

Курбанов Р.Д., Абдуллаев Т.А.

ЖЕЛУДОЧКОВЫЕ НАРУШЕНИЯ РИТМА СЕРДЦА ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ИШЕМИЧЕСКОЙ И НЕИШЕМИЧЕСКОЙ ЭТИОЛОГИИ. ПРАВОМОЧЕН ЛИ ЗНАК РАВЕНСТВА В МЕХАНИЗМАХ АРИТМИИ И ТАКТИКИ ЛЕЧЕНИЯ?

*Республиканский специализированный
центр кардиологии,
г. Ташкент, Узбекистан*

РЕЗЮМЕ

В статье затронуты вопросы, касающиеся патоморфологических основ развития нарушений ритма сердца у больных хронической сердечной недостаточностью ишемической и неишемической этиологии, а также представлен краткий обзор исследований по эффективности отдельных групп антиаритмических препаратов, в том числе аллапинина, и имплантируемых устройств. Авторы заключают, что взгляды, касающиеся антиаритмической терапии не универсальны для больных ХСН ишемической и неишемической этиологии, при этом наиболее эффективными в плане улучшения прогноза больных остаются имплантируемые устройства.

Ключевые слова: дилатационная кардиомиопатия, нарушения ритма сердца, хроническая сердечная недостаточность, внезапная смерть, амиодарон, аллапинин, имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор.

SUMMARY

This article is devoted to the pathomorphological reasons of arrhythmias at patients with chronic heart failure ischemic and non-ischemic aetiology. Also the short review of researches by efficiency of several groups antiarrhythmic drugs, including allapynin, and implanted devices is presented. Authors conclude, that the sights concerning antiarrhythmic therapy are not universal for patients with chronic heart failure of various aetiology, and implanted devices are most effective in improved prognosis.

Keywords: dilated cardiomyopathy, arrhythmias, chronic heart failure, sudden death, amiodarone, allapynin, implanted devices.

Контактная информация:

Республиканский специализированный центр кардиологии,
700052, Узбекистан, г. Ташкент, ул. Муртазаева, 4.

Курбанов Р. Д. профессор, директор РЦЦК

Ответственный за контакты: Баходир У. Марданов, mb_sky@inbox.ru

В основе патогенеза хронической сердечной недостаточности (ХСН) лежат процессы структурного ремоделирования сердца, закономерно ведущие к развитию систолической и диастолической дисфункции, широкому спектру нарушений ритма сердца [1]. Изначально понятие «ремоделирование сердца» относились только к больным с постинфарктным кардиосклерозом. В настоящее время, термин «ремоделирование» объединяет патогенетические механизмы, наблюдаемые при заболеваниях, сопровождающихся нарушением сократительной способности сердца [2]. В этом плане наиболее убедительной моделью заболевания следует считать дилатационную кардиомиопатию (ДКМП). У этой категории больных одной из наиболее частых причин смерти, помимо развития рефрактерной к медикаментозной терапии ХСН, является внезапная сердечная смерть (ВСС) [3,4]. По результатам исследования GISSI-2 риск ВСС увеличивается в 16 раз при сочетании частой желудочковой экстрасистолии (ЖЭ) с фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) менее 40% [5]. На основании ранее проведенных исследований у больных ИБС установлена, так называемая, триада риска ВСС: ишемия миокарда, электрическая нестабильность и дисфункция левого желудочка [6]. Однако возможные механизмы, лежащие в основе развития аритмии в неишемизированном (при интактных коронарных сосудах) миокарде, остаются предметом активного изучения.

Исследования последних лет продемонстрировали, что основой для возникновения некоронарогенных желудочковых нарушений ритма сердца (ЖНРС) являются процессы ремоделирования (изменения состояния белка ионного канала) [7]. Изменение продолжительности и распространения потенциала действия клетки способствует возникновению постдеполяризаций, формированию петли re-entry, триггерной или автоматической активности [8,9]. Проведение импульса может быть прерывистым и неоднородным по целому ряду причин. Это происходит в тканях с изменившейся формой и размерами клеток (на фоне фиброза и/или апоптоза), структурными межклеточными деформациями, изменениями ориентации мышечных волокон и увеличением интерстициального коллагена [10,11,12].

На сегодняшний день совершенно очевидно, что ДКМП, которая рассматривается как основа для возникновения аритмии, по этиологическим факторам различна, о чем свидетельствует классификация кардиомиопатий, предложенная в 2006 году Американской Ассоциацией Сердца (ААС). В данной классификации ДКМП попадает в раздел первичных кардиомиопатий, имеющих в

качестве причин развития генетические и воспалительные факторы [13]. Так, обсуждая роль иммунной системы, можно отметить, что антитела к $\text{Na}^+\text{-K}^+$ -АТФазе при ДКМП, ассоциируются с высоким риском ВСС на фоне жизнеопасных ЖНРС [14]. Высокий риск развития ЖНРС прослеживается и у 38% больных ДКМП, имеющих антитела к β_1 -адренорецепторам [15].

Прогресс в изучении механизмов аритмии позволил по-новому взглянуть на проблему первичной и вторичной профилактики ВСС. Вместе с тем, результаты клинических исследований по многим позициям противоречивы, и на сегодняшний день остается нерешенным вопрос: одинакова ли эффективность препаратов, обладающих антиаритмической активностью при различных состояниях сократительной способности миокарда ишемической или неишемической этиологии повреждения сердца?

В настоящее время, существует более сотни антиаритмических ЛП, которые относятся к 4 классам по классификации Vaughan-Williams, которая основана на описательной картине влияния антиаритмических препаратов на трансмембранный потенциал действия. Классификация считается несовершенной, однако, продолжает широко использоваться [16].

При этом существуют противоречивые и недостаточно определенные представления о значении приема антиаритмических препаратов для предупреждения ВСС. Выдвинутая в 80х годах концепция о профилактической значимости применения антиаритмических ЛП I класса была серьезно поколеблена результатами исследования CAST, показавшего, что при применении флекаинида, энкаинида и морацизина у постинфарктных больных с бессимптомными ЖЭ высоких градаций отмечалось увеличение летальности в группе леченых больных, достоверно превышая таковую в группе плацебо [17]. Вероятным объяснением этого феномена является действие данных препаратов на сократимость миокарда и проявление аритмогенного эффекта. Следует отметить, что концепция длительного непрерывного приема антиаритмиков I класса для подавления бессимптомных аритмий изначально далеко не бесспорна, и результаты CAST вовсе не исключают возможность эффективного использования этих препаратов в виде коротких курсов для лечения жизнеугрожающих аритмий у больных с ИБС, и, тем более, при других заболеваниях [18].

С этих позиций, проведенное нами исследование (Курбанов Р.Д., Абдуллаев Т.А.) по оценке эффективности ААП у больных ХСН ишемической и неишемической этиологии продемонстриро-

вало высокую эффективность отечественного препарата Аллапинин (условно отнесенного к 1С классу). При этом, у больных после ИМ с явлениями сердечной недостаточности даже при использовании невысоких доз препарата (50-75мг) лишь у 7% было отмечен аритмогенный эффект в виде учащения ЖЭ [19, 20]. Подобный характер проаритмии был отмечен и другими исследователями [21, 22]. Вместе с тем, как ни парадоксально, у больных неишемической ДКМП мы ни в одном случае не наблюдали проаритмогенного эффекта аллапинина, в отличие от этаизина (близкий по свойствам к морацизину, использованный в исследовании CAST), который практически в 2 раза чаще (15%) оказывал аритмогенный эффект [20, 23]. Результаты нашего исследования позволяют присоединиться к мнению Дошицина В.Л. с соавт. (1993г), отмечающего, что прогностически неблагоприятную ЖА следует лечить с помощью индивидуально подобранных антиаритмических средств.

Возможно, при таком подходе удастся снизить частоту ВСС у больных ИБС со сложной ЖА, сопровождающейся снижением сократительной способности миокарда и низкой толерантностью к физическим нагрузкам. Наше мнение солидарно с рекомендациями Недоступа А.Р. (2010), отмечавшего, что при некоронарогенной ЖТ (устойчивая или неустойчивая), у больных, которые по другим признакам могут быть отнесены к группе с потенциально злокачественными желудочковыми аритмиями, может проводиться терапия антиаритмиками I класса. Аллапинин является препаратом выбора у больных с тенденцией к брадикардии, назначается в виде монотерапии в дозе 75мг, или по 50мг, в комбинации с β -адреноблокаторами [24].

В дополнение к сказанному, ретроспективный анализ исследований CAST показал, что легкое подавление ЖЭ I класса является независимым фактором снижения риска аритмической смерти на 41%, а прием β -адреноблокаторов проявил себя как независимый фактор снижения риска аритмической смерти на 33% [17].

Весьма перспективной представляется коррекция дисфункции левого желудочка как направление в снижении риска ВСС. В мета-анализе 15 плацебо-контролируемых исследований с использованием ингибиторов АПФ длительностью более 6 недель, в которых помимо других конечных точек регистрировались случаи ВС, было продемонстрировано их достоверное снижение на 20% у больных сердечной недостаточностью [25]. Более привлекательным служит выявленное достоверное снижение уровня ФНО-альфа у

больных ХСН на фоне терапии ИАПФ. Представленные данные указывают на системный характер антицитокинового действия последних. Эффект ИАПФ обусловлен снижением синтеза ангиотензина II-нейрогормона, стимулирующего выработку ФНО-альфа. Следовательно, эффективность ИАПФ у больных ХСН неишемической этиологии связана не только с модулирующим нейрогуморальным, но и с противовоспалительным эффектом. Еще более убедительные данные получены в отношении бета-блокаторов. Мета-анализ клинических исследований с применением бета-блокаторов, в которых имелись данные о частоте ВС, было показано, что использование данной группы препаратов приводило к снижению летального исхода на 43-51%, по сравнению с лицами, не получавших их [26, 27]. Следует отметить, что одной из первых успешных попыток применения бета-блокаторов при ДКМП, осложненной тяжелой ХСН, была предпринята еще в 1976 году [28]. Из многочисленных положительных эффектов бета-адреноблокаторов, которые могут быть использованы при ХСН неишемической этиологии, отметим лишь уменьшение дисфункции и смерти кардиомиоцитов путем апоптоза, блокаду нейрогуморальных систем, противоаритмическое и антифибрилляторное действие [29, 30].

Обнадеживающие результаты были получены при профилактическом применении амиодарона у больных, перенесших ИМ с угрожающими желудочковыми аритмиями в таких исследованиях, как CASCAD, CAMIAT, EMIAT [31, 32, 33]. В группах больных, получавших амиодарон, число аритмических смертей было достоверно ниже, чем в контрольных группах, хотя достоверного изменения общей смертности выявлено не было. Несколько иные результаты были получены у больных ХСН ишемической и неишемической этиологии. В исследовании GESICA было включено 516 пациентов с ФВ ЛЖ ниже 35%. ХСН III и IV ФК были обусловлены в 40% случаев, перенесших ИМ, в 20% – идиопатической ДКМП, в 30% – алкогольной КМП и в 10% – болезнью Чагаса, т.е. 60% больных имели некоронарогенный генез ХСН [34]. По результатам исследования, лечение амиодароном привело к статистически значимому снижению частоты ВС на 27% и смерти от прогрессирующей СН на 23%. Более того, было отмечено снижение частоты смерти или госпитализации по поводу декомпенсации СН на 31%. Однако полученные положительные результаты в вышеописанном исследовании, не были подтверждены в исследовании CHF-STAT, которое продолжалось 2 года [35]. В исследование было включено 674 больных с ФВ ниже 40%. При этом, количество больных с

ишемической болезнью сердца составляли 72%, а с ДКМП – 28%. Лечение амиодароном, в целом, не привело к снижению частоты госпитализации и смерти по сравнению с плацебо. Вместе с тем, снижение комбинированной точки: частоты госпитализации и сердечной смерти, достигала статистической достоверности у больных ДКМП (ОР- 0,56, $p=0,01$).

Суммируя результаты 2х исследований S. Hammil, D. Packer (1996г) заключают, что амиодарон может улучшить выживаемость больных не-ишемической КМП и не может быть рекомендован для пациентов с ишемическим генезом ХСН и асимптомными желудочковыми аритмиями [36].

В исследовании, где изучалась проблема вторичной профилактики ВСС, имплантация кардиовертера-дефибриллятора (ИКВД) имела преимущество перед антиаритмической медикаментозной терапией у больных, перенесших ИМ и имеющих ФВЛЖ менее 40% в сочетании со спонтанно возникающими эпизодами неустойчивой желудочковой тахикардии [37, 38, 39]. Несколько иные результаты были получены в исследовании CAT [40]. В это исследование было включено 104 больных ДКМП в возрасте между 18 и 70 годами с ФВЛЖ менее 30% и ХСН III-IV ФК. Критериями исключения из исследования явились больные ИМ, с миокардитами и чрезмерным употреблением алкоголя. Цитируемое исследование продемонстрировало, что даже у больных с высоким риском смерти (низкая ФВ, неустойчивая ЖТ) ИКВД не имеет преимуществ перед назначением амиодарона. В соответствии с этим, другое исследование AMIOVIRT [41, 42], где сравнивали амиодарон с ИКВД, также не выявило преимуществ ИКВД перед этим лекарственным препаратом у больных неишемической ДКМП с неустойчивой ЖТ. Показатели выживаемости составляли 88%-85% в группе амиодарона, против 85% и 75% в группе ИКВД, по истечению 2х и 4х лет наблюдения соответственно.

Для подтверждения целесообразности постановки ИКВД, пациентам с ДКМП был проведен мета-анализ исследований, включая SCD-HeFT, DEFINITE [41,43]. На материале 2110 больных убедительно доказано, что постановка ИКВД больным с ДКМП в качестве первичной (у больных, не имевших ВС в анамнезе) или вторичной профилактики ВС достоверно (на 31%) снижает риск смерти. В практических рекомендациях 2008 года Европейской ассоциации кардиологов [44], класс I, ИКВД рекомендована больным ДКМП с ФВ ниже 35% со II и III ФК по NYHA, получающим оптимальную медикаментозную терапию и имеющим обоснованную ожидаемую выживаемость с хорошим

функциональным статусом в течение 1 года и более, для первичной профилактики с целью снижения общей смертности через снижение случаев ВСС (уровень доказанности B).

Класс IIB. Амиодарон может быть использован у больных ДКМП с устойчивой ЖТ или ФЖ (уровень доказанности C). В то же время, в клинической практике выполнить эти рекомендации пока не представляется возможным вследствие высоких экономических затрат, связанных с большим числом пациентов, которым требуется ИКВД с целью первичной профилактики ВС, а также в связи с недостатком высококвалифицированных аритмологических центров, способных выполнять большое количество таких технологичных вмешательств. Поэтому до настоящего времени у большинства больных ХСН ишемической и не-ишемической этиологии, профилактику ВС приходится осуществлять с помощью индивидуально подобранной антиаритмической терапии, отдавая себе отчет в том, что по своей эффективности она уступает имплантируемым электрическим устройствам.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Pfeffer M.A., MacMurray J.J., Velazquez E.J. et al. Valsartan, captopril or both in myocardial infarction complicated by heart failure and left ventricular dysfunction, or both. *N.Engl.J.Med* 2003; 349 (20): 1893-1906.
2. Васюк Ю.А. Возможности и ограничения эхокардиографического исследования в оценке ремоделирования левого желудочка при ХСН. *Сердечная недостаточность* 2003; 7(2) : 107-110
3. DecG.W., FusterV. Idiopathic dilated cardiomyopathy. *N.Engl.J.Med* 1994; 331: 1565– 1575
4. Di L.A., Secoli B., Perscan A. et al. Changing mortality in dilated cardiomyopathy. *The Heart Muscle Disease Study Group. Br. Heart. J.* 1994; 72: 546-551
5. Maggioni A.P., Zuanetty B., Franzoci M.C. et al. Prevalence and prognostic significance of ventricular arrhythmias after acute myocardial infarction in the fibrinolytic era. *GISSI- 2 results. Circulation* 1993; 87: 312-322
6. Goldstein S., Bayes-de-luna A., Gumbo-Soldevile J. Sudden cardiac death. *Armank: future*; 1994. p 343.
7. Cleaney C. E. Rudy Y. Linking a genetic defect to its cellular phenotype in a cardiac arrhythmia. *Nature* 1999; vol 400: 566-569
8. Members of Sicilian Gambit. New approaches to antiarrhythmic therapy. *Emerging therapeutic applications of the cell biology of cardiac arrhythmias. Cardiovasc. Res.* 2001; vol 52: 345-360
9. Wit A.L., Rosen M.R. Afterdepolarisations and

- triggered activity. *The heart and cardiovascular system* / Ed by H. Fozzard, E. Haber, R. Jennings. New York: Raven Pres, 1986. 1449-1491
10. Wolk K. Arrhythmogenic mechanisms in left ventricular hypertrophy. *Europe* 2000; vol 2: 216-223
11. Kremers M., Black W., Wells P. Sudden cardiac death: etiologies, pathogenesis and management. *Dis. Mon* 1989; vol 35: 381-445
12. Fedi G., Akar., David D. Spreig, Richard S Tunin. Mechanisms underlying conduction slowing and arrhythmogenesis in nonischemic dilated cardiomyopathy. *Circulation research* 2004; 915: 717-724
13. Elliot P., Anderson B., Arbustini E. et al. Classification of the cardiomyopathies: a position statement from european society of cardiology working group on myocardial and pericardial diseases. *Eur. Heart J.* 2008; 29: 270-276
14. Beba A., Yoshikawa T., Ogawa S. Autoantibodies against sarcolemmal Na-K-ATPase: possible upstream targets of arrhythmias and sudden cardiac death in patients with dilated cardiomyopathy. *J. Am. coll. Cardiol.* 2002; 40(6): 1153-1159
15. Iwata M., Yoshikawa T., Baba A. et al. Autoantibodies against second extracellular loop of beta-1 adrenergic receptors predicts ventricular tachycardias and sudden death in patients with dilated cardiomyopathy. *J. Am. coll. Cardiol.* 2001. 37(2), 418-424.
16. Buxton A.E., Lee K.L., DiCarlo et al. Electrophysiologic testing to identify patients with coronary artery disease who are at risk for sudden death. Multicenter Unsustained Tachycardia Trial investigators. *N. Engl. J. Med.* 2000; 342: 1937-45.
17. Кузьмин В.С., Розенштраух Л.В. Ионные механизмы действия антиаритмических препаратов III класса. *Кардиология* 2010; 7: 49-61
18. Anderson J.L., Platia E.V., Hellstrom A. et al. Interraction of baseline characteristics with the hazard of encainide, flecainide and moracizine therapy in patients with myocardial infarction. A possible explanation for increased mortality in the Cardiac Arrhythmic Suppression Trial (CAST). *Circulation* 1995; 91: 79-83
19. Дощицин В.Л. Внезапная аритмическая смерть и угрожающие аритмии. *Российский кардиологический журнал* 1999; 1: 46-51
20. Курбанов Р.Д. Желудочковые нарушения ритма сердца: методы выявления, особенности течения и дифференцированная терапия. Автореферат дисс. докт. мед. наук. Москва 1987.
21. Абдуллаев Т.А. Клинико-прогностическое значение нарушений ритма сердца различного генеза и их дифференцированная фармако-терапия. Автореферат дисс. докт. мед. наук. Ташкент 2000.
22. Ходжакулиев Б.Г. Нарушения ритма сердца и оценка эффективности современных антиаритмических препаратов в комплексной терапии у больных с недостаточностью кровообращения. Автореферат дисс. докт. мед. наук. Москва 1992.
23. Певзнер А.В. Возможности применения аллапинина, этагизина и боннекора в лечении больных пароксизмальными желудочковыми тахикардиями. Автореферат дисс. канд. мед. наук. Москва 1995.
24. Икрамов И.А., Абдуллаев Т.А., Курбанов Н.А. Антиаритмическая эффективность аллапинина у больных дилатационной кардиомиопатией с различной сократительной способностью миокарда. Артериальная гипертензия. Материалы II конгресса «некоронарогенные заболевания сердца». Санкт-Петербург 2008. стр 61.
25. Недоступ А.В., Благова О.В. Как лечить аритмии. Москва: «Медпресс-информ»; 2008. стр 171.
26. Teo K., Mithel L., Pogue J., et al. Effect of ramipril in reducing of sudden deaths and nonfatal cardiac arrests in high-risk individuals without heart failure or left ventricular dysfunction. *Circulation* 2004; 110(11): 1413-1417
27. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS II): randomised trial. *Lancet* 1999; 353: 9-13
28. Packer M., Coats A.J.S., Fowler M.B. et al. Effect of Carvedilol on survival in severe chronic failure. *N. Engl. J. Med.* 2001; 344: 1651-8.
29. Waagstein F., Bristow M.R., Swedberg K. et al. Beneficial effects of metoprolol in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Lancet* 1993; 342: 1441-6.
30. Национальные клинические рекомендации Всероссийского научного общества кардиологов. Москва; 2010. стр 106.
31. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *Europace* 2006; Vol 8(9): 747-837
32. The CASCADE investigators. Randomised antiarrhythmic drug therapy in survivors of cardiac arrest. *Am. J. Cardiol.* 1993; Vol 72: 280-287
33. Cairns J.A., Connolly S.J., Robert R. et al. Randomised trial of outcome after myocardial infarction in patients with frequent or repetitive ventricular premature depolarisations: CAMIAT. *Lancet* 1997; Vol 349: 675-682
34. Doval H.C., Nul D.R., Crancelli H.O. et al. Grupo de Estudio de la Sobrevida en la Insuficiencia Cardiaca en Argentina. *Lancet* 1994; 344: 493-8

35. Singh S.N., Fletcher R.D., Fisher S. et al. Congestive Heart Failure: Survival Trial of antiarrhythmic Therapy. (CHF-STAT). *Control clin.trials* 1992; 13: 339-50
36. Hammil S.C., Pecker D.L. Amiodarone in congestive heart failure: unravelling the GESSICA and CHF-STAT differences. *Heart* 1996; 75: 6-7
37. The antiarrhythmic drugs versus implantable defibrillators (AVID) investigators. A comparison of antiarrhythmic drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from near-fatal ventricular arrhythmias. *N.Engl.J.Med.* 1997; 337: 1576-83
38. Moss A.J., Hall W.J., Cannom D.S. et al. Improved survival with an implanted defibrillator in patients with coronary disease at high risk for ventricular arrhythmia. Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial investigators. *N.Engl.J.Med.* 1996; 335: 1933-40
39. Bardy G.H., Lee K.L., Mark D.B. et al. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N.Engl.J.Med.* 2005; 352: 225-37
40. Basseh D., Antz M., Boczor S. et al. Primary prevention of sudden death in idiopathic dilated cardiomyopathy (CAT). *Circulation* 2002; 105: 1453-58
41. Poole J.E., Bardy G.H. Sudden cardiac death. In Zipes D.P., Jalife J. eds. *Cardiac electrophysiology: from cell to bedside*. 3rd ed. Philadelphia PA Wb Saunders company; 2000. 615-40.
42. Strickberger S.A., Hummel J.D., Bartlett T.G. Amiodarone vs implantable cardioverter-defibrillator randomized trial in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy and asymptomatic nonsustained ventricular tachycardia. *J.Am.Coll.Cardiol.* 2003; 41: 1707-12
43. Kadish A., Dyer A., Daubert et al. Prophylactic defibrillator implantation in nonischemic dilated cardiomyopathy. *N.Engl.J.Med.* 2004; 350: 2151-8
44. Compendium of Abridged ESC Guidelines; 2008. p 276.