ar  $\beta$  blokatoriem, terapijā pievienojams ivabradīns (Procoralan) 5–7,5 mg 2 reizes dienā [46].

### KSS slimnieki ar sirds mazspēju

Trīs randomizēti placebo kontrolēti pētījumi – *CIBIS II* (bisoprolols), *COPERNICUS* (karvedilols) un *MERIT HF* (metoprolols) –, kuros tika randomizēti aptuveni 9000 sirds mazspējas slimnieku, pierādīja  $\beta$  blokatoru spēju samazināt relatīvo mirstības risku šiem slimniekiem par ~34% jau gada laikā. Šos rezultātus apstiprināja arī placebo kontrolētais *SENIORS* pētījums ar nebivololu gados vecākiem ( $>70$  gadi) cilvēkiem, kas parādīja primāro galamērķu (mirstības un hospitalizācijas sirds mazspējas dēļ) relatīvā riska samazināšanos nebivolola grupā par 14%.  $\beta$  blokatori jānozīmē visiem simptomātiskiem sirds mazspējas slimniekiem ar izviedes frakciju  $<40\%$ , ja nav kontrindikāciju un slimnieks šos medikamentus panes.  $\beta$  blokāde uzlabo kambaru funkciju, samazina hospitalizāciju biežumu un uzlabo dzīvildzi. Ja vien iespējams, hospitalizētiem slimniekiem ārstēšana ar  $\beta$  blokatoriem jāsāk pakāpeniski jau pirms izrakstīšanas no slimnīcas (pierādījumu līmenis IA, EKB Sirds mazspējas vadlīnijas, 2008) [17].

KSS slimniekiem ar sirds mazspēju  $\beta$  adrenoreceptoru blokāde ir ārstēšanas stūrakmens. Izvēles medikamenti SF samazināšanai ir metoprolols CR/XL (Betaloc Zok) 12,5–200 mg/dienā, bisoprolols 1,25–10 mg dienā, karvedilols 3,125–25 mg 2 reizes dienā vai nebivolols 1,25–5 (10) mg/dienā, devu pakāpeniski titrējot. Mērķa sirdsdarbības frekvence ir  $< 70$  x/min. [20].

Ja to neizdodas sasniegt ar  $\beta$  blokatoriem, terapijā pievienojams ivabradīns (Procoralan) 5–7,5 mg 2 reizes dienā [46].

### KSS slimnieki ar kreisā kambara disfunkciju un slodzes stenokardiju

*BEAUTIFUL* pētījuma rezultātu apakšgrupas analīze slimniekiem ar slodzes stenokardiju uzrādīja būtisku pētījuma primārā galamērķa (kardiovaskulāra mirstība, hospitalizācija miokarda infarkta vai sirds mazspējas dēļ), miokarda infarkta riska un revaskularizāciju samazinājumu (skat. 7.2.2. nodaļu) [23].

KSS slimniekiem ar kreisā kambara disfunkciju un slodzes stenokardiju, kam sirdsdarbības frekvence miera stāvoklī ir  $>60$  x/min, terapijā pievienojams ivabradīns (Procoralan) 5–7,5 mg 2 reizes dienā.

### KSS slimnieki bez miokarda infarkta anamnēzē

Visi pašreiz pieejamie SF samazinošie līdzekļi ( $\beta$  blokatori, nedihidropiridīnu Ca antagonisti, ivabradīns) uzlabo stabilas koronāras sirds slimības slimnieka simptomus un/vai samazina išēmiju. Neviena no tiem *per se* neuzlabo stabilas koronāras slimības prognozi [19]. Savukārt mērķa sirdsdarbības frekvences  $<70$  x/min sasniegšana šiem slimniekiem samazina kardiovaskulārās nāves risku [20].

Vairāku randomizētu pētījumu metaanalīze sniedz datus, ka vidēji 10–30% slimnieku pārtrauc lietot  $\beta$  blokatorus blakņu dēļ [5]. Lietojot šīs grupas medikamentus, pacienta līdzestība ilgtermiņā ir vāja: pēc 1, 3 un 5 gadiem attiecīgi tikai 78%, 64% un 58% no slimniekiem, kas sākumā lietoja  $\beta$  blokatorus, turpina tos saņemt [26].

Selektīvajam sinusa mezgla  $I_f$  kanālu inhibitoram ivabradīnam (*Procoralan*) ir placebo līdzīga panesība [22]. Ivabradīns ir pārāks par atenololu išēmijas un stenokardijas simptomu novēršanā [47], un tas mazina koronāro sirds slimnieku hospitalizāciju biežumu miokarda infarkta, nestabilas stenokardijas un revaskularizācijas dēļ [22]. Ivabradīna antianginālā efektivitāte pierādīta vairākos pētījumos [50], tostarp mult centru pētījumā, kurā 4 mēnešus tika apsekoti 4954 slimnieki ar stabilu slodzes stenokardiju, pierādīta ivabradīna spēja samazināt stenokardijas lēkmju biežumu no 2,4 līdz 0,4 lēkmēm nedēļā ( $p < 0,0001$ ) un īsas darbības nitrātu patēriņu no 3,3 līdz 0,6 kapsulām nedēļā ( $p < 0,0001$ ) [52].

**Stabila KSS slimnieka (bez miokarda infarkta anamnēzē) SF samazināšanai izvēles medikaments var būt ivabradīns (Procoralan) 5–7,5 mg 2 reizes dienā.**

### KSS slimnieki, kam beta blokatori ir kontrindicēti vai ir to nepanesība

$\beta$  blokatoru kontrindikāciju vai nepanesības gadījumā efektīvas SF samazināšanas nolūkos lietojams ivabradīns.



## Atsauces

1. Babu SK, et al. Absence of respiratory effects with ivabradine in patients with asthma. *Br J Clin Pharmacol*, 2008, 66, 96–101.
2. Benetos A, Rudnichi A, Thomas F. et al. Influence of heart rate on mortality in French population: role of age, gender and blood pressure. *Hypertension*, 1999, 33, 44–52.
3. Benetos A, Thomas F, Bean K et al. Resting heart rate in older people: a predictor of survival to age 85. *J Am Geriatr Soc*, 2003, 51,284–5.
4. Expert consensus document on {beta}-adrenergic receptor blockers: The Task Force on Beta-Blockers of the European Society of Cardiology. Task Force Members J Lopez-Sendo, K Swedberg, J McMurray, J Tamargo, A P Maggioni, H Dargie, M Tendera, F Waagstein, J Kjekshus, P Lechat, C T Pedersen. *Eur Heart J*, 2004, 25, 1341–1362. (Eiropas Kardiologu biedribas Ekspertu Consensus dokuments, 2004.)
5. Beta Blockade after myocardial infarction: systematic review and meta regression analysis. Freemantle et al, *BMJ*, 1999, 318, 1730–1737 (26 June).
6. Boraso A. Why is reduced heart rate beneficial. *Dialogues in Cardiovascular Medicine*, 2001, 6, 19–24.
7. Borer JS. Clinical efficacy and biological tolerability of the I<sub>f</sub> inhibitor ivabradine in diabetic patients with chronic stable angina. *Eur Heart J*. 2006, 27 (suppl). Abstract 329.
8. Borer JS, et al. Antianginal and anti-ischemic effects of ivabradine, an I<sub>f</sub> inhibitor in stable angina. *Circulation*, 2003, 107, 817–823.
9. Braman N. Singh. Heart rate reduction and morbidity and mortality in cardiovascular disorders. Selective & Specific I<sub>f</sub> Inhibition in Cardiovascular Disease. Lippincott Williams & Wilkins, 2003, 95-105.
10. Bucchi A, et al. Current – dependent block of sinoatrial node I<sub>f</sub> channels by ivabradine. *J Gen Physiol*, 2002, 120, 1–13.
11. Colin P, Ghaleh B, Monnet X, et al. Contributions of heart rate and contractility to myocardial oxygen balance during exercise. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2003, 284, H676–H682.
12. 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. *European Heart Journal* (2007), 28, 3012–3019.
13. Custodis F., Baumhakel M., Schlimmer N. et al. Heart rate reduction by ivabradine reduce oxidative stress, improves endothelial function, and prevents atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. *Circulation*, 2008, 117, 2377–2387.
14. Diaz A, et al. Long term prognostic value of resting heart rate in patients with suspected or proven coronary artery disease, *European Heart Journal*, 2005, 26(10), 967–974.
15. Dyer F, Persky V, Stamler J, et al. Heart rate as a prognostic factor for coronary heart disease and mortality findings in three Chicago Epidemiological studies. *Am J Epidemiol*, 1980, 112, 736–49.
16. Eiropas Kardiologu biedribas NSTEMI vadlinijas, 2007.
17. Eiropas Kardiologu biedribas Sirds mazspējas vadlinijas, 2008.
18. Eiropas Kardiologu biedribas STEMI vadlinijas, 2008.
19. ESC Guidelines. Stable angina pectoris. 2006.
20. Fox K., Ford L., Steg PG 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, 372, 817–822.
21. Fox K. Efficacy of Ivabradine in stable angina. Selective & Specific I<sub>f</sub> Inhibition in Cardiovascular Disease. Lippincott Williams & Wilkins, 2003, 77–84.
22. Fox K, 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, 372, 807–816.
23. Fox K, Ford I, Steg PG, Tendera M, Robertson M, Ferrari R; BEAUTIFUL investigators. Relationship between ivabradine treatment and cardiovascular outcomes in patients with stable coronary artery disease and left ventricular systolic function with limiting angina: a subgroup analysis of the randomized, controlled BEAUTIFUL trial. *European Heart Journal* (2009) 30, 2337–2345.
24. Gillman MW et al. Influence of heart rate on mortality among persons with hypertension: the Framingham study. *Am Heart J*. 1993, 125, 1148.
25. Gillmann 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, 1148–54.
26. Gislason GH, et al. Long-term compliance with beta-blockers, angiotensin-converting enzyme inhibitors, and statins after acute myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2006, 27, 1153–1158.

27. Greenland P, Daviglius ML, Dyer AR. Resting heart rate is a risk factor for cardiovascular and noncardiovascular mortality. *Am J Epidemiol* 1999, 149, 853–62.
28. Heidland UE, Strauer BE. Left ventricular muscle mass and elevated heart rate are associated with coronary plaque disruption. *Circulation*, 2001, 104, 1477-1482.
29. Held PH, Yusuf S, Furberg CD. Calcium channel blockers in acute myocardial infarction and unstable angina: an overview. *Br Med J*, 1989, 299, 1187.
30. Jeffrey S. Borer. Heart rate and ischemic heart disease. Heart rate management. Wolters Kluwer health, 2007, 71–84.
31. Jouven X, Desnos M, Guerot C, et al. Predicting sudden death in the population: the Paris Prospective Study. *Circulation* 1999, 99, 1978–83.
32. Jouven X et al. Heart rate profile during exercise as predictor of sudden death *New England Journal of Medicine*, 2005, 352, 1951.
33. Kannel WB, Wilson P, Blair SN. Epidemiological assessment of the role of physical activity and fitness in development of cardiovascular disease. *Am Heart J*, 1985, 109, 876–85.
34. Koster R, Kaehler J, Meinertz T, for the REDUCTION Study Group. Treatment of stable angina pectoris by ivabradine in every day practice: The REDUCTION Study. *Am Heart J*, 2009, 158, e51–e57.
35. Kristal-Bohen E, Silber H, Harari D et al. The association of resting heart rate with cardiovascular, cancer and all-cause mortality: eight year follow-up of 3527 male in Israel employees (the CORDIS Study). *Eur Heart J*, 2000, 21, 116–24.
36. Levine HJ. Rest heart rate and life expectancy, *Journal American Coll Cardiol.*, 1997, 30, 1104–1106.
37. Palatini P, Benetos A, Grassi G, et al. Identification and management of the hypertensive patient with elevated heart rate: statement of a European Society of Hypertension Consensus Meeting. *J Hypertens*, 2006, 24, 603–10.
38. Palatini P, Casiglia E, Julius S et al. High heart rate: a risk factor for cardiovascular death in elderly men. *Arch Int Med*, 1999; 159, 585–92.
39. Reality: Ambulatoro stenokardijas pacientu un siris ritma epidemiologisks novērojums, n-300 (LKB ar Servier atbalstu, 2006).
40. Ruzyllo W, et al. Antiangial efficacy and safety of ivabradine compared with amlodipine in patients with stable effort angina pectoris: a 3-month randomised double-blind, multicentre, noninferiority trial. *Drugs* 2007, 67(3), 393–405.

41. Schmidt-Nielsen K. *Animal Physiology: Adaptation and Environment*. New York: Cambridge University Press, 1975, h 133.
42. Simon L., Ghaleh B, Puybasset L, et al. Coronary abd hemodynamic effects of S16257, a new bradycardic agent, in resting and exercising concious dogs. *J. Pharmacol Exp Ther.*, 1995, 275, 659–666.
43. Smith NK et al, Health outcomes associated with beta-blocker and diltiazem treatment for unstable angina. *J Am Col Cardiol*, 1998, Vol 32, Issue 5, Pages 1305-1311 (1 Nov); Gibson RS et al. Prognostic significance and beneficial effect of diltiazem on the incidence of early recurrent ischemia after non-Q wave MI: results from the Multicenter Diltiazem Reinfarction Study. *Am J Cardiol*, 1987, Aug 1, 60(4), 203–9.
44. Stabila stenokardija. Vadlinijas. Rīga, 2007, 44. lpp.
45. Stabila stenokardija. Vadlinijas. Rīga, 2007, 61. lpp.
46. Tardif JC. Efficacy of the I<sub>f</sub> current inhibitor ivabradine in patients with chronic stable angina receiving β-blocker therapy: a 4 month, randomized, placebo-controlled trial. *Eur Heart J.*, 2009, 30, 540–548.
47. Tardif JC, et. al. Efficacy of ivabradine, a new selective I<sub>f</sub> inhibitor, compared with atenolol in patients with chronic stable angina. *Eur Heart J.*, 2005, 26, 2529–2536.
48. Tardif J-C. Ivabradine: I<sub>f</sub> inhibition in the management of stable angina pectoris and other cardiovascular diseases. *Drugs of Today*, 2008, 44(3), 171–181.
49. Tavazzi L. Heart rate as a therapeutic target in heart failure? *Eur Heart J.*, 2003, 5, G15–G18.
50. Tendera M., Borer J.S., Tardif JC. Efficacy of I<sub>f</sub> inhibition with Ivabradine in different subpopulations with stable angina pectoris. *Cardiology* 2009, 114, 116–125.
51. Vliegen HW, et al. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1991, 18(suppl.19), S55–S60.
52. Сияжков А.Ф. <http://lib.sportedu.ru/GetText.idc?TxtID=159>