

- pril on survival and major events in chronic heart failure: the Assessment of Treatment with Lisinopril And Survival (ATLAS) // *Eur. Heart J.* – 1998. – Vol. 19 (Suppl.). – P. 142 (Abstract).
20. *Philbin E., Rosso T.* Use of angiotensin-converting enzyme inhibitors in heart failure with preserved left ventricular systolic function // *Amer. Heart J.* – Vol. 134. – P. 188–195.
 21. *Pouleur H., Rousseau M., van Eyll C.* et al. Effects of long-term enalapril therapy on left ventricular diastolic properties in patients with depressed ejection fraction // *Circulation.* – 1993. – Vol. 88. – P. 481–491.
 22. *Pratt S. M., Gardner M., Pepine C.* et al. Lack of long-term ventricular arrhythmia reduction by enalapril in heart failure // *Amer. J. Cardiol.* – 1995. – Vol. 75, № 17. – P. 1244–1249.
 23. *Richardson M., Cockburn N., Cleland J. G. F.* Update of recent clinical trials in heart failure and myocardial infarction // *Eur. J. Heart Failure.* – 1999. – Vol. 1, № 1. – P. 109–115.
 24. *Semple P. F.* et al. Onset of action of captopril, enalapril, enalaprilic acid and lisinopril in normal man // *Cardiovasc. Drugs Therapy.* – 1987. – № 1. – P. 45–50.
 25. The SOLVD investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure // *N. Engl. J. Med.* – 1991. – Vol. 325. – P. 293–331.
 26. *Torp-Redersen C., Kober L.* Effects of the ACE-inhibitor trandolapril on life expectancy of patients with reduced left ventricular function after acute myocardial infarction // *Lancet.* – 1999. – Vol. 354. – P. 9–12.

© М. А. СОКОЛЬСКАЯ, 2006

УДК 577.175.532:616.12-036.886

АНТАГОНИСТЫ АЛЬДОСТЕРОНА В ПРОФИЛАКТИКЕ ВНЕЗАПНОЙ СЕРДЕЧНОЙ СМЕРТИ

М. А. Сокольская

Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А. Н. Бакулева (дир. – академик РАМН Л. А. Бокерия)
РАМН, Москва

Внезапная сердечная смерть (ВСС) остается важнейшей проблемой здоровья общества даже в развитых странах, несмотря на высокий уровень оказываемой медицинской помощи и введение новых методов лечения [6, 36, 39]. В структуре смертности от сердечно-сосудистых заболеваний ВСС составляет около 50% [2, 3, 5, 58]. Число случаев ВСС, регистрируемых в странах Запада, варьирует от 0,36 до 1,28 на 1000 жителей в год. Следует отметить, что эти цифры включают только ВСС, подтвержденную свидетелями или медицинским персоналом, и поэтому не отражают истинную частоту ВСС в популяции. В общей популяции взрослых людей частота ВСС составляет 1 случай на 1000 человек в год и является наиболее частой причиной смерти у больных ишемической болезнью сердца (ИБС). Исходя из данных международной медицинской статистики можно предполагать, что в России число случаев ВСС превышает 150 тыс. в год [3, 7, 29]. Лишь в 5–10% случаев внезапная сердечная смерть не связана с ИБС или сердечной недостаточностью [39, 40].

Наиболее вероятным, хотя и не единственным непосредственным механизмом ВСС при ИБС являются нарушения ритма, а именно – желудочковая тахикардия (75–80%) [1–4, 6, 36]. При суточном холтеровском мониторировании у пациентов, перенесших внезапную сердечную смерть, в 70% случаев мономорфная желудочковая тахи-

кардия (ЖТ) заканчивалась фибрилляцией желудочков. Первично фибрилляция желудочков возникла у 10–20% пациентов преимущественно с острой тромботической окклюзией основной коронарной артерии при отсутствии в анамнезе перенесенного инфаркта миокарда. У оставшейся части больных фатальные случаи могут быть связаны с брадиаритмиями и асистолией, особенно при поражении правой коронарной артерии. В 80% случаев внезапная сердечная смерть наступает дома и около 15% – на улице или в общественных местах, в 40% случаев – без свидетелей. Подавляющее большинство случаев ВСС происходит до момента обращения к врачу за помощью или до его прибытия к пациенту [3, 6, 39, 40].

Важным направлением в профилактике ВСС является стратификация больных с выделением лиц, у которых риск ее наступления особенно высок. Специфических предвестников ВСС нет. Результаты популяционных исследований показали, что факторы риска возникновения ВСС во многом совпадают с факторами риска ИБС и атеросклероза. К ним относятся возраст старше 45 лет, мужской пол, отягощенная наследственность, повышение уровня холестерина, липопротеинов низкой плотности. Однозначных доказательств самостоятельной роли артериальной гипертензии, курения и сахарного диабета не получено [17, 28, 45, 54]. В настоящее время выделены и другие факторы риска – это дисфункция и гипертрофия

левого желудочка, изменения конечной части желудочкового комплекса на ЭКГ, частота сердечных сокращений, вариабельность сердечного ритма, нарушения баланса симпатической и парасимпатической активности, удлинение и дисперсия интервала $Q-T$ [9, 26, 27, 56]. Кроме того, установлено прогностическое значение желудочковой экстрасистолии (ЖЭ) и неустойчивой желудочковой тахикардии у больных ИБС, в том числе перенесших инфаркт миокарда (ИМ) [16]. Относительный вклад каждого механизма можно опосредованно оценить на основании морфологического исследования миокарда у внезапно умерших больных, результатов амбулаторного мониторинга ЭКГ у пациентов с ИБС, внезапно умерших во время исследования, и эпидемиологических данных, полученных в клинических исследованиях у больных с острым ИМ. У 157 больных, которые внезапно умерли во время амбулаторного мониторинга ЭКГ, в 62,4% случаев причиной смерти была фибрилляция желудочков, в 16,5% — брадиаритмия, в 12,7% — веретенообразная полиморфная желудочковая тахикардия и в 8,3% наблюдений — мономорфная желудочковая тахикардия [7].

В клинических испытаниях было показано, что использование антиаритмических препаратов и имплантация кардиовертера-дефибриллятора (ИКД) значительно снижают летальность от ВСС [2, 3, 6, 7]. Однако кроме антиаритмических препаратов существуют и другие лекарственные средства, которые также играют важную роль в профилактике ВСС. Эти препараты не оказывают прямого электрофизиологического воздействия на сердце и предотвращают развитие ВСС, влияя на основные нейрогуморальные и биохимические механизмы формирования желудочковых тахикардий. Примером таких препаратов являются антагонисты альдостерона. С созданием лекарственных средств, являющихся селективными ингибиторами минералокортикоидных рецепторов, в последние годы актуальным стало обсуждение возможностей их применения в кардиологии.

АЛЬДОСТЕРОН И ЕГО ВЛИЯНИЕ НА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТУЮ СИСТЕМУ

Альдостерон (АС) — минералокортикоидный гормон, эндокринное действие которого было подробно изучено после его открытия в начале 50-х годов XX столетия. АС секретируется клубочковой зоной коры надпочечников и регулируется системой ренина-ангиотензина-альдостерона [12, 23, 48, 50]. Главным органом-мишенью является почка, имеющая большое количество минералокортикоидных рецепторов, расположенных в эпителиальных клетках почечных канальцев. В поч-

ках альдостерон усиливает активную реабсорбцию натрия в дистальных извитых канальцах и собирательных трубочках путем стимуляции экспрессии гена Na^+/K^+ -АТФ-азы, способствует выделению почками ионов калия, регулирует водно-солевой гомеостаз. Важным открытием ученых явился факт, подтверждающий наличие минералокортикоидных рецепторов в других органах, и в том числе в сердце, головном мозге и гладких мышечных клетках (ГМК) сосудов. В ряде исследований в этих же органах был обнаружен локальный биосинтез гормона [30, 31, 33, 46, 49]. Эти данные позволили предположить, что альдостерон может оказывать селективное воздействие на разных тканевых уровнях.

Увеличение секреции альдостерона на любом уровне происходит в ответ на активацию ренин-ангиотензиновой системы и повышение синтеза ангиотензина II (АТ II) или на повышение уровня калия в плазме крови.

Повышенная локальная продукция альдостерона и ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) была зарегистрирована в желудочках сердца пациентов с сердечной недостаточностью (СН). По данным литературы, развитие СН тесно связано с выраженной активацией альдостерона и существует прямая корреляция между концентрацией альдостерона, сердечно-сосудистыми заболеваниями и смертностью. В исследовании CONSENSUS было достоверно показано, что в группе больных с повышенным уровнем альдостерона на протяжении 6 месяцев смертность значительно возростала. У пациентов с СН в условиях снижения сердечного выброса развивается гипоксия тканей, которая является стрессовым фактором и активизирует стероидогенез в надпочечниках. При уменьшении минутного объема кровотока (МОК) и объема циркулирующей крови (ОЦК) происходит раздражение объемных и осмотических рецепторов сердца и сосудов, что стимулирует секрецию АС. Гиперпродукция альдостерона способствует развитию диастолической дисфункции и снижению насосной функции миокарда. В результате недостаточного кровоснабжения тканей наступает периферический системный генерализованный вазоспазм, который в свою очередь нарушает почечный кровоток. В итоге формируется порочный круг, в котором высвобождение ангиотензина II из почек ведет к еще большему повышению уровня альдостерона.

Важную роль в поддержании концентрации АС в крови играет функциональное состояние печени, где происходит его метаболизм. Замедление метаболизма АС в функционально неполноценной печени при ХСН способствует повышению

его уровня в организме. Поэтому вторичный гиперальдостеронизм при ХСН обусловлен не только увеличением секреции, но и нарушениями его инактивации.

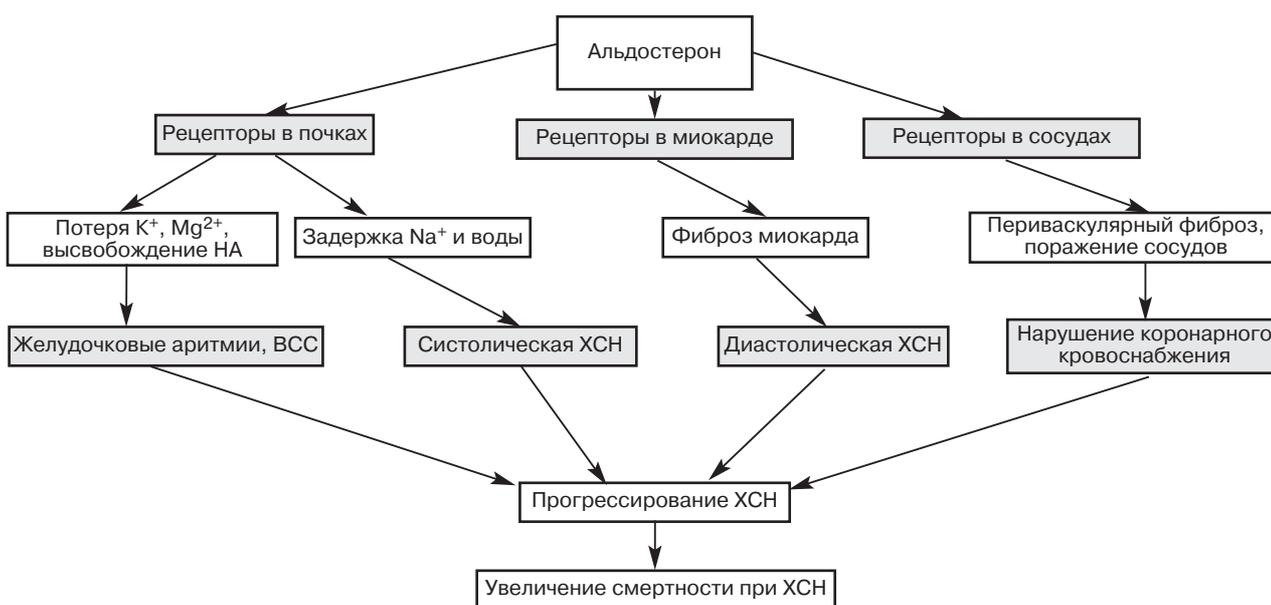
Что касается проаритмогенных эффектов альдостерона, то в настоящее время рассматривается несколько патофизиологических механизмов. Увеличивая экскрецию почками калия и магния, альдостерон повышает риск развития желудочковых аритмий [52]. В ряде работ на кардиомиоцитах кролика были показаны проаритмогенные эффекты альдостерона за счет повышения притока натрия и увеличения активности натрий-калиевого насоса [35]. В исследованиях на крысах было также показано, что повышение уровня альдостерона вызывает увеличение потока кальция (Ca^{2+}) в кардиомиоцитах, этот эффект был подавлен спиронолактоном вследствие ингибирования действия альдостерона [10]. Таким образом, вызывая электролитный дисбаланс, альдостерон увеличивает риск ВСС у пациентов с СН и постинфарктным поражением миокарда (см. рисунок).

Помимо гипертензивных и аритмогенных эффектов, альдостерон способствует развитию эндотелиальной дисфункции, периваскулярному фиброзу и снижению эластичности стенок артерий. Данные свойства гормона влияют на прогрессирование сердечной недостаточности, увеличивают частоту ишемических и аритмогенных событий.

Формирование эндотелиальной дисфункции, индуцированной повышенной секрецией альдостерона, ассоциировано с возрастанием жесткости стенок артерий у больных с артериальной ги-

пертензией (АГ) [11]. У пациентов с первичным гиперальдостеронизмом снижена эндотелийзависимая вазодилатация в ответ на инфузию ацетилхолина [21]. Воздействие альдостерона на функцию эндотелия не исчерпывается влиянием на регуляцию тонуса сосудов. У здоровых лиц, получивших избыточную солевую нагрузку, рост активности альдостерона плазмы крови прямо коррелировал с уровнем антигена ингибитора активатора плазминогена первого типа (РАИ1) [13, 15]. Под действием альдостерона увеличивается синтез коллагена фибробластами сердца, продукция РАИ1. Избыток РАИ1 приводит к коагулопатии и появлению микротромбов в сосудах с последующим их фиброзом. Так, на фоне повышенного уровня альдостерона происходит фиброз почечных артериол, что в дальнейшем приводит к формированию гипертонической нефропатии [15]. Также было изучено проатерогенное действие альдостерона, которое, как и развитие эндотелиальной дисфункции, связывают с альдостерон-индуцированным снижением уровня NO и снижением генерации свободных O_2 -радикалов [42].

У больных с СН лечение антагонистами альдостерона приводит к увеличению степени вазодилатации в ответ на ацетилхолин. Это, по-видимому, связано с увеличением продукции эндогенного оксида азота, что подтверждается экспериментами *in vitro*. В исследованиях на крысах использование антагониста альдостерона (эплеренона) достоверно улучшило функцию миокарда путем стимуляции эндотелиальной NO-синтетазы [22, 44].



Механизмы негативного влияния гиперальдостеронизма при ХСН [1].
 ХСН – хроническая сердечная недостаточность; НА – норадреналин.

Во многих исследованиях были изучены так называемые механические эффекты альдостерона, которые заключаются в развитии миокардиального и периваскулярного фиброза и воспаления сосудистой стенки. Развитие миокардиального фиброза изменяет жесткость стенок миокарда, ведет к возникновению диастолической дисфункции левого желудочка и СН. Фиброз миокарда служит субстратом для развития жизнеугрожающих аритмий. Прогрессирующее патологическое структурное ремоделирование коронарных артерий, развивающееся под влиянием вторичного гиперальдостеронизма при ХСН, ведет к утолщению стенок сосудов и развитию периваскулярного фиброза [24, 49]. Такие структурные изменения в значительной мере ухудшают вазомоторную реактивность коронарных артерий, что в свою очередь может служить причиной дополнительной гибели кардиомиоцитов и в конечном итоге приводит к прогрессированию кардиофиброза и ХСН. В исследовании MODENA показано, что альдостерон, стимулируя кардиальный фиброз, активно влияет на усиление процесса постинфарктного ремоделирования миокарда.

Важными свойствами альдостерона являются его способность снижать чувствительность барорецепторов, регулирующих ЧСС, к введению норадреналина и повышать активность симпатической нервной системы [57]. Он регулирует парасимпатический тонус и тем самым снижает вариабельность сердечного ритма (ВСР), что повышает смертность и риск развития ВСС у пациентов с СН. Альдостерон также блокирует экстранейрональный обратный захват норадреналина [55]. Исследование F. Ramires и соавт. показало, что добавление спиронолактона к стандартной терапии у пациентов с застойной СН, возникшей в результате идиопатической или ишемической дилатационной кардиомиопатии, снижает частоту возникновения эпизодов неустойчивой желудочковой тахикардии [41]. Блокада альдостерона улучшает вариабельность сердечного ритма, уменьшает дисперсию QT и снижает ЧСС у пациентов с СН, особенно в ранние утренние часы, когда частота ишемии и аритмических событий, ведущих к ВСС, в 2,5 раза выше.

N. de Angelis и соавт. показали, что инфузия альдостерона в эксперименте на нормотензивных крысах в течение 24 часов ведет к усилению апоптоза кардиомиоцитов [18].

В целом ряде работ была продемонстрирована прямая корреляция уровня альдостерона с массой миокарда левого желудочка [8, 20, 41]. Терапия блокаторами альдостерона (спиронолактоном) вызывает уменьшение массы миокарда левого желудочка, улучшает его сократительную функцию, а также приводит к параллельному уменьшению

уровня мозгового натрийуретического пептида, одного из важных предикторов гипертрофии миокарда и ремоделирования левого желудочка у больных с сердечной недостаточностью (СН) [53].

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ДЛЯ ОЦЕНКИ РОЛИ ДЛИТЕЛЬНОГО ПРИЕМА НЕЙРОГУМОРАЛЬНЫХ АНТАГОНИСТОВ В СНИЖЕНИИ РИСКА СМЕРТИ ОТ ЛЮБЫХ ПРИЧИН И ВСС У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ СИСТОЛИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

Рассматривая альдостерон как конечное звено ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), следует ожидать, что применение только ингибиторов АПФ позволит «выключить» этот гормон из патогенеза ХСН. Однако последние исследования указывают на то, что синтез альдостерона в надпочечниках, сердце и сосудах может протекать независимо от ангиотензина-II. Применение ингибиторов АПФ, блокаторов рецепторов ангиотензина или обоих этих средств вместе не предотвращает синтез альдостерона [47]. Прогрессивный рост уровня альдостерона на фоне приема иАПФ был продемонстрирован в клинических исследованиях. В литературе этот феномен получил название «ускользание эффекта альдостерона» («Aldosterone Escape»), который может быть объяснен продукцией ангиотензина-II независимо от действия ангиотензинпревращающего фермента, экспрессией АПФ-неподавляемого иАПФ и выработкой альдостерона независимо от ангиотензина-II.

R. MacFadyen и соавт. сообщили, что у симптоматических пациентов с СН, принимающих иАПФ, подавление экспрессии альдостерона не было достигнуто в 38% случаев [32]. В рандомизированном пилотном многоцентровом исследовании RESOLVD (Randomized Evaluation of Strategies for Left Ventricular Dysfunction Study) назначение больным ингибиторов АПФ (эналаприл 10 мг дважды в день), блокаторов рецепторов ангиотензина (кандесартан 8 мг в день) или их комбинации не привело к стойкому снижению уровня концентрации альдостерона в крови [34, 43, 51]: так, уровень альдостерона в крови достоверно снизился во всех трех группах через 17 недель лечения, однако он вернулся почти к исходному значению к концу 43-й недели лечения. В другом исследовании с малой выборкой, проведенном в группе пациентов с СН, 11 из 34 пациентов, несмотря на использование иАПФ, имели повышенный сывороточный уровень альдостерона [25]. Следовательно, стандартная терапия ХСН, включающая ингибиторы АПФ, не в состоянии полностью блокировать

синтез альдостерона и связанные с ним неблагоприятные воздействия. Необходима более селективная и специфическая блокада альдостерона и его эффектов.

На протяжении последнего десятилетия проводились исследования, главной целью которых было доказать безопасность и эффективность комбинированного применения ингибиторов АПФ и конкурентных антагонистов альдостерона у больных с ХСН. Два важных ориентированных исследования – RALES [38] и EPHEBUS [37] показали клиническое преимущество антагонистов альдостерона.

Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование RALES (The Randomized Aldactone Evaluation Study) впервые показало влияние антагонистов альдостерона на прогноз у больных с СН. В исследовании изучалось влияние неселективного блокатора рецепторов альдостерона – спиронолактона на выживаемость больных с тяжелой СН (III–IV ФК по NYHA). Спинолактон является специфическим блокатором альдостероновых (минералокортикоидных) рецепторов. Спинолактон может также тормозить активность альдостеронсинтазы и таким образом уменьшать синтез альдостерона. Кроме того, он тормозит активность 5-альфа-редуктазы. В результате уменьшается образование альфа-изомера альдостерона, который обладает большей минералокортикоидной активностью, чем его бета-изомер. В исследование были включены 1663 пациента с тяжелой СН (ФВ ЛЖ $\leq 35\%$), которые получали терапию иАПФ, сердечными гликозидами, диуретиками. Пациенты были разделены на две группы: 1-я группа получала в дополнение к стандартной терапии спиронолактон в минимальной дозе (25 мг), 2-я – плацебо. Исследование было досрочно завершено через 2 года из-за очевидного преимущества спиронолактона. В группе пациентов, получавших спиронолактон, в сравнении с группой плацебо отмечалось снижение риска общей смертности на 29%, риска смертности из-за прогрессирования СН на 35% и внезапной смертности на 29%. Снижение количества госпитализаций также происходило за счет уменьшения случаев прогрессирования СН. Отмечалось и выраженное улучшение состояния больных, снижение класса СН. Однако, несмотря на применение минимальных доз спиронолактона, значительной оказалась частота побочных эффектов, связанных со стимуляцией спиронолактоном других видов стероидных рецепторов. Так, частота гинекомастии в группе, в которой применялся спиронолактон, составила 10%, а в группе плацебо – 1%. В то же время назначение спиронолактона в этой дозе не оказывало отрицательного влияния на гемодина-

мику и было безопасным в отношении развития гиперкалиемии. В группе плацебо уровень калия составлял 4,34 ммоль/л, и 4,57 ммоль/л – в группе активного лечения (разница не была статистически достоверной). Кроме того, в подысследовании RALES, результаты которого были опубликованы позже, определяли уровень сывороточного пропептида коллагена III, являющегося маркером фиброза миокарда. Было установлено, что его концентрация значительно ниже в группе пациентов, получавших спиронолактон. Снижение концентрации сывороточного пропептида коллагена III являлось предиктором снижения смертности.

На основании результатов исследования RALES были сделаны следующие выводы:

- применение конкурентных антагонистов альдостерона в комбинации с ингибитором АПФ у больных с тяжелой ХСН безопасно и эффективно;
- назначение даже небольших доз спиронолактона в дополнение к ингибиторам АПФ и петлевым диуретикам достоверно улучшает выживаемость больных с тяжелой ХСН;
- назначение спиронолактона в «тройной» комбинации с ингибитором АПФ и петлевым диуретиком улучшает клиническое течение заболевания и снижает число госпитализаций по причине прогрессирования или декомпенсации ХСН.

Однако одним из критических замечаний к исследованию RALES было то, что только 11% пациентов получали терапию бета-адреноблокаторами (БАБ). Поскольку некоторые из благоприятных эффектов БАБ и спиронолактона обусловлены схожими механизмами, не ясно, оказал бы спиронолактон такое же благоприятное действие, если бы большинство пациентов получали БАБ.

В 2003 г. были опубликованы результаты двойного слепого плацебо-контролируемого исследования EPHEBUS (Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study) для оценки влияния терапии эплереноном на заболеваемость и смертность среди пациентов, перенесших ОИМ и страдающих дисфункцией ЛЖ и СН. Эплеренон (эпоксимекренон), представляющий 9-альфа, 11-альфа-эпокси-дериват спиронолактона, является первым селективным блокатором альдостероновых (минералокортикоидных) рецепторов. Данный препарат имеет более низкую, чем спиронолактон, аффинность к андрогеновым и прогестинным рецепторам, поэтому вероятность развития побочных эффектов при его применении значительно ниже, чем при использовании спиронолактона [19]. Эплеренон связывает минералокортикоидные рецепторы более длительно и сильно, чем их естественный агонист АС, и блокирует их.

В исследовании EPHEBUS принимали участие 674 центра из 37 стран мира, в том числе из России. Результаты исследования особенно интересны для отечественных специалистов, так как пациенты из нашей страны составляли существенную часть от общего числа больных. Лечение им проводилось согласно стандартам, принятым в России. В исследование были включены 6632 больных с острым инфарктом миокарда (3319 – в группу эплеренона, 3313 – в группу плацебо). Они имели признаки СН, а также проявления систолической дисфункции левого желудочка – снижение фракции выброса ЛЖ менее 40%. Больные включались в исследование на 3–14-й день от момента развития инфаркта миокарда, при условии клинической стабилизации. Противопоказаниями к включению в исследование являлись: уровень калия в крови выше 5 ммоль/л, уровень креатинина в крови выше 220 мкмоль/л, применение калийсберегающих диуретиков. Начальная доза эплеренона составляла 25 мг/сут, через 4 недели от начала терапии при уровне калия в крови не выше 5 ммоль/л доза препарата увеличивалась до 50 мг/сут. Средний срок наблюдения пациентов составил 16 месяцев. В группе эплеренона отмечалось достоверное снижение общей смертности (14,4% против 16,7%), а также смертности и частоты госпитализаций от сердечно-сосудистых причин (26,7% против 30%). Интересно то, что снижение риска смерти от сердечно-сосудистых причин достигалось за счет уменьшения количества случаев внезапной сердечной смерти (частота ВСС снизилась на 21%). Риск смерти от повторного острого инфаркта миокарда, СН и инсульта достоверно не отличался в группах, получавших эплеренон или плацебо. В группе эплеренона также отмечалось уменьшение числа госпитализаций от сердечно-сосудистых причин, причем в наибольшей степени снижалось количество госпитализаций из-за СН. Анализ риска смерти и повторных госпитализаций проводился и в отдельных подгруппах. Было отмечено отсутствие достоверных различий в снижении риска смерти при лечении эплереноном в разных географических регионах и при разных стандартах оказания медицинской помощи. Положительный эффект от приема эплеренона в отношении общей смертности был более выражен у больных с АГ в анамнезе, имевших нормальный уровень креатинина на момент рандомизации, у пациентов с высоким пульсовым давлением (выше 45 мм рт. ст.) и у больных, принимавших ингибиторы АПФ в сочетании с бета-адреноблокаторами.

Интересно отметить, что смертность и влияние на нее эплеренона в исследовании EPHEBUS ока-

зались меньшими, чем смертность и влияние на нее спиронолактона в исследовании RALES. Это может быть обусловлено тем, что в исследовании EPHEBUS наблюдались пациенты с менее выраженной систолической дисфункцией (фракция выброса в среднем 33% против 25% в RALES). Кроме того, указанные различия могут быть связаны с более широким использованием бета-адреноблокаторов при СН. В отличие от исследования RALES, у 75% пациентов в исследовании EPHEBUS применялась терапия бета-блокаторами.

Авторы исследования EPHEBUS предположили, что снижение риска ВСС может быть обусловлено отчасти положительным влиянием альдостерона на электролитный баланс (особенно K^+ и Mg^{2+}) и, возможно, такими механизмами, как уменьшение воспаления коронарных артерий и интерстициального фиброза, оксидативного стресса, улучшение функции эндотелия, уменьшение агрегации тромбоцитов, улучшение ремоделирования желудочков, уменьшение тонуса симпатического звена ВНС, улучшение ВСР и обратного захвата НА.

На основании полученных данных можно сделать вывод о том, что антагонисты альдостерона, не являясь антиаритмическими препаратами, достоверно снижают риск развития ВСС.

Ученые в своих исследованиях акцентировали внимание на пациентах с низкой ФВ и застойной СН. Необходимо провести новые исследования для расширения показаний к использованию антагонистов альдостерона в целях профилактики ВСС. Возможные механизмы, с помощью которых данная группа препаратов снижает риск ВСС и защищает от развития жизнеугрожающих аритмий, включают в себя предотвращение электрического (на уровне кардиомиоцита) и структурного ремоделирования (фиброза), индуцированного повышением стимуляции альдостерона.

Тем не менее существуют механизмы, не зависящие от минералокортикоидов, и их выявление позволит разработать новые стратегические подходы в лечении СН. Для длительного лечения больных с выраженной декомпенсацией сердечной деятельности (III–IV ФК по NYHA) рекомендуется использование малых доз (25–50 мг) спиронолактона дополнительно к иАПФ и БАБ в качестве нейрогуморального модулятора, позволяющего более полно блокировать РААС, улучшать течение и прогноз у больных с ХСН (уровень доказанности А). В исследовании RALES было показано, что назначение 25 мг спиронолактона в дополнение к иАПФ и БАБ позволяло достоверно снижать риск смерти на 29%, причем как внезапной, так и связанной с обострением декомпенсации СН. На сегодня именно сочетание трех ней-

рогормональных модуляторов — иАПФ, БАБ и антагонистов альдостерона является наиболее рациональной схемой лечения больных с тяжелой степенью ХСН.

Однако следует помнить, что при наличии повышенного уровня креатинина сыворотки (более 130 мкмоль/л), почечной недостаточности в анамнезе, гиперкалиемии применение антагонистов альдостерона в стандартной терапии сердечной недостаточности требует тщательного клинического и лабораторного контроля.

ЛИТЕРАТУРА

1. Беленков Ю. Н., Мареев В. Ю. Принципы рационального лечения сердечной недостаточности. — М.: Медиа Медика, 2000.
2. Бокерия Л. А. Тахикардии. — М.: Медицина, 1989.
3. Бокерия Л. А. Совершенствование методов профилактики, диагностики и лечения угрожающих жизни нарушений ритма сердца (внезапная сердечная смерть) // Рос. мед. вестн. — 2005. — Т. X, № 2. — С. 52–53.
4. Бокерия Л. А., Голухова Е. З. Жизнеугрожающие желудочковые аритмии: клинико-морфофункциональные особенности и 13-летний опыт их хирургического лечения // Грудная и серд.-сосуд. хир. — 1996. — № 3. — С. 78–84.
5. Бокерия Л. А., Гудкова П. Г. Сердечно-сосудистая хирургия — 2004. Болезни и врожденные аномалии системы кровообращения. — М.: Изд-во НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН, 2005.
6. Бокерия Л. А., Ревизишвили А. Ш., Неминуций Н. М., Ефимов И. П. Имплантируемые кардиовертеры-дефибрилляторы. — М., 2005.
7. Мазур Н. М. Внезапная сердечная смерть. — М.: Медпрактика-М, 2003.
8. Мицушкина Л. О., Затеищикова А. А., Хотченкова Н. В. и др. Активность ренин-альдостероновой системы и особенности структуры и функции левого желудочка у больных артериальной гипертензией // Кардиология. — 2000. — № 9. — С. 23–27.
9. Algra A., Tijssen J. G., Roelandt J. R. et al. Heart rate variability from 24-hour electrocardiography and the 2-year risk for sudden death // Circulation. — 1993. — Vol. 88. — P. 180–185.
10. Benitah J., Vassort G. Aldosterone upregulates Ca²⁺ current in adult rat cardiomyocytes // Circ. Res. — 1999. — Vol. 85. — P. 1139–1145.
11. Blacher J., Amah G., Girerd X. et al. Association between increased plasma levels of aldosterone and decreased systemic arterial compliance in subjects with essential hypertension // Amer. J. Hypertens. — 1997. — Vol. 10. — P. 1326–1334.
12. Booth R. E., Johnson J. P., Stockland J. D. Aldosterone // Adv. Physiol. Educ. — 2002. — Vol. 26. — P. 8–20.
13. Brown N. J., Agirbasli M. A., Williams G. H. et al. Effect of activation and inhibition of the renin-angiotensin system on plasma PAI-1 // Hypertension. — 1998. — Vol. 32. — P. 965–971.
14. Brown N. J., Kim K. S., Chen Y. Q. et al. Synergistic effect of adrenal steroids and angiotensin II on plasminogen activator inhibitor-1 production // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2000. — Vol. 85. — P. 336–344.
15. Brown N. J., Nakamura S., Ma L. et al. Aldosterone modulates plasminogen activator inhibitor-1 and glomerulosclerosis in vivo // Kidney Int. — 2000. — Vol. 58. — P. 1219–1227.
16. Burke A. P., Farb A., Malcom G. T. et al. Plaque rupture and sudden death related to exertion in men with coronary artery disease // JAMA. — 1999. — Vol. 281. — P. 921–926.
17. Cupples L. A., Gagnon D. R., Kannel W. B. Long- and short-term risk of sudden coronary death // Circulation. — 1992. — Vol. 85. — P. 111–118.
18. De Angelis N., Fiordaliso F., Latini R. et al. Appraisal of the role of angiotensin II and aldosterone in ventricular myocyte apoptosis in adult normotensive rat // J. Mol. Cell. Cardiol. — 2002. — Vol. 34, № 12. — P. 1655–1665.
19. Delyani J., Myles K., Funder J. et al. Eplerenone (SC 66110), a highly selective aldosterone antagonist // Amer. J. Hypertens. — 1998. — Vol. 11. — P. 94A.
20. Duprez K. T., Bauwens F. R., Buyzere M. L. et al. Influence of arterial blood pressure and aldosterone on left ventricular hypertrophy in moderate essential hypertension // Amer. J. Cardiol. — 1993. — Vol. 71. — P. 17A–20A.
21. Duprez D., De Buyzere M., Rietzschel E. R. et al. Aldosterone and vascular damage // Curr. Hypertens. Rep. — 2000. — Vol. 2. — P. 327–334.
22. Farquharson C. A. J., Struthers A. D. Spironolactone increases nitric oxide bioactivity, improves endothelial vasodilator dysfunction, and suppresses vascular angiotensin I/angiotensin II conversion in patients with chronic heart failure // Circulation. — 2000. — Vol. 101. — P. 594–597.
23. Funder J. W. Aldosterone action // Ann. Rev. Physiol. — 1993. — Vol. 55. — P. 115–130.
24. Hatakeyama H., Miyamori I., Fujita T. et al. Vascular aldosterone. Biosynthesis and a link to angiotensin II-induced hypertrophy of vascular smooth muscle cells // J. Biol. Chem. — 1994. — Vol. 269. — P. 24316–24320.
25. Jorde U. P., Vittorio T., Katz S. D. et al. Elevated plasma aldosterone levels despite complete inhibition of the vascular angiotensin-converting enzyme in chronic heart failure // Circulation. — 2002. — Vol. 106. — P. 1055–1057.
26. Kannel W. B. Left ventricular hypertrophy as a risk factor: the Framingham experience // J. Hypertens Suppl. — 1991. — Vol. 9. — P. S3–S8.
27. Kannel W. B., Cupples L. A., D'Agostino R. B., Stokes J. Hypertension, antihypertensive treatment, and sudden coronary death. The Framingham Study // Hypertension. — 1988. — Vol. 11. — P. 1145–1150.
28. Kannel W. B., Gagnon D. R., Cupples L. A. Epidemiology of sudden coronary death: population at risk // Can. J. Cardiol. — 1990. — Vol. 6. — P. 439–444.
29. Leach I. H., Blundell J. W. et al. Acute ischemic lesions in death due to ischemic heart disease. An autopsy study of 333 cases of out-of-hospital death // Eur. Heart J. — 1995. — № 16. — P. 1181–1185.
30. Lombes M., Alfaidy N., Eugene E. et al. Prerequisite for cardiac aldosterone action. Mineralocorticoid receptor and 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase in the human heart // Circulation. — 1995. — Vol. 92. — P. 175–182.
31. Lombes M., Oblin M. E., Gasc J. M. et al. Immunohistochemical and biochemical evidence for a cardiovascular mineralocorticoid receptor // Circ. Res. — 1992. — Vol. 71. — P. 503–510.
32. MacFadyen R. J., Lee A. F., Morton J. J. et al. How often are angiotensin II and aldosterone concentrations raised during chronic ACE inhibitor treatment in cardiac failure? // Heart. — 1999. — Vol. 82. — P. 57–61.
33. MacKenzie S. M., Clark C. J., Fraser et al. Expression of 11 beta-hydroxylase and aldosterone synthase genes in the rat brain // J. Mol. Endocrinol. — 2000. — Vol. 24. — P. 321–328.
34. McKelvie R. S., Yusuf S., Pericak D. et al. Comparison of candesartan, enalapril and their combination in congestive heart failure. Randomized Evaluation of Strategies for Left Ventricular Dysfunction (RESOLVD) Pilot Study Investigators // Circulation. — 1999. — Vol. 100. — P. 1056–1064.
35. Milhailidou A., Buhagiar K., Rasmussen H. Na⁺ influx and Na⁺-K⁺ pump activation during short-term exposure of cardiac myocytes to aldosterone // Amer. J. Physiol. — 1998. — Vol. 274. — P. C175–C181.
36. Myerburg R. J., Castellanos A. Cardiac arrest and sudden cardiac death // Heart Disease / Ed. E. Braunwald. — Philadelphia: W. B. Saunders Co., 1997. — P. 742–760.
37. 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. — Vol. 348. — P. 1309–1321.
38. Pitt B., Zannad F., Remme W. et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure // Ibid. — 1999. — Vol. 341. — P. 709–717.
39. Priori S. G., Aliot E. et al. Task force on sudden cardiac death of the European Society of cardiology // Eur. Heart J. — 2001. — Vol. 22. — P. 1374–1450.

40. *Priori S. G., Aliot E.* et al. Update of the guidelines on sudden cardiac death of the European Society of cardiology // *Ibid.* – 2003. – Vol. 24. – P. 13–15.
41. *Ramires F. J., Mansur A., Coelho O.* et al Effect of spironolactone on ventricular arrhythmias in congestive heart failure secondary to idiopathic dilated or to ischemic cardiomyopathy // *Amer. J. Cardiol.* – 2000. – Vol. 85, № 10. – P. 1207–1211.
42. *Rajagopalan S., Duquaine D., King S.* et al. Mineralocorticoid receptor antagonism in experimental atherosclerosis // *Circulation.* – 2002. – Vol. 105. – P. 2212–2226.
43. *Sahiner L., Oto A.* Value of Non-antiarrhythmic drugs in preventing sudden cardiac death: aldosterone antagonists // *Cardiac Arrhythmias.* – 2005 / Ed. Antonio Raviele. – Springer-Verlag, 2006.
44. *Schunkert H., Hense H. W., Danser J.* et al. Association between circulating components of the rennin-angiotensin-aldosterone system and left ventricular mass // *Brit. Heart J.* – 1997. – Vol. 77. – P. 24–31.
45. *Sexton P. T., Walsh J., Jamrozik K., Parsons R.* Risk factors for sudden unexpected cardiac death in Tasmanian men // *Aust. NZ J. Med.* – 1997. – Vol. 27. – P. 45–50.
46. *Silvestre J.-S., Robert V., Heymes C.* et al. Myocardial production of aldosterone and corticosterone in the rat. Physiological regulation // *J. Biol. Chem.* – 1998. – Vol. 273. – P. 4883–4891.
47. *Struthers A. D.* Pathophysiology of aldosterone and its antagonists // *Fundam. Clin. Pharmacol.* – 2000. – Vol. 14. – P. 549–552.
48. *Tait J. F., Simpson S. A. S., Grundy H.* The effect of adrenal extract on mineral metabolism // *Lancet.* – 1952. – Vol. 1, № 3. – P. 122–129.
49. *Takeda Y., Miyamori I., Inaba S.* et al. Vascular aldosterone in genetically hypertensive rats // *Hypertension.* – 1997. – Vol. 29. – P. 45–48.
50. *Tan L. B., Schlosshan D., Barker D.* Fiftieth anniversary of aldosterone: from discovery of cardiovascular therapy // *Int. J. Cardiol.* – 2004. – Vol. 96, № 3. – P. 321–333.
51. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on mortality and development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions // *N. Engl. J. Med.* – 1992. – Vol. 327. – P. 685.
52. *Tsuji H., Venditti F. J., Evans J. C.* et al. The associations of levels of serum potassium and magnesium with ventricular premature complexes (the Framingham Heart Study) // *Amer. J. Cardiol.* – 1994. – Vol. 74, № 3. – P. 232–235.
53. *Tsutamoto T., Wadwa A., Maeda K.* et al. Effect of spironolactone on Plasma brain natriuretic peptide and left ventricular remodeling in patients with congestive heart failure // *J. Amer. Coll. Cardiol.* – 2001. – Vol. 37. – P. 1228–1233.
54. *Wannamethee G., Shaper A. G., Macfarlane P. W., Walker M.* Risk factors for sudden cardiac death in middle-aged Britishmen // *Circulation.* – 1995. – Vol. 91. – P. 1749–1756.
55. *Weber M. A., Purdy R. E.* Catecholamine-mediated constrictor effects of aldosterone on vascular smooth muscle // *Life Sci.* – 1982. – Vol. 30. – P. 2009–2017.
56. *Weijnenberg M. P., Feskens E. J., Kromhout D.* Blood pressure and isolated systolic hypertension and the risk of coronary heart disease and mortality in elderly men (the Zutphen Elderly Study) // *J. Hypertens.* – 1996. – Vol. 14. – P. 1159–1166.
57. *Yee K. M., Struthers A. D.* Aldosterone blunts the baroreflex response in man // *Clin. Sci.* – 1998. – Vol. 95. – P. 687–692.
58. *Zipes D. P., Wellens H. J.* Sudden cardiac death // *Circulation.* – 1998. – Vol. 98. – P. 2334–2351.

© О. Н. КИСЛИЦИНА, 2006

УДК 616.12-036.886:796.071.2

РИСК ВОЗНИКНОВЕНИЯ ВНЕЗАПНОЙ СЕРДЕЧНОЙ СМЕРТИ У СПОРТСМЕНОВ

О. Н. Кислицина

Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А. Н. Бакулева (дир. – академик РАМН Л. А. Бокерия) РАМН, Москва

Внезапная сердечная смерть (ВСС) представляет опасную реальность, вызывающую беспокойство и озабоченность населения во всем мире. Ишемическая болезнь сердца (ИБС) является основной причиной внезапной смерти у пациентов старше 40 лет и пожилого возраста. Несколько эпидемиологических исследований выявили связь между физической активностью и риском внезапной коронарной смерти у пациентов вышеуказанной возрастной группы, то есть когда физическая активность провоцировала развитие ВСС [11]. В настоящее время известно, что риск развития острого коронарного синдрома высок, если пациенты не регулярно занимаются физическими упражнениями. Напротив, регулярные занятия физкультурой способствуют

профилактике инфаркта миокарда и внезапной сердечной смерти. Дозированное выполнение физических нагрузок предотвращает или уменьшает прогрессирование атеросклероза коронарных артерий, ведет к снижению веса и благоприятно влияет на липидный метаболизм, способствуя стабилизации атеросклеротических бляшек в венечных артериях и снижению электрической нестабильности миокарда [10]. Несмотря на то что физическая нагрузка может провоцировать острый коронарный синдром у взрослых, регулярные занятия спортом способствуют профилактике развития сердечно-сосудистых осложнений (инфаркт миокарда, внезапная сердечная смерть) в отдаленном периоде наблюдений. С другой стороны, мало известно