

Современные подходы к коррекции электрической нестабильности миокарда и улучшению прогноза у больных ишемической болезнью сердца

В.В. Попов, А.Э. Радзевич

Московский государственный медико-стоматологический университет на базе Центральной больницы
№ 6 «ОАО» РЖД, Москва, Россия

Modern views on myocardial electric instability correction and prognosis improvement in coronary heart disease patients

V.V. Popov, A.E. Radzevich

Moscow State Medico-Stomatological University, Central Hospital No. 6, Russian Railways Company.
Moscow, Russia.

Внезапная сердечная смерть (ВСС) остается наиболее частой причиной смерти пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС). В связи с этим изучение механизмов ВСС, внедрение новых методов прогнозирования, и путей предотвращения являются важнейшими задачами современной кардиологии. В обзоре проанализированы современные подходы к коррекции электрической нестабильности миокарда и улучшению прогноза у больных ИБС. В настоящее время доказанным является факт, что среди всех антиаритмических средств только β -адреноблокаторы и, возможно, амиодарон способны снижать частоту ВСС. Снижение общей смертности и частоты ВСС продемонстрировано на фоне приема ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента, аспирина, статинов и антагонистов альдостерона. Недавно опубликованные результаты рандомизированных исследований показали, что имплантируемые кардиовертеры-дефибрилляторы превосходят по эффективности медикаментозную терапию в профилактике ВСС у пациентов с высоким риском.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, жизнеугрожающие аритмии, внезапная сердечная смерть, β -адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, имплантируемые кардиовертеры-дефибрилляторы.

Sudden cardiac death (SCD) remains the principal cause of coronary heart disease (CHD) deaths. Therefore, studying SCD mechanisms, implementing new prognostic and preventive approaches are the main aims of modern cardiology. The review analyzes modern approaches to myocardial electrical instability correction and prognosis improvement in CHD patients. It has been proved that among all antiarrhythmics, beta-adrenoblockers only, and perhaps amiodaron, can reduce SCD incidence. Total mortality and SCD rate reduction has been demonstrated for ACE inhibitors, aspirin, statins, aldosterone antagonists. Recent clinical trials have proved that implanted cardioverters-defibrillators are more effective than pharmaceutical treatment in SCD prevention among high-risk patients.

Key words: Coronary heart disease, life-threatening arrhythmias, sudden cardiac death, beta-adrenoblockers, ACE inhibitors, implanted cardioverters-defibrillators.

В настоящее время признано, что у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) структурно-функциональное, электрофизиологическое ремоделирование, а также прогрессирующее ухудшение функции миокарда объясняют в значительной степени нейрогормональной активацией, сопровождающей гемодинамическую декомпенсацию. В этой активации участвует много факторов, однако основными, выступающими в качестве главной мишени медикаментозной терапии, служат ренин-ангиотензин-альдостероновая (РААС) и симпатoadrenalовая системы (САС). Исследования последних лет показали, что их негативное влияние на сердечно-сосудистую систему связано не только с системным прессорным эффектом, но и местными аутокринным/паракринным/интракринным механизмами [23,30].

Подход к лечению больных ИБС должен обязательно учитывать: улучшение гемодинамики на всех уровнях, модулирующее действие на нейрогормональные факторы; первичную или вторичную профилактику пароксизмальных нарушений ритма сердца и внезапной сердечной смерти (ВСС).

В настоящее время для достижения этих целей используются как современные возможности медикаментозной — ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ), β -адреноблокаторы (БАБ), тромботические средства, так и немедикаментозной терапии — чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика (ЧТКА), аорто-коронарное шунтирование (АКШ), имплантируемые кардиовертеры-дефибрилляторы (ИКД). В лечении пациентов с ИБС традиционно применяются лекарственные препараты без прямых электрофизиологических (ЭИ) эффектов, влияющие преимущественно на гемодинамику, но способные косвенно воздействовать на электрическую нестабильность миокарда. В первую очередь это ИАПФ. Они обладают защитными эффектами по отношению к сердцу: с восстановлением в миокарде баланса между доставкой кислорода (O_2) и потребностью в нем; снижением пред- и постнагрузки, регрессией гипертрофии миокарда левого желудочка (ГЛЖ), предотвращением патологического ремоделирования ЛЖ, уменьшением гиперсимпатикотонии; к сосудам: нормализацией эндотелиальной функции, антимитогенным и антитромботическим, антиокислительным действиями, стабилизацией структуры атеросклеротической бляшки. Улучшая баланс ангиотензина II (АТ II) и брадикинина, ИАПФ способствуют поддержанию функции эндотелия сосудов и противодействуют прогрессированию атеросклероза [13], что подтверждено международными исследованиями: HOPE, EUROPA, PEACE* [38].

К настоящему времени накоплено достаточное количество клинических и экспериментальных данных, существенно расширивших первоначальные представления о потенциальных механизмах действия ИАПФ. В частности, это касается антиадренергического действия [14], роли тканевой РАС при сердечно-сосудистых заболеваниях (ССЗ) [32], кардио- и вазопротекторных эффектах ИАПФ [58]. Широкий спектр антиатеросклеротического действия ИАПФ позволяет предположить, что эти препараты могут назначаться всем больным ИБС, а не только пациентам с нарушением функции ЛЖ, хронической сердечной недостаточностью (ХСН) [2,3]. Известны многочисленные исследования с использованием ИАПФ: эналаприла (SOLVD, CONSENSUS, V-HeFT II), каптоприла (SAVE, ISIS-4), рамиприла (AIRE), трандолаприла (TRACE), лизиноприла (GISSI-3); они доказали способность ИАПФ улучшать прогноз, уменьшать частоту ВСС и число госпитализаций больных, перенесших инфаркт миокарда (ИМ) независимо от пола и возраста, функционального класса (ФК) и степени дисфункции ЛЖ [5,26,36,39,51,66,67].

Результаты исследований CONSENSUS, VHeFT II и SOLVD продемонстрировали достоверное улучшение выживаемости больных с ХСН I-IV ФК по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA) под влиянием эналаприла и его способность снижать у таких пациентов риск ВСС (CONSENSUS, VHeFT II), а также замедлять прогрессирование ХСН, включая переход бессимптомной систолической дисфункции ЛЖ в клинически явную (SOLVD) [39]. Данные этих исследований позволили в начале 90-х годов XX века определить ИАПФ как «краеугольный камень» в лечении ХСН [8] и рекомендовать их обязательное назначение всем больным с систолической дисфункцией ЛЖ.

PREAMI — 12-месячное исследование, посвященное изучению влияния периндоприла, назначенного сроком до 20 дней после ИМ, на течение заболевания у пожилых пациентов. В исследовании участвовали 1252 больных, которые получали 4 мг/сут. периндоприла в течение первого месяца, а затем 8 мг/сут. в течение последующих 11 месяцев. Результаты показали, что периндоприл снижает общую смертность больных ($p < 0,001$); однако наиболее значимые результаты отмечены в уменьшении процессов ремоделирования сердца у 64% пациентов в группе лечения ($p < 0,001$) [45].

Включение в комбинированную терапию ХСН антагонистов альдостерона, как было показано в исследовании RALES, существенно снижает смертность больных из-за прогрессирования СН и ВСС [39]. Показано, что снижение частоты ВСС под влиянием ИАПФ колеблется от 20% до 54% [5,55]. По-

* Полный список исследований, приведенных в работе, представлен в конце статьи.

сле исследований HOPE, EUROPA, PEACE, ONTARGET [39] длительное применение ИАПФ у больных ИБС без ХСН в качестве вторичной профилактики рассматривается как обоснованная терапевтическая стратегия. В исследовании EUROPA [2,4,25], изучалась способность ИАПФ периндоприла уменьшать смертность от ССЗ, частоту острого ИМ (ОИМ) и ВСС в широкой популяции больных стабильной ИБС без ХСН. В исследование были включены 13 655 больных. Средний срок наблюдения составил 4,2 года. Применение периндоприла сопровождалось значительным уменьшением смертности от сердечно-сосудистых причин, частоты ОИМ и ВСС. Особенностью исследования EUROPA стало включение самой многочисленной группы больных стабильной ИБС без признаков ХСН. Результаты исследований подтвердили существование у ИАПФ вазопротективного и антиатеросклеротического эффектов и обосновали возможность использования этих препаратов для замедления прогрессирования атеросклероза и профилактики осложнений ИБС [39].

Исследование ASCOT началось в 1997г с участием 19341 пациента с артериальной гипертензией (АГ). Пациенты получали так называемую «новую» терапию антагонистом кальция (АК) амлодипином и ИАПФ периндоприлом, либо стандартное лечение БАБ атенололом и диуретиком бендрофлюметиазидом. В ноябре 2004г исследование было прервано досрочно, из-за очевидного преимущества комбинации ИАПФ с АК. Амлодипин и периндоприл снижали риск инсульта на 25%, коронарных событий — на 15% по сравнению с терапией атенололом и бендрофлюметиазидом. На фоне приема АК и ИАПФ на треть снижался риск развития сахарного диабета (СД) [22].

Для постинфарктных больных в исследованиях 4S, CARE, LIPID доказана положительная роль статинов в улучшении прогноза. Снижение показателей общей смертности наблюдалось параллельно уменьшению частоты случаев ВСС [55]. Вместе с тем положительная динамика течения желудочковых аритмий на фоне комплексной терапии ИБС не достигает критериев противоаритмического эффекта, и в подавляющем большинстве случаев сохраняется необходимость в антиаритмических препаратах, обладающих прямыми электрофизиологическими эффектами.

Тромболитическая (ТЛТ) и антитромботическая терапия (АТТ) являются важными элементами первичной профилактики электрической нестабильности миокарда и ВСС у больных ОИМ. Показано, что ТЛТ снижает риск смерти на 18%-50% [68,69,71].

Реваскуляризация миокарда с точки зрения снижения частоты ВСС может действовать по двум основным направлениям: профилактика острой ишемии миокарда и модификация электрофизио-

логического субстрата, являющегося триггером желудочковых аритмий. Реваскуляризация может быть осуществлена посредством ЧТКА или АКШ. Единственное достоверное подтверждение того, что реваскуляризация снижает риск смерти при ИБС, было получено из исследований по сравнению медикаментозного и хирургического методов лечения [75].

Возможности антиаритмической терапии в профилактике ВСС

В 90-х годах прошлого века результаты крупных, рандомизированных, многоцентровых исследований с антиаритмическими средствами, применяемыми для предотвращения фибрилляции желудочков (ФЖ) и желудочковой тахикардии (ЖТ) изменили представления о целесообразности применения целой группы препаратов, заставив рассматривать каждое антиаритмическое средство не только с позиций его эффективности, но и с учетом его безопасности. Досрочно прекращено одно из крупнейших исследований CAST, имевшее целью первичную профилактику фатальных аритмий после ИМ. Длительное профилактическое применение трех блокаторов натриевых каналов антиаритмиков I класса — энкаинида, флекаинида и морицизина, у больных с относительно невысоким риском аритмогенной смерти показало статистически значимое увеличение смертности при их применении. Общая смертность увеличилась с 3,0% в группе плацебо до 7,7% у леченных больных ($p<0,01$) [55]. В исследовании CAST II оценивали эффективность морицизина при желудочковой экстрасистолии (ЖЭ) у больных после ИМ с фракцией выброса (ФВ) ЛЖ $< 40\%$. Частота ВСС увеличилась с 3% в группе плацебо до 17% в основной группе ($p<0,02$) [19]. В настоящее время доказано, что блокаторы натриевых каналов небезопасны при их профилактическом назначении больным, перенесшим ИМ [55].

БАБ рассматривают в качестве терапии первой линии у больных ИБС в целях профилактики ВСС у пациентов как с нормальной, так и со сниженной функцией ЛЖ и признаками застойной СН [38]. Среди механизмов действия БАБ следует отметить: предотвращение кардиотоксических эффектов катехоламинов; ингибирование РААС — снижение высвобождения ренина, синтеза АТ II и альдостерона; антиишемический эффект; снижение потребности миокарда в O_2 ; торможение образования свободных радикалов; угнетение пролиферации гладкомышечных клеток (ГМК); улучшение структуры и функции миокарда, уменьшение массы миокарда (ММ); увеличение ФВ ЛЖ, замедление прогрессирования СН; улучшение эндотелиальной функции; предотвращение разрывов атеросклеротической бляшки и др. К основным положительным эффектам терапии БАБ относятся также: урежение частоты сердечных сокращений (ЧСС); антиаритмическое и антифибрилляторное действия; уменьшение электрической не-

стабильности миокарда; блокирование процессов ремоделирования сердца; нормализация диастолической функции; снижение ишемии и гипоксии миокарда; восстановление чувствительности β -рецепторов; уменьшение гибели кардиомиоцитов (пути некроза и апоптоза); уменьшение фиброза миокарда и дегенерации коллагенового матрикса [38].

В ранней фазе своего действия БАБ за счет отрицательного инотропного действия могут незначительно снизить сердечный выброс (СВ). Однако, при этом вследствие уменьшения сократимости, ЧСС и токсического влияния катехоламинов БАБ снижают потребность миокарда в O_2 . Это позволяет включиться в активный сократительный процесс тем кардиомиоцитам, которые находились в состоянии спячки, и улучшить диастолическое расслабление. В итоге зона сокращающегося миокарда увеличивается, и за счет этого СВ начинает расти.

Всем пациентам с хронической стабильной ИБС показана длительная терапия БАБ, которая позволяет эффективно предупреждать ИМ и увеличивает выживаемость больных [38]. Антиишемическое действие БАБ опосредуется снижением потребности миокарда в O_2 .

На фоне терапии биспрололом частота приступов стенокардии уменьшалась на 89%; у 56% больных приступы стенокардии на фоне лечения прекратились [65]. Биспролол существенно уменьшал количество и продолжительность эпизодов безболевой ишемии миокарда. При длительном наблюдении число случаев ИМ и ВСС в группе больных, принимавших биспролол, было в 1,5 раза меньше, чем у больных, лечившихся ретардной формой нифедипина [59].

Сравнительная эффективность БАБ и АК при стабильной стенокардии оценивалась в исследованиях TIBET и APSIS [28,57]. В исследовании TIBET сравнивали эффективность длительно действующей формы нифедипина и атенолола при терапии в течение 6 недель; в исследовании APSIS — верапамил с метопрололом при длительности наблюдения > 3 лет. В обоих случаях эффективность, безопасность и переносимость АК и БАБ оказались одинаковыми. Комбинированное лечение БАБ и АК не превосходило по эффективности монотерапию каждым из препаратов в отдельности [57].

Метопролол был эффективнее нифедипина при контроле за ишемией, индуцированной ФН в исследовании IMAGE [63].

В исследовании TIBBS оценивали влияние биспролола на транзиторную ишемию миокарда у больных стабильной стенокардией с верифицированной при проведении тредмил-теста и суточного мониторирования ЭКГ ишемией миокарда в сравнении с нифедипином. Через 4 недели лечения в группе биспролола число эпизодов ишемии миокарда снизилось с $8,1 \pm 0,6$ до $3,2 \pm 0,4$, достоверно уменьшились их общая продолжительность и коли-

чество ишемических эпизодов в ранние утренние часы. В исследовании TIBBS было показано, что у больных ИБС в случае эффективности лечения и полного устранения ишемических эпизодов такие осложнения как ИМ, госпитализация по поводу нестабильной стенокардии (НС), смерть наблюдались в 17,5%, тогда как при неэффективной терапии указанные осложнения встречались в 32,3% ($p=0,008$) [73].

В течение последних лет доказано, что лечение БАБ улучшает прогноз у больных ИБС [29,31,46,64]. Анализ 31 исследования продемонстрировал, что в 13 из них отражено достоверное снижение частоты ВСС, при этом у пациентов, леченных БАБ, наблюдали снижение частоты ВСС с 51% до 43% ($n=7219$) по сравнению с группой нелеченных пациентов ($n=6956$) [29].

Исследования по эффективности БАБ при вторичной профилактике у больных ОИМ — ВНАТ, CAPRICORN, APSI, выявили, что БАБ увеличивают выживаемость пациентов на 20-25%, снижают общую смертность, частоту повторных ИМ и ВСС [6,17,50]. Мета-анализ исследований отметил, что БАБ при длительном применении достоверно снижают смертность вне зависимости от сопутствующих ТЛТ, применения аспирина, ИАПФ [29,74]. Наиболее показательными являются данные по эффективности БАБ у больных с ХСН. Всем пациентам с ИБС и ХСН II-IV ФК NYHA со сниженной ФВ ЛЖ показаны БАБ (при отсутствии противопоказаний). У больных с ХСН и систолической дисфункцией после перенесенного ОИМ длительная терапия БАБ рекомендуется в дополнение к ИАПФ с целью снижения смертности. Это же положение касается и пациентов с сохранной функцией ЛЖ [1,38].

Основополагающим моментом в развитии ХСН у больных ИБС служит снижение СВ, что, в свою очередь, приводит к активации нейрогуморальных механизмов и изменениям гемодинамики, направленным на поддержание минутного объема сердца (МОС): происходят активация РААС и САС, задержка жидкости в организме, увеличиваются ЧСС и периферическое сосудистое сопротивление (ПСС) [15]. Эти компенсаторные процессы в дальнейшем оказывают неблагоприятное влияние на течение заболевания и, в конечном итоге, способствуют прогрессированию дисфункции миокарда, патологической гипертрофии и ремоделированию сердца с расширением его полостей, гибели кардиомиоцитов. Основой современного лечения ХСН является использование препаратов, подавляющих эти нейрогуморальные реакции. Такие препараты — ИАПФ и БАБ [1].

В течение последних лет были выполнены крупные клинические исследования, доказавшие эффективность применения БАБ при ХСН: MERIT-HF, CIBIS, CIBIS II, III, PRECISE, USCP,

МОСНА, COPERNICUS, COMET, BEST, SENIORS [11,21,34, 38, 40, 49, 72].

Результаты исследования USCP показали, что 6-месячный прием карведилола одновременно с базисной терапией ИАПФ и диуретиком снижал количество смертельных исходов на 65%, в т.ч. ВСС на 56%, в сравнении с клинически сопоставимой группой пациентов с ХСН, принимавших вместо карведилола плацебо в дополнение к ИАПФ и диуретику [49].

В 1999г завершены два крупных исследования CIBIS II (бисопролол) и MERIT-HF (метопролол CR/XL) по изучению БАБ при ХСН, выполнявшихся в соответствии с тем же же дизайном, что и USCP.

В исследование CIBIS II включены 2647 больных, средний возраст 61 год, среди них 81% мужчин с клинически стабильной ХСН (III-IV ФК): ФВ ЛЖ < 35%. Продолжительность наблюдения составила 1,4 года. На фоне применения бисопролола снизилась общая смертность на 32%. В группе бисопролола общая смертность составила 11,8%, тогда как в группе стандартной терапии (ИАПФ и диуретик) 17,3%; в группе бисопролола реже наблюдались случаи ВСС — 6,3% и 3,6% соответственно ($p=0,001$); смерти от неустановленной причины — 4% и 2% соответственно ($p=0,001$); ниже была частота госпитализаций по поводу прогрессирования ХСН — 18% и 12% соответственно ($p<0,001$). Главные итоги этого исследования — снижение общей смертности на 32%, снижение риска ВСС на 45%, снижение риска госпитализации на 15% [21].

В исследовании MERIT-HF на фоне применения метопролола в форме замедленного высвобождения (метопролол CR) у больных с ХСН II-III ФК (NYHA) и ФВ $\leq 40\%$ было отмечено снижение общей смертности на 34%, смертности от сердечно-сосудистых причин на 28%, ВСС на 41% и прогрессирования СН на 49% [40].

В исследовании CAPRICORN у пациентов, перенесших ИМ в анамнезе, с дисфункцией ЛЖ (ФВ $\leq 40\%$) благоприятный эффект карведилола проявлялся снижением общей летальности и тенденцией к снижению частоты ВСС. В течение 1,3 года общая смертность в группе больных, лечившихся карведилолом, составила 12%, а в группе плацебо 15% [17,60]. В исследовании CHRISTMAS впервые было продемонстрировано свойство карведилола «включать» в функционирование гибернированный миокард у больных ХСН [18]. По результатам мета-анализа исследований с участием ~ 2 тыс. пациентов, среднее увеличение ФВ ЛЖ под влиянием карведилола у больных с ХСН достоверно превысило такое под влиянием метопролола [48].

С точки зрения первичной профилактики ВСС предпочтительно пациентам назначать липофильные БАБ, которые, проникая через гематоэнцефалический барьер, оказывают влияние на вагусную активность. При приеме этих препаратов снижение

частоты ВСС достигало от 40% до 55% [35,38]. В исследовании PRECISE назначение карведилола 278 больным с умеренной и тяжелой СН на 39% снижало комбинированный риск смерти и госпитализации независимо от причины и на 46% число случаев госпитализации в связи с ССЗ [47]. Применение карведилола в исследовании МОСНА у 345 больных с умеренной и тяжелой СН снизило общую смертность на 73% и госпитализации в связи с ССЗ на 45% [38]. В ходе проспективного, рандомизированного, двойного слепого, плацебо-контролируемого исследования COPERNICUS, которое было досрочно прекращено в связи с явным преимуществом карведилола по сравнению с плацебо, установлено, что карведилол на 35% снижает уровень общей смертности у больных с ХСН III-IV ФК и ФВ ЛЖ < 25% [49]. В группе больных, которым назначали карведилол, по сравнению с пациентами, получавшими плацебо, на 20% уменьшилось количество госпитализаций независимо от причины, на 26% — обусловленных ССЗ, на 33% — вызванных ХСН. Прием препарата пациентами, находящимися на стационарном лечении, существенно сокращал — на 27% ($p=0,0005$) количество койко-дней. Результаты клинического исследования COPERNICUS позволили экспертам сделать важные выводы о том, что длительное применение карведилола снижает уровень смертности среди больных с ХСН, частоту и длительность госпитализации, улучшает качество жизни (КЖ) пациентов, замедляет темпы прогрессирования данного заболевания, а также хорошо переносится больными. Обобщение данных по выживаемости стало основанием для досрочного прекращения ряда многоцентровых исследований, поскольку терапия карведилолом на 65% снижала риск смерти.

Исходя из результатов последних исследований, для лечения ХСН рекомендовано использовать метопролол пролонгированного действия в дозе и форме, использовавшейся в исследовании MERIT-HF, бисопролол или карведилол. Эти БАБ достоверно снижают общую смертность, частоту ВСС, смертность от прогрессирования ХСН, частоту повторных госпитализаций [38].

Выбор БАБ существенно влияет на эффективность лечения и прогноз, что подтвердили данные исследования COMET. В этом первом, прямом, двойном слепом, рандомизированном исследовании с параллельными группами сравнивали влияние карведилола и метопролола на смертность и частоту госпитализаций у больных с ХСН [53]. У пациентов с ХСН, лечившихся неселективным α - и β -адреноблокатором карведилолом, достоверно улучшилась выживаемость (17%; $p=0,0017$). В течение 58 месяцев лечения смертность больных в группе карведилола составила 34%, метопролола — 40%. Результаты исследования указывают, что выбор α и β -адреноблокатора и его доза оказывают большое

влияние на прогноз ХСН [54]. Карведилол достаточно эффективен в предотвращении возникновения жизнеопасных желудочковых аритмий у больных с ХСН. Такое действие препарата рассматривается как сочетанный результат его β - и α_1 -адреноблокирующей активности, нормализации вегетативной регуляции ритма сердца и антиоксидантного эффекта. В исследованиях USCP и CAPRICORN карведилол снижал частоту ВСС на 56% и 26% соответственно [38].

У больных с сохраненной ФВ ЛЖ терапия БАБ небивололом в исследовании SENIORS была, по меньшей мере, не менее эффективна, чем у пациентов со сниженной ФВ. SENIORS стало первым исследованием, в котором участвовали 2135 пожилых больных в возрасте ≥ 70 лет. Небиволол в течение 35 месяцев снижал частоту первичной конечной точки (общей смертности, госпитализаций по поводу ССЗ) на 14%, по сравнению с плацебо ($p=0,0039$). Исследование SENIORS доказало целесообразность назначения кардиоселективных БАБ при ХСН у лиц пожилого возраста с различными показателями ФВ ЛЖ, включая умеренно сниженные и нормальные показатели [27].

Сравнению эффективности влияния на смертность и частоту госпитализаций монотерапии БАБ или ИАПФ было посвящено проспективное исследование CIBIS III, сопоставляющее эффективность влияния на конечные точки больных с ХСН (общая смертность и госпитализация) монотерапии бисопрололом или эналаприлом, а в последующем — их комбинации. 1010 пациентов с ХСН и ФВ $\leq 35\%$, не получавшие ранее ИАПФ, БАБ или блокаторы рецепторов АТ II (БРА), были рандомизированы в группы, лечившиеся бисопрололом в дозе 10 мг/сут. ($n=505$) или эналаприлом в дозе 10 мг/сут. ($n=505$) в течение 6 месяцев, а затем их комбинацией в течение 6-24 месяцев. Результаты показали, что в конце исследования отсутствовали значительные различия в двух стратегиях лечения (начало с бисопрололом или с эналаприлом), хотя после одного года терапии смертность в группе бисопролола составила 42, а в группе эналаприла 60 пациентов, разница в 31% ($p=0,065$). Исследование CIBIS III продемонстрировало, что начало терапии ХСН с БАБ бисопролола, столь же эффективно, как и терапия ИАПФ [72].

Амиодарон в первичной и вторичной профилактике ВСС у больных ИБС

Амиодарон — антиаритмик III класса, оказывает разностороннее действие, включая блокаду калиевых и натриевых каналов, антиадренергические эффекты, коронарную вазодилатацию и воздействие на метаболизм гормонов щитовидной железы. Он обладает благоприятным профилем безопасности по сравнению с другими антиаритмиками I и III классов [52].

В исследовании BASIS у пациентов, принимавших амиодарон, смертность была меньше, чем в

контрольной группе — 5% vs 13% ($p<0,05$); частота ЖТ и ФЖ также меньше — 5% vs 17% [10]. В исследовании GESICA сравнивали действие амиодарона с плацебо у больных с зарегистрированной ЖТ при ХСН с ФВ ЛЖ $< 35\%$ [24]. Общая смертность в группе амиодарона составила — 33,5%, в контрольной группе — 41,4% ($p<0,024$). В исследовании SSSD смертность при приеме амиодарона у постинфарктных больных с ЖЭ и низкой ФВ ЛЖ 20-45% была меньше, чем в группе метопролола — 3,5% vs 15,4% ($p<0,006$) [44].

В исследовании CHF-STAT принимали участие больные с ХСН III-IV ФК (NYHA) ЖЭ > 10 в час при суточном мониторировании ЭКГ. Достоверной разницы в группах амиодарона и плацебо в отношении снижения смертности не получено [61]. Мета-анализ профилактического эффекта амиодарона после ОИМ был выполнен по результатам 8 рандомизированных, контролируемых исследований с включением 5101 пациента с перенесенным ОИМ. Профилактический прием амиодарона снижает частоту ВСС у этих пациентов, а также у больных с застойной СН; препарат уменьшает на 13% общую смертность [62]. При профилактическом применении амиодарона у больных, перенесших ИМ, с угрожающими желудочковыми аритмиями в исследованиях CASCAD [20], SAMIAT [12] и EMIAT [33] число аритмических смертей было достоверно ниже, чем в контрольных группах, хотя достоверного уменьшения общей смертности не выявлено. Поэтому в настоящее время амиодарон является препаратом выбора в первичной и вторичной профилактике ВСС у больных с ХСН различной этиологии. Учитывая возможность различных полиорганных побочных эффектов при длительном непрерывном приеме этого препарата, предпочтительнее назначать его только при наличии показаний, в частности, угрожающих аритмий [55,56].

Возможности ИКД по первичной и вторичной профилактике ВСС у больных ИБС

Доказано, что наиболее эффективным для первичной и вторичной профилактики ВСС у больных с «высокой степенью риска» является использование ИКД [55,56]. Наиболее убедительные данные получены при изучении эффективности ИКД при вторичной профилактике ВСС. В исследовании CASH оценивали эффективность ИКД, амиодарона, метопролола и пропафенона у пациентов, выживших после остановки кровообращения [37]. Исследование в группе пропафенона было прекращено досрочно из-за увеличения смертности. Смертность больных с ИКД была на 38% меньше, чем леченных амиодароном и метопрололом. У больных с ИКД частота ВСС достоверно снизилась с 11% до 2% ($p=0,001$). В программе AVID сравнивали эффективность ИКД и препаратов III класса для вторичной профилактики ВСС [70]. Общая смертность

Таблица 1

Первичная профилактика ВСС после ИМ у пациентов с и без ХСН [56]

	Класс рекомендаций I*	Класс рекомендаций IIa	Класс рекомендаций IIb
Постинфарктные больные	БАБ ИАПФ Аспирин Липид-снижающие средства	Полиненасыщенные жирные кислоты Амиодарон	
ОИМ + дисфункция ЛЖ	БАБ ИАПФ Блокаторы рецепторов альдостерона	Амиодарон ИКД, если ФВ ЛЖ $\leq 30\%$	
Устойчивая ЖТ без гемодинамических нарушений		Амиодарон БАБ	ИКД, абляция, Хирурги- ческое лечение
ФВ ЛЖ $\leq 40\%$ + спонтанная неустой- чивая ЖТ + устойчивая ЖТ, индуцируемая при ЭФИ	Установка ИКД		

Примечание: * Данные рекомендаций [55,56] с классификацией по применению лечебных и диагностических технологий на основе систематизированных исследований и мнения экспертов. Все рекомендации разделены на классы:

Класс I: Есть доказательства и/или общее соглашение, что процедура или лечение являются полезными и эффективными.

Класс II: Имеются противоречивые доказательства и/или расхождение мнений о пользе/эффективности процедуры или лечения.

Класс IIa: Доказательства/мнения свидетельствуют в пользу процедуры или лечения.

Класс IIb: Польза/эффективность менее хорошо установлена доказательствами/мнением.

Класс III: Есть доказательства и/или общее соглашение, что процедура или лечение не полезны/не эффективны (в некоторых случаях могут быть вредны).

в группе ИКД составила — 15,8%, на фоне медикаментозной терапии — 24% ($p < 0,02$). В исследовании CIDS также отражено снижение общей смертности в группе ИКД [16].

Мета-анализ трех исследований CASH, CIDS и AVID показал, что использование ИКД для вторичной профилактики ВСС снижает риск общей смертности на 28% и риск ВСС на 50%. ИКД является более эффективным у пациентов с ФВ ЛЖ $\leq 35\%$ и должен быть методом выбора у пациентов с ХСН и желудочковыми нарушениями ритма [55].

Эффективность ИКД была изучена при первичной профилактике ВСС у больных ИБС. В исследованиях MADIT [41], CABG-Patch [7] и MUSTT [9] продемонстрирована высокая эффективность ИКД по сравнению со стандартной медикаментозной терапией при высоком риске ВСС.

Исследование MADIT II [42] запланировали с целью выяснить, являются ли ИКД эффективным средством профилактики смертности от любых причин для пациентов, перенесших ИМ и имеющих низкую ФВ ЛЖ $\leq 30\%$; работа была основана на гипотезе, что ИКД может снизить летальность от любых причин на 38% через 2 года. После того, как были набраны 1232 пациента, исследование MADIT II было прекращено досрочно вследствие достоверного снижения смертности на 31% от любых причин у пациентов в группе ИКД [43]. Результаты MADIT II показали, что у пациентов выживаемость была вы-

ше, если им профилактически использовали ИКД. Этот благоприятный эффект выражался в 12%, 28% и 28% снижении смертности через 1, 2 и 3 года наблюдений, соответственно. В исследовании MADIT II также установлено, что лечение ИКД может быть показано для первичной профилактики ВСС у пациентов, перенесших ОИМ, с ФВ $\leq 30\%$ [43]. Полученные данные привели к пересмотру рекомендаций Европейского общества кардиологов по первичной профилактике ВСС у больных ИБС [56] (таблица 1).

К сожалению, высокая стоимость ИКД делает этот метод недоступным для большинства больных и ограничивает его широкое распространение в практическом здравоохранении.

Одновременно было отмечено, что у пациентов с ХСН I-II ФК (NYHA) доля ВСС в структуре общей кардиальной смертности составляет 50-80%, а у больных с III-IV ФК смертность обусловлена в основном прогрессирующей СН, а на ВСС приходится лишь ~ 30%. Подход к выделению групп высокого риска, основанный на результатах таких исследований, как AVID, MADIT-I, MADIT-II, CASH, недостаточен и охватывает меньше половины пациентов, которые, в конечном счете, умирают внезапно. В связи с этим медикаментозная терапия с использованием ИАПФ и БАБ остается наиболее эффективной стратегией первичной и вторичной профилактики ВСС у больных ИБС.

Список международных клинических исследований, упомянутых в работе

HOPE	Heart Outcomes Prevention Evaluation Trial	CIBIS	Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study, II, III
EUROPA	European Trial on the Reduction of Cardiac Events with Perindopril in Stable Coronary Artery Disease	PRECISE	Prospective Randomized Evaluation of Carvedilol on Symptoms and Exercise
PEACE	Prevention of Events With Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor Therapy	USCP	The US Carvedilol Program
SOLVD	Studies of Left Ventricular Dysfunction	MOCHA	Multicenter Oral Carvedilol Heart failure Assessment
CONSENSUS	Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study	COPERNICUS	Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival trial
V-HeFT II	Vasodilator-Heart Failure Trial II	COMET	Carvedilol Or Metoprolol European Trial
SAVE	Survival And Ventricular Enlargement study	BEST	Beta-blocker Evaluation of Survival Trial
ISIS-4	Fourth International Study of Infarct Survival	SENIORS	Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure
AIRE	Acute Infarction Ramipril Efficacy study	CHRISTMAS	Carvedilol Hibernation Reversible Ischaemia Trial
TRACE	Trandolapril Cardiac Evaluation	BASIS	Basel Antiarrhythmic Study of Infarct Survival
GISSI-3	Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico	GESICA	Grupo de Estudio de la Sobrevida en la Insuficiencia Cardiaca en Argentina
PREAMI	Perindopril Remodelling in Elderly with Acute Myocardial Infarction	SSSD	Spanish Study on Sudden Death
RALES	Randomized Aldactone Evaluation Study	CHF STAT	Congestive Heart Failure: Survival Trial of Antiarrhythmic Therapy
ONTARGET	ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial	CASCADE	Cardiac Arrest in Seattle: Conventional versus Amiodarone Drug Evaluation
ASCOT	Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial	CAMIAT	Canadian amiodarone myocardial infarction arrhythmia trial
4S	Scandinavian Simvastatin Survival Study	EMIAT	European myocardial infarct amiodarone trial
CARE	Cholesterol and Recurrent Events trial	CASH	Cardiac Arrest Study Hamburg
LIPID	The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease trial	AVID	Antiarrhythmics Versus Implantable Defibrillators
CAST	Cardiac Arrhythmia Suppression Trial	CIDS	Canadian Implantable Defibrillator Study
CAST II	Cardiac Arrhythmia Suppression Trial II	CABG Patch Trial	Prophylactic Use of Implanted Cardiac Defibrillators in Patients at High Risk for Ventricular Arrhythmias after Coronary-Artery Bypass Graft Surgery
TIBET	Total Ischaemic Burden European Trial	MADIT	Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial, II
APSYS	Angina Prognosis Study In Stockholm	MUSTT	Multicenter Unsustained Tachycardia Trial
IMAGE	International Multicenter Angina Exercise study	CAPS	Cardiac Arrhythmia Pilot Study
TIBBS	Total Ischemic Burden Bisoprolol Study	FIT	Fibrinolytic Therapy Trialists
BHAT	Beta-blocker Heart Attack Trial		
CAPRICORN	Carvedilol Post-infarct survival Control in left ventricular dysfunction		
APSI	Angina Prognosis Study In Stockholm		
MERIT-HF	Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Heart Failure		

Литература

- Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Арутюнов Г.П., Агеев Ф.Т. Национальные рекомендации по диагностике и лечению хронической сердечной недостаточности (Утверждены съездом кардиологов РФ в октябре 2003 года). Сердце. Недостаток. 2003; 4(6): 276-97.
- Белоусов Ю.Б. Результаты исследования EUROPA. Качество Клинической Практики 2003; 4: 35-43.
- Карпов Ю.А., Сорокин Е.В. Стабильная ишемическая болезнь сердца: стратегия и тактика лечения. Москва «Реафарм» 2003; 256 с.
- Чазов Е.И., Беленков Ю.Н., Оганов Р.Г. и др. Информационное письмо. ВНОК. Результаты исследования EUROPA: периндоприл показан больным стабильной ИБС. Фарматека 2004; 2: 14-5.
- Ambrosioni E, Borghi C, Magnani B. The effect of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor zofenopril on mortality and morbidity after anterior myocardial infarction. N Engl J Med 1995; 332: 80-5.
- BHAT. The beta-blocker heart attack study group. The beta-blocker heart attack trial. JAMA 1981; 246: 2073-4.
- Bigger JT Jr. Prophylactic use of implanted cardiac defibrillators in patients at high risk for ventricular arrhythmias after coronary-artery bypass graft surgery. N Engl J Med 1997; 337: 1569-75.
- Braunwald E. ACE-inhibitors – a cornerstone of the treatment of heart failure. N Engl J Med 1991; 325: 351-3.
- Buxton AE, Lee KL, Fisher JD, et al. A randomized study of the prevention of sudden death in patients with coronary artery disease. N Engl J Med 1999; 341: 1882-90.
- Burkart F, Pfisterer M, Kiowski W, et al. Effect of antiarrhythmic therapy on mortality in survivors of myocardial infarction with asymptomatic complex ventricular arrhythmias: Basel Antiarrhythmic Study of Infarct Survival (BASIS). JACC 1990; 16: 1711-8.
- Cairns JA, Connolly SJ, Roberts R, Gent M. CIBIS Investigators and Committees. A randomized trial of beta-blockade in heart failure: the Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS). Circulation 1994; 90: 1765-73.
- Canadian Amiodarone Myocardial Infarction Arrhythmia Trial Investigators. Lancet 1997; 349: 675-82.
- Candido RA, Jandeleit Dahm K, Cao Z, et al. Prevention of accelerated atherosclerosis by angiotensin-converting enzyme inhibition in diabetic apolipoprotein E-deficient mice. Circulation 2000; 106: 246-53.
- Carlsson L, Abrahamsson T. Ramipril attenuates the local release of noradrenaline in the ischemic myocardium. Eur J Pharmacology 1989; 166: 157-64.
- Cohn JN, Levine TB, Olivari MT, et al. Plasma norepinephrine as a guide to prognosis in patients with chronic congestive heart failure. N Engl J Med 1984; 311: 819-23.
- Connolly SJ, Gent M, Roberts RS. Canadian implantable defibrillator study (CIDS): a randomized trial of the implantable cardioverter defibrillator against amiodarone. Circulation 2000; 101: 1297-302.

17. CAPRICORN investigators. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left ventricular dysfunction. The CAPRICORN randomised trial. *Lancet* 2001; 357: 1385-90.
18. CHRISTMAS: principal results. Basel, F.Hoffman La Roche Ltd. 2002; 15 p.
19. CAST II Investigators. Effect of antiarrhythmic agent moricizine on survival after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1992; 327: 227-33.
20. CASCADE investigators. Randomized antiarrhythmic drug therapy in survivors of cardiac arrest. *Am J Cardiol* 1993; 72: 280-7.
21. CIBIS-II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomized trial. *Lancet* 1999; 353: 9-13.
22. Dahlöf B, Sever P, Poulter N, et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial – Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 895-906.
23. Dostal DE, Baker KM. Biochemistry, molecular biology, and potential roles of the cardiac renin-angiotensin system. In: Dhalla MS, Takeda N, Nagano M, eds. *The Failing Heart*. Philadelphia, Pa: Lippincott-Raven Publishers 1995; 275-94.
24. Doval HC, Nul DR, Grancelli HO, et al. Randomised trial of low-dose amiodarone in severe congestive heart failure. *Lancet* 1994; 344: 493-8.
25. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet* 2003; 362: 782-8.
26. Flather MD, Yusuf S, Kober L. Long-term ACE-inhibitor therapy in patients with heart failure or left ventricular dysfunction: a systematic overview of data from individual patients. *Lancet* 2000; 355: 1575-81.
27. Flather MD, Shibata MC, Coats AJ, et al. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure. *Eur Heart J* 2005; 26: 215-25.
28. Fox KM, Mulcahy D, Findlay I, et al. On behalf of the TIBET Study Group. The Total Ischaemic Burden European Trial (TIBET). Effects of atenolol, nifedipine SR and their combination on the exercise test and total ischaemic burden in 608 patients with stable angina. *Eur Heart J* 1996; 17: 96-103.
29. Freemantle N, Cleland J, Young P et al. Beta blockade after myocardial infarction. Systematic review and meta regression analysis. *BMJ* 1999; 1730-7.
30. Gavras H, Kremer D, Brown JJ, et al. Angiotensin and norepinephrine-induced myocardial lesions: experimental and clinical studies in rabbits and man. *Am Heart J* 1975; 89: 321-32.
31. Goldman L, Sia ST, Cook EF, et al. Costs and effectiveness of routine therapy with long-term beta-adrenergic antagonists after acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1988; 319: 152-7.
32. Hirsch AT, Talsness CE, Schunkert H, Drau VJ. Potential role of the tissue renin-angiotensin system in the pathophysiology of congestive heart failure. *Am J Cardiology* 1990; 66: 22-32.
33. Julian DG, Camm AJ, Frangin G. Randomised trial of effect of amiodarone on mortality in patients with left-ventricular dysfunction after recent myocardial infarction: EMIAT. European Myocardial Infarct Amiodarone Trial Investigators. *Lancet* 1997; 349: 667-74.
34. Kukin ML, Kalman J, Charney R, et al. Prospective, randomized comparison of effect of long-term treatment with metoprolol or carvedilol on symptoms, exercise, ejection fraction, and oxidative stress in heart failure. *Circulation* 1999; 102: 2646-51.
35. Kendall MJ, Lynch KP, Hjalmarson A, Kjekshus J. Beta-blockers and sudden cardiac death. *Ann Intern Med* 1995; 123: 358-67.
36. Kober L, Torp-Pedersen C, Carlsen JE. A clinical trial of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor trandolapril in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1995; 333: 1670-6.
37. Kuck KH, 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; 102: 748-54.
38. Lopez-Sendon J, Swedberg K, McMurray J, et al. Expert consensus document on beta-adrenergic receptor blockers. The Task Force on Beta-Blockers of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2004; 25: 1341-62.
39. Lopez-Sendon J, Swedberg K, McMurray J, et al. Expert consensus Document on angiotensin converting enzyme inhibitors in cardiovascular disease: The Task Force on ACE-inhibitors of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2004; 25(16): 1454-70.
40. MERIT-HF Study Group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999; 353: 2001-7.
41. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, et al. Improved survival with an implanted defibrillator in patients with coronary disease at high risk for ventricular arrhythmia: Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial Investigators (MADIT I). *N Engl J Med* 1996; 335: 1933-40.
42. Moss AJ, Cannom DS, Daubert JP, et al. Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial II (MADIT II): Design and clinical protocol. *ANNE* 1999; 4: 83-91.
43. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, et al. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2002; 346: 877-83.
44. Navarro-Lopez F, Cosin J, Marrugat J, et al. Comparison of the effects of amiodarone versus metoprolol on the frequency of ventricular arrhythmias and on mortality after acute myocardial infarction. SSSD Investigators. Spanish Study on Sudden Death. *Am J Cardiol* 1993; 72(17): 1243-8.
45. Nicolosi GL. Remodeling with angiotensin-converting enzyme inhibitors: from GISSI to PREAMI. *Ital Heart J* 2005; 6(Suppl 7): 33S-9.
46. Nuttall SL, Toescu V, Kendall MJ. Beta-blockade after myocardial infarction. *BMJ* 2000; 320: 581-2.
47. Packer M, Colucci WS, Sackner-Bernstein JD, et al. Double-blind, placebo-controlled study of the effects of carvedilol in patients with moderate to severe heart failure. The PRECISE Trial. Prospective Randomized Evaluation of Carvedilol on Symptoms and Exercise. *Circulation* 1996; 94(11): 2793-9.
48. Packer M, Antonopoulos GV, Berlin JA, et al. Comparative effects of carvedilol and metoprolol on left ventricular ejection fraction in heart failure: results of meta-analysis. *Am Heart J* 2001; 141: 899-907.
49. Packer M, Coats AJS, Fowler MB, et al. Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival Study Group. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001; 344: 1651-8.
50. Pedersen TR. Six-year follow-up of the Norwegian Multicenter Study on Timolol after Acute Myocardial Infarction. *N Engl J Med* 1985; 313: 1055-8.
51. Pfeffer MA, Braunwald E, Moye LA, et al. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction: results of the Survival and Ventricular Enlargement trial. *N Engl J Med* 1992; 327: 669-77.
52. Podrid PJ. Amiodarone: reevaluation of an old drug. *Ann Intern Med* 1995; 122: 689-700.
53. Poole-Wilson P, Cleland JGF, Di Lenarda A, et al. Rationale and

- design of the carvedilol or metoprolol European trial in patients with chronic heart failure: COMET. *Eur J Heart Fail* 2002; 4: 321-9.
54. Poole-Wilson P, Swedberg K, Cleland JG, et al. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET): randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 362: 7-13.
55. Priori SG, Aliot E, Blomstrom-Lundqvist C, et al. Task Force on Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2001; 22(16): 1374-450.
56. Priori SG, Aliot E, Blomstrom-Lundqvist C, et al. Update of the guidelines on sudden cardiac death of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2003; 24: 13-5.
57. Rehuquist N, Hjeurdahl P, Billings E, et al. The Angina Prognosis Study In Stockholm (APSYS). *Eur Heart J* 1996; 17: 76-81.
58. Remme WJ. Protective mechanisms of ACE inhibition in myocardial ischemia. *Medicographia* 1998; 20(3): 215-22.
59. Von Armin T, Terol I, Plaza L, Rodrigo F. Prognostic significance of transient ischemic episodes: response to treatment shows improved prognosis. Results of the Total Ischemic Burden Bisoprolol Study (TIBBS) follow-up. *JACC* 1996; 28(1): 20-4.
60. Sackner-Bernstein JD. New evidence from the CAPRICORN Trial: the role of carvedilol in high-risk, post-myocardial infarction patients. *Rev Cardiovasc Med* 2003; 4(Suppl 3): S25-9.
61. Singh SN, Fletcher RD, Fisher SG, et al. (CHF-STAT) Amiodarone in patients with congestive heart failure and asymptomatic ventricular arrhythmias. *N Engl J Med* 1995; 333(2): 77-82.
62. 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 randomised trials. *Lancet* 1997; 350: 1417-24.
63. Savonitto S, Ardissio D, Egstrup K, et al. Combination therapy with metoprolol and nifedipine versus monotherapy in patients with stable angina pectoris. Results of the International Multicenter Angina Exercise (IMAGE) Study. *JACC* 1996; 27: 311-6.
64. Teo KK, Yusuf S, Furberg CD. Effects of prophylactic antiarrhythmic drug therapy in acute myocardial infarction. An overview of results from randomized controlled trials. *JAMA* 1993; 270: 1589-95.
65. Terol I. Bisoprolol in the treatment of chronic stable angina pectoris. *J Cardiovasc Pharmacol* 1990; 16(Suppl 5): S208-12.
66. Torp-Pedersen C, Kober L, for the TRACE Study Group. The effect of ACE inhibitor trandolapril on life expectancy of patients with reduced left-ventricular function after acute myocardial infarction. *Lancet* 1999; 354: 9-12.
67. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fraction and congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991; 325: 293-302.
68. The Fibrinolytic Therapy Trialists' (FIT) Collaborative Group. 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. *Lancet* 1994; 343: 311-22.
69. The GUSTO Investigators. An international randomised trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993; 329: 673-82.
70. The Antiarrhythmics versus Implantable Defibrillators (AVID) Investigators. A comparison of antiarrhythmic-drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from near-fatal ventricular arrhythmias. *N Engl J Med* 1997; 337: 1576-83.
71. Wilcox RG, von der, Olsson CG, Jensen G, et al. Effects of alteplase in acute myocardial infarction: 6-month results from the ASSET study. Anglo-Scandinavian Study of Early Thrombolysis. *Lancet* 1990; 335: 1175-8.
72. Willenheimer R, van Veldhuisen DJ, Silke B, et al. Effect on survival and hospitalization of initiating treatment for chronic heart failure with bisoprolol followed by enalapril, as compared with the opposite sequence. Results of the randomized Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS) III. *Circulation* 2005; 112: 2426-35.
73. Weber F, Schneider H, von Arnim T, Urbaszek W. Heart Rate variability and ischemia in patients with coronary heart disease and stable angina pectoris; influence of drug therapy and prognostic value. TIBBS Investigators Group. Total Ischemic Burden Bisoprolol Study. *Eur Heart J* 1999; 20(1): 38-50.
74. 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; 27: 335-71.
75. Yusuf S, Zucker D, Peduzzi P. 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; 344: 563-70.

Поступила 10/04-2006

Принята к печати 30/08-2006