

© О.Л. БОКЕРИЯ, О.Н. КИСЛИЦИНА, 2013
© АННАЛЫ АРИТМОЛОГИИ, 2013

УДК 616.12-008.46:616.12-036.886

СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ И ВНЕЗАПНАЯ СЕРДЕЧНАЯ СМЕРТЬ

Тип статьи: обзор

О.Л. Бокерия, д. м. н., профессор, г. н. с.; О.Н. Кислицина*, к. м. н., н. с.

ФГБУ «Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева»
(директор – академик РАН и РАМН Л.А. Бокерия) РАМН, Москва, Российская Федерация

Внезапная сердечная смерть (ВСС) остается одной из главных причин летальности у пациентов с сердечной недостаточностью и является причиной почти 50 % случаев смерти, происходящей внезапно в данной популяции больных. Частота и причины внезапной смерти варьируют в зависимости от типа болезни сердца и тяжести сердечной недостаточности. Сердечная недостаточность с сохраненной систолической функцией охватывает огромную гетерогенную группу пациентов с врожденными и приобретенными пороками сердца, гипертрофической и рестриктивной кардиомиопатиями, а также включает понятие об эндомикардиальном фиброзе. Низкая фракция левого желудочка, его дилатация, а также высокий уровень натрийуретического пептида в сыворотке крови являются основными из основных предикторов ВСС. Факторы, предрасполагающие к общей летальности или летальности вследствие недостаточности сократительной функции сердца, необязательно связаны с повышением риска внезапной смерти. Изменяющаяся тактика лечения ХСН также затрудняет разработку простого прогностического алгоритма. Бета-адреноблокаторы, например, оказывают более существенное влияние на ремоделирование миокарда, чем на толерантность к физической нагрузке, поэтому роль этих независимых предикторов может различаться у больных в зависимости от присутствия в схеме терапии этой группы препаратов. Существует множество методов медикаментозной терапии у пациентов с сердечной недостаточностью, позволяющей сократить риск ВСС. Главным достижением последних 20 лет является возможность медикаментозно сдерживать хроническую гиперактивность нейрогормонов, способствуя тем самым замедлению развития изменений в органах-мишенях, и предотвращать прогрессирование сердечной недостаточности, притупление электрического ремоделирования, препятствуя, таким образом, развитию аритмий. В настоящее время имплантируемые кардиовертеры-дефибрилляторы являются наиболее эффективной защитой от внезапной аритмической смерти у пациентов с сердечной недостаточностью и приводят к снижению общей летальности в этой группе больных. Функциональный класс сердечной недостаточности, а также этиология заболевания являются основными моментами в решении вопроса об имплантации кардиовертера-дефибриллятора. Многие рандомизированные исследования показали, что имплантация кардиовертера-дефибриллятора явно превосходила по всем параметрам обычную антиаритмическую терапию в снижении не только ВСС частоты, но и, что еще более важно, летальности от всех других причин.

Технология методов продолжает активно развиваться и совершенствоваться, что повышает эффективность лечения и снижает количество осложнений, а также риски ВСС. Безусловно, область исследований, посвященных вопросу профилактики внезапной сердечной смерти, остается наиболее актуальной в современной кардиологии. Продолжаются клинические исследования, которые позволят оптимизировать методы и ответить на оставшиеся вопросы.

Ключевые слова: внезапная сердечная смерть; хроническая сердечная недостаточность; желудочковая тахикардия; имплантируемые кардиовертеры-дефибрилляторы.

Sudden cardiac death remains a major cause of mortality in patients with heart failure, and accounts for almost 50% of all sudden deaths occurring in this patient population. The rate and causes of sudden death depend on the type of heart disease and the severity of heart failure. Heart failure with preserved systolic function covers a huge heterogeneous group of patients with congenital and acquired heart disease, hypertrophic and restrictive cardiomyopathy, and also includes the concept of endomyocardial fibrosis. Low ejection fraction of the left ventricle, its dilatation, as well as high blood level of NT-proBNP are the main predictors of SCD. Factors predisposing to the overall mortality or death rates due to insufficient contractile function of the heart are not necessarily related to an increased risk of sudden death. Changing management of heart failure also complicates the design of a simple prediction algorithm. Beta-blockers, for example, have a more significant impact on myocardial remodeling than on exercise tolerance, so the role of the independent predictors of patients may vary depending on the presence of the therapeutic regimen in this group of drugs. There are

* Кислицина Ольга Николаевна, кандидат мед. наук, научный сотрудник.

Тел.: 8 (926) 781-66-11, e-mail: olik22@list.ru

Почтовый адрес: 121552, Москва, Рублевское шоссе, д. 135, НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН, ОХЛИП.

lots of drugs that can reduce the risk of sudden cardiac death in patients with heart failure. The main achievement of the past 20 years is the ability to inhibit the chronic hyperactivity of neurohormones by medications thus slowing down the development of changes in target organs, preventing the progression of heart failure, and to reduce electrical remodeling, thus preventing arrhythmias. Nowadays implantation of cardioverter-defibrillators is the most effective approach to prevent SCD and results in reduction in total mortality in patients with heart failure. The functional class of heart failure, as well as the etiology of the disease are the main points in deciding whether to implant a cardioverter-defibrillator. Many randomized trials showed that ICD therapy was associated with reduction in mortality not only from SCD but also from all other causes compared to traditional antiarrhythmic drugs.

Evolving technology increases the effectiveness of treatment and reduces the number of complications and the risk of SCD. The research area devoted to the prevention of sudden cardiac death is certainly the most relevant in the modern cardiology. Ongoing clinical studies will optimize methods and solve present problems.

Key words: heart failure; sudden cardiac death; ventricular tachycardia; implantable cardioverter-defibrillator (ICD).

Введение

Внезапная сердечная смерть (ВСС) остается одной из главных причин летальности у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и на ее долю приходится почти 50 % случаев смерти, происходящей в данной популяции больных. Термин ХСН включает в себя широкий спектр сердечных заболеваний, характеризующихся системными расстройствами, первично обусловленными нарушениями функций сердца, приводящими к серии гемодинамических, нервных и гормональных приспособлений, направленных на улучшение механического состояния сердца [1, 2]. Частота и причины ВСС варьируют в зависимости от типа болезни сердца и ХСН.

К большим факторам риска ВСС относятся: остановка сердца (фибрилляция желудочков); спонтанная устойчивая ЖТ; семейный анамнез ВСС; необъяснимые обмороки; толщина стенки ЛЖ более 30 мм; патологическое изменение АД в ответ на физическую нагрузку; неустойчивые ЖТ по данным суточного мониторирования ЭКГ. Малые факторы риска: фибрилляция предсердий; ишемия миокарда; обструкция выходного тракта ЛЖ; мутации высокой степени риска; интенсивные занятия соревновательными видами спорта.

Внезапная сердечная смерть при хронической сердечной недостаточности (ХСН) с низкой фракцией левого желудочка

Расчетные данные, составленные с учетом коэффициентов, полученных в ходе эпидемиологических исследований в США и странах Европы, свидетельствуют о широком диапазоне возможной частоты ВСС в России — от 141 до 460 тыс. человек в год. Однако более реальными представляются значения 200–250 тыс. человек в год. Внезапная сердечная смерть носит пре-

имущественно аритмогенный характер. Механизмами, лежащими в основе развития ВСС, в подавляющем большинстве случаев являются фибрилляция желудочков (ФЖ) и желудочковая тахикардия (ЖТ), что составляет около 90 % от общего числа существующих механизмов. В основе возникновения ФЖ лежат множественные очаги риентри в миокарде с постоянно меняющимися путями. Это обусловлено неоднородностью электрофизиологического состояния миокарда, когда его отдельные участки одновременно находятся в разных временных периодах деполяризации [3].

Основной нозологической причиной ВСС является ИБС (80–85 %), причем более 65 % случаев связаны с остро возникшими нарушениями коронарного кровообращения, от 5 до 10 % занимает дилатационная кардиомиопатия и 5–10 % — другие заболевания сердца [4]. Анализ ряда исследований показывает что общая летальность при симптоматичной ХСН варьирует в пределах 20–30 % больных за 2–2,5 года, где ВСС достигает 50 % и более от общей летальности, причем доля ВСС будет снижаться в группах пациентов с тяжелой формой ХСН (сердечная недостаточность (СН) III и IV функционального класса (ФК) по NYHA) [5]. У пациентов с мало-выраженной ХСН (СН I–II ФК по NYHA) риск ВСС колеблется от 2 до 6 % в год, у пациентов с более тяжелой СН (III–IV ФК) риск возрастает от 5 до 12 % в год (рис. 1).

У пациентов с терминальной ХСН и с наличием имплантированного искусственного левого желудочка (ЛЖ), ожидающих трансплантацию сердца, риск возникновения ВСС составляет от 10 до 29 % в год [6, 7]. Низкая фракция левого желудочка (ФВ ЛЖ), его дилатация, а также высокий уровень натрийуретического пептида (BNP) в сыворотке крови являются основными предикторами ВСС [8]. Содержание BNP в плазме крови, помимо ХСН, повышается при

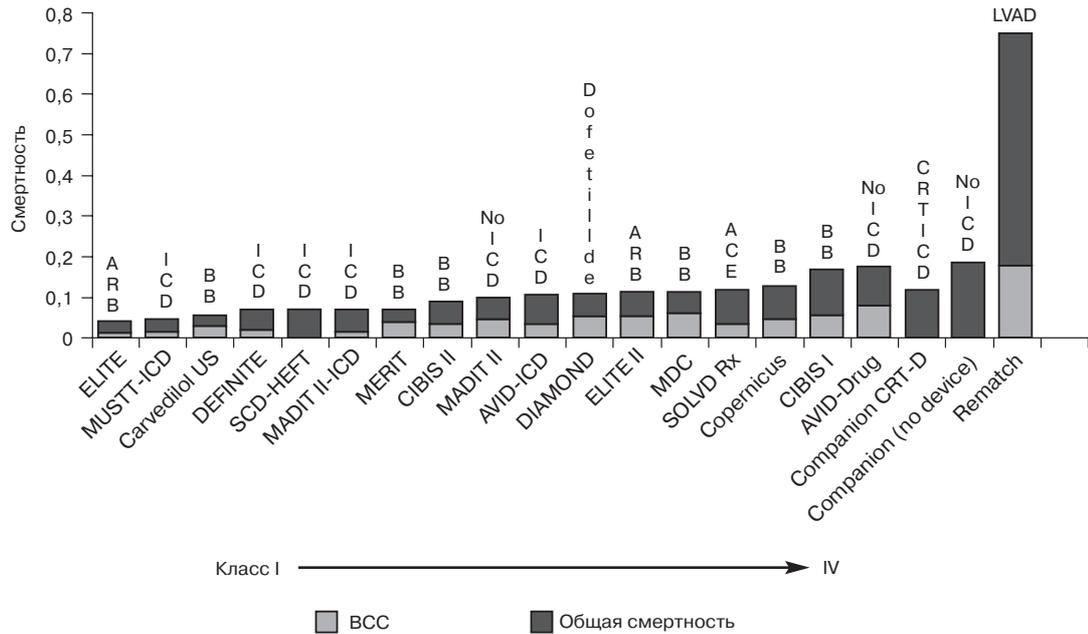


Рис. 1. На рисунке представлены данные о ВСС и общей смертности в течение года, полученные в результате проведенных основных рандомизированных контролируемых исследований у больных с симптомной ХСН и низкой фракцией выброса ЛЖ. Для каждого столбика нижний сегмент отображает данные о ВСС (если об этом сообщается), верхний – общую смертность. Исследования расположены в соответствии с преобладающим функциональным классом СН по NYHA в указанном стрелкой порядке слева направо

ACE – ингибитор ангиотензинпревращающего фермента, ARB – блокаторы ангиотензиновых рецепторов II, BB – бета-блокаторы, CRT-ICD – кардиоресинхронизирующие устройства с функцией ИКД, ICD – имплантируемые кардиовертеры-дефибрилляторы, LVAD – искусственный левый желудочек

других состояниях: хронической почечной недостаточности (ХПН), эмболии сосудов легких, гипертрофии ЛЖ, острой ишемии миокарда и при повышенном артериальном давлении (АД); чем выше уровень BNP, тем выше риск возникновения ВСС. При ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ содержание BNP в плазме крови значительно ниже, чем у больных с систолической дисфункцией левого желудочка, хотя и выше, чем у лиц без ХСН. Однако связь повышения содержания BNP в плазме с гипертрофией ЛЖ слабая [9].

Наличие блокады левой ножки пучка Гиса (БЛНПГ) у пациентов с ХСН является также прогностическим признаком возникновения ВСС [10]. Измененная последовательность электрической активации желудочков при БЛНПГ ведет к механической диссинхронии желудочкового и всего сердечного цикла с непосредственным отрицательным влиянием на гемодинамику. Вследствие того, что электрический импульс распространяется справа налево (эксцентричная активация желудочков), и не по системе Гиса–Пуркинью, а непосредственно по миокарду, он достигает ЛЖ позднее, и скорость его распространения меньше, чем в норме. Сегодня известно, что механическая диссинхро-

ния сердца может существовать без ее электрической манифестации на ЭКГ. В подобных случаях основным методом определения наличия диссинхронии у пациентов с ХСН являются ЭхоКГ и другие производные от ее методики [10]. Распространенность диссинхронии сердца среди пациентов с ХСН достаточно высока [11]. Оценка этого показателя по электрическому маркеру механической диссинхронии – расширенному комплексу *QRS* (более 120 мс) – показывает его присутствие у 15 % больных с ХСН. Авторами было отмечено, что ширина комплекса *QRS* связана не только с усугублением диссинхронии и формированием ХСН, но также является предиктором возникновения ВСС [11]. Отдельные маркеры прогноза имеют ценность лишь в определенных условиях. Так, резкое снижение толерантности к физической нагрузке и уменьшение поглощения кислорода имеют значение при тяжелой ХСН, но не у больных с ее легкой степенью. Эти критерии используют для отбора больных на трансплантацию сердца. Необратимость высокой легочной гипертензии – признак неблагоприятного прогноза после пересадки сердца или трансплантации искусственного ЛЖ [12].

Причины аритмии при сердечной недостаточности

Желудочковые тахикардии и ФЖ, вероятно, являются наиболее частыми аритмиями, приводящими к ВСС при сердечной недостаточности, однако в основе возникновения этих аритмий лежат различные патоморфологические механизмы. Причинами ВСС при сердечной недостаточности являются первичные аритмии:

- мономорфная ЖТ;
- полиморфные ЖТ;
- ФЖ;
- АВ-блокада Мобитца I, II;
- синус-арест.

К причинам вторичной остановки сердца относятся:

- острый инфаркт миокарда;
- инсульт;
- легочная эмболия;
- разрыв аневризмы брюшной аорты;
- гиперкалиемия;
- гипокалиемия;
- гипогликемия;
- аритмии, вызванные приемом антиаритмических препаратов;
- желудочковая тахикардия по типу *torsades de pointes*;
- трепетание желудочков, связанное с блокадой натриевых каналов;
- брадиаритмии;
- прием бета-адреноблокаторов, амиодарона и других лекарственных препаратов;
- апноэ во сне (?).

Реципрокные (риентри) желудочковые аритмии

С помощью программируемой стимуляции у пациентов с перенесенным инфарктом миокарда было выявлено, что в зоне поражения существует аритмогенные очаги, вызывающие мономорфные ЖТ, возникающие по механизму риентри. Эти аритмии возникают в пределах или на границе зоны пораженного миокарда. Размер круга риентри может быть большим (особенно у пациентов с аневризмой ЛЖ) или ограничиваться небольшим сегментом [13]. Такие тахикардии, как правило, мономорфные, но могут переходить в ФЖ в результате наличия двух или более потенциально проводящих путей, а также вследствие распространения волны возбуждения вокруг зоны однонаправленного блока проведения через альтернативный путь. Поэтому

все пациенты после перенесенного инфаркта миокарда, имеющие в анамнезе эпизод ЖТ, должны подвергаться электрофизиологическому исследованию. В случае обнаружения у таких больных риентри тахикардии необходимо проведение катетерной аблации, если во время процедуры ЖТ не индуцируется или плохо гемодинамически переносится, с целью обнаружения областей критического сужения, например митрального перешейка, используют системы электроанатомического картирования, что способствует успешному проведению аблации. При неишемической кардиомиопатии ЖТ достаточно редко бывают мономорфными, а большие площади рубца или инфаркта, как правило, отсутствуют, однако имеются зоны поражения сердечной мышцы ЛЖ, после перенесенного миокардита, у пациентов с эндокардиальным фиброзом, а также миопатий, возникших в результате тромбоза ушка левого предсердия, и как следствие – образование тромба в просвете левой коронарной артерии [14].

Желудочковая тахикардия с циркулирующей импульса по ножкам пучка Гиса по механизму риентри (*bundle-branch re-entrant tachycardia*) у пациентов с ХСН

Приблизительно около 8 % мономорфных ЖТ возникает у пациентов с систолической дисфункцией и развивается вследствие реализации механизма риентри в системе Гиса–Пуркинье [14]. Как правило, это мономорфные высокочастотные тахикардии (до 200 уд/мин), которые являются причиной остановки сердца и обмороков. Фронт волны риентри проходит вниз по одной ножке пучка Гиса (в основном по правой) и вверх по контралатеральной ножке. Это создает комплекс *QRS* с признаками БЛНПГ и нормальной или отклоненной влево во фронтальной плоскости электрической осью сердца (ЭОС). Именно поэтому катетерная аблация правой ножки пучка Гиса позволяет легко устранить такую ЖТ. Такие тахикардии возникают у пациентов, имеющих клапанную патологию сердца, кардиомиопатию или мышечную дистрофию.

Гипертрофия левого желудочка и ВСС у пациентов с сердечной недостаточностью

Хроническая сердечная недостаточность обычно сопровождается гипертрофией желудочков с изменениями структуры миокарда и функции кардиомиоцитов, которые способствуют развитию аритмий. В этом случае возникают ЖТ,

основанные на триггерной активности, и идентифицируют два различных клинических синдрома: паузо- и катехоламинозависимая тахикардия. При каждом из них у пациентов возникает полиморфная ЖТ. Указанные аритмии манифестируют относительно короткими эпизодами, что сопровождается обмороками, но они также могут трансформироваться в ФЖ и ВСС. Причиной паузозависимой триггерной активности являются постдеполяризации, которые возникают в течение третьей фазы потенциала действия. Эти тахикардии обычно связаны с врожденными аномалиями ионных каналов (синдром удлиненного интервала $Q-T$), гипокалиемией, гипомагниемией, а также могут быть вызваны использованием сердечно-сосудистых и других лекарственных средств, удлиняющих реполяризацию (например, такие препараты, как кордарон) [15].

Катехоламинозависимой триггерной активностью называют постдеполяризации, возникающие в результате четвертой фазы ПД (задержанные постдеполяризации). Они появляются в результате врожденных аномалий ионных каналов, интоксикации сердечными гликозидами или ишемии миокарда и могут вызвать двустороннюю ЖТ (по типу *torsades de pointes*). Эти аритмии, как правило, развиваются на фоне синусовой тахикардии и при высоком тоне симпатической нервной системы [16].

Роль активации симпатической нервной системы, нейрогуморальных и электролитных нарушений в возникновении ВСС у больных с сердечной недостаточностью

Длительная чрезмерная активация нейрогормонов, которая с точки зрения нейрогормональной теории ХСН происходит сразу же при любом сердечном заболевании, играет крайне негативную роль. Это сопровождается активацией симпатической и парасимпатической нервной системы, пролиферацией клеток, ремоделированием органов-мишеней, прогрессированием декомпенсации, а также является следствием желудочкового автоматизма [17, 18]. Такие ЖТ связаны с острыми состояниями, такими как острый коронарный синдром, электролитные нарушения, высокий тонус симпатической нервной системы, гипоксия. Автоматические ЖТ, которые регистрируют в первые 24–48 ч после острого ИМ, являются крайне неблагоприятным признаком и, как правило, ведут к ВСС. Так как эти аритмии обычно возникают уже на

фоне метаболических нарушений, лечение должно быть в первую очередь направлено на коррекцию электролитного обмена, а также на устранение причин, лежащих в их возникновении [18]. К примеру, диуретики могут стать причиной гипокалиемии и гипомагниемии, что способствует удлинению интервала $Q-T$ и является основой для возникновения ЖТ [19, 20]. Также причиной может стать гиперкалиемия, возникшая в результате назначения высоких доз спиронолактона в сочетании с ингибиторами АПФ.

Брадиаритмии, ВСС у больных с сердечной недостаточностью

В 15–20 % случаев ВСС может возникнуть в результате брадиаритмий. Когда нарушение проводимости у пациентов обусловлено необратимой структурной аномалией, ВСС может вызвать ЖТ, в данном случае возникающая как компенсаторный механизм. Предсердно-желудочковая блокада и длительная продолжительность комплекса QRS распространены в популяции пациентов с ХСН [23]. Наличие АВ-блокады увеличивает риск возникновения ВСС у таких пациентов в четыре раза. Брадиаритмии и остановка синусового узла очень часто возникают у пациентов с терминальной стадией ХСН и являются причиной ВСС.

Причины ВСС, не связанные с аритмиями, у больных с сердечной недостаточностью

Хотя большинство случаев ВСС происходит в основном из-за ЖТ и ФП, в 5 % случаев причиной ВСС являются такие острые состояния, как тромбоэмболия из ушка левого предсердия или желудочка, что приводит к инсульту и/или инфаркту, тромбоэмболия легочной артерии и ее ветвей, а также разрыв аневризмы аорты. Такие состояния могут развиваться у больных, у которых уже имплантированы кардиовертеры-дефибрилляторы, в этом случае последние не в состоянии предотвратить вызванные на этом фоне неопределенные аритмии или ЖТ [24, 25].

Синкопальные состояния и ВСС у больных с ХСН

Необъяснимые синкопальные состояния и устойчивая ЖТ в 20 % случаев являются одним из главных факторов, определяющих высокий риск возникновения ВСС. В данном случае таким пациентам оправдана имплантация ИКД, которая сокращает этот риск до нулевых значений [26].

Желудочковая экстрасистолия и неустойчивая желудочковая тахикардия у больных с ХСН

Неустойчивая ЖТ и преждевременные желудочковые экстрасистолы (ЖЭС) — частые находки у пациентов с ХСН, они также являются маркерами ее тяжести, повышенной летальности, причиной ВСС и присутствуют почти в 79 % случаев [8]. Возникновение неустойчивой ЖТ связано с увеличением смертности в 1,5–1,7 раза и увеличением ВСС в 2–2,8 раза и не всегда зависит от тяжести желудочковой дисфункции [27]. В большинстве случаев маркером высокого риска считают частоту ЖЭС более 10 экстрасистол в час, а также повторяющиеся формы ЖЭС. При сочетании со сниженной функцией левого желудочка ЖЭС становится еще более значимым маркером ВСС. В этих случаях даже профилактический прием антиаритмических препаратов не снижает летальность у пациентов с бессимптомными неустойчивыми желудочковыми аритмиями. Так, например, рандомизированное исследование CAST продемонстрировало, что назначение антиаритмических препаратов IC класса после инфаркта миокарда увеличивало летальность. Неясно, повышает ли риск уже имеющаяся ЖЭС и неустойчивая ЖТ у пациентов с ХСН и ФВ ЛЖ менее 35% после перенесенного инфаркта миокарда, однако совершенно очевидно, что пациентам с умеренной дисфункцией ЛЖ (35–40 %), с доказанной неустойчивой ЖТ и ЖЭС показана имплантация ИКД [28].

Вариабельность сердечного ритма у больных с ХСН

Повышение тонуса симпатической нервной системы при ХСН связано со снижением вариабельности сердечного ритма (ВСР) [8]. Снижение ВСР всегда идет параллельно с тяжестью ХСН и ассоциируется с высоким риском ВСС [29]. М.Т. La Rovere et al. проводили оценку ВСР при контроле дыхания, в состоянии покоя и при физической активности, чтобы стандартизировать эти потенциально искажающие значения факторы [8]. В исследовании участвовали 242 пациента, зарегистрированы 3% случаев ВСС в год, избранные частотные доменные меры ВСР находились в зоне очень низкой частоты (0,04–0,15 Гц), при таких значениях риск ВСС возрастал в три раза, при этом регистрировалась частая ЖТ. Исследования по использова-

нию этого метода для отбора пациентов на имплантацию ИКД не проводились.

Микроальтернация зубца T и сердечная недостаточность

Изменения на ЭКГ в фазе реполяризации, которые называются микроальтернатией зубца T, связаны с повышенным риском ВСС. Vrtovec и его коллеги заметили, что увеличение длительности интервала Q–T более 440 мс связано с повышенным риском ВСС у пациентов с ХСН III–IV ФК, у которых регистрировался также повышенный уровень BNP [30]. Изменения микроальтернации зубца T у пациентов с ХСН могут дать прогностическую информацию. Например, в одном исследовании сообщалось, что из 129 больных ишемической кардиомиопатией в течение 24 мес наблюдения у пациентов с отрицательным тестом на микроальтернацию зубца T не произошло аритмических событий или ВСС, в то же время у пациентов с положительным или сомнительным тестом на микроальтернацию зубца T частота событий составила 15,6 % [31]. Это означает, что анализ микроальтернации зубца T может быть полезным для того, чтобы избежать ненужной имплантации ИКД у пациентов со сниженной функцией ЛЖ и отрицательным тестом на микроальтернацию зубца T [30].

Программируемая электрическая стимуляция у пациентов с сердечной недостаточностью

У пациентов с ИБС и сниженной ФВ ЛЖ индукция ЖТ, вызванная программируемой стимуляцией, является маркером ВСС; таким образом происходит отбор пациентов, которым необходима имплантация ИКД. В опубликованных данных исследования MUSTT, проведенного среди пациентов с неустойчивой ЖТ, было показано, что у 1638 пациентов с ИБС и сниженной систолической функцией ЛЖ блокада левой ножки пучка Гиса или другое нарушение внутрижелудочкового проведения (по результатам ЭКГ) приводит к повышению риска общей летальности ВСС на 50 % [32]. Нужно отметить, что запрограммированная стимуляция связана с высоким риском возникновения ВСС у пациентов с дилатационной кардиомиопатией и не может быть рекомендована как скрининг-тест. Устойчивые ЖТ индуцируются приблизительно у 7 % таких пациентов без каких-либо дополнительных провоцирующих факторов.

Медикаментозная профилактика внезапной сердечной смерти у больных с сердечной недостаточностью

Существует множество методов медикаментозной терапии у пациентов с ХСН, позволяющих сократить риск ВСС. Главным достижением последних 20 лет является возможность медикаментозно сдерживать хроническую гиперактивность нейрогормонов, способствуя тем самым замедлению развития изменений в органах-мишенях, и предотвращать прогрессирование сердечной недостаточности, притупление электрического ремоделирования, препятствуя, таким образом, развитию аритмий. В настоящее время доказано, что бета-адреноблокаторы уменьшают риск ВСС у больных с ХСН, отмечено наличие положительных эффектов при лечении сердечной недостаточности у трех препаратов этой группы: карведилола (USCT), бисопролола (CIBIS II) и формы метопролола с медленным высвобождением препарата (MERIT-HF) [33]. Основным механизмом действия бета-блокаторов заключается в ослаблении неблагоприятных эффектов активации симпатической нервной системы [34].

Метаанализ крупных многоцентровых исследований (SOLVD prev, V-HeFT-II, SOLVD treat, CONSENSUS-I), проведенный R. Garg и S. Yusuf, показал, что применение ингибиторов АПФ в комплексном лечении снижает риск смерти больных ХСН на 12–39 % (в среднем на 23 %), причем на 31 % снижается риск смерти больного собственно от сердечной недостаточности, а на 35 % – уменьшается риск прогрессирования декомпенсации [35]. Более того, в крупном исследовании EUROPA было установлено, что лечение больных ИБС без клинических признаков ХСН периндоприлом в дозе 8 мг в сутки значительно снизило риск развития инфаркта миокарда, ХСН и заметно улучшило прогноз [35]. Исследование LIFE показало, что в течение 5-летнего наблюдения у больных, которых лечили лозартаном, наблюдалось снижение на 13 % основных сердечно-сосудистых событий (первичная конечная точка) по сравнению с группой атенолола без различий в риске развития инфаркта миокарда, но с различием в частоте инсультов в 25 %. Эти данные были получены на фоне более выраженной регрессии гипертрофии ЛЖ (по данным ЭКГ) в группе больных, получавших лозартан. Проводимые в настоящее время рандомизированные исследования показывают, что БРА снижают риск ВСС за счет

таких эффектов, как регрессия гипертрофии миокарда левого желудочка, предотвращение дилатации левого предсердия, влияние на функцию эндотелия, снижение уровня биомаркеров высокого риска, а также прямая нейропротекция, опосредованная действием ангиотензина II через AT2-рецепторы [36].

В отдельную группу средств при лечении ХСН относятся антагонисты альдостерона, которые одновременно являются калийсберегающими диуретиками [35]. Длительное применение малых доз спиронолактона в лечении ХСН вместе с ИАПФ позволяет положительно влиять на выживаемость больных и замедлять прогрессирование декомпенсации, а также предотвращать развитие ВСС, что связано с длительной блокадой миокардиальных рецепторов к спиронолактону и его «сердечных» эффектах, препятствующих ремоделированию миокарда [35]. Статины снижают риск развития ЖТ и ВСС у пациентов с ИБС и ишемической кардиопатией, вероятно, за счет антиишемического, а не антиаритмического эффекта. У пациентов с неишемическим генезом кардиопатий назначение статинов не приводит к снижению риска ЖТ и ВСС [37]. Несмотря на то что при ИБС имеется связь между повышенным риском возникновения ВСС и высоким уровнем общего холестерина, ЛПОНП, низким уровнем ЛПВП в сочетании с высоким уровнем триглицеридов и аполипопротеина В, эффективность терапии статинами, в плане снижения риска развития ВСС, не зависит от динамики липидов [38]. Исследования по оценке влияния снижения уровня липидов на частоту возникновения ВСС в рамках первичной профилактики не проводились. Тем не менее такое влияние может быть спрогнозировано на основании того, что снижение уровня липидов сопровождается уменьшением относительного риска смерти от ИБС и других причин на 20–40 %. Низкий уровень полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) и омега-3 индекс являются независимыми факторами риска смерти от ИБС, особенно после перенесенной остановки синусного узла [39]. В нескольких исследованиях было показано, что ПНЖК, преимущественно в экспериментальных моделях, могут снижать частоту ВСС, возможно, за счет предупреждения развития ЖТ [39]. Вместе с тем до настоящего времени сохраняются разночтения между экспериментальными и клиническими данными в отношении снижения риска как ЖТ, так и ВСС при назначении ПНЖК [40].

Использование антиаритмической терапии в профилактике развития ВСС у больных с ХСН

Антиаритмические препараты первого класса имеют отрицательный инотропный эффект, а также проаритмогенную активность, что способствует увеличению летальности среди пациентов с низкой фракцией выброса. Объединенный анализ результатов исследования DIAMOND у пациентов с симптомной ХСН или с инфарктом миокарда со сниженной функцией ЛЖ показал, что пероральная форма дофетилида не влияла на летальность [41]. Неблагоприятный эффект соталола и дофетилида при сердечной недостаточности проявляется их влиянием на удлинение интервала $Q-T$, что ведет к желудочковым проаритмиям (двунаправленная ЖТ). Особенно риск проаритмогенного эффекта повышается при наличии гипертрофии ЛЖ и при ХПН. Препараты в этих ситуациях противопоказаны [42].

Использование амиодарона в профилактике ВСС у больных с сердечной недостаточностью

Амиодарон относится к III группе антиаритмических препаратов, обладающих как антиадренергическими свойствами, так и свойствами блокаторов натриевых и медленных кальциевых каналов. Первые рандомизированные исследования показали снижение частоты ВСС у пациентов, получавших амиодарон [43], однако в других было выявлено, что он почти никак не влиял на общую летальность. В исследовании SCD-HeFT, в котором больные с ХСН были рандомизированы для получения только одного вида лечения (плацебо, амиодарона или ИКД), было показано, что амиодарон не отличался от плацебо [44].

Имплантация дефибрилляторов для первичной профилактики ВСС у больных с сердечной недостаточностью

Имплантируемые кардиовертеры-дефибрилляторы в настоящее время являются наиболее эффективной защитой от внезапной аритмической смерти у пациентов с ХСН и приводят к снижению общей летальности в этой группе больных. Функциональный класс сердечной недостаточности, а также этиология заболевания являются ключевыми моментами в решении вопроса об имплантации ИКД. В исследованиях

MADIT и MUSTT с использованием инвазивного электрофизиологического тестирования для идентификации ишемических больных с риском внезапной сердечной смерти ИКД явно превосходил по всем параметрам обычную антиаритмическую терапию (главным образом, прием амиодарона) в снижении частоты не только ВСС, но и, что еще более важно, летальности от всех других причин [41]. Такой же эффект был показан в исследовании MADIT II, включавшем пациентов с ИБС и сниженной функцией ЛЖ, проведенном без использования других риск-стратификационных факторов. Исследование было закончено из-за существенного снижения летальности (31 %) от всех причин у пациентов с ИКД [31]. В исследовании SCD-HeFT было показано, что ИКД уменьшает летальность у пациентов как с ИБС, так и с неишемической кардиомиопатией (ФВ ЛЖ 35 % и менее) [35].

В исследование DEFINITE вошли 458 пациентов с неишемической кардиомиопатией, дисфункцией ЛЖ (ФВ ЛЖ 35 % и менее), СН I–III ФК по NYHA с наличием ЖЭС и неустойчивой ЖТ. В подгруппе пациентов с СН III ФК установка ИКД вызывала значительное уменьшение летальности от всех причин по сравнению с теми, кто получал только медикаментозную терапию, что составило 67 % [42]. Большинству работ, сообщавших о преимуществах ИКД, противопоставлены два исследования, которые не смогли продемонстрировать превосходство в выживаемости пациентов с ИКД по сравнению с контрольной группой. В исследовании профилактического использования ИКД у пациентов с высоким риском развития желудочковых аритмий после АКШ для рандомизации пациентов, которым было запланировано выполнение АКШ, использовали обнаружение поздних потенциалов на сигнал-усредненной ЭКГ и снижение ФВ ЛЖ. Исследование было прекращено преждевременно, так как промежуточный анализ не показал преимуществ применения дефибриллятора.

Исследование DINAMIT отличалось от всех других исследований по первичной профилактике ИКД тем, что в него были включены больные в раннем периоде острого ИМ, тогда как пациенты входившие в другие исследования, перенесли ИМ несколько лет назад. Это исследование включало 674 пациента, которые в течение предшествующих 6–40 дней перенесли ИМ, с ФВ ЛЖ менее 36 % и с признаками нарушения нейругу-

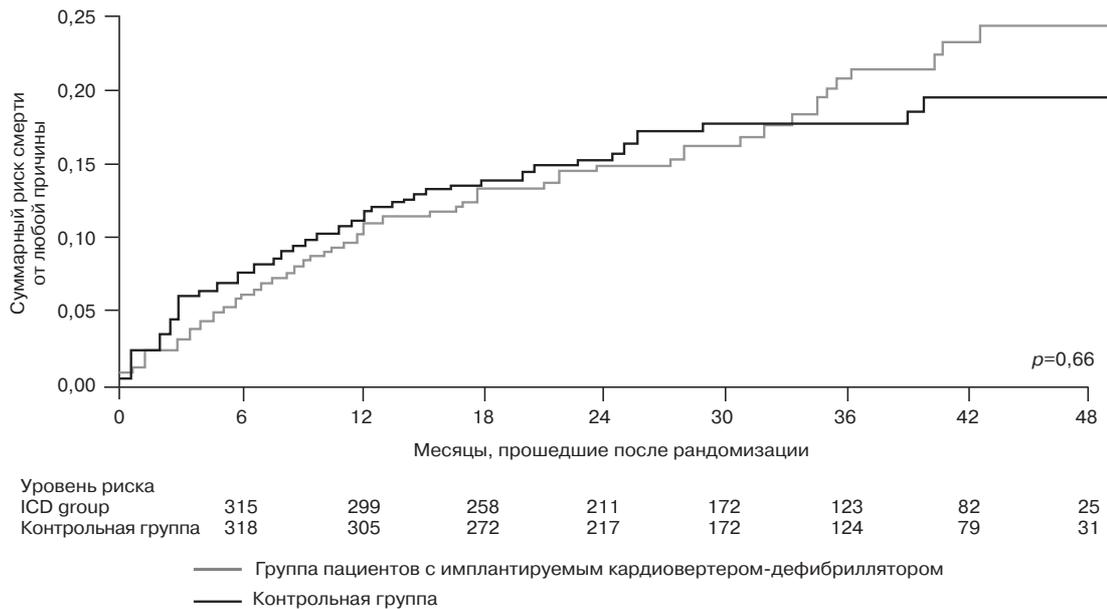


Рис. 2. Суммарный риск смерти от любой причины в соответствии с назначенным лечением в исследовании DINAMIT

моральной системы. Несмотря на то что лечение с использованием ИКД ассоциировалось со значительным снижением летальности от аритмии, отсутствовало влияние на показатель летальности от всех причин (рис. 2) [45].

Существует огромная база данных оценки эффективности применения ИКД у пациентов, которые остро в этом нуждались. Первостепенной задачей в этой связи становится назначение ИКД именно той популяции пациентам, у которых польза от имплантации ИКД будет самой большой. Стоимость имплантации ИКД по-прежнему остается достаточно высокой. Таким образом, необходимо усовершенствование критериев к отбору пациентов с сердечной недостаточностью на имплантацию ИКД с целью уменьшения финансовых затрат и сокращения количества ложноположительных результатов.

Сердечная ресинхронизационная терапия в профилактике ВСС

Сердечная ресинхронизационная терапия (СРТ) как один из методов лечения ХСН начала внедряться в клиническую практику в 90-х годах прошлого столетия. Механизмы бивентрикулярной стимуляции, которые улучшают функцию ЛЖ, до конца не ясны. Имеются данные об улучшении баланса нейrogормонов на фоне длительной СРТ [46]. Многочисленные исследования показали, что происходит снижение активности симпатической нервной системы на фоне бивентрикулярной стимуляции по сравне-

нию со стимуляцией правого желудочка. Имеются данные об улучшении показателей вариабельности сердечного ритма на фоне бивентрикулярной стимуляции, что приводит к снижению риска ВСС. Показано положительное влияние длительной бивентрикулярной стимуляции на ремоделирование, систолическую и диастолическую дисфункции ЛЖ [47]. В нескольких работах была выявлена зависимость обратного ремоделирования миокарда от уменьшения его асинхронизма [48]. На сегодняшний день завершено несколько рандомизированных многоцентровых исследований по оценке эффективности СРТ. F.A. McAlister et al. выполнили метаанализ 9 рандомизированных исследований [49]. Ими было показано, что наряду с улучшением функционального класса ХСН, повышением ФВ ЛЖ и качества жизни ресинхронизация миокарда способствовала снижению уровня госпитализации на 32 % и общей летальности на 21 %.

Заключение

Около 50 лет назад никто не мог предположить, что внутрисердечные стимуляции и исследования дадут такую эффективность и решат много на тот момент, казалось бы, не решаемых проблем. Важно, что эффективность методов доказана в большом количестве крупных, хорошо организованных исследований, с привлечением значительного числа пациентов. Технология методов продолжает активно развиваться и

совершенствоваться, что повышает эффективность лечения и снижает количество осложнений, а также риски ВСС. Безусловно, область исследований, посвященных профилактике ВСС, остается наиболее актуальной в современной кардиологии. Продолжаются клинические исследования, которые позволят оптимизировать методы и ответить на оставшиеся вопросы.

Конфликт интересов

Конфликт интересов не заявляется.

Библиографический список

1. Бокерия Л.А. Временная бивентрикулярная стимуляция у пациентов с сердечной недостаточностью после кардиохирургических операций. *Бюл. НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН (Прил.)*. 2007; 8 (6): 80.
2. Мареев В.Ю., Агеев Ф.Е., Арутюнов Г.П., Коротеев А.В., Ревшвили А.Ш. Национальные рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (второй пересмотр). *Серд. недостаточность*. 2007; 8 (1): 4–42.
3. Бокерия Л.А., Ревшвили А.Ш. Внезапная сердечная смерть. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2011: 272.
4. Бокерия Л.А., Ревшвили А.Ш., Неминуший Н.М., Ломидзе Н.Н. Имплантируемые кардиовертеры-дефибрилляторы в лечении аритмии и профилактики внезапной смерти. *Сибир. мед. ж.* 2010; 25 (2-2): 15.
5. Bastiaenen R., Batchvarov V., Gallagher M.M. Ventricular automaticity as a predictor of sudden death in ischaemic heart disease. *Europace*. 2012; 14 (6): 795–803.
6. Xie Ai-ni, Dong Nian-guo, Zhang Kai-lun, Xia Jia-hong, Xiao Shi-liang, Sun Zong-quan. Clinical experience in the use of marginal donor hearts. *Chin. Med. J.* 2011; 124 (08).
7. Hoercher K.J., Nowicki E.R., Blackstone E.H. et al. Prognosis of patients removed from a transplant waiting list for medical improvement: Implications for organ allocation and transplantation for status 2 patients. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2008; 135: 1159–66.
8. La Rovere M.T., Pinna G.D., Maestri R. et al. Short-term heart rate variability strongly predicts sudden cardiac death in chronic heart failure patients. *Circulation*. 2003; 107: 565–70.
9. Hogg K., McMurray J. Neurohumoral pathways in heart failure. *Prog. Cardiovasc. Dis.* 2005; 47: 357–66.
10. Hummel S.L., Skorcz S., Koelling T.M. Prolonged electrocardiogram QRS duration independently predicts long-term mortality in patients hospitalized for heart failure with preserved systolic function. *J. Card. Fail.* 2009; 15 (7): 553–60.
11. Martin-Pfitzenmeyer I., Gauthier S., Bailly M., Loi N. et al. Prognostic factors in stage D. Heart failure in the very elderly. *Gerontology*. 2009; 55: 719–26.
12. Gardner R.S., McDonagh T.A., MacDonald M. et al. Who needs a heart transplant? *Eur. Heart J.* 2006; 27 (7): 770–2.
13. Buxton M.D., Lee K.L., Hafley G.E. et al. Limitations of ejection fraction for prediction of sudden death risk in patients with coronary artery disease. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2007; 50 (12).
14. Stevenson W.G., Kyoko Soejima. Interventional cardiac electrophysiology, catheter ablation for ventricular tachycardia. *Circulation*. 2007; 115: 2750–60.
15. Bankston J.R., Kass R.S. Fading sodium channels in failing hearts. *Circ. Res.* 2007; 101: 1073–74.
16. Karagueuzian H.S., Stepanyan H., Mandel W.J. Bifurcation theory and cardiac arrhythmias. *Am. J. Cardiovasc. Dis.* 2013; 3 (1): 1–16.
17. Мареев В.Ю., Агеев Ф.Е., Арутюнов Г.П., Коротеев А.В., Ревшвили А.Ш. Национальные рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (второй пересмотр). *Серд. недостаточность*. 2007; 8 (1): 4–42.
18. Мареев В.Ю. Возможно ли успешное лечение недостаточность желудочковых нарушений ритма сердца при ХСН? Проблемы профилактики внезапной смерти. *Серд. недостаточность*. 2005; 6 (2): 52–58.
19. Pitt B., Remme W., Zannad F. et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.* 2003; 348: 1309–21.
20. Macdonald J.E., Struthers A.D. What is the optimal serum potassium level in cardiovascular patients? *J. Am. Coll. Cardiol.* 2004; 43: 155–61.
21. Juurlink D.N., Mamdani M.M., Lee D.S. et al. Rates of hyperkalemia after publication of the randomized aldactone evaluation study. *N. Engl. J. Med.* 2004; 351: 543–51.
22. Bozkurt B., Agoston I., Knowlton A.A. Complications of inappropriate use of spironolactone in heart failure: when an old medicine spirals out of new guidelines. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2003; 41: 211–4.
23. Чазов Е.И., Голицын С.П., Руководство по нарушениям ритма сердца М.: ГЭОТАР-Медиа; 2010: 330–1.
24. Ryan A., Daubert J.P. et al. Mechanisms of ventricular fibrillation initiation in MADIT II patients with implantable cardioverter-defibrillators pacing. *Clin. Electrophysiol.* 2008; 31 (2): 144–50.
25. Brignole M., Occhetta E., Bongiorni M.G. et al. Clinical evaluation of defibrillation testing in an unselected population of 2,120 consecutive patients undergoing first implantable cardioverter-defibrillator implant. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2012; 60 (11): 981–7.
26. Ryan C., Usui K., Floras J., Bradley T. Effect of continuous positive airway pressure on ventricular ectopy in heart failure patients with obstructive sleep apnoea. *Thorax*. 2005; 60 (9): 781–5.
27. Wichter T., Paul M., Wollmann C. et al. Implantable cardioverter-defibrillator therapy in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: single-center experience of long-term follow-up and complications in 60 patients. *Circulation*. 2004; 109: 1503–8.
28. Weiss R., Daoud E. Sudden cardiac death. *An Issue of Heart Failure Clinics*. 2011; 7 (2): 163–4.
29. Breidhardt T., Christ M., Matti M., Schrafl D. QRS and QTc interval prolongation in the prediction of long-term mortality of patients with acute destabilized heart failure. *Heart*. 2007; 93 (9): 1093–7.
30. Sredniawa B., Musialik-Lydk A., Kowalczyk J., Kalarus Z. Current developments in microvolt T-wave alternans. *Indian Pacing Electrophysiol. J.* 2006; 6 (4): 214–25.
31. Deyell M.W., Tung S., Ignaszewski A. The implantable cardioverter-defibrillator: from Mirowski to its current use. *BCM J.* 2010; 52 (5): 248.
32. Бокерия Л.А., Бокерия О.Л., Никитина Т.Г., Муратов Р.М., Кислицина О.Н. Оценка эффективности временной бивентрикулярной стимуляции в коррекции сердечной недостаточности у больных с низкой фракцией выброса в раннем послеоперационном периоде. *Анналы аритмологии*. 2008; 3: 21–23.
33. Dickstein K., Cohen-Solal A., Filippatos G. et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur. Heart J.* 2008; 29 (19): 2388–442.
34. Luque-Ramirez M., Alvarez-Blasco F. Serum uric acid concentration as non-classic cardiovascular risk factor in women with polycystic ovary syndrome: effect of treatment with ethinyl-estradiol plus cyproterone acetate versus metformin. *Human Reproduction*. 2008; 23 (7): 1594–601.
35. Beri A., Contractor T., Khasnis A., Thakur R. Statins and the reduction of sudden cardiac death: antiarrhythmic or anti-ischemic effect? *Am. J. Cardiovasc. Drugs*. 2010; 10 (3): 155–64.
36. Levantesi G., Scarano M., Marfisi R. et al. Meta-analysis of effect of statin treatment on risk of sudden death. *Am. J. Cardiol.* 2007; 100 (11): 1644–50.
37. Aarsetoy H., Aarsetoy R., Lindner T., Staines H., Harris W.S., Nilsen D.W. Low levels of the omega-3 index are associated with sudden cardiac arrest and remain stable in survivors in the subacute phase. *Lipids*. 2011; 46 (2): 151–61.

38. Zhao Y.T., Chen Q., Sun Y.X. et al. Prevention of sudden cardiac death with omega-3 fatty acids in patients with coronary heart disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann. Med.* 2009; 41 (4): 301–10.
39. Anter E., Jessup M., Callans D.J. Atrial fibrillation and heart failure treatment considerations for a dual epidemic. *Circulation.* 2009; 119: 2516–25.
40. Singh B.N., Singh S.N., Reda D.J. Amiodarone versus sotalol for atrial fibrillation. *N. Engl. J. Med.* 2005; 352: 1861–72.
41. Schalij M.J., van Erven L. Sudden cardiac death: time to make a difference. *Neth. Heart J.* 2006; 14 (12): 417–9.
42. Piccini J.P., Berger J.S., O'Connor C.M. Amiodarone for the prevention of sudden cardiac death: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur. Heart J.* 2009; 30: 1245–53.
43. Kadish A., Dyer A. Prophylactic defibrillator implantation in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *N. Eng. J. Med.* 2004; 88: 516–20.
44. Van der Hulst A.E., Delgado V., Blom N.A. Cardiac resynchronization therapy in paediatric and congenital heart disease patients. *Eur. Heart J.* 2011; 30: 1324–45.
45. St. John Sutton M.G., Plappert T., Hilpisch K.E. et al. Sustained reverse left ventricular structural remodeling with cardiac resynchronization at one year is a function of etiology: quantitative doppler echocardiographic evidence from the Multicenter InSync Randomized Clinical Evaluation (MIRACLE). *Circulation.* 2006; 113: 266–72.
46. Schmidt C., Frielingsdorf J., Debrunner M., Tavakoli R. et al. Acute biventricular pacing after cardiac surgery has no influence on regional and global left ventricular systolic function. *Europace.* 2007; 9: 432–6.
47. Perrotta L., Ricciardi G., Pieragnoli P., Chiostrì M. et al. Application of the Seattle heart failure model in patients on cardiac resynchronization therapy. *Pacing Clin. Electrophysiol.* 2012; 35 (1): 88–94.

Поступила 02.04.2013 г.

Подписана в печать 01.10.2013 г.