

ВОЗМОЖНОСТИ АНТИАРИТМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ В ПЕРВИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКЕ СМЕРТИ У БОЛЬНЫХ С ЖЕЛУДОЧКОВЫМИ АРИТМИЯМИ

Ю.А. Бунин*

Российская медицинская академия последиplomного образования.
123995, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1

Возможности антиаритмической терапии в первичной профилактике смерти у больных с желудочковыми аритмиями

Ю.А. Бунин*

Российская медицинская академия последиplomного образования. 123995, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1

Рассматриваются актуальные вопросы первичной профилактики смерти у больных с желудочковыми аритмиями (ЖА). Приведён обзор всех основных клинических исследований, посвящённых изучению возможностей различных антиаритмических препаратов в профилактике смерти у больных с ЖА. Подчёркивается, что у больных с органическими заболеваниями сердца и ЖА только бета-блокаторы и амиодарон могут привести к снижению смертности, тогда как применение других препаратов либо не влияет на смертность, либо даже увеличивает летальность в основном за счёт аритмогенного эффекта. Представлены данные последних клинических исследований, посвящённых эффективности применения кардиовертеров-дефибрилляторов у рассматриваемой категории больных. Показано, что применение кардиовертеров-дефибрилляторов в сравнении с медикаментозной терапией имеет большую эффективность в профилактике смертельных исходов.

Ключевые слова: желудочковая аритмия, антиаритмические препараты, бета-блокатор, амиодарон.

РФК 2010;6(6):870-875

The possibilities of antiarrhythmic therapy in primary prevention of death in patients with ventricular arrhythmias

Yu.A. Bunin*

Russian Medical Academy of Postgraduate Education. Barrikadnaya ul. 2/1, Moscow, 123995 Russia

Highlights of primary prevention of death in patients with ventricular arrhythmias (VA) are discussed. Overview of all main clinical trials exploring various anti-arrhythmic drugs in prevention of death in patients with VA is presented. It is emphasized that in patients with organic heart disease and VA only beta-blockers and amiodarone are able to reduce mortality, while other drugs have no effect on mortality, or they even increase mortality mainly due to arrhythmogenic effect. Recent clinical studies of the cardioverter-defibrillators efficacy in these patients are presented. It is shown that the use of cardioverter defibrillators compared with pharmacotherapy is more effective in prevention of fatal outcomes.

Key words: ventricular arrhythmias, antiarrhythmic drugs, beta-blockers, amiodarone.

Rational Pharmacother. Card. 2010;6(6):870-875

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): yabunin@rol.ru

Введение

Первичная профилактика смерти при желудочковых аритмиях (ЖА) — это профилактика смерти у больных, не имевших в анамнезе устойчивой желудочковой тахикардии (ЖТ) или фибрилляции желудочков (ФЖ), но с высоким риском их развития. В первую очередь к ним относятся больные с потенциально злокачественными ЖА (желудочковая экстрасистолия, неустойчивая ЖТ) и/или с выраженной систолической дисфункцией левого желудочка (фракция выброса левого желудочка [ФВЛЖ] <40%). По мнению экспертов АСС/АНА/ESC [1], при анализе исследований, посвященных данной проблеме (особенно у больных, перенесших инфаркт миокарда (ИМ) или с хронической сердечной недостаточностью (ХСН)), кроме внезапной сердечной смерти (ВСС) надежной конечной точкой является общая смертность. Обусловлено это различной интерпретацией разных вариантов смерти, в том числе и ВСС, а также в ряде случаев — значительной долей неаритмической смерти в общей структуре смертности.

Антиаритмики для первичной профилактики смерти

Попытка использовать любые антиаритмики для первичной профилактики смерти (подавление желудочковой эктопической активности) может в ряде случаев привести к ухудшению прогноза (табл. 1). Для иллюстрации данного положения можно сослаться на уже ставшие классикой многоцентровые рандомизированные плацебо-контролируемые исследования CAST-I и CAST-II (Cardiac Arrhythmia Suppression Trial) [2,3]. В последних изучалось влияние антиаритмической терапии препаратами IC класса (флекаинид, энкаинид, морицизин) на выживаемость больных с желудочковой экстрасистолией (6 и более в час), перенесших ИМ (ФВЛЖ ≤ 40%). Оба исследования были досрочно прекращены из-за значительного и достоверного увеличения смертности у больных, принимавших антиаритмики, по сравнению с группой плацебо. Так, аритмическая (внезапная) смерть у 730 пациентов, получавших энкаинид и флекаинид, составила 4,5% по сравнению с 1,2% в группе плацебо (725 больных) (относительный риск (ОР)=3,6; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,7-8,5), а общая смертность была, соответственно, 7,7% и 3,0% (ОР=2,5; 95% ДИ

Сведения об авторе:

Бунин Юрий Андреевич — д.м.н., профессор кафедры кардиологии РМАПО

Таблица 1. Основные клинические исследования по первичной профилактике смерти у больных с потенциально опасными желудочковыми аритмиями

Исследование	Лечение	Краткая характеристика исследования	Результаты
CAST (I, II) [2,3]	Флекаинид, энкаинид, морицизин или плацебо	Постинфарктный кардиосклероз; 6 и более ЖЭ в 1 час; ФВЛЖ<40%; n=1 455/10-18 мес	Аритмическая смерть и общая смертность достоверно выше в группах больных, получавших антиаритмики
BNAT [8]	Пропранолол или плацебо	5-21 день после ИМ; n=3 837/25 мес	Внезапная смерть и общая смертность ниже в группе пропранолола
Teo K.K. et al. [5]	Бета-блокаторы или без бета-блокаторов (контроль)	Постинфарктный кардиосклероз; n=53 268	Общая смертность ниже в группе бета-блокаторов
EMIAT [13]	Амиодарон или плацебо	Постинфарктный кардиосклероз; ФВЛЖ<40%; n=1 486/21 мес	Амиодарон достоверно уменьшал внезапную смерть, но не общую смертность
CAMIAT [12]	Амиодарон или плацебо	Постинфарктный кардиосклероз; 10 и более ЖЭ в 1 час; n=1 202/1,7 года	Амиодарон достоверно уменьшал внезапную смерть, но не общую смертность
GESICA [16]	Амиодарон и без антиаритмической терапии	Застойная сердечная недостаточность; ФВЛЖ≤35%; n=516/24 мес	Амиодарон достоверно уменьшал общую смертность
CHF-STAT [14]	Амиодарон или плацебо	Застойная сердечная недостаточность; 10 и более ЖЭ в 1 час; ФВЛЖ<40%; n=674/45 мес	Амиодарон не уменьшал смертность у больных с ИБС, но была тенденция к ее снижению при неишемической кардиомиопатии
SCD-HeFT [17]	Амиодарон, ИКД или плацебо	Застойная сердечная недостаточность II-III ФК; ФВЛЖ≤35%; n=2 521/45,5 мес	Амиодарон не влиял на смертность во всей группе б-х, но увеличивал ее при ХСН III ФК. ИКД уменьшали смертность во всей группе б-х и не влияли на неё при ХСН III ФК
CABG-PATCH [28]	КШ и КШ плюс ИКД	ИБС; ФВЛЖ<36% и поздние потенциалы желудочков; n=900	Общая смертность в группах не различалась
MADIT [25]	ИКД или антиаритмики (80% амиодарон)	Постинфарктный кардиосклероз; неустойчивая ЖТ, индуцируемая устойчивая ЖТ, не купирующаяся новокаином; ФВЛЖ ≤35%; n=196/27 мес	Общая смертность у больных с ИКД достоверно меньше по сравнению с группой антиаритмиков
MADIT-II [27]	ИКД или без ИКД (современное медикаментозное лечение после ИМ)	Постинфарктный кардиосклероз; ФВЛЖ≤30%; n=1 232/20 мес	Общая смертность у больных с ИКД достоверно меньше

ИКД – имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор

1,6-4,5; $p<0,01$). Исследование CAST-II было преждевременно остановлено в июле 1991 года, потому что смертность на фоне приема морицизина оказалась достоверно выше, чем в группе плацебо ($p<0,02$). После опубликования результатов исследования CAST появился ряд сообщений, основанных на его ретроспективном анализе. В них указывалось положительное влияние на смертность "легкого" подавления ЖЭ препаратами IC класса или целесообразность сочетания этой группы антиаритмиков с бета-блокаторами при потенциально злокачественных желудочковых аритмиях. Несмотря на это, представляется нецелесообразным практическое использование данных заключений, так

как не было проведено ни одно рандомизированное исследование, доказывающее их правоту.

В некоторых других работах установлено, что применение блокаторов натриевых каналов IA и IB классов (хинидин, дизопирамид, мексилетин) у этой категории больных также сопряжено с риском увеличения общей смертности, вероятно, за счет их проаритмогенных эффектов [1,4]. В подтверждение этого анализ 50 исследований, включавших 23229 больных, перенесших ИМ, установил статистически значимое увеличение смертности у больных, получавших различные антиаритмические препараты I класса ($p=0,03$) [5].

Бета-блокаторы

К настоящему времени накоплен достаточный опыт использования антиаритмиков других классов при потенциально злокачественных ЖА. Ряд клинических исследований и их мета-анализ продемонстрировали, что бета-блокаторы без внутренней симпатомиметической активности (ВСА), применяемые в достаточно высоких дозах, уменьшают общую смертность в среднем на 20-25% у больных групп высокого риска, перенесших ИМ с зубцом Q [5,6].

Так, по данным Тео К.К. et al. [5], назначение бета-блокаторов после ИМ (n=26973) привело к достоверному снижению риска смерти на 19% по сравнению с контрольной группой (n=26295) больных, перенесших ИМ (ОР=0,81; 95% ДИ 0,75-0,87; p<0,00001). В то же время, при многофакторном анализе, проведенном в рамках Cooperative Cardiovascular Project [7] (201752 больных с ИМ; наблюдение не менее 24 месяцев), показано, что снижение риска смерти при применении бета-блокаторов после ИМ происходит независимо от размеров ИМ (уменьшение ОР на 40%), возраста больных (<70 лет – уменьшение ОР на 40%; >80 лет – на 32%), наличия сахарного диабета (уменьшение ОР на 36%), проведенного ЧКВ (уменьшение ОР на 40%) и ряда других факторов.

Установлено также, что у больных, перенесших ИМ, бета-блокаторы статистически снижают частоту ВСС и повторного ИМ [8,9]. Например, в одном из самых часто цитируемых исследований ВНАТ (The β -blocker Heart Attack Trial) в группе пропранолола (180-240 мг/сут) ВСС смерть составляла 3,3%, а в группе плацебо – 4,6% (p<0,05) [8]. Эксперты АСС/АНА [10] не отдают предпочтения каким-либо бета-блокаторам без ВСА. Однако к препаратам, имеющим наибольшую доказательную базу, относят метопролол, пропранолол, тимолол.

Определенный интерес вызывает многоцентровое (17 стран, 163 центра) рандомизированное, плацебо-контролируемое исследование CAPRICORN (Carvedilol Postinfarct Survival Control in LV Dysfunction) [11]. В него были включены больные с систолической дисфункцией ЛЖ (ФВ \leq 40%), развившейся после ИМ (1959 пациентов, наблюдение 1,3 года). В группе больных, леченных карведилолом (максимальная доза 25 мг 2 раза/сут), отмечено снижение общей смертности (p=0,03), количества повторных ИМ (p=0,014) и случаев сердечно-сосудистой смерти (p=0,024). Однако имелась только недостоверная тенденция к уменьшению ВСС.

Амиодарон

Более сложное отношение к роли амиодарона в первичной профилактике смерти. Его эффективность в этом направлении изучалась в группах повышенного риска

во многих исследованиях (см. табл. 1). Однако в большинстве из них амиодарон не оказывал существенного влияния на общую смертность, но значительно снижал риск ВСС. Например, в рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании САМИАТ (Canadian Amiodarone Myocardial Infarction Arrhythmia Trial) [12] комбинированная первичная конечная точка (аритмическая смерть и успешная реанимация после ФЖ) регистрировалась на 38,2% реже у больных, леченных амиодароном, чем в группе плацебо (p=0,029). В то же время, общая смертность у них статистически значимо не различалась (p=0,13). В другом крупном плацебо-контролируемом исследовании ЕМИАТ (European Myocardial Infarct Amiodarone Trial) [13] получены подобные данные. Общая смертность не уменьшалась у больных, получавших амиодарон (p=0,96), но аритмическая смерть у них была на 35% меньше (p=0,05).

Необычные результаты отмечены в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании СНФ-СТАТ (Congestive Heart Failure Survival Trial on Antiarrhythmic Therapy) [14]. Амиодарон не снижал смертность во всей группе, получавшей его (p=0,6), но имелась тенденция к уменьшению общей смертности у больных с неишемической кардиомиопатией (p=0,07). Кроме того, он был эффективен в улучшении сократительной функции ЛЖ.

Для уточнения реального влияния амиодарона на смертность был проведен мета-анализ АТМА (The Amiodarone Trials Meta-analysis), включавший 13 рандомизированных плацебо-контролируемых исследований, включавших 6553 больных, перенесших ИМ и/или с застойной сердечной недостаточностью, большинство из которых имели потенциально злокачественные ЖА (средняя ФВЛЖ – 31%, средняя частота ЖЭ – 18 в час) [15]. Амиодарон снижал внезапную (аритмическую) смерть на 29% (p=0,003), но не влиял на другие причины смерти и поэтому уменьшал общую смертность только на 13% (p=0,03). Необходимо отметить, что детальный анализ исследований с амиодароном уже тогда указывал на то, что он уменьшает общую смертность преимущественно у больных с неишемической кардиомиопатией и неустойчивой ЖТ, сочетающихся с низкой ФВЛЖ (в среднем менее 40%). Это довольно отчетливо было продемонстрировано в исследованиях GESICA [16] и СНФ-СТАТ [14].

Продолжая обсуждение значения амиодарона в первичной профилактике смерти, надо остановиться на работах последних лет и, в частности, на рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании SCD-HeFT (Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial) [17]. В исследование были включены 2521 больных в возрасте 18 лет и старше с систолической ХСН ишемического (52%) и неишемического (48%) генеза (70% – II и 30% – III ФК по классификации NYHA), которых рас-

пределили на 3 группы: (1) общепринятая фармакотерапия ХСН плюс плацебо; (2) общепринятая фармакотерапия ХСН в сочетании с амиодароном (поддерживающая доза 200-400 мг/сут); (3) общепринятая фармакотерапия ХСН плюс имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор (ИКД). Частота назначения бета-блокаторов, ингибиторов АПФ, блокаторов рецепторов ангиотензина II в группах практически не различалась. Применение амиодарона у всех больных ХСН не приводило к снижению смертности по сравнению с группой плацебо (наблюдение 45,5 месяца): общая смертность в группе амиодарона составляла 28%, а в группе плацебо – 29% ($p=0,53$). В то же время, у больных с ИКД общая смертность была достоверно меньше, чем в группе плацебо – 22% ($p=0,007$). Обращает на себя внимание то, что у больных с более тяжелой ХСН (III ФК), принимавших амиодарон, смертность была выше, чем в группе плацебо ($p=0,01$), а ИКД также не снижали её ($p=0,3$).

Таким образом, в исследовании SCD-HeFT было показано, что амиодарон не уменьшает смертность при систолической ХСН II и III ФК, а в случаях её более тяжелого течения (III ФК) неэффективны даже ИКД. Однако надо иметь в виду то, что у больных, включенных в исследование, было мало потенциально злокачественных ЖА (от 21% до 25% неустойчивой ЖТ). Это, по нашему мнению, не позволяет экстраполировать его результаты на больных с более высоким риском ВСС. Тем не менее, можно предположить, что при крайне тяжелом поражении миокарда любой этиологии большинство современных антиаритмических средств, вероятно, будут в большей степени проявлять свое аритмогенное действие, чем обеспечивать антиаритмический эффект.

Thomas K.L. с соавт. [18] провели ретроспективный анализ смертности у больных с ИМ, осложненным СН и/или систолической дисфункцией ЛЖ, принимавших (825 больных) и не принимавших (13875 больных) амиодарон, в исследовании VALIANT (исследование посвящено изучению влияния валсартана, каптоприла и их сочетания на течение ИМ с нарушением сократительной функции ЛЖ). По их данным, использование амиодарона ассоциировалось с достоверным увеличением смертности в ранние и поздние сроки после перенесенного ИМ (наблюдение до 3 лет): 1-16 день ($p=0,02$), 17-45 день ($p<0,001$), 46-198 день ($p=0,51$) и 199-1096 день ($p<0,01$). Необходимо отметить, что этот анализ имеет также ряд недостатков, несмотря на использование современных статистических методик: отсутствовала рандомизация на группы больных с амиодароном и без амиодарона, группа амиодарона была существенно меньше и в ней было больше больных высокого сердечно-сосудистого риска (преобладание желудочковых аритмий, АГ, тяжелой СН, сахар-

ного диабета, ФП и др.).

Появление новых данных о роли амиодарона в первичной профилактике смерти послужило поводом для выполнения мета-анализа, включавшего современные исследования. Он был опубликован в 2009 г. [19] и содержал 15 рандомизированных контролируемых исследований (8522 больных с потенциально злокачественными ЖА и/или систолической дисфункцией ЛЖ; наблюдение от 6 до 45,5 месяцев). Амиодарон статистически значимо уменьшал относительный риск развития ВСС на 29% (7,1% и 9,7%; ОР – 0,71 [95% ДИ – 0,61-0,84]; $p<0,001$) и сердечно-сосудистой смерти на 18% (14% и 16,3%; ОР – 0,82 [95% ДИ – 0,71-0,94]; $p=0,004$) по сравнению с группой плацебо/контроль. В то же время, общая смертность хотя и была ниже у больных, леченных амиодароном (18,1% и 19,6%), но эта разница не достигала статистической достоверности (ОР – 0,87; 95% ДИ – 0,75-1,02; $p=0,093$).

Эффективность комбинации амиодарона с бета-блокаторами у больных, перенесших ИМ, проанализирована в двух крупных исследованиях, обсужденных нами ранее – EMIAT и SAMIAT: сердечная смерть ($p=0,03$), а также аритмическая смерть плюс успешная кардиопульмональная реанимация, проводимая в связи с остановкой сердца ($p=0,02$), достоверно реже встречались у больных, получавших бета-блокаторы и амиодарон, чем при применении только амиодарона или плацебо [20]. Общая смертность тоже была ниже в группе амиодарона с бета-блокаторами, но это различие оказалось статистически незначимым. Совместное применение амиодарона и бета-блокаторов не приводило к более частой отмене амиодарона из-за выраженной брадикардии по сравнению с использованием только амиодарона (1,2% и 1,0%, соответственно). Следовательно, если у больного, перенесшего ИМ и принимающего бета-блокаторы, планируется назначение амиодарона для лечения симптомной аритмии, лечение бета-блокатором должно быть продолжено.

Другие антиаритмические средства

При появлении новых антиаритмиков III класса они всегда изучались в плане возможности снижения смертности у больных группы высокого риска. В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании (1456 больных, перенесших ИМ; наблюдение в течение 1 года) соталол хотя и снижал ОР общей смертности на 18%, эти данные были статистически недостоверны (смертность 7,3% и 8,9%; $p=0,3$) [21]. В качестве комментария к данной работе нужно отметить, что соталол сразу назначался в максимальной дозе (320 мг/сут), на фоне чего отмечалось увеличение смертности по сравнению с группой плацебо в ранние сроки исследования. Однако отсутствие других данных, которые

показали бы положительное влияние соталолола на первичную профилактику смерти, не позволяет использовать его с этой целью.

Не оказывает влияния на смертность больных, перенесших ИМ, и больных с систолической ХСН антиаритмический препарат III класса дофетилид (DIAMOND-MI trial – 1510 больных, ФВ ЛЖ $\leq 35\%$ и DIAMOND-CHF trial – 1518 больных) [22].

Противоречивые результаты получены при оценке влияния на смертность нового антиаритмика III класса дронедарона. Так, двойное слепое плацебо-контролируемое исследование ANDROMEDA (627 больных с систолической ХСН, из которых около 60% имели III или IV ФК по NYHA; наблюдение 7 месяцев) [23] было досрочно прекращено из-за существенного увеличения смертности в группе дронедарона (8,1% и 3,8%; ОР – 2,13 [95% ДИ – 1,07-4,25]; $p=0,03$). В другом исследовании ATHENA (4628 больных с ФП и систолической ХСН, из которых 21,2% имели II или III ФК по NYHA; наблюдение 21 месяц) [24] не показано различий в общей смертности в группах дронедарона и плацебо (5,0% и 6,0%; ОР – 0,84 [95% ДИ – 0,66-1,08]; $p=0,18$). Однако сердечно-сосудистая смертность была меньше в группе дронедарона ($p=0,03$). Закрывая обзор данных работ, отметим, что в исследовании ATHENA тяжесть ХСН была существенно меньше, чем в исследовании ANDROMEDA, что не могло не повлиять на его результаты.

Следующий этап исследований по первичной профилактике ВСС и общей смертности заключался в сравнении эффективности ИКД и медикаментозной терапии у больных высокой группы риска: в основном, это больные ИБС со сниженной ФВ ЛЖ ($<30-40\%$), перенесшие ИМ, или (реже) с ХСН неишемического происхождения.

В исследовании MADIT (Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial) [25] сравнивалась эффективность ИКД и антиаритмических препаратов (80% больных получали амиодарон) в первичной профилактике смерти у 196 больных ИБС после ИМ с ФВ ЛЖ $<35\%$. Все больные имели спонтанную неустойчивую ЖТ (её наличие подтверждалось длительным мониторингом ЭКГ) и индуцированную инвазивным электрофизиологическим исследованием (ЭФИ) устойчивую ЖТ, не купирующуюся в/в введением новокаинамида. Исследование было досрочно прекращено из-за существенно более низкой общей смертности у больных с ИКД (15% и 38%; ОР – 0,46 [95% ДИ – 0,26-0,82]; $p=0,009$). Несмотря на впечатляющие результаты данной работы, она вызвала ряд критических замечаний: в частности, отмечалось, что в группе больных с ИКД значительно чаще использовались бета-блокаторы, а у 10% больных группы антиаритмической терапии применялись антиаритмические

препараты I класса. Однако исследование MUSTT (Multicenter Unsustained Tachycardia Trial) [26], выполненное по протоколу, подобно тому, который использовался в исследовании MADIT, подтвердило его результаты.

Исследование MADIT-II (Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial-II – 1232 больных после ИМ, наблюдение 20 месяцев) [27] расширило показания для применения ИКД у больных ишемической кардиомиопатией с ФВ ЛЖ 30% и меньше. Для включения в него не требовалось проведения инвазивного ЭФИ с целью индукции ЖА. Из исследования исключались больные с ХСН IV ФК по NYHA, имеющие устойчивую ЖТ, а также те, кому была проведена реваскуляризация миокарда в течение предшествующих 3 месяцев. Данное исследование продемонстрировало, что в группе больных, у которых не менее чем через 30 дней после ИМ фракция выброса ЛЖ остается ниже 30%, выживаемость при ИКД на 31% больше ($p=0,016$), чем при проведении современной фармакотерапии (табл. 2).

Напомним, что в указанном нами ранее исследовании SCD-HeFT эффективность ИКД в снижении смертности у больных как с ишемической, так и с неишемической кардиомиопатиями также была выше, чем при медикаментозном лечении, включавшем ингибиторы АПФ, бета-блокаторы и амиодарон. В то же время, его результаты показали, что ИКД, вероятно, способны снижать риск смерти только у больных с умеренно выраженной систолической ХСН. С другой стороны, в исследованиях CABG-PATCH [28] и DINAMIT [29] не продемонстрировано преимуществ ИКД перед фармакотерапией. Так, в исследовании CABG-PATCH (900 больных ИБС; ФВ ЛЖ $<36\%$ и наличие поздних потенциалов желудочков) у больных, рандомизированных на две группы (операция КШ плюс имплантация КД и контрольная группа – только КШ), не было различий в общей смертности при наблюдении в течение 32 месяцев. В исследовании DINAMIT (674 больных с ИМ и реду-

Таблица 2. Результаты исследования MADIT-II

	ИКД (n=742)	Фармакотерапия (n=490)	ОР (95% ДИ)	p
Общая смертность	105 (14,2%)	97 (19,8%)	0,69 (0,51-0,93)	0,016

цированной сократительной функцией ЛЖ – ФВ ЛЖ $\leq 35\%$) ИКД, несмотря на достоверное уменьшение внезапной смерти (ОР – 0,42; 95% ДИ – 0,22-0,83; $p=0,009$), также не влияли на общую смертность ($p=0,66$).

Анализ результатов 10 исследований по первичной профилактике смерти ИКД (MADIT, MADIT-II, MUSTT,

SCD-HeFT, CAT, AMIOVIRIT, COMPANION, DEFINITE, CABG-Patch, DINAMIT) у 7253 больных с потенциально злокачественными ЖА и/или систолической дисфункцией ЛЖ показал, что они снижают относительный риск общей смертности по сравнению с группой фармакотерапии на 25% (18,5% и 26,4%; OR – 0,75 [95% ДИ – 0,63-0,21]; p=0,003) [30].

Заключение

Таким образом, для улучшения прогноза жизни при потенциально злокачественных ЖА и/или систолической дисфункции ЛЖ (в основном, это больные ИБС, перенесшие ИМ) целесообразно назначение бета-блокаторов без ВСА, так как они имеют наибольшую клиническую доказательную базу из всех современных антиаритмических средств в первичной профилактике смерти. В то же время, учитывая все ранее изложенное, амиодарон не является основным препаратом, который следует применять с этой целью (особенно у больных с ишемической кардиомиопатией и ХСН III-IV ФК по NYHA). Однако, вероятно, он может использоваться при высоком риске ВСС и наличии противопоказаний к бета-блокаторам, если отсутствует возможность имплантации КД. Результаты исследо-

ваний последних 15 лет продемонстрировали, что имплантация КД может быть эффективнее, чем современное медикаментозное лечение, для первичной профилактики смерти у определенных групп больных высокого риска. Эксперты АСС/АНА/HRS [31] рекомендуют следующие показания для имплантации КД с целью первичной профилактики смерти:

1. ФВ ЛЖ <30% у больных, перенесших ИМ менее 40 дней назад и имеющих ХСН I ФК по NYHA (класс I, уровень доказательства A);
2. ФВ ЛЖ <35% у больных, перенесших ИМ менее 40 дней назад и имеющих ХСН II или III ФК по NYHA (класс I, уровень доказательства A);
3. ФВЛЖ <35% у больных с неишемической дилатационной кардиомиопатией и ХСН II или III ФК по NYHA (класс I, уровень доказательства B);
4. неустойчивая ЖТ у больных ИБС, перенесших ИМ и имеющих ФВЛЖ <40%, у которых при ЭФИ индуцируется ФЖ или устойчивая ЖТ (класс I, уровень доказательства B).

Очевидно, требуется дальнейшее уточнение показаний к применению ИКД – конкретизация критериев индивидуального риска развития аритмической смерти.

Литература

1. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *Europace* 2006; 8(9): 746-837.
2. Cardiac arrhythmia suppression trial (CAST) investigators. Preliminary report: effect of encainide and flecainide on mortality in a randomized trial of arrhythmia suppression after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1989; 321(6): 406-412.
3. Effect of the antiarrhythmic agent moricizine on survival after myocardial infarction. The cardiac arrhythmia suppression trial II investigators. *N Engl J Med* 1992; 327(4): 227-233.
4. Morganroth J., Goin J.E. Quinidine-related mortality in the short-to-medium term treatment of ventricular arrhythmias: a meta-analysis. *Circulation* 1991; 84(5): 1977-1983.
5. Teo K.K., Yusuf S., Furberg C.D. Effects of prophylactic antiarrhythmic drug therapy in acute myocardial infarction. *JAMA* 1993; 270(13): 1589-1595.
6. Antman E.M. ST-elevation myocardial infarction: management. In: Braunwald E., Zipes L., Libby P., Bonow R (eds). *Heart disease*. Philadelphia: W.B. Saunders company; 2005. p.1167-1226.
7. Gottlieb S.S., MacCarter R.J., Vogel R.A. Effect of beta-blockade on mortality among high-risk and low-risk patients after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998; 339(8): 489-497.
8. A randomized trial of propranolol in patients with acute myocardial infarction. *JAMA* 1982; 247(12):1707-1714.
9. Freemantle N., Cleland J.G., Young P. et al. Beta-blockade after myocardial infarction: systematic review and meta regression analysis. *BMJ* 1999; 318(7200): 1730-1737.
10. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction. *Circulation* 2004; 110(5): 588-636.
11. Dargie H.J. Effect carvediol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomized trial. *Lancet* 2001; 357(9266): 1385-1390.
12. Cairns J.A., Connolly S.J., Roberts R., Gent M. Randomised trial of outcome after myocardial infarction in patients with frequent or repetitive ventricular premature depolarisations: CAMIAT. *Lancet* 1997; 349(9053): 675-682.
13. Julian D.G., Camm A.F., Frangin G. et al. Randomised trial of effect of amiodarone on mortality in patients with left-ventricular dysfunction after recent myocardial infarction: EMIAT. *Lancet* 1997; 349(9053): 667-674.
14. Singh S.N., Fletcher R.D., Fisher S.G. et al. Amiodarone in patients with congestive heart failure and asymptomatic ventricular arrhythmia. Survival trial of antiarrhythmic therapy in congestive heart failure. *N Engl J Med* 1995; 333(2): 77-82.
15. Effect of prophylactic amiodarone on mortality after acute myocardial infarction and in congestive heart failure: meta-analysis of individual data from 6500 patients in randomized trials. *Lancet* 1997; 350(9089): 1417-1424.
16. Doval H.C., Nul D.R., Grancelli H.O. et al. Nonsustained ventricular tachycardia in severe heart failure. Independent markers of increased mortality due to sudden death. GESICA-GEMA investigators. *Circulation* 1996; 94(12): 3198-3203.
17. Bardy G.H., Lee K.L., Mark D.B. et al. Amiodarone or implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med* 2005; 352(3): 225-237.
18. Thomas K.L., Al-Khatib S.M., Lohkhygina Y. et al. Amiodarone use after acute myocardial infarction complicated by heart failure and/or left ventricular dysfunction may be associated with excess mortality. *Am Heart J* 2008; 155(1): 87-93.
19. Piccini J.P., Berger J.S., O'Connor C.M. Amiodarone for the prevention of sudden cardiac death: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur Heart J* 2009; 30(10):1245-53.
20. Boutitie F. Boissel J-P., Connolly S.J. Amiodarone interaction with beta-blockers: analysis of the merged EMIAT (European Myocardial Infarction Amiodarone Trial) and CAMIAT (Canadian Amiodarone Myocardial Infarction Trial) databases. The EMIAT and CAMIAT Investigators. *Circulation* 1999; 99(17): 2268-2275.
21. Julian D.G., Prescott R.J., Jackson F.S., Szekely D. Controlled trial of sotalol for one year after myocardial infarction. *Lancet* 1982; 1(8282): 1142-1147.
22. Sager P.T. New advances in class III antiarrhythmic drug therapy. *Curr Opin Cardiol* 2000; 15(1): 41-53.
23. Kober L., Torp-Pedersen C., McMurray J.J. et al. Increased mortality after dronedarone therapy for severe heart failure. *N Engl J Med* 2008; 358(25): 2678-2687.
24. Hohnloser S.H., Crijns H.J., van Eickels M. Effect of dronedarone on cardiovascular events in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 360(7): 668-678.
25. Moss A.J., Hall W.J., Cannom D.S. et al. Improved survival with an implanted defibrillator in patients with coronary disease at high risk for ventricular arrhythmia. *N Engl J Med* 1996; 335(26): 1933-1940.
26. Buxton A.E., Lee K.L., Fisher J.D. et al. A randomized study of the prevention of sudden death in patients with coronary artery disease. Multicenter Unsustained Tachycardia Trial Investigators. *N Engl J Med* 1999; 341(25): 1882-1890.
27. 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; 346(12): 877-883.
28. Bigger J.T. Jr. Prophylactic use implanted cardiac defibrillators in patients at high risk for ventricular arrhythmias after coronary-artery bypass graft surgery. *N Engl J Med* 1997; 337(22): 1569-1575.
29. Hohnloser S.H., Kuck K.H., Dorian P. et al. Prophylactic use of an implantation cardioverter-defibrillator after acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2004; 351(24): 2481-2488.
30. Nanthakumar K., Epstein A.E., Kay G.N. et al. Prophylactic implantable cardioverter-defibrillator therapy in patients with left ventricular systolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44(11): 2166-2172.
31. ACC/AHA/HRS 2008 guidelines for device-based therapy of cardiac rhythm abnormalities. *Circulation* 2008; 117(21): e350-e408.

Поступила 17.08.2010

Принята в печать 11.10.2010