



АНТИАРИТМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ: РИСК И ПОЛЬЗА

Д.П. Саливончик

Учреждение образования «Гомельский государственный медицинский университет». E-mail: baro1@rambler.ru

УДК 616.12-008.318:615.22

Ключевые слова: антиаритмическая терапия, желудочковая аритмия, побочные эффекты, осложнения, внезапная сердечно-сосудистая смерть, оптимальная медикаментозная терапия.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ. Д.П. Саливончик. Антиаритмическая терапия: риск и польза. *Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски*. 2018, Т. 2. № 2. С. 438–449.

Широкое использование антиаритмической терапии при распространенных нарушениях ритма и проводимости привели к регистрации проаритмогенных проявлений данных препаратов на ЭКГ с формированием устойчивых желудочковых тахикардий и, как следствие, фатальным исходам. Проведение рандомизированных исследований позволило изменить стратегию и тактику в лечении аритмий и стратифицировать перед лечением пользу и вред антиаритмической терапии, вероятность наступления внезапной сердечной смерти. Контроль факторов риска, оптимальная медикаментозная терапия, стратификация риска внезапной смерти, реваскуляризация, катетерная абляция, имплантация кардиовертеров-дефибрилляторов позволяют в разы снизить смертность от желудочковых аритмий и потребность в антиаритмической терапии.

ANTIARRHYTHMIC THERAPY: HARM AND BENEFIT

D.P. Salivonchik

Gomel State Medical University

Key words: antiarrhythmic therapy, ventricular arrhythmia, side effects, complications, sudden cardiovascular death, optimal drug therapy.

FOR REFERENCES. D.P. Salivonchik. Antiarrhythmic Therapy: Risk and Benefit. *Emergency Cardiology and Cardiovascular Risks*. 2018, vol. 2, № 2, pp. 438–449.

The widespread use of antiarrhythmic therapy for common rhythm and conduction disorders led to the registration of pro-rhythmogenic manifestations of these ECG preparations with the formation of stable ventricular tachyarrhythmias and, consequently, fatal outcomes. Conducting randomized studies allowed changing the strategy and tactics in the treatment of arrhythmias and stratifying the benefit and harm of antiarrhythmic therapy before treatment as well as the likelihood of sudden cardiac death. Control of risk factors, optimal drug therapy, stratification of the risk of sudden death, revascularization, catheter ablation, implantation of cardioverter-defibrillators can reduce deaths from ventricular arrhythmias and the need for antiarrhythmic therapy.

Сердечно-сосудистая патология является основной в структуре всех смертельных исходов и составляет 55 % [1]. По данным различных авторов основными причинами этой проблемы являются прогрессирование хронической сердечной недостаточности (ХСН) и развитие внезапной сердечной смерти (ВСС), преимущественно аритмогенного характера (в подавляющем большинстве до 90% за счет развития фибрилляции желудочков (ФЖ) или устойчивой гемодинамически значимой желудочковой тахикардии (ЖТ) [2, 3, 4]. У 80 % пациентов ВСС происходит вне стационара, рисунок 1.

Улучшение благосостояния людей, укрепление социальной сферы, непрерывный научный прогресс в медицине позволили адекватно оказывать экстренную помощь, спасать и продлевать жизнь пациентам [5]. Это привело к старению населения в целом на планете, увеличению коморбидного фона, развитию широкого спектра аритмий и необходимости приема большого количества лекарственных препаратов.

Одновременно проблемой, требующей всестороннего научного изучения, явилось и развитие ВСС в

младенческом, молодом возрасте при наличии структурных повреждений сердца, хронических декомпенсированных состояний. Каждый случай такого рода на дому, в школе, университете, на спортивном соревновании и даже у младенцев оставлял за собой ярко очерченный негативный след в средствах массовой информации и снижал адекватное отношение к медицине в целом (рисунок 2) [5].

Как правильно лечить аритмию? Вред превышает пользу при использовании антиаритмических препаратов (ААП)? Оценка «за» и «против» лечения аритмии, ее неразрывная связь с развитием ВСС, побочные эффекты антиаритмиков, эффективность терапии, факторы, влияющие на выбор препаратов, стратегия и тактика, основанные на доказательной медицине, – вопросы, которые никогда не теряют актуальности и явились целью нашего обзора.

По данной тематике не существует международных обзоров и рекомендаций, согласительных документов, что требует на основании множества литературных данных, результатов рандомизированных исследований обозначить главные составляющие проблемы.



Рисунок 1 – Внезапная сердечная смерть.

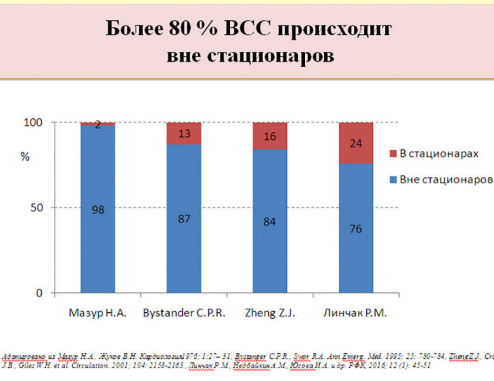


Рисунок 2 – Внезапная смерть в общественном месте.

Место аритмии

Любая аритмия, доброкачественная или злокачественная, находится в центре разбираемой проблемы. Она всегда имеет этиопатогенетическую причину, будь это анатомический или «электрический» субстрат, поэтому наличие нарушения ритма и проводимости ставит перед врачом задачу не только купировать данное состояние, но и, главное, устранить причину, его вызвавшую. Вторая часть дилеммы, наличие аритмии и прием антиаритмиков в свою очередь может вызывать падение насосной функции желудочков вплоть до асистолии, потери сознания и развития фатального исхода, что требует мгновенной оценки ситуации и неотложной реанимации.

Таким образом, практическому врачу необходимо взвешивать имеющуюся ситуацию при наличии у пациента аритмии, стратифицировать вероятный риск ВСС на основании определенных критериев и определить выбор оптимальной медикаментозной терапии, а именно антиаритмической.

Тактика лечения аритмий должна выстраиваться посредством соотношения рисков гибели пациента от основного заболевания, имеющейся аритмии и непосредственно от проводимой антиаритмической терапии.

Антиаритмическая терапия: вред

Основные вехи, изменившие отношение к антиаритмикам.

Проблема адекватной терапии аритмий всегда основывалась на достижениях науки и фармации

соответствующего периода времени и никогда не была простой. В конце прошлого столетия проведенные сравнительных рандомизированных исследований позволило последовательно оценить эффективность терапии антиаритмиками при различных нозологиях. Наиболее важным аспектом освещаемой темы в аритмологической практике явились результаты исследования CAST, продемонстрировавшие шокирующую действительность, – пациенты, перенесшие инфаркт миокарда (ИМ) и имеющие сопутствующие желудочковые нарушения ритма, излечились от последних посредством приема антиаритмических препаратов IC класса, однако внезапно умерли [6]. Этот обескураживающий факт заставил мировую медицинскую общественность пересмотреть позиции медикаментозной терапии аритмий и привел к развитию новых технологий в аритмологии [5].

Однако, наличие жизнеугрожающих аритмий, особенно в остром периоде заболевания, не позволяло практическому врачу бездействовать и использовать известный на тот момент арсенал антиаритмических средств. Так, еще в 1983 году H.J.J.Welens в своем научном труде писал: «Возникновение первого пароксизма ЖТ вне острой фазы заболевания, но в пределах первых 8 недель, при отсутствии антиаритмической терапии или при ее случайном назначении, сопряжено с 83 % летальностью в течение года. Половина переживших этот срок пациентов умирают в течение следующих 3 лет» [7].

Поэтому поиск объяснений происходящему явился мощным научным толчком для понимания проблемы и поиска эффективных методов лечения сложных нарушений ритма и проводимости, так как до исследования CAST понятие о стратификации риска ВСС в принципе не существовало.

Патофизиология осложнений антиаритмической терапии и развития случаев внезапной сердечной смерти.

Антиаритмики являются триггерами в развитии ЖТ в терапевтических дозах. В своем большинстве (85 %) это тахикардии, на долю брадикардий приходится до 15 % [8].

Наиболее часто данные осложнения на ЭКГ проявляются регистрацией двунаправленной полиморфной ЖТ с различной продолжительностью желудочковых комплексов, которая и переходит в ФЖ.



С патофизиологической точки зрения при использовании ААП происходит развитие ранних постдеполяризаций с удлинением II, III фаз реполяризации (рисунок 3), регистрацией интервала $QT > 0,5с$, острой левожелудочковой недостаточности и резким дефицитом центральной и региональной гемодинамики. Наиболее часто проблема связана с работой калиевых ионных каналов HERG, ответственных за быстрый ток калиевого тока замедленного выпрямления. До конца прошлого столетия «ответственность» за данный механизм проаритмического действия «брали на себя» хинидин, d-соталол, показавшие высокую потребность в необходимости проведения реанимационных мероприятий, приводя к увеличению летальности и смертности пациентов, и препараты IC класса у пациентов со структурной патологией сердца [6, 9]. Развитие такого сценария характерно и для обычного соталола и амиодарона при удлинении QT свыше 450 мс, особенно в первые 3 дня приема препарата, что требует стационарного наблюдения за пациентом в указанные сроки. В литературе описаны случаи возникновения torsade de pointes даже через месяцы и годы монотерапии соталолом при стечении необходимых условий и факторов риска (рисунок 4).

Патофизиология аритмий при отсутствии выраженной структурной патологии сердца, как правило,

возникает из-за развития **полиморфной ЖТ или ЖТ по типу torsade de pointes** [10].

Наиболее частые нозологические формы, при которых происходит ВСС, – ишемическая болезнь сердца (ИБС), гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП), дилатационная кардиомиопатия (ДКМП), аритмогенная дисплазия правого желудочка (АДПЖ), синдром удлиненного интервала QT [11–18]. **Подавляющее большинство аритмий с развитием ВСС связано с наличием ИБС (как минимум, каждая вторая гибель пациента),** а именно, с развитием острого нарушения коронарного кровотока в возрасте 35–44 лет как пусковой причины аритмии с последующим развитием ВСС ввиду острой обструкции коронарной артерии [11, 12].

В других случаях причиной ВСС могут стать электрофизиологические нарушения. Так, в *остром периоде ИМ главенствующую роль берет на себя механизм re-entry с меняющимися путями вращения, а в более поздние сроки при формировании и наличии рубцовой ткани – патологический автоматизм* [13, 14].

В условиях ишемии аномальная волна возбуждения неизбежно «ударяется» в ткань, рефрактерную к проведению импульса, что обрывает волну приводя к пробежкам неустойчивой ЖТ. Однако при параллельном использовании IA, IC групп препаратов их электрофизиологические свойства позволяют оказывать

замедляющее действие на циркулирующий фронт возбуждения, формируют временную поддержку, как раз достаточную, чтобы «рефрактерный хвост» постоянно поддерживался впереди фронта волны возбуждения. Таким образом, новокаинамид, пропафенон и дизопирамид создают недостающие условия для перехода нестойкой ЖТ в стойкую. Высокая частота такой аритмии может приводить к асистолии. **Поэтому использование группы IC препаратов запрещено как у пациентов с ИМ, так и с ИБС без ИМ.** Даже наличие имплантируемого кардиовертера-дефибриллятора (ИКД) не спасало пациентов от ВСС при назначении препаратов IC класса, увеличивавших порог дефибрилляции [15].

Патологоанатомические проявления при развитии ВСС.

Причиной остановки сердца при проаритмо-

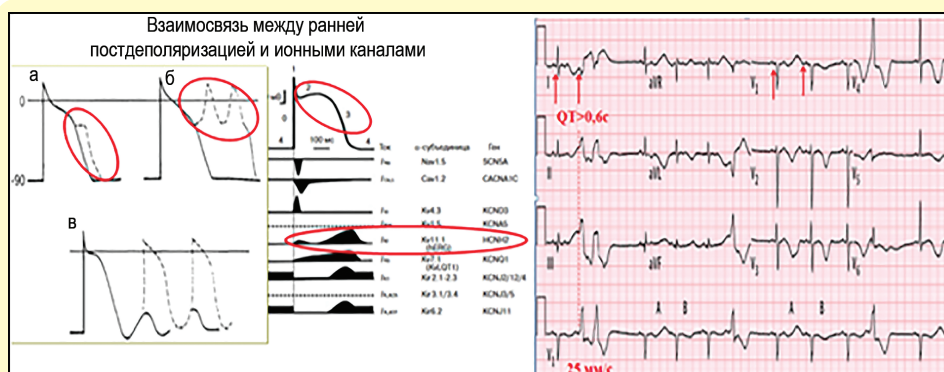


Рисунок 3 – Патофизиология и ЭКГ картина развития желудочковых нарушений ритма на фоне ранних постдеполяризаций (а, б) с удлинением интервала QT.

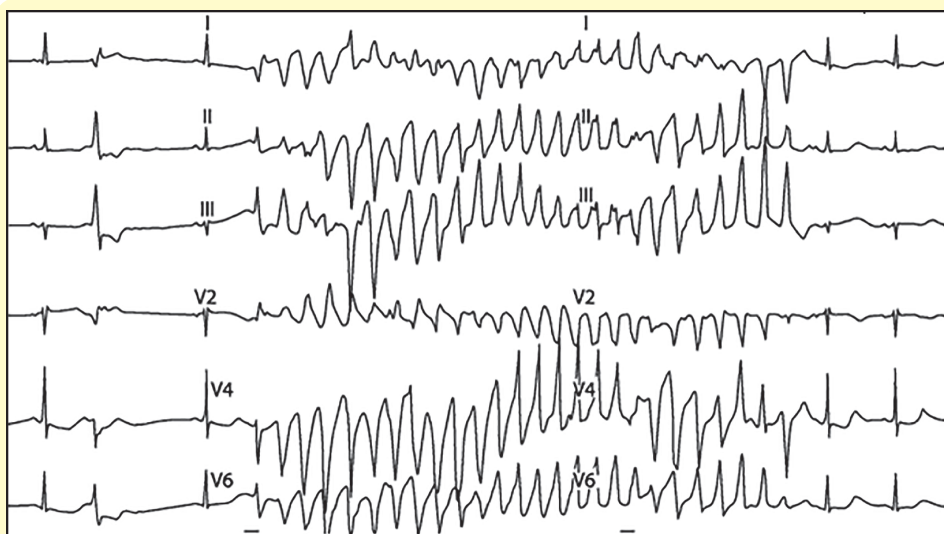


Рисунок 4 – Проаритмогенный эффект соталола.



генном действии антиаритмиков с развитием полиморфной ЖТ чаще всего является ФЖ. Патологоанатомически на вскрытии сердце имеет дряблую консистенцию с расширением полостей, фрагментацией мышечных волокон и формированием множественных контрактурных повреждений кардиомиоцитов. Это свидетельствует, что ВСС имеет под собой и материальную основу: с одной стороны идет гиперрелаксация саркомеров, как проявление ишемии миокарда, с другой стороны имеется очаговое поражение – контрактурное повреждение кардиомиоцитов как следствие выброса норадреналина из симпатических нервных терминалей. Эти изменения обнаруживаются в одном поле зрения под микроскопом и позволяют лучше понять механизмы реперфузионных аритмий. Таким образом, если миокард необратимо ишемизирован, именно реперфузия является инициатором ФЖ за счет вымывания из зоны ишемии в кровоток аритмогенных субстанций, биологически активных веществ, вызывающих электрическую нестабильность миокарда [19].

Своевременная реваскуляризация должна стать ответом на предупреждение развития ВСС.

Проаритмогенные и побочные эффекты антиаритмической терапии

Практически все ААП обладают проаритмическим действием, наиболее известная их классификация приведена на рисунке 5.

По данным V. Velebit при холтеровском мониторинге (ХМ-ЭКГ) признаками проаритмогенного действия при лечении желудочковых тахикардий являются: увеличение общего объема экстрасистол в 4 раза за один час при остром ИМ; увеличение парных желудочковых аритмий в 10 раз и более за один час при наличии ИБС, в 5 раз при исходном количестве от 51 до 100 в один час, появление устойчивой ЖТ или ЖТ новой морфологии, вызывающие гемодинамические расстройства, удлинение интервала QT, дисфункция синусового узла и появление либо повышение степени АВ-блокад [20].

Это обусловлено несбалансированным изменением фаз потенциала действия либо удлинением интервала QT на ЭКГ (рисунок 6).

К препаратам с наиболее выраженным проаритмогенным эффектом относятся хинидин, ибутилид и дигоксин. У пропafenона и соталола также возможен проаритмогенный эффект при постоянном приеме.

Антиаритмики IA класса.

Хинидин в современной практике не используется в связи с его мощным проаритмогенным эффектом, отрицательным инотропным эффектом, снижением АД и минутного объема (кардиодепрессивное действие), возможностью удлинять QT на ЭКГ и запускать двунаправленную веретенообразную тахикардию (torsade de pointes).

Новокаинамид наиболее часто используется на догоспитальном этапе, увеличивает порог фибрилляции в миокарде желудочков. Кроме того, данному препарату присущи свойства подавления патологического автоматизма (угнетение активности синусового узла либо выскальзывающей активности другого водителя ритма), в терапевтических дозах вызывает увеличение PQ и QT на ЭКГ, не влияет на ширину комплекса QRS. Универсальный антиаритмик используется при парной, продолжительной, устойчивой ЖТ, политопной, ранней ЖЭ, при WPW-синдроме (подавляет антероградную и ретроградную проводимость по дополнительным путям проведения), лучше переносится пожилыми пациентами. Противопоказано применение при torsade de pointes и АВ-блокадах II–III степени.

Антиаритмики IB класса. Лидокаин – выпускается в ампулах 1 % – 10, 2 % – 2, 2 % – 10, 10 % – 2, что допускает вероятность случайности использования не того процента, а также развития аллергических реакций в виде анафилактического шока. Показан при желудочковых аритмиях в терапии острого ИМ, дигиталисной интоксикации, аритмиях, возникающих после хирургических вмешательств на сердце. Может быть причиной развития аритмии по типу torsade de pointes.

Не используется для купирования наджелудочковых аритмий из-за риска учащения желудочковых сокращений (при трепетании-мерцании предсердий) и при синдроме WPW. При тахикардии с широкими комплексами, затрудняющими определить вид аритмии, лидокаин назначать не следует. **Нельзя использовать с целью профилактики аритмий – увеличивает смертность!!!**

Антиаритмики IC класса. Пропафенон (ритмонорм) имеет выраженное угнетающее действие на проводимость, свойство местного анестетика,

Класс		Препарат
I – мембраностабилизирующие блокаторы Na ⁺ -каналов	IA	Хинидин (С), прокаинамид (С), дизопирамид (С)
	IB	Лидокаин (В), мексилитин (С), фенитоин (D)
	IC	Флекаинид (С), пропафенон (С), этацизин (В)
II – β-блокаторы		Пропрололол (С), метапролол (С), бисопролол (С), эсмолол (С), атенолол (D)
III – блокаторы K ⁺ -каналов		Амиодарон (D), соталол (С), дофетилид (НО), ибутилид (НО)
IV – блокаторы Ca ⁺ -каналов		Верапамил (С), дилтиазем (С)
V – условный	Агонисты M ₂ -холинергических рецепторов	Дигоксин (С)
	Агонисты пуринергических рецепторов	Аденозин, АТФ (С)
	Блокаторы If-рецепторов	Ивабрадин (НО)
	Электролиты (K ⁺ , Mg ⁺)	Поляризирующая смесь, панангин

Рисунок 5 – Классификация антиаритмических препаратов по Vogan-Williams E. (J. Clin. Pharmacol.24:129, 1984). Примечание: НО – риск для плода не определен.

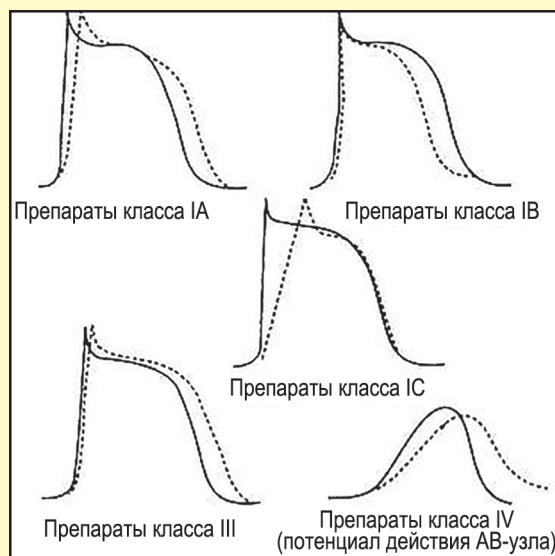


Рисунок 6 – Основные эффекты антиаритмических препаратов на потенциал действия кардиомиоцитов.

слабого β -адреноблокатора и антагониста кальция. Используется для купирования наджелудочковых и желудочковых аритмий, при WPW-синдроме с узким и широким комплексом QRS. Удлиняет рефрактерный период в дополнительных проводящих путях как в anterogradном, так и retrogradном направлениях. Имеет кардиодепрессивные эффекты (увеличение давления в правом предсердии, легочной артерии, давления заклинивания легочных капилляров, что ограничивает его использование при obstructивных заболеваниях), отрицательный инотропный эффект. При длительном применении возможно развитие побочных эффектов (трепетание предсердий, АВ-диссоциация, остановка сердца, наджелудочковая тахикардия, удлинение QT, нарушение сна, галлюцинации, маниакальное состояние, головокружение, поражение печени, гастроэнтерит, анемия, агранулоцитоз, нефротический синдром, мышечная слабость). Вместе с тем является препаратом с высокой доказательной базой (IA) для восстановления ритма у пациентов с фибрилляцией предсердий и для длительного ведения с восстановленным ритмом.

Этацизин с длительным антиаритмическим действием за счет воздействия на внутреннюю и наружную часть натриевого канала, что обуславливает формирование инактивационных ворот и дополнительных мест связывания препарата. Отмечена эффективность при наджелудочковых и желудочковых аритмиях, рефрактерных к другим ААП. Не вызывает брадикардии, должен использоваться при ЖЭ высоких градаций при тенденции к брадикардии, когда применение других ААП (амиодарон, β -адреноблокаторов) невозможно.

ААП I класса удлиняют QT (за исключением лидокаина) и не могут быть использованы при желудочковой двунаправленной веретенообразной тахикардией, не должны использоваться длительно у пациентов со структурным поражением сердца, так как увеличивают смертность за счет проаритмогенного эффекта.

Антиаритмики II класса. β -адреноблокаторы подавляют возбудимость и проводимость за счет специфической блокады адренергической стимуляции (водителя ритма и эктопических водителей ритма) и антиишемического эффекта, способствующего снижению автоматизма, и тормозят механизмы re-entry в организме. *Более эффективны при наджелудочковых нарушениях ритма, WPW-синдроме, в случаях повышения адренергического тонуса, ЖЭ при дигиталисной интоксикации, пролапсе митрального клапана, врожденном удлинении интервала QT, при ГКМП, стойкой ЖТ, ФЖ, гиперкатехоламинемии, при проведении электрической кардиоверсии.*

β -адреноблокаторы значительно проигрывают в антиаритмическом эффекте препаратам IA, IC подклассов и III класса у пациентов с синдромом WPW, в частности пропafenону и амиодарону, однако в плане первичной и вторичной профилактики ВСС являются **золотым стандартом, антиаритмическими препаратами первой линии.**

Антиаритмики III класса. Амиодарон имеет свойства всех классов: тормозит быстрый входящий ионный натриевый ток, блокируя подобно лидокаину как открытие, так и инактивируемые ионные натриевые каналы, неконкурентно ингибирует α - и β -адренорецепторы, причем его действие ограничивается непосредственно сердцем, обладает эффектами антагонистов кальция, является блоатором калиевых каналов, не повышает порог дефибрилляции, эффективен при рефрактерности к другим ААП.

Удлиняет рефрактерный период не только в АВ-узле, но и в системе Гиса-Пуркинье, дополнительных путях проведения как при узком, так и широким комплексе QRS. При пароксизме фибрилляции предсердий амиодарон может значительно удлинять рефрактерный период в предсердиях.

Противопоказаниями к использованию препарата являются: torsade de pointes, так как удлиняет интервал QT, синдром слабости синусового узла (СССУ), брадикардия, АВ-блокада II–III степеней, сниженная фракция менее 40 %, гипокалиемия вследствие диуретической терапии, синдром удлинения интервала QT.

Сложнения при минимальной дозе 100–200 мг/сут редки в виде пневмонита, фиброза легких, изменений со стороны глаз, фоточувствительности, поражения ЖКТ, щитовидной железы и ЦНС, возникают у 1–5 % пациентов.

Соталол – имеет два изомера: левовращающий со слабыми свойствами β -адреноблокатора и правовращающий без таких свойств. Оба изомера обладают антиаритмической направленностью, используются при ЖА, постоянной ФП, тахикардии у пациентов с тиреотоксикозом. Не используются после перенесенного ИМ для длительной терапии. Возможно развитие синдрома отмены в случае резкого прекращения лечения данным препаратом.

Противопоказаниями для применения соталола являются АВ-блокады II–III степени, кардиогенный шок (КШ), сердечная недостаточность (СН), синдром удлинения интервала QT, obstructивные заболевания легких, бронхоспазмы, бронхиальная астма.



Проаритмические эффекты соталола: полиморфная двунаправленная ЖТ. Соталол несовместим с большинством ААП.

Антиаритмики IV класса. Способны блокировать медленные входящие кальциевые каналы, угнетают синоатриальный автоматизм, проведение в синусовом и АВ-узле (замедление синусового ритма, удлинение интервала PQ, снижение частоты желудочковых сокращений при предсердных аритмиях).

Верапамил успешен при наджелудочковых аритмиях, обрывает re-entry, эктопическую активность подавляет у 70 % пациентов. Вызывает АВ-блокаду и при WPW может вызывать фатальные осложнения, обладает отрицательным инотропным эффектом.

Дилтиазем не влияет на проведение в синусовом узле, удлиняет время проведения и увеличивает функциональный и эффективный рефрактерный периоды АВ-узла. Не влияет на антеградную и ретроградную проводимость дополнительных проводящих путей, что при WPW может вызывать увеличение частоты желудочковых сокращений.

Таким образом, абсолютно безопасных ААП не существует (**меньший вред и максимальное снижение риска ВСС у β -адреноблокаторов**).

Злокачественность аритмий, структурное поражение сердца.

Ключевое значение для клинической интерпретации злокачественного течения любой аритмии, определения ее жизнеугрожающего характера имеют следующие факторы: обморок, гипотензия, сердечная недостаточность, стенокардия. В 1984 году J.T. Bigger выявил факторы, определяющие в течение календарного года вероятный риск ВСС, данные представлены в таблице [21].

Итогом данной оценки клинического состояния пациентов явилась необходимость прогнозирования вероятности ВСС, как основного критерия выбора индивидуальной терапии.

Генетическая предрасположенность к ВСС.

ВСС при наличии первично-электрических забо-

леваний сердца обусловлена каналопатиями, связанными чаще с генетическими мутациями альфа и бета субъединиц ионных каналов, что представляет собой отдельную тему, к счастью, редко встречающуюся, однако зачастую с высоким резонансом, учитывая молодой возраст погибших пациентов и внезапность возникшей ситуации. Среди них следует выделить синдром удлиненного интервала QT ($QTc > 460$ мс у женщин и $QTc > 440$ мс у мужчин), проявляющийся синкопальными состояниями и высоким риском ВСС вследствие развития полиморфной ЖТ типа пируэт (torsade de pointes), синдромом Бругада, АДПЖ [22–25].

АДПЖ – генетически детерминированная патология сердечной мышцы, характеризующаяся жировым или фиброзным замещением миокарда правого желудочка с высокой вероятностью развития ВСС, особенно у лиц, моложе 35 лет [25, 26].

Катехоламинергическая полиморфная желудочковая тахикардия (КПЖТ) – наследственный синдром, характеризующийся электрической нестабильностью кардиомиоцитов, возникающей вследствие острой активации симпатической нервной системы (на фоне физической или эмоциональной нагрузки), приводящий к внезапной смерти. Характеризуется постоянным или транзиторным укорочением интервала PQ ($< 0,11$ с) без других проявлений WPW синдрома, синусовой брадикардией и высоким циркадным индексом при ХМ-ЭКГ ($> 1,45$). Возможно, именно КПЖТ обуславливает внезапную смерть младенцев [27].

Проведение современного генетического секвенирования позволяет диагностировать проблему среди выживших после сердечного ареста, на аутопсии и позволяет обследовать их ближайших родственников и предотвращать ВСС.

Развитие кардиоэмболического инсульта во время антиаритмической терапии.

До 20–25 % всех инсультов отводится на кардиоэмболический вариант, связанный в большинстве своем с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий (ФП) либо неадекватной стратегией восстановления синусового ритма [17]. Это еще один важный пример вреда аритмий, когда отсутствие четкой стратегии ведения пациентов с ФП еще несколько десятилетий назад приводило к высокой частоте кардиоэмболических инсультов и большому числу тромбоэмболий по большому кругу кровообращения [28]. Индивидуальный подход к стратификации риска и тактике восстановления ритма или контролю частоты сокращений в разы снизил частоту осложнений [5].

Комбинированная антиаритмическая терапия при оказании экстренной и плановой помощи.

Вред такой терапии очевиден при комбинации ААП, особенно при ургентной ситуации и их комбинированном проаритмогенном эффекте с развитием torsade de pointes, даже при купировании ЖТ на первом этапе. Предполагается, что контроль числа наименований ААП при терапии аритмий является одной из важнейших стратегий профилактики развития ВСС [5].

Из имеющихся вариантов лишь малодозовые сочетания β -адреноблокаторов с амиодароном имеют

Таблица – Риск развития внезапной смерти по J.T. Bigger

Группы риска	Риск развития ВСС в текущем году
Группа умеренного риска	
ОИМ в анамнезе или ФВ ниже 40 %	5 %
ОИМ + ФВ ниже 40% или ОИМ + частая ЖЭ или ФВ ниже 40% + ЖЭ	10 %
ОИМ + ФВ ниже 40 % + ЖЭ	15 %
Группа высокого риска	
Пациенты, пережившие ВСС	30–50 %
ЖТ + синкопе	30–50 %
ЖТ + минимальные клинические проявления	20–30 %

Примечание: ОИМ – острый инфаркт миокарда, ФВ – фракция выброса, ЖЭ – желудочковая экстрасистолия, ВСС – внезапная сердечная смерть, ЖТ – желудочковая тахикардия.



достаточную доказательную базу. С осторожностью возможно применение β -адреноблокаторов и препаратов IC класса при отсутствии структурных поражений сердца [43].

Антиаритмическая терапия: польза

Продолжительность жизни и синусовой ритм

Самый главный постулат преимущества пользы антиаритмической терапии становится понятным при оказании неотложной (экстренной) помощи, наличии злокачественной аритмии с нестабильной гемодинамикой у пациента. В такой ситуации разговоры о пользе и вреде антиаритмической терапии неуместны – на кону жизнь пациента и ее спасение важнее побочных эффектов ААП [5]. Восстановление синусового ритма или купирование желудочковых аритмий приводят к уменьшению проявления симптомов болезни и увеличению продолжительности жизни, когда без применения ААП не обойтись. Основным маркером в стратегии лечения пациента ААП является безопасность такой терапии и стратификация риска ВСС.

Соотношение рисков и стратификация риска ВСС

Антиаритмическая терапия должна быть оправданной, проводиться с оценкой рисков ВСС, строго скоординированной с основным лечением, зависит от ряда факторов (рисунок 7).

Эпизод сердечного ареста в анамнезе и/или гемодинамически значимая устойчивая ЖТ являются наиболее важными факторами для проведения стратификации риска ВСС (смертность у этой категории пациентов составляет до 30–50 % в течение года) [21].

Важное значение имеют синкопе на фоне структурной патологии сердца, ассоциируясь с повторными эпизодами ишемии и связанными с ними аритмиями [29]. Летальность при кардиологических обмороках достоверно выше, чем у пациентов с рефлекторными обмороками или при неясности их генеза (33% против 12 %, $p < 0,001$) [30].

Указания на перенесенный в анамнезе ИМ. Пациенты, принимающие антиаритмические препараты с перенесенным острым ИМ в исследованиях EMIAT, CAMIAT, DIAMOND- MI, имели аритмическую летальность

в результате развития ТЖ/ФЖ в течение года 5 %, 2-х лет – 9 % [31].

Оценка систолической дисфункции левого желудочка (ЛЖ) является независимым предиктором общей, сердечно-сосудистой, аритмической смертности, что продемонстрировано в исследованиях ЭПОХА, AVID, CIDS SCD-HeFT [32–38].

Предупреждение патологического ремоделирования сердца и сосудов, оптимальная медикаментозная терапия пациентов с аритмиями, профилактика ВСС.

Профилактика ВСС у пациентов с аритмиями предполагает модификацию факторов риска заболеваний, проведение оптимальной медикаментозной терапии, коррекцию сопутствующей патологии. Комплексный подход включает в себя использование медикаментозных, интервенционных и хирургических методов, определяется нозологической формой основного заболевания, функциональным классом ХСН, оценкой фракции выброса ЛЖ, клинической симптоматикой и собственно характером нарушений ритма.

Препаратами выбора в большинстве случаев являются β -адреноблокаторы, предотвращающие синкопе более чем у 87 % пациентов, кроме фенотипов синдромов удлинённого QT – LQTS2 и LQTS3 [39]. Доказанная польза ААТ II класса распространяется на желудочковые аритмии и профилактику ВСС для различных нозологий (ДКМП, ГКМП, синдром удлинённого QT, КПЖТ, АДПЖ, аортальный стеноз) и для пациентов с ХСН ишемической и неишемической природы [40]. Применение β -адреноблокаторов на 28–66 % может снизить риск внезапной смерти, снижает летальность от всех причин на 26–36 % [41, 42]. Дополнительное добавление ААТ II класса к терапии амиодароном приводит к дополнительному снижению риска аритмической смерти в 2,2 раза, риска сердечной смерти в 1,8 раза, риска от всех причин в 1,4 раза [43].

Ингибиторы АПФ (и АПФ) и блокаторы ангиотензиновых рецепторов хорошо изучены в плане профилактики ИБС, СН, дисфункции ЛЖ и при лечении сахарного диабета. Эта группа препаратов у пациентов с ХСН и ФЖ ишемического генеза воздействует на функцию К и Са каналов, несколько увеличивает рефрактер-

ность и реполяризацию миокарда желудочков, предупреждая развитие аритмий по типу re-entry. Также доказан их угнетающий эффект на симпатическую нервную систему путем ингибирования циркулирующих катехоламинов и ангиотензина 2 и увеличения уровня калия в организме при одновременном уменьшении процессов постинфарктного патологического ремоделирования в организме [44]. Крупный метаанализ из 30 исследований ($n=15104$) позволил оценить вклад иАПФ в снижение ВСС – после перенесенного ИМ сердечно-сосудистая смертность достоверно снижалась, причем ВСС – на 20 % [45].

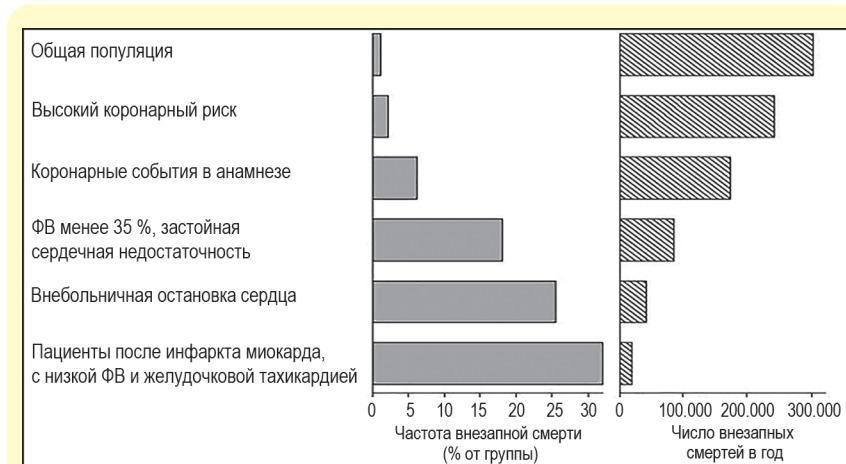


Рисунок 7 – Риск развития ВСС в различных популяциях (адаптировано из R.J. Myerburg и соавт., 1992).



В связи с этим использование иАПФ у пациентов с перенесенным ИМ и систолической дисфункцией имеет наивысший класс в плане предупреждения развития ВСС (IA). Использование сартанов при ХСН и сниженной систолической функции ЛЖ имеет меньшую доказательную базу (лозартан, валсартан и кандесартан), но имеющиеся результаты (в частности исследование CHARM) свидетельствуют о высокой эффективности данной группы препаратов в снижении показателей ВСС [46].

Антагонисты альдостерона. Исследование RALES продемонстрировало высокую эффективность спиронолактона у пациентов с ХСН в плане снижения риска развития ВСС [47]. Применение эплеренона у данной категории пациентов подтвердило эффективность данной группы препаратов с уровнем доказанности IA [48].

Назначение аспирина, статинов у пациентов с ОКС, ИМ и стенокардией имеют класс рекомендаций IA по первичной и вторичной профилактике ВСС.

Использование антиаритмических препаратов IC класса после исследований CAST и CAST-II продемонстрировало увеличение риска фатальных исходов у пациентов с желудочковыми нарушениями ритма на фоне ИМ. Поэтому назначение препаратов этого ряда возможно лишь при наличии ИКД и сохраняющихся желудочковых нарушениях ритма либо рецидивирующей ЖТ/ФЖ в качестве препаратов, уменьшающих срабатывание электрического устройства.

Антиаритмики и желудочковые нарушения ритма. У пациентов без удлиненного QT используются антиаритмики III класса. Важно, что аритмогенность соталола – дозозависимое явление. У пациентов со злокачественными аритмиями с повышением дозы препарата вероятность развития тахикардии типа torsade de pointes утраивается при переходе к суточной дозе 160–320 мг, затем еще раз утраивается при переходе к диапазону доз 320–480 мг [49].

Амиодарон имеет высокую эффективность, несмотря на побочные эффекты, достоверно не влияя на снижение ВСС, но и не увеличивая последнюю при ХСН [50, 51, 52]. Снижение частоты ВСС у пациентов с сердечно-сосудистой патологией было продемонстрировано при добавлении небольших доз β-адреноблокаторов [52, 53].

Назначение соталола показано при наджелудочковых и желудочковых нарушениях ритма, однако, его проаритмогенность должна сдерживать клиницистов от его назначения без тщательного контроля изменений организма пациентов на фоне его приема.

Таким образом, влияние амиодарона и соталола на ВСС не может оцениваться в плане снижения вероятности развития последней, однако назначение этих препаратов может быть оправдано у пациентов с желудочковыми аритмиями в сочетании с β-адреноблокаторами (для амиодарона – IIa, B; для соталола IIa, C).

Лечение каналопатий (профилактика аритмической ВСС)

Если возможна верификация генотипа синдрома удлиненного QT, последующим является изменение

образа жизни с избеганием возможных триггеров развития ЖТ. Для LQTS1, LQTS5 рекомендовано максимально ограничить физические нагрузки, особенно состязательную деятельность, плавание, спринт, танцы с периодическим обследованием у врача [54]. Пациентам с LQTS2, LQTS6 следует избегать сильных эмоций (страх, злость, плач, испуг). Практически такой же силы триггером является послеродовой период. Кроме того, именно этим фенотипам опасен прием препаратов удлиняющих интервал QT на ЭКГ [55].

Зная фенотип LQTS пациентам должна подбираться индивидуальная стратегия с изменением образа жизни, применением определенных лекарственных препаратов и установкой ИКД для первичной профилактики ВСС [27]. ИКД является методом выбора при эпизодах внезапной смерти в анамнезе, а также при неэффективности консервативной терапии [39].

Бессимптомным носителям мутаций может быть предложен профилактический прием β-адреноблокаторов [39].

Интервенционные и хирургические методы лечения аритмий (высокий риск ВСС, неэффективность консервативной антиаритмической терапии).

Современная профилактика ВСС невозможна без использования интервенционных методов лечения пациентов, особенно с высоким риском развития внезапной смерти. У пациентов, выживших после первого аритмического эпизода, риск развития повторной устойчивой ЖТ или ФЖ очень высок и составляет 19 %, 33 % и 43 % в течение 1, 3 и 5 лет наблюдения соответственно [56].

Международные исследования, определившие показания к постановке ИКД (AVID, CASH, CIDS) данным пациентам, позволили в разы уменьшить их смертность, оказавшись наиболее надежным методом вторичной профилактики ВСС [15]. Полученные результаты положены в основу рекомендаций по профилактике ВСС при терапии ЖТ (ФВЛЖ <35 %, сердечный арест в анамнезе, устойчивая ЖТ, не поддающаяся медикаментозной терапии, ГКМП, ДКМП, АДПЖ, первичный синдром удлиненного QT) [14]. Однако данная проблема требует значительных материальных вложений и часто возможна лишь у выживших после первого сердечного ареста (рисунок 8). При диагностике первичных (часто семейных) каналопатий установка ИКД становится единственно возможной первичной профилактикой, реально спасающей жизни пациентам.

Наконец, современным эффективным методом лечения аритмий является устранение ее патофизиологического субстрата – использование катетерной радиочастотной аблации. Показаниями к ней по данным рандомизированных исследований являются: развитие «электрического шторма» (более 3 разрядов ИКД в течение 24 часов), развитие устойчивой ЖТ, рефрактерной к использованию ААТ [57]. При четком определении механизма re-entry с зоной его вращения становится понятным объем необходимой аблации. Однако часто ЖТ протекают с гемодинамически нестабильной гемодинамикой, что усложняет и удорожает проведение процедуры с использованием систем гемодинамической поддержки во время



Рисунок 8 – Количество имплантаций ИКД в различных странах мира в 2015 году на 1 млн человек (адаптировано из EHRA White Book 2016).

операции и увеличивает ее риски. Многие пациенты, подлежащие абляции, имеют рубцовую ткань после перенесенного ИМ и поиск зон проведения электрического стимула внутри рубца становится основным для определения зоны и эффективности абляции. Это требует картирования субстрата тахикардии с использованием навигационной системы посредством идентификации рубцовой ткани и зон медленного проведения импульса. При абляции источника АДПЖ, ДКМП, рубцовой ткани нижней локализации может потребоваться эндо-эпикардиальный доступ, что увеличивает риски операции [58].

Повторная шоковая терапия у пациентов с ИКД сопряжена с депрессивными состояниями, снижением качества жизни и увеличением летальности [59]. Использование катетерной абляции в таких случаях сопряжено со значительным снижением частоты срабатывания ИКД по сравнению с медикаментозной терапией [60].

Пациенты с установленной или вероятной ИБС, выжившие или имеющие устойчивую ЖТ, особенно с нестабильной гемодинамикой, должны подвергаться реваскуляризации (АКШ ИВ, ЧКВ IC) [61].

Выводы

Подводя итоги обзора, важно определиться с несколькими постулатами.

- Главная цель любой терапии – спасение жизни пациента при экстренной патологии.
- Не существует безопасных лекарств, особенно среди антиаритмиков. Вред и польза антиаритмической терапии индивидуальны.
- Наиболее частыми патофизиологическими проблемами является развитие ранней постдеполяризации с удлинением QT (проаритмогенный эффект ААП), формирование re-entry и патологического автоматизма после перенесенного ИМ. Отмена препаратов, удлиняющих QT, своевременная

References:

[1] *Zdravoohranenie v Rossii. 2017* [Healthcare in Russia] : Stat. Sb. Rosstat. M., 2017, 170 p. (in Russian).

[2] Mazur N.A. *Vnezapnaya serdechnaya smert'. Rekomendacii Evropejskogo kardiologicheskogo obshchestva* [Sudden cardiac death. Recommendations of the European Heart Society]. M. : Medpraktika, 2003, 148 p. (in Russian).

реваскуляризация призваны этиопатогенетически воздействовать на предполагаемый субстрат аритмии.

- ААП II и IV классов условно более эффективны при наджелудочковых, а I и III классов при желудочковых аритмиях.

- Важно стратифицировать риск внезапной сердечной смерти при наличии любого рода аритмии и определиться с оптимальной, эффективной и наиболее безопасной так-

тикой лечения пациента.

- Наиболее важными нозологиями, приводящими к ВСС, является ИБС, в частности перенесенный ИМ, ХСН, ГКМП, ДКМП, АДПЖ, первичные каналопатии и приобретенные синдромы удлиненного QT. Своевременная реваскуляризация приобретает первостепенное значение при острой и хронической ишемии миокарда.
- При наличии структурной патологии сердца и желудочковых аритмий препараты IC класса противопоказаны.
- Наиболее важными клиническими симптомами, определяющими высокую ВСС, является перенесенный сердечный арест в анамнезе, синкопе, особенно кардиального характера, низкая фракция выброса левого желудочка (менее 35 %), гипертрофия левого желудочка. Оценка анамнеза, генетическое секвенирование (первичные каналопатии) позволяют вовремя определить лиц, нуждающихся в имплантации кардиовертера-дефибриллятора.
- Из имеющихся антиаритмических препаратов к первой линии можно отнести β-адреноблокаторы в качестве первичной и вторичной профилактики ВСС. Условно ко второй линии – амиодарон и соталолол под контролем ЭКГ и клинической симптоматики, пропафенон.
- К оптимальной медикаментозной терапии аритмий относятся иАПФ, сартаны, антагонисты минералокортикоидных рецепторов, статины, аспирин.
- Реваскуляризация, катетерная абляция и имплантация кардиовертера-дефибриллятора являются высокоэффективными для первичной и вторичной профилактики ВСС при прямых показаниях либо неэффективности медикаментозной антиаритмической терапии.



- [3] Panidis I.P., Morganroth J. Sudden death in hospitalized patients: cardiac rhythm disturbances detected by ambulatory electrocardiographic monitoring. *J Am Coll Cardiol*, 1983. vol. 2, № 5, pp.798–805.
- [4] Myerburg R.J., Juntilla M.J. Sudden cardiac death caused by coronary heart disease. *Circulation*, 2012, vol. 125, № 8, pp. 1043–5102.
- [5] *Nacional'nye rekomendacii po opredeleniyu riska i profilaktike vnezapnoj serdechnoj smerti* (2 izd.) [National recommendations for risk assessment and prevention of sudden cardiac death (2nd ed.)]. M.: Medpraktika, 2018, 247 p. (in Russian).
- [6] Epstein A.E., Bigger J.T.Jr, Wyse D.G., Romhilt D.W., Reynolds-Haertle R.A., Hallstrom A.P. Events in the Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST): mortality in the entire population enrolled. *J Am Coll Cardiol*, 1991, vol. 18, № 1, pp. 14–19.
- [7] Wellens H.J.J., Brugada P., Zwaan C. Clinical characteristics, prognostic significance and treatment of sustained ventricular tachycardia following acute myocardial infarction. Kulbertus H.E., Wellens H.J.J. eds. *The first year after myocardial infarction*. Futura Publishing Company, Mount Kisco, New York, 1983, pp. 227–237.
- [8] Bayes de Luna A., Coumel P., Leclercq J.F. Ambulatory sudden cardiac death: mechanism of production of fatal arrhythmia on the basis of data from 157 cases. *Am Heart J*, 1989, vol.117, № 1, pp. 151–159.
- [9] O'Callaghan P.A., McGovern B.A. Evolving role of Sotalol in the management of ventricular tachyarrhythmias. *Am J Cardiol*, 1996, vol. 78, Suppl 4A, pp. 54–60.
- [10] Buxton A.E., Calkins H., Callans D.J., DiMarco J.P., Fisher J.D., Greene H.L., Haines D.E., Hayes D.L., Heidenreich P.A., Miller J.M., Poppas A., Prystowsky E.N., Schoenfeld M.H., Zimetbaum P.J., Heidenreich P.A., Goff D.C., Grover F.L., Malenka D.J., Peterson E.D., Radford M.J., Redberg R.F. ACC/AHA/HRS 2006 key data elements and definitions for electrophysiological studies and procedures: a report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Clinical Data Standards. *J Am Coll Cardiol*, 2006, vol. 48, № 11, pp. 2360–2396.
- [11] Zheng Z.J., Croft J.B., Giles W.H., Mensah G.A. Sudden cardiac death in the United States, 1989–1998. *Circulation*, 2001, vol. 104, № 18, pp. 2158–2163.
- [12] Zipes D.P., Camm A.J., Borggrefe M., Buxton A.E., Chaitman B., Fromer M., Gregoratos G., Klein G., Moss A.J., Myerburg R.J. et al. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death – Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee For Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death). *J Am Coll Cardiol*, 2006, vol. 48, № 5, e247–346.
- [13] Zipes D.P., Welens H.J. Sudden cardiac death. *Circulation*. 1998, vol. 98, № 2, pp. 2334–2351.
- [14] Priori S.G., Blomstrom-Lundqvist C. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *Eur Heart J*, 2015, vol. 36, № 41, pp. 2757–2759. doi: 10.1093/eurheartj/ehv445.
- [15] Kuch K.H., Cappato R., Siebels J., Ruppel R. Randomized comparison of antiarrhythmic drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from cardiac arrest. *Circulation*, 2000, vol. 102, № 7, pp. 748–754.
- [16] Maron B.J., Olivetto I., Spirito P., Casey S.A., Bellone P., Gohman T.E., Graham K.J., Burton D.A., Cecchi F. Epidemiology of hypertrophic cardiomyopathy-related death: revisited in a large non-referral-based patient population. *Circulation*, 2000, vol. 102, № 8, pp. 858–864.
- [17] Eisen A., Ruff C.T., Braunwald E., Nordio F., Corbalán R., Dalby A., Dorobantu M., Mercuri M., Lanz H., Rutman H., Wiviott S.D., Antman E.M., Giugliano R.P. Sudden cardiac death in patients with atrial fibrillation: Insights from the ENGAGE A F-TIMI 48 Trial. *J Am Heart Assoc*, 2016, vol. 5, № 7, pii: e003735. doi: 10.1161/JAHA.116.003735.
- [18] Al-Khatib S.M., Stevenson W.G., Ackerman M.J., Bryant W.J., Callans D.J., Curtis A.B., Deal B.J., Dickfeld T., Field M.E., Fonarow G.C., Gillis A.M., Hlatky M.A., Granger C.B., Hammill S.C., Joglar J.A., Kay G.N., Matlock D.D., Myerburg R.J., Page R.L. 2017 AHA/ACC/HRS Guideline for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol*, 2017, pii: S0735. doi: 10.1016/j.jacc.2017.10.054..
- [19] Pal'cev M.A., L.V. Kakturskij, Zajrat'yanc O.V. *Patologicheskaya anatomiya: nacional'noe rukovodstvo* [Pathological anatomy: national leadership]. M., 2011, pp. 175–184. (in Russian).
- [20] Velebit V., Podrid P., Lown B., Cohen B.H., Graboyes T.B. Aggravation and provocation of ventricular arrhythmias by antiarrhythmic drugs. *Circulation*, 1982, vol. 65, № 5, pp. 886–894.
- [21] Bigger, J.T.Jr. Identification of patients at high risk for sudden cardiac death. *Am J Cardiol*, 1984; vol. 54, № 9, 3D–8D.
- [22] Priori S.G., Schwartz P.J., Napolitano C., Bloise R., Ronchetti E., Grillo M., Vicentini A., Spazzolini C., Nastoli J., Bottelli G., Folli R., Cappelletti D. Risk stratification in the long-QT syndrome. *N Engl J Med*, 2003, vol. 348, № 19, pp. 1866–1874.
- [23] Schimpf R., Wolpert C., Bianchi F., Giustetto C., Gaita F, Bauersfeld U., Borggrefe M. Congenital short QT syndrome and implantable cardioverter defibrillator treatment: inherent risk for inappropriate shock delivery. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2003, vol. 14, no 12, pp. 1273–1277.
- [24] Brugada R., Campuzano O., Sarquella-Brugada G., Brugada P., Brugada J., Hong K. *Brugada Syndrome* [electronic resource]. Initial Posting: March 31, 2005; Last Update: November 17, 2016. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1517>.
- [25] Basso C., Corrado D., Marcus F.I., Nava A., Thiene G. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Lancet*, 2009, vol. 373, № 9671, pp. 1289–1300.
- [26] Lombardi R., Marian A.J. Molecular genetics and pathogenesis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: a diseases of cardiac stem cells. *Pediatr Cardiol*, 2011, vol. 32, № 3, pp. 360–365.
- [27] Tester D.J., Ackerman M.J. Genetic testing for potentially lethal, highly treatable inherited cardiomyopathies/channelopathies in clinical practice. *Circulation*, 2011, vol. 123, pp. 1021–1037.
- [28] Kirchhof P., Benussi S., Kotecha D., Ahlsson A., Atar D., Casadei B., Castella M., Diener H.C., Heidbuchel H., Hendricks J., Hindricks G., Manolis A.S., Oldgren J., Popescu B.A., Schotten U., Van Putte B., Vardas P. 2016 ESC guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J*, vol. 37, № 38, pp. 2893–2962. doi: 10.1093/eurheartj/ehw210.
- [29] Ungar A., Del Rosso A., Giada F., Bartoletti A., Furlan R., Quartieri F., Lagi A., Morrione A., Mussi C., Lunati M., De Marchi G., De Santo T., Marchionni N., Brignole M. Early and late outcome of treated patients referred for syncope to emergence department: the EGSYS-2 follow-up study. *Eur Heart J*, 2010, vol. 31, № 16, pp. 2021–2026.
- [30] Colman N., Nahm K., Ganzeboom K.S., Shen W.K., Reitsma J., Linzer M., Wieling W., Kaufmann H. Epidemiology of reflex syncope. *Clin Auton Res*, 2004, vol. 14, Suppl 1, pp. 9–17.
- [31] Olesen R.M., Thomsen P.E., Saermark K., Glikson M., Feldman S., Lewkowicz M., Levitan J. Statistical analysis of the DIAMOND MI study by the multipole method. *Physiol Meas*, 2005, vol. 26, № 5, pp. 591–598.
- [32] Bardy G.H., Lee K.L., Mark D.B., Poole J.E., Packer D.L., Boineau R., Domanski M., Troutman C., Anderson J., Johnson G., McNulty S.E., Clapp-Channing N., Davidson-Ray L.D., Fraulo E.S., Fishbein D.P., Luceri R.M., Ip J.H. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med*, 2005, vol. 352, № 3, pp. 225–237.
- [33] Bokeriya L.A., Bokeriya O.L., Kirtbaya L.N. Serdechnaya nedostatochnost' i vnezapnaya serdechnaya smert' [Heart failure and sudden cardiac death.]. *Annaly aritmologii*, 2009, vol. 6, № pp. 4–20. (in Russian).
- [34] Gorgels A.P., Gijsbergs C., de Vreede-Swagemakers J., Lousberg A., Wellens H.J. Out-of-hospital cardiac arrest – the relevance of heart failure. The Maastrecht Circulatory Arrest Registry. *Eur Heart J*, 2003, vol. 24, № 13, pp. 1204–1209.



- [35] Haider A.W., Larson M.G., Benjamin E.J., Levy D. Increased left ventricular mass and hypertrophy are associated with isolated systolic hypertension. *J Am Coll Cardiol*, 1998, vol. 32, № 5, pp. 1454–1459.
- [36] Shepherd J., Cobbe S.M., Ford I., Isles C.G., Lorimer A.R., MacFarlane P.W., McKillop J.H., Packard C.J. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *N Engl J Med*, 1995, vol. 333, № 20, pp. 1301–1307.
- [37] Wannamethee G., Shaper A.G., Macfarlane P.W., Walker M. Risk factor for sudden cardiac death in middle-aged British men. *Circulation*, 1995, vol. 91, № 6, pp. 1749–1756.
- [38] Dekker J.M., Schouten E.G., Klootwijk P., Pool J., Kromhout D. Association between QT interval and coronary heart disease in middle-aged and elderly men. The Zutphen Study. *Circulation*, 1994, vol. 90, № 2, pp. 779–785.
- [39] Priori S.G., Napolitano C., Schwartz P.J., Grillo M., Bloise R., Ronchetti E., Moncalvo C., Tulipani C., Veia A., Bottelli G., Nastoli J. Association of long QT syndrome loci and cardiac events among patients treated with beta-blockers. *JAMA*, 2004, vol. 292, № 11, pp. 1341–1344.
- [40] Lechat Ph. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomized trial. *Lancet*, 1999, vol. 353, № 9146, pp. 9–13.
- [41] Beta-Bloker Heart Attack Trial Research Group. A randomized trial of propranolol in patients with acute myocardial infarction. I. Mortality results. *JAMA*, 1982, vol. 247, № 12, pp. 1707–1714.
- [42] The MIAMI Trial Research Group. Metoprolol in acute myocardial infarction (MIAMI). A randomized placebo-controlled international trial. *Eur Heart J*, 1985, vol. 6, pp. 199–226.
- [43] Boutitie F., Boissel J.P., Connolly S.J., Camm A.J., Cairns J.A., Julian D.G., Gent M., Janse M.J., Dorian P., Frangin G. Amiodarone interaction with beta-blockers: analysis of the merged EMIAT (European Myocardial Infarct Amiodarone Trial) and CAMIAT (Canadian Amiodarone Myocardial Infarction Trial) databases. The EMIAT and CAMIAT Investigators. *Circulation*, 1999, vol. 99, № 17, pp. 2268–2275.
- [44] Kober L., Torp-Pedersen C., Carlsen J.E., Bagger H., Eliassen P., Lyngborg K., Videbaek J., Cole D.S., Auclert L., Pauly N.C. For the Trandolapril Cardiac Evaluation (TRACE) Study Group. A clinical trial of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor trandolapril in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med*, 1995, vol. 333 № 25, pp. 1670–1676.
- [45] Domanski M.J., Exner D.V., Borkowf C.B., Geller N.L., Rosenberg Y., Pfeffer M.A. Effect of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibition on Sudden Cardiac Death in Patients Following Acute Myocardial Infarction. A Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *J Am Cardiol*, 1999, vol. 33, № 3, pp. 598–604.
- [46] Solomon S.D., Wang D., Finn P., Skali H., Zornoff L., McMurray J.J., Swedberg K., Yusuf S., Granger C.B., Michelson E.L., Pocock S., Pfeffer M.A. Effect of Candesartan on Cause-Specific Mortality in Heart Failure Patients: The Candesartan in Heart Failure Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) program. *Circulation*, 2004, vol. 110, № 15, pp. 2180–2183.
- [47] Pitt B., Remme W., Zannad F. Effectiveness of spironolactone added to an angiotensin-converting enzyme inhibitor and loop diuretic for severe chronic congestive heart failure. *Am J Cardiol*, 1996, vol. 78, № 8, pp. 902–907.
- [48] Mareev V.Yu. et al., eds. *Nacional'nye rekomendacii VNOK i OSSN po diagnostike i lecheniyu hronicheskoy serdechnoy nedostatochnosti (tretij peresmotr)* [National recommendations of GEF and OSSN on the diagnosis and treatment of chronic heart failure (third revision)]. M, 2009. 58p. (in Russian).
- [49] Lazzara R. Antiarrhythmic drugs and torsade de pointes. *Eur Heart J*, 1993, vol. 14, Suppl H, pp. 88–92.
- [50] Greene H.L. The efficacy of Amiodarone in the treatment of ventricular tachycardia or ventricular fibrillation. *Progr Cardiovasc Dis*, 1989, vol. 31, № 5, pp. 319–354.
- [51] Julian D.G., Camm A.J., Frangin G., Janse M.J., Munoz A., Schwartz P.J., Simon P. Randomised trial of effect of amiodarone on mortality in patients with left-ventricular dysfunction after recent myocardial infarction: EMIAT. *Lancet*, 1997, vol. 349, № 9053, pp. 667–674.
- [52] Amiodarone Trials Meta-Analysis Investigators. Effect of prophylactic amiodarone on mortality after acute myocardial and in congestive heart failure: meta-analysis of individual data from 6500 patients in randomized trials. *Lancet*, 1997, vol. 350, № 9089, pp. 1417–1424.
- [53] Gruber L. SCD-HeFT: Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial. [electronic resource]. *Medscape Cardiology*, 2004, April 16. Available at: <https://www.medscape.com/viewarticle/471461>.
- [54] Khositseth A., Tester D.J., Will M.L., Bell C.M., Ackerman M.J. Identification of a common genetic substrate underlying postpartum cardiac events in congenital long QT syndrome. *Heart Rhythm*, 2004, vol. 1, № 1, pp. 60–64.
- [55] Goldenberg I., Moss A.J. Long QT syndrome. *J Am Coll Cardiol*, 2008, vol. 51, № 24, pp. 2291–2300. doi: 10.1016/j.jacc.2008.02.068.
- [56] Herre J.M., Sauve M.J., Malone P., Griffin J.C., Helmy I., Langberg J.J., Goldberg H., Scheinman M.M. Long-term results of amiodarone therapy in patients with recurrent sustained ventricular tachycardia or ventricular fibrillation. *J Am Coll Cardiol*, 1989, vol. 13, pp. 442–449.
- [57] Tan V.N., Yap J., Hsu L.F., Liew R. Catheter ablation of ventricular fibrillation triggers and electrical storm. *Europace*, 2012, vol. 14, no 12, pp. 1687–1695.
- [58] Biase L.Di., Santangeli P., Burkhardt D.J., Bai R., Mohanty P., Carbucicchio C., Dello Russo A., Casella M., Mohanty S., Pump A., Hongo R., Beheiry S., Pelargonio G., Santarelli P., Zucchetti M., Horton R., Sanchez J.E., Elayi C.S., Lakkireddy D., Tondo C., Natale A. Endo-epicardial homogenisation of the scar versus limited substrate ablation for the treatment of electrical storms in patients with ischemic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*, 2012, vol. 60, № 2, pp. 132–141.
- [59] Poole J.E., Johnson G.W., Hellkamp A.S., Anderson J., Callans D.J., Raitt M.H., Reddy R.K., Marchlinski F.E., Yee R., Guarnieri T., Talajic M., Wilber D.J., Fishbein D.P., Packer D.L., Mark D.B., Lee K.L., Bardy G.H. Prognostic importance of defibrillator shocks in patients with heart failure. *N Engl J Med*, 2008, vol. 359, № 10, pp. 1009–1017. doi: 10.1056/NEJMoa071098.
- [60] Tanner H., Hindricks G., Volkmer M., Furniss S., Kühlkamp V., Lacroix D., D.E. Chillou C., Almendral J., Caponi D., Kuck K.H., Kottkamp H. Catheter ablation of recurrent scar-related ventricular tachycardia using electroanatomical mapping and irrigated ablation technology: result of the prospective multicenter EURO-VT-study. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2010, vol. 21, № 1, pp. 47–53.
- [61] Windecker S., Kolh P., Alfonso F., Collet J.P., Cremer J., Falk V., Filippatos G., Hamm C., Head S.J., Jüni P., Kappetein A.P., Kastrati A., Knuuti J., Landmesser U., Laufer G., Neumann F.J., Richter D.J., Schaefer P., Sousa Uva M., Stefanini G.G., Taggart D.P., Torracca L., Valgimigli M., Wijns W., Witkowski A. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J*, 2014, vol. 35, № 37, pp. 2541–2619. doi: 10.1093/eurheartj/ehu278.

Поступила 15.06.2018