

# Современные подходы к профилактике внезапной сердечной смерти у пациентов с ишемической болезнью сердца

О.С. Сычев, Д.Т. Малидзе

*Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско АМН Украины, г. Киев*

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** *внезапная сердечная смерть, ишемическая болезнь сердца, профилактика, имплантируемые кардиовертеры-дефибрилляторы, коронарная реваскуляризация, радиочастотная абляция*

Внезапная сердечная смерть (ВСС) является не только медицинской, но и важнейшей социальной проблемой экономически развитых стран [2, 62]. Несмотря на то, что с 80-х годов прошлого столетия частота ВСС у больных с ишемической болезнью сердца (ИБС), уменьшилась с 19 до 15 %, ее уровень до сих пор остается угрожающе высоким [38]. В США ежегодно внезапно умирает около 300 000. больных с ИБС, в Германии – до 120 000. [51]. У большинства внезапно умерших (97,6 %) летальный исход наступил неожиданно – дома, на работе или на улице, и только у 2,4 % смерть наступила в стационаре [27]. Несмотря на определенные успехи, достигнутые в изучении этиологии, патогенеза и профилактики ВСС, лечение больных с возникшей ВСС в большинстве случаев оказывается неэффективным. Поэтому основные усилия исследователей направлены на профилактику и коррекцию тех факторов риска, которые приводят к возникновению ВСС.

Большинство терапевтических методов направлено на профилактику желудочковой тахикардии (ЖТ) – наиболее частой причины ВСС. Однако следует отметить, что у больных с тяжелой дисфункцией миокарда в половине случаев причиной ВСС являются брадиаритмии и асистолия.

Первичная профилактика ВСС заключается в терапевтических мероприятиях у больных с высоким риском возникновения ЖТ, ранее не имевших эпизоды остановки сердца. Профилактическая терапия, применяемая у больных с эпизодами остановки сердца, синкопе или гемодинамически значимой ЖТ в анамнезе, известна как «вторичная» профилактика.

Рекомендации, применяемые по профилактике ВСС, основаны на результатах больших рандомизированных клинических исследований.

Уже изучено влияние на ВСС различных антиаритмических препаратов, имплантируемых кардиовертеров-дефибрилляторов (ИКД), антиишемических и других сердечно-сосудистых препаратов. В этом обзоре рассматривается роль антиаритмических средств, ИКД, коронарной реваскуляризации и препаратов, которые не обладают антиаритмическим действием, но на практике оказались эффективными для предотвращения ВСС. Большинство проведенных исследований посвящено профилактике ВСС, главным образом, у больных с ИБС.

## Препараты без антиаритмического эффекта

### *Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента*

В ряде рандомизированных исследований показано, что ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) способны уменьшать общую смертность у больных с дисфункцией левого желудочка (ЛЖ), с клинически выраженной или бессимптомной сердечной недостаточностью (СН), хотя механизм действия этих средств на предотвращение ВСС пока не установлен [29]. В большинстве исследований снижение уровня смертности, прежде всего, было обусловлено уменьшением смертельных исходов вследствие прогрессирования хронической сердечной недостаточности (ХСН), а не уменьшением частоты ВСС. Так, в исследованиях SOLVD (Studies of Left Ventricular Dysfunction) [57] и CONSENSUS (Cooperative North Scandinavian ENalapril SURvival Study) [25] терапия ингибиторами АПФ не оказала значительного влияния на частоту возникновения ВСС. А в исследовании V-HeFT II (Vasodilator-Heart Failure Trial) по данным наблюдения в течение 2 лет выявлено сни-

жение смертности у больных с ХСН на фоне приема эналаприла по сравнению с группой больных, принимавших комбинацию гидралазина и изосорбида динитрата (соответственно 18 и 25 %;  $P=0,01$ ). Это было обусловлено снижением частоты ВСС, особенно у больных с умеренной СН [17].

### **Блокаторы рецепторов альдостерона**

Повышение активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы при ХСН приводит к повышению не только уровня ангиотензина II в плазме крови, но и уровня циркулирующего альдостерона, на который не влияют ингибиторы АПФ. В исследовании RALES (Randomized Aldactone Evaluation Study trial) показано, что терапия антагонистом альдостерона спиронолактоном в комбинации с диуретиком, ингибитором АПФ и дигоксином сопровождалась значительным уменьшением общей смертности и частота возникновения ВСС. Как предполагается, это происходило вследствие устранения гипокалиемии и регресса интерстициального фиброза, вызванного альдостероном [54].

### **Липидоснижающие средства**

В исследованиях, посвященных изучению эффективности липидоснижающих средств, (4S – Scandinavian Simvastatin Survival Study, CARE – Cholesterol and REcurrent Study, LIPID – Long-term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease) отмечено уменьшение общей смертности и одно-временное снижение частоты возникновения ВСС на фоне длительного приема липидоснижающих препаратов [58, 60, 64].

В недавно завершенном исследовании GISSI-Prevenzione [23] доказано, что  $\omega$ -3-полиненасыщенные жирные кислоты (в отличие от витамина E) вызывали снижение частоты возникновения ВСС у больных, перенесших инфаркт миокарда (ИМ).

### **Нитраты**

В ряде последних исследований показано, что антиишемическое действие нитратов не способствует уменьшению числа смертельных исходов у пациентов после ИМ. Еще недавно, до эпохи тромболитической терапии больных с ИМ, были получены данные об уменьшении общей смертности на 35 % при использовании внутривенных нитратов в острый период ИМ [78]. Однако современные исследования показали, что нитраты малоэффективны у больных с острым ИМ [42] и показаны только для устранения ангиальных болей.

### **Магний**

Эффективность препаратов магния до сих пор подвергается сомнению. Мета-анализ рандомизированных исследований у больных с подозрением на ИМ показал, что назначение внутривенных препаратов магния в раннем периоде заболевания сопровождалось снижением общей смертности на 45 % [69]. Но в более поздних исследованиях предполагаемая эффективность применения магния не подтвердилась [42]. Существующие противоречия, по-видимому, связаны с различиями в протоколах отбора пациентов и сроках назначения препаратов магния [7].

### **Положительные инотропные средства**

Как показано в исследовании DIG (the Digitalis Investigation Group), применение дигоксина сопровождается значительным уменьшением количества госпитализаций в связи с благоприятным влиянием на течение ХСН [73]. В то же время, не выявлено влияния дигоксина на общую смертность.

Длительное применение ингибиторов фосфодиэстеразы (милринона) сопровождалось повышением общей смертности, главным образом, за счет увеличения частоты возникновения ВСС [53].

### **Тромболитическая и антитромбоцитарная терапия**

В последнее десятилетие было доказано, что применение тромболитической терапии в острой фазе ИМ уменьшает риск смерти [26, 40]. Анализ большинства крупных исследований показал, что разные тромболитические препараты практически одинаково влияют на снижение смертности от ИМ [14].

Установлено, что сочетание с аспирином увеличивает эффективность тромболитических препаратов на 25 %, тогда как дополнительное применение гепарина на эффективности не отражается [41].

К сожалению, тромболитические препараты применяют ограниченно – лишь у 30–50 % пациентов с острым ИМ – в основном из-за наличия противопоказаний, поздней госпитализации больных или неинформативности изменений на электрокардиограмме (ЭКГ) [61].

В многочисленных исследованиях было показано, что длительное применение аспирина вызывает уменьшение общей смертности у больных, перенесших ИМ, на 25 % [31], что свидетельствует о целесообразности повседневного применения аспирина у больных после ИМ. Несмотря на то, что тиклопидин не увеличивает выживаемость больных с ИБС, применение этого препарата оправда-

но в тех случаях, когда имеются противопоказания к назначению аспирина [34]. Длительная терапия непрямыми антикоагулянтами оказывает менее эффективное влияние на снижение смертности, чем терапия антитромбоцитарными препаратами. Однако их применение целесообразно для профилактики отдаленных сердечно-сосудистых событий у пациентов с обширным ИМ [20].

## **Антиаритмические средства**

### *Блокаторы натриевых каналов*

Антиаритмические препараты (ААП) IA, IB и IC классов оказались непригодными для профилактики ВСС, о чем свидетельствуют многочисленные рандомизированные исследования.

Исследование CAST (The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial) проводили с целью подтверждения гипотезы о том, что применение ААП I класса для подавления желудочковых аритмий (ЖА) у больных, перенесших ИМ, приведет к улучшению выживаемости. Исследование было досрочно прекращено вследствие повышения общей смертности (в несколько раз) у больных, которые принимали энкаинид и флекаинид, по сравнению с контрольной группой [71]. Подобным образом исследование CAST II было преждевременно остановлено в связи с повышением смертности у пациентов, которые принимали морицизин [72].

Исследование CASH (Cardiac Arrest Study Hamburg) было досрочно остановлено вследствие более высокой смертности у больных, принимавших пропафенон, по сравнению с группами больных, принимавших амиодарон, метопролол, и больных с ИКД [66].

### *Блокаторы калиевых каналов*

Исследование SWORD (The Survival with Oral d-Sotalol), в котором для профилактики ВСС у больных с дисфункцией ЛЖ после ИМ применяли чистый блокатор калиевых каналов d-соталол (право-вращающий изомер соталола), было остановлено преждевременно в связи с повышением смертности [56]. Характерно, что при применении d,l-соталола, антиаритмического препарата с сочетанными свойствами β-адреноблокатора и блокатора калиевых каналов у больных, перенесших ИМ, зафиксировано уменьшение частоты ВСС. На основании этих результатов считают оправданным применение d,l-соталола (известного как обычный соталол) в качестве альтернативы амиодарону в случаях, когда назначение последнего противопоказано [35].

В недавно проведенных исследованиях не выявлено влияния новых блокаторов кальциевых каналов – дофетилида [44] и азимилида [13] – на возникновение ВСС у больных с дисфункцией ЛЖ, перенесших ИМ.

### *Амиодарон*

Амиодарон является одним из наиболее изученных антиаритмических препаратов. Еще в ранних рандомизированных исследованиях [11, 15] была отмечена возможность подавления желудочковой эктопической активности и снижения частоты ВСС у больных, перенесших ИМ, на фоне приема амиодарона.

В начале 90-х годов амиодарон стал основным препаратом у больных с рецидивирующей ЖТ и дисфункцией ЛЖ. Однако, по данным мета-анализа, проведенного в 1997 году, на основе изучения результатов лечения более 6000 пациентов было выявлено, что амиодарон не влиял или имел небольшой положительный эффект на общую смертность [6]. Относительно недавно завершены два больших многоцентровых исследования, посвященных амиодарону: Канадское – CAMIAT и Европейское – EMIAT [12]. Канадское исследование с участием 1202 больных показало, что амиодарон у больных с желудочковой экстрасистолией, перенесших ИМ, позволяет достоверно снизить риск аритмической смерти и ВСС соответственно на 48,5 и 27,4 %. При этом обнаружили тенденцию к снижению летальности от всех причин на 21,2 %. В Европейском исследовании, в которое вошло 1486 пациентов и где дополнительным критерием включения больных было снижение фракции выброса (ФВ) ЛЖ менее 40 %, применение амиодарона у пациентов, перенесших ИМ, сопровождалось снижением частоты аритмической смерти на 35 %. Однако достоверного снижения частоты ВСС и смерти от всех причин по сравнению с группой плацебо выявлено не было. На основании результатов этих исследований можно сделать вывод, что, хотя амиодарон эффективен в предупреждении ВСС, по неизвестным причинам это действие нивелируется отсутствием влияния на частоту внезапной смерти. Высокая частота отмены препарата (до 41 %) являлась другим недостатком амиодарона. При ретроспективном анализе было выявлено, что большинство положительных эффектов амиодарона в первичной профилактике ВСС у больных, перенесших ИМ, было обусловлено его комбинацией с β-адреноблокаторами [43].

Несмотря на нейтральное влияние на общую смертность, амиодарон остается в настоящее время

мя единственным ААП, для которого доказана безопасность применения у больных с симптоматическими ЖА для предотвращения ВСС.

### **Блокаторы кальциевых каналов**

Данные контролируемых исследований показывают, что применение блокаторов кальциевых каналов у больных, перенесших ИМ, связано с незначительным увеличением общей смертности. Верапамил и дилтиазем оказались неэффективными в предупреждении возникновения ВСС [36], препараты дигидропиридинового ряда, особенно неретардные формы, несмотря на значительный антиишемический эффект, повышают симпатическую активацию и увеличивают частоту сокращений сердца (ЧСС), что повышает риск ВСС [21]. Согласно современным данным антагонисты кальция не рекомендуют для профилактики ВСС у больных с высоким риском развития злокачественных нарушений ритма сердца.

### **Бета-адреноблокаторы**

Накопленные в течение последних 20 лет данные убедительно доказывают, что  $\beta$ -адреноблокаторы улучшают прогноз больных, перенесших ИМ, особенно у пациентов с дисфункцией ЛЖ [1, 79]. Недавно проведенный мета-анализ 31 исследования с применением  $\beta$ -адреноблокаторов показал, что в 13 исследованиях у больных, получающих  $\beta$ -адреноблокаторы ( $n=7219$ ), отмечали уменьшение частоты возникновения ВСС на 43–51% по сравнению с группами пациентов, которые их не получали ( $n=6956$ ) [28].

В исследовании CAPRICORN наблюдали благоприятное влияние карведилола на общую смертность и тенденцию к уменьшению случаев возникновения ВСС у больных после ИМ с дисфункцией ЛЖ (при ФВ меньше 40 %) [79].

В исследованиях CIBIS II (The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study) и MERIT-HF (The METoprolol Randomized Intervention Trial in Congestive Heart Failure) была доказана эффективность  $\beta$ -адреноблокаторов бисопролола и метопролола в снижении смертности [16, 74].

Следует отметить, что все  $\beta$ -адреноблокаторы, эффективность которых в предупреждении ВСС доказана в многоцентровых исследованиях (пропранолол, метопролол, бисопролол, тимолол и карведилол), являются липофильными препаратами [79]. Проведенные на животных исследования доказывают, что липофильные  $\beta$ -адреноблокаторы проникают в головной мозг и косвенно воздействуют на парасимпатический компонент авто-

номной нервной системы, что является важным компонентом в предупреждении ВСС [37]. До сих пор не доказано, что селективные  $\beta$ -адреноблокаторы более эффективны в предотвращении ВСС, чем неселективные.

В 1999 г. были опубликованы результаты ретроспективного анализа исследований EMIAT (The European Myocardial Infarct Amiodarone Trial) и CAMIAT (Canadian Amiodarone Myocardial Infarction Arrhythmia Trial), посвященного изучению взаимодействия амиодарона и  $\beta$ -адреноблокаторов у пациентов, перенесших ИМ [9]. Было показано, что добавление  $\beta$ -адреноблокатора к терапии амиодароном приводит к достоверному дополнительно снижению риска аритмической смерти в 2,2 раза и риска ВСС в 1,8 раза. Степень эффективности  $\beta$ -адреноблокаторов не зависит от применения тромболитических препаратов, ингибиторов АПФ, блокаторов рецепторов альдостерона, аспирина, а также от инвазивных реваскуляризационных процедур [30]. Поэтому  $\beta$ -адреноблокаторы заслуженно считаются препаратами первой линии для профилактики ВСС у больных с ХСН и у пациентов, перенесших ИМ [3].

## **Коронарная реваскуляризация**

Считают, что реваскуляризация является эффективным методом снижения риска ВСС вследствие устранения острой ишемии миокарда и модификации миокардиального субстрата желудочковых тахикардий [55]. Однако данных, подтверждающих эту точку зрения, недостаточно. Так, в исследовании CASS (The Coronary Artery Surgery Study) от ВСС умерли 4,9 % больных, получавших медикаментозную терапию, тогда как среди пациентов, подвергшихся реваскуляризации, умерло только 1,6 % [39]. В исследовании SOLVD у больных, принимавших антикоагулянты и антитромбоцитарные препараты, отмечали значительное уменьшение частоты ВСС, что послужило основанием считать эффективными процедуры, предотвращающие ишемию, вызванную формированием тромба [24].

**Стабильная стенокардия.** Единственным косвенным доказательством того, что реваскуляризация снижает риск смерти у больных с хронической стабильной стенокардией, является исследование, проведенное 20 лет назад, в котором сравнивали эффективность медикаментозного и хирургического лечения пациентов с ИБС. В этом исследовании не разграничивали ВСС и общую смертность, но поскольку большинство смертей в

данной группе больных были сердечными, можно полагать, что хирургическая реваскуляризация уменьшает риск возникновения как ВСС, так и внезапной сердечной смерти [80].

**Нестабильная стенокардия.** Исследования, проведенные в последние годы, показали, что агрессивное лечение пациентов с нестабильной стенокардией с помощью ранней коронарной ангиографии и реваскуляризации может в дальнейшем уменьшить частоту комбинированных конечных точек. В исследовании FRISC II (Fast Revascularization During Instability in Coronary Artery Disease) в группе больных с инвазивной стратегией было отмечено значительное уменьшение смертности в течение первого года после инвазивного вмешательства, хотя данных о частоте ВСС не было изложено [70]. Полученные результаты можно истолковать как уменьшение возможности распространения субстрата для возникновения ВСС, который обычно возникает в связи развитием дисфункции ЛЖ после перенесенного ИМ. Однако интерпретация результатов этого исследования осложняется тем, что диагностические критерии перенесенного ИМ в группах консервативного и инвазивного лечения в значительной степени различались.

**Острый инфаркт миокарда.** Первичная фибрилляция желудочков (ФЖ) у больных с острым ИМ обычно возникает в течение первых 2 ч после появления симптомов заболевания [4, 5]. Чем позже после развития ИМ пациент поступает в стационар, тем больше ограничивается роль реперфузионной терапии в предупреждении первичной ФЖ. Реперфузионная терапия (фибринолитическими препаратами или механическая реваскуляризация) играет существенную роль в снижении внутригоспитальной смертности после ИМ, в основном, за счет уменьшения случаев ВСС вследствие первичной ФЖ, а также случаев «механической смерти» (кардиогенный шок, вторичная ФЖ или разрыв сердца). В исследовании TIMI 3 (The Thrombolysis In Myocardial Infarction 3 flow) дополнительно было доказано, что расширение проходимости стенозированных венечных артерий ведет к сохранению функции ЛЖ, к уменьшению ремоделирования ЛЖ и ограничению субстрата, способного вызвать ЖТ и ВСС [14].

Применение ингибиторов рецепторов гликопротеинов типа IIb–IIIa уменьшает частоту возникновения ранних неблагоприятных событий у больных, подвергавшихся чрескожной транслюминальной коронарной ангиопластике (ЧТКА) и имплантации стента [76]. Значительное снижение общей смертности, по-видимому, включало снижение частоты возникновения ВСС.

Несмотря на то, что рандомизированные исследования показали потенциальные возможности первичной ЧТКА, споры о ее широкомасштабном применении продолжаются [75]. Использование стентов увеличивает вероятность благоприятного исхода при сложных повреждениях венечных сосудов, уменьшает частоту ранней окклюзии и будущих рестенозов, однако не снижает уровень отдаленной смертности [33]. С другой стороны, ингибиторы рецепторов гликопротеинов IIb–IIIa, улучшая перфузию в венечных сосудах, уменьшают повреждение ЛЖ после проведения ЧТКА у больных после ИМ [10]. Однако их эффект на раннюю и отдаленную смертность в больших рандомизированных исследованиях пока не изучен.

Ни в одном исследовании не была проведена оценка влияния ЧТКА на возникновение ВСС у больных после ИМ, но если учесть, что эта процедура вызывает более выраженное снижение смертности у этой категории больных, чем тромболитическая терапия, то можно косвенно предполагать, что ЧТКА имеет положительный эффект на частоту возникновения ВСС.

**Выжившие после внезапной сердечной смерти.** Эта категория больных в основном характеризуется тяжелым атеросклерозом венечных сосудов и наличием частых эпизодов острой ишемии миокарда. Для пациентов с индуцируемой полиморфной ЖТ или ФЖ во время электрофизиологического исследования (ЭФИ) с известным анатомическим субстратом для возникновения аритмии успешная реваскуляризация может быть недостаточной для предотвращения рецидивов остановки сердца. Реваскуляризация подавляет лишь 50 % случаев стойкой индуцируемой ЖТ [52]. Единственным надежным методом профилактики ВСС у этой категории больных остаются ИКД [22].

## **Имплантируемые кардиовертеры-дефибрилляторы**

ИКД впервые были использованы M. Mirowski и соавторами в 1980 г. [22]. С тех пор их размеры постоянно уменьшались, а качество улучшалось. Современные системы, кроме обычных функций кардиостимулятора, постоянно фиксируют ЧСС, а при обнаружении фибрилляции или трепетания желудочков производят дефибрилляцию.

В последнее время были проведены рандомизированные исследования, посвященные сравнительному изучению эффективности профилактики ВСС с помощью ИКД и ААП. Первым исследованием, результаты которого были опубликованы,

было MADIT (The Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial) [50], в которое были включены 196 пациентов, перенесших ИМ, с ФВ ЛЖ меньше 36 %, с документированными эпизодами нестойкой ЖТ и с индуцируемой во время ЭФИ ЖТ. Конечной точкой являлась общая смертность. Срок наблюдения составлял в среднем 27 мес. Исследование было досрочно прекращено в связи со значительным снижением смертности у пациентов с ИКД. Было показано, что в группе больных с ИКД и ФВ меньше 26 % выживаемость была значительно выше, чем у больных с более высокой ФВ (26–35 %). Однако следует отметить, что в группе больных с ИКД отмечали неоправданное повышенное применение  $\beta$ -адреноблокаторов, а в группе больных, получавших медикаментозное лечение, отмечали высокий процент отмены препаратов. Кроме того, не была создана группа пациентов, принимающих плацебо.

В исследование MUSTT (The Multicenter Unsustained Tachycardia Trial) включали больных с ФВ ЛЖ меньше 40 % и с нестойкой ЖТ [46]. При индуцировании ЖТ во время ЭФИ больным одной группы назначали ААП, при неэффективности препарата – имплантировали кардиовертер-дефибриллятор. Вторая группа больных оставалась без терапии. У 46 % пациентов, которым было проведено ЭФИ, применяли ИКД. Исследование показало снижение частоты аритмической смерти и остановки сердца на 27 % у больных, которые получали ААП или которым имплантировали кардиовертеры-дефибрилляторы. Сравнительный анализ подгрупп пациентов, которым применяли ИКД, ААП или остававшихся без лечения, показал значительное снижение частоты ВСС и общей смертности в группе больных с ИКД.

Результаты, полученные в исследовании MUSTT, согласуются с результатами исследования MADIT о необходимости применения ИКД у больных, перенесших ИМ, с нестойкими ЖТ и ФВ ЛЖ меньше 36 %. На данный момент не установлена эффективность ИКД в отношении прогноза у больных с ФВ ЛЖ 36–40 %.

Для решения вопроса об эффективности ИКД для всех больных, перенесших ИМ и имеющих выраженную дисфункцию ЛЖ (ФВ ЛЖ меньше 30 %), было проведено многоцентровое рандомизированное исследование MADIT II, в котором, в отличие от предыдущих исследований MADIT и MUSTT, ИКД применяли у всех больных независимо от наличия нестойкой ЖТ и результатов проведения инвазивных ЭФИ. Конечной точкой исследования, которое длилось в среднем 20 мес,

являлась общая смертность. В исследование были включены 1232 пациента из 71 американских и 5 европейских медицинских центров, которые были рандомизированы на две группы: больные которым применяли ИКД и которые принимали общепринятую терапию (в основном  $\beta$ -адреноблокаторы и ингибиторы АПФ).

Исследование было прекращено досрочно в связи с достоверным снижением на (31 %) общей смертности в группе больных, которым имплантировали кардиовертеры-дефибрилляторы (Hazard risk – 0,65,  $P < 0,01$ ). Снижение общей смертности было одинаково в подгруппах пациентов, стандартизованных по возрасту, полу, ФВ ЛЖ, классу СН по NYHA и продолжительности комплекса QRS. В ходе исследования выявлено, что снижение смертности у больных с ИКД было обусловлено в основном снижением частоты ВСС (соответственно 3,6 и 9,4 %). Несмотря на то, что в группе больных с ИКД наблюдали более высокую частоту ухудшения состояния или выявления новых случаев развития СН, исполнительный комитет исследования заключил, что использование ИКД может быть рекомендовано для первичной профилактики у больных, перенесших ИМ, с ФВ 30 % и меньше.

Однако Европейское общество кардиологов в дополнениях к рекомендациям по внезапной смерти, учитывая некоторые моменты исследования (сравнительно короткая продолжительность исследования, отсутствие применения амиодарона в проводимой медикаментозной терапии, высокая частота больных с легкими проявлениями СН, неиспользование холтеровского мониторирования ЭКГ и ЭФИ для рандомизации больных, в результате чего в исследование могли попасть пациенты с выраженной электрической нестабильностью миокарда, для которых эффективность ИКД уже доказана), присвоил результатам MADIT II степень важности только IIA класса с уровнем доказательства B [77].

Таким образом, доказаны преимущества использования ИКД над ААП в первичной профилактике общей смертности у больных с высоким риском возникновения ВСС. Этот эффект в значительной степени был обусловлен уменьшением частоты аритмической смерти.

Целью исследования CABG Patch (the Coronary Artery Bypass Graft Patch) была проверка гипотезы о снижении смертности в результате профилактического применения ИКД во время аортокоронарного шунтирования у больных с высоким риском ВСС [8]. Исследование включало 1055 пациентов моложе 80 лет с ФВ ЛЖ меньше 36 % и с наличи-

ем поздних потенциалов желудочков на сигнал-усредненной ЭКГ. Срок наблюдения составил в среднем 32 мес. Исследование было остановлено досрочно, поскольку в группе больных с ИКД не отмечали улучшения выживаемости. Нейтральный результат исследования поставил также под сомнение значимость поздних потенциалов желудочков как фактора риска возникновения ВСС.

В настоящее время проводится целый ряд исследований (DINAMIT, SCD-HeFT, BEST plus ICD), которые должны показать, позволит ли наличие других факторов риска (низкая вариабельность ритма сердца, желудочковые эктопии без индуцирования ЖТ, СН) выделить группу больных с высоким риском развития ВСС.

#### ***Антиаритмические препараты при вторичной профилактике внезапной сердечной смерти***

Несмотря на то, что ИКД позволяют снизить риск ВСС, они не влияют на частоту возникновения угрожающих жизни желудочковых тахикардий. Главным различием между ИКД и ААП является механизм защиты пациентов от возникновения ВСС. ААП предотвращают возникновение аритмии, тогда как ИКД купирует уже возникшую аритмию. Это диктует необходимость дальнейшего изучения медикаментозной терапии при вторичной профилактике ВСС.

Больные со стойкими ЖТ или реанимированные после остановки сердца традиционно принимают ААП. Выбор медикаментозных препаратов чаще базируется на эмпирическом подборе, а не на результатах ЭФИ. Крупнейшее рандомизированное многоцентровое исследование ESVEM (Electrophysiologic Study Versus Electrocardiographic Monitoring) показало равные возможности холтеровского мониторирования ЭКГ и ЭФИ в предсказании эффективности антиаритмического лечения злокачественных желудочковых нарушений ритма сердца [63]. Неожиданными были результаты сравнения 7 различных ААП, применявшихся в этом исследовании, из которых шесть относили к I классу (имипрамин, мексилетин, пирменол, новокаинамид, пропафенон, хинидин), а седьмым был соталол, препарат III класса с выраженной  $\beta$ -адреноблокирующей активностью. Было показано, что шесть препаратов I класса при длительном применении (4 года) по своей суммарной эффективности существенно уступали соталолу в профилактике рецидивов ЖТ и ФЖ. Соталол был более эффективным также в профилактике аритмической смерти, ВСС и смерти от всех причин.

Почти одновременно с программой ESVEM были опубликованы результаты другого рандомизированного проспективного исследования – CASCADE (The Cardiac Arrest in Seattle: Conventional versus Amiodarone Drug Evaluation trial) [59]. В исследование были включены пациенты, уже пережившие ВСС вследствие первичной ФЖ. Было показано, что эмпирически назначаемый амиодарон, который с некоторыми оговорками может быть отнесен к III классу препаратов, существенно эффективнее предупреждает рецидивы ЖТ и ФЖ, чем препараты I класса – хинидин, новокаинамид, флекаинид, назначение которых контролировали с помощью холтеровского мониторирования ЭКГ или ЭФИ.

Сравнительный анализ эффективности препаратов различных классов (по результатам внутрисердечного ЭФИ) у пациентов с пароксизмальными ЖТ показал, что наиболее эффективным препаратом является соталол (эффективность 40 %) [67]. Он превосходил все ААП I класса,  $\beta$ -адреноблокаторы, а также верапамил. Эффективность амиодарона тоже приближалась к 40 %.

Все же необходимо отметить, что в последнее время применение ААП с целью вторичной профилактики ВСС существенно ограничено в связи с убедительными доказательствами эффективности ИКД.

#### ***Применение имплантированных кардиовертеров-дефибрилляторов во вторичной профилактике внезапной сердечной смерти***

Пароксизмы устойчивой ЖТ, пережитые вследствие реанимации, эпизоды трепетания и фибрилляции желудочков ФЖ у больных с органическим заболеванием сердца формируют категорию злокачественных желудочковых аритмий. Они проявляются тяжелыми симптомами – сердцебиением, обмороками, клинической картиной остановки кровообращения. Прогноз таких больных крайне неблагоприятен, а их лечение должно ставить своей целью не только профилактику тяжелых пароксизмов, но и продление жизни.

В связи с этим являются важными результаты трех рандомизированных исследований прямого сравнения эффективности ИКД и фармако-терапии [18, 19, 45]. Эффективность ИКД сравнивали с таковой амиодарона (CIDS – Canadian Implantable Defibrillator Study), амиодарона, метопролола и пропафенона (CASH – Cardiac Arrest Study Hamburg), а также амиодарона и соталола (AVID – Antiarrhythmic Versus Implantable Defibrillator).

В исследовании CASH через 11 мес было прекращено лечение пропafenомом вследствие достоверно более высокой частоты случаев смерти по сравнению с группами применения амиодарона, соталола и ИКД. По итогам наблюдения в течение 2 лет общая летальность в группах применения амиодарона и соталола была существенно выше, чем в группе больных с ИКД (соответственно 19,6 и 12,1 %).

Исследование AVID было остановлено досрочно, после 18–36 мес наблюдения. Причиной прекращения стали достоверно более высокие показатели летальности в группе фармакотерапии (35,9 %) по сравнению с группой, в которой использовали ИКД (24,6 %).

Результаты исследования AVID показали, что значительное улучшение выживаемости в группе больных с ИКД отмечали у тех больных, у которых ФВ ЛЖ была умеренно (20–30 %) или значительно (менее 20 %) сниженной, в то же время у больных с относительно сохраненной ФВ (более 35 %) достоверного эффекта выявлено не было [49]. По данным AVID, отсутствие тяжелых симптомов у больных со стойкими ЖТ совсем не гарантирует благоприятный прогноз. Напротив, смертность в течение 3 лет наблюдения в группе больных с гемодинамически стабильными ЖТ (n=440) имела тенденцию к увеличению по сравнению с группой больных с гемодинамически нестабильными ЖТ (n=1029) – соответственно 33,6 и 27,6 %. Эти данные свидетельствуют о необходимости проведения новых исследований для более четкого определения критериев использования ИКД у больных с синкопе и с зарегистрированными ЖТ в анамнезе.

У выживших пациентов со стойкими и гемодинамически нестабильными ЖТ использование ИКД должно рассматриваться как первоочередное средство лечения. Исключение составляют больные, которые отказываются от этой терапии, или пациенты, имеющие сопутствующие заболевания, ограничивающие продолжительность их жизни. Применение ИКД не показано тем больным, у которых появление аритмии связано с периодически возникающими потенциально устранимыми факторами (электролитные нарушения, ишемия, побочные действия лекарств и др.). Эти рекомендации основаны на интуиции и не всегда бывают правильными. Данные субанализа исследования AVID показывают, что риск будущих аритмических событий у этой категории больных остается высоким даже после коррекции периодически возникающих и провоцирующих факторов [18].

Только в исследовании CIDS не было обнаружено различий между эффективностью амиодарона и ИКД [19], хотя было показано, что наибольшая польза от ИКД была достигнута у больных старшего возраста с низкой ФВ ЛЖ, низким функциональным классом СН по классификации NYHA [65].

Результаты исследований CIDS и AVID позволяют сделать вывод о том, что пациенты с синкопе в анамнезе, с документированными ЖТ, включая гемодинамически стабильную, имеют более высокий риск общей смертности. В первом исследовании в течение года из 91 больного, у которого в анамнезе отмечали синкопе, умерли 13,4 % пациентов, а из остальных 568 – 8,7 %.

### *Сочетанное применение антиаритмических препаратов и имплантируемых кардиовертеров-дефибрилляторов*

Какими бы ни были грядущие успехи применения технологически новых поколений ИКД и новых более эффективных ААП в лечении больных со злокачественными желудочковыми аритмиями, каждый из этих двух методов уже прочно занял свое место. В последнее время наблюдается не противопоставление этих двух методических подходов, а тенденция к сочетанному их использованию.

Так, по данным клинической практики, уже сегодня после применения ИКД антиаритмические средства вынужденно назначают 70 % пациентов. Из них у 21 % – для снижения частоты ритма ЖТ, что позволяет эффективнее использовать заложенную в имплантированное устройство функцию антитахикардической электрокардиостимуляции и не всякий раз применять электрошок, экономя тем самым энергию батареи и продлевая срок службы прибора. А 50 % пациентов ААП назначают для снижения частоты рецидивирования желудочковых тахиаритмий, что уменьшает частоту дефибрилляций и также продлевает «жизнь» имплантированного устройства [32].

В этом плане актуальна проблема взаимодействия ИКД с ААП. Все ААП изменяют пороги стимуляции и дефибрилляции, которые необходимы для эффективного навязывания искусственного ритма и эффективного купирования аритмии [32]. Чем выше эти пороги, тем большая энергия (импульсов стимуляции или дефибрилляции) должна применяться и тем быстрее она расходуется. Все антиаритмические препараты I класса (особенно класса IC) увеличивают эти пороги. Несколько лучше обстоит дело с  $\beta$ -адреноблокаторами и верапамилом. Эти препараты могут лишь незначитель-

но увеличивать порог дефибрилляции, не влияя на порог стимуляции или несколько повышая его. Амiodарон не изменяет величину порога стимуляции и в большинстве случаев не изменяет порог дефибрилляции, хотя иногда может наблюдаться его умеренное возрастание. Соталол не влияет на порог стимуляции и не изменяет или даже несколько снижает порог дефибрилляции.

### *Хирургическое лечение желудочковых тахикардий*

Целью процедуры катетерной абляции, которая в медицинской практике появилась сравнительно недавно, является устранение субстрата, который способствует возникновению ЖТ. Катетерная абляция оказалась эффективным лечебным мероприятием у 60–90 % больных, перенесших ИМ, хотя следует отметить, что после такой терапии рецидивы ЖТ отмечались в 40 % пациентов, а осложнения во время процедуры – у 2 % [48]. На данный момент катетерная абляция применяется при стойкой и гемодинамически нестабильной ЖТ, рефрактерной к ААП.

Хирургическое лечение ЖТ у больных с ИБС было первоначально применено с целью уменьшения риска возникновения ВСС. Однако в связи с распространением в клинической практике ИКД роль хирургической абляции в настоящее время пересматривается. Поскольку хирургическая абляция может привести к длительному улучшению качества жизни, она рассчитана на категорию больных с низким риском хирургических осложнений, у которых аритмические явления оказались рефрактерными к другим методам лечения [49, 68].

### *Разработка систем наблюдения за больными*

В последнее время ведутся интенсивные разработки беспроводных систем постоянного контроля за больными с целью своевременной диагностики опасных для жизни нарушений ритма сердца в режиме реального времени и реальной жизни с целью предупреждения развития ВСС. Суть данных разработок сводится к созданию систем снятия сигнала ЭКГ и его беспроводной передачи по сетям GSM (мобильной), GPS (спутниковой) связи и Internet. Предполагается, что работа таких систем даст возможность врачу-оператору, используя некоторые функции холтеровского мониторинга ЭКГ, визуализировать эпизоды, предшествующие сигналу о неблагоприятном изменении ЭКГ («alarm»), определить точное местонахождение пациента, принять решение о тактике лечения без общения с пациентом, что особенно

важно, когда пациент находится без сознания, а также оценить эффективность принятых мер. На данный момент существуют единичные «макетные» образцы таких систем, серийных образцов пока нет.

Данные, полученные за последние годы в больших рандомизированных исследованиях, обуславливают основные направления для проведения оптимальных мероприятий в целях профилактики ВСС у больных с ИБС:

1. Больные с инфарктом миокарда без дисфункции левого желудочка должны получать  $\beta$ -адреноблокаторы, ингибиторы АПФ, антитромбоцитарные препараты, в основном аспирин и липидоснижающие лекарства. Целесообразно также назначение амиодарона и полиненасыщенных жирных кислот.

2. Больные, перенесшие инфаркт миокарда, с наличием застойной сердечной недостаточности помимо  $\beta$ -адреноблокаторов и ингибиторов АПФ должны принимать блокаторы рецепторов альдостерона после соответствующего подбора дозы. Применение ИКД и амиодарона у больных, перенесших инфаркт миокарда, с фракцией выброса 30 % и меньше независимо от наличия симптомов электрической нестабильности миокарда считается целесообразным.

3. Применение ИКД считается пока единственным эффективным методом у больных с фракцией выброса ЛЖ 40 % и меньше, с документированными эпизодами нестойкой желудочковой тахикардии и с желудочковой тахикардией, индуцируемой во время электрофизиологического исследования, а также у больных с фибрилляцией желудочков.

4. Больные с гемодинамически нестабильными желудочковыми тахикардиями должны подвергаться имплантации кардиовертеров-дефибрилляторов, а при их недоступности целесообразно применение амиодарона и  $\beta$ -адреноблокаторов.

5. Для больных с гемодинамически стабильными желудочковыми тахикардиями в настоящий момент не существует эффективного метода для профилактики внезапной сердечной смерти. Таким больным целесообразно назначение терапии с  $\beta$ -адреноблокаторами и амиодароном; меньшей эффективностью характеризуются использование немедикаментозных методов лечения (ИКД, реваскуляризация венечных сосудов и радиочастотная абляция).

6. Контроль терапии препаратами не требует проведения сложных инвазивных электрофизиологических исследований, так как на основании дан-

ных холтеровского мониторинга ЭКГ в возможно четкое прогнозирование эффективности использования антиаритмических препаратов.

## Литература

1. Бобров В.А., Жаринов О.И., Волченко Г.В. и др. Переносимость и клинико-функциональные критерии эффективности метопролола (эгилока) больных с тяжелой сердечной недостаточностью // Укр. кардіол. журн. – 2001. – № 1. – С. 39-44.
2. Коваленко В.М., Лутай М.І. Серцево-судинні захворювання. Класифікація, схеми діагностики та лікування // К.: Морион. – 2002. – 72 с.
3. Малая Л.Т., Попов В.В., Капица Н.П., Жмуро А.В. Применение бета-адреноблокаторов для лечения больных острым инфарктом миокарда // Междунар. мед. журн. – 1998. – № 2. – С. 11-15.
4. Пархоменко О.М., Перепелица М.В., Бриль Ж.В., Іркин О.І. Виконання електрокардіографії високого підсилення у хворих з гострим інфарктом міокарда, ускладненим шлуночковими порушеннями ритму: часовий аналіз та спектрально-часове картування // Укр. кардіол. журн. – 1999. – № 1. – С. 9-12.
5. Следзевская И.К., Шумаков В.А., Малиновская И.Э. и др. Фибрилляция желудочков у больных инфарктом миокарда: факторы, определяющие прогноз // Лік. справа. – 1997. – № 4. – С. 46-48.
6. Amiodarone Trials Meta-Analysis Investigators: Effect of prophylactic amiodarone on mortality after acute myocardial infarction and in congestive heart failure: meta-analysis of individual data from 6500 patients in randomized trials // Lancet. – 1997. – Vol. 350. – P. 1417-1424.
7. Antman E.M. Randomized trials of magnesium in acute myocardial infarction: big numbers do not tell the whole story // Amer. J. Cardiology. – 1995. – Vol. 75. – P. 391-393.
8. Bigger J. for the Coronary Artery Bypass Graft (CABG) Patch Trial Investigators: Prophylactic use of implanted cardiac defibrillators in patients at high risk for ventricular arrhythmias after coronary artery bypass graft surgery // New Engl. J. Med. – 1997. – Vol. 337. – P. 1569-1575.
9. Boutitie F., Boissel J.P., Conolly S.J. et al. Amiodarone interaction with beta-blockers: analysis of the merged EMIAT (European Myocardial Infarct Amiodarone Trial) and CAMIAT (Canadian Amiodarone Myocardial Infarction Antiarrhythmia Trial) databases. The EMIAT and CAMIAT Investigators // Circulation. – 1999. – Vol. 99. – P. 2268-2275.
10. Brener S.J., Barr L.A., Burchenal J.E. et al. Randomized, placebo-controlled trial of platelet glycoprotein IIb/IIIa blockade with primary angioplasty for acute myocardial infarction. ReoPro and Primary PTCA Organization and Randomized Trial (RAPPORT) Investigators // Circulation. – 1998. – Vol. 98. – P. 734-741.
11. Burkart F., Pfisterer M., Kiowski W. et al. Effect of antiarrhythmic therapy on mortality on survivors of myocardial infarction with asymptomatic complex ventricular arrhythmias: Basel Antiarrhythmic Study of Infarct Survival (BASIS) // J. Amer. Coll. Cardiology. – 1992. – Vol. 20. – P. 1056-1062.
12. Cairns J.A., Connolly S.J., Roberts R., Gent M. Randomised trial of outcome after myocardial infarction in patients with frequent or repetitive ventricular premature depolarisations: CAMIAT. Canadian Amiodarone Myocardial Infarction Arrhythmia Trial Investigators // Lancet. – 1997. – Vol. 349. – P. 675-682.
13. Camm A.J., Karam R., Pratt C.M. The azimilide post-infarct survival evaluation (ALIVE) trial // Amer. J. Cardiology. – 1998. – Vol. 81. – P. 35-39.
14. Cannon C.P., McCabe C.H., Diver D.J. et al. Comparison of front-loaded recombinant tissue-type plasminogen activator, anistreplase and combination thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: results of the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 4 trial // J. Amer. Coll. Cardiology. – 1994. – Vol. 24. – P. 1602-1610.
15. Cairns J.A., Connolly S.J., Roberts R., Gent M. Randomised trial of outcome after myocardial infarction in patients with frequent or repetitive ventricular premature depolarisations: CAMIAT. Canadian Amiodarone Myocardial Infarction Arrhythmia Trial Investigators // Lancet. – 1997. – Vol. 349. – P. 675-682.
16. CIBIS-II Investigators and Committees: The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS II): a randomized trial // Lancet. – 1999. – Vol. 353. – P. 9-13.
17. Cohn J.N., Johnson G., Ziesche S. et al. A comparison of enalapril with hydralazine-isosorbide dinitrate in the treatment of chronic congestive heart failure // New Engl. J. Med. – 1991. – Vol. 325. – P. 303-310.
18. Comparison of antiarrhythmic-drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from near-fatal ventricular arrhythmias. The Antiarrhythmics Versus Implantable Defibrillators (AVID) Investigators // New Engl. J. Med. – 1997. – Vol. 337. – P. 1576-1583.
19. Connolly S.J., Gent M., Roberts R.S. et al. Canadian implantable defibrillator study (CIDS): a randomized trial of the implantable cardioverter defibrillator against amiodarone // Circulation. – 2000. – Vol. 101. – P. 1297-1302.
20. Controlled comparison of aspirin and oral anticoagulants in prevention of death after myocardial infarction // New Engl. J. Med. – 1982. – Vol. 307. – P. 701-708.
21. 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. Results of a two year follow up study // J. Amer. Coll. Cardiology. – 1996. – Vol. 27. – P. 270-276.
22. Daoud E.G., Niebauer M., Kou W.H. et al. Incidence of implantable defibrillator discharges after coronary revascularization in survivors of ischemic sudden cardiac death // Amer. Heart J. – 1995. – Vol. 130. – P. 277-280.
23. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico // Lancet. – 1999. – Vol. 354. – P. 447-455.
24. Dries D., Domanski M., Waclawiw M., Gersh B. Effect of anti-thrombotic therapy on risk of sudden coronary death in patients with congestive heart failure // Amer. J. Cardiology. – 1997. – Vol. 79. – P. 909-913.
25. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). The CONSENSUS Trial Study Group // New Engl. J. Med. – 1987. – Vol. 316. – P. 1429-1435.
26. Effectiveness of intravenous thrombolytic treatment in acute myocardial infarction. Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell'Infarto Miocardico (GISSI) // Lancet. – 1986. – Vol. 1. – P. 397-402.
27. Emergency Cardiac Care Committee and Subcommittees AHA. Guidelines for cardiopulmonary resuscitation and emergency and emergency cardiac care // J.A.M.A. – 1992. – Vol. 268. – P. 222-230.
28. Freemantle N., Cleland J.G., Young P. et al. Beta-blockade after myocardial infarction: systematic review and meta regression analysis // Brit. Med. J. – 2001. – Vol. 318. – P. 1730-1737.
29. Garg R., Yusuf S. for the Collaborative Group on ACE Inhibitor Trials. Overview of randomized trials of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure // J.A.M.A. – 1995. – Vol. 273. – P. 1450-1456.
30. Gottlieb S.S., McCarter R.J., Vogel R.A. Effect of beta-blockade on mortality among high-risk and low-risk patients after myocardial infarction // New Engl. J. Med. – 1998. – Vol. 339. – P. 489-497.
31. Granger C.B., Califf R.M., Topol E.J. Thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. A review // Drugs. – 1992. – Vol. 44. – P. 293-325.
32. Greene H. Interactions between pharmacologic and nonpharmacologic antiarrhythmic therapy // Amer. J. Cardiology. – 1996. – Vol. 78 (Suppl. 4). – P. 61-66.
33. Grines C.L., Cox D.A., Stone G.W. et al. Coronary angioplasty with or without stent implantation for acute myocardial infarction. Stent Primary Angioplasty in Myocardial Infarction Study Group. // New Engl. J. Med. – 1999. – Vol. 341. – P. 1949-1956.

34. Hass W.K., Easton J.D., Adams H.P. et al. A randomized trial comparing ticlopidine hydrochloride with aspirin for the prevention of stroke in high-risk patients. Ticlopidine Aspirin Stroke Study Group // *New Engl. J. Med.* – 1989. – Vol. 321. – P. 501-507.
35. Haverkamp W., Martinez-Rubio A., Hief C. et al. Efficacy and safety of d, l-sotalol in patients with ventricular tachycardia and in survivors of cardiac arrest // *J. Amer. Coll. Cardiology.* – 1997. – Vol. 30. – P. 487-495.
36. Held P.H., Yusuf S., Furberg C.D. Calcium channel blockers in acute myocardial infarction and unstable angina: an overview // *Brit. Med. J.* – 1989. – Vol. 299. – P. 1187-1192.
37. Hjalmarson A. Prevention of sudden cardiac death with beta blockers // *Clin. Cardiology.* – 1999. – Vol. 22 (Suppl. 5). – P. 11-15.
38. Hohnloser S.H. Der plotzliche Herztod. Diagnostik und Therapie bei Patient mit Malignen Ventrikularen Arrhythmien // *Therapiewoche.* – 1988. – Vol. 38. – P. 3160-3164.
39. Holmes D., Davis K., Gersh B. et al. and participants in the Coronary Artery Surgery Study: Risk factor profiles of patients with sudden death and from other cardiac causes: a report of the Coronary Artery Surgery Study (CASS) // *J. Amer. Coll. Cardiology.* – 1989. – Vol. 13. – P. 524-530.
40. Indications for fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction: collaborative overview of early mortality and major morbidity results from all randomised trials of more than 1000 patients. Fibrinolytic Therapy Trialists' (FTT) Collaborative Group. // *Lancet.* – 1994. – Vol. 343. – P. 311-322.
41. In-hospital mortality and clinical course of 20,891 patients with suspected acute myocardial infarction randomised between alteplase and streptokinase with or without heparin. The International Study Group // *Lancet.* – 1990. – Vol. 336. – P. 71-75.
42. ISIS-4: a randomised factorial trial assessing early oral captopril, oral mononitrate, and intravenous magnesium sulphate in 58,050 patients with suspected acute myocardial infarction. ISIS-4 (Fourth International Study of Infarct Survival) Collaborative Group // *Lancet.* – 1995. – Vol. 345. – P. 669-685.
43. Janse M.J., Malik M., Camm A.J. et al. Identification of post acute myocardial infarction patients with potential benefit from prophylactic treatment with amiodarone. A substudy of EMIAT (the European Myocardial Infarct Amiodarone Trial) // *Europ. Heart J.* – 1998. – Vol. 19. – P. 85-95.
44. Kober L., Thomsen P.E., Moller M. et al. on behalf of the Danish Investigations of Arrhythmia and Mortality on Dofetilide (DIAMOND) Study Group. Effect of dofetilide in patients with recent myocardial infarction and left-ventricular dysfunction: a randomized trial // *Lancet.* – 2000. – Vol. 356. – P. 2052-2058.
45. Kuck K.H., Cappato R., Siebels J., Ruppel R. Randomized comparison of antiarrhythmic drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from cardiac arrest: the Cardiac Arrest Study Hamburg (CASH) // *Circulation.* – 2000. – Vol. 102. – P. 748-754.
46. Mason J.W. A comparison of seven antiarrhythmic drugs in patients with ventricular tachyarrhythmias. Electrophysiologic Study versus Electrocardiographic Monitoring Investigators // *New Engl. J. Med.* – 1993. – Vol. 329. – P. 452-458.
47. Mirowski M., Reid P., Mower M. et al. Long-term outcome with the automatic implantable cardioverter-defibrillator // *J. Amer. Coll. Cardiology.* – 1989. – Vol. 13. – P. 1353-1361.
48. Morady F., Harvey M., Kalbfleisch S.J. et al. Radiofrequency catheter ablation of ventricular tachycardia in patients with coronary artery disease // *Circulation.* – 1993. – Vol. 87. – P. 363-372.
49. Moss A.J. Implantable cardioverter- defibrillator therapy: the sickest patients benefit the most // *Circulation.* – 2000. – Vol. 101. – P. 1638-1640.
50. Moss A., Hall J., Cannom D. et al. for the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial Investigators: Improved survival with an implanted defibrillator in patients with coronary disease at high risk for ventricular arrhythmia // *New Engl. J. Med.* – 1996. – Vol. 335. – P. 1933-1940.
51. Myerburg R.J., Kessler K.M., Castellanos A. Sudden cardiac death. Structure, function, and time-dependence of risk // *Circulation.* – 1992. – Vol. 85 (Suppl. 1). – P. 10-12.
52. O'Rourke R.A. Role of myocardial revascularization in sudden cardiac death // *Circulation.* – 1992. – Vol. 85. – P. 1112-1117.
53. Packer M., Carver J.R., Rodeheffer R.J. et al. Effect of oral milrinone on mortality in severe chronic heart failure. The PROMISE Study Research Group // *New Engl. J. Med.* – 1991. – Vol. 325. – P. 1468-1475.
54. Pitt B., Zannad F., Remme W.J. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators // *New Engl. J. Med.* – 1999. – Vol. 341. – P. 709-717.
55. Pizzetti G., Belotti G., Margonato A. et al. Coronary recanalization by elective angioplasty prevents ventricular dilation after anterior myocardial infarction // *J. Amer. Coll. Cardiology.* – 1996. – Vol. 28. – P. 837-845.
56. Pratt C.M., Camm A.J., Cooper W. et al. Mortality in the Survival with Oral D-sotalol (SWORD) trial: why did patients die? // *Amer. J. Cardiology.* – 1998. – Vol. 81. – P. 869-876.
57. Pratt C.M., Gardner M., Pepine C. et al. Lack of long-term ventricular arrhythmia reduction by enalapril in heart failure. SOLVD Investigators. // *Amer. J. Cardiology.* – 1995. – Vol. 75, № 17. – P. 1244-1249.
58. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. The Heart-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group // *New Engl. J. Med.* – 1998. – Vol. 339. – P. 1349-1357.
59. Randomized antiarrhythmic drug therapy in survivors of cardiac arrest (the CASCADE Study). The CASCADE Investigators // *Amer. J. Cardiology.* – 1993. – Vol. 72. – P. 280-287.
60. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) // *Lancet.* – 1994. – Vol. 344. – P. 1383-1389.
61. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group // *Lancet.* – 1988. – Vol. 2. – P. 349-360.
62. Reddy K.S., Yusuf S. Emerging epidemic of cardiovascular disease in developing countries // *Circulation.* – 1998. – Vol. 97. – P. 596-601.
63. Reiffel J.A., Reiter M.J., Freedman R.A. et al. The ESVEM Investigators. Influence of Holter monitor and electrophysiologic study methods and efficacy criteria on the outcome of patients with ventricular tachycardia and ventricular fibrillation in the ESVEM trial // *Prog. Cardiovasc. Dis.* – 1996. – Vol. 38, № 5. – P. 359-370.
64. Sacks F.M., Pfeffer M.A., Moye L.A. et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators // *New Engl. J. Med.* – 1996. – Vol. 335. – P. 1001-1009.
65. Sheldon R., Connolly S., Krahn A. et al. Identification of patients most likely to benefit from implantable cardioverter-defibrillator therapy: the Canadian Implantable Defibrillator Study // *Circulation.* – 2000. – Vol. 101. – P. 1660-1664.
66. Siebels J., Cappato R., Ruppel R. et al. for the CASH Investigators. Preliminary results of the Cardiac Arrest Study Hamburg (CASH) // *Amer. J. Cardiology.* – 1993. – Vol. 72. – P. 109-113.
67. Singh B.N. Arrhythmia control by prolonging repolarization: the concept and its potential therapeutic impact // *Europ. Heart J.* – 1993. – Vol. 14 (Suppl. H). – P. 14-23.
68. Task Force on Sudden Cardiac Death of the Eur Society of Cardiology // *Eur. Heart J.* – 2001. – Vol. 22. – P. 1374-1450.
69. Teo K.K., Yusuf S. Role of magnesium in reducing mortality in acute myocardial infarction. A review of the evidence // *Drugs.* – 1993. – Vol. 46. – P. 347-359.
70. The CAPRICORN Investigators. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomised trial // *Lancet.* – 2001. – Vol. 357. – P. 1385-1390.
71. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial Investigators. Preliminary report: effect of encainide and flecainide on mortality in a

- randomized trial of arrhythmia suppression after myocardial infarction // *New Engl. J. Med.* – 1989. – Vol. 321. – P. 406-412.
72. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial II Investigators. Effect of the antiarrhythmic agent moricizine on survival after myocardial infarction // *New Engl. J. Med.* -1992. – Vol. 327. – P. 227-233.
73. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. The Digitalis Investigation Group // *New Engl. J. Med.* – 1997. – Vol. 336. – P. 525-533.
74. The MERIT-HF Study Group: Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF) // *Lancet.* – 1999. – Vol. 353. – P. 2001-2007.
75. Tiefenbrunn A.J., Chandra N.C., French W.J. et al. Clinical experience with primary percutaneous transluminal coronary angioplasty compared with alteplase (recombinant tissue-type plasminogen activator) in patients with acute myocardial infarction: a report from the Second National Registry of Myocardial Infarction (NRM1-2) // *J. Amer. Coll. Cardiology.* – 1998. – Vol. 31. – P. 1240-1245.
76. Topol E.J., Mark D.B., Lincoff A.M. et al. Outcomes at 1 year and economic implications of platelet glycoprotein IIb/IIIa blockade in patients undergoing coronary stenting: results from a multicentre randomised trial. EPISTENT Investigators. Evaluation of Platelet IIb/IIIa Inhibitor for Stenting // *Lancet.* – 1999. – Vol. 354. – P. 2019-2024.
77. Update of the guidelines on sudden cardiac death of the European society of cardiology // *Europ. Heart J.* – 2003. – Vol. 24. – P. 13-15.
78. Yusuf S., Collins R., MacMahon S., Peto R. Effect of intravenous nitrates on mortality in acute myocardial infarction: an overview of the randomised trials // *Lancet.* – 1988. – Vol. 1. – P. 1088-1092.
79. Yusuf S., Peto R., Lewis J. et al. Beta blockade during and after myocardial infarction: an overview of the randomized trials // *Prog. Cardiovasc. Dis.* – 1985. – Vol. 27. – P. 335-371.
80. Yusuf S., Zucker D., Peduzzi P. et al. Effect of coronary artery bypass graft surgery on survival: overview of 10-year results from randomised trials by the Coronary Artery Bypass Graft Surgery Trialists Collaboration // *Lancet.* – 1994. – Vol. 344. – P. 563-570.

Поступила 12.05.2003 г.

### **Modern approaches for prevention of sudden cardiac death in patients with ischemic heart disease**

O.S. Sychov, D.T. Malidze

*Data from randomized controlled trials have clarified the role of the various treatment modalities in primary and secondary prevention of sudden cardiac death in patients with ischaemic heart disease. The therapeutic usefulness of antiarrhythmic drugs, beta-blockers, angiotensin-converting enzyme inhibitors, aldosterone blockers, lipid lowering agents, nitrates, magnesium therapy, thrombolytic and antithrombotic therapy, as well as coronary revascularization and implantation of cardioverter-defibrillator in prevention of sudden cardiac death is discussed. The relative efficiency of various modalities is also considered and conclusions about an appropriate prophylaxis paradigm and future research directions are discussed.*