

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

Ю.В.Шубик, И.Е.Михайлова

ИНГИБИТОР АНГИОТЕНЗИНПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА ЭНАЛАПРИЛ В ЛЕЧЕНИИ ЖЕЛУДОЧКОВЫХ АРИТМИЙ*Институт кардиологии МЗ РФ, г. Ст-Петербург, Россия.*

Изложены патогенетические предпосылки применения ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента для лечения жизнеопасных желудочковых аритмий. Представлены результаты многоцентровых плацебоконтролируемых или параллельных исследований, посвященных эналаприлу, подтверждающих возможность его использования для профилактики внезапной смерти.

Pathophysiological background for use of angiotensin converting enzyme inhibitors in management of life threatening ventricular arrhythmias is described. Results of multi-centered placebo controlled or parallel trials on enalapril supporting its use for sudden cardiac death prevention are presented.

Лечение желудочковых нарушений ритма сердца является одной из центральных проблем кардиологии, так как именно желудочковые тахикардии, в частности, желудочковая тахикардия (ЖТ) и фибрилляция желудочков являются основной причиной внезапной смерти (ВС) у пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы.

Необходимость в профилактике ВС не вызывает сомнений. Однако подход к антиаритмической терапии как к средству такой профилактики за последние 10 лет претерпел радикальные изменения. Прежде всего необходимо отметить, что многочисленными многоцентровыми плацебоконтролируемыми или параллельными исследованиями (CAST, CAST II и др.) продемонстрирована опасность использования антиаритмических препаратов (ААП) I класса.

В качестве примера можно привести данные из недавней публикации в журнале «Drug» F.T.McAlister и К.К.Тео «Антиаритмическое лечение для предотвращения внезапной смерти» [12]. Авторы проанализировали результаты многочисленных исследований, посвященных антиаритмической терапии и пришли, в частности, к следующему выводу: по данным 61 исследования, в которые было включено в общей сложности 23486 пациентов, рутинное профилактическое назначение препаратов первого класса больным высокого риска, преимущественно перенесшим инфаркт миокарда (ИМ), связано с достоверным повышением риска смерти.

Возможности использования этого класса ААП ограничены и тем, что они, как правило, существенно угнетают гемодинамику и функцию синусового узла, а также замедляют проведение возбуждения по проводящей системе сердца.

Гораздо более перспективным выглядит использование для профилактики ВС ААП II и III классов: β -адреноблокаторов и препаратов, увеличивающих продолжительность потенциала действия. По данным тех же авторов, препараты второго класса значительно снижают риск смерти у больных после ИМ (проанализировано 56 исследований, в которые был включен 53521 пациент). Сведения о лечении больных высокого риска препаратом третьего класса амиодароном подтверждают его эффективность в сни-

жении риска смерти (проанализировано 14 исследований, в которые было включено 5713 больных).

Однако и эти ААП не лишены ряда из перечисленных выше недостатков: они тоже влияют на гемодинамику, угнетают автоматизм и проводимость. Именно поэтому поиск альтернатив традиционной антиаритмической терапии представляется чрезвычайно важным.

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) за короткое время заняли одно из ведущих мест в лечении больных с заболеваниями сердечно-сосудистой системы. Основными показаниями к их применению являются артериальная гипертензия и застойная сердечная недостаточность (СН). Кроме того, ИАПФ с успехом используются при асимптоматической дисфункции левого желудочка (у пациентов с низкой фракцией выброса), гипертрофии левого желудочка, диабетической ангиопатии и т.д.

Следует напомнить, что ИАПФ подавляют активность системы ренин-ангиотензин-альдостерон, симпатической нервной системы и антидиуретического гормона [1]. Исходя из механизмов действия ИАПФ можно предположить, что эта группа препаратов может оказаться весьма эффективной при лечении желудочковых аритмий по целому ряду причин.

Как известно, смертность больных с застойной СН весьма высока, причем более 40% пациентов умирает внезапно, т.е. вследствие возникновения у них фатальных желудочковых аритмий. Имеется ряд факторов, способствующих появлению желудочковых аритмий при СН: ремоделирование, электролитный дисбаланс, гемодинамические нарушения, аномальная активация нейрогуморальной системы, фармакотерапия [19]. При этом существует взаимосвязь между состоянием насосной функции сердца и количеством желудочковых аритмий: чем более выражена дисфункция левого желудочка (и, соответственно, меньше фракция выброса), тем больше у пациента желудочковых нарушений ритма сердца и тем выше риск ВС [6, 22]. Весьма вероятно, что группа препаратов, улучшающих насосную функцию сердца, может обладать антиаритмическим действием.

Еще один механизм антиаритмического эффекта ИАПФ может заключаться в том, что их исполь-

зование приводит к снижению тонуса симпатической нервной системы и препятствует выбросу катехоламинов. В то же время известно, что именно повышенный тонус симпатической нервной системы и выброс катехоламинов являются одной из непосредственных причин возникновения фатальных желудочковых аритмий в условиях электрической нестабильности миокарда (острая коронарная недостаточность, ИМ [16].

Известно также, что ангиотензин II сам по себе обладает выраженным проаритмическим эффектом [4]. Поэтому группа препаратов, препятствующая его образованию, потенциально должна оказывать антиаритмическое действие.

Существует совершенно определенная взаимосвязь между желудочковыми аритмиями и массой левого желудочка сердца: чем более выражена гипертрофия левого желудочка, тем больше число желудочковых аритмий и выше риск ВС [14, 20]. С другой стороны, к настоящему времени уже накоплено достаточно данных о регрессе гипертрофии левого желудочка при использовании ИАПФ [7, 13].

Наконец, уменьшению количества желудочковых аритмий и снижению риска ВС могут способствовать такие эффекты ИАПФ, как повышение уровня калия в сыворотке крови и уменьшение потребления миокардом кислорода.

Предположение о потенциально возможном антиаритмическом действии ИАПФ вообще и эналаприла в частности было высказано достаточно давно. Этой проблеме посвящено немало число клинических исследований. На некоторых работах, освещающих наиболее актуальную проблему - лечение больных с застойной СН, хотелось бы остановиться подробно.

За последние годы были завершены три крупные многоцентровые исследовательские программы, посвященные лечению застойной СН эналаприлом.

Целью рандомизированного двойного слепого плацебоконтролируемого исследования CONSENSUS (Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study) [11, 23, 24] являлась оценка влияния эналаприла (в дополнение к общепринятой терапии) на летальность при застойной СН. В программу было включено 253 пациента преимущественно с СН IV ф.кл. по NYHA, из которых 127 получали эналаприл в суточной дозе 2,5-20 мг, 126 - плацебо. В качестве сопутствующей терапии использовались диуретики, дигиталис и периферические вазодилататоры. Наблюдение осуществлялось до 20 месяцев. Исследование продемонстрировало высокую эффективность эналаприла: через 6 месяцев летальность в основной группе была на 40% ниже в сравнении с группой плацебо, через 12 месяцев - на 31% и к окончанию исследования - на 27%. Различий в частоте ВС выявлено не было. Однако при включении пациентов в CONSENSUS не оценивались наличие и характер желудочковых аритмий. Поэтому по результатам этого исследования не представляется возможным судить о степени их опасности у больных с застойной СН и, тем более, оценивать эффективность ИАПФ как средства профилактики ВС.

Более масштабным было исследование SOLVD

(Studies Of Left Ventricular Dysfunction) [3, 8, 17], целью которого явилась оценка длительной выживаемости у больных с дисфункцией левого желудочка при наличии или отсутствии явной застойной СН. В программу было включено около 6800 пациентов с фракцией выброса, не превышающей 35%. Все они получали эналаприл от 2,5 до 5 мг дважды в день в течение двух недель, затем 5-10 мг дважды в день. Сопутствующая терапия не ограничивалась, за исключением использования периферических вазодилататоров. Длительность наблюдения составила в среднем 39 месяцев.

Исследование показало, что риск смерти в группе больных, получавших эналаприл, был ниже на 16% по сравнению с группой плацебо. Наибольшее снижение касалось смертей из-за прогрессирующей СН, но был также отмечен некоторый эффект в отношении смертности, классифицированной как «смерть, вызванная нарушением ритма без насосной недостаточности». Значимых различий между группами в частоте желудочковой экстрасистолии (ЭСж) или эпизодов неустойчивой ЖТ выявлено не было. Новые эпизоды желудочковых аритмий возникали в группах примерно с одинаковой частотой. Уменьшение их числа также было сопоставимым.

В исследовании V-HeFT-II (Vasodilator-Heart Failure Trial II) [5,10,18] было включено 804 пациента в возрасте 18-75 лет с застойной СН. Из них 403 получали эналаприл в дозе 20 мг в сутки, 401 - 75 мг гидралазина и 20 мг изосорбида динитрата трижды в день. 715 больным было проведено 4-8 - часовое мониторирование ЭКГ. Исходно существенных различий в числе жизнеопасных желудочковых аритмий выявлено не было (парная ЭСж - соответственно 56 и 60%, неустойчивая ЖТ - 27 и 29%).

В группе эналаприла, в отличие от контрольной, частота выявления ЖТ за 1 год уменьшилась на 27%. Частота ВС через 1 и 2 года в группе эналаприла была меньше соответственно на 52 и 49%. Новые эпизоды ЖТ в группе получавших эналаприл через 1 год регистрировались достоверно реже (у 11% больных), чем в другой группе (24%). При сравнении через 1 и 2 года снижение частоты ВС в группе эналаприла совпадало со снижением частоты выявления ЖТ.

Таким образом, у больных с СН наличие парных ЭСж и неустойчивой ЖТ предсказывает повышение смертности. Эналаприл снижает частоту возникновения эпизодов желудочковой тахикардии по сравнению с их количеством до лечения, а также препятствует возникновению новых эпизодов тахикардии. Уменьшению количества жизнеопасных желудочковых аритмий при лечении эналаприлом соответствует параллельное снижение риска ВС.

Наряду с крупными многоцентровыми исследовательскими программами за последние 10 лет было проведено большое число исследований, характеризующихся сравнительно небольшим числом включенных пациентов и относительно непродолжительными сроками наблюдения за ними.

Так, в плацебоконтролируемом исследовании,

проведенном А. Gurlek с соавт. [9], изучалось влияние эналаприла на частоту желудочковых аритмий у пациентов с застойной СН III ф.кл. В группе получавших препарат в течение 4-х недель наряду с улучшением функции левого желудочка и уменьшением клинических проявлений СН было отмечено существенное уменьшение количества парных ЭСЖ и бигеминий, а также ЖТ. Более того, у 6 пациентов с мерцательной аритмией восстановился синусовый ритм.

М. Sniezek-Maciejewska с соавт. [21] включили в исследование 30 пациентов с СН III-IV ф.кл. (ИБС и дилатационная кардиомиопатия). Стандартная терапия дигиталисом и диуретиками была дополнена эналаприлом в дозе 5-20 мг в сутки. Существенное снижение числа ЭСЖ было отмечено у 52% больных, причем оно коррелировало с уменьшением проявлений СН.

Организация исследования G. Pomini с соавт. [15] была следующей: 33 пациента с хронической СН (фракция выброса менее 35%) и сложными желудочковыми аритмиями после периода лечения дигоксинном и диуретиками были разделены на 2 группы. 23 пациента стали получать дополнительно 5-20 мг эналаприла, 10 - оставлены на прежней терапии. 48-часовое мониторирование ЭКГ проводилось исходно и через 8 недель после рандомизации. В группе получавших эналаприл было выявлено достоверное уменьшение общего числа ЭСЖ, парных ЭСЖ и эпизодов неустойчивой ЖТ. В

контрольной группе этих изменений не было.

Имеющихся в литературе сведений вполне достаточно для того, чтобы высказать ряд соображений, представляющихся очевидными.

1. Механизм действия ИАПФ в целом и эналаприла в частности делает их антиаритмическую и антифибрилляторную эффективность патогенетически обоснованной.

2. В настоящее время не представляется возможным утверждать однозначно, что терапия эналаприлом приводит к уменьшению количества жизнеопасных желудочковых аритмий (парной, групповой, полиморфной ЭСп, неустойчивой ЖТ), однако доказательства такой эффективности, приведенные в целой серии клинических исследований, выглядят вполне состоятельными.

3. Можно считать доказанным то, что эналаприл снижает летальность у пациентов с застойной СН.

4. Вполне корректным выглядит предположение, что хотя бы отчасти это снижение летальности обусловлено профилактикой ВС, то есть антифибрилляторной эффективностью эналаприла.

Таким образом, при лечении пациентов с застойной СН назначение эналаприла представляется вполне разумной альтернативой традиционной антиаритмической терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Метелица В.И. Справочник по клинической фармакологии сердечно-сосудистых лекарственных средств. М.: «Медпрактика», 1996.- 784 с.
2. Altieri P.I., Gonzales R., De Mello W., Escobales N. Enalapril reduces the degree of left ventricular remodeling after acute myocardial infarction and reduces the incidence of arrhythmia in ischemic disease. // Rev.Port.Cardiol., 1994.- V.13.-N12.-p.913-917.
3. Dries D.L., Exner D.V., Gersh B.J. et al. Atrial fibrillation is associated with an increased risk for mortality and heart failure progression in patients with asymptomatic left ventricular systolic dysfunction: a retrospective analysis of the SOLVD trials. Studies of Left Ventricular Dysfunction. // JACC, 1998.- V.32.- N3.- p.695-703.
4. Dzau V.J. Cardiac renin-angiotensin system. Molecular and functional aspects. // Am.J.Med., 1988.- V.84.- N3A.- p.22-27.
5. Fletcher R.D., Cintron G.B., Johnson G. et al. Enalapril decreases prevalence of ventricular tachycardia in patients with chronic congestive failure. The V-HeFT II VA Cooperative Studies Group. // Circulation, 1993.- V.87.- N6.- p.V149-V155.
6. Fleurant E., Lacroix D., Klug D. et al. Prognostic factors after sustained ventricular fibrillation or tachycardia. A multivariate study apropos of 160 cases. // Arch.Mal.Coeur Vaiss., 1996.- V.89.- N4.- p.435-444.
7. Galinier M., Bounhoure J.P. Regression of left ventricular hypertrophy with antihypertensive treatment. // Press.Med., 1990.- V.19.- N37.- p.1715-1719.
8. Greenberg B., Quinones M.A., Koilpillai C. et al. Effects of long-term enalapril therapy on cardiac structure and function in patients with left ventricular dysfunction. Results of the SOLVD echocardiography substudy. // Circulation, 1995.- V.91.- N10.- p.2573-2581.
9. Gurlek A., Erol C., Basesme E. Antiarrhythmic effect of converting enzyme inhibitors in congestive heart failure. // Int.J.Cardiol., 1994.- V.43.- N3.- p.315-318.
10. Johnson G., Carson P., Francis G.S., Cohn J.N. Influence of prerandomization (baseline) variables on mortality and on the reduction of mortality by enalapril. Veterans Affairs Cooperative Study on Vasodilator Therapy of Heart Failure (V-Heft II). V-Heft VA Cooperative Studies Group. // Circulation, 1993.- V.87.- N6.- p.V132-V139.
11. Kjekshus J., Swedberg K., Snapinn S. Effects of enalapril on long-term mortality in severe congestive heart failure. CONSENSUS Trial Group. // Am.J.Cardiol., 1992.- V.69.- N1.- p.103-107.
12. McAlister F.T., Teo K.K. Antiarrhythmic therapies for the prevention of sudden cardiac death. // Drugs, 1997.- V.54.- N2.- p.235-252.
13. Messerli F.H., Oren S., Grossman E. Left ventricular hypertrophy and antihypertensive therapy. // Drugs, 1988.- V.35.- p.27-33.
14. Pinho C., Dias D.L., Figueiredo M.J. et al. Correlation between ventricular arrhythmia and geometric remodeling of the left ventricle in arterial hypertension. // Arq.Bras.Cardiol., 1993.- V.61.- N4.- p.225-228.
15. Pomini G., Gribaldo R., Rugna A. et al. Reduction of complex ventricular arrhythmias after enalapril treatment in patients with advanced stable heart failure. // G.Ital.Cardiol., 1991.- V.21.- N1.- p.59-65.

16. Podrid P.J., Fuchs T., Candinas R. Role of the sympathetic nervous system in the genesis of ventricular arrhythmia. // *Circulation*, 1990.- V.82.- N8.- p.1103-1113.
17. Pratt C.M., Gardner M., Pepine c. et al. Lack of long-term ventricular arrhythmia reduction by enalapril in heart failure. SOLVD Investigators. // *Am.J.Cardiol.*, 1995.- V.75.- N17.- p.1244-1249.
18. Rector T.S., Johnson G., Dunkman W.B. et al. Evaluation by patients with heart failure of the effect of enalapril compared with hydralazine plus isosorbide dinitrate on quality of life. V-HeFT II. The V-HeFT VA Cooperative Studies Group. // *Circulation*, 1993.- V.87.- N6.- p.V171-V177.
19. Santini M., Cacciatorre G., Ansalone G. Heart failure and arrhythmias: the role of ACE inhibitors. // *Ann. Ital. Med. Int.*, 1993.- N8.- p.10S-13S.
20. Schmieder R.E., Messerli F.H. Ventricular arrhythmia and sudden cardiac death: the significance of left ventricular hypertrophy as risk factor. // *Schweiz.Med.Wochenschr.*, 1993.- V.123.- N4.- p.99-107.
21. Sniezek-Maciejewska M., Czarnecka D., Mroczek-Czarnecka D., Kawecka-Jaszcz K. The effect of enalapril on cardiac arrhythmias in patients with congestive heart failure. // *Cor Vasa*, 1992.- V.34.- N5-6.- p.382-389.
22. Stevenson W.G. Mechanisms and management of arrhythmias in heart failure. // *Curr.Opin.Cardiol.*, 1995.- V.10.- N3.- p.274-281.
23. Swedberg K., Eneroth P., Kjekshus J., Snapinn S. Effects of enalapril and neuroendocrine activation on prognosis in severe congestive heart failure (follow-up of the CONSENSUS trial). CONSENSUS Trial Study Group. // *Am. J. Cardiol.*, 1990.- V.66.- N11.- p.40D-45D.
24. Swedberg K., Eneroth P., Kjekshus J., Wilhelmsen L. Hormones regulating function in patients with severe congestive heart failure and their relation to mortality. CONSENSUS Trial Study Group. // *Circulation*, 1990.- V.82.- N5.- p.1730-1736.

Ю.В.ШУБИК

**НЕИНВАЗИВНОЕ ЭЛЕКТРОФИЗИОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ
ПРИ АНОМАЛИЯХ ПРОВОДЯЩЕЙ СИСТЕМЫ СЕРДЦА
(АТЛАС)**

В руководстве, написанном ведущим научным сотрудником лаборатории сложных нарушений ритма Санкт-Петербургского научно-исследовательского института кардиологии МЗ РФ доктором медицинских наук Ю.В.Шубиком, изложены краткие сведения о патогенезе пароксизмальных наджелудочковых тахиаритмий при синдроме WPW и других аномалиях проводящей системы сердца, описана клиническая картина заболевания. Особое внимание уделено неинвазивным методам обследования больных, которыми в совершенстве владеет автор. Большое количество иллюстраций позволяет подробно ознакомиться со всеми особенностями чреспищеводной электрографии и программированной чреспищеводной электростимуляции предсердий.

Руководство адресовано студентам медицинских ВУЗ'ов, врачам-терапевтам, кардиологам, электрофизиологам.

Цена руководства 30 рублей (без стоимости почтовых услуг).

**ДИНАМИЧЕСКАЯ ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАФИЯ В ОЦЕНКЕ ИШЕМИИ МИОКАРДА.
МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.**

В.М.ТИХОНЕНКО, Г.В.ГУСАРОВ, С.Ю.ИВАНОВ ПОД РЕД. Л.В.ЧИРЕЙКИНА

В методических рекомендациях изложены современные взгляды на применение Холтеровского мониторирования для диагностики ИБС, в том числе, безболевого ишемии миокарда. Показано место Холтеровского мониторирования среди других методов исследования больных ИБС, связанное с возможностью проведения диагностики и подбора антиангинальной терапии в условиях обычной жизнедеятельности пациентов.

Подробно изложены особенности методики использования Холтеровского мониторирования для оценки ишемии миокарда: требования к системам для проведения мониторирования, выбор отведений, протокол исследования, проведение в ходе мониторирования нагрузочных и фармакологических проб.

Рассмотрена диагностика изменений ЭКГ, вызванных ишемией миокарда и приведены критерии их дифференциальной диагностики с позиционными изменениями ЭКГ, нарушениями внутрижелудочкового проведения, симпатическими и парасимпатическими влияниями, а также с изменениями процессов реполяризации, связанными с выраженной гипертрофией миокарда, аритмиями, перенесенным острым инфарктом миокарда.

Определена роль Холтеровского мониторирования в оценке состояния больного, толерантности к физической нагрузке и функционального класса стенокардии напряжения, выявлении безболевого ишемии миокарда, нестабильного течения стенокардии.

Описаны критерии, позволяющие на основании данных Холтеровского мониторирования оценить наличие фиксированной и динамической коронарной обструкции, тяжесть течения ИБС. Предложен алгоритм выбора лечебной тактики, основанный на результатах проведения в ходе Холтеровского мониторирования нагрузочных проб и проб с нитроглицерином.

Цена методических рекомендаций 15 рублей (без стоимости почтовых услуг).

Для его получения изданий **наложенным платежом** необходимо прислать заявку по почте (адрес: РОССИЯ 194156, Санкт-Петербург, ул. Пархоменко 15, АОЗТ "ИНКАРТ") или по электронной почте incart@incart.spb.ru.