

УДК 616.035.1

И.И. КНЯЗЬКОВА, д. мед. н., профессор

/Харьковский национальный медицинский университет/

Профилактика внезапной сердечной смерти при сердечной недостаточности: фокус на блокаторы АТ₁-ангиотензиновых рецепторов

Резюме

В статье представлен обзор результатов клинических исследований влияния блокаторов АТ₁-ангиотензиновых рецепторов (БРА) на внезапную сердечную смерть у больных хронической сердечной недостаточностью (ХСН), а также роли ренин-ангиотензиновой системы в формировании проаритмогенных субстратов. Выбор рациональной стратегии лечения пациентов с тяжелой сердечной недостаточностью остается одной из наиболее сложных для клинической практики проблем. Перспективным является дальнейшее изучение эффективности применения высоких доз БРА для профилактики жизнеугрожающих аритмий у пациентов с ХСН.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, клинические исследования, комбинированная конечная точка, рациональная терапия

В XXI веке хроническая сердечная недостаточность (ХСН) остается одним из важнейших проблемных разделов современной медицины и имеет огромное социальное значение в связи с широкой распространенностью, неуклонно прогрессирующим, прогностически неблагоприятным течением и высокими экономическими потерями [1]. Так, распространенность ХСН в США и странах Западной Европы составляет от 1 до 3% [2, 3]. По данным эпидемиологических исследований [2, 3] ХСН в мире диагностирована более чем у 22 млн человек. Прослеживается увеличение заболеваемости ХСН с возрастом, в Европе у мужчин 70–79 лет она составляет 13/1000, у женщин – 9/1000 [4]; в возрасте 80–89 лет заболеваемость ХСН увеличивается до 65,2/1000 у мужчин и 45,6/1000 у женщин [5].

Прогноз при ХСН остается серьезным независимо от ее этиологии. Так, декомпенсация ХСН является причиной госпитализации в кардиологическое отделение почти каждого второго больного (49%), а ХСН имеется в диагнозе у 92% госпитализированных в такие стационары [6]. По данным Фремингемского исследования в течение 5 лет после постановки диагноза умирает 75% мужчин с ХСН и 62% женщин. У половины больных с ХСН причиной смерти является рефрактерная к терапии ХСН. Другая половина умирает внезапно в результате желудочковых тахикардий. Внезапная смерть является основным механизмом смерти больных с ХСН II–III функционального класса (ФК) (30–80% случаев) и редко встречается среди больных с ХСН IV ФК (5–30%) [7].

Выбор рациональной стратегии лечения пациентов с тяжелой сердечной недостаточностью (СН) остается одним из наиболее сложных для клинической практики вопросов. Тяжесть состояния таких больных обуславливает частую устойчивость к медикаментозной терапии и невозможность выполнения хирургического вмешательства (ресинхронизирующей терапии). В соответствии

с данными многочисленных рандомизированных исследований по первичной профилактике в рекомендациях по ведению пациентов с ХСН подчеркивается, что постановка имплантируемого кардиовертера-дефибриллятора (ИКД) пациентам с симптоматической СН и тяжелой дисфункцией левого желудочка (ЛЖ) любого происхождения проводится на фоне оптимальной медикаментозной терапии [8]. Однако концепция оптимальной фармакотерапии в исследованиях окончательно не определена. В ряде исследований [9] по первичной и вторичной профилактике продемонстрировано повышение риска смерти или необходимости постановки ИКД, ассоциированных с несбалансированным применением антиаритмических препаратов, блокаторов β-адренорецепторов (β-адреноблокаторов) и ингибиторов АПФ в лечебных ветвях исследований. Результаты клинических исследований позволили предположить, что нерациональное применение основных классов лекарственных средств для лечения ХСН, в частности ингибиторов АПФ и β-блокаторов, способно оказывать влияние на выживаемость без событий, внезапную сердечную смерть и общую летальность. За исключением исследований SCD-HeFT [10], DINAMIT [11], DEFINITE [12] и MADIT II [13], в крупных исследованиях по первичной профилактике от 8 до 50% пациентов получали β-адреноблокаторы, менее 70% пациентов принимали ингибиторы АПФ. Несмотря на то, что имеются убедительные доказательства эффективности фармакологической терапии, включающей ингибиторы АПФ и β-адреноблокаторы, данных о влиянии блокаторов АТ₁-ангиотензиновых рецепторов (БРА) на внезапную сердечную смерть у больных ХСН недостаточно.

В данном обзоре представлен анализ влияния БРА на внезапную сердечную смерть у больных ХСН, а также рассматривается участие ренин-ангиотензиновой системы в создании проаритмогенных субстратов.

Блокаторы АТ₁-ангіотензиновых рецепторов и внезапная сердечная смерть по данным клинических исследований

Во многоцентровом двойном слепом исследовании ELITE (Evaluation of Losartan in the Elderly Study) [14] с участием 722 пациентов пожилого возраста ≥ 65 лет с ХСН II–IV ФК и фракцией выброса (ФВ) ЛЖ не более 40% проведено сравнение влияния лозартана (50 мг в сутки) и каптоприла (50 мг 3 раза в сутки) на функцию почек. Длительность исследования составила 48 недель. Вторичная конечная точка включала изучение динамики комбинированного показателя «смертность + госпитализация по причине прогрессирования ХСН», а также общая смертность, число госпитализаций по причине ХСН, число госпитализаций по причине инфаркта миокарда или нестабильной стенокардии, изменения ФК ХСН. Установлено, что по влиянию на функцию почек различий между группами не отмечено. Вторичная конечная точка произошла у 9,4% пациентов в группе лозартана и 13,2% пациентов в группе каптоприла (снижение риска – 32%; $p=0,075$). Общая смертность была значительно ниже в группе лозартана (4,8%), чем в группе каптоприла (8,7%) ($p=0,035$). Снижение относительного риска (ОР) смерти составило 46% ($p=0,035$) в группе лозартана по сравнению с каптоприлом и ассоциировалось преимущественно с уменьшением числа случаев внезапной сердечной смерти (снижение ОР – 64%; $p=0,035$) и смерти от инфаркта миокарда (снижение ОР – 76%), но не со случаями смерти от прогрессирующей СН.

Поскольку преимущество лозартана основывалось на небольшом количестве событий, не являвшихся первичной конечной точкой, было спланировано крупное рандомизированное исследование ELITE II [15] (таблица), в котором проведено сравнение влияния на смертность лозартана (целевая доза 50 мг в сутки) и каптоприла (целевая доза 50 мг 3 раза в сутки). В исследование было включено 3152 пациента в возрасте ≥ 60 лет с ХСН (NYHA II–IV ФК) и ФВ ЛЖ $<40\%$. Первичной конечной точкой была смертность от всех причин, вторичной конечной точкой – внезапная сердечная смерть и успешная реанимация после остановки сердца. Изучались также переносимость и безопасность применения лекарственных препаратов. Длительность исследования составила 18 месяцев. Результаты оказались неожиданными – не было получено достоверных различий по частоте наступления ни одной из конечных точек исследования. Так, лозартан достоверно на 12% повышал риск смерти от всех причин и на 20% – риск внезапной сердечной смерти и успешных реанимаций по сравнению с каптоприлом. Риск внезапной смерти при назначении каптоприла оказался на 23% ниже, чем при лечении лозартаном. Не отмечено существенных различий по частоте госпитализаций в связи с СН или другими причинами. Вместе с тем, лозартан достоверно лучше переносился больными, что подтверждалось меньшей частотой отмены препарата в связи с побочными эффектами (9,7% против 14,7%; $p<0,001$).

Результаты исследования ELITE-II не подтвердили первичную гипотезу – лозартан по эффективности не превосходит каптоприл у больных ХСН, но благодаря хорошей переносимости блокаторы АТ₁-ангіотензиновых рецепторов могут иметь преимущества

при непереносимости ингибиторов АПФ из-за кашля или ангионевротического отека.

В рандомизированном многоцентровом двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании Val-HeFT (Valsartan Heart Failure Trial) [16, 17] оценивался эффект добавления валсартана (целевая доза 160 мг дважды в сутки) или плацебо к стандартной терапии у 5010 больных ХСН II–IV ФК с ФВ ЛЖ $<40\%$ (см. таблицу). Причем 92,6% пациентов получали большие дозы (например, в среднем 17 мг в сутки эналаприла) ингибиторов АПФ. Только 7,4% больных (185 – в группе валсартана и 181 – в группе плацебо) не получали ингибиторы АПФ в начале исследования, в основном из-за ранее выявленной непереносимости последних, и в этой относительно небольшой подгруппе валсартан напрямую сравнивался с плацебо. Из пациентов, рандомизированных на прием валсартана, 35% принимали β -адреноблокаторы и только 5% – спиронолактон. Целевая доза была достигнута у 84% пациентов, рандомизированных на валсартан, против 93%, рандомизированных на плацебо. Первичными конечными точками были смертность от всех причин и комбинированная точка (смерть + госпитализации в связи с СН + успешная реанимация после остановки сердца + потребность во внутривенной терапии инотропных препаратов или вазодилататоров более 4 часов без госпитализации), характеризующими заболеваемость и прогрессирование болезни. Кроме того, изучалась динамика клинического состояния, показатели гемодинамики и качества жизни. Длительность исследования должна была составлять от 1,5 до 3,5 лет, но исследование было остановлено досрочно, после достижения 906 твердых конечных точек – смерти больных.

Продемонстрировано, что дополнительный прием валсартана в дополнение к стандартной терапии не влиял на смертность у больных ХСН. В то же время, при добавлении валсартана наблюдалось снижение комбинированной конечной точки, включавшей общую смертность плюс нефатальные сердечно-сосудистые события на 13,2% (ОР 0,87; 97,5% ДИ 0,77–0,97; $p=0,009$), в основном за счет уменьшения госпитализаций в связи с ухудшением течения СН (снижение ОР на 24%; $p=0,001$). Общее количество поступлений в стационар по поводу СН снижалось на 55 (с 241 до 196) событий на 1000 пациентов в год ($p=0,002$). Однако госпитализации, не связанные с декомпенсацией СН, не изменялись, поэтому, несмотря на существенное изменение количества поступлений в стационар в связи с СН, тенденция к снижению госпитализаций от всех причин оказалась несущественной [18]. Благоприятный эффект валсартана не зависел от пола и возраста больных, этиологии ХСН и степени выраженности систолической дисфункции ЛЖ.

Анализ в подгруппах показал, что 366 пациентов, не получавших ингибиторы АПФ, были рандомизированы на прием валсартана или плацебо. Примерно через 2 года в группе валсартана значительно снижалась как смертность от всех причин (17% против 27%; $p=0,01$), так и комбинированная конечная точка, включавшая общее число случаев смерти плюс нефатальные сердечно-сосудистые события (25% против 43%; $p<0,001$) [19]. Вместе с тем, в большой группе пациентов, уже получавшей ингибитор АПФ и β -адреноблокатор, при добавлении валсартана наблюдалось значительное увеличение смертности на 42% ($p=0,009$), а также

тенденция к росту комбинированной конечной точки, включавшей общее число случаев смерти плюс нефатальные сердечно-сосудистые события ($p=0,10$).

Анализ результатов исследования Val-HeFT по подгруппам показал, что у больных ХСН, получающих ингибитор АПФ, эффективность валсартана зависела от того, применялись ли одновременно β -адреноблокаторы или нет. Так, у больных, не получавших β -адреноблокаторы, валсартан снижал риск смерти и других неблагоприятных исходов в среднем на 21%. С другой стороны, у больных, получавших β -адреноблокаторы, включение валсартана изменяло ситуацию в негативном направлении. Комбинация из трех нейрогормональных блокаторов не улучшала прогноз и заболеваемость пациентов. Сходное ослабление эффективности AT_1 -блокатора лозартана у больных ХСН, получавших β -адреноблокаторы, также отмечено в исследовании ELITE-II.

Целью исследования OPTIMAAL (Optimal Trial in Myocardial Infarction with the Angiotensin II Antagonist Losartan) [20] явилась проверка гипотезы о том, что БРА лозартан будет превосходить или по крайней мере будет таким же эффективным, как ингибитор АПФ каптоприл, в отношении снижения смертности у больных высокого риска после острого инфаркта миокарда (ОИМ). В исследование было включено 5477 больных ОИМ с признаками СН (81%) или систолической дисфункции (ФВ ЛЖ $<35\%$ или при конечно-диастолическом размере ЛЖ >65 мм [14%] или инфаркте миокарда передней стенки с Q-зубцом [51%]). Первичной конечной точкой была общая смертность. Вторичные точки включали внезапную сердечную смерть или успешную реанимацию после остановки сердца. Средний период наблюдения составил 32 месяца. Установлено, что смертность в группах больных, получавших лозартан и каптоприл, составила 18% и 16% соответственно, ОР – 1,13 (95% ДИ 0,99–1,28; $p=0,07$). Таким образом, результаты показали незначительное различие показателей общей смертности в пользу каптоприла. Риск внезапной сердечной смерти существенно не отличался между группами, однако наблюдалась тенденция к его повышению в группе лозартана (ОР 1,19; 95% ДИ 0,98–1,43).

В многоцентровом двойном слепом исследовании VALIANT (Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial) [21] (см. таблицу) также проверялась гипотеза о превосходстве или по крайней мере такой же эффективности терапии БРА валсартаном, а также его комбинации с ингибитором АПФ каптоприлом по сравнению с лечением ингибитором АПФ каптоприлом у больных ОИМ с систолической дисфункцией ЛЖ или симптомами СН. В исследование было включено 14 703 больных ОИМ с клиническими или инструментальными признаками СН, рандомизированных в три группы активного лечения:

- 1) каптоприл 50 мг 3 раза в сутки – 4909 пациентов;
- 2) валсартан 160 мг 2 раза в сутки – 4909 пациентов;
- 3) каптоприл 50 мг 3 раза в сутки + валсартан 80 мг 2 раза в сутки – 4885 пациентов.

Средний период наблюдения составил 24,7 месяца. Первичной конечной точкой в исследовании VALIANT явилась общая смертность. Вторичной конечной точкой был суммарный показатель, включающий смерть от сердечно-сосудистых причин, повторный инфаркт миокарда и госпитализации по поводу СН.

Не отмечено существенных различий по влиянию на первичную конечную точку – общую смертность, составившую 19,5% в группе каптоприла и 19,9% в группе валсартана (ОР 1,00; 97,5% ДИ 0,90–1,11; $p=0,98$), и комбинированную конечную точку, включавшую смерть от сердечно-сосудистых причин, повторный инфаркт миокарда и госпитализация по поводу СН, которая в группе валсартана в сравнении с группой каптоприла почти достигала единицы (ОР 0,96; $p=0,198$) [22]. По влиянию на общее число госпитализаций по поводу инфаркта миокарда или сердечной недостаточности различий не выявлено.

Post-hoc анализ исследования VALIANT [18] показал, что у 1067 (7%) пациентов зарегистрирована внезапная сердечная смерть (903 человека) или проведение реанимации после остановки сердца (у 164 больных) в среднем через 180 дней после инфаркта миокарда. Риск оказался наиболее высоким в течение первых 30 дней после инфаркта миокарда (1,4% в месяц) и в последующем снижался (0,14% в месяц) через 2 года. Однако оценка эффективности режимов терапии в профилактике внезапной сердечной смерти или частоты реанимации после остановки сердца не проводилась.

Программа CHARM [23] объединила в себе три рандомизированных клинических исследования – CHARM-Preserved (пациенты с ХСН и ФВ ЛЖ $>40\%$) [24], CHARM-Added (больные с ХСН, принимавшие комбинацию кандесартана и ингибиторов АПФ) [25] и CHARM-Alternative (пациенты, получавшие кандесартан без ингибиторов АПФ) [26]. Всего в программе CHARM [23] приняли участие 7599 пациентов с ХСН II–IV ФК по NYHA, средний возраст – 66 лет, ФВ ЛЖ в среднем 39% (от 28 до 54% в зависимости от группы больных, участников исследований CHARM-Preserved, CHARM-Added и CHARM-Alternative). Первичной конечной точкой была сердечно-сосудистая смертность или госпитализация по поводу ХСН. Длительность наблюдения в программе CHARM составила в среднем 38 месяцев. Установлено снижение общей смертности в программе CHARM [23] на 9% (95% ДИ 0,83–1,00; $p=0,055$). Снижение первичной конечной точки оказалось достоверным в исследованиях CHARM-Alternative (-30% ; $p=0,0004$) и CHARM-Added (-15% ; $p=0,011$), а в исследовании CHARM-Preserved -11% ($p=0,11$). Исследование CHARM-Alternative подтвердило, что у пациентов с непереносимостью ингибиторов АПФ кандесартан в дозе 32 мг в сутки значительно более эффективен, чем плацебо, по влиянию на первичную конечную точку. Кроме того, post-hoc анализ структурной смертности (см. таблицу) показал значительное снижение сердечно-сосудистой смертности в группе кандесартана вследствие уменьшения частоты внезапной сердечной смерти и декомпенсации ХСН на 35% и 26% соответственно.

Низкие дозы БРА, применяемые в проведенных исследованиях, могут, по крайней мере частично, объяснить более высокую смертность по сравнению с наблюдаемой в программе CHARM. Эта гипотеза также подтверждается результатами регистра когортного исследования [27], в котором оценивалось, ассоциировался ли прием лозартана с повышением смертности от всех причин у больных ХСН по сравнению с кандесартаном. В целом, медикаментозная терапия с применением лозартана не была связана с более высокой смертностью. Однако смертность была выше в случае назначения лозартана в низких дозах [28].

Таблиця. Клинические исследования оценки влияния БРА на внезапную сердечную смерть, частоту реанимации после остановки сердца и постановку имплантируемого кардиовертера-дефибриллятора (Francia P. и соавт.)

Исследование	Цель исследования или первичная конечная точка	Внезапная сердечная смерть (ВСС)	Средняя суточная доза БРА	Результаты	
ELITE II [15]	Сравнение влияния лозартана и каптоприла на смертность от всех причин у больных ХСН II–IV ФК (NYHA) и ФВ ЛЖ $\leq 40\%$	Вторичная конечная точка	Лозартан 50 мг/сут; каптоприл 50 мг 3 раза в сутки	Не отмечено преимуществ лозартана по влиянию на смертность. Повышение общего числа случаев ВСС и успешной РОС в группе лозартана	ОР 1,25 ДИ 95% 0,98–1,60 p=0,08
Val-HeFT [16]	Влияние валсартана на смертность и заболеваемость у больных ХСН II–IV ФК (NYHA) и ФВЛЖ $< 40\%$		Валсартан 160 мг 2 раза в сутки по сравнению с плацебо	Общая смертность подобна в обеих группах. Повышение случаев успешной РОС в группе валсартана	ОР 1,02 ДИ 97,5% 0,88–1,18 p=0,80 0,6% против 1,0%
OPTIMAAL [20]	Влияние лозартана и каптоприла на общую смертность после ОИМ	Вторичная конечная точка	Лозартан 50 мг/сут в сравнении с каптоприлом 50 мг 3 раза в сутки	Тенденция в пользу каптоприла (смерть от всех причин). Повышение ВСС или успешной РОС в группе лозартана	ОР 1,13 ДИ 95% 0,99–1,28 ОР 1,19 ДИ 95% 0,98–1,43 p=0,07
VALIANT [21]	Валсартан против каптоприла у больных ОИМ с СН и/или СДЛЖ		Валсартан 160 мг 2 раза в сутки по сравнению с каптоприлом 50 мг 3 раза в сутки по сравнению с комбинацией валсартан + каптоприл	Валсартан не отличался от каптоприла по влиянию на общую смертность	ОР 1,00 ДИ 97,5% 0,90–1,1 p=0,98
CHARM post-hoc анализ [23]	Влияние кандесартана на структурную смертность у больных ХСН		Кандесартан (титровали до 32 мг/сут) по сравнению с плацебо	Снижение ВСС в группе кандесартана	ОР 0,85 ДИ 95% 0,73–0,99 p=0,036
HEAAL [37]	Влияние дозы лозартана 50 мг/сут по сравнению с дозой 150 мг/сут на смертность или случаи госпитализации в связи с декомпенсацией СН		Лозартан 50 мг/сут по сравнению с лозартаном 150 мг/сут	Снижение смерти или госпитализаций по поводу СН в дозе 150 мг. Не отмечено влияния на смертность	ОР 0,90 95% ДИ 0,82–0,99 p=0,02 ОР 0,94 95% ДИ 0,84–1,04 p=0,24
COMPANION post-hoc анализ [32]	Предикторы ВСС или постановка ИКД у пациентов, которым выполнена СРТ	–	Неизвестно	и ИАПФ, и БРА снижают риск соответствующих событий	ИАПФ: ОР 0,44 ДИ 95% 0,26–0,75 p<0,01 БРА: ОР 0,53 ДИ 95% 0,28–0,996 p<0,05
Obeyesekere и соавт. [33]	Предикторы постановки ИКД в первичной профилактике	–	Неизвестно	Отсутствие назначения ИАПФ/БРА является предиктором постановки ИКД	ОР 0,06 ДИ 95% 0,01–0,37 p<0,003
Francia и соавт. [34]	Предикторы постановки ИКД в первичной профилактике	–	Лозартан 50 мг/сут (75% больных)	Низкие дозы БРА, связанные с высоким риском постановки ИКД	ОР 2,9 ДИ 95% 1,1–7 p=0,02

Примечания: БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина II, ВСС – внезапная сердечная смерть, ИАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ОИМ – острый инфаркт миокарда, ОР – относительный риск, РОС – реанимация после остановки сердца, СДЛЖ – систолическая дисфункция левого желудочка, СН – сердечная недостаточность, ФК – функциональный класс, СРТ – сердечная ресинхронизирующая терапия.

Результаты представленных исследований позволяют предположить, что неблагоприятное влияние на летальность на фоне терапии БРА может быть следствием недостаточной дозировки препаратов. В то же время, недостаточно данных о влиянии сопутствующей терапии β -адреноблокаторами на исход при применении различных дозировок БРА. Важно подчеркнуть, что во всех вышеуказанных исследованиях пациенты находились на оптимальной медикаментозной терапии, включавшей β -адреноблокаторы – единственный класс препаратов, эффективный в снижении внезапной сердечной смерти, сердечно-сосудистой смерти и общей смертности у пациентов с ХСН [29]. В исследованиях VALIANT, OPTIMAAL и COMPANION пациенты, получавшие β -адреноблокаторы, составляли около 70%. В то же время, клинически важный вопрос о том, могут ли β -адреноблокаторы влиять на риск внезапной сердечной смерти у пациентов, получающих субоптимальные дозы БРА, остается открытым.

Блокаторы АТ₁-ангиотензиновых рецепторов у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и имплантируемым кардиовертером-дефибриллятором

Анализ публикаций клинических исследований, в которых наблюдалось значительное повышение выживаемости у пациентов с ИКД [30, 31] показал, что в одном из исследований – SCD-HeFT – применялись БРА (15% больных на момент начала исследования) [31]. Однако данные по анализу результатов в подгруппах не опубликованы.

При post-hoc анализе исследования COMPANION [32] установлено, что терапия и ингибиторами АПФ, и БРА снижает риск

постановки ІКД. Однак не повідомляється, отримували чи пацієнти літньої гілки БРА інгібітори АПФ і які застосовувалися дози БРА. В той же час, ця інформація має вирішальне значення при інтерпретації результатів.

В дослідженні Obeysesekere і співавторів [33] вивчені предиктори терапії, здійснюваної імплантуємих пристроями, при застосуванні ІКД з метою первинної профілактики. В дослідження ввійшло 126 хворих ХСН з ІКД по причині низької ФВ ЛЖ <35% і не маючих в анамнезі вказівок на наявність документованої желудочкової аритмії. При багаточисельному аналізі найбільш важливими предикторами терапії, здійснюваної імплантуємих пристроями, були відсутність в провідимій медикаментозній терапії інгібіторів АПФ або БРА (відношення шансів [ОШ] 0,06; 95% ДІ 0,01–0,37; $p < 0,01$) і зниження ФВ ЛЖ (ОШ 0,88; 95% ДІ 0,79–0,98; $p = 0,02$).

В проспективному дослідженні [34] по вивченню прогностических показателів постановки ІКД пацієнтам з ХСН з метою первинної профілактики виявлено, що терапія низькими дозами БРА (75% отримували лозартан в середній дозі 51 мг в сутки) супроводжувалася підвищенням ризику застосування ІКД в 2,4 рази. Відповідно, повільне титрування дози БРА до терапевтичної має велике значення в профілактиці желудочкової аритмії і, по-видимому, раптової серцевої смерті.

Блокада ренин-ангіотензинової системи

С точки зору фармакодинамічних характеристик БРА дозування, необхідні для досягнення повної блокади AT_1 -рецепторів (наприклад, відсутність вазоконстрикторної відповіді на введення ангіотензину II), вище, ніж зазвичай застосовуються в клінічній практиці. Так, в дослідженні, що включало нормотензивних здорових добровольців [35], показано, що пероральний прийом 50 мг лозартана забезпечує блокаду лише 35–45% AT_1 -рецепторів. Ці дані були підтверджені в іншому дослідженні [36] по вивченню ефектів різних дозувань лозартана, валсартана і кандесартана на блокаду AT_1 -рецепторів. Встановлено, що пероральний прийом лозартана в дозі 50 мг викликає блокаду 50% AT_1 -рецепторів, порівняльну з валсартаном в дозі 80 мг. Блокада 67% AT_1 -рецепторів спостерігається при прийомі валсартану в дозі 160 мг.

Примітливо, що в основних дослідженнях по вивченню ефективності БРА у хворих ХСН застосовувалися значно вищі дози препаратів, ніж традиційно використовуються в клінічній практиці. Так, в дослідженні Val-HeFT [16] цільова суточна доза валсартана становила 320 мг, а в дослідженні CHARM [23–26] доза кандесартану титрувалася до цільової – 32 мг в сутки. В відношенні лозартану в багаточисельному подвійному слепому дослідженні HEAAL (Heart failure End point evaluation with the Angiotensin II Antagonist Losartan) [37] проведено порівняння ефектів високих і низьких доз лозартану на клінічні результати у пацієнтів з ХСН і непереносимістю інгібіторів АПФ. 3846 хворих ХСН II–IV ФК по NYHA з ФВ ЛЖ не більше 40% і непереносимістю інгібіторів АПФ були рандомізовані на прийом лозартану в дозі 150 мг ($n = 1927$) або 50 мг в сутки ($n = 1919$). Первинною кінцевою точкою була смерть

або госпіталізація в зв'язі з наростанням симптомів СН. Період спостереження склав в середньому 4,7 роки.

Первинною кінцевою точкою (смерть або госпіталізація в зв'язі з наростанням симптомів СН) зареєстрована у 828 (43%) пацієнтів в групі, що отримувала лозартан в дозі 150 мг, порівняльну з 889 (46%) – в групі, що отримувала 50 мг препарату (ОР 0,90; 95% ДІ 0,82–0,99; $p = 0,027$). З двох компонентів первинної кінцевої точки померло 635 пацієнтів в групі, що отримувала 150 мг лозартану, порівняльну з 665 в групі, що отримувала 50 мг лозартану (ОР 0,94; 95% ДІ 0,84–1,04; $p = 0,24$); 450 проти 503 пацієнтів були госпіталізовані в зв'язі з наростанням симптомів СН (ОР 0,87; 95% ДІ 0,76–0,98; $p = 0,025$). Таким чином, лозартан в дозі 150 мг в сутки знижує частоту смерті або госпіталізації в зв'язі з декомпенсацією у хворих ХСН з систолічною дисфункцією ЛЖ і непереносимістю інгібіторів АПФ порівняльну з групою, що отримувала 50 мг лозартану в сутки. Ці дані демонструють клінічні переваги збільшення дозування антагоніста AT_1 -рецепторів лозартану. Серед компонентів первинної кінцевої точки раптова серцева смерть і прогресуюча СН були найбільш частими причинами смерті (37% і 24% випадків смерті відповідно).

Електричне ремоделювання і блокада ренин-ангіотензинової системи

Ремодювання міокарда при ХСН включає прогресуючу втрату ткани міокарда внаслідок некрозу і фіброзу, що призводить до електричної диссоціації м'язових пучків і неоднорідності проведення і сприяє розвитку і поширенню желудочкових аритмій. Експресія компонентів локальних РАС вносить суттєвий внесок в структурні зміни міокарда, що сприяють виникненню аритмій серця [38]. Аритмогенні ефекти ангіотензину II здійснюються за допомогою декількох механізмів, як з участю AT_1 -рецепторів, так і без них. Так, ангіотензин II за допомогою AT_1 -рецепторів зменшує провідність щелевих контактів в результаті активації протеїнкінази С [39], зкорочує рефрактерний період за рахунок зменшення потенціалу дії [40] і змінює поступлення іонів кальцію в кардіомиоцити [41]. Ангіотензин II впливає на гомеостаз внутрішньоклітинного кальцію через Ca^{2+} -АТФ-азні насоси саркоплазматичного ретикула і рיאнодинові рецептори [42], сприяючи вивільненню Ca^{2+} з саркоплазматичного ретикула і зворотному захопту Ca^{2+} в саркоплазматичний ретикулум в час діастолі. Спостережується накопичення іонів Ca^{2+} в цитоплазмі, що викликає затримку постдеполяризації і желудочкові аритмії [43]. Оскільки експресія AT_1 -рецепторів присутня в різних частинах провідної системи серця, ангіотензин II також може вносити внесок в формування в міокарді передумов до виникнення його електричної нестабільності через активацію AT_1 -рецепторів синоатриального/атріовентрикулярного вузла і волокон Пуркіньє. В експерименті на моделі ізольованих волокон Пуркіньє серця встановлено, що ангіотензин II збільшує тривалість фази плато потенціалу дії і сприяє модуляції мембранного струму [44].

Активация симпатической нервной системы и секреция катехоламинов является одним из основных, не опосредованных AT_1 -рецепторами, аритмогенных эффектов ангиотензина II. Продемонстрировано, что ангиотензин II способствует симпатической нейротрансмиссии в нервных окончаниях сердца посредством ингибирования обратного захвата норадреналина нервными клетками [45] и ослабления вагусного влияния барорецепторов каротидного синуса [46]. Дополнительные вторичные аритмогенные механизмы могут включать прямое повреждение тканей. В эксперименте [47] показано, что инфузия ангиотензина II кроликам вызывает очаги фокального некроза миокарда, по-видимому, вследствие повышенной чувствительности коронарных артерий к вазоконстрикторному эффекту ангиотензина II. Кроме того, наличие очагов некроза и рубцевания на участках проводящей системы сердца в конечном итоге может вносить вклад в возникновение аритмий.

К факторам, способствующим аритмогенезу, контролируемому ангиотензином II, также относится изменение функции щелевых межклеточных контактов. В эксперименте на модели инфаркта миокарда [48] отмечено, что ангиотензин II активирует цитоплазматическую тирозинкиназу c-Src, что сопровождается подавлением коннексина 43 (Cx43) – основного структурного компонента архитектоники щелевых контактов. Потеря коннексина 43 приводит к фрагментации и замедлению проведения электрических импульсов, что способствует нарушению распространения электрического импульса и возникновению тахикардий. В экспериментальной модели трансгенных мышей с гиперэкспрессией АПФ в сердце (ACE 8/8) [49] показано, что ингибирование цитоплазматической тирозинкиназы c-Src предупреждает потерю коннексина 43 и проявляет антиаритмическую активность, в частности, уменьшает возникновение желудочковой тахикардии и внезапной сердечной смерти. Интересно, что блокада РАС лозартаном и каптоприлом в эксперименте на модели трансгенных мышей ACE 8/8 сопровождалась повышением экспрессии коннексина 43 в сердце в 2,4 и 2,3 раза соответственно [50].

Стоит отметить, что значение AT_2 -рецепторов в возникновении субстратов жизнеугрожающих аритмий или обеспечении антиаритмических эффектов в настоящее время изучено недостаточно. В эксперименте на модели животных [51] блокада AT_1 -рецепторов введением лозартана значительно увеличивает мРНК AT_2 -рецепторов. Более того, в условиях экспериментального инфаркта миокарда инфузия агониста AT_2 -рецепторов (C21) уменьшает размер участка рубцевания посредством уменьшения экспрессии FAS-лиганда и каспазы-3 в перинфарктной зоне, что указывает на антиапоптотический эффект [52]. Предполагается, что уменьшение рубцовой зоны также может способствовать антиаритмическому действию.

Ингибиторы АПФ и БРА препятствуют реализации проаритмогенных эффектов ангиотензина II. При этом ингибиторы АПФ блокируют конверсию ангиотензина I в ангиотензин II, в то время как антагонисты рецепторов к ангиотензину II блокируют AT_1 -рецепторы. Преимуществом БРА является блокада AT_1 -рецепторов и ослабление эффектов ангиотензина II независимо от путей его образования, сохраняющееся при длительном приеме, в то время как на фоне долговременной терапии ингибиторами АПФ

возможно включение альтернативных АПФ-независимых путей образования ангиотензина II и снижение эффективности этого класса препаратов.

Выводы

РАС вносит существенный вклад в электрическое ремоделирование миокарда при СН, что способствует возникновению желудочковых аритмий. Экспериментально установлено, что при блокаде РАС посредством применения ингибиторов АПФ и БРА реализуются антиаритмические свойства, ассоциированные с AT_1 -рецепторами и без участия последних. В клинических исследованиях фармакотерапия БРА представляет собой мощный инструмент в снижении риска развития аритмий сердца в случае применения терапевтических дозировок лекарственных средств. В рандомизированных контролируемых клинических исследованиях, включавших пациентов с ХСН, доказано, что применение высоких доз БРА (валсартан 160–320 мг и кандесартан 16–32 мг) улучшают выживаемость и, таким образом, способствуют снижению риска внезапной сердечной смерти. Однако субоптимальные дозы БРА в указанной когорте пациентов, не обеспечивающие оптимальную блокаду AT_1 -рецепторов, по-видимому, являются клинически недостаточными у пациентов с выраженной ХСН. Поэтому перспективным является дальнейшее изучение эффективности применения высоких доз БРА для профилактики жизнеугрожающих аритмий у пациентов с ХСН.

Список использованной литературы

1. Воронков Л.Г. Хроническая сердечная недостаточность. – К.: Морион, 2002. – 136 с.
2. Dickstein K., Cohen-Solal A., Filippatos G. et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) // Eur. Heart J. – 2008. – Vol. 29 (19). – P. 2388–2442.
3. Jessup M., Abraham W.T., Casey D.E. et al. 2009 Focused Update: ACCF/AHA Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults // Circulation. – 2009. – Vol. 119 (14). – P. 1977–2016.
4. Lloyd-Jones D.M., Larson M.G., Leip E.P. et al. Lifetime risk for developing congestive heart failure: the Framingham Heart Study // Circulation. – 2002. – Vol. 106. – P. 3068–3072.
5. Lloyd-Jones D.M., Adam R., Carnethon M. et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2009 Update. A Report From the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics // Circulation. – 2009. – Vol. 119. – P. e21–e181.
6. Cleland J.G., Swedberg K., Follath F. et al. The EuroHeart Failure survey programme – a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe. Part 1: Patient characteristics and diagnosis // Eur. Heart J. – 2003. – Vol. 24 (5). – P. 442–463.
7. O'Callaghan P.A., Meara M., Kongsgaard E. et al. Symptomatic improvement after radiofrequency catheter ablation for typical atrial flutter // Heart. – 2001. – Vol. 86 (2). – P. 167–171.
8. Tracy C.M., Epstein A.E., Darbar D. et al. 2012 ACCF/AHA/HRS focused update of the 2008 guidelines for device-based therapy of cardiac rhythm abnormalities: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society [corrected] // Circulation. – 2012. – Vol. 126 (14). – P. 1784–1800.
9. Tung R., Zimetbaum P., Josephson M.E. A critical appraisal of implantable cardioverter-defibrillator therapy for the prevention of sudden cardiac death // JACC. – 2008. – Vol. 52. – P. 1111–1121.
10. Fan W., Khalighi K. Application of ICD guidelines and indications in a community-based academic hospital: a case series-based discussion // J. Community Hosp. Intern. Med. Perspect. – 2014. – Vol. 4. – doi: 10.3402/jchimp.v4.23909.
11. Dorian P., Hohnloser S.H., Thorpe K.E. et al. Mechanisms underlying the lack of effect of implantable cardioverter-defibrillator therapy on mortality in high-risk patients with recent myocardial infarction: insights from the Defibrillation in Acute Myocardial Infarction Trial (DINAMIT) // Circulation. – 2010. – Vol. 122 (25). – P. 2645–2652.

12. Goldberger J.J., Schliamser J.E., Kadish A.H. et al. Should an improvement in left ventricular systolic function preclude ICD generator replacement? // *Heart Rhythm.* – 2013. – Vol. 10 (9). – P. e77–78.
13. Klein H.U., Goldenberg L., Moss A.J. et al. Risk stratification for implantable cardioverter defibrillator therapy: the role of the wearable cardioverter-defibrillator / Risk stratification for implantable cardioverter defibrillator therapy: the role of the wearable cardioverter-defibrillator // *Eur. Heart J.* – 2013. – Vol. 34 (29). – P. 2230–2242.
14. Pitt B., Segal R., Martinez F.A. et al. on behalf of the ELITE study group. Randomized trial of losartan versus captopril in patients over 65 with heart failure (Evaluation of losartan in the elderly study, ELITE) // *Lancet.* – 1997. – Vol. 349. – P. 747–752.
15. Pitt B., Poole Wilson P.A., Segal R. et al. on behalf of the ELITE II investigators. Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomized trial—the losartan heart failure survival study ELITE II // *Lancet.* – 2000. – Vol. 355. – P. 1582–1587.
16. Cohn J.N., Tognoni G. for the Valsartan Heart Failure Trial Investigators. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker Valsartan in chronic heart failure // *N. Engl. J. Med.* – 2001. – Vol. 345 (23). – P. 1667–1675.
17. Cohn J.N., Tognoni G., Glazer R.D., Spormann D. Baseline demographics of the valsartan heart failure trial // *Eur. J. Heart Fail.* – 2000. – Vol. 2. – P. 439–446.
18. Carson P., Tognoni G., Cohn J.N. Effect of valsartan on hospitalization: results from Val-HeFT // *J. Card. Fail.* – 2003. – Vol. 9. – P. 164–171.
19. Maggioni A., Anand I., Gottlieb S.O. et al. for the Valsartan Heart Failure Trial Investigators. Effects of valsartan on morbidity and mortality in patients with heart failure not receiving angiotensin converting enzyme inhibitors // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2002. – Vol. 40. – P. 1414–1421.
20. Dickstein K., Kjekshus J. and the OPTIMAAL steering committee for the OPTIMAAL study group. Effects of losartan and captopril on mortality and morbidity in high-risk patients after acute myocardial infarction: the OPTIMAAL randomized trial // *Lancet.* – 2002. – Vol. 360. – P. 752–760.
21. Velazquez E.J., Pfeffer M.A., McMurray J.V. et al. VALIANT Investigators. Related Article Links VALSartan In Acute myocardial Infarction (VALIANT) trial: baseline characteristics in context // *Eur. J. Heart Fail.* – 2003. – Vol. 5 (4). – P. 537–544.
22. Pfeffer M.A., McMurray J.V., Velazquez E.J. et al. for the Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial Investigators. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both // *N. Engl. J. Med.* – 2003. – Vol. 349. – P. 1893–1906.
23. Pfeffer M.A., Swedberg K., Granger C.B. et al. for the CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure; the CHARM-Overall programme // *Lancet.* – 2003. – Vol. 362. – P. 759–766.
24. Yusuf S., Pfeffer M.A., Swedberg K. et al. for the CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial // *Lancet.* – 2003. – Vol. 362. – P. 771–781.
25. McMurray J.J.V., Ostergren J., Swedberg K. et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function taking angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Added trial // *Lancet.* – 2003. – Vol. 362. – P. 767–771.
26. Granger C.B., McMurray J.J.V., Yusuf S. et al. for the CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial // *Lancet.* – 2003. – Vol. 362. – P. 772–776.
27. Solomon S.D., Wang D., Finn P. et al. Effect of candesartan on cause-specific mortality in heart failure patients: the Candesartan in Heart failure Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) program // *Circulation.* – 2004. – Vol. 110. – P. 2180–2183.
28. Swanson H., Pasternak B., Hviid A. Association of treatment with losartan vs candesartan and mortality among patients with heart failure // *JAMA.* – 2012. – Vol. 307 (14). – P. 1506–1512.
29. Al-Gobari M., El Khatib C., Pilon F., Gueyffier F. Beta-blockers for the prevention of sudden cardiac death in heart failure patients: a meta-analysis of randomized controlled trials // *BMC Cardiovasc. Disord.* – 2013. – Vol. 13. – P. 52.
30. Connolly S.J., Hallstrom A.P., Cappato R. et al. Meta-analysis of the implantable cardioverter defibrillator secondary prevention trials. AVID, CASH and CIDS studies. Antiarrhythmics vs Implantable Defibrillator study. Cardiac Arrest Study Hamburg. Canadian Implantable Defibrillator Study // *Eur. Heart J.* – 2000. – Dec. 21. – Vol. 24. – P. 2071–8.
31. Bardy G.H., Lee K.L., Mark D.B. et al. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure // *NEJM.* – 2005. – Vol. 352. – P. 225–237.
32. Saxon LA., Bristow M.R., Boehmer J. et al. Predictors of sudden cardiac death and appropriate shock in the Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillation in Heart Failure (COMPANION) Trial // *Circulation.* – 2006. – Vol. 114. – P. 2766–2772.
33. Obeyesekere M.N., Chan W., Stub D. et al. Left ventricular ejection fraction and absence of ACE inhibitor/angiotensin II receptor blocker predicts appropriate defibrillator therapy in the primary prevention population // *Pacing Clin. Electrophysiol.* – 2010. – Vol. 33 (6). – P. 696–704.
34. Francia P., Balla C., Uccellini A. et al. Low-dose angiotensin receptor blockers as an alternative to ACE-inhibitors increase the risk of appropriate ICD interventions in heart failure // *Int. J. Cardiol.* – 2010. – Vol. 145. – P. 522–524.
35. Mazzolai L., Maillard M., Rossat J. et al. Angiotensin II receptor blockade in normotensive subjects: a direct comparison of three AT₁ receptor antagonists // *Hypertension.* – 1999. – Vol. 33. – P. 850–855.
36. Maillard M.P., Wurzer G., Nussberger J. et al. Comparative angiotensin II receptor blockade in healthy volunteers: the importance of dosing // *Clin. Pharmacol. Ther.* – 2005. – Vol. 71. – P. 68–76.
37. Konstam M.A., Neaton J.D., Dickstein K. et al. Effects of high-dose versus low-dose losartan on clinical outcomes in patients with heart failure (HEAAL study): a randomized, double-blind trial // *Lancet.* – 2009. – Vol. 374. – P. 1840–1848.
38. Iravanian S., Dudley S. C. The renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) and cardiac arrhythmias // *Heart Rhythm.* – 2008. – Vol. 5. – P. S12–S17.
39. De Mello W.C. Intracellular and extracellular renin have opposite effects on the regulation of heart cell volume. Implications for myocardial ischaemia // *J. Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* – 2008. – Vol. 9 (2). – P. 112–118.
40. De Mello W.C., Crespo M.J. Cardiac refractoriness in rats is reduced by angiotensin II // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* – 1995. – Vol. 25. – P. 51–56.
41. De Mello W.C. Renin-angiotensin system and cell communication in the failing heart // *Hypertension.* – 1996. – Vol. 27. – P. 1267–1272.
42. Marx S.O., Reiken S., Hisamatsu Y. et al. PKA phosphorylation dissociates FKBP12.6 from the calcium release channel (ryanodine receptor): defective regulation in failing hearts // *Cell.* – 2000. – Vol. 101. – P. 365–376.
43. Tokuha T., Yano M., Obayashi M. et al. AT₁ receptor antagonist restores cardiac ryanodine receptor function, rendering isoproterenol-induced failing heart less susceptible to Ca²⁺-leak induced by oxidative stress // *Circulation J.* – 2006. – Vol. 70. – P. 777–786.
44. Kass R.S., Blair M.L. Effects of angiotensin II on membrane current in cardiac Purkinje fibers // *J. Mol. Cell. Cardiol.* – 1981. – Vol. 13. – P. 797–809.
45. Lanier S.M., Malik K.U. Facilitation of adrenergic transmission in the canine heart by intracoronary infusion of angiotensin II: effect of prostaglandin synthesis inhibition // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* – 1983. – Vol. 227 (3). – P. 676–682.
46. Lumbers E.R., Potter E.K. Inhibition of the vagal component of the baroreceptor-cardioinhibitory reflex by angiotensin III in dogs and sheep // *J. Physiol.* – 1983. – Vol. 336. – P. 83–89.
47. Duka A., Kintsurashvili E., Duka I. et al. Angiotensin-converting enzyme inhibition after experimental myocardial infarction: role of the kinin B₁ and B₂ receptors // *Hypertension.* – 2008. – Vol. 51 (5). – P. 1352–1357.
48. Kieken F., Mutsaers N., Dolmatova E. et al. Structural and molecular mechanisms of gap junction remodeling in epicardial border zone myocytes following myocardial infarction // *Circ. Res.* – 2009. – Vol. 104 (9). – P. 1103–1112.
49. Sovari A.A., Iravanian S., Dolmatova E. et al. Inhibition of c-Src tyrosine kinase prevents angiotensin II-mediated connexin-43 remodeling and sudden cardiac death // *JACC.* – 2011. – Vol. 58. – P. 2332–2339.
50. Iravanian S., Sovari A.A., Lardin H.A. et al. Inhibition of renin-angiotensin system (RAS) reduces ventricular tachycardia risk by altering connexin43 // *J. Mol. Med. (Berl.)* – 2011. – Vol. 89 (7). – P. 677–687.
51. Cosentino F., Savoia C., De Paolis P. et al. Angiotensin II type 2 receptors contribute to vascular responses in spontaneously hypertensive rats treated with angiotensin II type 1 receptor antagonists // *Am. J. Hypertens.* – 2005. – Vol. 18 (4 Pt 1). – P. 493–499.
52. Steckelings U.M., Rompe F., Kaschina E. et al. The past, present and future of angiotensin II type 2 receptor stimulation // *J. Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* – 2010. – Vol. 11 (1). – P. 67–73.

Резюме

Профілактика раптової серцевої смерті при серцевій недостатності: фокус на блокатори AT₁-ангіотензинових рецепторів

I.I. Князькова

У статті представлено огляд результатів клінічних досліджень впливу блокаторів AT₁-ангіотензинових рецепторів (БРА) на раптову серцеву смерть у хворих з хронічною серцевою недостатністю (ХСН), а також ролі ренін-ангіотензинової системи у формуванні проаритмогенних субстратів. Вибір раціональної стратегії лікування пацієнтів з тяжкою серцевою недостатністю здійснюється однією з найбільш складних для клінічної практики проблем. Перспективним є подальше вивчення ефективності застосування високих доз БРА для профілактики життєво небезпечних аритмій у пацієнтів з ХСН.

Ключові слова: хронічна серцева недостатність, клінічні дослідження, комбінована кінцева точка, раціональна терапія

Summary

Prevention of Sudden Cardiac Death in Patients with Heart Failure: Focus on AT₁-receptor Antagonists

I.I. Kniazkova

The article deals with the results of clinical trials of the influence of angiotensin II AT₁ receptor blockers (ARBs) on sudden cardiac death in patients with chronic heart failure (CHF), as well as of the role of renin-angiotensin system in formation of proarrhythmic substrates. Choice of rational treatment strategy for patients with severe cardiac failure is still one of the most complicated problems for clinical practice. Further study of potency of high-dose ARB for life-threatening arrhythmias prevention in patients with CHF has potential.

Key words: chronic heart failure, clinical studies, composite endpoint, rational therapy