

Неантиаритмични медикаменти за профилактика на Внезапната сърдечна смърт

Доц. Борислав Георгиев, г-р Атанас Генов, г-р Вера Байчева, доц. Елина Трендафилова
Национална кардиологична болница

Въпреки понижението на сърдечно-съдовата смъртност през последното десетилетие, честотата на внезапната сърдечна смъртност (ВСС) остава постоянна и се оценява на поне 300 000 смъртни случая годишно¹. Най-честият механизъм на ВСС е камерното мъждане. Антиаритмичните медикаменти, които повлияват функцията на сърдечните йонни каналчета, са ефективни в множество експериментални модели за понижаване на

риска от ритъмна смърт и могат да доведат до понижаване на честотата на ВСС. Интерполирането на данните от животинските проучвания към хората обаче не е задоволително, тъй като се оказва, че антиаритмичните медикаменти имат проаритмични ефекти при някои клинични състояния, за които се очакваше понижаване на ВСС. За съжаление, медикаментите, които блокират натриевите и калиевите каналчета, се оказаха неефективни

| Клас | Медикамент | Проучване | Контрол | Паценти | Общ брой | Обща смъртност (95% CI) | Внезапна сърдечна смъртност (95% CI) |
|----------------|--------------|--------------------------------|------------------|---------------|----------|---------------------------------|--------------------------------------|
| ACE-инхибитори | Рамиприл | AIRE ² | Плацебо | След МИ + ЗСН | 2006 | RR 0.73 (0.60–0.89) | RR 0.70 (0.53–0.92) |
| | Рамиприл | HOPE ³ | Плацебо | ССБ, ЗД, СРФ | 9297 | RR 0.84 (0.75–0.95) | RR 0.62 (0.41–0.94) ^a |
| | Каптоприл | SAVE ⁴ | Плацебо | След МИ, ЛКФИ | 2231 | RR 0.81 (0.68–0.97) | NS |
| | Еналаприл | CONSENSUS I ⁵ | Плацебо | ОМИ | 6090 | RR 1.10 (0.93–1.29) | NS |
| | Еналаприл | SOLVD-Prevention ⁶ | Плацебо | ЛКФИ | 4228 | RR 0.92 (0.79–1.08) | RR 0.93 (0.70–1.22) |
| | Еналаприл | V-Heft II ⁷ | Хидрал/изосорбид | ЗСН | 804 | RR 0.72 | RR 0.65 |
| | Зофеноприл | SMILE ⁸ | Плацебо | ОМИ, ЛКФИ | 1556 | RR 0.78 (0.52–1.12) | RR 0.37 (0.11–1.02) |
| | Трандолаприл | TRACE ⁹ | Плацебо | След МИ, ЛКФИ | 1749 | RR 0.78 (0.67–0.91) | RR 0.76 (0.59–0.98) |
| АРБ | Валсартан | Val-Heft ¹⁰ | Плацебо | ЗСН | 5010 | RR 1.02 (0.88–1.18) 98% CI | NS |
| | Лосартан | ELITE ¹¹ | Каптоприл | ЗСН | 722 | RR 0.54 (0.31–0.95) | RR 0.36 (0.14–0.97) |
| | Лосартан | ELITE II ¹² | Каптоприл | ЗСН | 3152 | HR 1.13 (0.95–1.35) 95.7% CI | HR 1.30 (1.00–1.69) |
| | Лосартан | LIFE ¹³ | Атенолол | АХ, ЛКХ | 9193 | HR 0.90 (0.78–1.03) | HR 1.91 (0.99–1.43) ^b |
| | Лосартан | OPTIMAAL ¹⁴ | Каптоприл | След МИ, ЗСН | 5477 | RR 1.13 (0.99–1.28) | RR 1.19 (0.99–1.43) ^c |
| Бета-блокери | Клас | 1999 Мета-анализ ¹⁵ | Плацебо | След МИ | 24974 | RR 0.77 (0.69–0.85) | |
| | Клас | Medicare ¹⁶ | Плацебо | След МИ | 201752 | RR 0.60 (0.57–0.63) | |
| | Карведилол | CAPRICORN ¹⁷ | Плацебо | След МИ, ЛКФИ | 1959 | HR 0.77 (0.60–0.98) | HR 0.74 (0.51–1.06) |
| | Метопролол | MERIT-HF ¹⁸ | Плацебо | ЗСН | 3991 | RR 0.66 (0.53–0.81) | RR 0.59 (0.45–0.78) |
| | Бизопролол | CIBIS-II ¹⁹ | Плацебо | ЗСН | 2657 | HR 0.66 (0.54–0.81) | HR 0.56 (0.39–0.80) |

Табл. 1. Неантиаритмични медикаменти

ЗД – захарен диабет; ЗСН – застойна сърдечна недостатъчност; ЛКХ – левокамерна хипертрофия; ЛКФИ – левокамерна фракция на изтласкване; МИ – миокарден инфаркт; ОМИ – остър миокарден инфаркт; СРФ – сърдечни рискови фактори; ССБ – сърдечно-съдова болест; АХ – артериална хипертония; HR – вероятно отношение; CI – интервал на доверителност; NS – незначителна промяна; RR – относителен риск

^aСърдечен арест

^bРесусцитиран сърдечен арест

^cВнезапна сърдечна смърт + ресусцитиран сърдечен арест

В превенцията на ВСС и в много случаи, парадоксално, повишават риска от животозастрашаващи камерни аритмии. Обратно, при множество проучвания на пациенти след миокарден инфаркт и на пациенти със сърдечна недостатъчност групи класове медикаменти, като инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим (АСЕ-инхибитори) и ангиотензин-рецепторните блокери (АРБ), показаха благоприятен ефект по отношение на понижението на общата смъртност и ВСС при пациенти със структурни сърдечни заболявания. Бета-блокери, които са клас II антиаритмични медикаменти, повлияват артериалното налягане, миокардната исхемия и камерното ремоделиране и не се смятат от някои автори за класически антиаритмични медикаменти. В статията разглеждаме някои медикаменти, които имат потенциални патофизиологични механизми да понижат вероятността за настъпване на ВСС (табл. 1).

Патофизиология

Въпреки че брадикардията и електромеханичната дисоциация са най-честите механизми на ВСС при пациенти с напреднала застойна сърдечна недостатъчност (ЗСН), данните показват, че камерната тахикардия и/или камерното мъжжение са основните механизми на ВСС при пациенти с преживян миокарден инфаркт. Следователно терапевтичните режими, които понижават честотата на тези аритмии, могат да доведат до понижаване на ВСС. Добре известно е, че рискът за развитие на камерна тахикардия и камерно мъжжение е в обратна корелация с левокамерната функция. Освен това левокамерната дилатация може да стане причина за генериране на аритмии чрез промяна на електрофизиологичните свойства на миокарда чрез механизма на контракция-възбуждение. Следователно медикаментите, които променят сърдечната хемодинамика, могат да окажат антиаритмични ефекти чрез промяна на камерната структура и функция при липса на директни ефекти върху йонните каналчета. Въпреки многобройните проучвания, не е открит унифициран патофизиологичен механизъм на ВСС. Преобладаващата част от пациентите с ВСС имат коронарна болест и миокардна исхемия, а само при малка част от пациентите по време на остър миокарден инфаркт настъпва ВСС. Пациентите с неусхемична кардиомиопатия и други морфологични болести на сърцето също имат значителен риск за ВСС. Следователно множество комплексни патофизиологични механизми могат да участват в генезата на ВСС, освен миокардният инфаркт. Съвременните

антиаритмични медикаменти повлияват неселективно натриевите и калиевите каналчета в миокарда и следователно не действат селективно върху аритмичния субстрат. Ако адренергичните пикове поради умствен или физически стрес са потенциални фактори за ВСС, то тогава медикаментите, които блокират адренергичните пикове, вероятно няма да носят рисковете на традиционните антиаритмични медикаменти. Следователно ефектът на нетрадиционните медикаменти по отношение на профилактиката на ВСС зависи от по-комплексни миокардни механизми, отколкото от специфични електрофизиологични структури като йонните каналчета.

Бета-блокери

Бета-адренергични блокери

Бета-блокери са важни медикаменти за първична и вторична профилактика на ВСС. Те са ефективни по отношение на понижението на ВСС при множество заболявания при пациенти със/без сърдечна недостатъчност. Механизмът на действие на този клас медикаменти включва конкурентивна адренергична рецепторна блокада на механизми, активиращи се от симпатиковата нервна система, което води до забавяне на синусовата честота и вероятно до инхибиция на ексцесивното освобождаване на калциеви йони чрез рианодиновия рецептор²⁰.

В проучване върху 115 пациенти с камерна тахикардия, рандомизирани към терапия с бета-блокери или електрофизиологично-направявана медикаментозна терапия²¹, се установява, че едногодишната честота на ВСС в групата на терапия с бета-блокери надвишава 40%, което е сигнификантно повече от 10% едногодишна честота в групата на антиаритмичен медикамент, чиято ефективност е доказана чрез електрофизиологични изследвания. В проучванията European Myocardial Infarct Amiodarone Trial (EMIAT)²² и Canadian Amiodarone Myocardial Infarction Arrhythmia Trial (CAMIAT)²³ терапията с амиодарон е асоциирана с по-изразена редукция на смъртността в сравнение с бета-блокери²⁴. В проучването CAMIAT се наблюдава 87% редукция на относителния риск ($p < 0.008$), свързана с терапията с амиодарон в сравнение с плацебо при пациенти, които приемат и бета-блокери. Нови проучвания с имплантируеми кардиовертер дефибрилатори показаха, че при пациентите на терапия с бета-блокери дефибрилаторите могат да понижат допълнително смъртността (SCDHeFT, DEFINITE)^{25, 26}.

Ефективност на бета-блокери след преживян миокарден инфаркт

Бета-блокери компетитивно блокират ефектите на катехоламините върху мембранните бета-адренергични рецептори. β_1 -Адренергичните рецептори се намират основно в миокарда; инхибицията на катехоламиново действие на тези места намалява миокардния контрактилитет, генерираната от синусовия възел сърдечна честота и скоростта на проводимост през атриовентрикуларния възел. Чрез тези свои ефекти бета-блокери понижават сърдечната честота и контрактилитета в отговор на гърдна болка, физическо натоварване и други стимули. Те понижават и систолното артериално налягане и кислородната консумация на миокарда. β_2 -Адренергичните рецептори се намират основно в гладката мускулатура на съдовете и бронхите; инхибицията на катехоламиново действие на тези места води до вазоконстрикция и бронхоконстрикция. При нестабилна ангина/миокарден инфаркт без ST-елевация основните благоприятни ефекти на бета-блокери се дължат на инхибицията на β_1 -адренергичните рецептори, което води до понижаване на сърдечната работа и кислородните нужди на миокарда. Забавянето на сърдечната честота също има благоприятен ефект, водейки не само до понижаване на кислородната консумация на миокарда, но и до повишаване на продължителността на диастолата, което има пряко отношение към кръвотока към коронарните артерии и колатералния кръвоток²⁷.

Преглед на резултатите от рандомизирани, контролирани проучвания²⁸, които включват повече от 50 000 пациенти, установява значимо понижаване на смъртността при терапия с бета-блокери (относителен риск 0.81; 95% интервал на доверителност 0.75–0.87; $p < 0.00001$). Norwegian Multicenter Study Group²⁹ показва благоприятен ефект от терапията по отношение на преживяемостта 6 години след началото ѝ. Най-големият обзор включва над 200 000 пациенти от базата данни Medicare¹⁶. След ажустиране за изходните разлики терапията с бета-блокери се оказва асоциирана с 40% понижаване на смъртността на 2 година след началото. Благоприятните ефекти от терапията с бета-блокери са доказани във времето, независимо от въвеждането на нови терапевтични подходи като фибринолитична терапия³⁰, ACE-инхибиция^{31–35} и

реваскуларизация³⁶. В проучването CAPRICORN са проследени 1959 пациенти с миокарден инфаркт с давност 3–21 дни и левокамерна фракция на изтласкване $\leq 40\%$, рандомизирани към терапия с карведилол ($n=975$) или плацебо ($n=984$). Въпреки че общата смъртност не е основен изследван показател в това проучване, след 1.3-годишно проследяване е установена 12% смъртност в групата на карведилол и 15% – в групата на плацебо (понижение на риска 23%; 95% интервал на доверителност 2–40%)¹⁷. Допълнителен анализ на данните от това проучване показва по-ниска честота на малигнените камерни аритмии в групата на карведилол (0.9% vs. 3.9% за плацебо; $p < 0.0001$)³⁷. В анализ на данни от регистъра VALIANT се установява, че пациентите с камерна тахикардия/камерно мъжжение при остър миокарден инфаркт имат по-висока смъртност, ако не приемат бета-блокери в първите 24 часа след инфаркта (относителен риск 0.28, интервал на доверителност 0.10–0.75, $p=0.013$)³⁸.

В тези проучвания дозата на бета-блокери обикновено е титрирана до еквивалентна на 200 mg метопролол или 160 mg пропранолол дневно. Преобладаващата част от пациентите с миокарден инфаркт, при които дозата на бета-блокери е титрирана, обаче получават $\leq 50\%$ от дозата, която е с доказана ефективност в рандомизирани клинични проучвания^{39, 40}. В анализ на базата данни California Kaiser Permanente hospitals³⁹ ниската доза на бета-блокери след миокарден инфаркт има благоприятен ефект; освен това смъртността е по-ниска при пациенти, получаващи ниска доза бета-блокери (25% от дозата, използвана в големите клинични проучвания). При тези пациенти дозата до 49% по-ниска от ефективната доза в клиничните проучвания е свързана с дългосрочна смъртност 3.4%, а доза $> 50\%$ от ефективната е асоциирана със смъртност 6.9%; при пациентите, които не са получавали бета-блокери, смъртността е 18.8%. Подобни резултати показва и проучване при възрастни хора с нискогидозова, стандартна и високгидозова терапия с бета-блокери след миокарден инфаркт, където терапията с ниска доза бета-блокери е свързана с понижаване на смъртността с 60%, а понижението на смъртността е подобно и в групите на стандартна и високгидозова терапия⁴¹. В обсервационни проучвания^{16, 42} от базата данни Medicare е установено сигнификантно понижаване на смъртността при терапия с бета-блокери, въпреки че е малко вероятно да е използвана максималната доза на бета-блокери при всички пациенти.

Ефективност на бета-блокери при инфаркт на миокарда със ST-елевация

Благоприятният ефект на рутинната ранна интравенозна терапия с бета-блокери във фибрилитичната ера бе поставен под съмнение от две рандомизирани проучвания с венозно приложение на бета-блокери^{43, 44} и от анализ на данните от проучването GUSTO-I с приложение на атенолол³⁰. Систематичен обзор на ранната бета-блокада при пациенти с миокарден инфаркт със ST-елевация не установи сигнификантна редукция на смъртността¹⁵. Наскоро ефективността на ранната интравенозна терапия с бета-блокада, последвана от перорална терапия с бета-блокери, бе изследвана при 45 852 пациенти с миокарден инфаркт (93% с миокарден инфаркт със ST-елевация и 7% с миокарден инфаркт без ST-елевация в проучването COMMIT)⁴⁵. През първите 28 дни в болнични условия не е установено понижение на честотата на смъртните случаи, реинфарктите и сърдечните арести. Умереното понижение на реинфарктите и камерното мъждане (наблюдавано след първия ден) е съпроводено с повишение на честотата на кардиоогенния шок рано след инфаркта и основно при пациенти с компрометирана хемодинамика, със сърдечна недостатъчност или при стабилни пациенти, но с висок риск за развитие на шок. Въз основа на тези резултати може да се заключи, че ранната агресивна бета-блокада може да е свързана със значителен риск за пациенти с нестабилна хемодинамика и трябва да бъде избягвана⁴⁶. Рискови фактори за развитие на шок са по-висока възраст, женски пол, отсрочване във времето, по-висок клас по Килип, по-ниско артериално налягане, по-висока сърдечна честота, ЕКГ нарушения и предходна хипертония. Установена е умерена полза от терапията за пациентите, които са относително стабилни и с нисък риск за развитие на шок. Не е ясно дали при тези стабилни пациенти бета-блокадата трябва да бъде започната венозно, или перорално. В опит да бъдат унифицирани предписанията за пациенти с нестабилна ангина и миокарден инфаркт без ST-елевация бе препоръчана перорална терапия с бета-блокери при липса на противопоказания (като сърдечна недостатъчност), която да бъде започната през първите 24 часа след инцидента. Повишено внимание е необходимо при ранно венозно приложение на бета-блокери, което се препоръчва само при специфичните индикации и трябва да бъде избягвано при сърдечна недостатъчност, хипотония и хемодинамична нестабилност⁴⁶. Назначаването на бета-блокери обаче е силно препоръчително преди

изписването от болницата на пациенти с компенсирана сърдечна недостатъчност или левокамерна систолна дисфункция.

Изборът на бета-блокери при отделния пациент зависи от фармакокинетиката на медикамента и неговите странични ефекти. Не са провеждани сравнителни проучвания между отделните представители на класа при остър миокарден инфаркт. Бета-блокери без вътрешна симпатикомиметична активност обикновено се предпочитат. В терапията на остър миокарден инфаркт са изследвани метопролол, пропранолол и атенолол. Карведилол може да се използва в постинфарктния период. Не са провеждани сравнителни проучвания между отделните представители на класа за хронична терапия след нестабилна ангина/миокарден инфаркт без ST-елевация. При пациенти със сърдечна недостатъчност проучване показва по-изразена полза при терапия с карведилол, с неговите комбинирани алфа- и бета-блокиращи ефекти, в сравнение с метопролол, относително селективен β_1 -блокери⁴⁷. Ранните проучвания на благоприятните ефекти на бета-блокери при остър коронарен синдром са малки и неконтролирани. Резултатите от проучванията Evaluation of c7E3 for the Prevention of Ischemic Complications (EPIC), Evaluation of PTCA and Improve Longterm Outcome by c7E3 GP IIb/IIIa receptor blockade (EPILOG), Evaluation of Platelet IIb/IIIa Inhibitor for STENTing (EPISTENT), CAPTURE и ReoPro in Acute myocardial infarction and Primary PTCA Organization and Randomization Trial (RAPPORT) са използвани за оценката на ефективността на терапията с бета-блокери при пациенти с остър коронарен синдром след перкутанна коронарна интервенция (ПКИ)⁴⁶. През първите 30 дни смърт настъпва при 0.6% от пациентите на терапия с бета-блокери в сравнение с 2% от пациентите, които не получават бета-блокери ($p < 0.001$). В края на 6-ия месец смъртността при пациентите на бета-блокери е 1.7% в сравнение с 3.7% при пациентите, които не получават бета-блокери ($p < 0.001$). Следователно пациентите с нестабилна ангина или миокарден инфаркт след ПКИ, които са на терапия с бета-блокери, имат по-ниска краткосрочна смъртност⁴⁸.

Приложението на бета-блокери по правило е благоприятно при всички форми на коронарна болест на сърцето, включително нестабилна ангина, с изключение на ранна сърдечна недостатъчност. При липса на противопоказания бета-блокери могат да бъдат част от рутинната терапия на тези състояния. Проучването COMMIT⁴⁹ – голямо проучване с пациенти с миокарден инфаркт със ST-

елевация, не показва благоприятен ефект на бета-блокери по отношение на общата смъртност. Подгрупов анализ показва, че ползата от понижението на честотата на повторните инфаркти или камерните аритмии при тези пациенти се компенсира от повишения риск за пациентите с начална сърдечна недостатъчност или рискови фактори за кардиогенен шок. Проучването CAPRICORN⁵⁰ показва, че терапията с карведилол в ниска доза, стартирана в първите 3–10 дни след настъпването на миокардния инфаркт при пациенти с левокамерна дисфункция (фракция на изтласкване $\leq 40\%$) или при постепенно титриране на дозата, води до понижение на смъртността и на нефаталните рекурентни миокардни инфаркти на фона на стандартната терапия за остър коронарен синдром.

Ефективност на бета-блокери при пациенти със застойна сърдечна недостатъчност

Бета-блокери са важни медикаменти в превенцията на ВСС при пациентите със застойна сърдечна недостатъчност (ЗСН). Установено е, че терапията с карведилол понижава смъртността с 65%⁵¹. В проучването Cardiac Insuficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II)¹⁹ 2647 пациенти със ЗСН клас III или IV и левокамерна фракция на изтласкване $< 35\%$ са рандомизирани към бисопролол ($n=1327$) или плацебо ($n=1320$). Проучването бе прекратено преждевременно поради сигнификантния благоприятен ефект на бисопролол. Годишната смъртност е оценена на 8.8% за пациентите на терапия с бисопролол и на 13.2% за пациентите на плацебо (редукция на риска 34%; 95% интервал на доверителност 19–46). Метопролол подобрява и преживяемостта при пациенти със застойна сърдечна недостатъчност^{18, 52}. В проучването Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF)⁹⁶ 3991 пациенти със застойна сърдечна недостатъчност клас II до IV (96% от пациентите са с клас II и III, левокамерна фракция на изтласкване $< 40\%$) са рандомизирани към терапия с метопролол ($n=1990$) или плацебо ($n=2001$). Честотата на смъртните случаи е 7.2% за пациенто-година в групата на метопролол спрямо 11% в плацебо-групата (понижение на относителния риск 34%; 95% интервал на доверителност 19–47).

Ефективност на бета-блокери за вторична превенция на внезапната сърдечна смърт

Съществуват данни в подкрепа на ефективността на бета-блокери при пациенти с камер-

ни тахиаритмии. Съобщава се за понижение на относителния риск с 38% (95% интервал на доверителност 23–50) при пациенти, преживели сърдечен арест, на терапия с бета-блокери⁵³. В регистъра Antiarrhythmics Versus Implantable Defibrillators (AVID)⁵⁴ 366 пациенти с хемодинамично сигнификантна камерна тахикардия или камерно мъждене не получават терапия с амиодарон, соталол или имплантируем кардиовертер дефибрилатор. Около 150 от тези пациенти са получили бета-блокери по решение на лекуващия си лекар. Установено е понижение с около 50% на относителния риск за настъпване на смърт поради терапията с бета-блокери. Соталол, който има едновременно и бета-блокиращи, и антиаритмични свойства (клас III)⁵⁵, и в още по-голяма степен метопролол⁵⁶ понижават честотата на камерните тахиаритмии при пациенти с имплантируеми кардиовертер дефибрилатори. Ограничени данни⁵⁷ показват, че терапията с бета-блокери при пациенти с неуспешна дилатативна кардиомиопатия и имплантируем кардиовертер дефибрилатор е асоциирана с изразена редукция на терапията по повод на камерните тахиаритмии. Мултивариантен анализ на данните от това проучване⁵⁷ показва, че терапията с бета-блокери е асоциирана с относителен риск 0.15 (95% интервал на доверителност 0.05–0.45, $P=0.0007$) за целесъобразно имплантиране на кардиовертер дефибрилатор. Времето до получаване на първи целесъобразен шок при пациенти с кардиовертер дефибрилатор за вторична превенция е по-дълго при пациенти, получаващи бета-блокери, в сравнение с пациенти, които не получават бета-блокери⁵⁸.

Медикаменти, повлияващи ренин-ангиотензин-алдостероновата система

АСЕ-инхибитори

АСЕ-инхибиторите са подробно проучени при пациенти с повишен риск за внезапна сърдечна смърт. Въпреки че проучванията с АСЕ-инхибитори показаха значително понижение на общата смъртност (редукция на риска между 8 и 40%) и/или сърдечно-съдовата смъртност, малко от тези проучвания показаха ефективност по отношение на аритмичната смъртност. С изключение на постинфарктния период, АСЕ-инхибиторите имат няколко възможни антиаритмични ефекта. Има съобщения за директни антиаритмични ефекти, но резултатите не са убедителни^{59, 60}. При пациенти с или без сърдечна

недостатъчност хипокалиемията е основният рисков фактор за развитие на камерна аритмия. ACE-инхибиторите повишават серумното ниво на калия, което може да има благоприятен ефект върху миокарда, понижавайки аритмичния риск². Тези резултати не бяха потвърдени от други проучвания. ACE-инхибиторите обаче имат и няколко директни и индиректни ефекта върху вегетативната нервна система, които биха могли да повлияят на риска за развитие на камерни аритмии⁶¹. Те повишават барорефлекторната чувствителност, като по този начин понижават симпатикусовия и повишават парасимпатикусовия тонус. ACE-инхибиторите подобряват хемодинамиката, което води до понижение на катехоламините в циркулацията. Нежеланото камерно ремоделиране има вредни ефекти върху проводната система на сърцето, включително за повишение на риска за развитие на камерни аритмии. Терапията с ACE-инхибитори ограничава нежеланото ремоделиране и може да доведе до редукция на камерните аритмии⁶². Възможно е рискът за ВСС, реализиран по пътищата на ACE, да е поне отчасти генетично детерминиран⁶³.

Проучванията Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) и Trandolapril Cardiac Evaluation (TRACE) са единствените плацебо-контролирани проучвания с ACE-инхибитори, които показват сигнификантна редукция на ВСС^{2,9}. В проучването AIRE 2006 пациенти с остър миокарден инфаркт и клинични данни за сърдечна недостатъчност са рандомизирани към терапия с рамиприл 5 mg дневно или плацебо. На 15-ия месец в групата на рамиприл е отчетено понижение на общата смъртност с 27%. Наблюдавана е и 30% редукция на ВСС (12.3–8.9%). В проучването TRACE 1749 пациенти с остър миокарден инфаркт и фракция на изтласкване <35% са рандомизирани към терапия с трандолаприл или плацебо. По време на 24- и 50-месечното проследяване на пациентите е установено понижение на сърдечно-съдовата смъртност с 25% и на ВСС с 26%. Метаанализ на проучвания с ACE-инхибитори след миокарден инфаркт (включително AIRE и TRACE), включващи общо 15 104 пациенти, показва тенденция към понижение на ВСС във всички големи проучвания и общо понижение на честотата на ВСС с честотно отношение 0.80 (95% интервал на доверителност 0.70–0.92). Наблюдавана е и сигнификантна редукция на общата и сърдечно-съдовата смъртност⁶⁴.

В проучването Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) повече от 9000 пациенти със съ-

дова болест или захарен диабет и сърдечно-съдови рискови фактори са рандомизирани към терапия с рамиприл или плацебо³. След 5-годишно проследяване е отчетена редукция на сърдечно-съдовата смъртност с 26% и редукция на сърдечните арести с 37%. ВСС не е изследвана. Не са провеждани рандомизирани, контролирани проучвания, които да изследват терапията с ACE-инхибитор спрямо плацебо при пациенти с хронична сърдечна недостатъчност, които да покажат понижение на ВСС. Трите основни проучвания, които представят резултати за ВСС при терапия с ACE-инхибитори, са Cooperative New Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS), Studies of LeftVentricular Dysfunction (SOLVD)-Treatment и SOLVD-Prevention^{5, 6}. В проучването Second Veterans Administration Vasodilator-Heart Failure Trial (V-HeFT II) 804 мъже със сърдечна недостатъчност клас I до IV по NYHA са рандомизирани към терапия с еналаприл 20 mg дневно или комбинация от хидралазин 300 mg дневно и изосорбиддинитрат 160 mg дневно⁷. На втората година е наблюдавано понижение на общата смъртност с 28% в групата на еналаприл; този ефект се дължи на понижение на ВСС с 38%. Възможно е благоприятният ефект на еналаприл да се дължи на повишение на ВСС в групата на терапия с хидралазин и изосорбид.

Ангиотензин-рецепторни блокери

Ангиотензин II персистира във физиологично активни нива, независимо от дългосрочната терапия с ACE-инхибитори, и вероятно се продуцира по ACE-независими пътища. Възможни аритмогенни механизми на ангиотензин II са активация на неврохормонални вещества (включително норадреналин, алдостерон и ендотелин), както и повишена скорост на провеждане и по-кратък рефрактерен период на кардиомиоцитите⁶⁵. За разлика от ACE-инхибиторите, АРБ не повишават нивото на брадикинина, което може да доведе до повишение на нивото на норадреналина⁶⁶. Повишената катехоламинова концентрация теоретично може да доведе до повишена честота на камерните аритмии и на внезапната сърдечна смърт. Следователно директната блокада на ангиотензиновите рецептори може да понижи допълнително заболеваемостта и смъртността при пациенти, нуждаещи се от блокада на РААС. Благоприятните ефекти на АРБ върху аритмогенния субстрат след миокарден инфаркт са потвърдени от проучване, което показва понижение на честотата на позитивните данни върху сигнал-усреднена ЕКГ при пациенти, приемащи АРБ⁶⁷. При пациентите

със ЗСН на терапия с АСЕ-инхибитори и спиронолактон се наблюдава сигнификантно понижение на ВСС, независимо от сигнификантното повишение на плазменото ниво на ангиотензин II⁶⁸. И АРБ, както и АСЕ-инхибиторите, повишават плазменото калиево ниво, което може да осигури потенциална протекция срещу камерни аритмии.

АРБ са сравнявани основно с АСЕ-инхибитори в няколко проучвания със сърдечна недостатъчност или хипертония. Метаанализ показва, че общата смъртност за двата класа медикаменти е сходна⁶⁹. Само едно проучване показва понижение на ВСС при терапия с АРБ в сравнение с АСЕ-инхибитори, а резултатите от други големи проучвания не потвърждават тези данни. В проучването Evaluation of Losartan in the Elderly (ELITE) 722 пациенти със сърдечна недостатъчност клас II–IV по NYHA и фракция на изтласкване <40% са рандомизирани към терапия с лосартан или каптоприл¹¹. На 48-а седмица понижението на общата смъртност е 45% в групата на лосартан. Наблюдавано е и понижение на броя на смъртните случаи, дължащи се на ВСС (5 vs. 14 пациенти), с понижение на относителния риск 36%. В по-голямото проучване ELITE II 3152 пациенти със сърдечна недостатъчност и левокамерна фракция на изтласкване <40% са рандомизирани към терапия с лосартан и каптоприл¹². На 1.5 година се установяват силни тенденции към понижение на общата смъртност и внезапната смъртност в групата на терапия с каптоприл в сравнение с лосартан. В проучването Optimal Trial in Myocardial Infarction with the Angiotensin II Antagonist Losartan (OPTIMAAL) също е изследвана терапията с лосартан и каптоприл при пациенти със сърдечна недостатъчност след миокарден инфаркт; в това проучване са наблюдавани благоприятни резултати за каптоприл, подобни на тези в ELITE II¹⁴. Следователно и АСЕ-инхибиторите, и АРБ могат да понижат смъртността и евентуално ВСС.

Алдостеронови рецепторни антагонисти

Неврохормоналната супресия на РААС от АСЕ-инхибиторите е непълна. Алдостеронът продължава да упражнява вредните си ефекти върху сърдечно-съдовата система при пациентите със сърдечна недостатъчност. Алдостеронът води до натриево ретенция, отделяне на магнезиеви и калиеви йони, симпатикусова активация, парасимпатикова инхибиция, миокардна и съдова фиброза, барорецепторна дисфункция и съдово увреждане и уврежда артериалната еластичност. Спиринолактон – алдостеронов рецепторен ан-

тагонист и калий-съхраняващ диуретик, получи широко приложение за терапията на тежка застойна сърдечна недостатъчност. В проучването Randomized Aldactone Evaluation Study (RALES) 1663 пациенти със сърдечна недостатъчност клас III или IV и фракция на изтласкване <35% са рандомизирани към терапия със спиронолактон 25 mg дневно или плацебо⁷⁰. След среден период на проследяване от 24 месеца е установено понижение на сърдечната смъртност с 31%, което се дължи на понижение на смъртността от прогресираща сърдечна недостатъчност с 36% и понижение на внезапната сърдечна смъртност с 29%. Селективният алдостеронов рецепторен блокер еплеренон е изследван в проучването EPRESUS, в което 6632 пациенти с фракция на изтласкване <40% с преживян миокарден инфаркт в предходните 30 дни и клинични белези на сърдечна недостатъчност са рандомизирани към терапия с еплеренон или стандартна терапия. В групата на еплеренон е наблюдавано понижение на общата смъртност с 15% ($p < 0.008$)⁷¹ и сигнификантно понижение на сърдечната смъртност (относителен риск 0.83; 95% интервал на доверителност 0.72–0.94; $p < 0.005$)⁷². Съществуват няколко възможни механизма за директния антиаритмичен ефект на спиронолактона. Един от тях е, че алдостеронът стимулира сърдечното ремоделиране. Фибробластите и възпалителните клетки постъпват в периваскуларното пространство на увредените съдове, което води до фиброза. Тези промени могат да повлияят неблагоприятно на механичната функция, вазодилаторния резерв и електричната система на сърцето⁷³. Ново подпроучване на проучването RALES изследва серумните маркери на колагеновия синтез и показва, че те са в корелация с морфологичните белези за сърдечната фиброза⁷⁴. Спиринолактонът понижава нивото на тези маркери в продължение на 6 месеца. Няколко проучвания показваха, че диуретиците, които не съхраняват калиеви йони, са асоциирани с дозозависимо повишение на внезапната сърдечна смъртност. Едно проучване показва, че рискът за развитие на сърдечен арест е повишен при терапия с тиазидни диуретици и че добавката на калий-съхраняващи диуретици понижава този риск⁷⁵. Промяната на електрофизиологичния субстрат е друг потенциален механизъм на алдостероновата блокада. В животински модел на сърдечна недостатъчност, индуцирана чрез бързо камерно пейсиране, еплеренон атенюира удължените рефрактерни периоди и дисперсията на рефрактерността⁷⁶.

Медикаменти, повлияващи на серумните нива на холестерола и възпалението

Статини

Благоприятните ефекти на инхибиторите на 3-хидрокси-3-метилглутарил-коензим А-редуктазата (статици) при пациенти с коронарна болест на сърцето са доказани в множество големи проучвания, но малко клинични проучвания са фокусирани върху ефекта им върху камерните тахикардии при пациенти с коронарна болест⁷⁷⁻⁷⁹ и при пациенти с неусхемична кардиомиопатия⁸⁰⁻⁸⁴. Статините понижават коронарната смъртност и миокардните инфаркти. Като медикаментозен клас те имат индиректни антиаритмични благоприятни ефекти и отслабват исхемията чрез предотвратяване на прогресията на плаката. Освен това статините модулират ендотелната функция, сигналните пътища на възпалението, синтеза на азотен оксид, плазминогена, ендотелин-1, тромбоцитната активация, регулацията на рецепторите за ангиотензин II, оксидативния стрес, симпатиковата нервна активност, регресията на левокамерната маса и обратното ремоделиране на лявата камера. Статините имат и директни антиаритмични ефекти чрез модулиране на функцията на цитоплазмените йонни каналчета. Метаанализ на 10 рандомизирани клинични проучвания, включващи 22 275 пациенти с коронарна болест, показва, че статините редуцират ВСС от 3.8% в контролната група до 3% при пациентите на терапия със статин (честотно отношение 0.81; 95% CI 0.71–0.93) за 4.4 години⁸⁵.

Няколко рандомизирани клинични проучвания показваха значимо понижаване на честотата на аритмичните инциденти при терапия със статини при пациентите с имплантиран кардиовертер дефибрилатор. В обсервационно проучване De Sutter et al.⁸⁶ установяват, че при пациенти с коронарна болест на сърцето и имплантиран кардиовертер дефибрилатор за вторична превенция на камерни аритмии терапията с липидопонижаващи медикаменти (59% статини, 41% фибрати) води до значително понижаване на целесъобразните шокове (22% в групата на липидопонижаваща терапия и 57% в групата без терапия). В друго обсервационно проучване при пациенти с коронарна болест на сърцето с имплантиран кардиовертер дефибрилатор Chiu et al.⁸⁷ установяват, че само 30% от пациентите, приемащи статини, са получили кардиовертер дефибрилатор в сравнение

с 50% при пациентите, които не са получавали статини (честотно отношение 0.60). В проучването AVID^{79, 86, 87} е наблюдавано понижаване на относителния риск за възникване на камерна тахикардия/мъждене с 0.40 (95% доверителен интервал 0.15–0.58).

Ефектите на статините по отношение на понижението на смъртността при пациенти с коронарна болест се дължи на няколко възможни механизма, включително директно понижаване на липидните нива и редукция на атеросклерозата, а вероятно и чрез антиаритмични ефекти⁸²⁻⁸⁴. Няколко рандомизирани проучвания⁸²⁻⁸⁴ при пациенти с неусхемична кардиомиопатия показваха, че статиновата терапия е асоциирана със сигнификантно подобрене на класа по NYHA и левокамерната фракция на изтласкване, което показва, че статините действат чрез пътища, медулиращи камерното ремоделиране. Ефектът на статините върху времето до настъпване на смъртта или ресусцитарния сърдечен арест и времето до аритмичната внезапна смърт е изследван при 458 пациенти в проучването DEFINITE (DEFibrillators in Non-Ischemic cardiomyopathy Treatment Evaluation)⁸⁸. Неажустираното вероятностно отношение за настъпване на смърт при пациентите на статинова терапия спрямо пациентите, които не получават статини, е 0.22 (95% интервал на доверителност 0.09–0.55; $p=0.001$). Неажустираното вероятностно отношение за настъпване на внезапна смърт при пациентите на статинова терапия спрямо пациентите, които не получават статини, е 0.16 (95% CI 0.022–1.21; $p=0.08$). Вероятностното отношение за целесъобразни шокове при пациенти на статинова терапия спрямо пациенти, които не получават статини, е 0.78 (95% CI 0.34–1.82) след ажустирание за изходните разлики между двете групи. Приложението на статини в проучването DEFINITE е асоциирано с понижаване на смъртността със 78%⁸⁸. В проучването Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial (SCD-HeFT) изследователите установяват, че статиновата терапия е асоциирана с понижена смъртност при исхемична и неусхемична кардиомиопатия, което отново потвърждава хипотезата, че статините могат да понижат общата смъртност и аритмичния риск⁸⁹. Общият риск за настъпване на смърт е сигнификантно по-нисък при пациентите на терапия със статин (вероятностно отношение 0.70, 95% доверителен интервал 0.58–0.83). Смъртността се е понижала във всички подгрупи на терапия със статин: исхемична кардиомиопатия, неусхемична кардиомиопатия, имплантиране на кардиовертер

дефибрилатор и сърдечна недостатъчност клас II или III по NYHA. Пациентите от проучването MADIT-II⁹⁰ са изследвани по отношение на ефекта на статиновата терапия върху вероятността за имплантиране на кардиовертер дефибрилатор за камерни тахикардии/камерно мъждане и сърдечна смъртност. Кумулативната честота на терапията с кардиовертер дефибрилатор за камерни тахикардии/камерно мъждане или сърдечна смърт (за инцидента, който настъпи пръв) е сигнификантно редуцирана при повече от 90% от пациентите на статинова терапия в сравнение ($p=0.01$). Norwich et al.⁸¹ описват резултатите от проследяването на 551 пациенти, насочени към специализиран център за терапия на кардиомиопатия за сърдечна недостатъчност или оценка на транспланта; 55% от пациентите имат неусхимична кардиомиопатия. 45% от пациентите в общата популация получават статин, но само 22% от пациентите с неусхимична кардиомиопатия са на статинова терапия. Наблюдавано е сигнификантно подобрене на едногодишната преживяемост без необходимост от спешна сърдечна трансплантация при пациенти с неусхимична кардиомиопатия на терапия със статини. Метаанализ на резултатите от 10 рандомизирани, контролирани проучвания със статини²² показва понижение на внезапната сърдечна смъртност с 19%, независимо от липидопонижаващите ефекти на терапията⁸⁵. Механизмът на евентуалния антиаритмичен ефект на статините и ефектът им върху ВСС и преживяемостта при пациентите с неусхимична кардиомиопатия остава неясен. При пациентите с коронарна болест на сърцето статините подобряват регулацията на коронарния артериален тонус и NO-медираната ендотелна функция, инхибират клетъчната пролиферация, стабилизират атеросклеротичните плаки, имат противовъзпалителни и антиоксидантни ефекти.

Механизмът, по който статините понижават честотата на камерните тахиаритмии, вероятно е свързан индиректно с един или повече от тези ефекти на статините. Така например антиоксидантните и антипролиферативните ефекти на статините вероятно имат отношение към стабилизацията на плаките и това допринася за техния антиаритмичен ефект чрез редуция на свързаните с исхемията камерни тахиаритмии. Твърде вероятно е статините да имат и антиисхемичен ефект, тъй като значителна част от пациентите с неусхимична кардиомиопатия имат коронарна болест, открита аутопсионно⁹¹. Освен това статините са ефективни в превенцията

на камерното мъждане, което показва директен антиаритмичен ефект⁹²⁻⁹⁴. Малки проучвания, които показаха подобрене на левокамерната фракция на изтласкване и физическия капацитет при статинова терапия, потвърждават хипотезата, че статините имат благоприятни ефекти върху левокамерното ремоделиране. Следователно е вероятно статините да имат множество благоприятни ефекти при пациентите с неусхимична кардиомиопатия, дължащи се на техните липидопонижаващи, противовъзпалителни, антиоксидантни и вегетативни ефекти⁹⁵.

Полиненаситени мастни киселини

Важни n-3 полиненаситени мастни киселини са ейкозапентаеновата, докозахексаеновата и алфалиноленовата киселина. Кардиопротективните ефекти на n-3 полиненаситените мастни киселини включват супресия на камерните аритмии, благоприятен липиден метаболизъм, понижение на артериалното налягане, противовъзпалително действие, тромبوцитна стабилизация и антикоагулантни ефекти. Множество проучвания показаха обратна зависимост между приема на рибено масло и коронарната болест на сърцето. Данните от няколко проучвания обаче показаха, че основният ефект на полиненаситените киселини е понижение на ВСС.

Експериментални данни от изолирани кардиомиоцити, животински опити и предварителни проучвания при хора показват наличие на директен антиаритмичен ефект на n-3 полиненаситените мастни киселини. При кучешки модел на миокарден инфаркт приемът на n-3 полиненаситени киселини сигнификантно понижават риска за развитие на исхемично-индуцирано камерно мъждане⁹⁶. Чрез действието си върху I_{Na} и I_{Ca} тип L тези киселини предизвикват лека хиперполяризация на мембранния потенциал в покой, което води до повишаване на праговия волтаж и до удължаване на рефрактерния период на сърдечния цикъл⁹⁷. Тези характеристики на киселините обясняват повишението на електрическата стабилност при условия на исхемия и токсини. Няколко нови проучвания изследваха ефектите на n-3 полиненаситените мастни киселини в превенцията на аритмичните инциденти⁹⁸⁻¹⁰⁰. Едно епидемиологично проучване показа, че японци, консумиращи n-3 полиненаситени мастни киселини, имат 3 пъти по-нисък риск за развитие на миокарден инфаркт и нефатални коронарни инциденти. Проучванията на антиаритмичните ефекти на полиненаситените мастни киселини обаче показват различни

резултати. Рандомизирано проучване, проведено в САЩ от Leaf et al.¹⁰² при 402 пациенти с имплантиран кардиовертер дефибрилатор показва 28% редукция на времето до първи целесъобразен шок; резултатът има гранична сигнификантност. Ново проучване, проведено в Европа, не показва значимо понижение на шоковете от имплантиран кардиовертер дефибрилатор при суплементация с рибено масло⁹⁸. Няколко проспективни проучвания показва асоциация между n-3 полиненаситените мастни киселини и ВСС при пациенти с и без диагностицирана коронарна болест на сърцето. Анализ на данните от Nurses' Health Study показва, че от общата популация от 76 763 участници лицата с най-висока консумация на алфа-линоленова киселина имат и сигнификантно понижение на риска за ВСС без понижение на честотата на фаталните и нефаталните миокардни инфаркти¹⁰³. В проучването DART мъже, преживели наскоро миокарден инфаркт, са рандомизирани към осем различни хранителни режима¹⁰⁴. В групата, приемаща повишено количество рибено масло, е установено относително понижение на смъртността поради коронарна болест на сърцето с 33% на 2-рата година, докато повишението на нефаталните миокардни инфаркти е несигнификантно. Редукция на смъртността е наблюдавана основно през първите 6 месеца. Подобни резултати съобщава и проучването Lyon Diet Heart Study, в което при пациентите, рандомизирани към Средиземноморска диета с богат прием на алфа-линоленова киселина, се наблюдава понижение на сърдечната смъртност и нефаталните миокардни инфаркти със 73%¹⁰⁵. Проучването GISSI Prevenzione – отворено, мултицентрово, рандомизирано проучване, изследва 11 323 пациенти с остър миокарден инфаркт¹⁰⁶. Пациентите са рандомизирани към суплементация с n-3 полиненаситени мастни киселини (1 г дневно), витамин Е (300 mg дневно), двете добавки или нито едната. Всички пациенти са на стандартна медикаментозна терапията и Средиземноморска диета с високо съдържание на рибено масло и зехтин. В проучването са настъпили 265 случая на ВСС – 146 едномоментни, 103 – в рамките на един час от началото на симптомите, 10 са диагностицирани като аритмия, а 6 са протекли при отсъствие на свидетел. За средния период на проследяване от 42 месеца ВСС е настъпила при 2.7% от контролите и при 2% от пациентите, приемащи n-3 полиненаситени мастни киселини (P<0.001), което възлиза на понижение на общата смъртност с 59%. Visher et al.¹⁰⁷ в метаанализ на рандомизирани контролирани проучвания на n-3

полиненаситени мастни киселини при пациенти с коронарна болест на сърцето показва сигнификантно понижение на общата смъртност, фаталните миокардни инфаркти и ВСС и тенденция към понижение на нефаталните миокардни инфаркти. Siscovik et al.¹⁰⁸ и Albert et al.¹⁰⁹ показва зависимост между консумацията на полиненаситени мастни киселини и понижението на честотата на ВСС, предлагайки хипотезата, че тези киселини имат антиаритмични свойства.

Електролити

Приложението на калиеви или магнезиеви йони – венозно при остра терапия и перорално при хронична терапия, повлиява благоприятно електрофизиологичния субстрат на камерните аритмии. Медикаментите, които преготвратяват развитието на хипокалиемия и хипомагнезиемия, могат да се смятат за допълнителна терапия. Няколко класа медикаменти – АСЕ-инхибитори, ангиотензин II-рецепторни блокери, алдостеронови антагонисти, не само подобряват статуса на миокарда чрез регресия на ремоделирането и други механизми (описани по-горе), но и водят до промяна на нивата на електролитите, особено при сърдечна недостатъчност, където употребата на диуретици е честа. Тези медикаменти могат да понижат риска за нарушение на хомеостазата на електролитните нива, което да доведе до повишение на риска за развитие на камерни аритмии.

Генетични полиморфизми: молекулни пътища за превенция на ВСС

С развитието на геномната медицина полиморфизмите играят все по-важна роля в разбирането на риска за ВСС. Обещаващи са резултатите за β_2 -адренергичния рецептор, който се намира в сърцето и в много други тъкани, включително съдовете, белогробния паренхим, адипоцитите и тромбоцитите; неговите ефекти върху тези тъкани могат да повлияят риска за настъпване на внезапна сърдечна смърт. Така например в адипоцитите катехоламиновата стимулация води до липолиза и освобождаване на неестерифицирани мастни киселини. По-високите нива на неестерифицирани мастни киселини са свързани с камерна ектопия и ВСС. Lanfear et al.¹¹⁰ изследват някои β_1 -рецепторни полиморфизми при остър коронарен синдром и откриват разлика в преживяемостта при пациентите, които приемат бета-блокери. Този доклад показва, че някои поли-

морфизми на β_2 -рецептора могат да повлияят на риска за настъпване на внезапна сърдечна смърт. Sotoodehnia et al.¹¹¹ също изследват полиморфизми на β_2 -адренергичния рецептор и установяват, че лица с Gln27 (хомозиготи) са с повишен риск за ВСС, което показва, че този рецептор играе важна роля за развитието на ВСС при хора. Тези проучвания поставиха основата за бъдещи проучвания на ВСС, които ще включат много области от медицината – генетика, физиология, фармакология, епидемиология.

Заклучение

За разлика от антиаритмичните медикаменти от клас I и III по Vaughan-Williams, медикаментите с антиадренергични, неврохормонални, липидопо-

нижаващи и противовъзпалителни свойства водят до понижение на общата и внезапната сърдечна смъртност при пациенти с морфологични заболявания на сърцето. Животозастрашаващите сърдечни аритмии, които по природа са високо спорадични и поне отчасти зависими от комплексни екстракардиални стимули, могат да бъдат модулирани с помощта на медикаменти, които повлияват адренергичната и ренин-ангиотензин-алдостероновата система. Медикаментите, чийто основен механизъм на действие е модулирането на сърдечните йонни каналчета, не понижават внезапната сърдечна смъртност. Това показва, че независимо от познаването на основните механизми, по които се развиват сърдечните аритмии, познанията ни за механизмите на ВСС не са достатъчни, за да я предотвратят.

Книгопис

- Zheng ZJ, Croft JB, Giles WH, Mensah GA. Sudden cardiac death in the United States, 1989 to 1998. *Circulation*. 2001;104(18):2158-63.
- Cleland J, Erhardt L, Murray G, Hall A, Ball S. Effect of ramipril on morbidity and mode of death among survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. *Eur Heart J*. 1997;18:41-51.
- Yusuf S, Sleight P, Pogue J, et al. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med*. 2000;342(3):145-53.
- Pfeffer M, Braunwald E, Moye L, et al. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the survival and ventricular enlargement trial. The SAVE investigators. *N Engl J Med*. 1992;327(10):669-77.
- Group TCTS. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the cooperative north Scandinavian enalapril survival study (CONSENSUS). *N Engl J Med*. 1987;16(23):1429-35.
- Investigators S. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. *N Engl J Med*. 1992;327(10):685-91.
- Cohn J, Johnson G, Ziesche S, et al. A comparison of enalapril with hydralazine-isosorbide dinitrate in the treatment of chronic congestive heart failure. *N Engl J Med*. 1991;325:303-10.
- Ambrosioni E, Borghi C, Magnani B. The effect of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor zofenopril on mortality and morbidity after anterior myocardial infarction. The survival of myocardial infarction long-term evaluation (SMILE) study investigators. *N Engl J Med*. 1995;332:80-5.
- Kober L, Torp-Pedersen C, Carlsen J, Group FtTCETS. A clinical trial of the angiotensin converting enzyme inhibitor trandolapril in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1995;333:1670-6.
- Cohn J, Tognoni G, Investigators VHFT. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med*. 2001;345:1667-75.
- Pitt B, Martinez F, Meurers G, et al. Randomized trial of losartan vs. Captopril in patients ≥ 65 with heart failure (evaluation of losartan in the elderly study, ELITE). *Circulation*. 1997;349:747-52.
- Pitt B, Poole-Wilson P, Segal R, et al. Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomised trial - the losartan heart failure survival study ELITE II. *Circulation*. 2000;355(9215):1582-7.
- Dahlöf B, Devereux R, Kjeldsen S, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the losartan intervention for endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Circulation*. 2002;359:995-1003.
- Dickstein K, Kjekshus J, Group OSCftOS. Effects of losartan and captopril on mortality and morbidity in high-risk patients after acute myocardial infarction: the OPTIMAAL randomized trial. *Lancet*. 2002;360:752-60.
- Freemantle N, Cleland J, Young P, Mason J, Harrison J. Blockade after myocardial infarction: systematic review and meta regression analysis. *BMJ*. 1999;318:1730-7.
- Gottlieb S, McCarter R, Vogel R. Effect of beta blockade on mortality among high-risk and low risk patients after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1998;339:489-97.
- Dargie HJ. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomised trial. *Lancet*. 2011;357:1385-90.
- MERIT-HF Study Group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: metoprolol CR/XL randomized intervention trial in congestive heart failure (MERIT-HF). *Circulation*. 1999;353(9169):2001-7.

Пълната библиографска справка е на разположение в издателството и може да бъде представена при поискване.