

СОДЕРЖАНИЕ

Авторский коллектив	10
<i>Глава 1.</i> Механизмы и причины внезапной сердечной смерти. Факторы риска и стратификация риска в клинической практике. Основные определения и термины	17
<i>Глава 2.</i> Морфология внезапной сердечной смерти	31
<i>Глава 3.</i> Эпидемиология внезапной сердечной смерти	63
<i>Глава 4.</i> Синкопальные состояния как фактор риска внезапной сердечной смерти	71
<i>Глава 5.</i> Инструментальные методы стратификации риска внезапной сердечной смерти	99
<i>Глава 6.</i> Медикаментозная профилактика внезапной сердечной смерти при ишемической болезни сердца	139
<i>Глава 7.</i> Рентгенэндоваскулярные методы лечения в профилактике внезапной сердечной смерти	183
<i>Глава 8.</i> Значение реваскуляризации миокарда при ИБС в профилактике внезапной сердечной смерти	205
<i>Глава 9.</i> Стратификация риска и профилактика внезапной сердечной смерти при ишемической болезни сердца	215
<i>Глава 10.</i> Стратификация риска и профилактика внезапной сердечной смерти у пациентов с хронической сердечной недостаточностью	255
<i>Глава 11.</i> Внезапная сердечная смерть при брадисистолических нарушениях ритма и проводимости сердца	283
<i>Глава 12.</i> Внезапная сердечная смерть у пациентов с нарушением проводимости по ножкам пучка Гиса	295
<i>Глава 13.</i> Дилатационная кардиомиопатия и профилактика внезапной смерти	307
<i>Глава 14.</i> Стратификация риска и профилактика внезапной сердечной смерти при гипертрофической кардиомиопатии	349

<i>Глава 15.</i> Профилактика внезапной сердечной смерти у больных с аритмогенной дисплазией/кардиомиопатией правого желудочка	365
<i>Глава 16.</i> Внезапная сердечная смерть при синдроме и феномене Вольфа–Паркинсона–Уайта	371
<i>Глава 17.</i> Роль хирургии в профилактике внезапной сердечной смерти после коррекции врожденных и приобретенных пороков сердца	393
<i>Глава 18.</i> Внезапная сердечная смерть при миокардитах	403
<i>Глава 19.</i> Внезапная сердечная смерть при метаболическом синдроме, ожирении, диете и анорексии	415
<i>Глава 20.</i> Эндокринные заболевания и внезапная сердечная смерть	429
<i>Глава 21.</i> Внезапная сердечная смерть у больных хронической болезнью почек	445
<i>Глава 22.</i> Внезапная сердечная смерть у пациентов с заболеваниями легких	455
<i>Глава 23.</i> ВСС у пациентов с нейромышечными заболеваниями	463
<i>Глава 24.</i> Внезапная сердечная смерть у больных с синдромами генетически обусловленных аритмий	481
<i>Глава 25.</i> Внезапная сердечная смерть у пациентов с синдромом обструктивного апноэ-гипопноэ сна	589
<i>Глава 26.</i> Стратификация риска и профилактика ВСС у пациентов с идиопатическими желудочковыми аритмиями и у пациентов с электролитными нарушениями	621
<i>Глава 27.</i> Внезапная сердечная смерть у спортсменов	633
<i>Глава 28.</i> Стратификация риска и профилактика внезапной сердечной смерти у детей с брадиаритмиями	643
<i>Глава 29.</i> Определение риска и профилактика внезапной сердечной смерти у пациентов пожилого и старческого возраста	681
Заключение	703

ГЛАВА 2. МОРФОЛОГИЯ ВНЕЗАПНОЙ СЕРДЕЧНОЙ СМЕРТИ

Кактурский Л.В., Зайратьянц О.В., Пауков В.С., Мишнев О.Д., Забозлаев Ф.Г.

Введение

Внезапная сердечная смерть (ВСС) – одна из острых форм ишемической болезни сердца (ИБС), имеющая широкое распространение. Вопросы тана-тогенеза и патологической анатомии ВСС стали интенсивно разрабатываться в 70–80-х гг. XX века по линии советско-американского сотрудничества. С советской стороны эти исследования возглавлял академик Е.И. Чазов, с американской – профессор Б. Лаун (B. Lown). Результаты этих разработок внесли весомый вклад в проблему ВСС.

Определение понятия внезапной сердечной смерти, данное Всемирной организацией здравоохранения, характеризует ее как засвидетельствованную ненасильственную смерть, происходящую мгновенно или в течение 1 часа после начала острых проявлений заболевания при отсутствии признаков, позволяющих поставить другой диагноз. Если у события не было свидетелей, внезапная смерть определяется временным интервалом не более 24 ч от того момента, когда человека в последний раз видели живым [1]. По определению Европейского общества кардиологов, ВСС – это естественная смерть, связанная с сердечными причинами, которой предшествует внезапная потеря сознания в течение 1 ч после появления острых симптомов; пациент может страдать заболеванием сердца, однако время и характер смерти являются неожиданными. Для практического применения можно рекомендовать более краткое определение: ВСС – летальный исход, развивающийся в течение 1 ч от начала сердечного приступа у лиц, считавшихся внешне здоровыми.

Указанный временной интервал является относительным критерием, так как, во-первых, промежуток времени от начала приступа до момента смерти практически редко когда удается точно зарегистрировать, а, во-вторых, этот показатель ранее определялся в других временных промежутках – два, шесть, двенадцать и даже 24 ч [2, 3].

То, что лица, внезапно умершие, при жизни могли считаться здоровыми, верно, но опыт изучения ВСС клиницистами, а особенно патологоанатомами и судебно-медицинскими экспертами показывает, что, как правило, эти лица страдали скрыто протекавшими хроническими заболеваниями сердечно-сосудистой системы.

Внезапная сердечная смерть не представляет собой самостоятельной нозологической единицы – это групповое понятие, включающее в себя ряд различных самостоятельных заболеваний и состояний.

Среди всех форм внезапной сердечной смерти наиболее распространена смерть, обусловленная ишемической (коронарной) болезнью сердца, которую обозначают как внезапная коронарная смерть (ВКС). Нередко термины ВСС и ВКС используют как синонимы. Но надо помнить, что эти понятия соотносятся как родовое и видовое относительно друг друга.

Среди кардиомиопатий наибольшее значение по распространенности и в социальном отношении имеет алкогольная кардиомиопатия.

Генетически детерминированные заболевания представлены аритмогенной дисплазией/кардиомиопатией правого желудочка (АДПЖ), а также заболеваниями, объединенными в группу «каналопатий»: синдром удлиненного QT-интервала, синдром укороченного QT-интервала, синдром Бругада [4–6]. Данные заболевания достаточно редко выявляются в повседневной клинической практике, поскольку не имеют специфических признаков и длительно клинически не манифестируют.

Внезапная коронарная смерть

Основные патологоанатомические проявления

Основные патологоанатомические проявления внезапной коронарной смерти, обнаруживаемые на вскрытии, соответствуют признакам ИБС. Они включают в себя стенозирующий атеросклероз коронарных артерий сердца, коронарный тромбоз, очаговый и диффузный кардиосклероз, гипертрофию сердечной мышцы с дилатацией полостей сердца, острое венозное полнокровие внутренних органов [7, 8].

Стенозирующий атеросклероз коронарных артерий является практически облигатным признаком ВСС и встречается более чем у 90% внезапно умерших больных с ИБС. У лиц молодого возраста стенозирующий атеросклероз может отсутствовать и в генезе ВКС у них основную роль может играть спазм коронарных артерий (стенокардия Prinzmetal). У преобладающего большинства умерших степень стеноза коронарных артерий превышает 75% площади просвета сосуда с поражением обычно не менее двух основных ветвей. В наибольшей степени стенозирование выражено в передней нисходящей ветви левой коронарной артерии. Степень стеноза коронарных артерий при ВКС коррелирует со степенью фиброза в миокарде, причем локализация участков фиброза совпадает с бассейном обструктивно измененной артерии [9, 10].

Тромбоз коронарных артерий встречается при ВКС нечасто, по данным разных авторов – в 5–25%. Причем отмечена четкая закономерность: чем короче интервал времени от начала сердечного приступа до момента смерти, тем реже встречаются тромбы. Это объяснимо, так как для формирования тромбоза требуется время. При так называемой мгновенной смерти, когда длительность сердечного приступа исчисляется минутами, тромбоз встречается в 4% случаев ВКС.

Сведения о частоте крупноочагового кардиосклероза при внезапной коронарной смерти противоречивы и колеблются в широких пределах 44–82% случаев. Причем чаще он локализуется в межжелудочковой перегородке, что свидетельствует о вовлеченности в патологический процесс проводящей системы, так как структуры проводящей системы локализованы именно в этой области. Гипертрофия миокарда наблюдается у преобладающего числа внезапно умерших и отражает роль фактора артериальной гипертензии.

Инфаркт миокарда со сформированным некрозом встречается при ВКС не часто – не более чем в 2% случаев, если не считать самые ранние, донекротические проявления формирующегося инфаркта, когда речь идет об остром коронарном синдроме (ОКС), относительно новой разновидности ИБС, выделенной в самостоятельную форму.

Острый коронарный синдром

Острый коронарный синдром составляет основу развития внезапной коронарной смерти. Согласно определению Американской кардиологической ассоциации, под ОКС понимают любую группу клинических признаков или симптомов, позволяющих подозревать острый инфаркт миокарда (ИМ) или нестабильную стенокардию. Классификация ОКС основана на электрокардиографических данных. В соответствии с этим различают две основные формы: ОКС без подъема сегмента ST и ОКС с подъемом сегмента ST. ОКС без подъема сегмента ST может клинически выражаться в форме либо нестабильной стенокардии, либо раннего инфаркта миокарда. В зависимости от содержания в сыворотке крови тропонинов (двух его форм – Т и I) выделяют тропонин-негативную и тропонин-позитивную нестабильную стенокардию. Тропонин является кардиоспецифичным маркером повреждения миокарда. Тропонин-тест позволяет достаточно четко дифференцировать раннюю и позднюю фазы ишемии миокарда. Таким образом, все перечисленные формы острого коронарного синдрома представляют собой разные стадии ишемии и инфаркта миокарда и переходят одна в другую.

Инициальным патогенетическим моментом в развитии ОКС является эрозия и разрыв так называемой **нестабильной (легко ранимой) атеросклеротической бляшки** [11, 12]. На вскрытии и по данным микроскопического исследования разрыв документируется кровоизлиянием в интиму коронарной артерии. Чтобы не пропустить наличия кровоизлияния, рекомендуется во время патолого-анатомического исследования обязательно помимо поперечных разрезов делать продольные разрезы артерии. Разрыву нестабильной бляшки способствует ряд факторов: крупное липидное ядро, воспалительный процесс в соединительнотканной покрышке бляшки со скоплением там клеточных элементов воспаления (лимфоциты, макрофаги, пенистые клетки), разрушение коллагенового каркаса бляшки вследствие повышения активности матриксных металлопротеиназ, активируемых липопротеинами низкой плотности, и спазм коронарной артерии. Нестабильная атеросклеротическая бляшка характеризуется микроскопически разрыхлением соединительной ткани покрышки в результате деструкции коллагенового каркаса и скопления пенистых клеток, за счет чего принимает характерный «муаровый рисунок»; среди измененной соединительной ткани диффузно распределены в умеренном количестве лимфоциты и макрофаги (рис. 2.1).

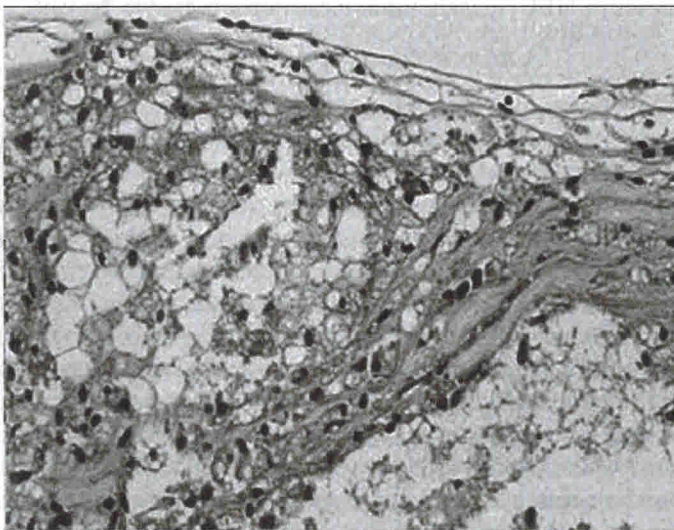


Рис. 2.1. Нестабильная атеросклеротическая бляшка: разрыхление покрышки за счет деструкции коллагенового каркаса, скопление пенистых клеток, диффузное распределение лимфоцитов и макрофагов, внизу – атероматозные массы крупного липидного ядра. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$. (См. также этот рисунок на цветной вклейке)

Основным проявлением острого коронарного синдрома и внезапной коронарной смерти является **ишемия миокарда**, которая документируется рядом морфологических признаков. В практическом отношении наиболее наглядным является **феномен гиперрелаксации саркомеров**, определяемый при поляризационной микроскопии в продольно срезанных кардиомиоцитах. Феномен характеризуется увеличением расстояния между центрами соседних изотропных (темных) дисков – от 1,6–1,8 мкм в норме до 2–2,5 мкм. В норме ширина темных дисков в полтора–два раза меньше, чем светлых. При гиперрелаксации ширина темных дисков увеличивается и становится равной или же превышает ширину светлых дисков (рис. 2.2 а, б). Чувствительность поляризационно-оптического метода определения ишемии не уступает электронной микроскопии, позволяя выявлять ишемию уже через 10–15 минут после прекращения коронарного кровотока, но, в то же время, поляризационная микроскопия дает возможность обзорной гистотопографической оценки степени распространенности ишемического повреждения [13]. При ВКС

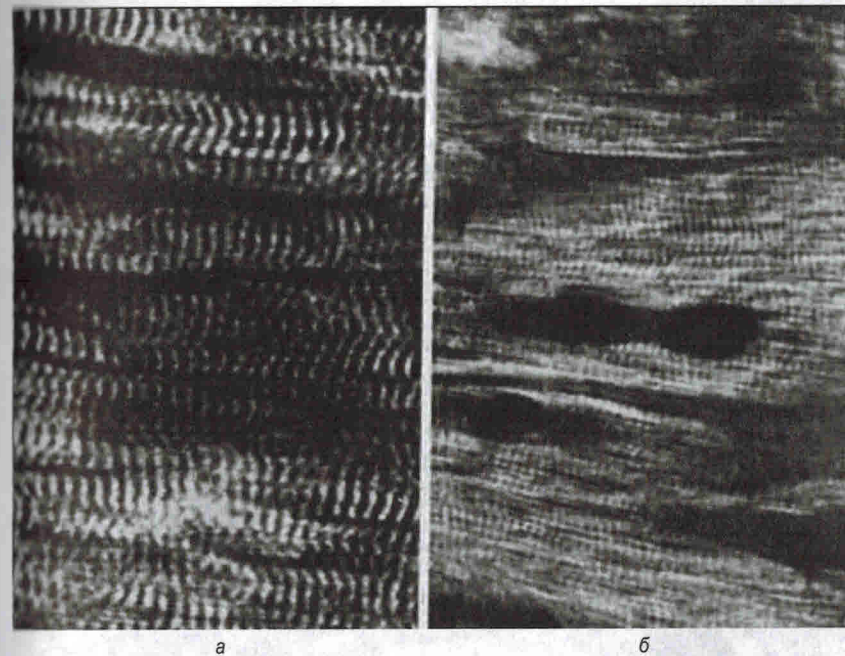


Рис. 2.2. Гиперрелаксация саркомеров кардиомиоцитов при ишемии миокарда: а – расширение темных дисков (гиперрелаксация саркомеров) в зоне ишемии; б – интактный миокард: ширина светлых дисков превышает ширину темных дисков. Поляризационная микроскопия, $\times 400$

в миокарде умерших методом поляризационной микроскопии выявляются обширные зоны ишемии с гиперрелаксированными саркомерами, занимающие до 30–50% площади миокарда левого желудочка. В наших наблюдениях данные изменения при ВКС были обнаружены во всех случаях, причем объемная плотность их значительно превышала аналогичный показатель в группе сравнения – насильственной смерти (соответственно $14,4 \pm 1,2\%$ против $1,1 \pm 0,05\%$).

В поисках гистологических признаков ишемии миокарда исследователи обратили внимание на феномен *волнообразной деформации мышечных волокон* (рис. 2.3), хотя этот признак не столь специфичный, так как наблюдается и при неишемических (токсических, метаболических) повреждениях миокарда [14]. Частота выявления волнообразной деформации в группе внезапной коронарной смерти по нашим данным составила $53,3 \pm 4,4\%$, а группах сравнения (насильственная травматическая смерть и острая алкогольная интоксикация) – соответственно $57,0 \pm 5,8\%$ и $51,0 \pm 5,0\%$ (различия статистически недостоверны). Тем не менее, этот признак следует учитывать. Ишемия также проявляется *расстройствами кровообращения на уровне сосудов микроциркуляции*. Это выражается стазом крови в капиллярах с формированием так называемых «монетных столбиков» из эритроцитов, что сопровождается оте-

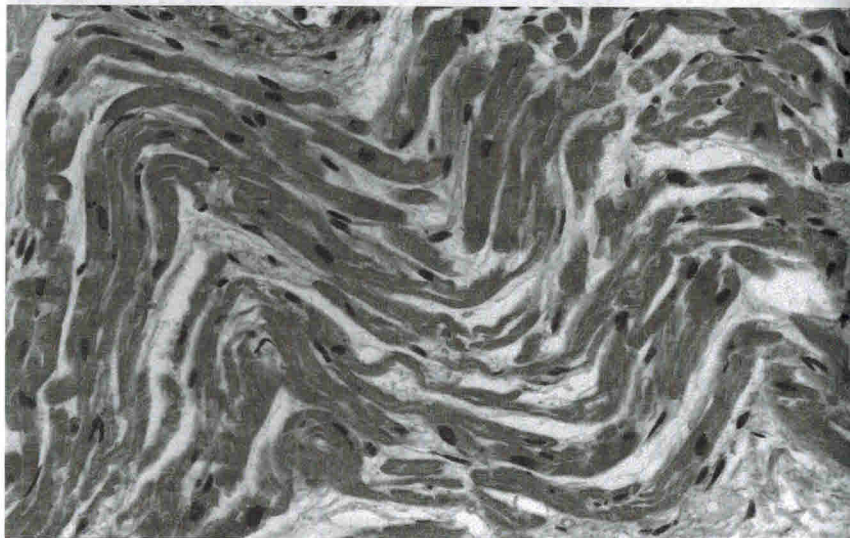


Рис. 2.3. Волнообразная деформация мышечных волокон при внезапной коронарной смерти. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$. (См. также этот рисунок на цветной вклейке)



Рис. 2.4. Застойное полнокровие капилляров и отек стромы в зоне ишемии миокарда при внезапной коронарной смерти. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 400$. (См. также этот рисунок на цветной вклейке)



Рис. 2.5. Макроскопическая проба на ишемию с нитросиним тетразолием: исчезновение ферментативной активности в участках ишемии миокарда левого желудочка (препарат А.В. Филиппова). (См. также этот рисунок на цветной вклейке)

ком стромы (рис. 2.4). Это наиболее отчетливо определяется при окраске эритроцитов эритрозином.

Наиболее информативными и чувствительными тестами на ишемию являются реакции на окислительно-восстановительные ферменты, которые можно проводить не только на микроскопическом, но и на макроуровне. Для надежной верификации ишемии миокарда при ВКС рекомендуется применяемая во всем мире макроскопическая проба с нитросиним тетразолием (проба с нитро-СТ), позволяющая четко выявлять участки ишемизированной сердечной мышцы в виде очагов выпадения ферментативной активности светло-сиреневого цвета на темно-фиолетовом общем фоне (рис. 2.5). Данную пробу осуществляют непосредственно у секционного стола, помещая полоску миокарда, подозрительную на ишемию в чашку Петри, заливая 1–2% раствором реактива и оставляя в термостате при температуре 37°C на 30–40 мин [15].

Фибрилляция желудочков и феномен реперфузии

Механизм остановки сердца при ВКС чаще всего происходит через **фибрилляцию миокарда желудочков**, реже сердце останавливается путем асистолии. Развитию фибрилляции предшествует, как правило, приступ пароксизмальной тахикардии. На вскрытии сердце при этом имеет дряблую консистенцию, полости камер расширены. Кровь жидкая. Имеет место острое венозное полнокровие внутренних органов.

Гистологически фибрилляция проявляется распространенной *фрагментацией мышечных волокон* (рис. 2.6), которая сочетается с формированием множественных *контрактурных повреждений кардиомиоцитов*, выявляемых при окраске железным гематоксилином по Рего участками прокрашивания саркоплазмы в черный цвет в местах их диссоциации (рис. 2.7). По нашим данным при ВКС участки фрагментации кардиомиоцитов, даже небольших размеров, обнаруживаются практически всегда, однако распространенный характер они имели в $29,2 \pm 3,9\%$. Следует учесть, что для выявления данного феномена требуется детальное исследование миокарда из разных стенок левого желудочка и межжелудочковой перегородки на разных уровнях (базальном, среднем, апикальном).

Таким образом, при ВКС в кардиомиоцитах наблюдаются два противоположно направленных процесса: с одной стороны, гиперрелаксация саркомеров как проявление ишемии миокарда, с другой стороны – контрактурные повреждения кардиомиоцитов. Чередование этих процессов происходит параллельно и отмечается одновременно в одном и том же



Рис. 2.6. Фрагментация мышечных волокон при фибрилляции миокарда левого желудочка. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$. (См. также этот рисунок на цветной вклейке)

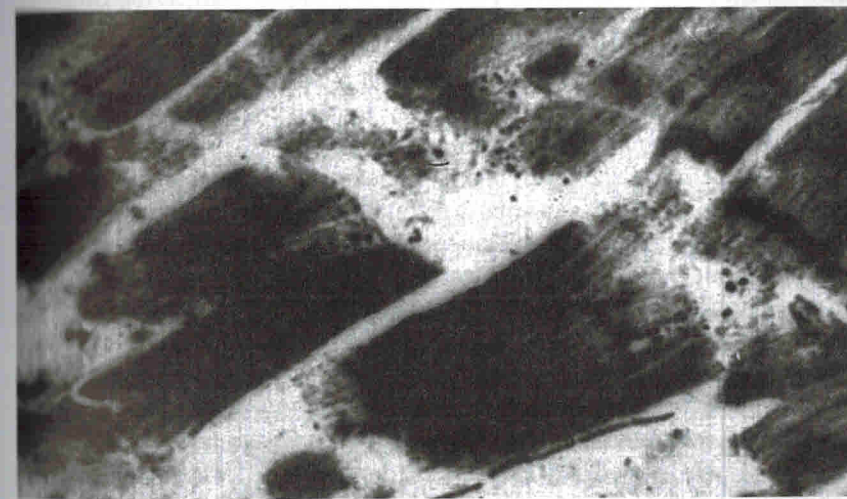


Рис. 2.7. Диссоциация кардиомиоцитов в области вставочных дисков при фибрилляции миокарда в сочетании с контрактурными изменениями при внезапной коронарной смерти. Прокрашивание саркоплазмы кардиомиоцитов в зоне контрактур и вставочных дисков в черный цвет. Окраска железным гематоксилином по Рего, $\times 280$.

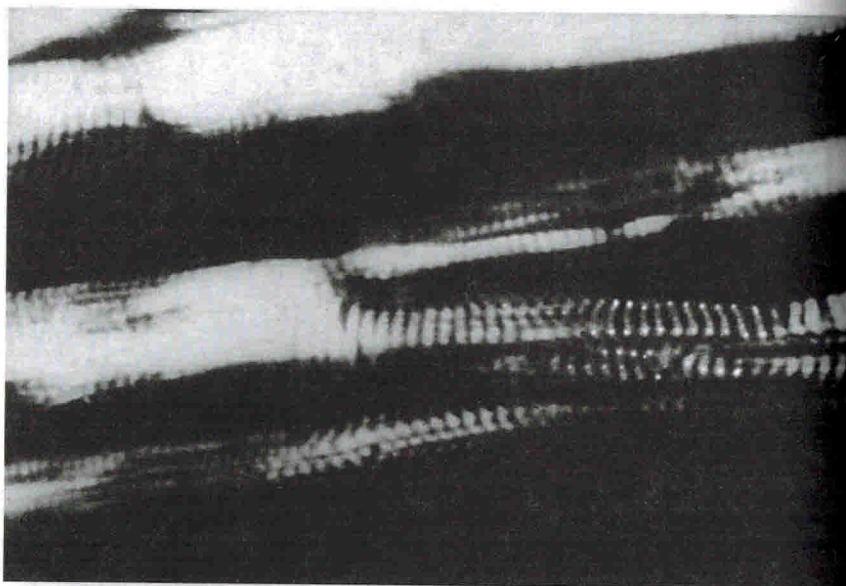


Рис. 2.8. Сочетание контрактурных повреждений кардиомиоцитов с гиперрелаксацией саркомеров при внезапной коронарной смерти. Поляризационная микроскопия, $\times 400$

поле зрения, затрагивая соседние клеточные структуры (рис. 2.8). Такая картина сочетания гиперрелаксации и контрактур является морфологическим выражением **феномена реперфузии** ишемизированного миокарда. При ВКС в миокарде левого желудочка обнаруживаются обширные участки реперфузионных повреждений.

Установлено, что реперфузия, развивающаяся в необратимо ишемизированном миокарде, является фактором, провоцирующим фибрилляцию желудочков. Процесс этот происходит опосредованно за счет вымывания из зоны ишемии в кровоток накапливающихся там так называемых *аритмогенных субстанций*, биологически активных веществ, вызывающих электрическую нестабильность миокарда [16, 17]. К ним относятся, в первую очередь, лизофосфоглицериды (лизофосфатидилхолин и лизофосфатидилэтаноламин) и свободные жирные кислоты как продукты разрушения клеточных мембран. Благодаря высоким реактогенным свойствам лизофосфоглицериды нарушают структуру клеточных мембран, в частности, сарколемму кардиомиоцитов, способствуя в условиях повышенной проницаемости мембран (при гипоксической ишемии) неконтролируемому току ионов кальция внутрь клетки, что приводит в итоге к электрической нестабильности миокарда. В физиоло-

гических условиях амфифилические липиды быстро реактилируются и подвергаются гидролизу под воздействием трансацилазы и лизофосфатазы. В условиях же ишемии наблюдается их избыточное накопление в ишемизированных участках миокарда с концентрацией экстрацеллюлярно около сарколеммы уже через 5–10 минут от начала ишемии. В митохондриях, выделенных из миокарда внезапно умерших больных ИБС, обнаружено увеличение содержания лизофосфатидилхолина, лизофосфатидилэтаноламина и свободных жирных кислот, что расценено как инициирующий субстрат для электрофизиологических нарушений в сердечной мышце [18].

К аритмогенным субстанциям относятся также циклический аденозинмонофосфат, катехоламины (главным образом, норадреналин, высвобождаемый из адренергических нервных терминалей), свободнорадикальные перекисные соединения липидов и некоторые другие. Установлено, что чем выше содержание цАМФ в ткани миокарда, тем сильнее он подвержен фибрилляции в ответ на адреналиновую стимуляцию. С повышенной концентрацией цАМФ связывают избыточное поступление ионов кальция внутрь кардиомиоцита, усиление гликолиза и липолиза, развитие электрической нестабильности миокарда [19].

Аритмогенным эффектом обладают также свободнорадикальные перекисные соединения липидов, которые интенсивно накапливаются в зоне ишемии миокарда [20]. Аритмогенное действие перекисных соединений может быть опосредовано через нарушение обмена простагландинов, за счет активации простагландинсинтетазы, сдвигающее баланс простагландинов в сторону преобладания тромбксана и дефицита простациклина. Последний обладает выраженным антиаритмическим эффектом, поэтому его недостаточность в ишемизированной ткани сердечной мышцы может находиться в причинной связи с возникновением аритмий [21].

При прогрессировании ишемии аритмогенные субстанции как бы «замуровываются» в зоне формирующегося коагуляционного некроза и не оказывают своего патогенного действия. Если же глубокая ишемия прерывается развитием процесса реперфузии, то аритмогенные субстанции вымываются из зоны ишемии и оказывают повреждающее действие на мембраны кардиомиоцитов, провоцируя фибрилляцию желудочков. Причем ишемия должна быть достаточно глубокой и необратимой, то есть достаточно продолжительной, чтобы превысить допустимый порог накопления аритмогенных веществ и в результате существенно нарушить проницаемость мембран кардиомиоцитов. Именно

ГЛАВА 12. ВНЕЗАПНАЯ СЕРДЕЧНАЯ СМЕРТЬ У ПАЦИЕНТОВ С НАРУШЕНИЕМ ПРОВОДИМОСТИ ПО НОЖКАМ ПУЧКА ГИСА

Мареев В.Ю., Мареев Ю.В.

К середине XX века накопились данные о неблагоприятном влиянии расширения комплекса QRS и наличия блокад ножек пучка Гиса на прогноз больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями [1]. Подобная связь была подтверждена в проведенных рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ) у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН), у которых риск ВСС наиболее высокий. Например, при *posthoc* анализе исследования VEST ($n = 3654$) [2], было показано возрастание риска смерти с увеличением длительности QRS, при этом у пациентов с QRS 220 мс риск смерти возрастает в 5 раз в сравнении с пациентами с QRS 90 мс. Подобная связь была обнаружена в *ретроспективном* анализе небольшой когорты пациентов с ХСН ($n = 248$, человек с фракцией выброса левого желудочка $\leq 35\%$) в РКИ Val-HeFT, показавшем достоверное повышение риска смерти при увеличении длительности комплекса QRS более 120 мс и максимальное повышение риска смерти у пациентов с QRS >160 мс [3]. При этом в ряде работ показано, что с расширением комплекса QRS увеличивается риск рецидивирования желудочковой тахикардии у пациентов с вторичной профилактикой ВСС [4]. Анализ двух крупных РКИ у пациентов с первичной профилактикой ВСС показал, что эффект от ИКД выше у пациентов с расширенным комплексом QRS в сравнении с пациентами с узким комплексом QRS [5, 6].

Учитывая, что расширение комплекса QRS более 120 мс, как правило, связано с наличием блокад ножек пучка Гиса, возникает вопрос — может ли морфология QRS влиять на точность стратификации риска смерти пациента. Ретроспективный многофакторный анализ крупного РКИ CHARM показал, что наличие блокады одной из ножек пучка Гиса увеличивает риск смерти пациентов с ХСН [7]. Данные о том, блокада какой ножки пучка Гиса является наиболее неблагоприятной для прогноза больных с ХСН, неоднозначны. В исследованиях, проводившихся до 2000-х годов, было показано, что именно блокада левой ножки пучка Гиса (БЛНПГ) определяет плохой прогноз пациентов [8]. В работах

последних лет было продемонстрировано обратное — блокада правой ножки пучка Гиса (БПНПГ) определяет наиболее неблагоприятный прогноз, в то время как БЛНПГ, хотя и свидетельствует о повышенном риске смерти, но не является независимым ее предиктором по данным многофакторных анализов [9–11].

Одной из причин возрастающей роли БПНПГ в прогнозе больных с ХСН может являться тот факт, что с появлением современных методов лечения (в первую очередь бета-адреноблокаторы) риск смерти пациентов с дисфункцией левого желудочка (ЛЖ), маркером которой является БЛНПГ [12], снизился, а результаты лечения ХСН с преобладанием дисфункции правого желудочка, при которой чаще встречается БПНПГ [13–15], не настолько улучшились. Другой причиной может быть тот факт, что БПНПГ является предиктором смерти у пациентов с дисфункцией ЛЖ, и у таких пациентов появление БПНПГ может свидетельствовать о присоединении к недостаточности ЛЖ дисфункции правого желудочка, что значительно ухудшает прогноз пациента. Тот факт, что в многофакторных анализах последних лет не показано независимого влияния БЛНПГ на смертность, можно объяснить и одновременным использованием более специфичных маркеров дисфункции левого желудочка (фракция выброса, конечно-систолический размер, митральная регургитация), тогда как подобная оценка правого желудочка затруднена в связи с его анатомическими особенностями. Следует отметить, что в эпидемиологических исследованиях при анализе общей популяции БЛНПГ также коррелирует с повышенным риском смерти в то время, как данные о роли БПНПГ не однозначны. Например, в Рейкьявском исследовании с участием 18762 человек [17] и в Стокгольмском исследовании с участием 18 441 человек [18] БПНПГ ассоциировалась с повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний и смерти в то время, как в японском исследовании (NIPPON DATA 80) с участием 9090 человек [19] не было обнаружено связи между наличием БПНПГ и риском сердечно-сосудистых заболеваний и смерти. Разные данные о роли БЛНПГ и БПНПГ скорее всего связаны с разным возрастом исследуемых, этническим составом изучаемых популяций, а также распространенностью сердечно-сосудистых заболеваний и генетических мутаций в популяциях. Не стоит забывать, что БПНПГ ассоциируется с рядом аномалий таких, как синдром Бругада [20] и аритмогенная дисплазия правого желудочка [21]. Эти заболевания связаны с повышенным риском желудочковых аритмий и ВСС.

Как мы уже говорили в главе 10, максимальный риск ВСС имеют пациенты с фракцией выброса ЛЖ $\leq 35\%$, при этом у пациентов с низ-

кой фракцией выброса ЛЖ и расширенным комплексом QRS риск смерти наиболее высокий. На рисунке 12.1 представлены данные 7-летнего выживания пациентов, выписанных из отдела ХСН и заболеваний миокарда ИКК Мясникова с 2003 по 2006 гг. [22]. Как видно из рисунка, риск смерти значимо выше у пациентов с сочетанием расширения QRS и низкой фракции выброса ЛЖ, при этом наличие только снижения фракции выброса ЛЖ или расширения QRS не так значительно ухудшает прогноз пациентов.

Существуют два рациональных объяснения того факта, что у пациентов с широким QRS и низкой фракцией выброса ЛЖ риск смерти наиболее высокий:

во-первых, блокада проведения импульса по системе Гиса-Пуркинье и миокарду желудочков может свидетельствовать о более тяжелом поражении сердца при тех заболеваниях, которые приводят к ХСН (перенесенный обширный инфаркт миокарда, миокардит, кардиомиопатия и т.д.);

во-вторых, нарушенное распространение возбуждения приводит к тому, что разные участки миокарда сокращаются в разное время, что приводит, в свою очередь, к увеличению общего времени сокращения миокарда и уменьшению эффективности самого сокращения.

Замедленное, «запаздывающее» возбуждение части миокарда и связанное с этим асинхронное сокращение различных его участков принято называть диссинхронией [23]. Для коррекции электрической дис-

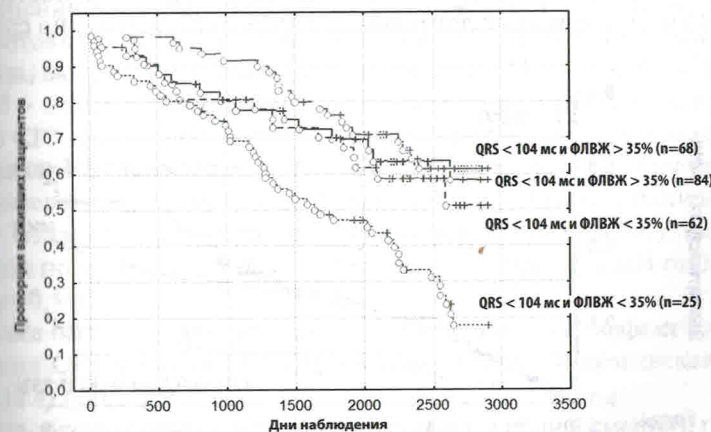


Рис. 12.1. Выживаемость пациентов с хронической сердечной недостаточностью, в зависимости от продолжительности комплекса QRS и значений фракции выброса левого желудочка [22]

синхронии, устранение которой влечет за собой коррекцию диссинхронии механической, был разработан метод сердечной ресинхронизирующей терапии (СРТ) [24]. СРТ проводится с помощью бивентрикулярного электрокардиостимулятора с электродами как в правом, так и в левом желудочке. Таким образом, устраняется «запаздывание» возбуждения части миокарда, что в результате приводит к увеличению эффективности сокращения. Бивентрикулярный электрокардиостимулятор имеет также электрод в правом предсердии, позволяющий оптимизировать интервал между возбуждением и сокращением предсердий и желудочков и тем самым нормализовать диастолическое наполнение желудочков. В правый желудочек и правое предсердие электрод устанавливается через подключичную вену, а электрод для стимуляции ЛЖ устанавливается или через коронарный синус (вена сердца, впадающая в правое предсердие) или фиксируется к миокарду ЛЖ во время открытой операции на сердце. В ряде РКИ показана эффективность СРТ в улучшении клинического течения ХСН и прогноза. Приборы для проведения СРТ могут обладать также функцией имплантированного кардиовертера-дефибриллятора (ИКД), такие приборы называют СРТ-ИКД или СРТД. СРТ снижает риск общей смерти и ВСС, как сама по себе [25], так и в сочетании с ИКД [26] (рис. 12.2). При этом эффект СРТ на снижение риска смерти и рецидива желудочковой тахикардии отмечается только у тех пациентов, у которых на фоне СРТ происходит обратное ремоделирование ЛЖ [27, 28].

Для включения пациентов в исследования эффективности СРТ использовался критерий длительности QRS >120–130 мс, но средняя

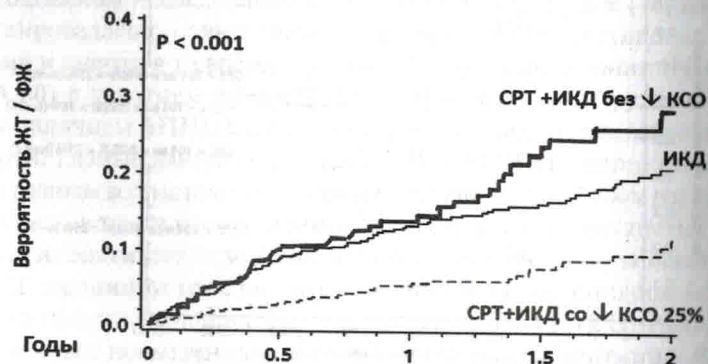
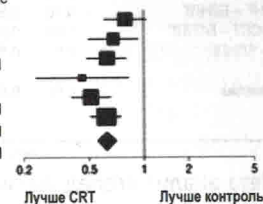


Рис. 12.2. Снижение риска рецидива желудочковой тахикардии и фибрилляции желудочков у пациентов с ИКД, СРТД, на фоне которой произошло обратное ремоделирование левого желудочка [28]

Мета-анализ: пациенты с QRS > 150 мс

	RR (95%CI)	z Value	P Value
COMPANION (QRS, 148–168 ms, n=314)	0.78 (0.59–1.04)	-1.70	.09
COMPANION (QRS, >168 ms, n=287)	0.66 (0.47–0.93)	-2.35	.02
CARE-HF (QRS, >159 ms, n=505)	0.60 (0.46–0.79)	-3.70	<.001
REVERSE (QRS, >151 ms, n=307)	0.42 (0.22–0.81)	-2.61	.009
MADIT-CRT (QRS, >149 ms, n=1175)	0.48 (0.37–0.63)	-5.41	<.001
RAFT (QRS, >149 ms, n=1036)	0.59 (0.48–0.73)	-4.93	<.001
Meta-analysis	0.60 (0.53–0.67)	-8.67	<.001



Мета-анализ: пациенты с QRS ≤ 150 мс

	RR (95%CI)	z Value	P Value
COMPANION (QRS, 120–147 ms, n=324)	1.01 (0.76–1.35)	0.07	.95
CARE-HF (QRS, 120–159 ms, n=290)	0.74 (0.54–1.02)	-1.86	.06
REVERSE (QRS, 120–151 ms, n=303)	1.05 (0.58–1.89)	0.16	.87
MADIT-CRT (QRS, 130–149 ms, n=645)	1.06 (0.74–1.52)	0.32	.75
RAFT (QRS, 120–149 ms, n=627)	0.99 (0.77–1.27)	-0.08	.94
Meta-analysis	0.95 (0.82–1.10)	-0.68	.49

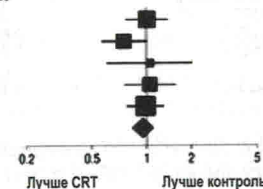


Рис. 12.3. Данные мета-анализа по применению СРТ у пациентов с QRS менее и более 150 мс [29]. Длительность QRS в большинстве исследований была значимо больше (150–170 мс). Это послужило поводом проведения мета-анализа, которым оценивалось влияние СРТ на риск смерти и госпитализации у пациентов с QRS 120–149 мс и >150 мс (рис. 12.3) [29]. По данным мета-анализа, включившего в себя 6500 пациентов (4437 – с QRS ≥ 150 мс и 2064 – с QRS <150 мс). В группе пациентов с QRS ≥ 150 мс применение СРТ достоверно влияло на частоту смерти или госпитализации по поводу ХСН (отношение рисков (ОР) 0,58 при 95% доверительном интервале – ДИ от 0,50 до 0,68; $p < 0,00001$). В группе пациентов с QRS < 150 мс достоверного влияния на смертность и частоту госпитализации по поводу ХСН не отмечено (ОР 0,95 при 95% ДИ от 0,83 до 1,10; $p = 0,51$).

Позже был проведен мета-анализ, сравнивающий эффект от применения СРТ у пациентов с разной морфологией комплекса QRS (рис. 12.4) [30].

Мета-анализ показал, что СРТ снижает риск общей смерти и госпитализации из-за ХСН у пациентов с БЛНПГ и не влияет на риск общей смерти и госпитализации из-за ХСН у пациентов с другой морфоло-

Мета-анализ исследований: пациенты с БЛНПГ

Название исследования	OR	Верхний предел	Нижний предел	P	OR и 95% ДИ
COMPANION – БЛНПГ	0.76	0.61	0.95	0.016	
CARE-HF – БЛНПГ	0.70	0.60	0.83	<0.0001	
MADIT-CRT – БЛНПГ	0.45	0.35	0.58	<0.00001	
RAFT – БЛНПГ	0.65	0.54	0.79	0.00001	
Мета-анализ	0.64	0.52	0.77	0.00001	

Мета-анализ исследований: пациенты морфологией, отличной от БЛНПГ

Название исследования	OR	Верхний предел	Нижний предел	P	OR и 95% ДИ
COMPANION – не-БЛНПГ	0.86	0.63	1.17	0.34	
CARE-HF – БЛНПГ	0.81	0.54	1.22	0.32	
CARE-HF – НВЖП	0.75	0.24	2.33	0.62	
MADIT-CRT – БЛНПГ	0.99	0.55	1.79	0.97	
MADIT-CRT – НВЖП	1.44	0.88	2.36	0.15	
RAFT – БЛНПГ	1.00	0.62	1.62	1.00	
RAFT – НВЖП	1.10	0.71	1.69	0.67	
Мета-анализ	0.97	0.82	1.16	0.76	

Рис. 12.4. Эффект от СРТ в зависимости от морфологии комплекса QRS [30]. БЛНПГ – блокада левой ножки пучка Гиса; БПНПГ – блокада правой ножки пучка Гиса; НВЖП – неспецифические нарушения внутрижелудочковой проводимости; не-БЛНПГ – любые нарушения внутрижелудочковой проводимости без БЛНПГ; ДИ – доверительный интервал; ОР – отношение рисков

гией QRS. Тот факт, что СРТ снижает риск смерти и госпитализации у пациентов с БЛНПГ и не оказывает эффекта у пациентов с другими нарушениями проводимости, объясняется механизмом действия СРТ. Правожелудочковый электрод СРТ стимулирует правый желудочек, а левожелудочковый электрод стимулирует боковую стенку ЛЖ, которая возбуждается в последнюю очередь именно при БЛНПГ. Данные подгруппового анализа исследования MADIT-CRT подчеркивают зависимость эффективности СРТ от морфологии комплекса QRS (рис. 12.5). Подгрупповой анализ показывает, что у пациентов с БЛНПГ снижается риск смерти и госпитализации на фоне СРТ, как при QRS 130–150 мс, так и при QRS > 150 мс, в то время как у пациентов с другой морфологией комплекса QRS не отмечается эффекта от СРТ независимо от ширины комплекса QRS. Отсутствие эффекта от СРТ у пациентов с БПНПГ подтверждается данными системного обзора основных РКИ [31]. При этом по данным того же исследования MADIT-CRT эффекта от СРТ нет, как у пациентов с изолированной БПНПГ, так и у пациентов с сочетанием БПНПГ и блокады передней ветви левой ножки пучка Гиса [32].

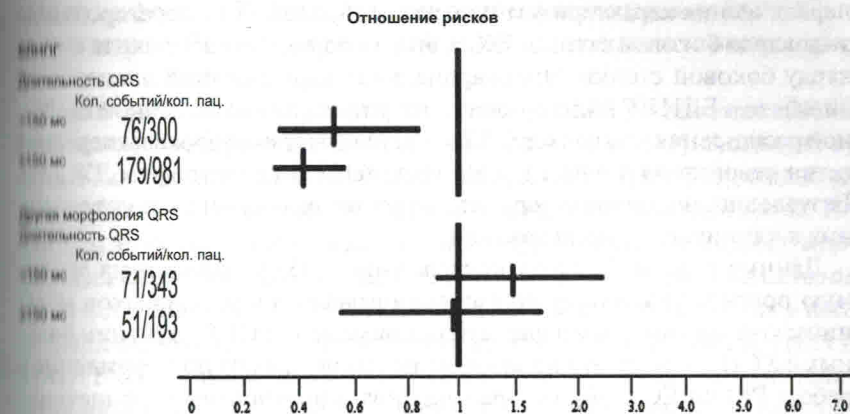


Рис. 12.5. Данные подгруппового анализа исследования MADIT CRT [32]

Если наличие БЛНПГ имеет значение для определения пациентов, у которых применение СРТ будет снижать риск смерти и госпитализации из-за ХСН, то важно, как мы ставим диагноз БЛНПГ. Критериями диагноза являются длительность QRS ≥ 120 мс, морфология комплекса QRS в отведении V1 (комплекс QS или rS) и в отведениях V5, V6 (зубец R без зубца q) и зазубрина на восходящем или нисходящем колене), а также горизонтальная электрическая ось сердца или отклонение ЭОС влево (30 градусов) [33]. В работе D. Strauss и соавт. на основании анализа компьютерной модели, данных электроанатомического картирования сердца у пациентов с широким комплексом QRS и анализа ряда РКИ было показано, что при использовании стандартных критериев БЛНПГ у трети пациентов диагноз выставляется ошибочно [34]. В связи с этим авторы предлагают использовать более жесткие критерии наличия БЛНПГ по ширине QRS (140 мс у мужчин и 130 мс у женщин), а также морфологию комплекса по типу QS или rS в отведениях V1 и V2 и наличие зазубрины R волны, свидетельствующей о поздней активации ЛЖ, хотя бы в двух отведениях из V1, V2, V5, V6, I, aVL. Необходимость введения новых критериев Strauss и соавт. объясняют тем, что при БЛНПГ импульс сначала распространяется по межжелудочковой перегородке (МЖП) от эндокарда правого желудочка к эндокарду ЛЖ, что занимает не менее 40 мс, далее в течение 50 мс волна деполяризации идет к миокарду задне-боковой стенки ЛЖ, и еще 40–50 мс занимает ее деполяризация. Это означает, что для диагноза полной БЛНПГ нужна граница не 120 мс, а 130–140 мс. Кроме того, важно наличие двойной зазубрины в боковых отведениях (I, V5, V6):

ГЛАВА 29. ОПРЕДЕЛЕНИЕ РИСКА И ПРОФИЛАКТИКА ВНЕЗАПНОЙ СЕРДЕЧНОЙ СМЕРТИ У ПАЦИЕНТОВ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА

Ильницкий А.Н., Процаев К.И., Зарудский А.А.

Актуальность проблемы. Риск развития внезапной сердечной смерти в старших возрастных группах

Возраст является важнейшим фактором риска развития внезапной сердечной смерти (ВСС). Согласно классификации, принятой европейским региональным бюро ВОЗ, возраст от 60 до 74 лет признан пожилым, от 75 до 89 — старческим, а 90 лет и более — возрастом долгожителей. Частота ВСС увеличивается с возрастом вне зависимости от пола, расовой принадлежности пациента. По данным Rajat Deo and Christine M. Albert [1] в США ежегодная встречаемость ВСС в популяции 50-летнего возраста составляет 100 человек на 100000 населения. В популяции пациентов старше 75 лет частота ВСС в 8 раз выше и составляет 800 случаев на 100000 населения.

Значительное повышение риска развития ВСС у людей старших возрастных групп обусловлено следующими обстоятельствами [2]:

- около 83,0% мужчин и 87,1% женщин в возрасте старше 80 лет имеют какое-либо сердечно-сосудистое заболевание, которое может привести к внезапной сердечной смерти;
- ведущей причиной ВСС является ИБС, риск развития ВСС у пациентов перенесших инфаркт миокарда в 4–6 раз выше, чем в общей популяции [3]. И это при том, что заболеваемость инфарктом миокарда значительно увеличивается с возрастом — средний возраст больных с впервые возникшими стенокардией/инфарктом миокарда составляет 64,7 лет для мужчин и 72,2 года для женщин;
- в пожилом и старческом возрасте отмечаются значительные особенности функционирования организма, например, снижение функции почек и печени, формирование межлекарственных взаимодействий при многокомпонентной терапии различных заболеваний (синдром полипрагмазии);
- наличие у пациентов пожилого и старческого возраста специфического состояния, присущего только данной категории пациентов — синдром старческой астении (frailty).

Вопросы профилактики внезапной сердечной смерти у пациентов старших возрастных групп

Немедикаментозная коррекция факторов риска

Важнейшими факторами риска ВСС являются курение и употребление алкоголя в высоких дозах.

Курение является важнейшим фактором риска ВСС [4]. По данным разных авторов, курение увеличивает общую сердечно-сосудистую смертность, ВСС и потребность в имплантации имплантируемого кардиовертера-дефибриллятора (ИКД) [4, 5]. Особенно важно то, что негативная роль курения не зависит от возраста пациентов. Отказ от курения сопровождается существенным снижением риска развития ВСС [7, 8].

Изучая роль различных факторов в профилактике ВСС, Н. Gohlke [9] считает вклад отказа от курения наибольшим в плане увеличения ожидаемой продолжительности жизни курящего пациента в возрасте старше 65 лет.

Luo TY et al. [10] в своей работе анализировали саму возможность отказа от курения путем медицинского консультирования на обычном терапевтическом приеме. При этом авторы выявили следующую закономерность: в общей популяции простым убеждением тем легче добиться отказа от курения, чем больше возраст больного. Статистический анализ показывает, что пациенты старше 65 лет бросают курить после профилактической беседы в 2,4 раз чаще, чем люди более молодого возраста. Это лишний раз подчеркивает, что не следует пренебрегать профилактической работой в группе пациентов старше 65 лет.

Алкоголь при его систематическом употреблении в высоких дозах является важным фактором риска ВСС у пожилых пациентов. Holahan C.J. et al. [11] изучали 20-летнюю смертность пациентов, употребляющих алкогольные напитки. Возраст пациентов, исходно включенных в исследование, составлял 55–65 лет (т.е. по завершению исследования пациенты достигли возраста 75–85 лет). Ключевым фактором риска ВСС оказалось число эпизодов выраженного злоупотребления алкоголем, а не сам факт употребления алкоголя.

Таким образом, важным положением профилактики ВСС у пациентов пожилого и старческого возраста является работа с синдромом зависимости от психоактивных веществ, а именно – курением и алкоголем. Всех пациентов в возрасте старше 60 лет следует вовлекать в комплексные мероприятия по формированию отказа от курения и злоупотребления алкоголем.

Медикаментозная коррекция факторов риска внезапной сердечной смерти у пациентов пожилого и старческого возраста

Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ). Ингибиторы АПФ играют бесспорно важную роль в профилактике ВСС. Препятствуя развитию гипертрофии миокарда левого желудочка, ремоделированию миокарда после перенесенного инфаркта или вследствие другой причины, иАПФ оказывают неспецифическое профилактическое антиаритмическое действие.

Наиболее отчетливо изучено положительное действие иАПФ у больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН). В целом, по данным крупных метаанализов, относительное снижение риска при применении различных иАПФ у больных с ХСН составляет 20–40% [12, 13].

Эффективность иАПФ в отношении профилактики ВСС при ХСН и в других клинических ситуациях подтверждена в различных клинических исследованиях. На текущий момент доказательную базу в отношении снижения частоты ВСС, в том числе у пациентов пожилого и старческого возраста, имеют следующие иАПФ:

1. Эналаприл:

- снижение ВСС на 39,0% в группе эналаприла по сравнению с группой гидролазин/изосорбида динитрат в исследовании V-HEFT II (The Vasodilator Heart Failure trial II) [14, 15];
- снижение риска ВСС на 20,0% у постинфарктных больных по данным исследования CONSENSUS II (and Cooperative New Scandinavian Enalapril Survival Study II) [16].

2. Рамиприл:

- снижение риска ВСС на 27,0% по сравнению с плацебо в течение 15 месяцев наблюдения у больных после перенесенного инфаркта миокарда по данным AIRE Trial (Acute Infarction Ramipril Efficacy) [17, 18, 19];
- снижение ВСС на 21,0% у больных с высоким сердечно-сосудистым риском без клинических признаков ХСН и нарушения систолической функции сердца в исследовании HOPE [20, 12];

3. Трандолаприл – снижение риска ВСС на 24,0% в группе больных после перенесенного ИМ с фракцией выброса (ФВ) < 35% [18];

4. Периндоприл – снижение риска инфаркта миокарда и ВСС на 19,0% у больных хронической ишемической болезнью сердца с ФВ > 40% по данным исследования EUROPA (средний возраст обследуемых)

дуремых – 59 ± 9 лет). Анализ в подгруппе пациентов старше 65 лет выявляет снижение относительного риска сердечно-сосудистых событий на 22,0% [21].

Применительно к гериатрической практике, следует остановиться на следующих клинических исследованиях.

Исследование **НОРЕ** в принципе проводилось у пациентов ≥ 55 лет, при этом в нем принимали участие пациенты в возрасте 110 лет.

Критерии включения: документированная ИБС или следующие состояния: перенесенный ранее инсульт (без выраженных расстройств психической сферы), атеросклероз периферических артерий или сочетание сахарного диабета с каким-либо из факторов риска атеросклероза (холестерин крови более 5,2 ммоль/л, курение, систолическое артериальное давление > 160 мм рт.ст., диастолическое артериальное давление > 90 мм рт.ст., микроальбуминурия).

Критерии исключения – $\text{ФВ} < 40\%$, застойная сердечная недостаточность, острый инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия, многососудистое чрезкожное коронарное вмешательство в течение месяца или аортокоронарное шунтирование в течение 4-х предшествовавших лет до начала наблюдения. Авторы исследования приводят субанализ в подгруппах эналаприла по возрасту до 70 лет ($n=6542$) и старше 70 лет ($n=2745$).

Результаты исследования **НОРЕ** продемонстрировали хорошую переносимость препарата у всех больных. Среди пациентов старше 70 лет достоверно чаще по сравнению с плацебо встречался кашель 7,3% vs 1,5% ($p < 0,01$). Встречаемость кашля у больных младше 70 лет также составила 7,3%. Из других осложнений, заставивших пациентов старше 70 лет прекратить прием рамиприла, можно выделить головокружение и гипотензию – 2,6% против 1,2% в группе больных до 70 лет, гиперкалиемию 0,4% против 0,2%; ангионевротический отек 0,4% против 0,1%. Все различия достоверны между группами и в отношении соответствующих возрастных групп пациентов, получавших плацебо. Таким образом, исследование **НОРЕ** подтверждает хорошую переносимость и безопасность рамиприла у пациентов пожилого и старческого возраста.

В исследовании **НОРЕ** было показано, что эффективность препарата в более возрастной популяции больных увеличивается, что подтверждает роль возраста как ведущего фактора сердечно-сосудистого риска. Снижение риска смерти и других конечных точек у пациентов старше 70 лет в группе рамиприла было более выраженным, чем в подгруппе пациентов моложе 70 лет. Так, например, число пациентов, которых необходимо было пролечить для предотвращения одного сердечно-сосудистого

события, составило 18 в группе пациентов старше 70 лет и 33 в группе больных моложе 70 лет.

Таким образом, рамиприл значительно снижает риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и ВСС у пожилых пациентов. При этом отмечается хорошая переносимость и высокая безопасность использования препарата в лечении больных пожилого и старческого возраста.

На сегодняшний день **НОРЕ** – единственное крупное клиническое исследование с иАПФ, которое сопровождалось достижением достоверного снижения жестких конечных точек у пациентов старше 65 лет с $\text{ФВ} > 40\%$ [22].

В исследовании **PEACE** с трандолаприлом было включено 8000 пациентов со стабильной ИБС и нормальной или незначительно нарушенной систолической функцией левого желудочка. Возраст больных был старше 55 лет, при этом 912 пациентов были в возрасте старше 75 лет. Назначение трандолаприла не сопровождалось снижением смертности или каким-либо другим клиническим выигрышем ни в общей популяции, ни в подгруппе больных старше 75 лет [18].

Несмотря на успех исследования **EUROPA** [21], исследование престариума **PEP-CHF** (Perindopril in Elderly People with Chronic Heart Failure) у больных преимущественно старческого возраста не оправдало ожиданий. **PEP-CHF** – двойное слепое многоцентровое международное рандомизированное плацебо-контролируемое исследование престариума у пожилых пациентов ($n=852$) с диастолической сердечной недостаточностью.

Критерии включения: возраст более 70 лет, пациент находился на терапии диуретиками и имел в анамнезе по крайней мере одну госпитализацию по поводу декомпенсации ХСН за последние 6 месяцев. В исследовании не были достигнуты первичные конечные точки в отношении смертности: общей/кардиальной или ВСС. Выявлены лишь симптоматическое улучшение, увеличение переносимости физических нагрузок – прирост дистанции 6-минутной ходьбы. При этом также подтвердилась хорошая переносимость препарата. В общей сложности с серьезными побочными эффектами наблюдалось 9 пациентов: 1 – с отеком языка, 1 – с отеком гортани, 3 – с увеличением концентрации креатинина крови, 4 пациента в группе плацебо: с кашлем, гипотензией и гипертензивной энцефалопатией и дисфункцией почек. При этом, анализируя причины отсутствия достижения конечных точек по результатам исследования, авторы исследования признают недостаточную мощность выборки для выявления статистических закономерностей. Основная причина заключается

в исходной явной переоценке предполагаемого числа неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [23, 24].

В исследовании ISIS-4 подтвержден протективный эффект каптоприла у пациентов с острым инфарктом миокарда в отношении развития ВСС. Однако при анализе больных старше 70 лет не было выявлено преимуществ каптоприла – снижение абсолютного риска смерти составляло 0,1%. Более того, применение каптоприла высокодостоверно приводило к развитию тяжелой гипотензии – (на 52,0% чаще, чем в группе плацебо, $P < 0,0001$), требующей прекращения приема препарата, головокружениям (увеличение относительного риска на 15,0% по сравнению с группой плацебо, $P < 0,01$ и дисфункции почек (увеличение относительного риска на 51,0% соответственно, $P < 0,001$) [18].

Таким образом, применение иАПФ (рамиприл, престариум, трандолаприл) у больных пожилого и старческого возраста безопасно и не сопровождается какими-либо дополнительными побочными эффектами по сравнению с общей популяцией. Исключение составляет каптоприл (исследование ISIS-4 у пациентов с инфарктом миокарда старше 70 лет), что, по-видимому, связано с фармакокинетикой препарата (короткий период полувыведения). Различные иАПФ – рамиприл, эналаприл, периндоприл, трандолаприл эффективно предотвращают ВСС у пожилых пациентов с систолической дисфункцией левого желудочка. Для пожилых больных с сохранной ФВ, по-видимому, могут быть рекомендованы лишь два препарата – престариум у пожилых пациентов моложе 70 лет (исследование EUROPA) и рамиприл – без возрастных ограничений (исследование HOPE). Возможности других иАПФ у этой категории пациентов на сегодняшний день не изучены.

Антагонисты рецепторов к ангиотензину II (АРА II). На сегодняшний день два ингибитора рецепторов I типа к ангиотензину II зарекомендовали себя, как снижающие вероятность ВСС и улучшающие прогноз у пациентов с ХСН: валсартан и кандесартан. Крупных специальных исследований по изучению профилактического значения сартанов у пациентов пожилого и старческого возраста в отношении ВСС не проводилось. Протективная роль валсартана показана в исследовании VALIANT. В исследование вошли 3 группы пациентов: получавших валсартан ($n=4909$), каптоприл ($n=4909$) и комбинации: валсартан+ каптоприл ($n=4885$). Валсартан оказался эффективен в профилактике ВСС и сердечно-сосудистой смерти, средний возраст пациентов во всех группах составил примерно 65+/- 12 лет [25].

В исследовании CHARM доказано профилактическое значение кандесартана в отношении ВСС. Исследование также включало 3 группы

пациентов: CHARM Added – пациенты с ФВ <40,0%, принимающие иАПФ; CHARM Alternative – пациенты с ФВ <40,0% с непереносимостью иАПФ; CHARM Preserved пациенты с ФВ >40,0% с/без иАПФ. Суммарно по всем подгруппам применение кандесартана сопровождалось достоверным снижением риска сердечной смерти на 16,0% ($p < 0,0001$), снижение частоты случаев ВСС на 15,0% ($P=0,036$) и смерти от прогрессирования ХСН на 22,0% ($P=0,008$). В подгруппе пациентов с сохранной ФВ (CHARM Preserved) зарегистрировано лишь уменьшение числа госпитализаций по поводу ХСН [26].

Исследования VALISH (Valsartan in Elderly Isolated Systolic Hypertension, $n = 3260$) с валсартаном и SCOPE (the Study on Cognition and Prognosis in the Elderly, $n = 4,964$) – с кандесартаном, проведенные у пациентов пожилого и старческого возраста, свидетельствуют о хорошей переносимости сартанов и безопасности их применения в этой группе пациентов. В исследовании VALISH изучались различные режимы антигипертензивной терапии у пациентов старшей возрастной группы с изолированной систолической артериальной гипертензией; в SCOPE – профилактические возможности кандесартана в отношении пациентов старческого возраста с изолированной систолической артериальной гипертензией. Оба протокола не имели отношения к изучению проблемы ВСС и интересны для нас лишь с точки зрения опыта применения сартанов у пациентов старческого возраста: в VALISH вошли больные от 70 до 85 лет, в SCOPE – 70–89 лет.

Поскольку сама тематика данных работ не касалась к ВСС, мы остановимся лишь на том, что в обоих исследованиях подчеркнута прекрасная переносимость препаратов. Например, в исследовании VALISH суммарно число значимых осложнений (кашель, гипотензия, креатининемия) не превышала 2,0% в группах валсартана, валсартана и каптоприла. Вполне естественно, что кашель достоверно чаще встречался в группе иАПФ и комбинации препаратов, чем в группе валсартана [27, 28]. Отмечено также, что добавление каптоприла к валсартану сопровождается значительным увеличением частоты побочных эффектов (что хорошо перекликается с результатами исследования ON-TARGET) [29, 30].

Таким образом, можно остановиться на следующих положениях. В настоящее время нет крупных клинических исследований, посвященных роли сартанов в профилактике ВСС у больных пожилого и старческого возраста. Наибольшую доказательную базу в отношении профилактики ВСС имеют валсартан и кандесартан, доказавшие свою эффективность у пациентов более молодого возраста и хорошую переносимость у данной группы больных. АРА II могут использоваться как