

© В. В. ПОПОВ, 2006

УДК 616.127-089.844:616.12-005.4

СТРУКТУРНОЕ И ЭЛЕКТРОФИЗИОЛОГИЧЕСКОЕ РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ МИОКАРДА У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

В. В. Попов

Московский государственный медико-стоматологический университет Минздравсоцразвития РФ,
кафедра терапии № 1 ФПДО, НУЗ Центральная больница № 6 ОАО РЖД, Москва

Изучение электрической нестабильности миокарда с целью разработки критериев прогнозирования вероятности развития нарушений ритма сердца и внезапной сердечной смерти (ВСС) является крайне актуальной проблемой кардиологии [9, 20, 27, 28, 32, 47, 52, 53, 61, 70]. Это обусловлено тем, что в настоящее время сердечно-сосудистые заболевания играют решающую роль в тенденциях изменения общей смертности в России. Если в 1939 г. в России в общей структуре причин смертности они составляли лишь 11%, то в 1980 г. — свыше 50%, а в 2002 г. — 56%. Около половины из этого числа приходится на смертность от ИБС. По данным ГНИЦ профилактической медицины почти 10 млн трудоспособного населения в Российской Федерации страдают ИБС. Как показало международное исследование ATR-Survey (Angina Treatment Patterns), проведенное в 2002 г. в 9 странах Европы, в том числе в России, среди российских пациентов преобладали больные стенокардией II и III ФК [7].

Эпидемиологические, клинические и морфологические данные достаточно убедительно показывают, что ИБС, хроническая сердечная недостаточность (ХСН), острый коронарный синдром (ОКС) самым тесным образом связаны с проблемой нарушений сердечного ритма и ВСС [20, 27, 32, 52, 53, 60].

ВСС и ИБС имеют общие факторы риска, у многих внезапно умерших на вскрытии выявляется острый инфаркт миокарда (ОИМ), и у большинства — небольшие или крупных размеров постинфарктные рубцы. Кроме того, у большинства внезапно умерших, но незадолго до этого обратившихся за помощью и обследованных врачом, отмечался различной степени выраженности ангинозный синдром [52, 53, 59].

Наиболее часто ВСС возникает в ранние сроки от начала приступа острой коронарной недостаточности, что является основной причиной

высокой догоспитальной летальности у этих больных [33, 68].

Фибрилляция предсердий (ФП) — это наиболее частое нарушение сердечного ритма после экстрасистолии у больных ИБС. Ее распространенность удваивается с каждым десятилетием жизни, от 0,5% в возрасте 50–59 лет до 9% у 80–89-летних [27].

Проблема выделения лиц с повышенным риском возникновения пароксизмальных нарушений ритма сердца тесно связана с патофизиологическими механизмами, лежащими в основе аритмогенеза. Как указывалось выше, аритмические осложнения обычно возникают у пациентов, у которых имеет место структурная перестройка миокарда, чаще всего связанная с ишемической болезнью сердца, поэтому и изучение механизмов нарушений сердечного ритма, протекающих на фоне ИБС, вызывает особый интерес в связи с их потенциальной опасностью для жизни больного [15, 33, 52, 53, 67].

В 1991 г. Victor Dzau и Eugene Braunwald предложили концепцию сердечно-сосудистого континуума (cardiovascular continuum), представляющего собой цепь последовательных патофизиологических событий, приводящих в финале к развитию хронической сердечной недостаточности и смерти больного [17, 18].

При этом считается, что сердечно-сосудистые факторы риска, клинические проявления (манифестация) заболевания и исходы объединены одной патологической цепью событий, которые проходят через определенные этапы от асимптомного больного с факторами риска развития коронарного атеросклероза до пациента с застойной сердечной недостаточностью. Пусковыми звеньями этого «фатального каскада» являются сердечно-сосудистые факторы риска, артериальная гипертензия (АГ), сахарный диабет и т. д. [17, 18].

Показано, что развитие практически любого сердечно-сосудистого заболевания происходит по стандартной схеме: имеется некое патологическое воздействие (стресс, ишемия, перегрузка и т. д.), которое приводит к снижению функционирования сердца, в результате чего происходит активация нейрогормональных систем, направленных на поддержание сердечной деятельности. Со временем ранняя адаптивная активация переходит в свою противоположность и начинает оказывать негативное влияние, что в конечном итоге приводит к появлению ХСН. И в центре этого сердечно-сосудистого континуума стоит сосудистый фактор — эндотелиальная дисфункция, анатомическое и электрофизиологическое ремоделирование миокарда, нейрогуморальные факторы (симптоадреналовая и ренин-ангиотензин-альдостероновая системы, играющие ключевую роль на всех этапах континуума, начиная с воздействия на уровне факторов риска и кончая развитием ХСН [11, 12, 17, 18, 24, 25, 26, 38, 39, 40, 55]).

В настоящее время представление о сердечно-сосудистом континууме тесно связано с концепцией об «уязвимом пациенте», предложенной в 2003 г. Е. Braunwald и группой авторов [45, 46], — концепцией глобальной оценки краткосрочного (годового) риска развития острого сердечно-сосудистого эпизода (ОКС, ВСС) путем оценки и выявления уязвимой атеросклеротической бляшки (бляшки «высокого риска» — сосудистый фактор), уязвимой крови (склонности к тромбообразованию) и уязвимого миокарда (анатомического и электрофизиологического ремоделирования миокарда) [11, 14, 35, 48, 49, 69].

Под уязвимостью понимают повышенную склонность к повреждению и развитию острого коронарного эпизода. К сожалению, до настоящего времени не создан метод по достоверной идентификации той атеросклеротической бляшки, которая послужит непосредственной причиной развития ОКС или ВСС. Мы можем косвенно судить об активности атеросклеротического процесса, оценивая уязвимость крови — плазменные маркеры активности атеросклероза и воспаления (липиды, С-реактивный белок, гомоцистеин, интерлейкин-6), маркеры иммунного ответа, маркеры гиперкоагуляции — Д-димер, фактор V Лейдена, вязкость крови, агрегация тромбоцитов, и т. д. [35, 40, 48, 49, 62].

Экспериментальные и клинические исследования показали, что немаловажную роль в развитии ОКС и ВСС играет уязвимость миокарда, причем она различна в случаях наличия или отсутствия органических изменений в миокарде, связанных с ИБС.

УЯЗВИМЫЙ МИОКАРД БЕЗ ОРГАНИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ (РУБЦОВ И КАРДИОСКЛЕРОЗА) ПРИ ОТСУТСТВИИ КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ ИБС (БЕССИМПТОМНЫЕ ПАЦИЕНТЫ С ФАКТОРАМИ РИСКА ИБС)

В данном случае важными детерминантами уязвимости миокарда считают гипертрофию миокарда левого желудочка, ишемию, гиперсимпатикотонию и сниженный парасимпатический тонус [25, 40, 44, 49].

Повышение активности симпатического отдела вегетативной нервной системы вызывает расстройство центральных механизмов регуляции кровообращения, изменение чувствительности барорецепторов, нарушения обратного захвата норадреналина из синаптической щели. Итогом этих процессов служит увеличение сердечного индекса вследствие роста числа сердечных сокращений (ЧСС) и усиления сократительной активности миокарда. В реализации гипертензивного действия симпатикотонии большое значение имеют опосредованные эффекты симпатической нервной системы. Наиболее существенным является неблагоприятное воздействие катехоламинов на эндотелий, проявляющееся в торможении синтеза NO и усилении образования эндотелина I, приводящего к повышению общего периферического сосудистого сопротивления.

Длительное повышение активности симпатической нервной системы ведет к гиперинсулинемии, нарушению клеточного транспорта электролитов, развитию гипертрофии сердца, появлению метаболического синдрома и электрической нестабильности миокарда. Подчеркивается особая роль вегетативного дисбаланса в риске возникновения пароксизмальных нарушений ритма сердца [21, 36, 39, 40, 65].

Природа ремоделирования сердца на данном этапе континуума неоднородна, с одной стороны — это ответ на повреждающую перегрузку при артериальной гипертензии, с другой стороны, доказано, что ремоделирование — процесс, связанный с нейрогуморально опосредованным нарушением клеточного ионотранспорта. Среди гуморальных нарушений, участвующих в процессах ремоделирования, главная роль отводится патологической активации ренин-ангиотензиновой системы и гиперсимпатикотонии [8].

Замедление релаксации левого желудочка, его гипертрофия и концентрическое ремоделирование ассоциируются с большей клинической тяжестью приступов фибрилляции предсердий и увеличением риска ВСС.

УЯЗВИМЫЙ МИОКАРД С ОРГАНИЧЕСКИМИ ИЗМЕНЕНИЯМИ, СВЯЗАННЫМИ С АТЕРОСКЛЕРОЗОМ (ХРОНИЧЕСКАЯ ИШЕМИЯ, РУБЦОВЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ В МИОКАРДЕ)

Органические изменения в миокарде (вследствие ишемии, постинфарктного кардиосклероза или острого инфаркта миокарда), воспаление, фиброз, дисфункция левого желудочка значительно увеличивают риск возникновения пароксизмальных аритмий и ВСС.

Ишемия миокарда, острая или хроническая, является важнейшим патологическим фактором в сердечно-сосудистом континууме [33, 52, 55]. Так, острая ишемия миокарда, если она не приводит к острой коронарной смерти, провоцирует появление обширной зоны асинергии миокарда, что наряду с активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой и симпатoadреналовой систем вызывает ремоделирование левого желудочка (он становится более сферичным и тонкостенным).

Хроническая ишемия миокарда вызывает развитие диффузного кардиосклероза, ремоделирование сердца с развитием ишемической кардиомиопатии.

При анализе данных суточного мониторирования ЭКГ, полученных у больных до и непосредственно во время наступления эпизодов жизнеопасных аритмий, нарастание «немой» ишемии, выразившейся в депрессии сегмента ST, выявлено в 12,5% случаев возникновения ВСС в результате фибрилляции желудочков. Как установил Bayes de Luna, для возникновения фатальных нарушений сердечного ритма важна не столько тяжесть ишемии, возникающей в анатомически уязвимом миокарде, сколько ее длительность и стойкость [12].

Описан ряд стереотипных изменений, присутствующих при снижении порога электрической стабильности миокарда при ИБС. На клеточно-тканевом уровне — это гетерогенность сократительного миокарда вследствие чередования кардиомиоцитов с различной активностью оксидоредуктаз, их диссеминированные повреждения, гипертрофия, атрофия, апоптоз, интерстициальный отек и явления кардиосклероза, нарушающие консолидацию клеток миокарда. На уровне субклеточных структур таковыми являются нарушение Ca^{2+} -связывающей способности и очаговая диссоциация гликокаликса, снижение и зональное насыщение плазмолеммы холестерином, изменение плотности бета-адренорецепторов и соотношения активности сопряженных с ними аденилатциклазы и фосфодиэстеразы, снижение объемной плотности Т-системы и нару-

шение ее контактов с саркоплазматическим ретикуломом, модификация вставочных дисков с образованием некрусов, пролиферация митохондрий и их функциональное ассоциирование на значительной территории наиболее адаптированных кардиомиоцитов. Выраженность данных изменений положительно коррелирует с нарушениями проведения электрического импульса в миокарде [5].

Ишемия усугубляет дисфункцию левого желудочка прямо или опосредованно, через путь электрической нестабильности миокарда.

Ремоделирование сердца — многофакторный процесс с вовлечением биоэнергетических и молекулярных механизмов.

«Желудочковое ремоделирование — это динамический, обратимый процесс, оказывающий региональное и глобальное влияние на толщину стенки, форму и размеры камеры, систолическую и диастолическую функцию левого желудочка в целом» (цит. по [3]).

При этом происходит комплексное нарушение структуры и функции сердца, включающее увеличение массы миокарда, дилатацию полостей и изменение их геометрической характеристики [1, 3, 6, 31].

Ремоделирование касается двух составляющих системы кровообращения: как структуры миокарда, так и сосудов, включая коронарные сосуды. Хотя термин «ремоделирование миокарда», с исторической точки зрения, использовался для характеристики процесса, который происходит при инфаркте миокарда и после него, впоследствии значение этого термина было расширено. В настоящее время этот термин используется для характеристики разнообразных изменений миокарда, возникающих в условиях, включающих механическую перегрузку, гипертоническую и клапанную кардиопатию, дилатационную кардиомиопатию [5].

Анатомической основой ремоделирования является изменение структур миокарда. Ремоделирование сопровождается увеличением массы и объема левого желудочка и изменением его формы [23]. При инфаркте миокарда ремоделирование является асимметрическим процессом и связано с расширением зоны инфаркта и последующими гипертрофическими изменениями интактного миокарда [6].

Когда ремоделирование происходит на фоне общей сосудистой патологии, как, например, артериальная гипертензия, гипертрофия желудочка остается симметричной. Компенсированная гипертрофия является концентрической и изначально характеризуется наличием утолщенных стенок желудочка и перегородки, нормальным

внутренним объемом и давлением на стенки, а также высоким соотношением массы миокарда и объема. При прогрессировании сердечной недостаточности процесс сопровождается расширением полости желудочка, а отношение мышечной массы сердца к объему уменьшается [23].

Одним из негативных последствий ремоделирования сердца является сердечная недостаточность. Синдром сердечной недостаточности традиционно рассматривался как функциональное нарушение, обусловленное поражением левого желудочка сердца и его неспособностью выполнять полноценную насосную функцию. Выделение систолической и диастолической дисфункции подчеркивает функциональное различие между аномалией сокращения и расслабления.

Ремоделирование как проявление сердечно-сосудистого континуума является прогрессирующим процессом даже в состоянии с явно устойчивыми признаками ХСН. Этот процесс прогрессирующего ремоделирования обязательно является результатом дальнейшего поражения миокарда вследствие ишемии или инфаркта [1, 51].

Нарушения ритма сердца являются одним из факторов, определяющих неблагоприятный прогноз и высокую смертность при ХСН [19, 45, 52, 67].

Анализ причин смерти пациентов с сердечной недостаточностью на разных стадиях [49] позволил выявить, что значительная часть больных умирает внезапно без предшествующего прогрессирования декомпенсации.

Частота встречаемости желудочковых нарушений ритма сердца высоких градаций (II–IV по классификации B. Lown) у больных с ХСН довольно высока. Метаанализ крупных исследований выявил желудочковые аритмии у 87% больных с ХСН, из них у 45% были зарегистрированы «пробежки» желудочковой тахикардии. Причем увеличение количества и тяжести желудочковых нарушений ритма сердца происходит параллельно ухудшению гемодинамики по мере прогрессирования сердечной недостаточности [59, 67].

Фибрилляция предсердий также очень часто встречается у пациентов с ХСН [19, 22, 25, 27, 57, 69]. За 38 лет наблюдения во Фремингемском исследовании у 20,6% мужчин с признаками застойной ХСН в начале исследования в последующем развилась фибрилляция предсердий, в отличие от 3,2% мужчин без признаков ХСН. Аналогичные показатели у женщин составляли соответственно 26,0 и 2,9% [18].

Распространенность фибрилляции предсердий по данным исследований SOLVD-treatment, CHF-STAT, MERIT-HF, DIAMOND составляет

10–26% при ХСН II–III ст. по NYHA, по данным SOLVD-prevention она составляет 4% при ХСН I ст. по NYHA, CONSENSUS – 50% при ХСН IV ст. по NYHA [27].

Наиболее важными этапами сердечно-сосудистого континуума с практической точки зрения являются этап скрытого, бессимптомного течения атеросклероза и этап, когда произошла клиническая манифестация заболевания: пациент пережил острый коронарный синдром, инфаркт миокарда, или у пациента возникли симптомы стабильной стенокардии, то есть когда развиваются процессы повреждения миокарда, патологического ремоделирования и дисфункции органов-мишеней, развивается хроническая сердечная недостаточность. И на первом, и на втором этапах электрическая нестабильность и уязвимость миокарда являются факторами, детерминирующими риск развития аритмических осложнений и БСС [27, 52, 55].

Приведенные выше данные достаточно четко указывают на неразрывность анатомо-морфологических изменений миокарда и изменений его электрофизиологических характеристик на всех этапах сердечно-сосудистого континуума.

Гуморально-метаболические и структурные нарушения влияют на ионный транспорт в кардиомиоците, увеличивая концентрацию ионов натрия и кальция внутри клетки, приводят к активации симпатoadреналовой системы. В результате создаются условия для формирования так называемого электрического ремоделирования миокарда предсердий и желудочков и развития нарушений ритма сердца.

Электрофизиологическое ремоделирование представляет собой персистирующие изменения электрофизиологических характеристик сердца, которые возникают в связи с появлением зон ишемического повреждения и формированием морфологического субстрата с гетерогенной проводимостью в соседних зонах миокарда. Электрофизиологическое ремоделирование ответственно за поддержание укороченного эффективного рефрактерного периода предсердий после преходящего увеличения частоты сердечных сокращений. Эти изменения увеличивают вероятность рецидива фибрилляции предсердий [10, 16, 56]. Схожие процессы в желудочках увеличивают риск фибрилляции желудочков. Вероятность возникновения данных аритмий высока при наличии предрасполагающих факторов в виде ишемии миокарда, дисфункции левого желудочка, сердечной недостаточности, гипертрофии и расширения камер сердца и т. д.

Электрофизиологическое ремоделирование играет большую роль в рецидивировании аритмии и поддержании ее постоянной формы, причем на-

рушения ритма сердца имеют свойство прогрессировать, когда их частота и интенсивность увеличиваются параллельно с развитием рефрактерности к проводимой терапии. Примером может служить фибрилляция предсердий.

У больных с пароксизмами фибрилляции/трепетания предсердий выявлены изменения электрофизиологических свойств предсердий, среди которых наиболее значимыми для прогноза рецидивирования считают удлинение времени межпредсердного и внутрипредсердного проведения, а также расширение зоны предсердной фрагментированной электрической активности [5].

Схожая последовательность событий ведет к структурному и электрофизиологическому ремоделированию левого желудочка, что в свою очередь значительно повышает риск возникновения злокачественных желудочковых тахикардий [67, 71].

Экстрасистолы в большинстве случаев являются главными пусковыми событиями как для желудочковой тахикардии, так и для фибрилляции предсердий. Так же, как желудочковая тахикардия может перейти в фибрилляцию желудочков, так и другие разновидности желудочковых тахикардий могут трансформироваться в фибрилляцию предсердий (тахикардия, вызванная тахикардией) [50].

Известно, что кардиомиоциты при гипертрофии миокарда и сердечной недостаточности изменяют свои электрофизиологические свойства. Изменение функциональной активности различных ионных каналов и рецепторов может predispose к развитию аритмий. Прогрессирование ХСН приводит к увеличению частоты возникновения и тяжести фибрилляции предсердий и желудочковых аритмий. При этом основными механизмами аритмогенеза являются: механизм ригоризации (вокруг очагов кардиосклероза), аномальные проводящие пути, диссоциация в атрио-вентрикулярном и синоатриальном узлах, аномальный автоматизм, постдеполяризации и триггерная активность [25, 27, 52].

Г. Г. Иванов и соавт. (2003) предложили следующее определение понятия «электрофизиологическое ремоделирование миокарда»: комплекс молекулярных, метаболических и ультраструктурных изменений кардиомиоцитов и внеклеточного матрикса, обуславливающих нарушение электрофизиологических свойств и ассоциирующихся с патологическими электрофизиологическими и электрокардиографическими феноменами, сопровождающимися структурным ремоделированием миокарда [5]:

- изменения в длительности потенциала действия [64];

- гипертрофия миокарда и сердечная недостаточность, приводящие к региональным различиям в длительности потенциала действия [52];

- изменения калиевых ионных токов [64];

- нарушения кальциевого гомеостаза [34, 43];

- нейрогуморальные воздействия и гипертонус симпатической нервной системы; в экспериментальных исследованиях показано, что повышение активности симпатической нервной системы при ишемии миокарда приводит к возникновению желудочковых нарушений ритма, в то время как возрастание активности парасимпатической нервной системы обладает защитным эффектом [30, 38, 52, 58]; в миокарде у больных ИБС, погибших внезапно, выявлены участки денервации, изменения вегетативных нервных ганглиев [2];

- неэстерифицированные жирные кислоты (НЭЖК) — повышение концентрации НЭЖК связывают с высокой симпатической активностью: катехоламины усиливают эндогенный липолиз и сенсбилизируют миокард к действию высоких концентраций НЭЖК [4];

- пейсмейкерный ток [5].

Различные виды ремоделирования (функциональное, морфологическое и электрическое) являются составляющими динамики патологического процесса при многих заболеваниях миокарда. Очевидно, что данные процессы идут параллельно, причем в ряде случаев электрокардиографические феномены опережают механические [5].

Электрофизиологическое ремоделирование и электрическая нестабильность в той или иной степени присутствуют на всех этапах сердечно-сосудистого континуума.

В 40-е годы С. J. Wiggers была развита электрогенная концепция патогенеза ВСС, в основе которой лежала гипотеза о том, что фоном для возникновения летальных аритмий являются так называемые доброкачественные нарушения сердечного ритма, которые отражают существование электрической нестабильности миокарда. В дальнейшем эта концепция расширилась представлением о функциональных модулирующих факторах и анатомо-электрофизиологическом субстрате аритмогенеза, который включает структурно-измененную ткань миокарда. Установлено, что для возникновения злокачественных тахикардий из структурно-измененных областей миокарда необходимы, кроме повышенной эктопической активности, дополнительные функциональные нарушения в виде преходящей ишемии или реперфузии, метаболического или электролитного дисбаланса, нарушения контрактильных свойств миокарда,

нарушения автономной регуляции сердечной деятельности, воздействия эндогенных и экзогенных токсических субстанций на миокард, в том числе проаритмогенное действие лекарственных препаратов [12, 27, 38, 49, 52, 59].

Таким образом, аритмии возникают в результате взаимодействия между структурными изменениями в сердце, преходящими функциональными нарушениями и специфическим электрофизиологическим механизмом аритмогенеза (так называемый Coumel triangles, или треугольник Кумела) [28].

Концепция сердечно-сосудистого континуума [17, 18], уязвимого миокарда [45, 46], а также представление об электрофизиологическом ремоделировании [5, 46, 64, 71] создают основу для пересмотра и дополнения существующих моделей оценки факторов риска ИБС, острого коронарного синдрома, пароксизмальных нарушений ритма сердца и внезапной сердечной смерти с акцентом на необходимость стратификации риска на всех этапах сердечно-сосудистого континуума путем оценки комплекса ключевых механизмов его патогенеза.

Степень риска внезапной сердечной смерти у каждого больного разная и с определенной долей вероятности может быть оценена на основании комплексного клинично-инструментального обследования, включающего суточное мониторирование ЭКГ, нагрузочные тесты, эхокардиографию, электрофизиологическое исследование (ЭФИ) и т. д. Индуцируемая во время ЭФИ устойчивая желудочковая тахикардия является важным предиктором аритмических осложнений и ВСС. Однако этот метод не может использоваться как скрининговый в связи с инвазивностью и высокой стоимостью. В связи с этим в настоящее время приоритет имеет научный поиск возможностей использования неинвазивных скрининговых ЭКГ-тестов.

Сниженная фракция выброса (ФВ) левого желудочка остается единственным наиболее важным фактором риска общей смертности и ВСС. С помощью метаанализа данных исследований EMIAT, CAMIAT, SWORD, TRACE и DIAMOND-MI оценивали риск смерти у пациентов, перенесших инфаркт миокарда. Метаанализ подтвердил, что ФВ левого желудочка была достоверным предиктором 2-летней летальности по любым причинам. Частота ВСС составила соответственно 3,2; 7,7 и 9,4% для ФВ, равной 31–40%, 21–30% и менее 20% [52].

Для оценки электрической нестабильности миокарда у пациентов с ИБС применяются различные неинвазивные ЭКГ-методы: электрокардиография высокого разрешения, оценка вари-

бельности ритма сердца и барорефлекторной чувствительности, длительности и дисперсии интервала $Q-T$, оценка альтернации зубца T (TWA), турбулентность сердечного ритма (HRT), дисперсионное картирование, дипольная электрокардиография (ДЭКАРТО) и т. д. [5, 28, 30, 47, 52, 70]. Сочетание различных тестов улучшает их прогностическую ценность, хотя положительная предсказывающая ценность редко достигает величины более 40% [29, 30, 52].

В настоящее время показано, что широкое использование у больных ИБС β -адреноблокаторов, статинов и ингибиторов АПФ, тромболитической терапии снижает как общую смертность, так и частоту ВСС. Современные подходы к терапии ИБС привели к снижению прогностической значимости большинства известных неинвазивных ЭКГ-методов оценки электрической нестабильности миокарда. Считается, что в настоящее время нельзя экстраполировать результаты, полученные в до-тромболитическую эпоху, на современную ситуацию, и необходимо проводить исследования, направленные на поиск наиболее значимых маркеров риска [52].

Пока неизвестно, какие ЭКГ-маркеры полезны и доступны для объединения с параметрами, характеризующими вариабельность ритма сердца, рефрактерность, и параметрами электрокардиографии высокого разрешения. Не определена приоритетность используемых критериев, их прогностическая значимость при комплексном использовании. Следует также установить, останутся ли прежними градации отдельных факторов риска, известные при индивидуальном их использовании, при многофакторном анализе. Не дан еще и ответ на вопрос, какое сочетание параметров может обладать наибольшей диагностической и прогностической значимостью.

На ремоделирование, как структурное, так и электрофизиологическое, на этапе раннего адекватного терапевтического вмешательства можно влиять в благоприятном направлении, в том числе и с положительным конечным результатом. Процесс может продолжаться медленно, прогрессировать в течение длительного периода времени и подвергаться коррекции с помощью медикаментозных и немедикаментозных воздействий.

Лечение больных ИБС должно обязательно включать: 1) улучшение гемодинамики на всех уровнях, модулирующее действие на нейрогуморальные факторы; 2) первичную или вторичную профилактику пароксизмальных нарушений ритма сердца и внезапной сердечной смерти.

В настоящее время для достижения данных целей используются современные возможности как

медикаментозной (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), бета-адреноблокаторы, тромболизис), так и немедикаментозной терапии ИБС (чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика (ЧТКА), аортокоронарное шунтирование, имплантируемые кардиовертеры-дефибрилляторы — ИКД), которые должны использоваться в зависимости от клинической ситуации [1, 6, 27, 41, 42, 52, 53].

В лечении пациентов с ИБС традиционно применяются лекарственные препараты без прямых электрофизиологических эффектов, влияющие преимущественно на гемодинамику, но способные косвенно воздействовать на электрическую нестабильность миокарда. В первую очередь, это ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ). Ингибиторы АПФ обладают такими защитными эффектами по отношению к сердцу, как восстановление в миокарде баланса между доставкой кислорода и потребностью в нем, снижение пред- и постнагрузки, регрессия гипертрофированного миокарда левого желудочка, предотвращение его патологического ремоделирования, снижение симпатической стимуляции; в сосудах — нормализация эндотелиальной функции, антимиотенное и антитромботическое действие, антиоксидантный эффект, стабилизация структуры атеросклеротической бляшки. Улучшая баланс ангиотензина II и брадикинина, ИАПФ способствуют поддержанию функции эндотелия сосудов и противодействуют прогрессированию атеросклероза, что подтверждено международными исследованиями (HOPE, EUROPA, PEACE) [42].

В настоящее время накоплено значительное количество клинических и экспериментальных данных, существенно расширивших первоначальные представления о потенциальных механизмах действия ИАПФ. В частности, это касается антиадренергического действия ИАПФ, роли тканевой ренин-ангиотензиновой системы при сердечно-сосудистой патологии, кардио- и вазопротекторных эффектов ИАПФ [42].

Такой широкий спектр антиатеросклеротического действия ИАПФ позволяет предположить, что эти препараты могут применяться у всех больных ИБС, а не только у больных с нарушением функции левого желудочка, хронической сердечной недостаточностью.

Исследования с использованием ИАПФ: эналаприла (SOLVD, CONSENSUS, V-HEFT II), каптоприла (SAVE, ISIS-4), рамиприла (AIRE), трандолаприла (TRACE) лизиноприла (GISSI-3) доказали способность ингибиторов АПФ улучшать прогноз, уменьшать частоту ВСС и число госпитализаций у больных, перенесших инфаркт миокарда, независимо от пола и возраста, функционального класса

и степени дисфункции левого желудочка. Показано, что снижение частоты ВСС под влиянием ингибиторов АПФ колеблется от 20 до 54% [42].

Вместе с тем положительная динамика течения желудочковых аритмий на фоне комплексной терапии ИБС не достигает критериев противояритмического действия, и в подавляющем большинстве случаев сохраняется необходимость в использовании препаратов, обладающих прямыми электрофизиологическими эффектами.

В настоящее время β -адреноблокаторы рекомендуются в качестве первой линии терапии у больных ИБС. Их рекомендуют, при отсутствии противопоказаний, использовать в целях профилактики ВСС у пациентов как с нормальной, так и со сниженной функцией левого желудочка и признаками застойной сердечной недостаточности [41].

Среди механизмов действия β -адреноблокаторов следует отметить предотвращение кардиотоксических эффектов катехоламинов: ингибирование ренин-ангиотензиновой системы — снижение высвобождения ренина, синтеза ангиотензина II и альдостерона, антиишемический эффект, снижение потребности миокарда в кислороде; торможение образования свободных радикалов, угнетение пролиферации гладкомышечных клеток; улучшение структуры и функции миокарда, уменьшение массы миокарда, увеличение фракции выброса левого желудочка, замедление прогрессирования сердечной недостаточности, улучшение эндотелиальной функции и предотвращение разрыва атеросклеротической бляшки и т. д. К основным положительным эффектам терапии β -адреноблокаторами относятся: уменьшение ЧСС, антиаритмическое и антифибрилляторное действие, уменьшение электрической нестабильности миокарда, блокирование процессов ремоделирования сердца, нормализация диастолической функции, уменьшение ишемии и гипоксии миокарда, восстановление чувствительности бета-рецепторов, уменьшение гибели кардиомиоцитов (пути некроза и апоптоза), уменьшение фиброза миокарда и деградации коллагенового матрикса [41].

В ранней фазе своего действия β -адреноблокаторы за счет отрицательного инотропного действия могут незначительно снижать сердечный выброс. Однако при этом как за счет уменьшения сократимости, так и за счет уменьшения ЧСС и токсического влияния катехоламинов β -адреноблокаторы снижают потребление кислорода. Это позволяет включиться в активный сократительный процесс тем кардиомиоцитам, которые были «в спячке», и улучшить диастолическое расслабление. В итоге зона сократительного миокарда

увеличивается, и за счет этого сердечный выброс начинает расти.

Данные, собранные в течение последних лет, четко показали, что лечение β -адреноблокаторами улучшает прогноз у больных ИБС. Анализ 31 исследования показал, что в 13 из них установлено достоверное снижение частоты ВСС, при этом у пациентов, леченных β -адреноблокаторами, наблюдали снижение частоты ВСС с 51 до 43% ($n=7219$) по сравнению с группой нелеченых пациентов ($n=6956$) [41].

В течение последних лет было выполнено несколько крупных клинических исследований, доказавших эффективность применения бета-адреноблокаторов при ХСН: MERIT-HF CIBIS, CIBIS II, III, PRECISE, USCP, MOCHA, COPERNICUS, COMET, BEST, SENIORS [41]. Исходя из полученных результатов, для лечения ХСН рекомендовано использовать метопролол пролонгированного действия (в дозе и форме, использовавшейся в исследовании MERIT-HF), бисопролол или карведилол. Данные бета-адреноблокаторы достоверно снижают общую смертность, частоту ВСС, смертность от прогрессирования ХСН, частоту повторных госпитализаций.

Метаанализ профилактического эффекта применения амиодарона после ОИМ [52] был проведен по данным 8 рандомизированных контролируемых исследований, в которые включались пациенты с перенесенным ОИМ (5101 пациент). Показано, что профилактический прием амиодарона снижает частоту ВСС у пациентов с перенесенным ОИМ или застойной сердечной недостаточностью и приводит к снижению общей смертности на 13%.

При профилактическом применении амиодарона у больных с угрожающими желудочковыми аритмиями, перенесших инфаркт миокарда, в исследованиях CASCAD, CAMIAT и EMIAT в группах больных, получавших амиодарон, число аритмических смертей было достоверно ниже, чем в контрольных группах, хотя достоверного уменьшения общей смертности выявлено не было [52].

На сегодняшний день амиодарон считается препаратом выбора для лечения, первичной и вторичной профилактики ВСС у больных с ХСН различной этиологии. Учитывая возможность различных побочных эффектов при длительном непрерывном приеме этого препарата, предпочтительнее назначать его при наличии явных показаний, в частности угрожающих аритмий.

В настоящее время доказано, что наиболее эффективным для первичной и вторичной профилактики ВСС у больных с высокой степенью риска является использование имплантируемого кардиовертера-дефибриллятора (ИКД) [37, 45, 52,

53, 66]. Метаанализ 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 менее или равной 35% и должен быть методом выбора у пациентов с ХСН и желудочковыми нарушениями ритма [52, 53]. Эффективность ИКД была изучена и при первичной профилактике ВСС у больных ИБС. В исследованиях MADIT, CABG-Patch, MUSTT, целью которых была оценка эффективности ИКД в первичной профилактике ВСС у пациентов с ИБС, имеющих высокий риск внезапной смерти, была показана высокая эффективность ИКД по сравнению со стандартной медикаментозной терапией. Результаты исследования MADIT II показали, что у пациентов с профилактически имплантированным ИКД выживаемость была выше. Этот благоприятный эффект выражался в снижении смертности на 12, 28 и 28% через 1, 2 и 3 года наблюдений соответственно. В исследовании MADIT II установлено также, что терапия ИКД может быть показана для первичной профилактики ВСС у пациентов, перенесших ОИМ, с ФВ не более 30% [53].

В то же время показано, что у пациентов с I–II функциональным классом ХСН по NYHA доля внезапных смертей в структуре общей кардиальной смертности составляет 50–80%, а у больных с III–IV функциональным классом смертность обусловлена в основном прогрессирующей сердечной недостаточностью, а на ВСС приходится лишь около 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 ингибиторов АПФ и β -адреноблокаторов остается наиболее эффективной стратегией первичной и вторичной профилактики ВСС у большинства больных ИБС.

ЛИТЕРАТУРА

1. Беленков Ю. Н. Ремоделирование левого желудочка: комплексный подход // Сердечная недостаточность. — 2002. — Т. 3, № 4. — С. 161–163.
2. Бокерия Л. А., Голухова Е. З., Адамян М. Г. и др. Клинико-функциональные особенности желудочковых аритмий у больных ишемической болезнью сердца // Кардиология. — 1998. — № 10. — С. 17–24.
3. Бузиашвили Ю. И., Ключников И. В., Мелконян А. М. и др. Ишемическое ремоделирование левого желудочка (определение, патогенез, диагностика, медикаментозная и хирургическая коррекция // Там же. — 2002. — № 10. — С. 88–95.
4. Вахляев В. Д., Недоступ А. В., Царегородцев Д. А., Мазинг М. Ю. Роль гуморальных факторов в патогенезе аритмий сердца // Рос. мед. журн. — 2000. — № 2. — С. 54–57; № 4. — С. 47–50.

5. Иванов Г. Г., Агеева И. В., Бабаахмдди С., Хасан С. Х. Структурное и электрофизиологическое ремоделирование миокарда: определение понятия и применение в клинической практике (обзор литературы) // Функциональная диагностика. — 2003. — № 1. — С. 101–109.
6. Мартынов А. И., Васюк Ю. А., Копелева М. В., Крикунов П. В. Постинфарктное ремоделирование левого желудочка: возможности β -адреноблокаторов // Кардиология. — 2001. — № 3. — С. 79–83.
7. Оганов Р. Г. Сердечно-сосудистые заболевания в Российской Федерации во второй половине XX столетия: тенденции, возможные причины, перспективы // Кардиология. — 2000. — Т. 40, № 4. — С. 4–8.
8. Шляхто Е. В., Конради А. О. Ремоделирование сердца при гипертонической болезни // Сердце. — 2002. — Т. 1, № 5. — С. 232–234.
9. Albert C. M., Chae C. U., Grodstein F. et al. Prospective study of sudden cardiac death among women in the United States // Circulation. — 2003. — Vol. 107. — P. 2096–2101.
10. Allessie M. A., Boyden P. A., Camm A. J. et al. Pathophysiology and prevention of atrial fibrillation // Ibid. — 2001. — Vol. 103. — P. 769–777.
11. Anderson M. B-type natriuretic peptide: A role in selection and follow up of the implantable cardioverter-defibrillator patient? // Heart. — 2006. — Vol. 92, № 2. — P. 147–148.
12. Bayes de Luna A., Coumel P., Leclercq J. F. Ambulatory sudden cardiac death: Mechanisms of production of fatal arrhythmia on the basis of data from 157 cases // Amer. Heart J. — 1989. — Vol. 117. — P. 151–159.
13. Benjamin E. J., Levy D., Vaziri S. M. et al. Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort: The Framingham Heart Study // JAMA. — 1994. — Vol. 271. — P. 840–844.
14. Burke A. P., Kolodgie F. D., Farb A. et al. Healed plaque ruptures and sudden coronary death. Evidence that sub-clinical rupture has a role in plaque progression // Circulation. — 2001. — Vol. 103. — P. 934–940.
15. Buxton A. E., Lee K. L., Hafley G. E. et al. MUSTT Investigators. Relation of ejection fraction and inducible ventricular tachycardia to mode of death in patients with coronary artery disease: An analysis of patients enrolled in the multicenter unsustained tachycardia trial // Ibid. — 2002. — Vol. 106. — P. 2466–2472.
16. Daud E. G., Bogun F., Goyal R. et al. Effects of atrial fibrillation on atrial refractoriness in humans // Ibid. — 1996. — Vol. 94. — P. 1600–1606.
17. Dzau V. J. Markers of malignancy across the cardiovascular continuum: Interpretation and application // Ibid. — 2004. — Vol. 109 (Suppl. I). — P. IV-1–IV-2, 1161.
18. Dzau V., Braunwald E. Resolved and unresolved issues in the prevention and treatment of coronary artery disease: A workshop consensus statement // Amer. Heart J. — 1991. — Vol. 121, № 4 (Pt 1). — P. 1244–1263.
19. Eckardt L., Haverkamp W., Johna R. et al. Arrhythmias in heart failure: Current concepts of mechanisms and therapy // J. Cardiovasc. Electrophysiol. — 2000. — Vol. 11, № 1. — P. 106–117.
20. Every N., Hallstrom A., McDonald K. M. et al. Risk of sudden versus nonsudden cardiac death in patients with coronary artery disease // Amer. Heart J. — 2002. — Vol. 144. — P. 390–396.
21. Faber T. S., Camm A. J., Malik M. Improved efficiency of long-term heart rate variability for risk stratification after myocardial infarction // Eur. Heart J. — 1996. — Vol. 17. — P. 384.
22. Falk R. H. Etiology and complications of atrial fibrillation: Insights from pathology studies // Amer. J. Cardiol. — 1998. — Vol. 82. — P. 10N–176N.
23. Fink C., Ergun S., Kralisch D. et al. Chronic stretch of engineered heart tissue induces hypertrophy and functional improvement // FASEBJ. — 2000. — Vol. 14, № 5. — P. 669–679.
24. Fischer D., Rossa S., Landmesser U. et al. Endothelial dysfunction in patients with chronic heart failure is independently associated with increased incidence of hospitalization, cardiac transplantation, or death // Eur. Heart J. — 2005. — Vol. 26. — P. 65–69.
25. Floras J. S. Atrial fibrillation and cardiac sympathetic reflexes in heart failure // Ibid. — 2005. — Vol. 26, № 23. — P. 2490–2492.
26. Frenneaux M. P. Autonomic changes in patients with heart failure and in post-myocardial infarction patients // Heart. — 2004. — Vol. 90, № 11. — P. 1248–1255.
27. Fuster V., Ryden L. E., Asinger R. W. et al. ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines and Policy Conferences (Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation) // Eur. Heart J. — 2001. — Vol. 22. — P. 1852–1923.
28. Huikuri H. V., Castellanos A., Myerburg R. J. Sudden death due to cardiac arrhythmias // N. Engl. J. Med. — 2001. — Vol. 345. — P. 1473–1482.
29. Huikuri H. V., Tapanainen J. M., Lindgren K. et al. Prediction of sudden cardiac death after myocardial infarction in the beta-blocking era // J. Amer. Coll. Cardiol. — 2003. — Vol. 42. — P. 652–658.
30. Huikuri H. V., Makkikallio T. H., Raatikainen M. J. P. et al. Prediction of cardiac sudden death: Appraisal of the studies and methods assessing the risk of sudden arrhythmic death // Circulation. — 2003. — Vol. 108. — P. 110–115.
31. Jackson B. M., German J. H. III, Salgo I. S. et al. Border zone geometry increases wall stress after myocardial infarction: Contrast echocardiographic assessment // Amer. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. — 2003. — Vol. 284, № 2. — P. H475–479.
32. Kesteloot Hugo, Susana Sans, Daan Kromhout. Dynamics of cardiovascular and all-cause mortality in Western and Eastern Europe between 1970 and 2000 // Eur. Heart J. — 2006. — Vol. 27. — P. 107–113.
33. Kristian Thygesen, Barry F. Uretsky. Acute ischemia as a trigger of sudden cardiac death // Ibid. — 2004. — Vol. 6 (Suppl. D). — P. D88–D90.
34. Lai L. P. Down-regulation of L-type calcium channel and sarcoplasmic reticular CV ATPase mRNA of ryanodine receptor, calsequestrin and phospholamban: An insight into mechanism of atrial electric remodeling // J. Amer. Coll. Card. — 1999. — Vol. 33. — P. 1231–1237.
35. Lamblin N., Mouquet F., Hennache B. et al. High-sensitivity C-reactive protein: Potential adjunct for risk stratification in patients with stable congestive heart failure // Eur. Heart J. — 2005. — Vol. 26, № 21. — P. 2245–2250.
36. Latini R., Masson S., Anand I. et al. The Val-HeFT Investigators. The comparative prognostic value of plasma neurohormones at baseline in patients with heart failure enrolled in Val-HeFT // Ibid. — 2004. — Vol. 25. — P. 292–299.
37. Lombardi F. Timing of arrhythmic death after myocardial infarction: Does it affect timing of ICD implantation? // Ibid. — 2005. — Vol. 26, № 14. — P. 1350–1352.
38. Lombardi F., Makkikallio T. H., Myerburg R. J., Huikuri H. V. Sudden cardiac death: Role of heart rate variability to identify patients at risk // Cardiovasc. Res. — 2001. — Vol. 50, № 2. — P. 210–217.
39. Lombardi F., Tarricone D., Tundo F. et al. Autonomic nervous system and paroxysmal atrial fibrillation: A study based on the analysis of RR interval changes before, during and after paroxysmal atrial fibrillation // Eur. Heart J. — 2004. — Vol. 25. — P. 1242–1248.
40. Lombardi F. Sympathetic activation and sub-clinical inflammation: A new combination to identify high risk subjects // Ibid. — 2004. — Vol. 25. — P. 359–360.
41. Lopez-Sendo J., Swedberg K., McMurray J. et al. The Task Force on beta-blockers of the European Society of Cardiology // Ibid. — 2004. — Vol. 25, № 15. — P. 1341–1362.
42. Lopez-Sendon J., Swedberg K., McMurray J. et al. The Task Force on ACE-inhibitors of the European Society of Cardiology // Ibid. — 2004. — Vol. 25, № 16. — P. 1454–1470.
43. Lovie E. K., Liu D. «Stunning» of the left atrium after spontaneous conversion of atrial fibrillation to sinus rhythm: Demonstration by transesophageal doppler techniques in canine model // J. Amer. Cardiol. — 1998. — Vol. 32. — P. 2081–2086.
44. Markus Schlaich P., Kaye D. M., Lambert E. et al. Relation between cardiac sympathetic activity and hypertensive left

- ventricular hypertrophy // *Circulation*. — 2003. — Vol. 108. — P. 560–565.
45. Moss A. J., Zareba W., Hall W. J. et al. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction // *N. Engl. J. Med.* — 2002. — Vol. 346. — P. 877–883.
 46. Mugelli A. Electrophysiological remodeling in hypertrophy and failure // *Intern. Congress in Electrocardiol.* — Milan, June–July 2000.
 47. Myerburg R. J., Kessler K. M., Castellanos A. Sudden cardiac death: Epidemiology, transient risk, and intervention assessment // *Ann. Intern. Med.* — 1993. — Vol. 119. — P. 1187–1197.
 48. Naghavi M., Libby P., Falk E. et al. From vulnerable plaque to vulnerable patient: A call for new definitions and risk assessment strategies: Part I // *Circulation*. — 2003. — Vol. 108. — P. 1664.
 49. Naghavi M., Libby P., Falk E. et al. From vulnerable plaque to vulnerable patient: A call for new definitions and risk assessment strategies: Part II // *Ibid.* — 2003. — Vol. 108, № 15. — P. 1772–1778.
 50. Pedersen O. D., Abildstrom S. Z., Ottesen M. M. et al. on behalf of the TRACE study investigators. Increased risk of sudden and non-sudden cardiovascular death in patients with atrial fibrillation/flutter following acute myocardial infarction // *Eur. Heart J.* — 2006. — Vol. 27. — P. 290–295.
 51. Poole-Wilson P. A., Colucci W. S., Massie B. M. (Editors) et al. Heart Failure. Scientific principles and clinical practice. — N. Y.: Churchill Livingstone, 1997.
 52. Priori S. G., Aliot E., Blomstrom-Lundqvist C. et al. Task force on sudden cardiac death of the European Society of Cardiology // *Eur. Heart J.* — 2001. — Vol. 22, № 16. — P. 1374–1450.
 53. Priori S. G., Aliot E., Blomstrom-Lundqvist C. et al. Update of the guidelines on sudden cardiac death of the European Society of Cardiology // *Ibid.* — 2003. — Vol. 24. — P. 13–15.
 54. Rozanski G., Zhi Xu. Glutathion and K_1 channel remodeling in the postinfarction rat heart // *Amer. J. Physiol.* — May 2002. — *Heart. Abstract.* — P. 343.
 55. Sajadieh A., Nielsen O. W., Verner Rasmussen et al. Prevalence and prognostic significance of daily-life silent myocardial ischaemia in middle-aged and elderly subjects with no apparent heart disease // *Eur. Heart J.* — 2005. — Vol. 26. — P. 1402–1409.
 56. Sanders Prashanthan, Morton J. B., Davidson N. C. et al. Electrical remodeling of the atria in congestive heart failure: Electrophysiological and electroanatomic mapping in humans // *Circulation*. — 2003. — Vol. 108. — P. 1461–1468.
 57. Savelieva I., Camm A. J. Atrial fibrillation and heart failure: Natural history and pharmacological treatment // *Europace*. — 2003. — Vol. 5 (Suppl. 1). — P. S5–S19.
 58. Simões M. V., Barthel P., Ichiro Matsunari et al. Presence of sympathetically denervated but viable myocardium and its electrophysiologic correlates after early revascularised, acute myocardial infarction // *Eur. Heart J.* — 2004. — Vol. 25. — P. 551–557.
 59. Solomon D., Zelenkofske S., McMurray J. J. V. et al. The Valsartan in acute myocardial infarction trial sudden death in patients with myocardial infarction and left ventricular dysfunction, heart failure, or both // *N. Engl. J. Med.* — 2005. — Vol. 352, № 25. — P. 2581–2588.
 60. Spooner P. M., Albert C., Benjamin E. J. et al. Sudden cardiac death, genes, and arrhythmogenesis. Consideration of new population and mechanistic approaches from a National Heart, Lung, and Blood Institute Workshop, part II // *Circulation*. — 2001. — Vol. 103. — P. 2447–2452.
 61. Stuart J. Pocock, Duolao Wang, Pfeffer M. A. et al. on behalf of the CHARM investigators Predictors of mortality and morbidity in patients with chronic heart failure // *Eur. Heart J.* — 2006. — Vol. 27. — P. 65–75.
 62. Sundström J., Sullivan L., Selhub J. et al. Relations of plasma homocysteine to left ventricular structure and function: The Framingham Heart Study // *Ibid.* — 2004. — Vol. 25. — P. 523–530.
 63. Swedberg K., Olsson L. G., Charlesworth A. et al. Prognostic relevance of atrial fibrillation in patients with chronic heart failure on long-term treatment with beta-blockers: Results from COMET // *Eur. Heart J.* — 2005. — Vol. 26, № 13. — P. 1303–1308.
 64. Tomaselli G. F., Marban E. Electrophysiological remodeling in hypertrophy and heart failure // *Cardiovasc. Res.* — 1999. — Vol. 42. — P. 270–283.
 65. Waxman M. B., Cameron D. A., Wald R. W. Interactions between the autonomic nervous system and supraventricular tachycardia in humans // *Cardiac electrophysiology: From cell to bedside* / Eds D. P. Zipes, J. Jalife. — Philadelphia, PA: WB Saunders, 1995. — P. 699–722.
 66. Weber H., Allikmets K., Kornfeld G. Treating electrical instability in sudden cardiac death survivors — are we looking at the right side of the coin? // *Eur. Heart J.* — 2004. — Vol. 25. — P. 623–625.
 67. Wolpert C., Kuschyk J., Aramin N. et al. Incidence and electrophysiological characteristics of spontaneous ventricular tachyarrhythmias in high risk coronary patients and prophylactic implantation of a defibrillator // *Heart*. — 2004. — Vol. 90, № 6. — P. 667–671.
 68. Yap Y. G., Duong T., Bland J. M. M. et al. Temporal trends on the risk of arrhythmic versus non-arrhythmic deaths in high-risk patients after myocardial infarction. A combined analysis from multi-centre trials // *Eur. Heart J.* — 2005. — Vol. 26. — P. 1385–1393.
 69. Yarnell J. W. G., Patterson C. C., Sweetnam P. M., Lowe G. D. O. Haemostatic/inflammatory markers predict 10-year risk of IHD at least as well as lipids: The Caerphilly collaborative studies // *Ibid.* — 2004. — Vol. 25. — P. 1049–1056.
 70. Zipes D. P., Wellens H. J. Sudden cardiac death // *Circulation*. — 1998. — Vol. 98. — P. 2334–2351.
 71. Zoghi Mehdi, Sanem Nalbantgil. Electrical stunning and hibernation: Suggestion of new terms for short- and long-term cardiac memory // *Europace*. — 2004. — Vol. 6. — P. 418–424.