

УДК 001.818:616.12-008.318-036.886

## МЕДИКАМЕНТОЗНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ВНЕЗАПНОЙ СЕРДЕЧНОЙ СМЕРТИ

*Тип статьи: обзор*

*О.Л. Бокерия, д. м. н., профессор, г. н. с.; К.А. Калысов\*, м. н. с.*

ФГБУ «Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева»  
(директор – академик РАН и РАМН Л.А. Бокерия) РАМН, Москва, Российская Федерация

---

*Имплантация кардиовертера-дефибриллятора (ИКД) является эффективной терапией для первичной и вторичной профилактики внезапной аритмической смерти. Имплантация ИКД для первичной профилактики в основном выполняется у пациентов с высоким риском развития устойчивой желудочковой тахикардии (ЖТ) или фибрилляции желудочков (ФЖ). Однако большинство случаев внезапной аритмической смерти происходит вне группы высокого риска. Первичная профилактика внезапной смерти у пациентов с промежуточным или низким риском основана на использовании фармакологических средств и изменении образа жизни. Медикаментозная терапия проводится с целью модификации факторов, способствующих инициации и поддержанию желудочковых тахиаритмий. К таким факторам относятся изменения вегетативной нервной системы, нарушения обмена веществ, ишемия миокарда, нарушения электролитного баланса, острая перегрузка объемом и/или давлением желудочков, нарушения функций ионных каналов и проаритмическое действие сердечных и несердечных препаратов. Некроз клеток миокарда от ишемии, токсинов, инфекционных агентов или хронической перегрузки давлением/объемом приводит к формированию рубцов, изменению геометрии камер, электрическому и анатомическому ремоделированию сердца. Фармакологическая терапия, проводимая для предотвращения внезапной смерти, в первую очередь основана на препаратах, которые непосредственно влияют на ионные каналы мембран. Медикаментозная терапия для*

---

\* Калысов Курбанбек Абдишукурович, м. н. с.  
Тел.: 8 (926) 053-96-36, e-mail: kubaro@me.com

Почтовый адрес: 121552, Москва, Рублевское шоссе, д. 135, НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН, лаборатория ЭФИ и РХМЛА.

предотвращения повреждения миокарда (аспирин, ингибиторы гидроксиметилглутарил-КоА-редуктазы, бета-блокаторы), ослабления вредного воздействия повышенного тонуса симпатической нервной системы (бета-блокаторы) и благоприятного изменения проаритмического анатомического и электрофизиологического ремоделирования, что происходит вследствие повреждения миокарда (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы рецепторов ангиотензина, бета-блокаторы), имеет доказательную базу.

Препараты, назначаемые для предотвращения внезапной смерти, должны благоприятно изменять происшедшие электрофизиологические изменения, которые иницируют и поддерживают ЖТ/ФЖ, и не должны иметь проаритмический эффект. Несмотря на то что ЖТ и ФЖ являются наиболее распространенными нарушениями ритма, приводящими к внезапной сердечной смерти, брадикардии тоже являются причиной смерти определенного числа больных. В данной статье будут рассмотрены препараты, которые помогают предотвратить внезапную сердечную смерть, и препараты, которые могут привести к внезапной смерти, вызывая ЖТ/ФЖ или брадикардию.

**Ключевые слова:** внезапная смерть, фармакология внезапной сердечной смерти.

*Implantation of cardioverter-defibrillator (ICD) is considered to be an effective treatment for primary and secondary prevention of sudden arrhythmic death. ICD implantation for primary prevention is limited to patients with a high risk of sustained ventricular tachycardia or ventricular fibrillation. However, most cases of sudden arrhythmic death occur in non-high risk group patients. Primary prevention of sudden death for patients at intermediate or low risk based on the use of pharmacological therapy and lifestyle modifications. Drug therapy is administered in order to modify factors contributing to initiation and / or maintenance of ventricular tachyarrhythmias. These are changes in the autonomic nervous system, metabolic disorders, myocardial ischemia, electrolyte abnormalities, acute volume and pressure overload of the ventricles, disorders of ion channels and proarrhythmic action of cardiac and non-cardiac drugs. Necrosis of myocardial cells due to ischemia, toxins, infectious agents, or chronic pressure/volume overload leads to scar formation, alterations in chamber geometry, and electrical and anatomical remodeling. Pharmacological therapy for prevention of sudden death is focused initially on drugs that directly affect the membrane ion channels. Drug therapy for the prevention of myocardial damage (aspirin, hydroxymethylglutarate CoA reductase inhibitors, beta-blockers), reducing the harmful effects of increased tone of sympathetic nervous system (beta-blockers), and a favorable change in proarrhythmic anatomical and electrophysiological remodeling that occurs due to myocardial damage (angiotensin converting enzyme inhibitors, angiotensin receptor blockers, beta-blockers) has evidence.*

*Medications prescribed for the prevention of sudden death are able to favorably alter the electrophysiological derangements that lead to VT/VF and should not have proarrhythmic effects. Despite the fact that VT / VF is the most common cardiac arrhythmia leading to sudden cardiac death, bradycardia is also cause of death in some cases. In this article authors will focus on drugs, which help prevent sudden cardiac death, and drugs that can lead to sudden death, causing VT/VF or bradycardia.*

**Key words:** sudden cardiac death; pharmacology of sudden cardiac death.

## Введение

Согласно определению, приведенному R.J. Meyerburg et al., «внезапная сердечная смерть (ВСС) является ненасильственной смертью, обусловленной заболеваниями сердца, манифестирующей внезапной потерей сознания в течение одного часа от начала острых симптомов. При этом предшествующее заболевание сердца может быть известно или неизвестно, но смерть всегда неожиданна» [1].

Механизм смерти при ВСС, аритмический или неаритмический, является одним из главных вопросов, так как для выбора тактики предотвращения летального исхода важно знать ответ на данный вопрос. В исследовании С.М. Albert et al. был проведен анализ 570 случаев ВСС у женщин [2]. Выяснилось, что в 88 % документированных случаев ВСС, произошедших в течение периода менее одного часа от начала острых симптомов, смерть наступила вследствие аритмии, и наоборот, смерть, наступившая в течение более одного часа, в 88 % случаев не была связана с аритмией.

L.E. Hinkle, Jr., и H.T. Thaler провели анализ 142 случаев смерти у 743 наблюдаемых мужчин в возрасте 50–65 лет. Длительность наблюдения составила от 5 до 10 лет. Проведенный авторами анализ был основан на оценке состояния кровообращения непосредственно перед смертью. Авторы пришли к выводу, что если клиника терминального состояния длилась до одного часа, то смерть протекала по аритмическому механизму (93 % случаев). В 90 % случаев смертей, обусловленных кардиальной патологией, непосредственной причиной остановки кровообращения была аритмия [3].

Таким образом, имплантация кардиовертера-дефибриллятора (КВДФ) является эффективной терапией для первичной и вторичной профилактики внезапной аритмической смерти. Имплантация КВДФ для первичной профилактики показана пациентам с высоким риском развития устойчивой желудочковой тахикардии (ЖТ) или фибрилляции желудочков (ФЖ) [4, 5].

В настоящее время сбор анамнестических и объективных клинических данных (фракция

выброса левого желудочка, наличие инфаркта миокарда) направлен на выявление пациентов с высоким риском внезапной аритмической смерти. К сожалению, большинство случаев внезапной аритмической смерти происходит не в группе высокого риска. Первичная профилактика ВСС у пациентов с промежуточным или низким риском основана на использовании фармакологических вмешательств и изменении образа жизни [6].

Фармакологическая терапия проводится с целью изменения таких состояний, которые инициируют и/или поддерживают ЖТ/ФЖ [7]. Такие состояния могут являться следствием электрофизиологических расстройств миокарда. Факторы, способствующие индукции, поддержке ЖТ/ФЖ, включают: изменения вегетативной нервной системы, нарушения обмена веществ, ишемию миокарда, нарушения электролитного баланса, острую перегрузку объемом и/или давлением желудочков, нарушение функций ионных каналов и проаритмическое действие сердечных и несердечных препаратов. Некроз клеток миокарда от ишемии, токсины, инфекционные агенты или хроническая перегрузка давлением/объемом приводят к формированию рубцов, изменению геометрии камер, электрическому и анатомическому ремоделированию сердца [8–10].

Фармакологическая терапия, проводимая для предотвращения ВСС, базируется в первую очередь на препаратах, которые непосредственно влияют на ионные каналы мембран. Однако побочное действие, проаритмический эффект и низкая эффективность ограничивают использование имеющихся блокаторов натриевых и калиевых каналов для первичной и вторичной профилактики ЖТ/ФЖ. По всей видимости, направление медикаментозной терапии на предотвращение повреждения миокарда (аспирин, ингибиторы гидроксиметилглутарил-КоА-редуктазы, бета-блокаторы), ослабление вредного воздействия повышенного тонуса симпатической нервной системы (бета-блокаторы) и благоприятное изменение проаритмического анатомического и электрофизиологического ремоделирования, которое происходит вследствие повреждения миокарда (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы рецепторов ангиотензина, бета-блокаторы), является предпочтительным.

Препараты, назначаемые для предотвращения ВСС, должны благоприятно влиять на име-

ющиеся изменения, инициирующие и поддерживающие ЖТ/ФЖ, и не должны оказывать проаритмический эффект. Достижение последнего является сложной задачей: достаточно трудно идентифицировать пациентов с риском развития данного осложнения.

Наиболее распространенным нарушением ритма, приводящим к внезапной сердечной смерти, являются ЖТ и ФЖ, однако брадикардии тоже являются причиной ВСС. В данной статье будут рассмотрены препараты, которые помогают предотвратить ВСС, и препараты, которые могут привести к ВСС, вызывая ЖТ/ФЖ или брадикардию.

### **Внезапная сердечная смерть и ишемическая болезнь сердца**

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) является наиболее распространенной причиной структурных заболеваний сердца. Причиной 75–80 % случаев ВСС является ИБС. Электрофизиологические изменения, приводящие к ВСС, могут возникнуть: 1) во время острой ишемии при отсутствии инфаркта миокарда; 2) на ранних стадиях повреждения миокарда, ведущего к инфаркту; 3) в процессе образования рубцов после перенесенного инфаркта миокарда. На основании большинства клинических наблюдений можно сделать вывод, что снижение функции левого желудочка на сегодняшний день является важнейшим предиктором развития ВСС [11, 12].

### **Амиодарон (кордарон)**

Особого внимания заслуживает препарат III класса амиодарон (кордарон) [13]. Эффективность амиодарона при вторичной профилактике ВСС у пациентов, страдающих хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и перенесших инфаркт миокарда, достаточно широко изучена, в том числе в крупных многоцентровых исследованиях, включавших более 1 тыс. (EMIAT, CAMIAT, GEMICA) и более 500 пациентов (CHF-STAT, GESICA). Результаты крупных исследований обобщены в метаанализе Amiodarone Trials Meta Analysis (АТМА), объединившим 13 исследований с общим числом включенных в исследование пациентов свыше 6,5 тыс. В АТМА было продемонстрировано, что длительное применение амиодарона (от полугода до 2,5 года) сопровождается снижением частоты аритмической внезапной смерти (29 %;  $p=0,0003$ ) и общей летальности (13 %;  $p=0,03$ ). Поскольку риск ВСС значительно больше

у больных с ХСН (в 2,5 раза) по сравнению с постинфарктными пациентами с сохраненной ФВ ЛЖ, это свидетельствует о значительно большем числе случаев предотвращенной внезапной сердечной смерти в подгруппе лиц с ХСН [14–16].

В исследовании CASCADE установлено преимущество амиодарона по сравнению с терапией обычными блокаторами натриевых каналов. Результаты рандомизированного исследования вторичной профилактики ВСС – Antiarrhythmics vs Implantable Defibrillators (AVID) – показали, что выживаемость при КВДФ-терапии выше по сравнению с таковой при терапии амиодароном. Однако анализ подгруппы пациентов с фракцией выброса левого желудочка менее 35 % не смог выявить превосходство КВДФ. У пациентов с КВДФ амиодарон и другие антиаритмические препараты могут быть назначены для уменьшения количества проводимых разрядов КВДФ [17, 18].

### Бета-блокаторы

Было доказано благоприятное влияние бета-блокаторов на частоту повторных ишемических событий и инфарктов миокарда [19]. Бета-блокаторы также являются ключевыми препаратами при лечении больных с застойной сердечной недостаточностью даже при наличии тяжелой систолической дисфункции ЛЖ. В исследовании MERIT-HF было показано снижение числа случаев внезапной смерти на 41 % у пациентов с ХСН II–IV ФК по NYHA. Принято считать, что снижение общей летальности на фоне приема бета-блокаторов частично связано со снижением числа случаев внезапной смерти [20].

### Аспирин

Преимущество аспирина в снижении агрегации тромбоцитов при ИБС хорошо известно. Прием аспирина во время острой фазы и для лечения инфаркта миокарда снижает частоту повторных инфарктов и летальность. Данных о влиянии аспирина на внезапную аритмическую смерть не имеется. Большинство случаев внезапной смерти все еще происходят в начале ишемических событий, и вполне вероятно, что аспирин уменьшает число случаев внезапной смерти путем предотвращения ишемии миокарда и повторных инфарктов. Аспирин также является эффективным при первичной профилактике инфаркта миокарда, но снижение летальности не было показано [21].

## Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) стали основой терапии пациентов со снижением функции левого желудочка. На данный момент доказана эффективность ингибиторов АПФ для профилактики повторного инфаркта и снижения общей смертности. Ингибиторы АПФ также предотвращают прогрессирование дисфункции желудочков и способствуют стабилизации влияния вегетативной нервной системы [23, 24]. В совокупности все вышеперечисленные благотворные эффекты приводят к уменьшению частоты внезапной смерти, а также общей смертности. В соответствии с результатами метаанализа 15 исследований о влиянии ингибиторов АПФ на ВСС, включавших пациентов, перенесших инфаркт миокарда, предполагается, что сокращение случаев ВСС является важным компонентом снижения общей смертности [9].

### Блокаторы рецепторов ангиотензина

Блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА) не имеют антикиназную активность, которая свойственна ингибиторам АПФ. Клинически значимый побочный эффект ингибиторов АПФ, связанный с хроническим кашлем, наблюдается у почти 10 % пациентов. Таким образом, БРА назначаются в тех случаях, когда имеются противопоказания к приему ингибиторов АПФ. Кроме того, блокаторы рецепторов ангиотензина II могут быть использованы в комбинации с ингибиторами АПФ. Результаты исследования SCHARM выявили сходную эффективность БРА и ИАПФ. Ретроспективный анализ основных исследований показал, что БРА также способствуют сокращению риска внезапной смерти, причем механизмы, предотвращающие внезапную смерть, вероятно, связаны с замедлением или обратным ходом процессов, которые формируют субстрат для индукции и поддержки ЖТ/ФЖ, а не с прямым антиаритмическим эффектом [9, 25].

### Антагонисты альдостерона

Альдостерон играет важную роль в патогенезе застойной сердечной недостаточности. Данные, полученные из рандомизированных плацебоконтролируемых исследований, показали, что спиронолактон снижает общую смертность и смертность от сердечно-сосудистых событий, приводит к снижению частоты госпитализаций



по поводу сердечной недостаточности, улучшению симптоматики, а также снижению числа случаев внезапной смерти [26]. Эплеренон – это новый селективный антагонист рецепторов альдостерона. В плацебоконтролируемом рандомизированном исследовании пациентов с сердечной недостаточностью, перенесших инфаркт миокарда, общая смертность и смертность от сердечно-сосудистых причин в группе эплеренона была ниже, чем в группе спиронолактона. Внезапная сердечная смерть была вторичной конечной точкой в обеих группах (спиронолактон и эплеренон). Предполагается, что механизм действия антагонистов альдостерона в предотвращении ВСС заключается во влиянии на ремоделирование желудочков за счет увеличения содержания внеклеточного калия [26–28].

### **Ингибиторы гидроксиметилглутарил-КоА-редуктазы**

Существует немало доказательств того, что ингибиторы гидроксиметилглутарил-КоА-редуктазы (ГМГ-КоА-редуктазы), или статины, приводят к снижению уровня сывороточных ЛПНП, предотвращают и/или замедляют развитие атеросклероза, развитие острых коронарных синдромов и приводят к снижению сердечно-сосудистой смертности. Внезапная сердечная смерть редко была конечной точкой в многочисленных исследованиях ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, однако большинство случаев ВСС связаны с разрывом бляшки и инфарктом миокарда. Таким образом, вполне вероятно, что статины снижают риск ВСС в основном за счет предотвращения острых коронарных синдромов и острого инфаркта миокарда [24, 28].

### **Омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты**

Полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК), содержащиеся в рыбе и рыбьем жире, снижают сердечно-сосудистую смертность от всех причин, а также частоту ВСС [29]. Такой благоприятный эффект происходит в начале курса лечения. Механизм их действия может быть результатом прямого антиаритмического эффекта. В экспериментальной модели внезапной аритмической смерти непосредственное введение ПНЖК предотвращало возникновение желудочковых аритмий и внезапной смерти при острой окклюзии коронарной артерии [30]. Некоторые данные свидетельствуют о том, что ПНЖК воздействуют на кальциевые каналы, натриевые каналы и/или  $Ca^{++}$  АТФазы саркоплазматического ретикулула (SERCA2A). Было высказано предположение, что сами молекулярные механизмы дислипидемии являются аритмогенными, и фармакологическая терапия, направленная на липидные протромботические и провоспалительные факторы, должна быть одним из основных пунктов фармакологических точек воздействия. В дополнение к ингибиторам ГМГ-КоА-редуктазы к таким препаратам в будущем могут быть отнесены антагонисты лейкотриеновых рецепторов, ингибиторы изофермента циклооксигеназы, антагонисты фактора агрегации тромбоцитов и антагонисты цитокинов [31].

### **Наследственные аритмогенные кардиомиопатии**

Есть по крайней мере три вида генетически детерминированных заболеваний, которые предрасполагают к структурным нарушениям сердечной деятельности и внезапной смерти: семейная гипертрофическая кардиомиопатия, аритмогенная дисплазия правого желудочка и болезнь Фабри.

#### ***Семейная гипертрофическая кардиомиопатия***

У пациентов с семейной гипертрофической кардиомиопатией (СГКМП) внезапная смерть наступает, как правило, вследствие полиморфной ЖТ и/или ФЖ. Бета-блокаторы и блокаторы кальциевых каналов могут быть эффективными препаратами для уменьшения симптоматики, связанной с обструкцией ЛЖ. Существует экспертное мнение, что эти препараты могут снизить риск желудочковых аритмий. Антиаритмический эффект бета-блокаторов подтверждается тем фактом, что желудочковые аритмии у пациентов с СГКМП в экспериментальных моделях, как правило, вызваны катехоламинергической стимуляцией. Кордарон имеет некоторую эффективность, но механизм его действия для профилактики аритмии при СГКМП неясен [32].

#### ***Аритмогенная дисплазия правого желудочка***

Аритмогенная дисплазия правого желудочка (АДПЖ) обычно проявляется в виде ЖТ с генезом из правого желудочка. Эффективная катетерная абляция желудочковой тахикардии при АДПЖ возможна, но с течением времени естественное развитие болезни создает новые аритмогенные субстраты. Бета-блокаторы могут ослабить симпатическую стимуляцию миокарда правого желудочка, который, как полагают, вносит свой вклад в инициацию желудочковых тахикардий и, воз-

можно, в прогрессирование заболевания [33, 34]. Использовали также соталол, и было показано, что он может быть полезен некоторым пациентам, хотя остается неясным, связано это с бета-блокирующим эффектом или же с продлением потенциала действия. Амiodарон также является относительно эффективным. У некоторых пациентов с АДПЖ эффективным является сочетание медикаментозного лечения и катетерной аблации.

Дифференциальная диагностика АДПЖ с доброкачественной формой ЖТ из области выводного отдела ПЖ или ЛЖ очень важна. Пациенты с ЖТ из области выводного отдела ПЖ или ЛЖ обычно страдают от рецидивирующих мономорфных ЖТ, индуцированных физической или катехоламиновой нагрузкой. Структурно сердце у них нормальное, и прогноз благоприятный. Исходя из симптоматики проводится лечение, которое может состоять из приема антиаритмических препаратов (бета-блокаторы, соталол или верапамил) или катетерной аблации [34, 35].

### **Болезнь Фабри**

Болезнь Фабри связана с унаследованным отсутствием альфа-галактозидазы и приводит к накоплению амилоида в почках, на лице и в миокарде. Сочетание почечной дисфункции, красной папулезной сыпи на лице и гипертрофии левого желудочка в виде узора «соли и перца» на эхокардиограмме должно вызывать подозрение на наличие болезни Фабри. Болезнь может быть ошибочно расценена как гипертрофическая кардиомиопатия. Внезапная смерть может наступить вследствие брадикардии в результате прогрессирования блока проводимости, дисфункции синусного узла или ЖТ в связи с образованием анатомического субстрата риентри. В отличие от других наследственных аритмогенных заболеваний существует специфическое лечение болезни Фабри – замещение альфа-галактозидазы. На фоне лечения может вернуться проводимость, однако нет данных о влиянии такого лечения на аритмии [36].

### **Наследственные аритмогенные заболевания (ионные каналопатии)**

Были определены несколько синдромов, которые происходят в структурно нормальном сердце и могут привести к потенциально смертельной желудочковой аритмии и ВСС.

#### **Синдром удлиненного интервала Q–T**

Врожденное удлинение интервала Q–T (long-Q–T syndrome – LQTS) – синдром, который

предрасполагает к возникновению torsades de pointes, был подробно описан в медицинской литературе. Интервал Q–T тесно связан с длительностью потенциала действия желудочков. Длительность потенциала действия определяется деятельностью нескольких вольтаж-зависимых (voltage-gated) и лиганд-зависимых (ligand-gated) ионных каналов сарколеммы, а также некоторых ионных переносчиков. LQTS связан с генетическими дефектами калиевых или натриевых каналов. Существуют по крайней мере семь различных дефектов генов, вызывающих удлинение интервала Q–T (LQT1–LQT7). Бета-блокаторы являются терапией первой линии при бессимптомной форме синдрома и у некоторых пациентов с симптомами LQTS. К сожалению, фармакологическая профилактика ВСС является несовершенной, и одни генотипы (LQT1 и LQT2) лучше защищены, чем другие (LQT3). Некоторые пациенты нуждаются в более агрессивных методах лечения, включая частую стимуляцию предсердий или имплантацию КВДФ, которая рекомендуется пациентам с LQTS и высоким риском внезапной смерти [37, 38].

Есть некоторые клинические данные, которые позволяют предположить, что лекарственная терапия при LQTS может быть основана на наличии у пациента генетического дефекта (например мутации калиевых или натриевых каналов). Блокаторы натриевых каналов флекаинид или мексилетин могут быть полезны при LQT3-синдроме, который вызван мутацией натриевых каналов с повышением позднего входящего тока. Кроме того, был предложен в качестве возможной терапии при LQT2 прием калия перорально, так как повышение внеклеточного уровня калия подавляет влияние мутированного тока  $I_{Kr}$  на интервал Q–T, возможно, еще и потому, что аритмии более вероятно возникают на фоне низкого уровня внеклеточного калия. Окончательные данные о генотипспецифическом лечении недостаточны [38, 39].

### **Синдром Бругада**

Электрокардиографическими проявлениями синдрома Бругада являются «сводчатая» и «седловидная» формы элевации сегмента ST в правых грудных отведениях ЭКГ ( $V_1$ – $V_3$ ) и предрасположенность к желудочковым аритмиям и внезапной смерти. У некоторых больных (10–15 %) синдром Бругада связан с мутаций в гене *SCN5A*, который кодирует натриевые каналы, – в том же гене, что связан с LQT3. При синдроме Бругада

блокаторы натриевых каналов (флекаинид, пропафенон или аймалин) противопоказаны, потому что они скрывают фенотип ЭКГ и увеличивают риск желудочковых аритмий [40]. Бета-блокаторы при синдроме Бругада могут провоцировать, а не уменьшать частоту возникновения желудочковых аритмий. Хинидин, тедисамил и цилостазол (ингибитор фосфодиэстеразы III), все препараты-ингибиторы быстрых выносящих калиевых каналов  $I_{to}$  были предложены в качестве возможной терапии синдрома Бругада. Данных о безопасности и эффективности для выработки рекомендаций по этим ген- или каналспецифическим агентам недостаточно. Имплантация КВДФ является единственным эффективным лечением для предотвращения ВСС у пациентов высокого риска [41,42].

### **Синдром укороченного интервала Q–T**

Укорочение интервала Q–T является семейным синдромом, характеризующимся коротким интервалом Q–T (корригированный интервал  $Q-T < 330$  мс), частым сердцебиением, обмороками, укорочением предсердного и желудочкового рефрактерных периодов, фибрилляцией предсердий и индуцибельностью фибрилляции желудочков. Внезапная сердечная смерть встречается у молодых и здоровых людей. Данные о фармакологической терапии ограничены. Согласно данным исследования небольшой группы пациентов, хинидин увеличивает интервал Q–T, удлиняет рефрактерный период желудочков и делает фибрилляцию желудочков неиндуцибельной [43].

### **Катехоламинергическая полиморфная желудочковая тахикардия**

Данная ЖТ возникает у пациентов со структурно нормальным сердцем, характеризуется двусторонней или полиморфной ЖТ, индуцируемой напряжением, стрессом или введением катехоламинов, часто наследуется по аутосомно-доминантному типу и ассоциируется с дефектом рианодиновых рецепторов, которые опосредованы выбросом кальция из саркоплазматического ретикулула. Дефект в гене, кодирующем кальсеквестрин, может привести к аналогичным синдромам. Бета-блокаторы обеспечивают неполную защиту от устойчивой желудочковой аритмии и используются в качестве дополнения к имплантации КВДФ [44].

Дальнейшее изучение некоторых из этих синдромов приведет к выявлению новых терапевти-

ческих мишеней. Регуляция уровня клеточного кальция является одним из конкретных аспектов физиологии клетки миокарда, что, возможно, заслуживает постоянного внимания. Наиболее распространенный механизм устойчивой аритмии риентри может быть инициирован экстрасистолами, которые происходят после деполяризации или же вызваны избыточным количеством внутриклеточного кальция. Подобно тому, как традиционные антиаритмические препараты были разработаны с целью влияния на конкретные ионные каналы сарколеммы, будущие разработки лекарственных препаратов могут быть направлены на мишени внутриклеточного поглощения и освобождения кальция.

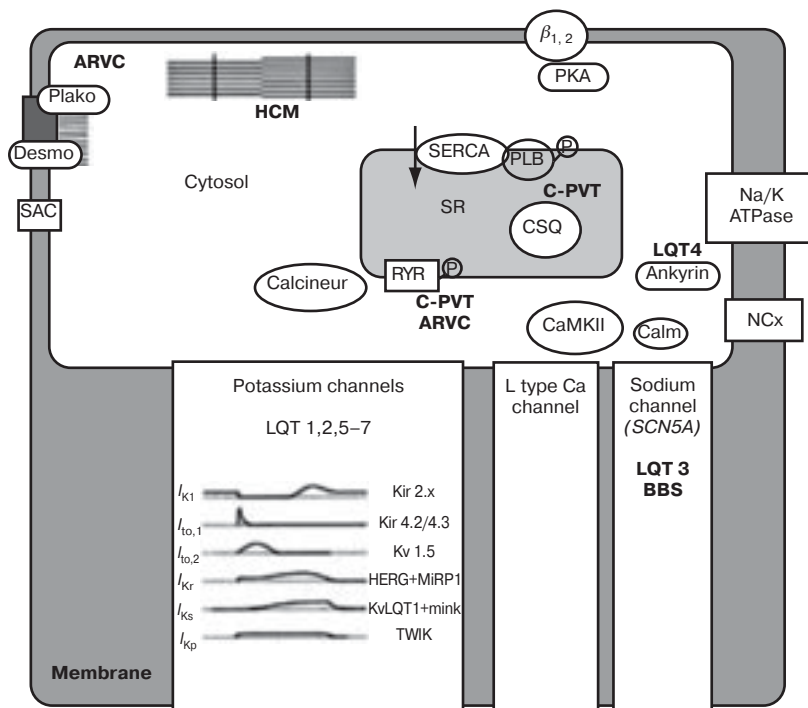
## **Лекарственно-индуцированные тахикардия и фибрилляция желудочков**

### **Лекарственно-индуцированная тахикардия *torsades de pointes***

Термин «torsades de pointes» первоначально был предназначен для описания конкретного комплекса QRS на ЭКГ. Но этот термин в настоящее время обычно используется для описания полиморфной ЖТ, связанной с удлинением интервала Q–T. Лекарственно-индуцированная тахикардия torsades de pointes, скорее всего, является пациентспецифическим феноменом, который зависит от факторов окружающей среды и генетических факторов.

В литературе имеются сообщения о связи между медикаментозной тахикардией torsades de pointes и минимальной формой синдрома SQTS. Минимальные формы других генетически детерминированных аритмогенных заболеваний, скорее всего, также вносят свой вклад в медикаментозную проаритмию (см. рисунок). Гипертрофия сердца является клиническим состоянием, удлиняющим интервал Q–T и предрасполагающим к внезапной аритмической смерти, и встречается у многих пациентов, страдающих медикаментозной тахикардией torsades de pointes. Любая комбинация таких факторов дополнительно уменьшает количество потоков реполяризации, доступных в миокарде («резерв реполяризации»), и тем самым продлевает потенциал действия и интервал Q–T [45].

Список лекарств, которые предрасполагают к такому риску, постоянно расширяется и включает в себя антибиотики, антипсихотические, антигистаминные препараты и т. д. [46]. Знание клинических параметров, позволяющих выяв-



Молекулярные механизмы внезапной аритмической смерти [52]:

ARVC – аритмогенная дисплазия ПЖ; HCM – гипертрофическая кардиомиопатия; C-PVT – катехоламинергическая полиморфная желудочковая тахикардия; LQT – синдром удлиненного интервала  $Q-T$ ; BBS – синдром Бругада; SR – саркоплазматический ретикулум; SAC – канал, активированный натяжением; Calm – кальмодулин; CaMKII – кальмодулинзависимая киназа II; NCx – переносчик натрия и кальция; PKA – протеинкиназы; RYR – рианодиновые рецепторы; CSQ – кальсеквестрин

лять пациентов с повышенным риском развития медикаментозной тахикардии torsades de pointes (женский пол, удлинение интервала  $Q-T$ , гипертрофия левого желудочка, брадикардия и/или гипокалиемия), и лекарств, провоцирующих такие аритмии, может помочь в предотвращении появления лекарственно-индуцированной проаритмии.

#### Механизм медикаментозной тахикардии torsades de pointes

Почти все препараты, которые связаны с медикаментозной проаритмией, тормозят быстрый компонент калиевого тока задержанного выпрямления ( $I_{Kr}$ ), хотя конкретные механизмы влияния этого тока на медикаментозную проаритмию до сих пор полностью не изучены. Имеющиеся экспериментальные и клинические данные свидетельствуют о том, что удлинение потенциала действия в сочетании с другими факторами, такими как брадикардия, гипокалиемия и повышение уровня внутриклеточного кальция, вызывают раннюю постдеполяризацию в течение длительной фазы реполяризации потенциала действия. Эта постдеполяризация приводит к триггерной активности, что, в свою очередь, приводит к функциональному риентри. Образование функционального риентри считается возможным благодаря региональной (например трансмуральной) и временной вариации в продолжительности потенциала действия и рефрактерности. Сочетание постдеполяризации

(триггера torsades de pointes) и субстрата для функционального риентри (т. е. местного блока проводимости из-за неоднородности реполяризации) могут инициировать и поддерживать torsades de pointes (см. рисунок) [47].

#### Удлинение интервала $Q-T$

Как и в случае изменения интервала  $Q-T$  при врожденном LQTS, медикаментозное удлинение интервала  $Q-T$  является чувствительным, но не специфическим маркером индукции torsades de pointes. Существует доказательство того, что блокада быстрого компонента калиевого тока задержанного выпрямления ( $I_{Kr}$ ) является необходимым компонентом для индукции torsades de pointes. Пациенты, которые страдали от медикаментозной тахикардии torsades de pointes, показали супернормальное удлинение интервала  $Q-T$  в ответ на прием блокатора  $I_{Kr}$  соталола. Лекарственно-индуцированное удлинение интервала  $Q-T$  часто встречается без torsades de pointes [48].

#### Другие факторы

Имеется ряд других факторов, увеличивающих риск возникновения torsades de pointes. Одни из них определяются генетически, например женский пол или субклинические формы LQTS [49]. Другие являются приобретенными, частично обратимыми структурными изменениями, например гипертрофия ЛЖ, которая, как известно, удлиняет потенциал действия желудочков.



Кроме того, существуют преходящие факторы, такие как гипокалиемия, которая может быть лекарственной или пищевой по происхождению.

### Антиаритмические средства у больных со сниженной фракцией выброса ЛЖ

Блокаторы натриевых каналов эффективно подавляют желудочковую и предсердную эктопическую активность. Однако исследование CAST показало, что эти соединения увеличивают летальность при наличии инфаркта миокарда и снижении функции ЛЖ [50]. Аналогичное увеличение летальности было обнаружено при приеме соталола в исследовании Survival With Oral D-Sotalol (SWORD) [51]. Таким образом, использование данных препаратов может быть полезно при лечении пациентов с фибрилляцией предсердий и должно быть ограничено при наличии ИБС и снижении фракции выброса ЛЖ.

### Предотвращение внезапной смерти вследствие брадиаритмий

Самым эффективным лечением для предотвращения внезапной смерти, связанной с брадиаритмиями, является имплантация постоянного электрокардиостимулятора. Препараты для увеличения частоты сердечных сокращений могут быть использованы эпизодически, например в клинических ситуациях, когда кардиостимуляция временно не представляется возможной. В таких ситуациях агонисты бета-адренорецепторов, такие как орципреналин и/или парасимпатолитики, например атропин, могут увеличить частоту сердечных сокращений и предотвратить недостаточность кровообращения, как правило, до тех пор, пока пациенту не установят кардиостимулятор. Окончательные данные о безопасности этой формы лечения не получены.

### Внезапная смерть в результате медикаментозной брадиаритмии

Различные сердечные препараты могут вызывать брадикардию и блокаду атриовентрикулярного узла (АВУ). Наиболее известными группами таких препаратов являются бета-блокаторы, дигиталис и антагонисты кальциевых каналов. Большинство антиаритмических средств, особенно блокаторы натриевых каналов, амиодарон и блокаторы калиевых каналов, также могут спровоцировать глубокую брадикардию, а иногда (в основном ниже уровня Писа) — АВУ-блокаду, особенно в структурно измененном сердце. Лекарственно-индуцированная

брадикардия и/или блокада АВУ обычно поддается лечению отменой препарата или уменьшением его дозы.

В экстренных случаях применение специфических антидотов или экстракорпоральных методов фильтрации, например ультрафильтрации или плазмафереза, могут быть полезны для ускорения выведения препарата.

### Заключение

Несмотря на современные достижения в фармакоиндустрии применение вышеперечисленных лекарственных препаратов не может предупредить возникновение жизнеугрожающих желудочковых аритмий. Таким образом, достижение этой цели возможно в перспективе, а в данное время имплантация кардиовертера-дефибриллятора остается единственно доказанной эффективной терапией ВСС.

### Конфликт интересов

Конфликт интересов не заявляется.

### Библиографический список

1. Meyerburg R.J., Kessler K.M., Castellanos A. Sudden cardiac death. Structure, function, and time-dependence of risk. *Circulation*. 1992; 85 (Suppl. 1): I2–10.
2. Albert C.M., Chae C.U., Grodstein F., Rose L.M. et al. Prospective study of sudden cardiac death among women in the United States. *Circulation*. 2003; 107 (16): 2096–101.
3. Hinkle L.E., Jr., Thaler H.T. Clinical classification of cardiac deaths. *Circulation*. 1982; 65 (3): 457–64.
4. Kiselev A.R., Gridnev V.I., Prokhorov M.D. et al. Evaluation of 5-year risk of cardiovascular events in patients after acute myocardial infarction using synchronization of 0.1-Hz rhythms in cardiovascular system. *Ann. Noninvas. Electrocardiol*. 2012; 17 (3): 204.
5. Голухова Е.З. Внезапная сердечная смерть. Меняют ли результаты рандомизированных исследований наши представления о возможных предикторах и путях профилактики? *Креативная кардиология*. 2008; 1: 7–24.
6. Saha P., Goldberger J.J., Risk stratification for prevention of sudden cardiac death. *Curr. Treat. Options Cardiovasc. Med*. 2012; 14 (1): 81–90.
7. Kjeldsen K., Atar D., Hallen J., Vardas P., Zannad F., Haunso S. Sudden cardiac death — the challenge to cardiology. *Fundam. Clin. Pharmacol*. 2010; 24 (5): 535–7.
8. Verrier R.L., Josephson M.E. Noninvasive arrhythmia risk assessment in guiding pharmacologic therapy for prevention of sudden cardiac death: where do we stand? Where do we go? *J. Cardiovasc. Pharmacol*. 2010; 55 (5): 425–7.
9. Boriani G., Diemberger I., Valzania C., Biffi M. et al. Role of drugs and devices in patients at risk of sudden cardiac death. *Fundam. Clin. Pharmacol*. 2010; 24 (5): 575–94.
10. Boriani G., Berti E., Biffi M., Marino M. et al. Implantable electrical devices for prevention of sudden cardiac death: data on implant rates from a 'real world' regional registry. *Europace*. 2010; 12 (9): 1224–30.
11. Adabag S., Smith L.G., Anand I.S., Berger A.K., Luepker R.V. Sudden cardiac death in heart failure patients with preserved ejection fraction. *J. Card. Fail*. 2012; 18 (10): 749–54.
12. Panella M., Ross J.E., Garvin K., Martin A. Cardiac sudden death as a result of acute coronary artery thrombosis during chemotherapy for testicular carcinoma. *J. Forensic. Sci*. 2010; 55 (5): 1384–8.

13. Das M.K., Zipes D.P. Antiarrhythmic and nonantiarrhythmic drugs for sudden cardiac death prevention. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 2010; 55 (5): 438–49.
14. 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.
15. Deedwania P.C., Singh B.N., Ellenbogen K., Fisher S., Fletcher R., Singh S.N. Spontaneous conversion and maintenance of sinus rhythm by amiodarone in patients with heart failure and atrial fibrillation: observations from the veterans affairs congestive heart failure survival trial of antiarrhythmic therapy (CHF-STAT). The Department of Veterans Affairs CHF-STAT Investigators. *Circulation.* 1998; 98 (23): 2574–9.
16. Doval H.C. Class III antiarrhythmic agents in cardiac failure: lessons from clinical trials with a focus on the Grupo de Estudio de la Sobrevida en la Insuficiencia Cardiaca en Argentina (GESICA). *Am. J. Cardiol.* 1999; 84 (9A): 109R–14R.
17. Jenkins L.S., Powell J.L., Schron E.B., McBurnie M.A. et al. Partner quality of life in the antiarrhythmics versus implantable defibrillators trial. *J. Cardiovasc. Nurs.* 2007; 22 (6): 472–9.
18. Josephson M.E., Nisam S. The AVID trial: evidence based or randomized control trials – is the AVID study too late? Antiarrhythmics versus implantable defibrillators. *Am. J. Cardiol.* 1997; 80 (2): 194–7.
19. Kiselev A.R., Gridnev V.I., Prokhorov M.D. et al. Evaluation of 5-year risk of cardiovascular events in patients after acute myocardial infarction using synchronization of 0.1Hz rhythms in cardiovascular system. *Ann. Noninvas. Electrocardiol.* 2012; 17 (3): 204.
20. Сидоренко Б.А., Бугримова М.А., Иосава И.К., Патарая С.А., Преображенский Д.В. Метопролола сукцинат контролируемого высвобождения в исследовании MERIT-HF. Анализ подгрупп пациентов. *Кардиология.* 2008; 48 (3): 85–8.
21. Киселев А.Р., Хорев В.С., Гриднев В.И. и др. Взаимодействие 0,1 Гц колебаний в вариальности ритма сердца и вариальности кровенаполнения дистального сосудистого русла. *Физиология человека.* 2012; 38 (3): 92.
22. Киселев А. Р., Гриднев В. И., Караваев А. К. и др. Оценка пятилетнего риска летального исхода и развития сердечно-сосудистых событий у пациентов с острым инфарктом миокарда на основе синхронизации 0,1 Гц ритмов в сердечно-сосудистой системе. *Саратовский науч.-мед. журн.* 2010; 6 (2): 328–38.
23. Awtry E.H., Loscalzo J. Aspirin. *Circulation.* 2000; 101 (10): 1206–20.
24. Okin P.M., Kjeldsen S.E., Julius S., Dahlof B., Devereux R.B. Racial differences in sudden cardiac death among hypertensive patients during antihypertensive therapy: the LIFE study. *Heart Rhythm.* 2012; 9 (4): 531–7.
25. Lader E., ACP Journal Club. Review: eplerenone is not more effective for reducing mortality than other aldosterone antagonists. *Ann. Intern. Med.* 2012; 157 (12): JC6–10.
26. Watanabe M., Krum H. Eplerenone for the treatment of cardiovascular disorders. *Expert Rev. Cardiovasc. Ther.* 2012; 10 (7): 831–8.
27. Mearns B.M. Heart failure: EMPHASIS-HF links eplerenone with reduced risk of new-onset AF. *Nat. Rev. Cardiol.* 2012; 9 (7): 373.
28. Rahimi K., Majoni W., Merhi A., Emberson J. Effect of statins on ventricular tachyarrhythmia, cardiac arrest, and sudden cardiac death: a meta-analysis of published and unpublished evidence from randomized trials. *Eur. Heart J.* 2012; 33 (13): 1571–81.
29. Логачева И.В., Баранцева Н.Т., Винокурова Е.С. Влияние ω-3 полиненасыщенных жирных кислот на динамику предикторов внезапной сердечной смерти у больных с Q-инфарктом миокарда. *Кардиология.* 2012; 52 (12): 17–23.
30. Billman G.E., Kang J.X., Leaf A. Prevention of sudden cardiac death by dietary pure omega-3 polyunsaturated fatty acids in dogs. *Circulation.* 1999; 99 (18): 2452–7.
31. Malhotra S., Das M.K. Delayed and indirect effects of antiarrhythmic drugs in reducing sudden cardiac death. *Future Cardiol.* 2011; 7 (2): 203–17.
32. O'Mahony C., Elliott P., McKenna W. Sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy. *Circ. Arrhythm. Electrophysiol.* 2012;
33. Durakovic Z., Durakovic M.M., Skavic J. Arrhythmogenic right ventricular dysplasia and sudden cardiac death in Croatians' young athletes in 25 years. *Coll. Antropol.* 2011; 35 (3): 793–6.
34. John R.M., Tedrow U.B., Koplan B.A., Albert C.M. et al. Ventricular arrhythmias and sudden cardiac death. *Lancet.* 2012; 380 (9852): 1520–9.
35. Priori S.G., Aliot E., Blomstrom-Lundqvist C., Bossaert L. et al. Task force on sudden cardiac death of the European Society of Cardiology. *Eur. Heart J.* 2001; 22 (16): 1374–450.
36. Schiffmann R., Warnock D.G., Banikazemi M., Bultas J. et al. Fabry disease: progression of nephropathy, and prevalence of cardiac and cerebrovascular events before enzyme replacement therapy. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2009; 24 (7): 2102–11.
37. Foran C.K., Long Q-T syndrome: dangerous delay. *Nursing.* 2009; 39 (Suppl): 9–11.
38. Odening K.E., Brunner M. Risk stratification in long Q-T syndrome: are we finally getting closer to a mutation-specific assessment of an individual patient's arrhythmogenic risk? *Heart Rhythm.* 2013; 10 (5): 726–7.
39. Школьников М.А., Карлап М.С., Ильдарова Р.А., Березническая В.В., Калинин Л.А. Диагностика, стратификация риска внезапной смерти и лечение основных молекулярно-генетических вариантов синдрома удлиненного интервала Q-T. *Кардиология.* 2011; 51 (5): 50–61.
40. Paul M., Schulze-Bahr E. Risk assessment in Brugada-syndrome: the way back to the surface ECG. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2008; 19 (4): 384–5.
41. Nagele H., Behrens S., Castel A. Ventricular tachycardia and aggravation of Brugada ECG pattern in a patient with coronary artery disease and combined amiodarone and betablocker therapy. *Clin. Res. Cardiol.* 2008; 97 (1): 56–60.
42. Brugada P. Pioneers in cardiology: Pedro Brugada, MD, PhD. Interview by Ingrid Torjesen. *Circulation.* 2008; 117 (7): f37–9.
43. Gaita F., Giustetto C., Bianchi F., Schimpf R. et al. Short Q-T syndrome: pharmacological treatment. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2004; 43 (8): 1494–9.
44. Pugsley M.K., Curtis M.J. Safety pharmacology methods: anticipating the transition from long QT (LQTS) to short Q-T syndromes (SQTS)? *J. Pharmacol. Toxicol. Methods.* 2007; 56 (2): 87–90.
45. Zipes D.P., Camm A.J., Borggrefe M., Buxton A.E. et al. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines 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 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): developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Circulation.* 2006; 114 (10): e385–484.
46. Haverkamp W., Breithardt G., Camm A.J., Janse M.J. et al. The potential for Q-T prolongation and proarrhythmia by non-antiarrhythmic drugs: clinical and regulatory implications. Report on a policy conference of the European Society of Cardiology. *Eur. Heart J.* 2000. 21 (15): 1216–31.
47. Kirchhof P., Breithardt G. Molekulare mechanismen des plötzlichen herztods und ihre klinische bedeutung. *Zeitschr. Electrophysiol. Schrittmacherth.* 2003; 14: 168–179.
48. Paulussen A.D., Gilissen R.A., Armstrong M., Doevendans P.A. et al. Genetic variations of *KCNQ1*, *KCNH2*, *SCN5A*, *KCNE1*, and *KCNE2* in drug-induced long QT syndrome patients. *J. Mol. Med. (Berl).* 2004; 82 (3): 182–8.
49. Eichhorn E.J., Lukas M.A., Wu B., Shusterman N. Effect of concomitant digoxin and carvedilol therapy on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure. *Am. J. Cardiol.* 2000; 86 (9): 1032–5, A10–1.
50. Echt D.S., Liebson P.R., Mitchell L.B., Peters R.W. et al. Mortality and morbidity in patients receiving encainide, flecainide, or placebo. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial. *N. Engl. J. Med.* 1991; 324 (12): 781–8.
51. Pratt C.M., Camm A.J., Cooper W., Friedman P.L. et al. Mortality in the Survival With ORal D-sotalol (SWORD) trial: why did patients die? *Am. J. Cardiol.* 1998; 81 (7): 869–76.