

27. Knapp H. R. Omega-3 fatty acids, endogenous prostaglandins, and blood pressure regulation in humans // *Nutr. Rev.* – 1989. – Vol. 47. – P. 301–313.
28. Knapp H. R., Reilly I. A., Alessandrini P. et al. In vivo indexes of platelet and vascular function during fish-oil administration in patients with atherosclerosis // *N. Engl. J. Med.* – 1986. – Vol. 314. – P. 937–942.
29. Knapp H. R., Salern N. Formation of PGI₃ in the rat during dietary fish oil supplementation // *Prostaglandins.* – 1989. – Vol. 38. – P. 509–521.
30. Kris-Etherton P. M., Harris W. S., Appel L. J. Fish consumption, fish oil, omega-3 fatty acids, and cardiovascular disease // *Circulation.* – 2002. – Vol. 106. – P. 2747–2757.
31. Lemaitre R. N., King I. B., Mozaffarian D. et al. n-3 Polyunsaturated fatty acids, fatal ischemic heart disease and non-fatal myocardial infarction in older adults. The Cardiovascular Health study // *Amer. J. Clin. Nutr.* – 2002. – Vol. 76. – P. 319–325.
32. McLennan P. L. Relative effects of dietary saturated, monounsaturated, and polyunsaturated fatty acids on cardiac arrhythmias in rats // *Ibid.* – 1993. – Vol. 57. – P. 207–212.
33. McLennan P. L., Abeywardena M. Y., Charnock J. S. Dietary fish oil prevents ventricular fibrillation following coronary artery occlusion and reperfusion // *Amer. Heart J.* – 1988. – Vol. 116. – P. 709–717.
34. McLennan P. L., Abeywardena M. Y., Charnock J. S. Influence of dietary lipids on arrhythmias and infarction after coronary artery ligation in rats // *Can. J. Physiol. Pharmacol.* – 1985. – Vol. 63. – P. 1411–1417.
35. Mehta J., Lawson D., Saldeen T. Reduction in plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) with omega-3 polyunsaturated fatty acid (PUFA) intake // *Amer. Heart J.* – 1988. – Vol. 116. – P. 1201–1206.
36. Monsada S., Gryglewski R., Bunting S. et al. An enzyme isolated from arteries transforms prostaglandin endoperoxides to an unstable substance that inhibits platelet aggregation // *Nature.* – 1976. – Vol. 263. – P. 663–665.
37. Monsada S., Needleman P., Bunting S. et al. Prostaglandin endoperoxide and thromboxane generating systems and their selective inhibition // *Prostaglandins.* – 1976. – Vol. 12. – P. 323–335.
38. Nair S. S., Leitch J. W., Falconer J. et al. Prevention of cardiac arrhythmia by dietary (n-3) polyunsaturated fatty acids and their mechanism of action // *J. Nutr.* – 1997. – Vol. 127. – P. 383–393.
39. Nair S. S., Leitch J. W., Garg M. L. Specific modifications of phosphatidylinositol and nonesterified fatty acid fractions in cultured porcine cardiomyocytes supplemented with n-3 polyunsaturated fatty acids // *Lipids.* – 1999. – Vol. 34. – P. 697–704.
40. Risabeni T., Voutilainen S., Syssonen K. et al. Fish oil-derived fatty acids, docosahexaenoic acid and docosapentanoic acid, and the risk of acute coronary events: the Kuopio Ischaemic Heart Disease Risk Factor Study // *Circulation.* – 2000. – Vol. 102. – P. 2677–2679.
41. Saynor R., Verel D., Gillott T. The long-term effect of dietary supplementation with fish lipid concentrate on serum lipids, bleeding time, platelets and angina // *Atherosclerosis.* – 1984. – Vol. 50. – P. 3–10.
42. Sing R. B., Niaz M. A., Sharma J. P. et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of fish oil and mustard oil in patients with suspected acute myocardial infarction: the Indian experiment of infarct survival – 4 // *Cardiovasc. Drug. Ther.* – 1997. – Vol. 11. – P. 485–491.
43. Siscovick D. S., Raghunathan T. E., King J. et al. Dietary intake and cell membrane levels of long-chain n-3 polyunsaturated fatty acids and the risk of primary cardiac arrest // *JAMA.* – 1995. – Vol. 274. – P. 1363–1367.
44. Skuladottir G. V., Johannsson M. Inotropic response of rat heart papillary muscle to alpha 1- and beta-adrenoreceptor stimulation in relation to dietary n-6 and n-3 polyunsaturated fatty acids (PUFA) and age // *Pharmacol. Toxicol.* – 1997. – Vol. 80. – P. 85–90.
45. Spector A. A. Essentiality of fatty acids // *Lipids.* – 1999. – Vol. 34 (Suppl.). – P. S1–S3.
46. Spector A. A., Mathur S. N., Kaduce T. L. et al. Lipid nutrition and metabolism of cultured mammalian cells // *Prog. Lipid. Res.* – 1980. – Vol. 19. – P. 155–186.
47. Spector A. A., Yorek M. A. Membrane lipid composition and cellular function // *J. Lipid. Res.* – 1985. – Vol. 26. – P. 1015–1035.
48. Tremoli E., Mosconi C., Maderna P. et al. Effects of EPA and DHA ethylesters on plasma fatty acids and on platelets, PMN and monocytes in healthy volunteers // *Adv. Prostaglandin Thromboxane Leukot. Res.* – 1990. – Vol. 21. – P. 233–236.
49. Von Schacky C. Dietary omega-3 fatty acids and human growth factor and cytokine gene expression // *Eur. Heart J.* – 2001. – Vol. 3 (Suppl. D). – P. D50–D52.
50. Xiao Y. F., Gomez A. M., Morgan J. P. et al. Suppression of voltage-gated L-type Ca²⁺ currents by polyunsaturated fatty acids in adult and neonatal rat ventricular myocytes // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 1997. – Vol. 94. – P. 4182–4187.

© Т. С. БАЗАРСАДАЕВА, 2006

УДК 57.042.2:616.12-036.886

РОЛЬ ИНГИБИТОРОВ АНГИОТЕНЗИНПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА В ПРОФИЛАКТИКЕ ВНЕЗАПНОЙ СЕРДЕЧНОЙ СМЕРТИ

Т. С. Базарсадаева

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

Согласно определению рабочей группы Комитета экспертов Европейского общества кардиологов, внезапная сердечная смерть – это ненасильственная смерть от причин, связанных с

заболеванием сердца. При ВСС происходит внезапная потеря сознания в течение одного часа от появления острых симптомов. О наличии заболевания сердца может быть известно, но время и

обстоятельства наступления смерти неожиданны. Ключевые понятия, занимающие центральное место в определении — это нетравматическая природа события и тот факт, что внезапная смерть неожиданна и незамедлительна. Для того чтобы ограничить внезапную смерть сердечными заболеваниями, слово «сердечный» было добавлено в состав термина «внезапная сердечная смерть».

Отдельной, наиболее важной причиной смерти во взрослой популяции индустриального мира является ВСС вследствие коронарной болезни сердца. У пациентов с сердечно-сосудистым коллапсом записи сердечного ритма показывают, что фибрилляция желудочков отмечается в 75–80% случаев, в то время как брадиаритмии, по-видимому, вносят незначительный вклад в развитие ВСС. Приблизительно в 5–10% случаев ВСС происходит без наличия коронарной болезни сердца или застойной сердечной недостаточности.

Несмотря на определенные успехи, достигнутые за последние годы в лечении больных с застойной сердечной недостаточностью (ЗСН), летальность в этой группе больных остается высокой [3, 4]. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) в настоящее время занимают приоритетное место в лечении ЗСН. Доказана способность этих препаратов улучшать качество жизни и продолжительность жизни больных с ЗСН [25]. Известно также, что ингибиторы АПФ предотвращают внезапную смерть, воздействуя на ремоделирование сердца, электролитный баланс, гемодинамические нарушения, аномальную активность нейрогуморальной системы и т. д. [1, 5, 14, 17, 20, 25], тем самым предупреждая аритмии. Однако до настоящего времени не представляется возможным однозначно определить их роль в профилактике ВС у больных с ЗСН [8, 16, 22].

Значение ингибиторов АПФ для уменьшения риска летальных исходов и основных сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН), асимптоматической систолической дисфункцией левого желудочка и у пациентов с острым инфарктом миокарда было выявлено во многих рандомизированных клинических исследованиях.

Следует напомнить, что ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС) рассматривается как система, имеющая отношение к сердечно-сосудистой регуляции и водно-электролитному гомеостазу и функционирующая по принципу отрицательной обратной связи. Ренин высвобождается почкой в ответ на снижение артериального давления (АД), гипонатриемию и другие стимулы. Это активизирует цепь превращений, приводящих к образованию ангиотензина II. Ангиотензин II увеличивает периферическое сосудистое сопротивление и за счет этого

постнагрузку и стимулирует продукцию альдостерона надпочечниками, который в свою очередь вызывает задержку воды, увеличивает объем циркулирующей крови, а также преднагрузку. Ангиотензин II, будучи мощным вазоконстриктором, потенцирует активность норадреналина. Ингибиторы АПФ блокируют формирование ангиотензина II и соответственно альдостерона, тем самым снижая АД, а также пред- и постнагрузку, выступая в качестве вазодилататоров. Кроме того, препараты этого класса предотвращают инактивацию вазодилатирующих кининов, таких как брадикинин. Таковы представления о механизмах влияния ингибиторов АПФ на системном и циркулирующем уровнях.

В последние годы было получено немало данных о наличии тканевых систем ангиотензина II, особенно активных в патологических условиях. Ангиотензин II синтезируется в повышенных количествах в сосудистой стенке в процессе развития атеросклеротического поражения и играет важную роль в сосудистой пролиферации и «ремоделировании» при атеросклерозе. На начальных этапах развития атеросклероза это проявляется дисфункцией эндотелия сосудов. Наряду с ускорением роста и пролиферации сосудистых гладкомышечных клеток ангиотензин II оказывает также прямое действие на рост кардиомиоцитов. Этот процесс, в совокупности с длительным повышением постнагрузки, характерным для АГ, приводит к развитию гипертрофии левого желудочка. Гипертрофия миокарда является одним из наиболее неблагоприятных факторов риска, приводящих к развитию миокардиальной ишемии (увеличение риска сердечного приступа), нарушению сократительной способности и повышению давления наполнения левого желудочка (увеличению риска развития сердечной недостаточности) и желудочковых аритмий (увеличению риска внезапной смерти). Ингибиторы АПФ потенциально могут предупредить или вызвать обратное развитие этих патологических изменений [18].

Прогноз при ХСН остается крайне серьезным независимо от ее этиологии. Около 50% больных с ХСН, несмотря на использование комбинированной терапии, умирает в течение 5 лет после появления клинических симптомов. По данным Фремингемского исследования, в течение 5 лет после постановки диагноза умирает 75% мужчин с ХСН и 62% женщин. Лишь у половины больных с ХСН причиной смерти является рефрактерная к терапии сердечная недостаточность. Другая половина больных с ХСН умирает внезапно, в результате желудочковых тахикардий. Внезапная смерть является главным механизмом смерти больных с ХСН [21].

Ингибиторы АПФ играют ключевую роль в длительной терапии больных с систолической дисфункцией левого желудочка независимо от ее этиологии

и степени тяжести. Ведь в настоящее время ингибиторы АПФ — единственная группа лекарственных препаратов, о которых известно, что они улучшают выживаемость больных с ХСН [6, 7, 15, 21].

Впервые благоприятное влияние ингибитора АПФ эналаприла на прогноз жизни больных с ХСН было продемонстрировано в исследовании CONSENSUS. Как известно, в рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании CONSENSUS предполагалось оценить эффективность эналаприла у 256 больных с ХСН IV ФК. Это исследование было досрочно прекращено после того, как стало очевидным, что смертность в группе больных, леченных эналаприлом, значительно ниже, чем в контрольной группе. За время наблюдения умерли 68 (54%) больных, получавших плацебо, но лишь 50 (39%) больных, леченных эналаприлом. Это указывает на достоверное снижение смертности — на 27% к концу исследования.

В последующие годы было выполнено несколько десятков рандомизированных исследований, которые, в общем, подтвердили результаты исследования CONSENSUS. Ингибиторы АПФ не только улучшают прогноз жизни у больных с ХСН, но значительно уменьшают необходимость в их госпитализации в связи с декомпенсацией. По сводным данным, применение ингибиторов АПФ снижает смертность больных с ХСН в среднем на 23% и уменьшает общее число случаев смерти и госпитализации в связи с декомпенсацией ХСН в среднем на 35% [13].

По данным 10 рандомизированных исследований, терапия ингибиторами АПФ длительностью не менее 3 месяцев уменьшает общее число случаев смерти и госпитализации в связи с декомпенсацией ХСН в среднем на 24% ($p < 0,05$).

Таким образом, длительная терапия ингибиторами АПФ значительно улучшает отдаленный прогноз у больных с ХСН, обусловленной систолической дисфункцией левого желудочка. Терапия ингибиторами АПФ также значительно уменьшает необходимость в повторной госпитализации больных с ХСН.

До сих пор дискутируется вопрос, какова должна быть оптимальная доза ингибиторов АПФ для длительной терапии ХСН. Не ясно, стоит ли обязательно использовать высокие дозы ингибиторов АПФ, которые более эффективны, чем низкие дозы, подавляют чрезмерную активацию РААС, но и чаще вызывают симптомную гипотонию и нарушение функции почек, или же можно ограничиться сравнительно низкими дозами препаратов и таким образом довольно значительно удешевить терапию больных с ХСН.

Недавно опубликованы результаты двух рандомизированных исследований, в которых сравнива-

лась эффективность и переносимость различных доз ингибиторов АПФ у больных с ХСН.

В рандомизированном исследовании ATLAS сравнивалась эффективность и переносимость длительной терапии низкими и высокими дозами лизиноприла у 3164 больных с ХСН II–IV ФК и фракцией выброса не более 30%. После рандомизации половина больных получали лизиноприл в суточной дозе 32,5–35 мг, а другая половина — в дозе 2,5–5 мг. За время наблюдения в группе больных, получавших высокие дозы лизиноприла, наблюдалась более низкая смертность от всех причин (на 8%; $p=0,126$) и смертность от сердечно-сосудистых причин (на 10%; $p=0,068$). Общее число случаев смерти и госпитализаций было достоверно меньше в группе больных, леченных высокими дозами лизиноприла, по сравнению с больными, получавшими низкие дозы препарата (на 12%; $p=0,002$). Терапия высокими дозами лизиноприла привела к значительному снижению необходимости в госпитализации в связи с декомпенсацией ХСН (на 24%; $p=0,002$) [19].

Следовательно, по данным исследования ATLAS, применение высоких доз ингибитора АПФ лизиноприла позволяет значительно уменьшить потребность в госпитализации, а также снизить риск смерти у больных с ХСН.

Иные результаты были получены в рандомизированном исследовании NETWORK. В этом исследовании сравнивали эффективность и переносимость различных доз эналаприла (5 мг, 10 мг и 20 мг в сутки) у 1532 больных с ХСН II–IV ФК. Высокие дозы эналаприла столь же хорошо переносились больными, как и низкие. Однако не было существенных различий между тремя группами в частоте таких неблагоприятных исходов, как смерть от прогрессирующей сердечной недостаточности и госпитализация в связи с декомпенсацией ХСН [23].

Накопленные данные свидетельствуют о том, что более высокие дозы ингибиторов АПФ, в общем, безопасны и хорошо переносятся больными с ХСН. И тем не менее, учитывая неоднозначные результаты рандомизированных исследований ATLAS и NETWORK, необходимо отметить, что пока нет достаточных оснований рекомендовать широкое использование высоких доз ингибиторов АПФ для лечения больных с ХСН.

В настоящее время ингибиторы АПФ в комбинации с диуретиками и дигоксином (сердечными гликозидами) составляют основу современной медикаментозной терапии больных с ХСН, обусловленной систолической дисфункцией левого желудочка. Считается, что ингибиторы АПФ показаны всем больным с систолической дисфункцией левого желудочка (фракция выброса меньше 35–30%), если только у них нет противопоказаний для назначения этих препаратов [18].

Исследования, проведенные у больных с ХСН и острым инфарктом миокарда (ОИМ), показали, что ингибиторы АПФ могут быть полезны и в предупреждении риска развития ишемических событий. В течение первых дней после инфаркта, когда летальность высокая, отмечается положительная динамика в лечении. Получено невысокое, но значимое снижение летальности – на 7% к 30 дням наблюдения ($p < 0,004$). Прогноз улучшается при применении ингибиторов АПФ не только в ранние сроки после ИМ, но и через какой-то период [9].

В исследовании SAVE (рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое) сравнивали применение каптоприла и плацебо у больных с инфарктом миокарда с ФВ менее 40%, но без признаков недостаточности кровообращения. Было выявлено достоверное снижение риска смерти от всех причин на 19% в течение 42 месяцев наблюдения, риска повторного инфаркта миокарда – на 32%, риска развития всех сердечно-сосудистых событий – на 14%. В исследовании TRACE [26] в группе трандолаприла отмечено уменьшение общей летальности на 22%, значимое снижение риска смерти от сердечно-сосудистых заболеваний, внезапной смерти. Риск повторного инфаркта не отличался в группах. В исследовании AIRE [12] показано достоверное снижение риска общей смертности на 27% в группе рамиприла, снижение риска внезапной смерти на 30%, снижение смертности достоверно проявилось к 30 дню после перенесенного инфаркта миокарда.

Кроме того, в исследовании SAVE и других исследованиях было продемонстрировано значимое уменьшение риска повторного инфаркта миокарда при лечении ингибиторами АПФ с 13,2 до 10,8%. Уменьшение общей летальности в этой группе в основном было обусловлено снижением смертности по причине сердечно-сосудистых заболеваний, при этом основную причину в структуре смертности составляла внезапная сердечная смерть. В исследовании TRACE лечение трандолаприлом ассоциировалось со значительным (на 24%) снижением ВСС. В исследовании TRIAL II (V-HeFT II), сравнивающим эналаприл с комбинированной терапией гидралазин-изосорбид динитратом у пациентов с симптоматической СН, частота ВС значительно снизилась (на 42%) в группе эналаприла. Однако исследование SOLVD-T (Studies of Left Ventricular Dysfunction Treatment) не показало статистически значимого снижения летальности от аритмогенных причин [25].

При проведении метаанализа 15 рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых клинических исследований с использованием ингибиторов АПФ (с 14 дня до 6 недель приема) у пациентов с инфарктом миокарда и СН или левожелу-

дочковой систолической дисфункцией было показано статистически значимое уменьшение летальности от сердечно-сосудистых заболеваний и внезапной смерти [10]. В анализ вошли 15 104 пациента. Было выявлено уменьшение общей смертности с 16,8 до 14,4%, смертности от сердечно-сосудистых заболеваний с 14,7 до 12,5%. Среди сердечно-сосудистых смертей внезапная смерть составила 36,8% у пациентов, принимающих ингибиторы АПФ, и 39,8% – у больных, не принимающих ингибиторы АПФ. Снижение частоты ВСС было статистически достоверным. В данном метаанализе ВСС была классифицирована в 96% случаев, а в остальных случаях у выживших пациентов исследователями было предложено следующее определение коллапса: «внезапный неожиданный коллапс без документированной аритмии или коллапс из-за трудно купируемой желудочковой тахикардии или фибрилляции желудочков». В метаанализ не вошли 2 крупных исследования: GISSI-3 и ISIS-4. Первое из-за того, что оно не было плацебо-контролируемым и лизиноприл назначали только на 42 дня, а второе – по причине небольшой длительности исследования (35 дней) и из-за того, что исследователи не определяли структуру летальности (не производили характеристику и не вели документацию). Однако в исследовании GISSI-3 снижение ВСС под действием иАПФ оказалось статистически значимым, а в исследовании ISIS-4 наблюдался аналогичный благоприятный эффект на общую смертность. В исследованиях ISIS-4 и GISSI-3 сравнивали применение ингибиторов АПФ (каптоприла, лизиноприла) и плацебо, нитратов и плацебо. Оказалось, что применение нитратов на смертность не влияло.

Совсем недавно проведенные исследования показали благоприятное действие иАПФ на уменьшение частоты сердечно-сосудистых событий у пациентов высокого риска без СН или дисфункции ЛЖ. В популяции больных, которые изучались в исследовании HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation), имелся высокий риск развития осложнений, но у них не было клинических признаков СН. Более чем половина из 9297 больных, включенных в исследование HOPE, ранее перенесли ИМ, около 10% – инсульт, и почти половина из них имели повышенное АД. В исследовании HOPE внезапную смерть определяли как смерть, наступившую в течение 24 ч от начала симптоматики без клинического или патолого-морфологического свидетельства наличия каких-либо других заболеваний. Общепринятое определение ВС «смерть в течение 1 часа от начала симптоматики» не было использовано, так как во многих случаях не было свидетелей. У пациентов группы высокого риска оценивали эффект влияния рамиприла на частоту ВС, документированной аритмогенной смерти и

нефатальных остановок сердца. Через 5 лет наблюдения оказалось, что у пациентов, получавших рамиприл, отмечалось снижение относительного риска развития ИМ, инсульта и случаев смерти от сердечно-сосудистых причин на 22%. Этот результат был достигнут на фоне относительно небольшого снижения АД. Среди 3577 больных с сахарным диабетом II типа, которые были включены в это исследование, благоприятный эффект терапии ингибитором АПФ оказался еще выше: риск развития ИМ уменьшился на 25%, инсультов – на 33% и смерти от сердечно-сосудистых причин – на 37%. Таким образом, впервые было показано, что блокада активности РААС с помощью ингибиторов АПФ у больных с высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений, не имевших исходно проявлений СН, улучшает отдаленный прогноз.

Поскольку до сих пор не было получено окончательного ответа на вопрос о необходимости применения ингибиторов АПФ у больных со стабильной ИБС без СН, требовалось проведение крупномасштабного исследования, в котором бы изучался потенциал ингибиторов АПФ у этого контингента больных. Таким большим исследованием стало European trial on Reduction Of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease, или EUROPA [2]. Выбор длительно действующего ингибитора АПФ периндоприла для изучения влияния на течение стабильной ИБС в исследовании EUROPA объясняется тем, что препарат обладает хорошо доказанной эффективностью при различных сердечно-сосудистых заболеваниях, среди которых АГ (артериальная гипертензия), сердечная недостаточность, ИМ, и в профилактике повторного инсульта. В исследовании EUROPA проверялась гипотеза (первичная цель исследования): возможно ли с присоединением 8 мг периндоприла в течение 4 лет к современной терапии больных со стабильной ИБС без клинических признаков СН уменьшить риск развития так называемой комбинированной

конечной точки – смерти от сердечно-сосудистых причин, нефатального ИМ и остановки сердца с успешно проведенной сердечной реанимацией. Всего 12 218 больных были рандомизированы на две группы: группу получающих периндоприл, 8 мг (6110 больных), и группу плацебо (6108 больных). Пациенты в исследовании EUROPA имели исходно относительно низкий риск развития осложнений.

Лечение периндоприлом ассоциировалось со значительным снижением риска развития первичной конечной точки (смерти от сердечно-сосудистых причин, нефатального ИМ и остановки сердца с успешной реанимацией; $p=0,0003$) (снижение относительного риска составило 20%). Благоприятный эффект периндоприла наблюдался среди различных подгрупп больных: исход улучшился во всех возрастных группах независимо от наличия или отсутствия АГ, сахарного диабета, перенесенного ранее ИМ. Препарат оказал выраженное профилактическое действие в отношении развития ИМ – риск достоверно уменьшился на 24%. Значительно, на 39%, снизилась необходимость в госпитализации у больных, принимающих периндоприл, в связи с развитием СН ($p=0,002$) по сравнению с группой плацебо. Периндоприл не влияет на отдельно взятые общую смертность и сердечно-сосудистую смертность. Успешное завершение исследования EUROPA имеет огромное значение для реальной клинической практики. На основании результатов исследования существенно расширяется круг больных, получающих периндоприл. Это не только больные со стабильной стенокардией, но и после различных процедур реваскуляризации миокарда, а также после ранее перенесенного инфаркта миокарда. Лечение периндоприлом улучшает прогноз независимо от наличия или отсутствия клинических проявлений ишемии миокарда (стенокардии) и уровня АД, проводимого самого современного лечения ИБС и сопутствующих заболеваний. Сравнительный анализ вышеописанных исследований приведен в таблице.

Снижение риска ВСС с помощью иАПФ у пациентов с СН, ИМ и группы высокого риска

Исследование	Число пациентов	Характеристика	Лечение	Относительный риск	95% ДИ
TRACE	1749	WMI<2, ФВ<35%	Трандолаприл	0,76	0,59–0,98
SOLVD-T	2569	NYHA II–III ФК, ФВ<35%	Эналаприл	0,90	0,73–1,13
Метаанализ пациентов с СН	7105	–	–	0,91	0,73–1,12
Метаанализ пациентов с ИМ	15 104	–	–	0,80	0,70–0,92
GISSI-3	19 394	ИМ (менее 6 недель)	Лизиноприл	0,81	0,72–0,89
HOPE	9297	Высокий риск без систолической дисфункции ЛЖ	Рамиприл	0,79	0,64–0,98
EUROPA	12 218	Стабильная ИБС	Периндоприл	0,54	0,20–1,47

Примечание. WMI – индекс движения стенки; ДИ – доверительный интервал.

Способность ингибиторов АПФ блокировать катехоламины, уменьшать гемодинамическую перегрузку миокарда и снижать миокардиальный стресс может прямо или косвенно улучшать ситуацию с нарушениями ритма и аритмической смертностью. Однако в различных многоцентровых рандомизированных исследованиях наличие антиаритмических свойств ингибиторов АПФ не было подтверждено [11, 24]. Анализ результатов исследований CONSENSUS, SOLVD, MHFT, SAVE показал, что ингибиторы АПФ не имели достоверного превосходства над плацебо по влиянию на внезапную (аритмическую) смерть, то есть не оказывали самостоятельного антиаритмического действия. В исследованиях V-HeFT II и TRACE преимущество ингибиторов АПФ было достоверным, однако в них ингибиторы АПФ сравнивались с гидралазином — мощным артериальным вазодилататором, который сам может оказывать проаритмическое действие.

Механизмы снижения риска ВСС под влиянием иАПФ не до конца ясны и изучены. Препараты этого ряда наряду с их влиянием на АД могут оказывать кардиопротективный эффект: влияние на нейрогормональную активацию путем уменьшения циркуляции норадреналина и ангиотензина II, восстановление баланса между доставкой кислорода миокарду и его потребностью, предотвращение повторного ИМ, ослабление и обратное развитие процесса ремоделирования, что может приводить к уменьшению развития жизнеугрожающих желудочковых аритмий. Другие механизмы действия иАПФ, такие как уменьшение выброса калия или повышение синтеза простаглицина, также могут оказывать влияние на предотвращение развития ВСС. Тот факт, что в исследовании HOPE расхождение кривых появляется через 2 года лечения, склоняет нас к мысли о том, что эффект рамиприла в основном обусловлен предотвращением ремоделирования и уменьшением ишемии миокарда.

В заключение хотелось бы добавить, что данные вышеописанных исследований, полученные у пациентов из группы высокого риска и у пациентов с ИМ, указывают на то, что лечение иАПФ ассоциируется со значительным снижением риска ВСС. Однако необходимо указать на некоторые недостатки этих сообщений: 1) определение (дефиниция) и выявление ВСС были неодинаковыми в проведенных исследованиях; 2) не были четко сформулированы критерии относительно пациентов группы высокого риска в исследовании HOPE; 3) пристрастие публикаций, в общем характерное для метаанализов. Тем не менее, поскольку оценка риска развития и частоты ВСС не была первичной целью этих исследований, то маловероятно,

что отрицательные результаты в отношении влияния иАПФ на ВСС повлияли бы на возможность их публикации.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Агеев Ф. Т., Константинов Е. В., Овчинникова А. Г.* Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента — краеугольный камень лечения сердечной недостаточности // *Рус. мед. журн.* — 1999. — Т. 7, № 2.
2. *Карпов Ю. А.* Практическое значение результатов исследования EUROPA — роль ингибиторов АПФ в амбулаторном лечении ИБС // *Consilium Medicum.* — 2004. — Vol. 4, № 2.
3. *Меряев О. Ю.* Сердечная недостаточность и желудочковые нарушения ритма сердца: проблемы лечения // *Кардиология.* — 1996. — № 12. — С. 4—12.
4. *Ольбинская Л. И., Игнатенко С. Б.* Современные представления о патогенезе и лечении хронической сердечной недостаточности // *Клин. мед.* — 2000. — № 8. — С. 22—27.
5. *Остроумова О. Д., Недогода С. В., Мамаев В. И., Шорикова Е. Г.* Фармако-экономические аспекты эффективности ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента при артериальной гипертензии и сердечной недостаточности // *Рус. мед. журн.* — 2003. — Т. 11, № 5.
6. *Сидоренко Б. А., Преображенский Д. В.* Клиническое применение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента. — М., 1998.
7. *Сидоренко Б. А., Преображенский Д. В.* Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента. — М., 1999.
8. *Шубин Ю. В., Михайлова И. Е.* Ингибитор ангиотензинпревращающего фермента эналаприл в лечении желудочковых аритмий // *Кардиология.* — 1999. — № 7. — С. 77—80.
9. Anonymous indications for ACE inhibitors in the early treatment of acute myocardial infarction systematic overview of individual data from 100000 patients in randomized trials. ACE Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group // *Circulation.* — 1998. — Vol. 97. — P. 2202—2212.
10. *Domanski M. J., Exner D. V., Craig B. B.* et al. Effects of the angiotensin converting enzyme inhibitor on sudden cardiac death in patients following acute myocardial infarction. A meta-analysis of randomized clinical trials // *J. Amer. Coll. Cardiol.* — 1999. — Vol. 33. — P. 598—604.
11. European Society of hypertension — European Society of Cardiology guidelines for management of arterial hypertension // *J. Hypertension.* — 2003. — Vol. 21. — P. 1011—1053.
12. *Flather M. D., Yusuf S., Kober L.* et al. Long-term ACE-inhibitor therapy in patients with heart failure or left ventricular dysfunction: a systematic overview of data from individual patients // *Lancet.* — 2000. — Vol. 355. — P. 1575—1581.
13. *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 // *JAMA.* — 1995. — Vol. 273. — P. 1450—1456.
14. *Kjekshus J., Swedberg K., Snapinn S.* Effects of enalapril on long-term mortality in severe congestive heart failure // *Amer. J. Cardiol.* — 1992. — Vol. 69, № 1. — P. 103—107.
15. *Kontram M., Rousseau M.* et al. Effects of the angiotensin converting enzyme inhibitor enalapril on the long-term progression of left ventricular dysfunction in patients with heart failure // *Circulation.* — 1992. — Vol. 86. — P. 431—438.
16. *McAlister F. T., Teo K. K.* Antiarrhythmic therapies for the prevention of sudden cardiac death // *Drugs.* — 1997. — Vol. 54, № 2. — P. 235—252.
17. *Packer M.* et al. Comparative effects of low and high doses of lisinopril on morbidity in chronic heart failure // *Circulation.* — 1999. — Vol. 7. — P. 1078—1082.
18. *Packer M., Cohn J. N.* (eds). Consensus recommendations for the management of chronic heart failure // *Amer. J. Cardiol.* — 1999. — Vol. 83, № 2A. — P. 1A—38A.
19. *Packer M., Poole-Wilson P., Armstrong P.* et al. Comparative effects of low-dose versus high-dose lisino-

- 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