

ЧАСТОТА СЕРДЕЧНЫХ СОКРАЩЕНИЙ КАК ФАКТОР РИСКА У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

НИИ кардиологии МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия.

Рассматривается значение частоты сердечных сокращений как независимого фактора риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, приводятся данные о том, что применение антиангинальных препаратов, урежающих ЧСС, улучшает прогноз у больных ИБС.

Ключевые слова: частота сердечных сокращений, ИБС, фактор риска.

The significance of the heart rate (HR) as an independent risk factor of cardiovascular diseases is considered. The data showing that the use of antianginal medical treatment slowing HR improves the prognosis in patients with the coronary heart disease (CHD) are given.

Key words: heart rate, coronary heart disease, risk factor

В последнее время внимание кардиологов стал привлекать показатель, для определения которого не требуется применения какой-либо аппаратуры - частота сердечных сокращений (ЧСС). В трех эпидемиологических исследованиях, охватывающих более 30 тыс. человек, (Framingham Heart Study; National Health Examination Survey Multifactor Primary prevention Trial in Goteborg, Sweden; Chicago Heart Association, Western Electric and Peoples Gas Company epidemiological studies) обнаружено, что ЧСС имеет самостоятельное значение как фактор, влияющий на продолжительность жизни и является независимым фактором риска развития и осложненного течения ИБС и других сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ).

Предсказательная ценность ЧСС не зависит от АД, уровня холестерина (ХС), курения [1-7]. В этих исследованиях риск смерти от всех причин ассоциировался с ЧСС, и резко возрастал у лиц с ЧСС в покое более 84 уд/мин. Летальность среди обследованных с ЧСС от 90 до 99 уд/мин была в три раза выше, чем у лиц с ЧСС менее 60 уд/мин., независимо от пола и этнической принадлежности. При наблюдении в течение 12 лет, проводимом в Гетеборге, наряду с общей смертностью нарастала и летальность от ИБС [7].

В British Regional Heart Study [8] изучалась связь ЧСС в покое и частотой новых коронарных эпизодов у лиц без признаков ИБС к началу исследования в возрасте от 40 до 59 лет. ЧСС 90 уд/мин и выше была значимым независимым предиктором смерти от ИБС, за счет внезапной смерти (ВС). При ЧСС менее 60 уд/мин она была в 5 раз ниже, чем при ЧСС, равной 90 и более уд/мин.

Положительная связь между ЧСС и летальностью была также обнаружена и у лиц с наличием ИБС, но эта связь была выражена меньше, чем при отсутствии ИБС к началу наблюдения. Таким образом, увеличение ЧСС у здоровых повышает возможность ВС, хотя механизм этого не ясен. Возможно, речь может идти о влиянии других факторов - субклиническом снижении сердечного резерва или субклиническом течении заболеваний.

Установлено, что ЧСС является важным прогностическим фактором при артериальной гипертензии

(АГ). Больные АГ - особенно важная группа, так как они составляют около 20% общей популяции и имеют значительно более высокий риск развития ССЗ. В популяционных исследованиях обнаружено, что ЧСС при АГ в среднем выше, чем у нормотоников [9].

Во Фремингемском исследовании общая смертность и летальность от ССЗ у лиц с АГ возрастала почти вдвое при увеличении ЧСС на каждые 40 уд/мин, независимо от дополнительных факторов риска [10]. Повышенная ЧСС оказалась неблагоприятным прогностическим фактором и у пожилых людей. Aronow et al. [11] обнаружили, что возрастание ЧСС на каждые 5 уд/мин повышает риск развития новых коронарных эпизодов (ВС, ИМ) у лиц в возрасте 81 год и более на 14%.

Ограниченная способность к увеличению исходно повышенной ЧСС во время ФН отражала долгосрочный риск у бессимптомных больных [12]. Первыми, кто привлек внимание к ЧСС как особому фактору риска у больных, перенесших инфаркт миокарда (ИМ), были Hjalmarson et al. [13] и Disegni et al [14]. В работах этих авторов, несмотря на различия в составе обследованных лиц и способов анализа, было показано, что ЧСС является мощным прогностическим фактором.

Было обнаружено, что, если в течение 2 часов после поступления в блок исходная ЧСС увеличивалась до 90-100 уд/мин, то летальность возрастала вдвое, а если превышала 100 уд/мин - то втрое. Это было связано с увеличением как госпитальной, так и постгоспитальной летальности. Таким образом, исход ИМ даже в отдаленные сроки (1 год) оказывался значительно хуже у лиц с тахикардией при поступлении в блок интенсивной терапии.

У больных с повышенной ЧСС во время госпитализации и перед выпиской (более 100 уд/мин) летальность возрастала в 4-6 раз по сравнению с теми, у кого ЧСС была менее 70 уд/мин или менее 90 уд/мин. По данным Corie et al. [15], ЧСС, оцениваемая при суточном мониторинге ЭКГ, имеет прогностическое значение даже более высокое, чем фракция изгнания левого желудочка (ЛЖ), которая обычно используется как прогностический индекс.

Известно, что ЧСС может возрасти транзиторно в первые часы ИМ, независимо от его размеров. Постоянная тахикардия в последующие дни является компенсаторным механизмом для увеличения сердечного выброса при уменьшенном ударном объеме из-за значительного поражения миокарда, поэтому неизвестно, связан ли плохой прогноз с сердечной недостаточностью (СН), при которой синусовая тахикардия просто отражает тяжесть нарушений сократительной функции сердечной мышцы при ИМ.

Оценка независимого вклада ЧСС самой по себе в исход заболевания, соотношение между ЧСС и летальностью должно оцениваться с поправкой на тяжесть СН. Действительно, тахикардия наиболее часто наблюдается у больных с дисфункцией левого желудочка. Выраженная СН встречалась в 10 раз чаще, а фракция изгнания в среднем была значительно меньше у больных с тахикардией при поступлении (ЧСС больше или равная 90 уд/мин), чем у лиц, у которых ЧСС при поступлении была меньше 90 уд/мин. [13].

Однако и после стратификации больных в зависимости от наличия, отсутствия и выраженности СН ЧСС оставалась важным предиктором летальности. Если ЧСС при поступлении превышала 90 уд/мин, то у лиц с умеренной СН летальность была в 2-3 раза выше, чем при отсутствии тахикардии (ЧСС менее 70 уд/мин) [16].

Известно, что ЧСС находится под влиянием разнообразных факторов, из которых наиболее важным регулятором является автономная нервная система (АНС). «Собственная» ЧСС у здорового человека после фармакологической блокады пропранололом и атропином обычно выше той, которая существует в базальных условиях [17]. Это свидетельствует о существенном преобладании парасимпатических влияний на синусовый узел (СУ).

Высокая ЧСС в покое может отражать повышенную активность симпатической и сниженную активность парасимпатической нервной системы или оба эти состояния. В экспериментальных работах показано, что эти факторы снижают порог фибрилляции желудочков (ФЖ) [18,19], тогда как вагусная стимуляция и брадикардия увеличивают электрическую стабильность миокарда [20].

Мгновенные значения ЧСС не могут в полной мере отражать изменения симпато-вагусного взаимодействия, так как подвержены большому числу иных влияний. Поэтому для изучения автономной активности используются вариабельность ЧСС или сердечного ритма (ВСР) и чувствительность барорефлекса (ЧБР) [21,22]. В основе метода оценки ВСР лежит представление о том, что симпатические и парасимпатические влияния на сердце в большой мере ответственны за колебания между сокращениями сердца. Оценка ВСР может, таким образом, служить мерой соотношения симпатического и парасимпатического воздействия.

В последние годы появилось все увеличивающееся число работ, показавших, что анализ ВСР является достоверным неинвазивным методом, обеспечивающим адекватную информацию об автономной

регуляции деятельности СУ у здоровых и больных с разной патологией. ВСР рассматривается как показатель вагусного тонуса [22]. Сниженная вариабельность ЧСС рассматривается как маркер патологии и ассоциирует с повышенным риском летального исхода при ИБС [23].

Вариабельность ЧСС может оцениваться во временной и частотной области. При оценке во временной области берутся значения ЧСС, вычисленные в каждый момент времени, или интервалы между последовательными комплексами. Вычисляются средний NN интервал и/или разница между NN интервалами. Стандартное отклонение нормальных NN интервалов (SDNN) отражает все циклические компоненты, ответственные за вариабельность в течение записи.

При прочих равных условиях общая величина вариабельности возрастает при увеличении длительности записи, поэтому в большинстве случаев анализируется 24-часовая запись, хотя существует и второй стандартный метод - оценка по 5-минутной записи [24,25]. Спектральный анализ обеспечивает оценку вариабельности ЧСС как функции частоты. Спектральная плотность мощности оценивается по короткой и длительной записи.

В спектре, полученном при анализе коротких записей (от 2 до 5 минут), различают три главных спектральных компонента: очень низких частот (ОНЧ), низких частот (НЧ) и высоких частот (ВЧ) [24]. Причина такого деления не произвольна, а основана на физиологической интерпретации компонентов, которые могут быть определены в каждом частотном диапазоне. Так, мощность ВЧ компонент, которая отражает амплитуду дыхательной аритмии СУ, в основном, зависит от вагусного влияния, тогда как мощность НЧ компонент, особенно выраженная в нормализованных единицах, отражает главным образом эффект симпатических воздействий.

Соотношение между мощностью НЧ и ВЧ может быть использовано как простой, но эффективный показатель симпато-вагусного взаимодействия на уровне СУ [25]. Уменьшение ВСР статистически сильно связано с увеличением летальности после ИМ. В 1978 была опубликована первая работа, Wolf et al. [26], а в 1987 - данные многоцентрового исследования [27], которые показали, что у больных со значительно сниженной SDNN (<50 ms) при 24-часовой регистрации сердечная летальность достоверно выше, чем у лиц с большими величинами SDNN.

Отрицательное прогностическое значение уменьшенной SDNN не зависело от наличия желудочковых экстрасистол, выраженности дисфункции ЛЖ и функционального класса по Killip во время поступления. У пациентов с уменьшенной ВСР были более короткий интервал R-R и меньшие различия между дневными и ночными значениями ЧСС, чем у лиц с более высокой ВСР. Эти явления рассматривались в последующем как косвенный признак усиленной симпатической и сниженной вагусной модуляции СУ [28].

В последующем отрицательное прогностическое значение уменьшенной ВСР было подтверждено в нескольких исследованиях, включавших больных,

которые получали разную медикаментозную терапию. При этом было показано, что вариабельность сердечного ритма имеет более высокую пресказательную ценность, чем ЧСС в покое [25, 29, 30, 31].

Почти во всех этих работах больные обследовались перед выпиской. Наблюдавшаяся редукция ВСП рассматривалась как отражение преобладания симпатической стимуляции и сниженного вагусного контроля, то есть, было установлено, что автономный дисбаланс оказывало повреждающее действие на электрические свойства миокарда. Сниженная ВСП коррелировала с распространенностью обструктивного поражения коронарных артерий, тяжестью дисфункции ЛЖ и возникновением злокачественных желудочковых аритмий (ЖА) [25,32].

Частота брадикардии количественно оценивается как величина урежения ЧСС в ответ на повышение АД и является показателем способности к рефлекторному увеличению вагусной активности [33]. Возможность сниженной реакции СУ в ответ на нейрогенные стимулы была подтверждена результатами исследования АТРАМ1, в котором ВСП и ЧБР изучались у 1284 больных с 28-дневным ИМ, наблюдавшихся в течение 21 ± 8 мес [34].

Летальность была выше у больных со сниженной ЧБР (<3) и малой величиной стандартного отклонения ЧСС (SDNN) - < 70 мс, то есть при наличии дисбаланса между симпатической и парасимпатической системой: высокой симпатической активностью и сниженной - вагусной. ЧБР и ВРС оказались независимыми прогностическими факторами, так как относительный риск оставался статистически значимым даже при наличии дисфункции ЛЖ и желудочковых экстрасистол.

Сниженный барорефлекс более тесно коррелировал с ВС, чем с общей летальностью. У больных с подавлением и ЧБР, и ВСП летальность была наиболее высокой. При дисфункции ЛЖ летальность существенно повышалась при сочетании со снижением ЧБР. Группу наиболее высокого риска представляли относительно молодые люди, у которых подавление автономных маркеров сочеталось со сниженной фракцией изгнания (ФИ < 35% при ЧБР < 3.0).

Корреляция чувствительности барорефлекса со склонностью к развитию ФЖ после ИМ была показана в эксперименте на собаках при проведении нагрузочного теста через месяц после ИМ: у тех, у кого не было ФЖ наблюдался мощный вагальный и слабый симпатический рефлекс [35]. Таким образом, эпидемиологические исследования и клинические наблюдения позволили установить, что ЧСС - важный и независимый фактор риска сердечно-сосудистой летальности и заболеваемости как в популяции в целом, так и у лиц пожилого возраста, больных АГ и пациентов, перенесших ИМ. Однако являются ли эти соотношения биологически понятными? Как может ЧСС влиять на ССЗ и летальность?

Связано ли прогностическое значение ЧСС с прямым повреждающим влиянием на сердечно-сосудистую систему, или вовлекаются иные факторы, способствующие неблагоприятному прогнозу? Для объяс-

нения связи между высокой ЧСС и увеличением заболеваемости и смертности существует ряд гипотез.

1. Прежде всего, тахикардия может быть просто маркером общего плохого состояния здоровья или плохой физической тренированности, которые в свою очередь могут быть связаны с нарастанием частоты сердечно-сосудистой смертности [16].

2. В некоторых ситуациях увеличенная ЧСС является компенсаторным механизмом, вызываемым гемодинамическими расстройствами. Известно, что ЧСС зависит от состояния левого желудочка и при снижении сократительной способности миокарда увеличивается, однако в покое мало коррелирует с величиной фракции изгнания (ФИ). Вместе с тем в течение суток ЧСС может отражать функцию ЛЖ во время повседневной активности. Возможность длительного измерения ЧСС может объяснить, почему она согласуется с ФИ, которая измеряется в покое в течение короткого времени [15].

3. Высокая ЧСС в покое может быть маркером дисбаланса АНС (подавлением вагусной или возрастанием симпатической активности). Больные со сниженной ЧБР и ВСП, то есть, с признаками симпатической гиперактивности, имеют ограниченные возможности противодействовать симпатической активации путем вагусных механизмов [36].

Точный механизм, ответственный за нарушения сопряжения между нейрогенными влияниями и СУ, остается невыясненным. Экспериментальные исследования показывают, что обструкция магистральной коронарной артерии ассоциирует с активацией симпатическо-симпатического и ваго-симпатического рефлексов [37, 38].

Вероятно, у больных ИМ возникает аномальная механическая стимуляция из-за неоднородности сокращения сегментов ЛЖ, одни из которых некротизированы и не сокращаются, а другие характеризуются гиперкинезом, что может приводить к аномальному усилению стимуляции симпатических афферентных волокон, активация которых в свою очередь усиливает активность эфферентных симпатических и снижает - вагусных волокон [39].

С учетом данных о различии ЧБР и ВСП у больных с разной степенью риска неблагоприятного исхода ИМ, может быть избран рациональный терапевтический подход. У больных с низкой ЧБР и ВСП, у которых риск смерти высок из-за автономного дисбаланса, особенно эффективными могут быть бета-адреноблокаторы из-за их антифибрилляторной роли, независимо от другого влияния на ЧБР и ВСП. Другим способом модуляции автономного тонуса могут быть физические тренировки из-за их способности повышать вагальный тонус и благоприятно влиять на прогноз [40].

4. Тахикардия может прямо понижать порог ФЖ или быть маркером низкого порога фибрилляции у больных ИБС и другими поражениями миокарда, с чем и связывают повышенный риск ВС [1, 2, 41]. Установлено, что многие электрофизиологические свойства КМЦ зависят от ЧСС, и, прежде всего - от длительности потенциала действия и эффектив-

ного рефрактерного периода (ЭРП).

При регистрации потенциала действия пейсмерных клеток выявляется спонтанная диастолическая деполяризация (фаза 4), которая переходит в пороговый потенциал, после чего начинается 1 фаза деполяризации. Частота импульсации зависит от того, сколько времени в период спонтанной диастолической деполяризации требуется, чтобы мембранный потенциал трансформировался от максимальной отрицательной величины до пороговой [43].

Симпатическая стимуляция и катехоламины в качестве первичного механизма увеличивают наклон 4 фазы деполяризации и таким образом уменьшают длительность сердечного цикла [36]. Проводимость в нормальном миокарде остается почти неизменной в широком диапазоне ЧСС, однако, в пораженном сердце наблюдается частотно-зависимое замедление проводимости с наиболее выраженным эффектом при коротких сердечных циклах [44].

Такое замедление проведения регистрируется в зоне ишемии после окклюзии коронарной артерии (КА). Нарастание ЧСС в этих случаях еще больше замедляет проведение импульса, увеличивая вероятность развития функциональной блокады проведения, что часто является шагом к развитию тахикардии по типу re-entry [45]. При предшествующем приеме антиаритмических средств I класса проведение замедляется еще больше.

На фоне тахикардии повышается активность эктопических очагов автоматизма и триггерной активности, обусловленной поздней постдеполяризацией, которая усиливается под влиянием катехоламинов [46]. При учащении сердечного ритма уменьшается эффективность ААП III класса [47]. Таким образом, тахикардия может способствовать развитию желудочковых аритмий (ЖА), хотя у некоторых больных наклонность к ЖА усиливается при брадикардии.

Хорошо известно, что ишемия миокарда располагает к возникновению ФЖ. Блокада воздействия катехоламинов и урежение ЧСС под влиянием бета-адреноблокаторов препятствует повышению активности эктопических очагов автоматизма и триггерной активности, обусловленной поздней постдеполяризацией. Введение бета-адреноблокаторов перед наложением лигатуры на КА в эксперименте предупреждает развитие ФЖ. Аналогичным образом у больных острым ИМ терапия бета-адреноблокаторами в первые 24 часа предупреждает появление ЖА [48].

5. Среди больных ИБС высокая ЧСС увеличивает вероятность ишемических эпизодов за счет повышения потребности миокарда в кислороде и снижения коронарного кровотока. Как известно, ЧСС является одним из важнейших факторов, определяющих потребность миокарда в кислороде, которая повышается при тахикардии [49]. Кроме того, укорочение диастолы приводит к уменьшению времени, в течение которого происходит кровоток в коронарных артериях, что сопровождается ухудшением перфузии миокарда, а при поражении КА - развитием

ишемии миокарда.

Урежение ЧСС может существенно повышать порог ишемии, так как увеличивается длительность кровотока по КА. Во время острого ИМ зона повреждения уменьшается при введении бета-адреноблокаторов, так как, наряду с отрицательным инотропным эффектом этих соединений, потребность миокарда в кислороде уменьшается в значительной мере за счет снижения ЧСС. Так, тимолол при внутривенном введении в первые 4 часа приводил к уменьшению зоны ИМ на 40% [50].

6. ЧСС может быть важным фактором в патогенезе коронарного атеросклероза. Экспериментальные данные подтверждают эту гипотезу. У приматов, получающих атерогенную диету, при одинаковом уровне общего холестерина, АД и массы тела урежение ЧСС путем модификации АВ соединения или при применении пропранолола приводило к меньшему атеросклеротическому поражению сосудов, чем при частом ритме [51, 52].

Было обнаружено, что ЧСС коррелирует с тяжестью коронарного атеросклероза у лиц, перенесших ИМ в молодом возрасте [53]. Распространенность и глубина атеросклеротического поражения при повторном ангиографическом исследовании через 4-7 лет у лиц, перенесших ИМ в возрасте до 45 лет, определялась в зависимости от ЧСС и соотношения липопротеинов низкой и высокой плотности (ЛПНП/ЛПВП). Возрастное ЧСС в покое на 5 уд/мин соответствовало в этом исследовании прогрессированию поражения от 0.21 до 0.27 балла [54].

В исследовании Tromso изучалась связь между ЧСС и содержанием холестерина (ХС) и липопротеинов (ЛП) в плазме более чем у 19 тыс. женщин и мужчин в возрасте 12-59 лет [55]. У лиц обоего пола было обнаружено соответственно возрастанию ЧСС прогрессирующее увеличение зависимого от возраста уровня общего ХС, ХС ЛПНП и ТГ и снижение ЛПВП. ЧСС положительно связана с мужским полом и курением, уменьшенным ростом и сниженной физической активностью.

Авторы исследования предположили, что наблюдаемое соотношение между ЧСС и уровнем липидов может быть следствием атеросклероза и частично зависеть от нейроэндокринных факторов, влияющих на функцию сердечно-сосудистой системы и метаболизм липидов. К возрастанию ЧСС может приводить атеросклеротическое уплотнение артерий, которое приводит к возрастанию скорости распространения пульсовой волны. Из-за неоднородной эластичности и наличия разветвлений артерий формируются отраженные волны.

При ретроградном распространении отраженные волны могут усиливать или гасить волны, распространяющиеся нормальным антероградным путем, вследствие чего увеличивается импеданс (периферическое сопротивление для пульсирующего потока), и возрастает уровень работы, которую сердце должно обеспечить, чтобы продвигать кровь по сосудистой системе. При возрастании ЧСС импеданс и дополнительная работа по преодолению сопротив-

ления уменьшаются [56]. Это может объяснить положительную связь между ЧСС, уровнем ХС и атеросклеротическим поражением артерий.

Точный механизм антиатеросклеротического действия медленной ЧСС не ясен. Антиатерогенный эффект урежения ЧСС при приеме пропранолола в экспериментальном исследовании Kaplan et al. (1987) был независим от влияния концентрации липидов и АД [52]. Авторы полагали, что пропранолол может проявлять антиатерогенное действие, сглаживая гемодинамические и метаболические проявления реакций симпатической НС, испытываемых во время стресса. Кроме того, с урежением ЧСС может изменяться скорость и направление кровотока, что имеет значение для уменьшения гидродинамического удара.

7. Высокая ЧСС повышает риск повреждения атеросклеротической бляшки за счет гидродинамических нарушений, что лежит в основе развития острых коронарных синдромов [57]. Физиологические колебания ЧСС с урежением в ночные часы и значимым учащением ранним утром ассоциируют с параллельным возникновением острых коронарных эпизодов, в том числе и ВС и новых ИМ [58,59].

8. Увеличение ЧСС является одним из предикторов развития артериальной гипертензии [60]. Многие исследования показали, что ЧСС значимо коррелирует с АД и имеется положительная связь между высокой ЧСС и жесткостью сосудов, которая может предрасполагать к развитию сердечно-сосудистых осложнений [61-63].

9. Тахикардия обычна при СН, что связано с повышением симпатической и снижением парасимпатической активности. Возрастающий симпатический тонус является одним из аспектов аномальной нейрогормональной активации, которая играет центральную роль в прогрессировании СН [64]. Степень тахикардии коррелирует с уровнем норадреналина (НА) в плазме крови [65]. В свою очередь уровень циркулирующего НА прямо пропорционален степени дисфункции левого желудочка и является предиктором выживаемости больных с СН [66].

10. В настоящее время получены данные, позволяющие говорить о том, что вообще существует связь между ЧСС и продолжительностью жизни [67]. У млекопитающих эта связь носит характер обратной. Так, у галапагосских черепах, у которых ЧСС не превышает 6 уд/мин, ожидаемая продолжительность жизни составляет 177 лет, в течение которых их сердце выполняет 5.6×10^8 степени сокращений. В то же время крысы, имеющие среднюю ЧСС около 240 уд/мин, живут не более 5 лет, но суммарное количество сердечных сокращений у них приближается к таковому у черепах - 6.3×10^8 [68].

Высказано предположение, что продолжительность жизни предопределена жизненным энергоресурсом клетки (basic energetics of living cell) [67,69]. Поскольку величина ЧСС в одно и то же время является и маркером, и ключевым фактором, определяющим уровень метаболизма индивидуума, не исключается, что ЧСС в покое может сама по себе определять продолжительность жизни.

Уравнение, связывающее ЧСС и продолжительность жизни у других млекопитающих, оказалось мало применимым для человека, у которого средняя ЧСС в покое составляет 60-70 уд/мин, а предполагаемая продолжительность жизни - 80 лет. Трудно оценить, обусловлено ли это социальными или медицинскими факторами [70]. Вместе с тем данные эпидемиологических исследований убедительно показали, что такая связь существует.

11. В настоящее время обнаружено, что ЧСС, по меньшей мере, у крыс, находится под прямым влиянием первичных генетических факторов. У крыс со спонтанной АГ генетический локус в хромосоме 3(HR-SPI) прямо участвует в регуляции ЧСС, но не оказывает влияния на АД. Подобные генетические субстраты могут иметь место и у человека. Таким образом, тенденция к высокой ЧСС и высокой летальности от ССЗ может не иметь причинно-следственной связи, а быть просто эффектом общего генетического субстрата [71].

С точки зрения клиницистов важно знать, изменит ли прогноз больных ИБС урежение ЧСС. Многие соединения обладают способностью урежать ЧСС, однако, лишь часть из них способна улучшать прогноз у лиц с высоким риском. Кроме того, не все соединения с брадиаритмическим эффектом могут быть с безопасностью использованы в сочетании с сопутствующими состояниями, например, обструктивные заболевания легких, сердечная недостаточность.

По данным многоцентровых проспективных исследований, урежение ЧСС при помощи бета-адреноблокаторов и антагонистов кальция, способных замедлять ритм сердца, помогает существенно улучшить прогноз больных ИБС. При применении бета-блокаторов после ИМ достоверно уменьшается частота ВС, сердечно-сосудистая летальность, частота повторных ИМ [72, 73, 74].

Оценка соотношения между урежением ЧСС и снижением летальности при использовании разных бетаблокаторов у 16 500 больных в 11 проспективных исследованиях в 1974 - 1983 гг. обнаружила, что бетаблокаторы снижают ЧСС на 11%, на 17% - летальность, на 18% - частоту нефатальных ИМ, при этом бетаблокаторы с собственной симпатомиметической активностью оказывают достоверно меньший эффект.

Обнаружена почти линейная зависимость между снижением ЧСС и уменьшением летальности: урежение ЧСС на каждые 10 уд/мин уменьшает летальность на 15-20%. Размеры ИМ и летальность достоверно снижались, если ЧСС при лечении бетаблокаторами уменьшалась на 8-10/мин, однако, если исходная ЧСС была меньше 70 уд/мин, урежение ЧСС не ограничивало ни размеры ИМ, ни летальность.

В этих исследованиях ЧСС достоверно коррелировала с размерами ИМ, летальностью и частотой повторных ИМ [72]. При применении бетаблокаторов при наблюдении в сроки 3-84 мес была показана прямая корреляция между урежением ЧСС и летальностью и у лиц пожилого возраста (старше 65 лет), у которых бетаблокаторы снижали летальность после острых коронарных эпизодов на 14% в тече-

ние года наблюдения. Вместе с тем бетаблокаторы назначаются лишь 50% больным, которые являются идеальными кандидатами для их применения [75].

Как известно, физиологические колебания ЧСС с урежением в ночные часы и значимым учащением ранним утром ассоциируют с параллельным возникновением острых коронарных эпизодов, в том числе ВС и новых ИМ [58, 59]. Способность бетаблокаторов сглаживать выраженность циркадных колебаний ЧСС, может быть еще одним из механизмов их благоприятного влияния на прогноз при ИБС [76].

Урежающие ЧСС антагонисты кальция - дилтиазем и верапамил - также продемонстрировали снижение риска смерти, фатального и нефатального ИМ у лиц, перенесших ИМ, без признаков СН и нормальной функцией ЛЖ. Фенилалкиламины помимо основного свойства - блокирования медленных кальциевых каналов и вследствие этого - подавления сократительной активности миокарда и сосудорасширяющего действия, обладают способностью ограничивать эфферентный симпатический выброс катехоламинов, включая опустошение везикул, содержащих КХА и подавление выделения норадреналина, что приводит к ослаблению рефлекторной тахикардии [77].

Верапамил проходит через гематоэнцефалический барьер и обнаруживается в спинномозговой жидкости, что дает основание предполагать, что препарат может обладать центральным действием и влиянием на симпатическую активность. При длительном приеме верапамила отмечено снижение уровня норадреналина [78].

В исследовании DAVIT II [79] 1775 больных получали верапамил или плацебо, начиная со второй недели после ИМ в течение 18 мес. Частота комбинированного показателя исхода (смерть и нефатальный ИМ) уменьшилась на 20%. При отсутствии СН верапамил снижал смертность на 36%, а частота комбинированной конечной точки уменьшалась на 30%.

Дилтиазем, как показано в исследованиях MDRIT [80] и PROTECT [81], уменьшал частоту инфаркта и смертность на 23% у лиц без признаков застоя в легких. Наиболее отчетлив был эффект дилтиазема у лиц с ИМ без Q. У этих больных препарат снижал риск повторного ИМ в течение первых 10 дней на 45% [82].

В противоположность верапамилу и дилтиазему нифедипин короткого действия повышает ЧСС в среднем на 10 уд/мин. У 8140 больных, включенных в исследование SPRINT по влиянию короткодействующего нифедипина на прогноз больных после ИМ, препарат увеличивал летальность на 11% [83]. Сове-

менные дигидропиридины длительного действия не вызывают рефлекторной тахикардии, хотя на некоторое время повышают активность периферического симпатического нерва [84].

У больных с СН IY ф.к. изучалось действие амиодарона в течение 2 лет. Было обнаружено, что амиодарон снижает летальность до 38% у больных с ЧСС более 9 уд/мин, по сравнению с 62,4% при приеме плацебо, но при ЧСС менее 90 уд/мин - не изменял выживаемость [85].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Частота сердечных сокращений - показатель, наиболее часто определяемый в клинической практике, однако в повседневной врачебной деятельности она редко рассматривается как прогностический фактор, особенно как фактор неблагоприятного прогноза, в том числе - риска летального исхода и ВС.

Естественно, данные однократного измерения ЧСС, особенно в состоянии покоя, могут оспариваться как прогностически значимый фактор, так как ЧСС подвержена влиянию разнообразных факторов и не является постоянной величиной. Однако результаты многочисленных эпидемиологических и клинических многоцентровых исследований свидетельствуют о тесной связи ЧСС с прогнозом не только при ИБС, но и при других патологических состояниях, независимо от возраста и пола больных.

В настоящее время имеются достаточно убедительные физиологические обоснования связи между тахикардией и неблагоприятным течением ССЗ. Увеличение ЧСС является не только признаком плохого состояния здоровья или детренированности. Тахикардия сама по себе может приводить к дальнейшему повреждению сердечно-сосудистой системы.

Высокая ЧСС отражает сниженный вагальный тонус и повышенную активность симпатической нервной системы, что увеличивает наклонность к ЖА и внезапной смерти. Доказано улучшение прогноза у больных ИБС при использовании антиангинальных препаратов, урежающих ЧСС - бета-адреноблокаторов, верапамила и дилтиазема, и ухудшение - при применении соединений, приводящих к тахикардии.

Таким образом, несмотря на то, что ЧСС как параметр для выделения групп высокого риска, имеет определенные ограничения, она может использоваться в повседневной врачебной деятельности для выбора врачебной тактики у больных с высоким риском неблагоприятного исхода заболеваний сердечно-сосудистой системы. В этом смысле высокая ЧСС может становиться «терапевтической мишенью».

ЛИТЕРАТУРА.

1. Dyer AR, Persky V, Stamler J et al. Heart rate as a prognostic factor for coronary heart disease and mortality: findings in three Chicago epidemiologic studies. *Am J Epidemiol* 1980;112:736-49
2. Kannel WB, Kannel C, Paffenbarger RS et al. Heart rate and cardiovascular mortality: the Framingham study. *Am Heart J* 1987;113:1489-94
3. Wannamethee G, Shaper AG, Macfarlane PW et al. Risk factors for sudden cardiac death in middle-aged British men. *Circulation* 1995;91:1749-56
4. Kannel W, Wilson P, Blaire S. Epidemiologic assessment of the role of physical activity and fitness in development of cardiovascular disease. *Am Heart J* 1985;109:876-85
5. Goldberg R, Larson M, Levy D. Factors associated with

- survival to 75 years of age in middle-aged men and women: the Framingham study. *Arch Intern Med* 1996;156:505-9
6. Gillum R, Makus D, Feldman J. Pulse rate, coronary heart disease, and death: the NHANES I epidemiologic follow-up study. *Am Heart J* 1991;121:172-7
 7. Wilhelmsen L, Berglund G, Elmfeldt D et al. The multi-factor primary prevention trial in Goteborg, Sweden. *Eur Heart J* 1986;7:279-88
 8. Shaper AG, Wannamethee G, Macfarlane PW, Walker M. Heart rate, ischaemic heart disease, and sudden cardiac death in middle-aged British men. *Br Heart J* 1993;70:49-55
 9. Gillum R. The epidemiology of resting heart rate in a national sample of men and women: associations with hypertension, coronary heart disease, blood pressure, and other cardiovascular risk factors. *Am Heart J* 1988;116:163-74
 10. Gillman M, Kannel W, Belanger A, D'Agostino R. Influence of heart rate on mortality among persons with hypertension: The Framingham study *Am Heart J* 1993;125:1148-54
 11. Aronow W, Ahn C, Mercado A, Epstein S. Association of average heart rate on 24-hour ambulatory electrocardiograms with incidence of new coronary events at 48-month follow-up in 1311 patients (mean age 81 years) with heart disease and sinus rhythm *Am J Cardiol* 1996;78:1175-6
 12. Sandvik L, Erikssen J, Ellestad M et al. Heart rate increase and maximal heart rate during exercise as predictors of cardiovascular mortality: a 16-year follow-up study of 1960 healthy men. *Cor Art Dis* 1995;6:667-79
 13. Hjalmarson A, Giplin EA, Kjekshus J et al. Influence of heart rate on mortality after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1990;65:547-53
 14. Disegni E, Gouldbourt U, Reicher-Reiss H et al. and the SPRINT Study Group. The predictive value of admission heart rate on mortality in patients with acute myocardial infarction. *J Clin Epidemiol* 1995;48:1197-205
 15. Copie X, Hnatkova K, Staunton A et al. Predictive Power of Increased Heart Rate Versus Depressed Left Ventricular Ejection Fraction and Heart Rate Variability for Risk Stratification After Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol* 1996;27: 270-6.
 16. Habib G.B. Reappraisal of heart rate as a risk factor in the general population. *Eur Heart J* 1999(Suppl H) H 2-H 10
 17. Jose AD. The normal range and determinants of the intrinsic heart rate in man. *Cardiovasc Res* 1970;4:167-169
 18. Hjalmarson A. Heart rate and beta-adrenergic mechanisms in acute myocardial infarction. *Basic Res Cardiol* 1990;85:325-33
 19. James R, Arnold J, Allen J et al. The effect of heart rate, myocardial ischemia and vagal stimulation on the threshold for ventricular fibrillation *Circulation* 1977;55:311-17
 20. Kent KM, Smith ER, Redwood DR et al. Electrical stability of acutely ischemic myocardium: influences of heart rate and vagal stimulation. *Circulation* 1973;47:291-8
 21. Lombardi F. Heart rate variability: a contribution to a better understanding of the clinical role of heart rate. *Eur Heart J* 1999; V1(Suppl H): H44-H51
 22. Schwartz PJ. The neural control of heart rate and risk stratification after myocardial infarction. *Eur Heart J* 1999; 1(Suppl H): H33-H43
 23. Haverkamp W, Breithardt G. Heart rate as a target for the prevention of sudden death. *Eur Heart J* 1999;1 (suppl H), H76-H84
 24. Malliani A, Pagani M, Lombardi F, Cerutti S. Cardiovascular neural regulation explored in the frequency domain. *Circulation* 1991;84:1482-92
 25. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart Rate Variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *Circulation* 1996;93:1043-65.
 26. Wolf MM, Varigos GA, Hunt D, Sloman JG. Sinus arrhythmia in acute myocardial infarction. *Med J Aust* 1978;2:52-3
 27. Kleiger RE, Miller JP, Bigger JT, Moss AR. Multicenter Post-Infarction Research group: decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1987; 59:256-62
 28. Bigger JT, Kleiger RE, Fleiss JL et al. and Multicenter Post-Infarction Research group. Components of heart rate variability measured during healing of acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1988;61:208-15
 29. Odemuyiwa O, Malik M, Farrell T et al. Comparison of the predictive characteristics of heart rate variability index and left ventricular ejection fraction for all-case mortality, arrhythmic events and sudden death after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1991;68:434-9
 30. Algra A, Tijssen JGP, Roethlandt JRTC et al. Heart rate variability from 24-hour electrocardiography and the 2-year risk for sudden death. *Circulation* 1993;88:180
 31. Malik M. Analysis of clinical follow-up databases: risk stratification studies and prospective trial design. *PACE* 1997;20:2533-44
 32. Lombardi F. The uncertain significance of reduced heart rate variability after myocardial infarction. *Eur Heart J* 1997;18:1204-6
 33. La Rovere MT, Mortata A, Schwartz PJ. Baroreflex sensitivity. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1995;6:761-74
 34. La Rovere MT, Bigger JT, Marcus FI et al. for ATRAMI (Autonomic Tone and Reflex After Myocardial Infarction) Investigators. Baroreflex sensitivity and heart-rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction. *Lancet* 1998; 351:478-84
 35. Schwartz PJ, Vanoli E, Stramba-Badiale M et al. Autonomic mechanisms and sudden death. New insights from analysis of baroreceptor reflexes in conscious dogs with and without a myocardial infarction. *Circulation* 1988;78:969-79.
 36. Schwartz RJ. The neural control of heart rate and risk stratification after myocardial infarction. *Eur Heart J* 1999, 1 (Suppl H): H33-H43
 37. Schwartz PJ, Pagani M, Lombardi F et al. A cardiocardiac sympathovagal reflex in the cat. *Circ Res* 1973;32:215-20
 38. Lombardi F. Acute myocardial ischaemia, neural reflexes and ventricular arrhythmias. *Eur Heart J* 1986;7:91-7
 39. Lombardi F. Heart rate variability: a contribution to a better understanding of the clinical role of heart rate. *Eur Heart J* 1999; V1(Suppl H): H44-H51
 40. Hill SS Jr, Vanoli E, Adamsom PB et al. Exercise training confers anticipatory protection from sudden death during acute myocardial ischemia. *Circulation* 1994;89:548-52
 41. Gillum RF. Pulse rate, coronary artery disease, and death: the NHANES I Epidemiologic Follow-up Study. *Am Heart J* 1991;121:172-7

42. Dyer AR, Persky V, Stamler J et al. Heart rate as a prognostic factor for coronary heart disease and mortality: findings in three Chicago epidemiologic studies. *Am J Epidemiol* 1980;112:736-49
43. Shattock MJ. The initiation of the heart beat. *Eur Heart J* 1999; 1 (Suppl H): H11-H17
44. Wit AL, Hoffman BF, Cranefield PF. Slow conduction and reentry in the ventricular conduction system. I. Return extrasystoles in canine Purkinje fibers. *Circ Res* 1972;47:44-50
45. Janse MJ, Kleber AG. Electrophysiological changes and ventricular arrhythmias in the early phase of regional myocardial ischemia. *Circ Res* 1981;49:1069-79
46. Кушаковский М.С. Аритмии сердца. -1992, 1999. -Фолиант. -639стр.
47. Haverkamp W, Breithardt G. Heart rate as a target for the prevention of sudden death *Eur Heart J* 1999;1 (suppl H), H76-H84
48. Ryden L, Ariniego R, Arnman K et al. A double-blind trial of metoprolol in acute myocardial infarction. Effects on ventricular tachyarrhythmias. *N Engl J Med* 1983;308:614-18
49. Amsterdam EA, Hughes JL, De Maria AN et al. Indirect assessment of myocardial oxygen consumption in the evaluation of mechanism and therapy of angina pectoris. *Am J Cardiol* 1974;33:737-743
50. International Collaborative Study Group. Reduction in infarct size with the early use of timolol in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1984; 310:9-15
51. Beere P, Glagov S, Zarins C. Retarding effect of lowered heart rate on coronary atherosclerosis. *Science* 1984;226:180-2
52. Kaplan J, Manuck S, Adams M et al. Propranolol inhibits coronary atherosclerosis in behaviorally predisposed monkeys fed an atherogenic diet. *Circulation* 1987;76:1364-72
53. Perski A, Hamsten A, Lindvall K, Theorell T. Heart rate correlates with severity of coronary atherosclerosis in young postinfarction patients. *Am Heart J* 1988;116:1369-73
54. Perski A, Olsson G, Landou C et al. Minimum heart rate and coronary atherosclerosis: independent relations to global severity and rate of progression of angiographic lesion in men with myocardial infarction at a young age. *Am Heart J* 1992;123:609-16
55. Bona KH, Arnesen E. Association between heart rate and atherogenic blood lipid fractions in a population. The Tromso Study. *Circulation* 1992;86:394-405
56. Milnor WR. Pulsative blood flow. *New Engl J Med* 1972;287:27-34
57. Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, Chesebro JH. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes (I). *N Engl J Med* 1992;326:242-50
58. Moser DK, Stevenso WG, Woo MA, Stevenson LW. Timing of sudden death in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1994;24:963-7
59. ISIS-2 collaborative group. (Second International Study of Infarct Survival). Morning peak in the incidence of myocardial infarction: experience in the ISIS-2 trial. *Eur Heart J* 1992;13:594-8
60. Levy RL, White PD, Stroud WD, Hillman CC. Transient tachycardia: prognostic significance alone and in association with transient hypertension. *JAMA* 1945;129:585-8
61. Sa Cunha R, Pannier B, Benetos et al. Association between high heart rate and high arterial rigidity in normotensive and hypertensive subjects. *J Hypertens* 1997; 15: 1423-30
62. Palatini P, Graniero G, Mormino P et al. Relation between physical training and ambulatory blood pressure in stage I hypertensive subjects. Results of the HARVEST Trial. *Circulation* 1994;90:2870-6
63. Julius S, Palatini P, Nesbitt SD. Tachycardia; an important determinant of coronary risk in hypertension. *J Hypertens* 1998; 16 (Suppl 1): S9-15
64. Parcker M. The neurohormonal hypothesis: a theory to explain the mechanism of disease progression in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1992;20:248-54
65. Levine TB, Francis GS, Goldsmith SR et al. Activity of the sympathetic nervous system and renin-angiotensin system assessed by plasma hormone levels and their relation to hemodynamic abnormalities in congestive heart failure *Am J Cardiol* 1982;49:1659-66
66. Cohn JN, Levine TB, Olivari MT et al. Plasma norepinephrine as a guide to prognosis in patients with chronic congestive heart failure. *N Engl J Med* 1984; 311:819-23
67. Levine HJ. Rest heart rate and life expectancy. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:1104-6
68. Spector WS. Handbook of biological data. Philadelphia: WB Saunders, 1956
69. Azbel MY. Universal biological scaling and mortality. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994;91:12453-7
70. Ferrari R, Natta F, Boraso A. Increased heart rate is detrimental: the myocardial metabolic theory. *Eur Heart J* 1999;1 (suppl H), H24-H28
71. Kreutz R, Struk B, Stock P et al. Evidence for primary genetic determination of heart rate regulation. Chromosomal mapping of a genetic locus in rat. *Circulation* 1997; 96:1078-81
72. Kjekshus J. Importance of heart rate in determining beta-blocker efficacy in acute and long-term myocardial infarction intervention trials. *Am J Cardiol* 1986;57:43F-49F
73. The Norwegian Multicenter Study Group. Timolol-induced reduction in mortality and reinfarction in patients surviving acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1981;304:801-7
74. Beta-blocker Heart Attack Trial Research Group. A randomized trial of propranolol in patients with acute myocardial infarction. I. Mortality Results. *JAMA* 1982;247:1707-14
75. Mendelson G, Aronow WS. Underutilization of beta-blockers in older patients with prior myocardial infarction or coronary artery disease in an academic, hospital-based practice. *J Am Geriatr Soc* 1997;45:1360-1
76. Portegies M. et al. Effects of bisoprolol and isosorbide dinitrate on the circadian distribution of myocardial ischemia. *Curr Ther Res* 1995;56:1225-36
77. Stadler P, Leonardi L, Riesen W et al. Cardiovascular effects of verapamil in essential hypertension. *Clin Pharmacol Ther* 1987;42:85-92
78. Kailasam MT, Parmer RJ, Cervenka JH et al. Divergent effects of dihydropyridine and phenylalkylamine calcium antagonist classes on autonomic function in human hypertension. *Hypertension* 1995; 26:143-9
79. The Danish Study Group on Verapamil in Myocardial Infarction. Effect of verapamil on mortality and major events after acute myocardial infarction (The Danish Verapamil Inf-

- arction Trial II - DAVIT II) Am J Cardiol 1990;66: 779-85
80. The Multicenter Diltiazem Postinfarction Trial Research Group. Effect of diltiazem on mortality and reinfarction after myocardial infarction. N Engl J Med 1988;319:385-92
81. Goodman S, Hill C, Bata et al. PROTECT (Prospective Reinfarction Outcomes in the Thrombolytic Era Cardizem CD Trial): a randomized, double-blind clinical trial of diltiazem versus atenolol in secondary prophylaxis post non-Q wave myocardial infarction. Can J Cardiol 1996;12:1183-90
82. Gibson RS, Boden WE, Theroux P et al. and the Diltiazem Reinfarction Study Group. Diltiazem and reinfarction in patients with non-Q-wave myocardial infarction. Results of a double-blind, randomized, multicenter trial. N Engl J Med 1986;315:423-9
83. The Israel SPRINT Study group. Secondary Prevention Reinfarction Israeli nifedipine Trial (SPRINT). A randomized intervention trial of nifedipine in patients with acute myocardial infarction. Eur Heart J 1988;9:345-64
84. Wenzel RR, Allegranza G, Binggeli C et al. Differential activation of cardiac and peripheral sympathetic nervous system by nifedipine: role of cardiac and peripheral sympathetic nervous system by nifedipine: role of pharmacokinetics. J Am Coll Cardiol 1997;29:1607-1614
85. Nul DR, Doval HC, Grancelli HO et al. Heart rate is a marker of amiodaron mortality reduction in severe heart failure. J Am Coll Cardiol 1997;29:1199-205

ЧАСТОТА СЕРДЕЧНЫХ СОКРАЩЕНИЙ КАК ФАКТОР РИСКА У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Э.В.Кулешова

Значение частоты сердечных сокращений (ЧСС) как независимого фактора риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и летального исхода в популяции в целом, а также в группах больных с артериальной гипертензией, лиц старших возрастных групп и пациентов, перенесших инфаркт миокарда, было установлено при проведении большого числа эпидемиологических и многоцентровых клинических исследований. Прогностическое значение у больных после инфаркта миокарда имеет также вариабельность сердечного ритма и чувствительность барорефлекса.

Для объяснения связи между повышенной ЧСС и увеличением сердечно-сосудистой заболеваемости и летальности существует несколько гипотез, которые рассматриваются в настоящем обзоре. Обсуждаются вопросы нейрогенного контроля сердечного ритма, эффекты повышения тонуса симпатической нервной системы, проатерогенное действие увеличенной ЧСС и ее влияние на атеросклеротическую бляшку, теория энергетического резерва клетки.

Приводятся данные о том, что применение антиангинальных препаратов, урежающих ЧСС, улучшает прогноз у больных ИБС. Несмотря на определенные ограничения, ЧСС может использоваться как показатель, на основании которого выделяются группы больных с высоким риском неблагоприятного течения ИБС.

HEART RATE AS A RISK FACTOR IN PATIENTS WITH CORONARY HEART DISEASE

E.V. Kuleshova

Numerous epidemiological and multicenter clinical trials have shown the HR to be an independent risk factor of the development of cardiovascular diseases and the lethality in the general population as well as in the groups of patients with arterial hypertension, elderly persons and patients having myocardial infarction. As for the patients after myocardial infarction, the heart rhythm variability and the baroreflex sensitivity have also a prognostic value.

Several hypotheses explaining the interrelations between the accelerated HR and the increased cardiovascular morbidity and lethality are considered in this review. The problems of neural control of HR, effects of an increased tone of the sympathetic nervous system, atherosclerosis-stimulating action of accelerated HR, its effect on the atheromatous plaque, and the theory of the cellular energetic reserve are discussed.

The data are given that the use of the HR-slowing antianginal medicaments improves the prognosis for patients with CHD. In spite of some limitations, the HR can be used as an index for identifying the patients groups with a high risk of unfavorable progression of CHD.