

ВЛИЯНИЕ БЛОКАТОРОВ РЕНИН-АНГИОТЕНЗИН-АЛЬДОСТЕРОНОВОЙ СИСТЕМЫ НА ПРОЦЕССЫ РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ МИОКАРДА И РИСК ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

О.М. Драпкина, М.В. Костюкевич

*Кафедра пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета
ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России*

Контакты: Оксана Михайловна Драпкина drapkina@bk.ru

В представленном обзоре рассматриваются механизмы, лежащие в основе развития и поддержания фибрилляции предсердий (ФП). Отмечено, что в основе структурных и функциональных изменений в предсердиях при ФП могут лежать процессы фиброза предсердий, ремоделирования ионных каналов, воспаления, апоптоза, нарушения межклеточных взаимодействий, гипертрофии клеток миокарда. Обоснована эффективность ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и антагонистов рецепторов ангиотензина у пациентов с систолической дисфункцией левого желудочка.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, ренин-ангиотензин-альдостероновая система, ремоделирование миокарда, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, антагонисты рецепторов ангиотензина

EFFECT OF RENIN-ANGIOTENSIN-ALDOSTERONE SYSTEM BLOCKERS ON MYOCARDIAL REMODELING PROCESSES AND RISK FOR ATRIAL FIBRILLATION IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION

O.M. Drapkina, M.V. Kostyukevich

*Department of Internal Propedeutics, Faculty of Therapeutics, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University,
Ministry of Health of Russia, Moscow*

The given review considers the mechanisms underlying the development and maintenance of atrial fibrillations (AF). It is noted that the processes of atrial fibrosis, ion channel remodeling, inflammation, apoptosis, impaired intercellular interactions, and myocardiocyte hypertrophy may give rise to atrial structural and functional changes in AF. The efficacy of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor antagonists is justified in patients with left ventricular systolic dysfunction.

Key words: atrial fibrillation, renin-angiotensin-aldosterone system, myocardial remodeling, angiotensin-converting enzyme inhibitors, angiotensin receptor antagonists

Введение

Фибрилляция предсердий (ФП) — наиболее распространенное хроническое нарушение ритма сердца, связанное с неблагоприятным прогнозом. Смертность при ФП увеличивается на 1,5–1,9 % независимо от сопутствующих факторов риска и сердечно-сосудистых заболеваний [1].

По общим подсчетам, распространенность ФП во всей популяции составляет около 0,4 % и увеличивается с возрастом [2, 3]. Согласно результатам исследования ATRIA, распространенность ФП среди лиц моложе 55 лет составляет 0,1 %, тогда как среди пациентов старше 80 лет — 9,0 %. Среди лиц старше 60 лет ФП была диагностирована приблизительно у 4 %. Это означает, что 1 из 25 человек старше 60 лет страдает ФП, причем риск ее развития после 60 лет резко возрастает.

По результатам Фремингемского исследования, к факторам риска ФП относятся пожилой возраст, мужской пол, артериальная гипертензия (АГ), тиреотоксикоз, диабет, хроническая сердечная недостаточность (СН), ревматические и неревматические поражения клапанов сердца и инфаркт миокарда (ИМ). К эхокардиографическим (ЭхоКГ) факторам риска относятся увеличение левого предсердия (ЛП), толщины стенок левого желудочка (ЛЖ), а также снижение фракции выброса ЛЖ [4]. После контроля по возрасту и другим предрасполагающим факторам единственными сердечно-сосудистыми факторами риска были АГ и сахарный диабет (СД).

В связи с широкой распространенностью среди населения именно с АГ связано больше случаев ФП, чем с каким-либо другим фактором риска. Риск развития ФП у пациентов, страдающих АГ, по сравнению

с пациентами с нормальным уровнем артериального давления (АД) выше в 1,9 раза [5]. В свою очередь, ФП является независимым фактором риска инсульта, вероятность которого при наличии ФП возрастает в 3–5 раз. Примерно 20 % всех случаев инсультов связаны с ФП. Длительная АГ как наиболее распространенный фактор риска инсульта, а также неэффективное сокращение ЛП при ФП ведут к прогрессированию стаза крови в ушке ЛП и образованию тромбов, эмболия которыми является причиной большинства инсультов, особенно наиболее обширных с менее благоприятным прогнозом, у пациентов с ФП. Данные последних исследований говорят о том, что у пациентов высокого риска с нормальным уровнем АД применение блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) — ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) (в частности, рамиприла), несмотря на их незначительное влияние на уровень АД, существенно снижает риск инсульта [6].

Существует ли корреляция между размером левого предсердия у пациентов с артериальной гипертензией и гипертрофией левого желудочка?

Масса ЛЖ является одним из наиболее важных предикторов развития сердечно-сосудистых осложнений в общей популяции, а также в отдельных ее группах, в том числе среди пациентов с АГ. Полагают, что масса ЛЖ, являясь компенсаторным механизмом, отражает совокупность неблагоприятных факторов, длительно воздействующих на сердечно-сосудистую систему [7].

Согласно данным R. Verdecchia et al., при сравнении пациентов с АГ, у которых в дальнейшем развивалась ФП, с группой пациентов без ФП отмечалось различие данных групп по ряду параметров, в том числе по возрасту (59 и 51 год соответственно), уровню систолического АД (165 и 144 мм рт. ст. против 157 и 137 мм рт. ст. соответственно), индексу массы миокарда ЛЖ (58 и 49 г/м²), диаметру ЛП (3,89 и 3,56 см) [8]. Пациенты с исходной патологией клапанов сердца, коронарной болезнью, синдромом преждевременного возбуждения, заболеваниями щитовидной железы и легких были исключены из исследования. Таким образом, было показано, что возраст и масса ЛЖ являются независимыми факторами развития ФП ($p < 0,001$); у 33 % пациентов ФП переходила в хроническую форму, что коррелировало с увеличением размера ЛП у данной группы [8]. С учетом данных R. Verdecchia et al., определение размеров ЛП у пациентов с АГ может быть полезно для предсказания вероятности перехода ФП в хроническую форму.

Что касается размера ЛП, то дилатация ЛП, согласно Фремингемскому исследованию [3], предшествует развитию ФП и является наиболее значимым патогенетическим фактором. Электрофизиологически дилатация ЛП сопровождается укорочением рефрактерного периода, а также увеличением времени про-

ведения, что предрасполагает к возникновению множественных волн *re-entry*, инициирующих и поддерживающих ФП. На молекулярном уровне развитие фиброза в предсердиях в результате перегрузки объемом или давлением опосредуется как ангиотензин-II-зависимым, так и ангиотензин-II-независимым механизмами, речь о которых пойдет ниже.

Интересным является тот факт, что предсердия реагируют намного быстрее и более выражено на повышенное напряжение стенок вследствие дилатации по сравнению с желудочками [9]. Так, развитие СН на фоне ускоренного вентрикулярного ритма индуцирует развитие апоптоза и повышение синтеза коллагена в предсердиях в течение нескольких дней, тогда как в желудочках степень аналогичных изменений существенно ниже, а период времени ремоделирования миокарда значительно длиннее [10].

Увеличение ЛП у пациентов, страдающих АГ с гипертрофией ЛЖ (ГЛЖ), теоретически можно расценивать как вторичное по отношению к изменению систолической и диастолической функции ЛЖ. Предполагают, что ГЛЖ опосредует, по крайней мере частично, взаимосвязь между существующей АГ и увеличением ЛП. В частности, ЭхоКГ-признаки увеличения ЛП расценивали как ранний признак сниженной диастолической функции ЛЖ у пациентов с нормальной систолической функцией ЛЖ [11].

Усиление предсердной систолы наряду с другими изменениями является важным адаптивным механизмом для поддержания нормального значения сердечного выброса в условиях постоянно повышенного АД, возрастающего сопротивления сосудов и сниженной частоты сердечных сокращений.

Одним из наиболее крупных исследований, в котором оценивалась корреляция между размерами ЛП у пациентов с АГ и степенью ГЛЖ, стало исследование LIFE: при ЭхоКГ-оценке размера ЛП у 941 пациента с АГ увеличение диаметра ЛП наблюдалось у 56 % женщин и 38 % мужчин [12]. По сравнению с пациентами с нормальным размером ЛП ($n = 512$) у пациентов с увеличением ЛП ($n = 429$) достоверно чаще наблюдались митральная регургитация, ФП, ЭхоКГ-признаки ГЛЖ. Также у них отмечены более высокие систолическое АД и пульсовое давление, ударный объем, повышенный индекс массы тела, увеличение размеров полости и массы ЛЖ (что согласуется с результатами A. Pearson et al. [13]); фракция выброса ЛЖ и относительная толщина его стенок были меньше. Значения АД, распределение по полу, индекс массы тела между 2 группами не различались. Кроме этого, было показано существование взаимосвязи между размерами ЛП, с одной стороны, и геометрией ЛЖ, его массой и ЭхоКГ-признаками ГЛЖ — с другой. В частности, увеличение ЛП было ассоциировано с наиболее неблагоприятной эксцентрической ГЛЖ у пациентов средней и старшей возрастных категорий [12].

Наиболее выражена взаимосвязь между размерами ЛП и степенью ГЛЖ у пожилых пациентов с изолированной систолической гипертензией [13]. Уменьшение выраженности ГЛЖ, определяемой при электрокардиографическом исследовании по критериям Соколова–Лайона и Корнелла, в результате антигипертензивной терапии ассоциировано с уменьшением сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности независимо от степени снижения АД [14].

Ремоделирование и фиброз при фибрилляции предсердий

На моделях мышей со спонтанной АГ отмечалась повышенная склонность к индукции предсердной тахикардии, которая сопровождалась снижением тока Ca^{2+} по каналам L-типа и увеличением степени фиброза предсердий [15]. На моделях овец с длительным повышением АД, индуцированным пренатальным введением кортикостероидов, у 4- и 5-летних животных наблюдалось снижение скорости проведения, увеличение степени фиброза, сопровождающегося гипертрофией кардиомиоцитов, а также их миолизом, однако не отмечалось изменений в рефрактерности ткани [16].

Увеличение размеров ЛП, а также его фиброз считают одними из наиболее значимых факторов формирования субстрата для развития ФП. Фиброз предсердий обнаруживается в материале биопсии пациентов с ФП [17], а также пациентов с различными специфическими факторами, предрасполагающими к развитию ФП, такими как патология клапанов сердца [18], ревматическая болезнь сердца [19], дилатационная или гипертрофическая кардиомиопатия [20].

Однако вопрос о том, насколько значим фиброз предсердий как причинный фактор развития ФП у человека, остается открытым. У пациентов, перенесших открытую операцию на сердце, степень фиброза коррелирует с вероятностью развития послеоперационной ФП, а также с возможными рецидивами ФП [21]. Однако как степень фиброза предсердий, так и развитие ФП могут лишь отражать выраженность основной патологии сердца без непосредственной связи между ФП и степенью фиброза. Тем не менее, результаты экспериментальных и клинических исследований свидетельствуют о том, что предотвращение фиброза предсердий может замедлять формирование субстрата для ФП. На экспериментальных моделях свою эффективность в отношении структурного ремоделирования показали статины, ИАПФ, блокаторы рецепторов ангиотензина-I (АТ-I), а также глюкокортикостероиды [22–27]. В клинических исследованиях доказанной эффективностью обладали ИАПФ, блокаторы рецепторов АТ-I, статины, а также полиненасыщенные жирные кислоты. Современные европейские рекомендации по лечению ФП содержат рекомендации по использованию ИАПФ, блокаторов рецепторов АТ-I и статинов в качестве препаратов,

направленных на первичную и вторичную профилактику ФП [28].

Необходимо, однако, понимать, что, кроме антифибротического эффекта, данные препараты улучшают гемодинамические показатели, нормализуют давление в предсердиях, что также может в определенной степени снижать риск развития ФП.

Как уже говорилось, развитие фиброза предсердий в результате перегрузки давлением и/или объемом может быть опосредовано как ангиотензин-II-зависимым, так и ангиотензин-II-независимым механизмом. Недостаточность ЛЖ индуцирует повышение синтеза ангиотензина-II (АТ-II), действие которого на предсердия опосредуется через 2 типа рецепторов: стимуляция рецепторов АТ-II 1-го типа запускает процессы гипертрофии миокарда, накопления белков внеклеточного матрикса и фиброза; кроме этого, она может влиять на сократимость предсердий. Напротив, стимуляция рецепторов АТ-II 2-го типа ингибирует процесс пролиферации [29]. У пациентов с ФП определяется повышенная экспрессия ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) в предсердии, что приводит к прогрессированию АТ-II-зависимого фиброза [30].

Связывание АТ-II с рецепторами 1-го типа приводит к активации ряда тирозинкиназ (ERK-1, ERK-2, JAK2) и соответствующих транскрипционных факторов (Elk-1, c-fos, STAT-1, STAT-3) – важных сигнальных путей, лежащих в основе структурного ремоделирования сердца [23, 27].

Показано, что ИАПФ блокируют активацию РААС как в плазме, так и в стенке сосудов. Последние экспериментальные данные, а также результаты клинических исследований показали, что ИАПФ снижают пролиферацию гладких мышц сосудов, усиливают эндогенный фибринолиз, обладают способностью стабилизировать бляшки, а также уменьшают риск развития атеросклероза, опосредованного АТ-II, разрыва бляшек и окклюзии сосудов. Таким образом, независимо от степени снижения АД ИАПФ способны снижать риск ишемических сосудистых событий, включая инсульты [31].

Однако в экспериментальных исследованиях было показано, что ингибирование АПФ активирует альтернативный путь синтеза АТ-II, приводя к повышению активности химазы – сериновой протеазы, одного из компонентов внутриклеточной РААС. Синтез и накопление химазы в сердце происходит в тучных, мезенхимальных, а также эндотелиальных клетках, а химазозависимый синтез АТ-II локализуется преимущественно в интерстициальном пространстве [32]. В результате высвобождения химазы не только поддерживается уровень АТ-II, но также происходит образование ряда субстратов – эндотелина-1, про-ММП-9 и про-ММП-3, способствующих ремоделированию ткани и развитию воспаления [33]. Действительно, в ряде исследований было установлено, что несмотря на вре-

менное снижение уровня АТ-II при назначении ИАПФ, при их длительном применении концентрация АТ-II возвращается к прежнему значению. На животных моделях было показано, что комбинированное ингибирование АПФ и химазы более эффективно по сравнению с ингибированием только АПФ и способствует улучшению функции ЛЖ, уменьшению неблагоприятного ремоделирования сердца и улучшению выживаемости после ИМ [34]. Таким образом, ингибиторы химазы могут быть полезным дополнением к лечению ИАПФ. Также целесообразным представляется применение антагонистов рецепторов АТ 1-го типа.

Антагонисты рецепторов АТ-I и ИАПФ не являются антиаритмическими препаратами в традиционном понимании, однако Н. Nakashima et al. показали, что ингибирование эндогенного АТ-II (кандесартаном) препятствует укорочению эффективного рефрактерного периода предсердий и, таким образом, электрическому ремоделированию сердца, что указывает на возможные преимущества блокады АТ-II в лечении ФП [35].

Кардиопротективный эффект блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и возможные пути его реализации

Результаты клинических исследований нередко отличаются от данных экспериментальных исследований. Существует немало споров и сомнений относительно того, какая из двух групп препаратов — ИАПФ или антагонисты рецепторов ангиотензина (АРА) — наиболее полно и эффективно снижает риск сердечно-сосудистых, цереброваскулярных и реноваскулярных событий, а также относительно их эффективности по сравнению с традиционным антигипертензивным лечением. Так как доказано, что действие АТ-II ассоциировано с увеличением смертности, а ГЛЖ является независимым предиктором неблагоприятного долгосрочного исхода у пациентов с АГ и коронарной болезнью сердца, можно с большой степенью вероятности допустить, что селективная блокада рецепторов АТ-II 1-го типа более эффективна для предотвращения развития ГЛЖ и снижения сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности, чем терапия β -блокаторами.

В исследование LIFE [12] было включено 9193 пациента в возрасте 55–80 лет с эссенциальной АГ (АД 150–200/95–115 мм рт. ст.) и ГЛЖ, которые были рандомизированы на 2 группы и получали лозартан (Козаар, 50 мг/сут) или ателолол (50 мг/сут) в среднем в течение 4,8 года с возможностью титрования препаратов для достижения целевого АД < 140/90 мм рт. ст. в дальнейшем. В качестве первичной конечной точки рассматривали смертельный исход, ИМ или инсульт. Несмотря на одинаковое снижение АД (на 30,2/16,6 и 29,1/16,8 мм рт. ст. соответственно), у пациентов, получавших лозартан (Козаар), отмечалось выраженное снижение числа случаев инсульта — 5 % против 7 %

в группе больных, получавших ателолол (ОР — 0,87 [0,63;0,89]; 95 % ДИ), частота случаев ИМ и сердечно-сосудистая смертность значительно не различались между 2 группами. Таким образом, именно снижение частоты случаев инсульта оказывало влияние на суммарную конечную точку (летальный исход, ИМ, инсульт) — 11 % против 13 % соответственно ($p = 0,021$). Поскольку снижение уровня АД было практически одинаковым в 2 группах пациентов, была выдвинута гипотеза, что лозартан (Козаар) может обладать кардиопротективными свойствами и уменьшать риск инсульта независимо от степени снижения АД.

В ходе исследования было зарегистрировано 150 новых случаев ФП среди пациентов, получавших лозартан, и 221 среди пациентов, получавших ателолол (6,8 и 10,1 на 1000 пациенто-лет соответственно, $p < 0,001$). У больных, рандомизированных по лозартану, частота новых случаев ФП была на 33 % ниже независимо от других факторов риска, при этом частота ассоциированных с ФП последующих неблагоприятных сердечно-сосудистых событий была ниже на 40 %. Кроме этого, в исследовании отмечается, что у пациентов, получавших лозартан, в течение более длительного времени сохранялся синусовый ритм.

Следует, однако, отметить, что частота госпитализации в связи с СН у пациентов с ФП была ниже при лечении ателололом, что может объясняться более выраженным действием ателолола на снижение частоты сердечных сокращений и поддержание фракции выброса ЛЖ. Эти результаты соответствуют данным более ранних исследований, которые показали, что терапия ателололом оказывала более благоприятный эффект на пациентов с ФП в анамнезе: при этом отмечалось снижение риска суммарных конечных точек (сердечно-сосудистой смертности, инсульта и ИМ) на 42 %, а риска инсульта — на 45 % [36]. Данные исследования LIFE свидетельствуют о том, что длительно существующая ГЛЖ является важным предиктором возникновения ФП. Одним из возможных объяснений уменьшения частоты новых случаев ФП у пациентов с АГ и ГЛЖ может быть схожее влияние лозартана на регрессию как желудочковой, так и предсердной гипертрофии. При этом терапия лозартаном приводила к более выраженному снижению индекса массы ЛЖ по сравнению с исходной величиной, чем терапия ателололом [37].

В продолжении исследования LIFE было показано, что уменьшение выраженности ГЛЖ под воздействием лечения или ее отсутствие ассоциировано со снижением доли новых случаев СД у пациентов с АГ. В группе пациентов, принимавших лозартан, частота впервые выявленных случаев диабета также была ниже (относительное снижение риска впервые выявленного СД в группе лозартана составило 25 % по сравнению с группой ателолола, $p = 0,001$). В подгруппе пациентов с СД на фоне лечения лозартаном наблю-

далось снижение относительного риска первичной комбинированной конечной точки на 24 %. По сравнению с лечением атенололом при приеме лозартана отмечалось снижение сердечно-сосудистой смертности (на 37 %), риска инсульта (на 21 %) и ИМ (на 17 %); кроме этого, общая смертность сократилась на 39 %, а частота случаев СН — на 41 % (в общей популяции пациентов исследования LIFE различий между 2 группами относительно общей смертности и СН не отмечалось) [38].

В подисследовании LIFE также изучалось влияние лозартана на уровень альбуминурии. Доказано, что даже относительно низкий уровень альбуминурии является значимым фактором риска сердечно-сосудистых событий у пациентов с АГ и ГЛЖ. При применении лозартана в исследовании LIFE установлено более значительное уменьшение альбуминурии по сравнению с терапией атенололом при одинаковом снижении АД. По подсчетам, приблизительно 20 % благоприятных исходов при лечении лозартаном в исследовании LIFE объяснялось его влиянием на уровень альбуминурии [39].

Еще одним из возможных механизмов снижения сердечно-сосудистой смертности при ингибировании РААС является взаимодействие РААС и фибринолитической системы. АТ-II и альдостерон повышают уровень ингибитора активатора плазминогена-1, основного физиологического ингибитора фибринолиза. Кратковременное ингибирование РААС при помощи ИАПФ (рамиприла) или АРА (лозартана) приводит к одинаковому снижению уровня ингибитора активатора плазминогена-1, однако длительный эффект более выражен при применении ИАПФ [40].

Следует, однако, отметить, что в исследовании LIFE лишь около 10 % пациентов находились на монотерапии лозартаном или атенололом к концу исследования; среднее систолическое давление в группе пациентов, получавших лозартан, было приблизительно на 1,1 мм рт. ст. ниже в общей популяции пациентов и на 2 мм рт. ст. ниже среди пациентов с СД, с чем может быть также связана часть более благоприятных исходов. Кроме этого, в некоторых исследованиях было показано, что β-блокаторы и другие антигипертензивные препараты одинаково эффективно снижают риск основных сердечно-сосудистых событий у более молодых пациентов, однако не оказывают аналогичного эффекта на более пожилых пациентов, среди которых особенно отмечается дополнительный риск инсульта. Таким образом, β-блокаторы не рекомендуются в качестве первой линии терапии для предотвращения инсульта у пациентов с АГ при отсутствии других показаний для их назначения [41]. В то же время у пациентов различных возрастных групп, принимавших АРА (кандесартан), в исследовании CHARM снижение относительного риска сердечно-сосудистой смерти и госпитализаций в связи с возникновением ФП (около

15 % в общей популяции) было примерно одинаковым и не зависело от возраста [42].

В ряде клинических исследований, например CAPPP, ингибиторы РААС не доказали преимуществ относительно предупреждения сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности перед традиционными антигипертензивными препаратами (диуретиками, β-блокаторами) [43]. Противоречивость результатов исследований CAPPP и LIFE может объясняться тем, что в исследовании LIFE были включены больные с АГ и ГЛЖ, тогда как в исследовании CAPPP принимали участие все пациенты, страдающие АГ, независимо от наличия ГЛЖ.

Аналогичные результаты были получены в ходе исследования ALLHAT, сравнивающего эффективность терапии кальциевыми блокаторами (амлодипином), диуретиками (хлорталидоном) и ИАПФ (лизиноприлом) [44]. В отличие от других крупных исследований (например, HOPE), которые показали более высокую эффективность ИАПФ (относительный риск сердечно-сосудистой смерти, ИМ и инсульта был на 22 % ниже в группе пациентов, получавших рамиприл, по сравнению с плацебо), согласно данным CAPPP и ALLHAT на исход сердечно-сосудистых заболеваний влияла именно степень снижения АД, а не использовавшийся с этой целью конкретный препарат.

Данные исследований, сравнивающих относительную эффективность антагонистов рецепторов АТ-II и ИАПФ для снижения сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности у пациентов с СН, неубедительны. Согласно результатам исследования ELITE II лечение пациентов с СН лозартаном (50 мг/сут) не превосходило по эффективности аналогичного лечения каптоприлом (50 мг 3 раза в день), однако переносилось пациентами значительно лучше в связи с наличием у ИАПФ ряда побочных эффектов.

Учитывая данные экспериментальных исследований, можно было бы предполагать, что комбинированный подход к блокаде РААС при помощи ИАПФ и АРА может способствовать более полному ее ингибированию за счет предотвращения распада брадикинина и специфической блокады рецепторов АТ 1-го типа по сравнению с монотерапией одним из этих препаратов. Однако комбинированная терапия может оказаться менее эффективной, чем блокада рецепторов АТ 1-го типа, в результате снижения стимуляции рецепторов АТ 2-го типа, опосредующих благоприятное действие АТ-II.

В исследовании Val-HeFT было показано, что назначение АРА (валсартана) дополнительно к терапии ИАПФ не оказывает влияния на выживаемость пациентов, однако значительно снижает частоту госпитализаций, т. е. снижает частоту комбинированных конечных точек — общей смертности и заболеваемости. Важно отметить, что монотерапия валсартаном значительно улучшала выживаемость пациентов

и снижала частоту госпитализаций в группе больных, не принимавших до этого ИАПФ.

Кардиопротективный эффект блокаторов РААС также изучался в исследовании ONTARGET, которое показало, что АРА и ИАПФ сопоставимы по своей клинической эффективности, а комбинация препаратов (телмисартана и рамиприла) не приводит к дополнительному снижению сердечно-сосудистых исходов по сравнению с монотерапией телмисартаном [45]. Риск возникновения ФП в группе пациентов, рандомизированных по телмисартану, составлял 6,9 % и соответствовал риску в группе, получавшей рамиприл (6,5 %) (ОР – 0,97[0,86;1,09]; 95 % ДИ), а также не отличался при комбинации 2 групп препаратов.

Метаанализ 11 рандомизированных контролируемых исследований показал, что ИАПФ и АРА одинаково эффективны для предупреждения развития ФП [46]. Данный эффект более выражен среди пациентов с систолической дисфункцией ЛЖ и клинически выраженной СН. Среди пациентов с АГ снижение риска ФП было выражено лишь в 1 исследовании, которое изучало пациентов с длительно существующей ГЛЖ. В исследованиях, включавших пациентов с АГ, не было выявлено значительного снижения риска ФП при применении ИАПФ или АРА, что может быть связано с менее выраженными гемодинамическими нарушениями у данных пациентов по сравнению с пациентами с СН и систолической дисфункцией ЛЖ или же быть следствием наличия альтернативной антигипертензивной терапии в контрольных группах этих исследований, которая также могла влиять на снижение риска ФП.

В метаанализе 23 рандомизированных контролируемых исследований, включавшем в себя 87 048 пациентов, было показано, что ингибирование РААС снижает относительный риск ФП на 33 % ($p < 0,00001$). Относительно первичной профилактики ингибирование РААС было особенно эффективно у пациентов с СН, АГ, ГЛЖ, но не у постинфарктных больных. Присоединение ингибиторов РААС к антиаритмическим препаратам с целью вторичной профилактики также было эффективным [46].

Заключение

Механизмы, лежащие в основе развития и поддержания ФП, различны; в основе структурных и функциональных изменений в предсердиях, которые способствуют развитию ФП, могут лежать процессы фиброза предсердий, ремоделирования ионных каналов, воспаления, апоптоза, нарушения межклеточных взаимодействий, гипертрофии клеток. В ходе клинических исследований было показано, что ИАПФ и антагонисты рецепторов АТ-II снижают вероятность возникновения ФП, а также ее рецидивов у пациентов высокого риска (сопутствующая СН, АГ с ГЛЖ). Эффективность ИАПФ и АРА более выражена у пациентов с систолической дисфункцией ЛЖ и не влияет на частоту развития ФП у пациентов с нормальной функцией ЛЖ. Таким образом, целесообразность применения блокаторов РААС у пациентов, страдающих АГ, не вызывает сомнений, однако необходимо развитие индивидуализированного подхода к лечению и выделение групп пациентов высокого риска развития и персистирования ФП.

ЛИТЕРАТУРА

1. Benjamin E.J., Wolf P.A., D'Agostino R.B. et al. Impact of Atrial Fibrillation on the Risk of Death: The Framingham Heart Study. *Circulation* 1998;98(10):946–52.
2. Go A.S., Hylek E.M., Phillips K.A. et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA* 2001;285(18):2370–5.
3. Benjamin E.J., Levy D., Vaziri S.M. et al. Independent Risk Factors for Atrial Fibrillation in a Population-Based Cohort. The Framingham Heart Study. *JAMA* 1994;271(11):840–4.
4. D'Agostino R.B.Sr., Vasan R.S., Pencina M.J. et al. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2008;117(6):743–53.
5. Kannel W.B., Abbott R.D., Savage D.D., McNamara P.M. Epidemiologic features of chronic atrial fibrillation: the Framingham study. *N Engl J Med* 1982;306(17):1018–22.
6. Bosch J., Yusuf S., Pogue J. et al. HOPE Investigators. Heart outcomes prevention evaluation. Use of ramipril in preventing stroke: double blind randomised trial. *BMJ* 2002;324(7339):699–702.
7. Psaty B.M., Manolio T.A., Kuller L.H. et al. Incidence of and risk factors for atrial fibrillation in older adults. *Circulation* 1997;96(7):2455–61.
8. Verdecchia P., Reboldi G., Gattobigio R. et al. Atrial fibrillation in hypertension: predictors and outcome. *Hypertension* 2003;41(2):218–23.
9. Hanna N., Cardin S., Leung T.K., Nattel S. Differences in atrial versus ventricular remodeling in dogs with ventricular tachypacing-induced congestive heart failure. *Cardiovasc Res* 2004;63(2):236–44.
10. Li D., Fareh S., Leung T.K., Nattel S. Promotion of atrial fibrillation by heart failure in dogs: atrial remodeling of a different sort. *Circulation* 1999;100(1):87–95.
11. Frohlich E.D., Tarazi R.C., Dustan H.P. Clinical-physiological correlations in the development of hypertensive heart disease. *Circulation* 1971;44(3):446–55.
12. Gerds E., Oikarinen L., Palmieri V. et al.; Losartan Intervention For Endpoint Reduction in Hypertension (LIFE) Study. Correlates of left atrial size in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy: the Losartan Intervention For Endpoint Reduction in Hypertension (LIFE) Study. *Hypertension* 2002;39(3):739–43.
13. Pearson A.C., Gudipati C., Nagelhout D. et al. Echocardiographic evaluation of cardiac structure and function in elderly subjects with isolated systolic hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1991;17(2):422–30.
14. Okin P.M., Devereux R.B., Jern S. et al.; LIFE Study Investigators. Regression of

- electrocardiographic left ventricular hypertrophy during antihypertensive treatment and the prediction of major cardiovascular events. *JAMA* 2004;292(19):2343-9.
15. Choisy S.C., Arberry L.A., Hancox J.C., James A.F. Increased susceptibility to atrial tachyarrhythmia in spontaneously hypertensive rat hearts. *Hypertension* 2007;49(3):498-505.
16. Kistler P.M., Sanders P., Dodic M. et al. Atrial electrical and structural abnormalities in an ovine model of chronic blood pressure elevation after prenatal corticosteroid exposure: implications for development of atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2006;27(24):3045-56.
17. Kostin S., Klein G., Szalay Z. et al. Structural correlate of atrial fibrillation in human patients. *Cardiovasc Res* 2002;54(2):361-79.
18. Anné W., Willems R., Roskams T. et al. Matrix metalloproteinases and atrial remodeling in patients with mitral valve disease and atrial fibrillation. *Cardiovasc Res* 2005;67(4):655-66.
19. Luo M.H., Li Y.S., Yang K.P. Fibrosis of collagen I and remodeling of connexin 43 in atrial myocardium of patients with atrial fibrillation. *Cardiology* 2006;107(4):248-53.
20. Ohtani K., Yutani C., Nagata S. et al. High prevalence of atrial fibrosis in patients with dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1995;25(5):1162-9.
21. Saito T., Tamura K., Uchida D. et al. Histopathological features of the resected left atrial appendage as predictors of recurrence after surgery for atrial fibrillation in valvular heart disease. *Circ J* 2007;71(1):70-8.
22. Kumagai K., Nakashima H., Urata H. et al. Effects of angiotensin II type 1 receptor antagonist on electrical and structural remodeling in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2003;41(12):2197-204.
23. Li D., Shinagawa K., Pang L. et al. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibition on the development of the atrial fibrillation substrate in dogs with ventricular tachypacing-induced congestive heart failure. *Circulation* 2001;104(21):2608-14.
24. Sakabe M., Fujiki A., Nishida K. et al. Enalapril prevents perpetuation of atrial fibrillation by suppressing atrial fibrosis and overexpression of connexin43 in a canine model of atrial pacing-induced left ventricular dysfunction. *J Cardiovasc Pharmacol* 2004;43(6):851-9.
25. Sakabe M., Shiroshita-Takeshita A., Maguy A. et al. Omega-3 polyunsaturated fatty acids prevent atrial fibrillation associated with heart failure but not atrial tachycardia remodeling. *Circulation* 2007;116(19):2101-09.
26. Shiroshita-Takeshita A., Brundel B.J., Burstein B. et al. Effects of simvastatin on the development of the atrial fibrillation substrate in dogs with congestive heart failure. *Cardiovasc Res* 2007;74(1):75-84.
27. Tsai C.T., Lai L.P., Kuo K.T. et al. Angiotensin II activates signal transducer and activators of transcription 3 via Rac1 in atrial myocytes and fibroblasts: implication for the therapeutic effect of statin in atrial structural remodeling. *Circulation* 2008;117(3):344-55.
28. European Heart Rhythm Association; European Association for Cardio-Thoracic Surgery, Camm A.J., Kirchhof P., Lip G.Y. et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: The Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2010;31(19):2369-429.
29. Goette A., Arndt M., Röcken C. et al. Regulation of angiotensin II receptor subtypes during atrial fibrillation in humans. *Circulation* 2000;101(23):2678-81.
30. Goette A., Staack T., Röcken C. et al. Increased expression of extracellular signal-regulated kinase and angiotensin-converting enzyme in human atria during atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2000;35(6):1669-77.
31. Lonn E.M., Yusuf S., Jha P. et al. Emerging role of angiotensin-converting enzyme inhibitors in cardiac and vascular protection. *Circulation* 1994;90(4):2056-69.
32. Urata H., Boehm K.D., Philip A. et al. Cellular localization and regional distribution of an angiotensin II-forming chymase in the heart. *J Clin Invest* 1993;91(4):1269-81.
33. Wei C.C., Hase N., Inoue Y. et al. Mast cell chymase limits the cardiac efficacy of Ang I-converting enzyme inhibitor. *J Clin Invest* 2010;120(4):1229-39.
34. Nakashima H., Kumagai K., Urata H. et al. Angiotensin II antagonist prevents electrical remodeling in atrial fibrillation. *Circulation* 2000;101(22):2612-7.
35. Wachtell K., Hornestam B., Lehto M. et al. Cardiovascular morbidity and mortality in hypertensive patients with a history of atrial fibrillation: the Losartan Intervention for End Point Reduction in Hypertension (LIFE) study. *J Am Coll Cardiol* 2005;45(5):705-11.
36. Devereux R.B., Dahlöf B., Gerds E. et al. Regression of Hypertensive Left Ventricular Hypertrophy by Losartan Compared With Atenolol The Losartan Intervention for Endpoint Reduction in Hypertension (LIFE) Trial. *Circulation* 2004;110(11):1456-62.
37. Ibsen H., Lindholm L.H., Pedersen O.L. et al. The effect of losartan versus atenolol on cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes mellitus in the LIFE-study (in Danish). *Ugeskr Laeger* 2003;165(5):459-62.
38. Ibsen H., Wachtell K., Olsen M.H.; LIFE Substudy. Does albuminuria predict cardiovascular outcome on treatment with losartan versus atenolol in hypertension and left ventricular hypertrophy? A LIFE Substudy. *J Hypertens* 2004;22(9):1805-11.
39. Brown N.J., Kumar S., Painter C.A., Vaughan D.E. ACE Inhibition Versus Angiotensin Type 1 Receptor Antagonism: Differential Effects on PAI-1 Over Time. *Hypertension* 2002;40(6):859-65.
40. Khan N., McAlister F.A. Re-examining the efficacy of β -blockers for the treatment of hypertension: a meta-analysis. *CMAJ* 2006;174(12):1737-42.
41. Cohen-Solal A., McMurray J.J., Swedberg K. et al.; CHARM Investigators. Benefits and safety of candesartan treatment in heart failure are independent of age: insights from the Candesartan in Heart failure--Assessment of Reduction in Mortality and morbidity programme. *Eur Heart J* 2008;29(24):3022-8.
42. Hansson L., Lindholm L.H., Niskanen L. et al. Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Captopril Prevention Project (CAPPP) randomised trial. *Lancet* 1999;353(9153):611-6.
43. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002;288(23):2981-97.
44. ONTARGET Investigators, Yusuf S., Teo K.K., Pogue J. et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008;358(15):1547-59.
45. Healey J.S., Baranchuk A., Crystal E. et al. Prevention of atrial fibrillation with angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2005;45(11):1832-9.
46. Schneider M.P., Hua T.A., Bohm M. et al. Prevention of atrial fibrillation by Renin-Angiotensin system inhibition a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2010;55(21):2299-307.