

## МЕДИЦИНА, ЯКА БАЗУЄТЬСЯ НА ДОКАЗАХ

### ЛІКУВАННЯ АРИТМІЙ СЕРЦЯ: НАЙВАЖЛИВІШІ ПІДСУМКИ ДОСЛІДЖЕНЬ 2002 РОКУ

### II. ПРОФІЛАКТИКА РАПТОВОЇ СЕРЦЕВОЇ СМЕРТІ ТА ЛІКУВАННЯ ЖИТТЄВО НЕБЕЗПЕЧНИХ ШЛУНОЧКОВИХ АРИТМІЙ

Олег Жарінов

Київська медична академія післядипломної освіти ім. П. Шупика

Раптова серцева смерть (РСС) — найважливіша причина смерті дорослих людей в індустріалізованих країнах і одна з найскладніших проблем сучасної медицини. За даними епідеміологічних досліджень, щороку раптово і несподівано помирає одна з кожної тисячі дорослих осіб. Труднощі профілактики РСС зумовлені передусім тим, що в багатьох випадках вона є першим і останнім проявом захворювання серця. Через відсутність єдиної клінічної термінології, різноманітність захворювань, які можуть призвести до РСС, а відтак підходів до її профілактики, до останнього часу не було узгоджених підходів щодо оцінки ризику та профілактики РСС.

Розробка стратегії профілактики РСС протягом останніх двох десятиліть переважно здійснювалась у двох напрямках. По-перше, були встановлені найбільш інформативні параметри для стратифікації ризику РСС; за критеріями доказової медицини було отримано дані щодо впливу різних засобів лікування ІХС і серцевої недостатності на прогноз виживання хворих і, зокрема, частоту випадків РСС. По-друге, був здійснений значний поступ в ідентифікації захворювань міокарда та уражень провідної системи серця, при яких специфічно зростає ризик РСС, розроблено досконалі технології профілактики РСС.

#### РІВНІ ПРОФІЛАКТИКИ РАПТОВОЇ СЕРЦЕВОЇ СМЕРТІ: РЕКОМЕНДАЦІЇ ЄВРОПЕЙСЬКОГО КАРДІОЛОГІЧНОГО ТОВАРИСТВА

Восени 2001 року були вперше оприлюднені узгоджені рекомендації Робочої групи Європейського кардіологічного товариства з профілактики РСС. У цих рекомендаціях раптову серцеву смерть визначають як “природну смерть унаслідок серцевих причин, якій передують раптова втрата свідомості протягом 1 години після початку гострих симптомів; можливе діагностоване раніше захворювання серця, але час і спосіб настання смерті несподівані” (S. Priori et al., 2001).

Профілактика РСС включає заходи, які здійснюються на різних рівнях:

- ◆ Запобігання захворюванням серця, які збільшують схильність до виникнення РСС;
- ◆ Раннє виявлення та усунення станів, які збільшують схильність до виникнення РСС;

- ◆ Стратифікація ризику в пацієнтів з серцевими захворюваннями, у тому числі з шлуночковими порушеннями ритму, з метою виявлення та захисту осіб з найвищим ступенем ризику;
- ◆ Негайна та ефективна реанімація у випадках раптової зупинки кровообігу;
- ◆ Лікування осіб, які перенесли епізод РСС і були успішно реанімовані.

Безумовно, на кожному наступному етапі коло пацієнтів, у яких можуть бути здійснені відповідні лікувально-профілактичні заходи, стає дедалі більш обмеженим. З іншого боку, підвищується показник абсолютного ризику, і тому поліпшується співвідношення вартості та ефективності профілактичних втручань та лікувальних заходів.

Найважливішою серед причин РСС є ішемічна хвороба серця, і тому найбільш ефективними заходами первинної профілактики РСС є ті, які дозволяють запобігти появі ІХС, інфаркту міокарда та його ускладнень. Ось чому запобігання РСС починається із стандартних нефармакологічних заходів профілактики ІХС, таких як здоровий спосіб життя з дотриманням відповідної дієти, адекватними фізичними навантаженнями, корекцією гіпертензії, гіперліпідемії, гіперглікемії та припиненням куріння. Зазначимо, що серед можливих специфічних факторів ризику РСС у рекомендаціях Європейського кардіологічного товариства 2001 року називають лише два: збільшення частоти серцевих скорочень у спокої та зловживання алкоголем. У пацієнтів із сформованою ІХС, а також атеросклеротичними ураженнями різних відділів судинного русла доцільно застосовувати засоби профілактики ускладнень атеросклерозу, кардіо- і вазопротекції з доведеною ефективністю. Дуже важливо, починаючи від догоспітального етапу, застосовувати сучасні медикаментозні засоби профілактики поширення зони некрозу й аритмічних ускладнень гострого інфаркту міокарда.

Оскільки найбільш поширеною причиною раптової смерті є ІХС, логічно припустити, що в запобіганні РСС найбільший ефект може дати корекція ішемії та пов'язаних з нею станів, а саме “приглушеного” внаслідок реперфузійного пошкодження чи гібернованого міокарда. У цих випадках профілактика РСС не може розглядатися як самостійний напрямок лікування ІХС, а є одним з позитивних наслідків адекватної протиішемічної терапії. За даними низки досліджень, реваскуляризація серцевого м'яза методами аортокоронарного шунтування чи черезшкірної транслюмінальної коронарної ангіопластики дозволяє не лише поліпшити функціональний стан і якість життя, а й зменшити кількість різних “кінцевих точок” у хворих на ІХС з критичними стенозами коронарних артерій, у тому числі імовірність у них РСС. У випадку, коли пацієнти з ІХС не підлягають повній реваскуляризації або наявні виражені зміни функції чи геометрії шлуночків, так само як і при кардіоміопатіях, переважно здійснюють заходи з лікування основного захворювання.

Слід зазначити, що частота виникнення РСС стала протягом останніх років однією з “жорстких” кінцевих точок контрольованих досліджень ефективності багатьох медикаментозних і немедикаментозних засобів лікування кардіологічних захворювань, передусім ІХС і серцевої недостатності. У цих дослідженнях, які за своїм обсягом та дизайном відповідали критеріям доказової медицини, здатність зменшувати ризик РСС (водночас із зменшенням імовірності смерті від усіх причин) у постінфарктних пацієнтів переконливо доведена для  $\beta$ -адреноблокаторів, інгібіторів ангіотензин-перетворюючого ферменту (ІАПФ) і статинів, а в пацієнтів із серцевою недостатністю — для ІАПФ (еналаприлу, каптоприлу, лізиноприлу та ін.),  $\beta$ -адреноблокаторів (метопрололу, бісопрололу і карведилолу) та антагоністів рецепторів альдостерону (спіронолактону). Специфічними засобами профілактики РСС у пацієнтів з маркерами ризику життєво небезпечних аритмій серця були

Таблиця 1.  
Чинники патогенезу і методи оцінки ризику РСС в пацієнтів з ІХС

Компоненти патогенезу РСС	Маркери ризику РСС	Методи дослідження
Електрична нестабільність міокарда	ШПР високих градацій Зниження ВРС Збільшення тривалості коригованого інтервалу QT	Холтерівське моніторування ЕКГ Проба з дозованим фізичним навантаженням Електрофізіологічне дослідження
Дисфункція лівого шлуночка	Клінічні прояви серцевої недостатності Порушення глобальної та регіональної скоротливості міокарда Нейрогуморальні розлади	Ехокардіографія Радіоізотопна вентрикулографія, контрастна вентрикулографія Дослідження активності компонентів ренін-ангіотензинової і симпатoadреналової систем
Ішемія міокарда	Стенокардія Діагностичні зміни ЕКГ	Проба з дозованим фізичним навантаженням Холтерівське моніторування ЕКГ Стрес-ехокардіографія Ангіографія коронарних артерій

Таблиця 2.  
Стратифікація ризику РСС в пацієнтів з інфарктом міокарда і серцевою недостатністю

(адаптовано за S. Priori et al., 2001)

Рекомендації	Параметри і процедури
Параметр, корисний для стратифікації ризику	Демографічні показники Фракція викиду ЛШ ВРС, чутливість барорефлексу Об'єм ЛШ
Докази або думка експертів на користь використання процедури або параметра	Шлуночкові екстрасистолі Нестійка шлуночкова тахікардія Частота серцевих скорочень у спокої
Аргументи на користь використання процедури або параметра слабші	Пізні потенціали шлуночків Інтервал QT Електрофізіологічне дослідження Альтернуючий Т Турбулентність серцевого ритму Прохідність інфаркт-залежної артерії
Параметр не корисний для стратифікації ризику	Дисперсія QT

визнані аміодарон, а також імплантація автоматичного внутрішнього кардіовертера-дефібрилятора (АВКД).

Виникнення на фоні фіксованого аритмогенного субстрату шлуночкових тахіаритмій з переходом у фібриляцію шлуночків (ФШ) — не єдиний безпосередній механізм формування РСС. У значної кількості пацієнтів з гострими коронарними синдромами формується “динамічний аритмогенний субстрат” і виникає первинна ФШ, тоді як у багатьох пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю безпосе-

реднім механізмом РСС є брадиаритмії. Зважаючи на це, сучасна стратегія стратифікації ризику РСС в осіб із структурним захворюванням серця не обмежується визначенням критеріїв наявності стійкого аритмогенного субстрату. Вона передусім пов'язана з пошуком маркерів електричної нестабільності міокарда, залишкової ішемії та дисфункції лівого шлуночка (ЛШ) (табл. 1 і 2).

Сучасним шляхом запобігання РСС з найбільш переконливими доказами ефективності в пацієнтів з груп високого ризику є імплантація АВКД. У дослідженні MADIT (1996) включили 196 пацієнтів з фракцією викиду ЛШ  $\leq 35\%$  після перенесеного ІМ, нестійкою шлуночковою тахікардією (ШТ), документованою при холтеровському моніторингу ЕКГ або пробі з фізичним навантаженням, а також стійкою ШТ, яка індукувалась при електрофізіологічному дослідженні. Рандомізовано здійснювали імплантацію АВКД або продовжували звичайне медикаментозне лікування, переважно аміодароном. Протягом 27-місячного спостереження смертність у групі хворих з імплантованим АВКД становила 15%, медикаментозного лікування — 38%. У цьому дослідженні було вперше доведено доцільність імплантації АВКД у постінфарктних пацієнтів з високим ризиком раптової аритмічної смерті. Проте близько 30% пацієнтів не отримували медикаментозної терапії наприкінці дослідження. Порівнювані групи дуже різнилися за частотою застосування  $\beta$ -адреноблокаторів (7% у групі традиційного лікування і 27% — після імплантації АВКД). Очевидною була потреба у здійсненні більшого за обсягом дослідження з метою уточнення показань для імплантації АВКД.

### **ДОСЛІДЖЕННЯ MADIT-II: РОЗШИРЕННЯ ПОКАЗАНЬ ДЛЯ ПЕРВИННОЇ ПРОФІЛАКТИКИ РАПТОВОЇ СЕРЦЕВОЇ СМЕРТІ**

Метою дослідження MADIT-II (2002) було встановити, чи дозволить профілактична імплантація АВКД поліпшити виживання хворих з ІХС і систолічною дисфункцією ЛШ порівняно з медикаментозною терапією. В основу була покладена ідея профілактичної імплантації АВКД у пацієнтів з тяжкою дисфункцією ЛШ без специфічних маркерів ризику життєво небезпечних аритмій серця. Включали пацієнтів з хронічною ІХС і хоча б одним перенесеним раніше інфарктом міокарда, фракцією викиду ЛШ  $\leq 30\%$  і більш ніж 10 шлуночковими екстрасистолами на годину при холтеровському моніторингу ЕКГ, без вікових обмежень. У дослідження не включали пацієнтів, у яких необхідність профілактики життєво небезпечних аритмій серця не викликала сумніву: з пароксизмами нестійкої ШТ або в яких під час внутрішньосерцевого електрофізіологічного дослідження індукували стійку ШТ.

До листопада 2001 року в дослідження включили 1232 пацієнтів, серед яких більшість ( $n = 742$ ) отримували оптимальну медикаментозну терапію ІАПФ і  $\beta$ -адреноблокаторами, частина ( $n = 490$ ) — антиаритмічними засобами. Фракція викиду ЛШ в обох групах в середньому становила 23%; у 70% пацієнтів діагностували серцеву недостатність I або II функціональних класів NYHA. Групи обстежених не відрізнялися за частотою застосування  $\beta$ -адреноблокаторів, ІАПФ, аспірину, статинів, а також виконанням у минулому аортокоронарного шунтування, балонної коронарної ангіопластики та наявністю факторів ризику, зокрема, цукрового діабету.

Дослідження припинили передчасно через отримані переконливі дані про краще виживання пацієнтів, яким імплантували АВКД, за рахунок зменшення ризику РСС. Протягом середнього періоду спостереження 20 місяців смертність у групі АВКД становила 14,2%, у групі медикаментозної терапії — 19,8%, зменшення смертності — 30% ( $P = 0,016$ ).

Чи можна на основі результатів дослідження MADIT-II розширити показання для імплантації АВКД у пацієнтів з постінфарктною дисфункцією ЛШ? Якщо вихо-

дити з принципів доказової медицини — так, оскільки було доведено можливість зменшення ризику в пацієнтів без маркерів ризику життєво небезпечних аритмій серця, у яких раніше не застосовували специфічних методів профілактики РСС. Проте широкомасштабне використання АВКД на цей час неможливе з огляду на надто високу вартість цих пристроїв навіть у розвинутих країнах.

Результати дослідження MADIT-II свідчать, що значна кількість пацієнтів з ІХС і вираженою дисфункцією ЛШ повинні підлягати первинній профілактиці РСС. Лише у США зареєстровано принаймні понад 3 млн пацієнтів з постінфарктною систолічною дисфункцією ЛШ, і щороку виникають 400 000 нових випадків. Постає питання вибору найбільш економічно доцільного шляху специфічної профілактики РСС у цих пацієнтів. Таким шляхом могло б стати ширше застосування аміодарону. Можна припустити, що в дослідженні MADIT-II воно могло зменшити рівень смертності у групі медикаментозної терапії, оскільки одночасне застосування  $\beta$ -адреноблокаторів і аміодарону підсилює ефект профілактики життєво небезпечних порушень серцевого ритму. Для перевірки цієї гіпотези нині розпочали велике дослідження SCD-HeFT. Хворих із серцевою недостатністю, які отримують стандартизоване фонове лікування ІАПФ і  $\beta$ -адреноблокаторами, рандомізовано розподіляють на три групи: АВКД, аміодарону або продовження лікування ІАПФ і  $\beta$ -адреноблокаторами.

### **ПІДВИЩЕННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ РЕАНІМАЦІЙНИХ ЗАХОДІВ ПРИ РАПТОВІЙ ЗУПИНЦІ КРОВООБІГУ: ДОСЛІДЖЕННЯ *ALIVE***

Одним із найважливіших компонентів реанімаційних заходів при зупинці серця, зумовленій фібриляцією шлуночків, є повторні електричні розряди. При їх неефективності алгоритми з серцево-легеневої реанімації до останнього часу віддавали перевагу введенню адреналіну, а також антиаритмічних препаратів, таких як лідокаїн, бретилій, магній (при підозрі на тахікардію типу пірует) і прокаїнамід (новокаїнамід). Слід наголосити, що ці рекомендації більшою мірою будувалися на узгодженій думці експертів, ніж на принципах доказової медицини.

Але чи доцільно застосовувати антиаритмічні засоби для підвищення ефективності реанімаційних заходів при зупинці серця, особливо у випадках, коли після дефібриляції не вдається відновити синусовий ритм серця? Безперечно, брак переконливих даних щодо ефективності антиаритмічних препаратів за умов серцево-легеневої реанімації зумовлений особливостями клінічної ситуації та труднощами організації контрольованих досліджень. Проблема полягає також у тому, що препарати можуть бути ефективними, але не досягати клітинних мембран, де реалізується їх фармакологічна дія, через неадекватне кровопостачання життєво важливих органів. Першим препаратом, для якого отримані адекватні докази ефективності при зупинці серця, став аміодарон. У 1999 році у Сполучених Штатах закінчилось унікальне за своїм дизайном плацебо-контрольоване дослідження ARREST, яке здійснювалось у “польових” умовах, поза стаціонарами. Пацієнтам з зупинкою серця внаслідок ФШ або ШТ після триразової дефібриляції ще до прибуття у клініку рандомізовано внутрішньовенно вводили аміодарон 300 мг ( $n = 246$ ) або плацебо ( $n = 258$ ). Застосовувались також усі звичайні заходи серцево-легеневої реанімації, у тому числі повторні дефібриляції, і за необхідності — введення інших антиаритмічних засобів.

Первинною кінцевою точкою дослідження було виживання пацієнтів при надходженні в госпіталь. Цей показник становив 44% після введення аміодарону і 34% — у групі плацебо. Відносне поліпшення прогнозу виживання становило майже 30%, абсолютне — 10%, що було статистично достовірним ( $p = 0,03$ ). Це озна-

час, що при введенні аміодарону 10 пацієнтам з зупинкою серця, рефрактерною до повторних електричних дефібриляцій, вдалося додатково врятувати до прибуття в госпіталь одного пацієнта. Підкреслимо, що призначення аміодарону було ефективним, незважаючи на частіше виникнення гіпотензії і брадикардії у групі активного лікування порівняно з плацебо. Дотепер не встановлено, чи дозволяє введення аміодарону поліпшувати довготривалий прогноз виживання пацієнтів, які перенесли зупинку серця. Утім, зважаючи на результати дослідження ARREST, у 2000 році в алгоритми серцево-легеневої реанімації при фібриляції шлуночків включили рекомендацію вводити аміодарон як доповнення до стандартних реанімаційних засобів.

З огляду на результати дослідження ARREST, природно виникало питання щодо ефективності аміодарону порівняно з визнаним антифібриляторним засобом лідокаїном, який вважається засобом вибору у хворих із стійкою ШТ і застоюється під час серцево-легеневої реанімації близько 30 років. Лідокаїн ніколи не випробовували у великих контрольованих дослідженнях. Мало того, добре відомі застереження щодо здатності лідокаїну збільшувати ймовірність асистолії та загальну смертність при рутинному профілактичному застосуванні в пацієнтів з інфарктом міокарда. Незважаючи на це, лідокаїн до останнього часу розглядали як еталон, з яким, відтак, треба порівнювати інші антиаритмічні засоби.

У дослідженні ALIVE вперше подвійним сліпим методом порівняли ефективність лідокаїну й аміодарону в подібних категоріях пацієнтів. Було включено 347 пацієнтів з позагоспітальною зупинкою кровообігу. Крім стандартних методів серцево-легеневої реанімації, їм внутрішньовенно вводили аміодарон ( $n = 180$ ) або лідокаїн ( $n = 167$ ). Приблизно у 80% учасників дослідження на ЕКГ зареєстрували ФШ; групи були збалансовані за основними клінічними рисами. За винятком досліджуваних препаратів, клінічні групи істотно не відрізнялися за застосованими медикаментозними засобами і втручаннями.

У групі пацієнтів, які отримали аміодарон, до прибуття в госпіталь вижили 41 (22,8%), лідокаїн — 20 (12,0%). Відносне зменшення ризику було високодостовірним і становило 53% ( $P < 0,0083$ ). Результати дослідження засвідчили чіткі переваги застосування внутрішньовенного аміодарону порівняно з лідокаїном для збільшення виживання при надходженні в госпіталь при позагоспітальній зупинці кровообігу. Спостерігалася також недостовірною тенденція на користь аміодарону у збільшенні кількості пацієнтів, які пізніше були виписані з госпіталю.

Результати досліджень ARREST і ALIVE можуть істотно вплинути на алгоритми лікування і запобігання ШТ і ФШ. Вони вказують на те, що при життєво небезпечних шлуночкових аритміях внутрішньовенне застосування аміодарону більш ефективно, ніж лідокаїну, і є засобом вибору. Очевидно, з позицій доказової медицини наступним кроком може стати порівняння впливу аміодарону і лідокаїну на довготривалий прогноз хворих з життєво небезпечними шлуночковими аритміями в більшому за обсягом контрольованому дослідженні.