ВНЕЗАПНАЯ СЕРДЕЧНАЯ СМЕРТЬ: ПРОБЛЕМА СТРАТИФИКАЦИИ РИСКА И ВЫБОРА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Е.В. Филиппов*, С.С. Якушин

Рязанский Государственный Медицинский Университет им. акад. И.П. Павлова
390026, Рязань, ул. Стройкова, д. 96

Внезапная сердечная смерть: проблема стратификации риска и выбора лекарственного препарата
Е.В. Филиппов*, С.С. Якушин
Рязанский Государственный Медицинский Университет им. акад. И.П. Павлова. 390026, Рязань, ул. Стройкова, д. 96

Рассмотрены основные вопросы эпидемиологии и стратификации риска внезапной сердечной смерти (ВСС). Показано, что наиболее эффективным методом профилактики ВСС является имплантация кардиовертера-дефибриллятора. Однако в связи с редким использованием в практике данной технологии основным направлением профилактики в настоящее время является лекарственная терапия. Дан обзор различных лекарственных средств. Показано, что наибольшей доказательной базой и эффективностью среди них обладают бета-блокаторы.
Ключевые слова: внезапная сердечная смерть, бета-блокатор, стратификация риска.
РФК 2011;7(2):212–218

Sudden cardiac death: problem of risk stratification and choice of therapy
E.V. Filippov*, S.S. Yakushin
Ryazan State Medical University. Stroykova st. 96, Ryazan, 390026 Russia

The main issues of sudden cardiac death (SCD) epidemiology and risk stratification were considered. High efficacy SCD prevention with implanted cardioverter-defibrillators is shown. However they are rarely implemented in the real practice. That is why the main current approach to SCD prevention is pharmacotherapy. Overview of various drugs is given. The largest evidence base and proven efficacy have beta-blockers among all available drugs for SCD prevention.
Key words: sudden cardiac death, beta-blocker, risk stratification
Rational Pharmacother. Card. 2011;7(2):212–218

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): dr.philippov@gmail.com

Введение

В настоящее время внезапная сердечная смерть (ВСС) представляет одну из важнейших проблем кардиологии. Один из ведущих специалистов по изучению этой проблемы Bernard Lown писал: «Каждые девяносто секунд в течение суток от кардиологического заболевания внезапно и неожиданно умирает один человек. Внезапная смерть – наиболее катастрофическое проявление болезни сердца – приходит без предупреждения, как тать в ночи. Смерть является первым и последним признаком наличия болезни сердца у 25% жертв. В случаях, когда пациенты страдают сердечными заболеваниями, смерть наступает у 60%» [1].

Под ВСС понимают «естественную смерть от сердечных причин, проявляющуюся внезапной потерей сознания в течение одного часа от момента возникновения острых симптомов заболевания». Необходимо также подчеркнуть, что сведения о предшествующих сердечных заболеваниях могут как присутствовать, так и отсутствовать, однако наступление смерти и время ее развития являются неожиданными [2].

В настоящее время ВСС составляет 15-20% всех случаев ненасильственной смерти среди жителей экономически развитых стран. Распространенность внезапной смерти у мужчин составляет 21%, а у женщин – 14,5% [3]. В Paris Prospective Study I (1999) было показано, что большинство ВСС происходят дома (80%) и только 15% – в общественных местах; 40% смертей развивается без свидетелей [4]. Структура ВСС представлена на рис. 1.

По данным Weisfeldt M.L. и соавт. [6], среди 12 930 ВСС, произошедших вне больницы, 74% случились дома, а 26% – в общественном месте. При этом процент выживших в общественных местах составлял 34% (против 12%, если пациент перенес ВСС дома,

Рис. 1. Структура ВСС (по данным Gabriel Gregoratos, 2002) [5]

Сведения об авторах:
Филиппов Евгений Владимирович *– к.м.н., ассистент кафедры госпитальной терапии РязГМУ*
Якушин Сергей Степанович *– д.м.н., профессор, заведующий той же кафедрой*

p=0,04). Также в этом исследовании было продемонстрировано, что скорая медицинская помощь (СМП) приезжает в течение 7 мин более чем к 75% пациентов. Время приезда СМП свыше 7 мин приводит к уменьшению встречаемости фибрилляции желудочков (ФЖ) и желудочковой тахикардии на 50-60% и, соответственно, к уменьшению смертности. В случаях наличия свидетеля смерти встречаемость желудочковой аритмии увеличивается. Так, у пациентов с развившейся дома ВСС встречаемость ФЖ составила 25% при приезде СМП, 35% – при наличии свидетеля смерти, 36% – в случае применения дефибриллятора. Если ВСС развивалась в общественном месте, ФЖ встречалась значительно чаще и составляла 38%, 60% и 79%, соответственно [6].

Главным этиологическим фактором ВСС является ишемическая болезнь сердца (ИБС), вклад которой в развитие этого грозного осложнения составляет 75-80%. Согласно результатам исследований последних лет, показано, что около 60% случаев ИБС клинически проявляются острым коронарным синдромом, еще в 24% случаев развивается стабильная стенокардия, в остальных 16% – ВСС [7]. Второе место среди причин ВСС занимают дилатационная кардиомиопатия и хроническая сердечная недостаточность (11-14% всех случаев). Вместе эти заболевания дают более 90% всех внезапных смертей в мире. Остальные заболевания вносят значительно меньший вклад в развитие ВСС.

Стратификация риска ВСС

Стратификация риска определяет стратегию профилактики ВСС. В большинстве исследований по ВСС приводятся следующие факторы риска, характерные для ИБС:

1. Табакокурение, по данным Framingham Study, повышает риск ВСС в зависимости от возраста в 2-3 раза. Поэтому прекращение курения – одно из главных условий в профилактике ВСС [8].

2. Чрезмерное употребление алкоголя (более 40 г/сут в пересчете на этанол) также увеличивает относительный риск ВСС в 3 раза, что может быть связано с развитием у пациентов феномена «праздничного сердца» и желудочковых аритмий, что, в свою очередь, приводит к ВСС. По данным Ганелиной И.Е. и соавт., у 46,7% пациентов до 49 лет, умерших внезапно, выявлялся алкоголь в крови [9].

3. Выявлена взаимосвязь гипертонической болезни и сахарного диабета с ВСС. Случаи ВСС увеличивались с развитием у пациентов гипертрофии левого желудочка. Отягощенная наследственность по ВСС также является фактором риска. По данным Paris Prospective Study I, риск ВСС для детей, рожденных от отца и матери, имеющих в анамнезе остановку сердца, составлял 9,44 (рис. 2) [4].

4. Важное влияние на развитие ВСС также оказывают психосоциальные факторы. Показано, что пациенты с низким уровнем образования, неквалифицированные рабочие имеют более высокий риск ВСС. Это, видимо, связано с большим распространением в этой группе традиционных сердечно-сосудистых факторов риска. Тревожно-депрессивные расстройства также повышают риск ВСС за счет активации симпатической нервной системы и развития нарушений вариабельности сердечного ритма (ВСР). В ряде работ было показано, что назначение антидепрессантов этой группе пациентов улучшает показатели ВСР [10].

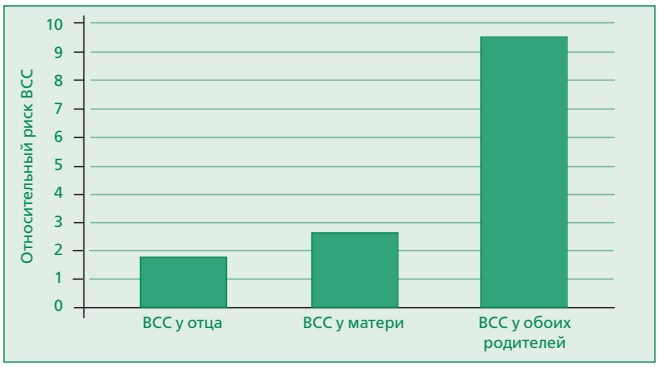

Рис. 2. Наследственный риск ВСС (по данным Paris Prospective Study I, 1999) [4]

5. Низкая физическая активность и частота сердечных сокращений более 70 уд/мин могут ассоциироваться с увеличением риска ВСС. Однако данные по этим факторам риска остаются противоречивыми [10].

Тем не менее, все вышеперечисленные факторы риска имеют низкую предсказательную ценность и не могут использоваться в стратификации ВСС, но влияние на них позволяет снизить риск ВСС.

Поскольку подавляющее большинство пациентов с ВСС имели в анамнезе ИБС и/или хронической сердечной недостаточности (ХСН), то прогнозирование внезапной смерти у этой популяции имеет первоочередное значение. В табл. 1 представлены рекомендации по диагностике и стратификации ВСС у пациентов с ИБС.

По данным исследований Болдуевой С.А., наиболее информативными показателями относительного риска ВСС являются поздние потенциалы желудочков, ФВ левого желудочка, значимые желудочковые аритмии, перенесенный инфаркт миокарда, гипотензия при ортостатических пробах (табл. 2). Предсказательная точность этих факторов составила 99,2%, положительная предсказательная ценность – 78,8% [12].

Профилактика ВСС с помощью имплантируемых устройств

Применение имплантируемых кардиовертеров-дефибрилляторов (ИКД) в профилактике ВСС основано на преимущественно аритмическом механизме развития ВСС (до 90%), когда остановка кровообращения является следствием внезапно развившейся фибрилляции желудочков или ЖТ. Функциональные возможности со-

Табл. 1. Стратификация риска ВСС у пациентов с доказанной ИБС (адаптировано из [10, 11])

Класс рекомендаций	Методы диагностики	Уровень доказательности
I	ЭКГ	A
	Холтеровское мониторирование ЭКГ	A
	Длительная регистрация ЭКГ с помощью имплантируемых устройств	B
	Коронароангиография при полиморфной ЖТ и подозрении на острую ишемию	C
	ЭФИ при подозрении на ЖТ	B
	ЭФИ при тахикардии с широкими комплексами	C
IIa	ЭФИ при ФВ левого желудочка менее 40% и неустойчивой ЖТ	B
	Альтернация зубца Т	A
	МРТ, КТ при неинформативности ЭхоКГ	B
	Коронароангиография у пациентов с ЖТ/ФЖ для исключения значимого поражения артерий	C
IIb	ЭКГ высокого разрешения (поздние потенциалы желудочков)	B
	ВСР	B
	Турбулентность синусового ритма	B
	Барорефлекторная чувствительность	B

ЭФИ – электрофизиологическое исследование, ЖТ – желудочковая тахикардия, ФВ – фракция выброса, КТ – компьютерная томография, МРТ – магнитно-резонансная томография, ВСР – вариабельность сердечного ритма

Табл. 2. Наиболее информативные показатели в стратификации риска ВСС (по [12] в модификации авторов)

Показатель	Относительный риск	95% ДИ	p
Поздние потенциалы желудочков	22,8	3,2-84,5	0,033
ФВ левого желудочка	4,7	1,5-15,4	0,038
Желудочковые аритмии	3,2	1,7-13,7	0,001
Перенесенный инфаркт миокарда	2,6	1,1-4,8	0,043
Гипотензия при ортостатических пробах	1,9	1,1-3,6	0,028

ДИ – доверительный интервал

Табл. 3. Показания и рекомендации для использования ИКД (адаптировано из [13])

Класс рекомендаций		Уровень доказательности
I	ИКД показана выжившим после ВСС вследствие развития желудочковой аритмии, если доказано, что ее причина не носила обратимый характер	A
	ИКД показана пациентам со структурной патологией сердца и спонтанной устойчивой ЖТ	B
	ИКД показана пациентам с дисфункцией ЛЖ (ФВ<35%) и ХСН II-III ФК по NYHA вследствие перенесенного ОИМ (не менее чем 40 дней назад)	A
	ИКД показана пациентам с ДКМП и дисфункцией ЛЖ (ФВ<35%) и ХСН II-III ФК по NYHA	B
	ИКД показана пациентам с дисфункцией ЛЖ (ФВ<30%) и ХСН I ФК по NYHA вследствие перенесенного ОИМ (не менее чем 40 дней назад)	B
	ИКД показана пациентам с неустойчивой ЖТ и с дисфункцией ЛЖ (ФВ<40%) и индуцируемой устойчивой ЖТ или ФЖ при проведении ЭФИ	B
IIa	Имплантацию ИКД можно считать обоснованной для пациентов с рецидивирующими устойчивыми ЖТ вследствие инфаркта миокарда с нормальной функцией ЛЖ	C
	Имплантацию ИКД можно считать обоснованной для пациентов с обмороками неясного генеза, значимой дисфункцией ЛЖ и ДКМП	C
IIb	ИКД может рассматриваться в качестве средства профилактики ВСС у пациентов с неишемическими заболеваниями сердца, дисфункцией ЛЖ (ФВ<35%), имеющих ХСН I ФК по NYHA	C
III	ИКД не показана пациентам, прогнозируемый срок жизни которых не превышает 1 года, даже если они имеют показания, соответствующие классам I, IIa и IIb	C

ДКМП – дилатационная кардиомиопатия, ЛЖ – левый желудочек, NYHA – Нью-Йоркская кардиологическая ассоциация

временных ИКД позволяют прерывать подобные аритмии в подавляющем большинстве случаев. Восстановление синусового ритма происходит с помощью нанесения электрического разряда. Выраженное снижение ВСС и улучшение прогноза у разных категорий пациентов позволило рекомендовать такие устройства к применению в клинической практике. На основании обширной доказательной базы ИКД имеется и высокий класс показаний к их установке (табл. 3). ИКД сегодня следует рассматривать как основное средство первичной и вторичной профилактики ВСС, а также как средство лечения неустранимых желудочковых аритмий.

Несмотря на значительную эффективность ИКД, его применение ограничено высокой стоимостью. Согласно данным EHRA White Book Data, количество имплантаций ИКД в мире не превышало 74 устройств на одну страну. Таким образом, реальным методом профилактики ВСС остается лекарственная терапия [14].

Табл. 4. Влияние бета-блокаторов на профилактику общей смертности и ВСС (адаптировано из [15])

Исследование/препарат	Количество пациентов	Период наблюдения	Конечные точки	p	Снижение относительного риска
CIBIS/бисопролол	641	1,9 года	ОС	0,22	21%
			ВСС	нд	11%
CIBIS II/бисопролол	2647	1,3 года	ОС	<0,0001	32%
			ВСС	0,0011	43%
MERIT-HF/метопролол XL	3991	1 год	ОС	0,00009	32%
			ВСС	0,0002	39%
BEST/буциндолол	2708	2,0 года	ОС	0,10	8%
			ВСС	0,21	11%
CAPRICORN/карведилол	1959	1,3 года	ОС	0,031	22%
			ВСС	0,098	26%
COPERNICUS/карведилол	2289	10,4 мес.	ОС	0,0014	33%
COMET/ карведилол и метопролол	1511	58 мес.	ОС	0,002	14%

ОС – общая смертность, нд – недостоверно, p – уровень достоверности различий

Бета-блокаторы в профилактике ВСС

Профилактика ВСС – это, прежде всего, профилактика ИБС и ХСН. Вероятность смертельного исхода, в том числе и внезапного, будет зависеть от выраженности поражения коронарного русла, нарушения функции левого желудочка, явлений сердечной недостаточности, наличия жизнеугрожающих аритмий. Поэтому стратегическим направлением в профилактике ВСС являются ранняя диагностика заболевания сердца, адекватное лечение данного заболевания и его осложнений. В настоящее время известно, что целый ряд лекарственных препаратов, использующихся в клинической практике, обладает способностью снижать риск ВСС. К таким препаратам относят бета-блокаторы (БАБ), статины, ингибиторы АПФ, ацетилсалициловую кислоту, антагонисты альдостерона и некоторые другие.

Бета-блокаторы являются эффективными препаратами в подавлении желудочковой эктопической активности и снижении риска ВСС у целого ряда пациентов с органической патологией сердца независимо от наличия или отсутствия ХСН. Эта группа препаратов является более безопасной по сравнению с другими антиаритмическими препаратами и может использоваться у подавляющего большинства пациентов с высоким риском ВСС. В среднем БАБ снижают риск смерти, инфаркта миокарда и ВСС на 25% [15].

Механизм действия БАБ включает в себя адренергическую блокаду рецепторов, подавление симпатической активности, влияние на частоту сердечных сокращений и возможное ингибирование рианодиновых рецепторов, ответственных за увеличение концентрации внутриклеточного кальция. Более того, БАБ могут снижать уровень ренина, ангиотензина II и альдостерона, блокируя β_1-адренорецепторы клеток юкстагломерулярного аппарата [16]. Улучшение функции и структуры левого желудочка, связанной с уменьшением его размеров и увеличением фракции выброса, также играет важную роль в профилактике аритмических событий. Все эти эффекты характерны для БАБ без внутренней симпатомиметической активности.

Бета-блокаторы изучаются в рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) с 60-х гг. прошлого века. Большинство РКИ было выполнено еще до внедрения в широкую клиническую практику ангиопластики, стентирования, тромболизиса, аспирина, ингибиторов АПФ и статинов. Однако, основываясь на современных данных, принято считать, что БАБ оказывают свой эффект независимо от того, использовался ли тромболизис, статины и др. [17]. Влияние БАБ на общую смертность и ВСС показано в табл. 4.

Одним из первых исследований, продемонстрировавших снижение смертности у пациентов с ХСН, было РКИ The Metoprolol in Dilated Cardiomyopathy, где было показано, что снижение риска смерти и потребности в трансплантации сердца составило 34% (p=0,058) [18]. Исследование CIBIS проводилось на похожей группе пациентов и показало незначимое снижение смертности у пациентов в группе бисопролола [19]. Однако повторное РКИ CIBIS II с большим количеством пациентов продемонстрировало достоверное снижение общей смертности и ВСС у пациентов с симптомами ХСН и ФВ менее 35% независимо от тяжести и этиологии ХСН [20]. В РКИ MERIT-HF метопролола сукцинат добавлялся к стандартной терапии, что также привело к снижению смертности от ВСС у пациентов с ХСН II-IV ФК и фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) менее 40% [21].

Исследование COMET, которое проводилось у пациентов с ХСН и ФВ ЛЖ менее 35%, сравнивало эффективность карведилола и метопролола тартрата. В исследование были включены 3 029 пациентов, период

наблюдения составил в среднем 1,4 года, и было показано, что снижение смертности в группе карведилола было на 17% больше (33,9% против 39,5%, p=0,0017). Однако при сравнении ЧСС в двух группах больных было установлено, что дозы метопролола в этом РКИ (в среднем 85 мг/сут) были неадекватные. Очевидно, что такие низкие дозы не могли обеспечить хорошую адренергическую блокаду. Дальнейшее наблюдение более 24 месяцев показало значительное увеличение ВСС, что, по мнению авторов, ассоциировалось с отменой БАБ [22].

Следующей вехой в изучении БАБ были исследования у пациентов с тяжелой ХСН (IV ФК и ФВ ЛЖ менее 25%), где также было продемонстрировано уменьшение случаев ВСС (COPERNICUS) при приеме карведилола [23]. В РКИ BEST исследователи тоже предполагали получить снижение смертности у пациентов с застойной ХСН. Однако исследование было остановлено досрочно в связи с неэффективностью буциндолола (недостоверное снижение смертности) [15].

Эффективность селективных БАБ у пациентов с ИБС была показана в 1983 г. в Гетеборгском исследовании. В исследование были включены 1 395 пациентов с острым инфарктом миокарда. Пациентам назначался метопролол 15 мг внутривенно, затем 200 мг/сут перорально. За 90 дней снижение сердечно-сосудистой смертности составило 36% (p<0,03) [24]. Способность селективных БАБ уменьшать риск ВСС у пациентов с острым инфарктом миокарда была продемонстрирована в 1985 г. в похожем исследовании MIAMI (5 778 пациентов). Пациентам с инфарктом миокарда (с симптомами не более 24 ч) после госпитализации внутривенно вводили 15 мг метопролола, затем они продолжали его прием перорально 200 мг/сут. Было продемонстрировано, что риск смерти у пациентов в группе БАБ снижался на 29%. Риск фибрилляции желудочков также снижался в течение 6-15 дн (24 эпизода против 54 эпизодов в группе плацебо) [25].

Целью всех дальнейших исследований было продемонстрировать снижение общей, сердечно-сосудистой и внезапной смертности у пациентов, перенесших инфаркт миокарда. В РКИ Stockholm Metoprolol Study (1985) метопролол давался пациентам в течение 3 лет после перенесенного инфаркта миокарда. Часть пациентов наблюдалась и после завершения исследования. Было показано, что в течение трех лет снижение общей смертности составило 34%, от ИБС – 23%, случаев ВСС на 59% [26]. Huikuri H.V. и соавт. в РКИ MRFIT, включившем 700 пациентов с острым инфарктом миокарда показали, что длительная терапия селективными БАБ (43±15 мес) может приводить к снижению общей смертности и ВСС. Дополнительный анализ исследования выявил, что 95% пациентов в течение 2 лет продолжали принимать БАБ, и за это время количество ВСС было минимальным. Отмена БАБ, по мнению авторов, привела к драматическому увеличению ВСС в последующем [27].

Следующим этапом было изучение эффектов селективных БАБ у пациентов после острого инфаркта миокарда, осложненного систолической дисфункцией левого желудочка. Так, РКИ CAPRICORN продемонстрировало снижение ВСС в среднем на 26% у этой группы пациентов. То же было показано и в ряде других исследований [28,29].

Однако в исследовании MUSTT [30] при оценке эффективности БАБ, антиаритмиков и ИКД у пациентов с ИБС, ФВ ЛЖ менее 40% и нестойкой ЖТ было выявлено, что группа пациентов, находившихся на БАБ, ассоциировалась со снижением общей смертности (50% против 66% у пациентов без БАБ, p=0,0001), однако значимого снижения ВСС достигнуто не было (p=0,2344). Снижение риска аритмических событий также было недостоверно и составило от 12 до 19%. Также при анализе группы с ИКД было установлено, что в группе пациентов, получавших БАБ, смертность составила 23% против 27% в группе без БАБ (p=0,30). Такой результат был связан с небольшим количеством пациентов, что ограничило мощность исследования [30].

Несколько мета-анализов показали, что терапия БАБ ассоциируется со значимым снижением общей смертности и у пациентов с застойной ХСН. В мета-анализе 18 РКИ у пациентов с ХСН было продемонстрировано, что снижение риска смерти составило 32%, а снижение риска смерти и госпитализации – 37%. В другом мета-анализе, включившем уже 31 исследование, в 13 РКИ было показано снижение ВСС на 51%. Было также выявлено положительное влияние данной группы препаратов при длительном наблюдении на пациентов с разными профилями риска. Причем чем выше был риск ВСС, тем более эффективными оказывались БАБ [31-34].

Все это с 2001 г. позволило включить БАБ в рекомендации по первичной и вторичной профилактике ВСС и присвоить им I класс показаний [11].

Среди всех селективных БАБ по их способности влиять на прогноз и ВСС у пациентов с ИБС на первое место в настоящее время выходят метопролол и карведилол. Причем из них самую большую доказательную базу имеет метопролол. Этот препарат обладает липофильными свойствами, что позволяет ему проникать через гематоэнцефалический барьер и поддерживать высокий парасимпатический тонус [16,35]. Также для него характерны и все остальные эффекты селективных БАБ.

Однако после появления новой пеллетной формы метопролола с замедленным высвобождением в виде другой соли (метопролола сукцинат) вопрос, какая из солей метопролола лучше в предотвращении неблагоприятных исходов ИБС (в том числе ВСС), вновь был открыт.

В двух РКИ по оценке эффективности метопролола

Табл. 5. Результаты исследования COMMIT [37]

Конечная точка	Метопролол сукцинат	Плацебо	p
Смерть, повторный инфаркт, остановка сердца	9,5	9,9	>0,1
Все случаи смерти	7,7	7,8	>0,1
Повторный инфаркт	2,0	2,5	0,002
Остановка сердца	5,5	5,8	>0,1
Кардиогенный шок	5,0	3,9	<0,00001

сукцината у пациентов с ХСН II-IV ФК были получены противоречивые данные. Если в MERIT-HF данный БАБ достоверно снижал общую смертность (34%, p=0,00009) и ВСС (41%, p=0,0002), то в исследовании RESOLVD этого продемонстрировано не было [21,36].

Учитывая данные, полученные в исследованиях с метопролола тартратом на пациентах с острым инфарктом миокарда, была сделана попытка показать такую же эффективность и у метопролола сукцината. РКИ COMMIT/CCS-2, куда были включены более 45 000 пациентов, было призвано показать снижение смертности при приеме этого препарата. Однако не было получено значимых различий между группой метопролола и плацебо (табл. 5) [37].

При сравнении влияния метопролола тартрата и сукцината на прогноз пациентов с ИБС было показано, что клиническая эффективность метопролола не зависит от его соли. Они в равной степени снижают смертность, риск ВСС и частоту повторных инфарктов [36].

При сравнении пеллетной формы с контролируемым высвобождением (Эгилок Ретард, Egis) и простой лекарственной формы метопролола тартрата (Эгилок, Egis) выбор должен быть основан на фармакокинетике препаратов. Форма с замедленным (контролируемым) высвобождением (Эгилок Ретард) обеспечивает постепенное увеличение плазменных концентраций свободного метопролола и более высокие концентрации через 24 ч после приема, за счет чего может назначаться один раз в день. Простая лекарственная форма (Эгилок) требует двукратного дозирования в течение сут. Известно, что прием селективных БАБ 24-часового действия приводит к стабильной блокаде кардиотоксических эффектов катехоламинов, чего может не наблюдаться на препаратах 12-часового действия. Однако в ряде исследований была показана сравнимая эффективность как 12-часового, так и 24-часового действия препаратов при условии их правильного приема [36].

Другие лекарственные препараты в профилактике ВСС

Применение ингибиторов АПФ у пациентов после инфаркта миокарда с/без признаков ХСН привело к снижению ВСС до 30-54%. Вторая не менее эффективно уменьшающая частоту ВСС группа препаратов — блокаторы рецепторов альдостерона. Исследование RALES продемонстрировало снижение относительного риска ВСС на 30%. Эти результаты были получены в достаточно большом исследовании, охватившем 6 632 пациентов с дисфункцией левого желудочка, выживших после острого инфаркта миокарда. В этом крупномасштабном рандомизированном исследовании применение блокатора альдостерона эплеренона способствовало снижению смертности от всех причин, которая была первичной конечной точкой исследования (относительный риск 0,85; 95% ДИ 0,75-0,96; p=0,008). Смертность от ВСС при приеме эплеренона также значительно уменьшилась (относительный риск 0,79; 95% ДИ 0,64-0,97; p=0,03). Наконец, по данным нескольких рандомизированных контролируемых клинических исследований, препараты, снижающие концентрацию липидов, могут уменьшить не только общую смертность, но и частоту ВСС у пациентов с ишемией [15].

Антиаритмические препараты (кроме БАБ) не являются, в силу ряда причин, средствами первичной профилактики ВСС (табл. 6), однако их назначение может быть полезно с целью вторичной профилактики, например, у пациентов со значимыми желудочковыми аритмиями. В таких ситуациях выбор среди данной группы препаратов бу-

Табл. 6. Антиаритмические препараты в первичной профилактике ВСС (адаптировано из [39])

Антиаритмик	Количество пациентов	Относительный риск смерти	p
Антагонисты натриевых каналов у пациентов после инфаркта миокарда			
Класс IA	6582	1,19 (0,99-1,44)	0,07
Класс IB	14033	1,06 (0,89-1,26)	0,50
Класс IC	2538	1,31 (0,95-1,79)	0,0006
Флекаинид	1455	3,6 (1,7-8,5)	0,0006
III класс антиаритмиков			
Амиодарон	6500	0,87 (0,78-0,99)	0,03
	-	0,71 (0,59-0,85)	0,0003
Соталол	3121	1,065 (1,15-2,36)	<0,006
	-	1,77 (1,15-2,74)	0,0008
Дофетилид	1518	0,95 (0,81-1,11)	>0,05

ОИМ – острый инфаркт миокарда

дет ограничен только соталолом и амиодароном, причем эффективность амиодарона будет значительно усиливаться при одновременном приеме с БАБ [38].

Заключение

Профилактика ВСС – это, прежде всего, профилактика ИБС и ХСН. В настоящее время существует эффективный метод предотвращения ВСС и улучшения прогноза пациентов, такой как имплантация ИКД. Однако ИКД на современном этапе недоступен многим пациентам с высоким риском, поэтому лекарственная терапия остается главной в лечении этой группы пациентов. Среди всех препаратов БАБ обеспечивают наиболее значимый эффект (снижение риска ВСС составляет в среднем 25% у различных групп пациентов) и имеют наибольшую доказательную базу. Более того, назначение других препаратов к БАБ еще больше снижает риск ВСС. Таким образом, в профилактике ВСС у пациентов с ИБС и ХСН должны использоваться все группы препаратов, обладающие доказанной эффективностью.

Внедрение всех методов профилактики и прогнозирования ВСС привело к тому, что выживаемость пациентов высокого риска выросла. Bernard Lown писал: «Раньше кардиолог редко встречал пациента с желудочковой тахикардией, а теперь это обычное явление. Если раньше больной, как правило, не выживал после двух или трех приступов желудочковой тахикардии, то теперь есть пациенты, которые перенесли сотни таких приступов. Появилась и расширилась целая область аритмологии с инновационными технологиями для диагностики и лечения. Спасено бесчисленное количество жизней. Я поражен, как быстро, будто за день, это все распространилось по всему миру и стало повсюду общепринятым лечением».

Литература

1. Lown B. The lost art of healing. Boston: Houghton Mifflin Company; 1996.
2. Libby P., Bonow R.O., Zipes D.P., Mann D.L. Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine, 8th edition. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2008.
3. de Vreede-Swagemakers J.J., Gorgels A.P., Dubois-Arbouw W.I., et al. Out-of-hospital cardiac arrest in the 1990's: a population-based study in the Maastricht area on incidence, characteristics and survival. J Am Coll Cardiol 1997:30(6):1500-05.
4. Jouven X., Desnos M., Guerot C., Ducimetière P. Predicting sudden death in the population: the Paris Prospective Study I. Circulation 1999;99(15):1978-83.
5. Gregoratos G., Abrams J., Epstein A.E., et al. ACC/AHA/NASPE 2002 Guideline Update for Implantation of Cardiac Pacemakers and Antiarrhythmia Devices: Summary Article: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/NASPE Committee to Update the 1998 Pacemaker Guidelines). Circulation 2002;106:2145-61.
6. Weisfeldt M.L., Everson-Stewart S., Sitlani C. et al. Ventricular Tachyarrhythmias after Cardiac Arrest in Public versus at Home. N Engl J Med 2011;364:313-21.
7. Bokeriya L.A., Bokeriya O.L., Kislitsina O.N. Randomized clinical trials for the prevention of sudden cardiac death: principles and totals. Annaly Aritmologii 2010;2:5-14. Russian (Бокерия Л.А., Бокерия О.Л., Кислицина О.Н. Рандомизированные клинические исследования по профилактике внезапной сердечной смерти: принципы и итоговые показатели. Анналы Аритмологии 2010;2:5-14).
8. Oganov R.G., Shal'nova S.A., Kalinina A.M. Prevention of cardiovascular disease. M.: GEOTAR-Media; 2009. Russian (Оганов Р.Г., Шальнова С.А., Калинина А.М. Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009).
9. Ganelina I.E., Churina S.K. Professional composition of patients with myocardial infarction and sudden death from coronary heart disease aged 49 years. Sovetskaya Meditsina 1986;4:65-70. Russian (Ганелина И.Е., Чурина С.К. Профессиональный состав больных инфарктом миокарда и умерших внезапно от ИБС в возрасте до 49 лет. Советская Медицина 1986;4:65-70).
10. Ardashev A.V., editor. Clinical arrhythmology. Moscow: Medpraktika-M; 2009. Russian (Ардашев А.В., редактор. Клиническая аритмология. М.: Медпрактика-М; 2009).
11. Zipes D.P., Camm A.J., Borggrefe M. et al. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death): Developed in Collaboration With the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. Circulation 2006;114:e385-e484.
12. Boldueva S.A., Shabrov A.V., Leonova I.A. et al. Clinical and psychological factors affecting sudden death risk in myocardial infarction patients. Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika 2007;7:33-37. Russian (Болдуева С.А., Шабров А.В., Леонова И.А. и др. Клинико-психологические факторы, влияющие на риск внезапной смерти у больных, перенесших инфаркт миокарда. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2007;7:59-66).
13. Committee of Experts on SARF. Arrhythmia: Clinical guidelines for the electrophysiologic studies, catheter ablation and the use of implantable antiarrhythmic devices. Moscow: GEOTAR-Media; 2010. Russian (Комитет экспертов ВНОА. Аритмология: Клинические рекомендации по проведению электрофизиологических исследований, катетерной абляции и применению имплантируемых антиаритмических устройств. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2010).
14. Brugada J., Vardas P., Wolpert C. The EHRA White Book 2009. The Current Status of Cardiac Electrophysiology in ESC Member Countries. France: ESC; 2009.
15. Capucci A., editor. Sudden Cardiac Death. Italy: Informa UK Ltd; 2007.
16. Reiken S., Wehrens X.H., Vest J.A. et al. Beta-Blockers Restore Calcium Release Channel Function and Improve Cardiac Muscle Performance in Human Heart Failure. Circulation 2003;107:2459-66.
17. Committee of Experts on SCRF. National guidelines for a rational pharmacotherapy of patients with cardiovascular diseases. M.: 2009. Available on: http://scardio.ru/downloads/c4m0i257/recomendacii.doc. Russian (Комитет экспертов ВНОК. Национальные рекомендации по рациональной фармакотерапии больных сердечно-сосудистыми заболеваниями. М.: 2009. Доступно на: http://scardio.ru/downloads/c4m0i257/ recomendacii.doc).
18. 3-year follow-up of patients randomised in the metoprolol in dilated cardiomyopathy trial. The Metoprolol in Dilated Cardiomyopathy (MDC) Trial Study Group. Lancet 1998;351 (9110):1180-81.
19. CIBIS Investigators and Committees. A randomized trial of β-blockade in heart failure. The cardiac insufficiency bisoprolol study (CIBIS). Circulation 1994;90:1765–73.
20. CIBIS II Investigators and Committees. The cardiac insufficiency bisoprolol study II (CIBIS II): a randomised trial. Lancet 1999;353:9-13.
21. MERIT-HF Study Group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: metoprolol CR/XL randomised intervention trial in congestive heart failure (MERIT HF). Lancet 1999;353:2001-7.
22. Poole-Wilson P.A., Swedberg K., Cleland J.G. et al. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol or Metoprolol European Trial (COMET): randomized controlled trial. Lancet 2003;362(9377):7-13.
23. Wollert K.C., Drexler H. Carvedilol prospective randomized cumulative survival (COPERNICUS) trial: carvedilol as the sun and center of the beta-blocker world? Circulation 2002;106:2164-66.
24. Hjalmarson A., Herlitz J., Holmberg S. et al. The Göteborg metoprolol trial. Effects on mortality and morbidity in acute myocardial infarction. Circulation 1983;67(6Pt2):I26-32.
25. The MIAMI Trial Research Group: Metoprolol in acute myocardial infarction (MIAMI): A randomized placebo-controlled international trial. Eur Heart J 1985;6(3):199-226.
26. Olsson G., Rehnqvist N., Sjögren A. et al. Long-term treatment with metoprolol after myocardial infarction: effect on 3 year mortality and morbidity. J Am Coll Cardiol 1985;5(6):1428-37.
27. Heikki V., Huikuri, Tapanainen J.M. et al. Prediction of sudden cardiac death after myocardial infarction in the beta-blocking era. J Am Coll Cardiol 2003;42:652-58.
28. The CAPRICORN Investigators. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomized trial. Lancet 2001;357:1385-90.
29. Nuttall S.L., Toescu V., Kendall M.J. Beta Blockade after myocardial infarction. Beta blockers have key role in reducing morbidity and mortality after infarction [Letter]. BMJ 2000;320(7234):581.
30. Wyse D.G., Talajic M., Hafley G.E., et al. Singh for the MUSTT Investigators Antiarrhythmic drug therapy in the Multicenter UnSustained Tachycardia Trial (MUSTT): drug testing and as-treated analysis. J Am Coll Cardiol 2001;38:344-51.
31. Lechat P., Packer M., Chalon S. et al. Clinical effects of β-adrenergic blockade in chronic heart failure. A meta-analysis of double-blind, placebo-controlled, randomized trials. Circulation 1998;98:1184-91.
32. Brophy J.M., Joseph L., Rouleau J.L. β-blockers in congestive heart failure. Ann Intern Med 2001;134: 550–60.
33. Lee S., Spencer A. Beta-blockers to reduce mortality in patients with systolic dysfunction: a meta-analysis. J Fam Pract 2001;50:499-504.
34. Cleophas T.J., Zwinderman A.H. Beta-blockers and heart failure: meta-analysis of mortality trials. Int J Clin Pharmacol Ther 2001;39:383-88.
35. Hjalmarson A. Effects of beta blockade on sudden cardiac death during acute myocardial infarction and the postinfarction period. Am J Cardiol 1997;80(9B):35J-39J.
36. Kuleshova E.V. What does provide a clinical efficacy of metoprolol? Rational Pharmacother Card 2010;6(3):370-375. Russian (Кулешова Э.В. Что обеспечивает клиническую эффективность метопролола? РФК 2010;6(3):370-75).
37. COMMIT collaborative group. Addition of clopidogrel to aspirin in 45 852 patients with acute myocardial infarction: randomised, placebo-controlled trial. Lancet 2005;366:1607-21.
38. Bunin Yu.A. The possibilities of antiarrhythmic therapy in primary prevention of death in patients with ventricular arrhythmias. Rational Pharmacother Card 2010;6(6):870-875. Russian (Бунин Ю.А. Возможности антиаритмической терапии в первичной профилактике смерти у больных с желудочковыми аритмиями. РФК 2010;6(6):870-75).
39. Priori S.G., Zipes D.P. Sudden cardiac death. Malden, MA: Blackwell Publishing; 2006.

Поступила 28.03.2011
Принята в печать 28.03.2011