

Е.В.Шляхто, И.В.Новикова*, М.М.Рудаков, Т.В.Трешкур

ЖЕЛУДОЧКОВЫЕ АРИТМИИ У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА: СОВРЕМЕННЫЕ КОНЦЕПЦИИ ЭТИОПАТОГЕНЕЗА, ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

НИИ кардиологии МЗ РФ им. акад. В.А.Алмазова, Государственный медицинский университет им. акад. И.П.Павлова, Санкт-Петербург

Рассматриваются вопросы патогенеза, диагностики, медикаментозного и хирургического лечения жизнеопасных желудочковых аритмий у больных ишемической болезнью сердца, приводятся данные наиболее значимых многоцентровых клинических исследований последних лет.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, желудочковые аритмии, внезапная сердечная смерть, антиаритмическая терапия, антиаритмические препараты

The problems of pathogenesis, diagnostics, medical and surgical treatment of life-threatening ventricular arrhythmias in the patients with coronary artery disease are considered. The data of the most significant recent multicenter trials are given.

Key words: coronary artery disease, ventricular arrhythmias, sudden coronary death, antiarrhythmic treatment, antiarrhythmic drugs

В современной кардиологии существует парадокс: несмотря на значительный прогресс, достигнутый в лечении ишемической болезни сердца (ИБС), больные коронарной болезнью умирают внезапно примерно в половине случаев, а среди всех причин, приводящих к внезапной сердечной смерти (ВСС), ИБС составляет 75-80% [48]. Основной причиной ВСС является фибрилляция желудочков (ФЖ), первое описание которой было дано J.Erichsen еще в 1842 году. Переход желудочковой тахикардии (ЖТ) в ФЖ у больного зарегистрировал на ЭКГ А.Нoffman в 1912 году [3]. С тех пор проблема взаимосвязи желудочковых аритмий (ЖА) и ВСС не только не потеряла своей актуальности, а, напротив, стала одной из основных в кардиологии. В последние годы наметились успехи в определении факторов риска и в лечении ЖА, однако, остаётся ещё много нерешённых вопросов. Утверждение, что ЖА высоких градаций у больных ИБС тесно ассоциируются с неблагоприятным прогнозом, стало постулатом. Общепризнанна роль ЖА высоких градаций как важнейшего маркера электрической нестабильности миокарда [2]. Однако, степень риска ВСС у больных ИБС с ЖА неодинакова. Наиболее изученными в этом плане являются нарушения ритма при остром инфаркте миокарда (ОИМ), в меньшей степени известно о ЖА при хронических формах ИБС.

Согласно современным представлениям, этиология и патогенез ЖА у больных ИБС предполагают взаимодействие множества факторов: структурных изменений в сердце [41], электрической нестабильности миокарда, нейрогуморальных механизмов [19], суточных биоритмов [4], генетических дефектов [28, 59]. Существуют данные, согласно которым нестабильность процессов реполяризации у пациентов, страдающих ИБС, связана в первую очередь с нарушением регуляции электролитного и вегетативного баланса. Как известно, интенсивная физическая нагрузка приводит к удвоению концентрации K^+ в плазме, снижению рН на 0.4 единицы и повышению уровня циркулирующих катехоламинов в 15 раз [57]. У здоровых людей при нагрузке существует определенная защита от вызываемого ею «химического стресса». Скорее

всего, эта защита обусловлена суммарным антиаритмическим эффектом всех изменений вследствие антагонизма, возникающего при их взаимодействии. Так, катехоламины могут нейтрализовать опасное воздействие гиперкалиемии и ацидоза, улучшать характеристики потенциала действия кардиомиоцитов посредством увеличения входящего тока ионов Ca^{2+} . Действие вышеописанного антагонизма резко снижается даже при небольшой зоне ишемии. Также высокому риску сердце подвергается в восстановительном периоде, когда уровень K^+ плазмы низок, а адренергический тонус еще высок.

Вместе с тем, литературные данные о роли вегетативной регуляции в аритмогенезе неоднозначны. Положение о том, что повышение активности симпатического звена вегетативной нервной системы (ВНС) при ишемии миокарда (ИМ) приводит к возникновению нарушений ритма, тогда как активация парасимпатического звена обладает протективным эффектом [55], в последнее время активно обсуждается. Так, были описаны частые пароксизмы ЖТ при отсутствии изменений variability ритма сердца (ВРС) в раннем постоперационном периоде после трансмиокардиальной лазерной реваскуляризации. В то же время, другие исследователи отмечали редкую встречаемость жизнеопасных ЖА при выраженном снижении ВРС во время операций по уменьшению полости левого желудочка (ЛЖ) [15].

При гистологическом исследовании миокарда у пациентов, погибших внезапно, выявлено нарушение автономной регуляции, обширные очаги истощения катехоламинов в адренергических сплетениях миокарда, изменения вегетативных нервных ганглиев. Ишемические изменения в области нижней стенки ЛЖ вызывают активацию парасимпатического отдела ВНС, а в передней стенке - повышение тонуса симпатических афферентных нервов, что объясняется особенностями иннервации сердца [1].

Что касается гуморальной регуляции, накоплено немало информации о влиянии неэстерифицированных жирных кислот, являющихся энергетическим субстратом миокарда, и системы перекисного окисления липидов [22]. Повышение концентрации неэстерифицированных

жирных кислот, связанное при ИБС с возрастанием симпатической нервной активности, способствует активации процесса перекисного окисления липидов и оказывает влияние на структуру биомембран форменных элементов крови [1, 46]. В свою очередь, ухудшение реологических свойств крови сопровождается снижением порога возникновения аритмий [44].

Нельзя обойти вниманием многочисленные исследования, посвященные связи эндотелиальной дисфункции с развитием ЖА. Главное внимание в этих экспериментальных работах отводится эндотелину-1 (ЭТ-1), самому мощному из известных сегодня вазоконстрикторов, увеличение синтеза которого является одним из основных проявлений нарушения эндотелиальной функции. Благодаря выраженным вазоконстрикторным свойствам ЭТ-1 может вызывать аритмии, связанные с ИМ. При внутрикоронарном введении ЭТ-1 собакам P.Salvati с сотрудниками наблюдали тяжёлые ЖА, которым сопутствовали ишемические изменения ЭКГ [64]. В экспериментах на крысах было показано дозозависимое аритмогенное действие экзогенного ЭТ-1 во время острой ИМ: при большей дозе ЭТ-1 увеличивалась общая продолжительность ЖТ [36].

В настоящее время имеются данные, свидетельствующие о прямом аритмогенном действии ЭТ-1. T.Szabo с соавторами описали появление жизнеопасных ЖА у собак при интракоронарном введении им ЭТ-1 при отсутствии признаков ИМ, оценка которой производилась по уровню лактата в коронарном синусе [68]. Гипотезу о самостоятельном аритмогенном эффекте ЭТ-1 поддерживают результаты, полученные при трёхмерном картировании сердца собак: ЖТ, которые вызывались посредством экзогенного ЭТ-1, имели в своей основе исключительно очаговые механизмы, в то время как в возникновении ЖА, наблюдавшихся при перевязке передней нисходящей артерии, были задействованы механизмы *mass gate-entry* [13]. Однако, исследователи не могут полностью исключить роль если не генерализованной, то хотя бы местной ИМ в возникновении аритмий при введении экзогенного ЭТ-1. Таким образом, вопрос о прямом проаритмическом эффекте ЭТ-1 остаётся открытым.

Возможными механизмами аритмогенного действия ЭТ-1 являются удлинение или увеличение дисперсии монофазной части потенциала действия, удлинение интервала QT, развитие ранних постдеполяризаций, ацидоз и усиление клеточного повреждения. Что касается ионных основ наблюдаемых электрофизиологических эффектов ЭТ-1, то в этот процесс могут быть вовлечены освобождение ионов Са из внутриклеточных депо, образование инозитолтрифосфата, угнетение задержанного тока K^+ , а также стимуляция работы Na^+/H^+ помпы.

Большой интерес также представляют и экспериментальные работы с применением антагонистов эндотелиновых рецепторов и ингибиторов эндотелинпревращающего фермента (протеазы, посредством которой происходит образование ЭТ-1 из его предшественника - большого эндотелина) при ЖА. A. Garjani и соавт. продемонстрировали полное подавление проаритмических эффектов экзогенного ЭТ-1 у крыс при применении антагониста эндотелиновых рецепторов BQ-123 [36]. В модели с окклюзией передней нисходящей коронарной артерии у

кошек отмечалось предупреждение ишемических аритмий с помощью другого антагониста эндотелиновых рецепторов BQ-610 [47]. Ингибитор эндотелинпревращающего фермента фосфорамидон в эксперименте полностью подавлял вазоконстрикцию и нарушения ритма [6].

Необходимо отметить, однако, что в настоящее время нет достоверных данных о связи ЖА с эндотелиальной дисфункцией в клинических условиях. Возможным примером этой связи могут служить тяжёлые ЖА, наблюдаемые при вариантной стенокардии, в генезе которой значительное место отводится нарушению эндотелиальной функции. Если антиаритмическая активность антагонистов эндотелиновых рецепторов и ингибиторов эндотелинпревращающего фермента будет доказана в крупных клинических исследованиях, то это, с одной стороны, подтвердит гипотезу о роли эндотелиальной дисфункции в развитии ЖА (главным образом, ишемических), а с другой - будет служить надеждой на появление нового класса антиаритмических препаратов.

В последнее время увеличивается количество работ, посвященных роли генетических нарушений в механизме возникновения нарушений ритма у больных ИБС. Важной вехой в изучении ЖА стало клонирование в 1984 году гена, кодирующего протеин ионного канала. С тех пор были клонированы гены, кодирующие большинство ионных каналов сердца. Увеличение количества молекулярной информации, лежащей в основе функции сердца, не ограничивается ионными каналами, а распространяется также и на другие гены, контролирующие межклеточные взаимосвязи (коннексины), контрактильный аппарат, органогенез сердца и т. д. [59]. Оказалось, что предрасположенность к аритмиям при наличии зон гибернации и ИМ - результат аномального распространения волны деполяризации. Причиной тому может служить уменьшение количества нормально функционирующих ионных каналов вследствие повреждения паттерна экспрессии коннексина 43, основного протеина ионных каналов мембраны кардиомиоцитов, ответственного за пассивный транспорт [42]. Снижение синтеза м-РНК регулятора трансмембранной проводимости в эксперименте приводило к замедлению процессов реполяризации [74], а недостаточная экспрессия Ca^{2+} АТФ-азы - к контрактильной дисфункции миокарда, таким образом, способствуя возникновению жизнеопасных аритмий. Есть данные о роли в патогенезе нарушений ритма и ВСС калиевых каналов, кодируемых геном *ether-a-go-go related gene (HERG)* [28]. ВРС и соотносимые с ней параметры также являются частично наследуемыми. Так, DD генотип АПФ ассоциируется с повышенным индексом ВРС [25]. АПФ-D аллель, возможно, играет основополагающую роль в возникновении реперфузионных аритмий и ВСС у пациентов с ОИМ [69].

Известно, что 4G/5G полиморфизм гена ингибитора активатора плазминогена типа I (PAI-I) ассоциируется с ИБС, с ее повышенным риском у 4G/4G гомозигот, однако, исследования в отношении роли PAI-I полиморфизма в генезе ВСС у больных ИБС были проведены лишь недавно. Они выявили четкую взаимосвязь генотипа PAI-I 4G/4G гена ингибитора активатора плазминогена типа I с высокой частотой ВСС у пациентов с ИБС [8].

В литературе продолжает обсуждаться вопрос о показаниях к назначению антиаритмической терапии

больным ИБС [38]. Ориентироваться на клиническую картину в данном вопросе не следует. К примеру, неустойчивая ЖТ часто может не сопровождаться клинической симптоматикой, и клиницисту необходимо правильно определить ее прогностическую значимость [73].

Дискуссия о предвестниках ФЖ продолжается в литературе достаточно давно, однако, и здесь нет определенности. Используемые в настоящее время факторы риска возникновения жизнеугрожающих ЖА у больных ИБС обладают недостаточной чувствительностью и специфичностью. Это побуждает к поиску новых маркеров электрической нестабильности миокарда [53]. Предложено множество неинвазивных методик для стратификации риска у пациентов со структурными дефектами миокарда. К сожалению, возможности большинства из них ограничены. Фракция выброса менее 40%, неустойчивая ЖТ при холтеровском мониторинге и электрофизиологическом исследовании у пациентов, перенесших ОИМ, на сегодняшний день остаются основными прогностическими маркерами высокого риска ВСС [16]. Как продемонстрировало одно из последних исследований, проведенное среди пациентов с имплантированными кардиовертерами-дефибрилляторами (ИКД), внезапное возникновение ЖТ или ФЖ, как правило, встречается при сохраненной фракции выброса; при сниженной сократимости перед приступами ЖТ или ФЖ обычно отмечается постепенное усиление желудочковой эктопической активности [63].

По-новому оценивается прогностическое значение ряда электрокардиографических изменений и параметров, таких как дисперсия и динамика интервала QT [33]. Характерной чертой готовности миокарда желудочков к аритмиям является более выраженная частотная зависимость интервала QT [45]. Доказана роль нарушений процессов реполяризации желудочков в генезе аритмий [48]. Изучение альтернации волны Т привлекает пристальное внимание исследователей, поскольку терминальная часть волны Т отражает трансмуральную дисперсию реполяризации, то есть разницу продолжительности потенциалов действия М-клеток миокарда, эпикарда и эндокарда [50, 62]. Ее удлинение свидетельствует о высоком риске возникновения ЖА у больных ИБС. Диагностическая точность этого признака максимальна при ЧСС 100-120 в минуту, легко достигаемой при пробе с нагрузкой и стимуляции предсердий [56]. Среди предвестников ЖА по-прежнему большое внимание уделяется поздним потенциалам [39].

Проба с физической нагрузкой, как правило, проводится пациентам с установленным или предполагаемым диагнозом ИБС. Достоверность ишемического ответа, проявляющегося очевидной депрессией сегмента ST, ангинозным приступом, транзиторными аномалиями миокардиальной перфузии или всеми перечисленными признаками одновременно, сомнений не вызывает. Тем не менее, диагностический вклад стресс индуцированных неустойчивых пароксизмов ЖТ остается неясным, особенно, когда это изолированная находка. Известно, что чаще всего индуцируемые нагрузкой ЖА встречаются у пациентов с нарушениями проводимости [34]. М.Фейка с сотрудниками [31] выявили при коронарографии значимую ИБС, потребовавшую чрескожного интракоронарного вмешательства у пациентов с ЖА,

возникшими на пике нагрузки и не сопровождавшимися ишемическими изменениями.

Согласно результатам многоцентрового исследования MUSTT, фракция выброса и желудочковые тахикардии, индуцируемые при электрофизиологическом исследовании, позволяют идентифицировать пациентов с высоким риском смерти. При этом сократимость не коррелирует с каким-либо определенным видом смертности, в то время как нарушения ритма, особенно в сочетании с фракцией выброса <30%, с высокой долей вероятности позволяют предположить аритмическую ее причину [17]. В недавно проведенном исследовании А. Elhendy и соавт. [27] было показано, что ЖА, возникающие при проведении нагрузочной стресс-эхокардиографии, сопровождаются более выраженными нарушениями локальной сократимости и ассоциируются с более высоким риском сердечной смерти и нефатального ОИМ. В ряде клинических работ было отмечено, что возникающие при велоэргометрии ЖА указывают на высокую вероятность нарушений миокардиальной перфузии [28, 31].

По-прежнему актуальны радиоизотопные методы диагностики. Наряду с методиками определения зон снижения миокардиальной перфузии (PET, SPET и т. д.), с точки зрения изучения аритмогенеза, представляется значимой методика с использованием ¹²³I-метайодобензилгуанидина (МИБГ), позволяющая оценивать вегетативную иннервацию миокарда. При ИБС в области ОИМ и ИМ часто выявляются зоны денервации. Сниженный захват МИБГ у этих пациентов может служить предиктором высокого риска возникновения жизнеопасных ЖА [70]. В выявлении дефектов накопления МИБГ в участках гипоперфузии миокарда особое внимание обращают на трехминутный и замедленный уровни захвата, полученные при динамическом и статическом исследованиях, которые отражают степень тяжести вегетативных нарушений в сердце [9]. Необходимо отметить интересный факт, что при немой ишемии значимая вегетативная дисфункция отсутствует [37]. Повышенная активность симпатического звена ВНС может быть ассоциирована с повышенным клиренсом МИБГ и сниженной ВРС [44].

Обращаясь к проблеме лечения ЖА, следует отметить, что по результатам ряда исследований последнего десятилетия (MADIT, AVID, GABG-Patch, MUSTT, CASH), лучшим методом лечения для пациентов с высоким риском возникновения жизнеугрожающих аритмий является ИКД [16, 66]. При наличии одного или нескольких близкорасположенных очагов желудочковой эктопической активности довольно широко используется методика радиочастотной катетерной абляции. Возможно также применение лазерной фотокоагуляции миокарда [71]. Весьма обнадеживает предположение, что при расположении очага желудочковой эктопической активности в зоне ИМ возможно улучшение ситуации на фоне реваскуляризации. При наличии аневризмы ЛЖ лучший эффект дает аневризмэктомия и резекция эндокарда [32].

Исследованиями CAST и ESVEM продемонстрированы отрицательные результаты лечения ЖА у пациентов с ИБС антиаритмиками I класса [54], которые значительно повышают ВСС и частоту аритмических событий по сравнению с плацебо. В настоящий момент это хорошо известные факты и нецелесообразность лечения эти-

ми препаратами больных ИБС уже не обсуждается. Что касается других средств с антиаритмической активностью, то, согласно данным С.М.Jespersen [40], верапамил достоверно снижал уровень норадреналина плазмы и его секрецию во время ИМ, предотвращая таким образом возникновение суправентрикулярных и ЖА. Ингибиторы АПФ предупреждают дилатацию ЛЖ, ослабляют нейрогуморальную активацию, ингибируют симпатическую нервную систему на пре- и постсинаптическом уровне, возможно, посредством центральных механизмов, что способствует предотвращению жизнеугрожающих аритмий и ВСС [30]. Имеются данные об антиаритмическом эффекте гиполипидемической терапии [24, 25]. Прием больших доз α -линоленовой кислоты (2 г/день) с отношением линолевой кислоты к α -линоленовой 5/1 улучшает прогноз сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности [44]. В двух многоцентровых исследованиях CARE и LIPID было показано протективное действие симвастина в отношении прогностически опасных ЖА [23].

Бета-адреноблокаторы значительно уменьшают частоту общей и ВСС [38, 39]. Их положительное влияние объясняется не только антиаритмическим эффектом, как показало исследование MUSTT [29], но и уменьшением зоны ишемии, снижением ЧСС, поддержанием должного уровня автономного баланса [38]. Так, на фоне терапии пропранололом уровень LF/HF значительно снижался в течение суток при сравнении с плацебо. Снижение количества ЖА у пациентов с ИБС наблюдалось, возможно, в связи с улучшением автономной регуляции или вследствие антиишемического эффекта, или их комбинации [5]. Есть точка зрения, что бета-блокаторы за счет уменьшения симпатических влияний значительно и достоверно снижали альтернацию волны Т у пациентов с ИБС и левожелудочковой дисфункцией [61]. Исследование AVID (B-Blocker Substudy, 1999) продемонстрировало, что у пациентов с жизнеугрожающими ЖА при невозможности имплантации ИКД и терапии амиодароном, бета-блокаторы достоверно улучшают выживаемость [14].

Если обратиться к препаратам III класса, то есть указания, что дофетилид не влияет на общую смертность и частоту ВСС [26]. D-соталол, как было продемонстрировано в исследовании SWORD, включавшем пациентов с недавним ОИМ, фракцией выброса <40% и сердечной недостаточностью II-III функционального класса, повышает частоту общей и ВСС преимущественно за счет аритмической смертности. D,L-соталол безопасен и эффективен в подавлении желудочковой эктопической активности, а также неустойчивых и устойчивых ЖТ, однако, при этом все же не обладает способностью снижать ВСС [21]. Сочетанное его применение с ИКД, в общем, также было успешно [58]. Причем проаритмическое действие соталола наблюдалось лишь в 4% случаев [54].

Что касается амиодарона, результаты исследований были также неоднозначны. Согласно данным, полученным в исследовании CIDS (2000), он показал равную ИКД эффективность в снижении общей смертности. Профилактическое применение больших доз амиодарона в раннем постинфарктном периоде сопровождалось возрастанием общей смертности, особенно за счет некардиальных причин, а терапия малыми дозами препарата на смертность существенно не влияла [7]. Таким образом,

назначение его в раннем постинфарктном периоде показано лишь для купирования жизнеопасных аритмий. При вторичной профилактике ВСС монотерапия антиаритмическими препаратами (амиодарон, соталол) не улучшает выживаемость. По данным D.E.Hilleman и A.L.Vauman [39] антиаритмики могут использоваться с целью вторичной профилактики ВСС при неэффективности ИКД или в комбинации с ним.

В последнее время гипотеза о возможном антиаритмическом эффекте антиагрегантной терапии подвергается сомнению, поскольку экспериментальные и клинические исследования показывают, что антитромбоцитарные агенты могут обладать аритмогенными эффектами и повышать риск возникновения ВСС. Поэтому в настоящее время у пациентов с высоким риском ВСС (особенно с тяжелой левожелудочковой дисфункцией) и для ее вторичной профилактики предпочтение отдается варфарину [23]. В то же время в эксперименте на животных установлено, что нитропроизводное аспирина NCX4016 в больших дозах обладает способностью уменьшать количество ЖА в первые 30 минут после окклюзии [72].

В литературе имеются также сведения о том, что пероральная терапия препаратами магния ингибирует тромбообразование и уменьшает частоту возникновения жизнеопасных ЖА и левожелудочковой сердечной недостаточности у 35% пациентов со стабильной ИБС. В основе этого явления лежит снижение мобилизации внутриклеточного кальция, улучшение эндотелий-зависимой вазодилатации путем увеличения высвобождения оксида азота из эндотелия коронарных сосудов [65].

Разноречивость суждений коснулась и вопроса относительно физических тренировок. Так, результаты работы D.J.Paterson [57] свидетельствуют о том, что физические нагрузки могут способствовать возникновению инфаркта миокарда и ВСС, особенно у пациентов с ИБС. Это частично может быть связано с разобщением нормальных защитных механизмов, позволяющих сердцу снять химический стресс, вызванный нагрузкой. В то же время испанское исследование с использованием радиоизотопных методов оценки миокардиальной перфузии и симпатической иннервации сердца (SPET и MIBG), охватившее 16 пациентов с ИБС и ОИМ в анамнезе, показало уменьшение зоны ИМ после 6 месяцев регулярных физических тренировок, однако при этом отсутствовали какие-либо изменения симпатической иннервации миокарда.

В исследованиях на животных H.R.Lu и соавт. [49] было показано, что ишемическая адаптация уменьшает дисперсию QT, тем самым защищая от ишемических и реперфузионных ЖА. Есть мнение, что при назначении лечения следует учитывать половую принадлежность пациента. Требуется особый подход к подбору терапии у женщин, на долю которых приходится 20% случаев ВСС [13].

Подводя итог, приходится признать, что вопросов в диагностике и лечении желудочковых аритмий у больных ИБС сегодня намного больше, чем ответов на них. Это, несомненно, печальное обстоятельство предоставляет широкое поле деятельности для нового поколения исследователей в области аритмологии, которым, надеемся, удастся приблизиться к решению этой сложной задачи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Вахляев В.Д., Недоступ А.В., Царегородцев Д.А. и соавт. Роль гуморальных факторов в патогенезе аритмий сердца. // *Российский медицинский журнал*, 2000; 2: 54-7
2. Дощицын В.Л. Внезапная аритмическая смерть и угрожающие аритмии. // *Российский кардиологический журнал*, 1999, №1, стр. 46-51
3. Кушаковский М.С. Аритмии сердца. // "Фолиант", С.-Петербург, 1998, стр. 206.
4. Шальгин Л.Д., Лядов К.В., Пяткина Т.В. Адекватная антиаритмическая хронотерапия больных с ИБС. // 2001 конф. "Кардиология – XXI век"
5. Acanfora D., Pinna G.D., Gheorghiadu M. et al. Effect of beta-blockade on the premature ventricular beats/heart rate relation and heart rate variability in patients with coronary heart disease and severe ventricular arrhythmias. // *Am J Ther*, 2000 Aug;7(4):229-36
6. Alexiou K, Dschietzig T, Simsch O et al. Arrhythmogenic effects induced by coronary conversion of pulmonary big endothelin to endothelin: aggravation of this phenomenon in heritable hyperlipidemia. // *J Am Cardiol*, 1998 Nov 15; 32(6):1773-1778.
7. Amiodarone Early After Acute Myocardial Infarction. // *Eur Heart J*, 2000;21:198-205
8. Anvari A., Schuster E., Gottsauner-Wolf M. et al. PAI-1 4G/5G polymorphism and sudden cardiac death in patients with coronary artery disease // *Thromb Res*, 2001;103(2):103-107
9. Arbab A.S., Koizumi K., Takano H. et al. Parameters of dynamic and static iodine-123-MIBG cardiac imaging. // *J Nucl Med*, 1995 Jun;36(6):962-828.
10. AVID (Antiarrhythmics vs Implantable Defibrillators). // *N Engl J Med*, 1997; 337:1576-1583
11. AVID (B-Blocker Substudy). // *J Am Coll Cardiol*, 1999; 34: 325-333
12. Beauregard L.A. Incidence and management of arrhythmias in women // *J Gend Specif Med*, 2002 Jul-Aug;5(4):38-48
13. Becker R., Merkely B., Bauer A et al. Ventricular arrhythmias induced by endothelin-1 or by acute ischemia: a comparative analysis using three-dimensional mapping. *Cardiovasc Res*, 2000 Jan 14;45(2):310-320
14. Brodsky M.A., Mitchell L.B., Halperin B.D. et al. Prognostic value of baseline electrophysiology studies in patients with sustained ventricular tachyarrhythmia: the Antiarrhythmics Versus Implantable Defibrillators (AVID) trial. // *Am Heart J*, 2002 Sep;144(3):478-84
15. Brunner M., Hess B., Lutter G. et al. Transmyocardial laser revascularization and left ventricular reduction surgery affect ventricular arrhythmias and heart rate variability. // *Am Heart J*, 2002 Jun;143(6):1012-6
16. Buxton A.E., Kirk M.M., Miehaut G.T. Current approaches to evaluation and management of patients with ventricular arrhythmias. // *Med Health R I*, 2001 Feb;84(2):58-62
17. Buxton A.E., Lee K.L., Hafley G.E. et al. Relation of ejection fraction and inducible ventricular tachycardia to mode of death in patients with coronary artery disease: an analysis of patients enrolled in the multicenter unsustained tachycardia trial. // *Circulation*, 2002 Nov 5;106(19):2466-72.
18. CASH (Cardiac Arrest Study: Hamburg) *Circulation*, 2000;102:748-754
19. Chen S.W. A wavelet-based heart rate variability analysis for the study of nonsustained ventricular tachycardia. // *Trans Biomed Eng*, 2002 Jul;49(7):736-42
20. CIDS (Canadian Implantable Defibrillator Study). *Circulation*, 2000;101:1297-1302
21. D,L-Sotalol in patients with Ventricular Tachycardia and in Survivors of Cardiac Arrest // *J Am Coll Cardiol*, 1997; 30: 487-495
22. Das U.N. Beneficial effect(s) of n-3 fatty acids in cardiovascular diseases: but, why and how? // *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, 2001 Jan;64(1):74
23. De Lorgeril M., Salen P., Pailard F. Diet and medication for heart protection in secondary prevention of coronary heart disease. New concepts. // *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2000 Aug;10(4):216-22
24. De Sutter J., Firsovaite V., Tavernier R. Prevention of sudden death in patients with coronary artery disease: do lipid-lowering drugs play a role? // *Prev Cardiol*, 2002 Fall; 5(4): 177-82
25. De Sutter J., Tavernier R., De Buyzere M. et al. Lipid lowering drugs and recurrences of life-threatening arrhythmias in high-risk patients. // *J Am Coll Cardiol*, 2000 Sep; 36(3): 766-72
26. DIAMOND (Danish Investigations of Arrhythmia and Mortality on Dofetilide). // *Lancet*, 2000;356:2052-2058
27. Elhendy A., Chandrasekaran K., Gersh B.J. et al. Functional and prognostic significance of exercise-induced ventricular arrhythmias in patients with suspected coronary artery disease. // *Am J Cardiol*, 2002 Jul 15;90(2):95-100
28. Elhendy A., Sozzi F.B., van Domburg et al. Relation between exercise-induced ventricular arrhythmias and myocardial perfusion abnormalities in patients with intermediate pretest probability of coronary artery disease. // *Eur J Nucl Med*, 2000 Mar;27(3):327-32
29. Ellison K.E., Hafley G.E., Hickey K. et al. Effect of beta-blocking therapy on outcome in the Multicenter Unsustained Tachycardia Trial (MUSTT). // *Circulation*, 2002 Nov 19;106(21):2694-9
30. Ertl G., Kugler P., Gaudron P. Remodeling as a link from infarction to arrhythmic death. // *J Coronary Artery Disease*, 2001 Oct;4(1):32
31. Fejka M., Corpus R.A., Arends J. et al. Exercise-induced nonsustained ventricular tachycardia: a significant marker of coronary artery disease? // *J Interv Cardiol*, 2002 Jun; 15(3): 231-5
32. Felices Nieto A., Pavon Garcia M., Barquero Aroca J.M. et al. Role of coronary artery revascularization and aneurysmectomy in ventricular arrhythmias in the chronic phase of myocardial infarction. // *Rev Esp Cardiol*, 2002 Oct; 55(10): 1052-6
33. Figueredo E.G., Ohnishi Y., Yoshida A., Yokoyama M. Usefulness of beat-to-beat QT dispersion fluctuation for identifying patients with coronary heart disease at risk for ventricular arrhythmias. // *Am J Cardiol*, 2001 Dec 1; 88(11): 1235-9
34. Fujiwara M., Asakuma S., Ohhira A. et al. Clinical characteristics of ventricular tachycardia and ventricular fibrillation in exercise stress testing. // *J Cardiol*, 2000 Dec;36(6):397-404
35. GABG-Patch (Coronary Artery Bypass Graft-Patch). *Circulation*, 1999; 99:1416-1421
36. Garjani A, Winewright CL, Zeitlin IJ et al. Effects of endothelin-1 and the ETA-receptor antagonist, BQ123, on ischemic arrhythmias in anesthetized rats. *J Cardiovasc Pharmacol*, 1995 Apr; 25(4):634-642

37. Gurtner C., Schacherer C., Krause B.J. et al. Evaluation of the sympathetic nervous system in silent ischemia with 123I-metaiodobenzylguanidine (MIBG). // *Nuclearmedizin*, 1996 Aug;35(4):105-11
38. Halawa B. Antiarrhythmic agents in the prevention of sudden cardiac death. // *Pol Merkuriusz Lek*, 1999 Mar; 6: 117-20
39. Hilleman D.E., Bauman A.L. Role of antiarrhythmic therapy in patients at risk for sudden cardiac death: an evidence-based review. // *Pharmacotherapy*, 2001 May; 21(5): 556-75
40. Jespersen C.M. Anti-ischemic intervention as prognosis improvement in patients with coronary artery disease, with special focus on verapamil. // *Am J Cardiol*, 1996 Jun 20; 77(16): 32D-36D
41. Kaasik A., Ristimae T., Soopold U. et al. The relationship between left ventricular mass and ventricular late potentials in patients with first myocardial infarction. // *J Coronary Artery Disease*, 2001 Oct;4(1):60
42. Kaprielian R.R., Gunning M., Dupont E. et al. Downregulation of immunodetectable connexin43 and decreased gap junction size in the pathogenesis of chronic hibernation in the human left ventricle // *Circulation*, 1998 Feb 24;97(7):651-60
43. Kurata C., Shouda S., Mikami T. et al. Comparison of (123I) metaiodobenzylguanidine kinetics with heart rate variability and plasma norepinephrine level. // *J Nucl Cardiol*, 1997 Nov-Dec;4(6):515-23
44. Lanzmann-Petithory D. Alpha-linolenic acid and cardiovascular diseases. // *J Nutr Health Aging*, 2001;5(3):179-83
45. Leenhardt A., Extramiana F., Milliez P. et al. New markers for the risk of sudden death: analysis of ventricular repolarization. // *Arch Mal Coeur Vaiss*, 2001 Mar; 94; 2: 23-30
46. Liang C., Rounds N.K., Dong E. Et al. Alterations by norepinephrine of cardiac sympathetic nerve and myocardial beta-adrenergic receptor sensitivity in the ferret: normalization by antioxidant vitamins. // *Circulation*, 2000 Jul 4; 102(1): 96-103
47. Lin L., Yuan W.J. Involvement of endothelin-1 in acute ischaemic arrhythmias in cats and rats. // *Clin Sci (Lond)*, 2002 Aug; 103 Suppl 48:228S-232S.
48. Lopera G., Huikuri H.V., Makikallio T.H. et al. Ischemic sudden death: critical analysis of risk markers. Part VIII. // *Rev Esp Cardiol*, 2000 Apr;53(4):568-74
49. Lu H.R., Yu F., Dai D.Z. et al. Reduction in QT dispersion and ventricular arrhythmias by ischemic preconditioning in anesthetized, normotensive and spontaneously hypertensive rats. // *Fundam Clin Pharmacol*, 1999;13(4) 445-54
50. Lubinski A., Kornacewicz-Jach Z., Wnuk-Wojnar A.M. et al. The terminal portion of the T-wave: a new electrocardiographic marker of risk of ventricular arrhythmias. // *Pacing Clin Electrophysiol*, 2000 Nov; 23(11 Pt 2): 1957-9
51. MADIT (Multicenter Automatic defibrillator Implantation Trial) *Circulation*. // 1998; 97:2129-2135
52. MUSTT (Multicenter Unsustained Tachycardia Trial Investigation). // *N Engl J Med*, 1999;341:1882-1890
53. Myebug R.J., Spooner P.M. Opportunities for sudden death prevention: directions for new clinical and basic research. // *Cardiovasc Res*, 2001 May; 50(2): 177-85
54. O'Callaghan P.A., Mc Govern B.A. Evolving role of sotalol in the management of ventricular tachyarrhythmias. // *Am J Cardiol*, 1996 Aug 29; 78(4A): 54-60
55. Osaka M., Saitoh H., Sasabe N. et al. Changes in autonomic activity preceding onset of nonsustained ventricular tachycardia. // *Ann Noninvasive Electrocardiol*, 1996 Jan;1(1):3-11
56. Osman AF, Gold MR. T wave alternans for ventricular arrhythmia risk stratification. // *Curr Opin Cardiol*, 2002 Jan; 17(1): 1-5
57. Paterson D.J. Antiarrhythmic mechanisms during exercise. // *J Appl Physiol*, 1996 Jun;80(6):1853-62
58. Prevention of Implantable Defibrillator or shocks by Treatment with Sotalol. // *N Engl J Med*, 1999;340:1855-1862
59. Priori S.G., Barhanin J., N.W.Hauer R., et al. Genetic and molecular basis of cardiac arrhythmias: impact on clinical management. // *Circulation*, 1999 Feb 2;99(4):518-528
60. Priori S.G., Napolitano C., Tiso N. et al. Mutations in the Cardiac Ryanodine Receptor Gene (hRyR2) Underlie Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia. // *Circulation*, 2001 Jan 16; 103(2): 196-20031.
61. Rashba E.J., Cooklin M., MacMurdy K. et al. Effects of selective autonomic blockade on T-wave alternans in humans. // *Circulation*, 2002 Feb 19; 105(7): 837-42
62. Rashba E.J., Osman A.F., MacMurdy K. Exercise is superior to pacing for T wave alternans measurement in subjects with chronic coronary artery disease and left ventricular dysfunction. // *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2002 Sep; 13(9): 845-50
63. Saeed M., Link M.S., Mahapatra S. et al. Analysis of intracardiac electrograms showing monomorphic ventricular tachycardia in patients with implantable cardioverter-defibrillators. // *Am J Cardiol*, 2000 Mar 1;85(5):580-7
64. Salvati P., Chierchia S., Dho L. et al. Proarrhythmic activity of intracoronary endothelin in dogs: relation to the site of administration and to changes in regional flow. *J Cardiovasc Pharmacol*, 1991 Jun; 17(6):1007-1014.
65. Shechter M. The role of magnesium as antithrombotic therapy. // *Wien Med Wochenschr*, 2000;150(15-16):343-7
66. Sorbera C.A., Cusack E.J. Indications for implantable cardioverter defibrillator therapy. // *Heart Dis*, 2002 May-Jun; 4(3): 166-70
67. SWORD (Survival with Oral D-Sotalol). // *J Am Coll Cardiol*, 1998; 81: 869-876
68. Szabo T., Geller L., Merkely B. et al. Investigating the dual nature of endothelin-1: ischemia or direct arrhythmogenic effect? // *Life Sci*, 2000 May 19;66(26):2527-2541.
69. Takezako T., Zhang B., Serikawa T. et al. The D allele of the angiotensin-converting enzyme gene and reperfusion-induced ventricular arrhythmias in patients with acute myocardial infarction. // *Jpn Circ J*, 2001 Jul;65(7):603-9
70. Tamaki N., Tadamura E., Kudoh T. et al. Recent advances in nuclear cardiology in the study of coronary artery disease. // *Ann Nucl Med*, 1997 May; 11(2):55-66
71. Wagshall A., Abela G.S., Maheshwari A. et al. A novel catheter design for laser photocoagulation of the myocardium to ablate ventricular tachycardia. // *J Interv Card Electrophysiol*, 2002 Aug;7(1):13-22
72. Wainwright C.L., Miller A.M., Work L.M. et al. NCX4016 (NO-aspirin) reduces infarct size and suppresses arrhythmias following myocardial ischaemia/reperfusion in pigs. // *Br J Pharmacol*, 2002 Apr;135(8):1882-8
73. Weigner M.J., Buxton A.E. Nonsustained ventricular tachycardia. A guide to the clinical significance and management. // *Med Clin North Am*, 2001 Mar;85(2):305-20
74. Wong K.R., Trezise A.E., Croatiar B. et al. Loss of the normal epicardial to endocardial gradient of cfr mRNA expression in the hypertrophied rabbit left ventricle. // *Biochem Biophys Res Commun*, 2000 Nov 11;278(1):144-9