

# Фибрилляция предсердий у больных артериальной гипертензией

**Е.И. Баранова**

ГОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова Росздрава», Санкт-Петербург, Россия

Баранова Е.И. — доктор медицинских наук, профессор кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии с клиникой им. Г.Ф. Ланга ГОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова Росздрава».

**Контактная информация:** ГОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова Росздрава», ул. Льва Толстого, д. 6/8, Санкт-Петербург, Россия, 197022. Тел.: 8 (812) 234-90-82. E-mail: eibaranova@yahoo.com (Баранова Елена Ивановна).

## Резюме

Обзор литературы посвящен фибрилляции предсердий у больных артериальной гипертензией. Рассмотрены патологические механизмы (гемодинамические, структурные и электрофизиологические) формирования фибрилляции предсердий при артериальной гипертензии и роль ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в патогенезе аритмии. В нем освещены проблемы первичной и вторичной профилактики фибрилляции предсердий с помощью антигипертензивной терапии, в том числе при использовании ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, блокаторов рецепторов ангиотензина II 1-го типа и других антигипертензивных средств. В обзоре приведены современные представления о проведении профилактики тромбоэмболий у больных фибрилляцией предсердий с артериальной гипертензией.

**Ключевые слова:** фибрилляция предсердий, артериальная гипертензия, антигипертензивная терапия.

## Atrial fibrillation and arterial hypertension

**E.I. Baranova**

Pavlov St Petersburg State Medical University, St Petersburg, Russia

**Corresponding author:** Pavlov St Petersburg State Medical University, 6/8 L. Tolstoy st., St Petersburg, Russia, 197022. Phone: 8 (812) 234-90-82. E-mail: eibaranova@yahoo.com (Elena I. Baranova, MD, PhD, Professor at the Department of Faculty Therapy with the Endocrinology Course and Inpatient Department named after G.F. Lang at Pavlov St Petersburg State Medical University).

## Abstract

Review deals with atrial fibrillation and arterial hypertension. Possible pathological mechanisms of atrial fibrillation due to hypertension include haemodynamic effects, structural and electrophysiological heart remodeling partly connected with activation of renin-angiotensin-aldosterone system. Problems of primary and secondary prevention of atrial fibrillation in hypertensive patients are discussed, particularly the role of antihypertensive treatment including angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers. Risk stratification for stroke and thromboembolism and anticoagulation therapy are discussed.

**Key words:** atrial fibrillation, arterial hypertension, antihypertensive therapy.

*Статья поступила в редакцию: 04.08.11. и принята к печати: 10.08.11.*

### Артериальная гипертензия — важнейший фактор риска фибрилляции предсердий

Фибрилляция предсердий (ФП) — наиболее часто встречающаяся устойчивая аритмия сердца, нередко приводящая к серьезным последствиям и являющаяся причиной преждевременной смерти больных с этой патологией. Распространенность ФП достигает 1–2 % в популяции и, по данным Американской коллегии кардиологов, ФП наблюдается у 2,6 миллионов жителей США [1]. По мнению А.Д. Сэмма (2010), в настоящее время наблюдается эпидемия ФП [2]. Высказывается обоснованное предположение, что в ближайшие годы число пациентов с этой аритмией удвоится [3]. Наличие ФП, не обусловленной патологией клапанов сердца,

увеличивает риск развития инсульта в 5 раз [4]. Доказано, что риск инсульта у больных с пароксизмальной формой ФП не ниже, чем при персистирующей форме [5]. В исследованиях RACE и AFFIRM установлено, что сочетание ФП с артериальной гипертензией (АГ) резко увеличивает риск тромбоэмболических осложнений, в том числе инсульта, несмотря на терапию антикоагулянтами [6, 7]. Второе нежелательное последствие ФП — развитие и прогрессирование сердечной недостаточности. Эти осложнения увеличивают смертность пациентов с ФП. Кроме того, частые эпизоды ФП при пароксизмальной или персистирующей форме заболевания являются причиной госпитализаций больных и ухудшают качество их жизни [8].

ФП значительно чаще встречается у пациентов с органической патологией сердца и у лиц старшего возраста [3, 9]. После 50 лет с каждым последующим десятилетием жизни ФП встречается в 2 раза чаще, достигая 10 % в популяции лиц старше 80 лет [10]. К наиболее значимым факторам риска развития ФП, кроме возраста, относятся: мужской пол, АГ, сердечная недостаточность, клапанные пороки сердца (особенно пороки митрального клапана), ишемическая болезнь сердца (ИБС), тиреотоксикоз, сахарный диабет, ожирение, патология легких, злоупотребление алкоголем, курение [1, 9, 10]. В последнее время установлены новые причины развития ФП: синдром обструктивного апноэ/гипопноэ во время сна, воспаление и влияние наследственной предрасположенности [11, 12].

В настоящее время артериальная гипертензия рассматривается как определяющий, независимый, потенциально обратимый фактор риска развития ФП [10, 13]. Роль АГ в развитии ФП подтверждена в нескольких крупных клинических исследованиях: STOP-2, CAPPP, LIFE [14–16]. Кроме того, у больных моложе 60 лет без клинических и эхокардиографических признаков сердечно-сосудистых заболеваний, то есть у пациентов с «изолированной фибрилляцией предсердий» следует тщательно исключить АГ. Нередко у таких больных при детальном обследовании, включая 24-часовое мониторирование артериального давления (АД), можно диагностировать АГ. Кроме того, у этих больных АГ может маскироваться применением бета-адреноблокаторов или блокаторов медленных кальциевых каналов (БМКК), используемых в качестве антиаритмических препаратов, но одновременно и снижающих повышенный уровень АД [12]. Следует принимать во внимание еще одно обстоятельство — у пациентов с ФП и АГ следует исключать первичный альдостеронизм. ФП при первичном альдостеронизме встречается в 12,1 раза чаще, чем при эссенциальной АГ [17].

Относительный риск развития ФП при АГ составляет 1,4–2,1 и не столь высок, как при хронической сердечной недостаточности или пороках сердца — 6,1–17,5 и 2,2–8,3 соответственно [18]. Вместе с тем большая распространенность АГ в сравнении с приобретенными пороками сердца и с синдромом хронической сердечной недостаточности делают АГ важнейшей причиной ФП.

#### **Механизмы развития фибрилляции предсердий при артериальной гипертензии**

Понимание механизмов развития и поддержания ФП при АГ может способствовать эффективной профилактике и терапии, направленной на контроль ритма. АГ вызывает гемодинамические изменения, структурное и электрофизиологическое ремоделирование миокарда.

##### *Гемодинамические изменения*

Фремингемское исследование доказало, что повышение систолического АД ассоциируется с ФП. Увеличение пульсового АД также является значимым фактором риска развития ФП [19]. У больных с пароксизмальной формой ФП ультразвуковое исследование, проведенное на фоне синусового ритма, показало следующее: скорость

трансмитрального кровотока и показатели тканевой доплерографии, характеризующие скорость потока крови через митральное кольцо в момент сокращения левого предсердия, снижены [20]. Этот феномен отражает сниженную сократительную функцию левого предсердия [21]. Одним из факторов, способствующих дилатации левого предсердия при АГ, является развитие гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ). В соответствии с законом Франка-Старлинга сократительная функция предсердий при их умеренном расширении возрастает. Однако чрезмерное увеличение левого предсердия приводит к дисфункции [22].

##### *Структурное ремоделирование*

Ремоделирование сердца, возникающее при АГ, является причиной развития ФП. Особое значение для развития ФП принадлежит структурным изменениям предсердий [23]. Закономерное следствие АГ — формирование ГЛЖ, что приводит к увеличению ригидности левого желудочка и ухудшению его диастолического расслабления. Вследствие этого возникает повышение давления в левом предсердии и его дилатация, что было показано во Фремингемском исследовании [24]. В рамках этого исследования также установлено, что увеличение толщины стенки левого желудочка на 4 мм повышает риск ФП на 28 %, а увеличение диаметра левого предсердия на 5 мм повышает риск ФП на 39 % [10]. Доказано, что для развития ФП имеет значение не только диаметр левого предсердия, но и его объем, что особенно важно учитывать при асимметричном ремоделировании предсердия [25]. Установлено, что у пациентов с ФП объем левого предсердия увеличен [20, 26] и этот показатель является значимым предиктором сердечно-сосудистых осложнений, в том числе эпизодов рецидивов ФП [27].

Структурное ремоделирование включает в себя изменение числа и размеров кардиомиоцитов, гипертрофию, воспаление, развитие жировой дегенерации, накопление внеклеточного матрикса и формирование фиброза. Фиброз — одна из главных составляющих структурного (и функционального) ремоделирования предсердий при ФП. Фиброз является следствием исхода процессов репарации и реактивного ответа на воспаление, напряжение, повторяющийся оксидативный стресс, а также может возникать как следствие старения и апоптоза [28]. Фиброз миокарда приводит к замене предсердных кардиомиоцитов соединительной тканью, потере миофибрилл, накоплению гликогена, разрушению межклеточных соединений. Все это также способствует формированию дилатации предсердий [29]. F. Gaita и A. Blandino в 2011 году показали, что фиброз левого предсердия, диагностированный с помощью магнитно-резонансной томографии, ассоциируется с риском развития инсульта у больных ФП [30]. Увеличение размеров левого предсердия, ассоциированное с его структурным ремоделированием, играет решающую роль в возникновении и поддержании ФП [31].

##### *Электрофизиологическое ремоделирование*

Структурное ремоделирование предсердий приводит к формированию электрического ремоделирования вследствие того, что участки гипертрофии, апоптоза,

некроза и фиброза в миокарде левого предсердия являются причиной замедления проведения электрического импульса по предсердиям. Структурные изменения создают множественные участки re-entry, и формируется ФП. Растяжение предсердий и повышение давления в предсердиях также относится к патофизиологическим изменениям, вызывающим укорочение эффективного рефрактерного периода и увеличение времени проведения импульса по предсердиям [10].

Кроме того, при пароксизмах ФП возникает индуцированная тахикардией перегрузка миоцитов предсердий кальцием, что приводит к уменьшению эффективного рефрактерного периода предсердий. Этот феномен является компенсаторным механизмом при перегрузке клеток кальцием за счет уменьшения продолжительности волны возбуждения, что, в свою очередь, способствует множественным re-entry. При ФП активация поперечнополосатой мускулатуры предсердий приводит к повышению уровня кальция в клетках кардиомиоцитов и генерирует ток кальция, который обеспечивает задержку триггерной активности. Повышение дисперсии рефрактерности и потеря или изменение частотной адаптации рефрактерного периода — составляющие электрического ремоделирования [29]. Быстрое электрофизиологическое ремоделирование, развивающееся в течение секунд и минут на фоне ФП, включает в себя модуляцию  $I_{Ca}$  и  $I_{To}$  ионных каналов, внутриклеточного кальция, фосфорилирования и окислительного состояния.

Следует подчеркнуть, что суправентрикулярная тахикардия, существующая длительное время, также вызывает электрические и структурные изменения сердца, которые носят название «кардиомиопатия, индуцированная тахикардией» [32]. Медленное электрическое ремоделирование, формирующееся в течение дней и недель, характеризуется изменением адаптации подгрупп ионных каналов в мембране миоцита [29, 33]. Эта кардиомиопатия может способствовать повторному возникновению эпизодов аритмии, формированию стойких нарушений ритма, а также развитию хронической сердечной недостаточности [32].

#### **Роль ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в развитии фибрилляции предсердий**

Активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) играет важнейшую роль, наряду с гиперактивацией симпатической нервной системы, в развитии ремоделирования сердца при АГ [34]. Кроме этих ключевых механизмов, в формировании ФП принимают участие и такие факторы, как воспаление, окислительный стресс и перегрузка клеток миокарда  $Ca^{2+}$  [8]. В реализации эффектов некоторых из этих механизмов также участвует РААС.

Ангиотензин II — один из ключевых факторов, влияющих на прогрессирование ГЛЖ. При этом имеет значение не только активность циркулирующего ангиотензина II, но и тканевого, синтезируемого кардиомиоцитами [35]. Ангиотензин II активирует ростовые факторы, в том числе трансформирующий ростовой фактор бета 1 (TGF- $\beta_1$ ) [34]. Кроме того, ангиотензин II повышает

давление и напряжение в левом предсердии [36], при этом скорость проведения импульса по предсердиям снижается [37]. В свою очередь, дилатация предсердий, возникающая на фоне ГЛЖ, также приводит к активации тканевой ренин-ангиотензиновой системы (РАС) и повышению синтеза ангиотензина II [38].

Тканевой ангиотензин II, наряду с альдостероном, является мощным стимулятором фиброза миокарда, в том числе предсердий. Эти изменения структуры миокарда возникают вследствие снижения активности коллагеназы и активации внеклеточной сигнал-регулирующей и митоген-активированной протеинкиназы [36]. Экспериментальные исследования показали, что ангиотензин II и минералкортикоидная активность усиливают фиброз миокарда, благодаря окислительному стрессу [39, 40]. Окислительный стресс активирует, в свою очередь, фермент сигнал-регулирующую киназу апоптоза 1 (ASK1), что стимулирует развитие фиброза [41]. Следовательно, ангиотензин II, наряду с прямым эффектом, оказывает опосредованное действие на сердечную мышцу, индуцируя апоптоз, окислительный стресс, активируя ростовые факторы, что стимулирует фиброз [34].

В экспериментальных исследованиях показано, что ангиотензин II участвует в формировании гипертонического сердца посредством стимуляции локального воспаления и периваскулярного фиброза. Ангиотензин II, действуя на рецепторы 1-го типа ангиотензина II, вызывает инфильтрацию макрофагами периваскулярного пространства. Макрофаги выделяют цитокины и факторы роста, в том числе трансформирующий фактор роста-бета (TGF- $\beta$ ), которые провоцируют воспаление и фиброз [42]. TGF- $\beta$  стимулирует продукцию протеинов внеклеточного матрикса фибробластами. Полагают, что процессы фиброобразования, индуцируемые TGF- $\beta$ /Smad3, играют существенную роль в ремоделировании миокарда [43].

Развитие ФП на фоне гиперактивности РААС может быть обусловлено также тем, что плотность рецепторов ангиотензина II в предсердиях больше, чем в желудочках [44]. Стимуляция рецепторов 1-го типа ангиотензина II запускает процесс фосфорилирования, что, в свою очередь, активирует семейство митоген-активных протеинкиназ (МАП), вызывающих гипертрофию кардиомиоцитов, пролиферацию фибробластов, накопление коллагена и апоптоз, способствуя развитию структурного ремоделирования предсердий.

Альдостерон также вызывает выраженные изменения миокарда, не связанные с повышением АД. Гиперальдостеронизм индуцирует фиброз миокарда [45]. В кардиомиоцитах и в эндотелиоцитах миокарда обнаружены минералкортикоидные рецепторы [46]. Избыточная стимуляция этих рецепторов на фоне альдостеронизма вызывает развитие фиброза, нарушение проводимости в миокарде предсердий и ФП [47]. Кроме того, гипокалиемия, обусловленная альдостеронизмом и усугубляемая длительной терапией тиазидовыми диуретиками у больных АГ, также может способствовать развитию аритмий [48]. У больных АГ с высоким уровнем альдостерона нередко наблюдается перегрузка сердца

объемом, что подтверждается повышением конечного диастолического объема левого желудочка [49].

Установлено, что РААС влияет и на электрофизиологические свойства миокарда предсердий. Это объясняется тем, что рецепторы к ангиотензину II 1-го типа в мембране клеток располагаются рядом с калиевыми каналами, и ангиотензин II блокирует выходящий калиевый ток [50]. Одним из косвенных доказательств того факта, что РААС принимает участие в ремоделировании предсердий и развитии ФП, служит тот факт, что у больных с постоянной формой ФП существует выраженная экспрессия ангиотензинпревращающего фермента и рецепторов к ангиотензину II 1-го типа [44, 51].

### Стратегия лечения больных артериальной гипертензией «Вверх по течению»

Восстановления синусового ритма можно достичь у многих больных ФП, но терапевтические и хирургические методы лечения часто неэффективны либо дают кратковременный эффект. В настоящее время, несмотря на появление новых антиаритмических препаратов (дронедарон, вернакалант, тедисамил и другие), лечение больных с пароксизмальной и персистирующей формами ФП нельзя считать успешным [52]. В течение года после эпизода ФП на фоне антиаритмической терапии более чем у 50 % пациентов наблюдаются рецидивы аритмии [53]. Исходя из этого, большой интерес вызывает предупреждение развития и рецидивирования ФП у больных высокого риска, то есть у пациентов, страдающих заболеваниями, нередко приводящими к развитию этой аритмии. Эта стратегия ведения больных, предложенная Европейским обществом кардиологов (2010), получила название «Upstream therapy» или терапия «Вверх по течению», основу которой составляет первичная и вторичная профилактика ФП. Главное направление «Upstream therapy» — эффективное лечение основного заболевания и его осложнений, вызывающих развитие ФП [54].

В последние годы появились доказательства наличия антиаритмических эффектов у лекарственных средств, которые не относятся к антиаритмическим препаратам. Препараты, предупреждающие развитие и прогрессирование ремоделирования миокарда, оказывающие противовоспалительное и антиоксидантное действие, могут теоретически предупреждать развитие ФП [55]. Стратегия «Вверх по течению» включает различные средства, в том числе антигипертензивные препараты: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), антагонисты рецепторов ангиотензина II (АРА), антагонисты рецепторов альдостерона, а также статины,  $\omega$ -3 полиненасыщенные жирные кислоты и другие [54, 56, 57].

Поскольку ангиотензин II — важнейший триггер ремоделирования левого предсердия, возникло предположение, что препараты, блокирующие РААС, в том числе ИАПФ, АРА, антагонисты рецепторов альдостерона и прямые блокаторы ренина могут предупреждать развитие и стабилизацию ФП у больных АГ [58].

### Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и антагонисты ангиотензина II 1-го типа

#### Первичная профилактика ФП

До настоящего времени отсутствуют проспективные клинические исследования, в которых была бы изучена частота развития ФП как первичной конечной точки у больных АГ, получающих терапию препаратами, блокирующими РААС. Опубликовано несколько вторичных анализов больших рандомизированных клинических исследований. Результаты этих мета-анализов не лишены недостатков, так как в процессе проведения исследований не было запланировано специальных обследований по диагностике ФП и дизайн исследований различался. Электрокардиография (ЭКГ), выполненная в определенные сроки исследования, не позволяет выявлять все пароксизмы ФП. Однако проведенные сравнения групп различного лечения (с применением препаратов, блокирующих РААС, и без таковых) вполне правомочны, так как в обеих сравниваемых группах применялась ЭКГ в определенные сроки наблюдения. В настоящее время проводятся клинические исследования, в которых используется метод мониторинга ЭКГ и дистанционной передачи информации с применением телефонной связи, что позволит выявлять случаи бессимптомных эпизодов ФП.

Данные опубликованных клинических исследований о влиянии ИАПФ и АРА на развитие ФП у больных АГ противоречивы. Большинство мета-анализов демонстрирует тенденцию к положительному эффекту ИАПФ и АРА по первичной профилактике ФП у больных АГ, но лишь один мета-анализ показал статистически значимое снижение на 25 % относительного риска ФП [59]. Положительный эффект в значительной степени связан со снижением риска развития пароксизмов ФП на 33 % в исследовании LIFE на фоне терапии лозартаном у больных АГ с ГЛЖ [60]. Кроме того, в исследовании VALUE [61] и в двух ретроспективных анализах баз данных, выполненных в США и в Великобритании, также продемонстрирована возможность с помощью ИАПФ и АРА отсрочить наступление ФП у больных АГ [54].

В мета-анализе, проведенном в 2010 году M.P. Schneider с соавторами, оценено влияние блокады РААС на предупреждение ФП. Цель этого исследования — выявить категории больных, у которых применение блокаторов РААС наиболее эффективно [62]. В мета-анализе суммированы данные 23 рандомизированных исследований, из них 6 проведено у больных АГ: CAPPP, STOP-2, LIFE, HOPE, VALUE, TRANSCENT [14, 15, 60, 61, 63, 64]. Из 6 исследований в пяти частота развития ФП была вторичной конечной точкой, лишь в исследовании HOPE возникновение ФП было оценено ретроспективно при проведении post-hoc анализа. Кроме этого, 2 исследования, включенные в мета-анализ, проведены у больных, перенесших инфаркт миокарда, 3 исследования — у пациентов с сердечной недостаточностью, 8 исследований — у больных ФП после кардиоверсии, и 4 исследования оценивали вторичную фармакологическую профилактику пароксизмальной ФП. Всего в мета-анализ было включено 87 048 больных [62].

Результаты мета-анализа по первичной профилактике ФП следующие: лечение блокаторами РААС достоверно не влияет на риск развития ФП по сравнению с плацебо или с другими лекарственными препаратами, такими как БКК дигидропиридинового ряда, диуретиками и бета-адреноблокаторами (ОР: 0,89; 95 % 0,75–1,05,  $p = 0,17$ ). При этом выявлено отличие в действии различных препаратов, блокирующих РААС. В исследованиях CAPPP, STOP-2, HOPE и TRANSCEND не выявлено преимуществ ИАПФ и АРА для предупреждения ФП [14, 15, 63, 64]. Вместе с тем в исследованиях LIFE и VALUE была продемонстрирована эффективность препаратов, блокирующих РААС, по предупреждению ФП у больных АГ [60, 61].

В исследовании LIFE более 9000 больных АГ с признаками ГЛЖ по данным ЭКГ были рандомизированы в две группы и получали АРА (лозартан) или бета-адреноблокатор (атенолол). Антигипертензивный эффект в обеих исследуемых группах лечения был сопоставим [16]. В последующий анализ риска развития ФП вошел 8851 пациент без предшествующего анамнеза ФП с исходным синусовым ритмом. В течение 4,8 года наблюдения в рамках исследования и при плановых регистрациях ЭКГ установлено, что терапия лозартаном на 33 % снижает риск впервые возникших эпизодов ФП по сравнению с терапией атенололом ( $p < 0,001$ ) [60]. В этом исследовании также было показано, что для пациентов с впервые диагностированной ФП риск развития сердечно-сосудистых событий возрастал в 2 раза, риск инсульта — в 3 раза, а риск госпитализаций в связи с сердечной недостаточностью увеличивался в 5 раз [60].

В другом многоцентровом исследовании VALUE, включавшем более 15000 пациентов с АГ высокого риска, получавших терапию АРА валсартаном или БКК амлодипином, новые случаи ФП, диагностированные по данным ЭКГ, расценивались как вторичная конечная точка. В течение 4,2 года частота впервые зарегистрированных эпизодов ФП составила 3,67 % в группе пациентов, получавших валсартан, и 4,34 % у больных, получавших амлодипин; относительный риск ФП составил 0,84 ( $p = 0,045$ ) [61]. Частота постоянной формы ФП составила 1,35 % в группе валсартана и 1,97 % в группе амлодипина, относительный риск составил 0,68 ( $p = 0,00046$ ). В этом исследовании антиаритмический эффект валсартана сохранялся и при анализе с учетом возраста обследованных, наличия ИБС и ГЛЖ [61].

В исследовании CHARM преимущество лечения ИАПФ и АРА для профилактики ФП более очевидно у больных сердечной недостаточностью со сниженной систолической функцией [65]. Следовательно, при применении блокаторов РААС с целью первичной профилактики ФП наибольший эффект наблюдался у пациентов с ГЛЖ и/или с хронической сердечной недостаточностью [62].

Эффект ИАПФ и АРА по предупреждению ФП присутствовал у пациентов с множественными сердечно-сосудистыми факторами риска, включая АГ, сахарный диабет, ИБС, цереброваскулярные заболевания, атеросклероз периферических артерий и гиперхолестеринемию. Именно такие пациенты вошли в исследование

HOPE и TRANSCEND, и в этих исследованиях рамиприл и телмисартан соответственно не продемонстрировали протективного действия ИАПФ и АРА по первичной профилактике ФП [63, 64]. В крупном многоцентровом исследовании TRANSCEND, включавшем 69 % больных АГ, не было выявлено различий в частоте новых случаев ФП среди пациентов, получавших АРА телмисартан, ИАПФ рамиприл или комбинацию из этих двух препаратов [64]. В исследованиях CAPPP и STOP-2 при ретроспективном анализе не было обнаружено положительного антиаритмического влияния блокады РААС (каптоприла, эналаприла и лизиноприла) [15, 14]. Следует еще раз подчеркнуть, что анализ развития ФП не был изначально запланирован в этих исследованиях.

Противоречивые результаты, полученные при изучении влияния РААС на риск первичного развития ФП, можно объяснить рядом обстоятельств. Во-первых, исследования, включенные в мета-анализ M.P. Schneider с соавторами (2010), неоднородны и, наряду с пациентами с АГ, в некоторые из них были включены больные высокого сердечно-сосудистого риска, но с нормальным АД [62]. При этом большое значение у больных АГ имеет снижение АД до нормального уровня, регрессия ГЛЖ, уменьшение размеров левого предсердия. Кроме того, следует принимать во внимание методику регистрации ФП, так как многие исследования регистрировали лишь стандартную ЭКГ в определенные сроки, и многие эпизоды аритмии могли быть не диагностированы. Для получения точного ответа на вопрос, могут ли ИАПФ или АРА предупреждать ФП, следует продолжить исследования в этом направлении и шире применять при этом телемониторирование ЭКГ и имплантацию устройств, регистрирующих аритмии.

#### *Вторичная профилактика ФП*

Вторичной профилактике ФП посвящено 12 исследований, в которых эта аритмия была первичной конечной точкой. В 8 исследованиях проанализированы рецидивы ФП после кардиоверсии [66–73], а в 4 исследованиях оценена медикаментозная профилактика рецидивов ФП [74–77].

В мета-анализе, проведенном M.P. Schneider с соавторами (2010), оценено влияние препаратов, блокирующих РААС, на предупреждение повторных эпизодов ФП. В мета-анализ вошли 8 исследований, оценивавших рецидивы ФП после электрической или медикаментозной кардиоверсии [62].

В нескольких исследованиях проверена гипотеза о том, что комбинированная терапия антиаритмическим препаратом амиодароном в сочетании с блокатором РААС после электрической кардиоверсии у пациентов с ФП может более эффективно предупреждать рецидивы аритмии, чем монотерапия амиодароном. Вторичная профилактика ФП с помощью препаратов, блокирующих РААС, после кардиоверсии, как показал мета-анализ M.P. Schneider с соавторами (2010), была в целом эффективна, но существовали различия в результатах отдельных исследований [62].

Первое сообщение о вторичной профилактике после кардиоверсии, опубликованное Van den Berg с соавторами

в 1995 году, продемонстрировало эффект ИАПФ лизиноприла, но характерной особенностью этого исследования было то, что оно включало больных с сопутствующей хронической сердечной недостаточностью [66]. Позже антиаритмический эффект лизиноприла при ФП был подтвержден в исследовании, выполненном в 2005 году Б.А. Татарским с соавторами [56]. Из 7 других исследований, включенных в мета-анализ, в пяти продемонстрирован положительный эффект блокады РААС [66–68, 72], а в двух не выявлено преимуществ [71, 73]. В частности, в небольшом открытом рандомизированном исследовании было показано, что добавление ирбесартана к амиодарону в сравнении с монотерапией амиодароном приводило к увеличению времени сохранения синусового ритма (80 против 56 %,  $p = 0,007$ ) [67]. В подгруппе больных АГ была обнаружена тенденция к большему антиаритмическому эффекту комбинированной терапии ирбесартаном и амиодароном в сравнении с амиодароном (относительный риск 0,49). Многофакторный анализ, проведенный в этом исследовании, доказал, что терапия ирбесартаном влияла на сохранение синусового ритма [67]. В другом исследовании, проведенном К.С. Уенг с соавторами (2003), также показано, что добавление эналаприла к амиодарону способствовало сохранению синусового ритма [68].

Лечение кандесартаном без сопутствующей антиаритмической терапии перед процедурой электрической кардиоверсии у больных ФП было проведено в исследовании CAPRAF. Однако в этом исследовании лишь у 25–35 % пациентов была АГ и различий в сохранении синусового ритма после кардиоверсии среди больных, получавших и не получавших кандесартан, не было [71]. В исследовании GISSI-AF вторичная профилактика ФП с помощью терапии АРА валсартаном также не принесла желаемого результата [73]. Отсутствие положительного результата в двух исследованиях можно объяснить прежде всего тем, что многие больные после кардиоверсии не получали антиаритмическую терапию [71, 73].

Суммируя данные мета-анализа, М.Р. Schneider с соавторами установили, что применение ИАПФ или АРА снижало риск рецидива ФП после кардиоверсии на 45 % (ОР: 0,55; 95 % 0,34–0,89,  $p = 0,01$ ) [62].

Вторичная профилактика ФП с помощью препаратов, блокирующих РААС, в сочетании с антиаритмическими средствами изучена в 4 исследованиях. Практически все исследования доказывают положительное влияние блокады РААС. Так, исследование Y. Yin с соавторами (2006) показало, что сочетание ИАПФ периндоприла или АРА лозартана с амиодароном на 61 % эффективнее предупреждает рецидивы ФП, чем терапия амиодароном (ОР: 0,39; 95 % 0,20–0,78). При этом не выявлено различий между ИАПФ и АРА [74]. Объяснить это положительное влияние можно тем, что терапия ИАПФ и АРА в сочетании с антиаритмическим препаратом предупреждала увеличение левого предсердия в большей степени, чем монотерапия амиодароном. R. Fogari с соавторами выполнили три исследования у больных АГ, в которых проведено сопоставление препаратов, блокирующих РААС, с другими антигипертензивными средствами

[75–77]. В первом исследовании показано, что добавление лозартана к амиодарону приводило к существенному уменьшению числа пациентов с рецидивами пароксизмов ФП (на 76 %), чем на фоне добавления БКК амлодипина к амиодарону ( $p < 0,01$ ) (ОР: 0,24; 95 % 0,12–0,49) [75]. Во второе исследование были включены пациенты с мягкой АГ и синусовым ритмом на момент включения в исследование, но имевшие в анамнезе как минимум 2 эпизода ФП в течение предшествующих 6 месяцев. Пациенты были рандомизированы в 3 группы и в течение года получали терапию АРА валсартаном, ИАПФ рамиприлом или БКК амлодипином [76]. Повторных эпизодов ФП регистрировалось значительно меньше среди больных, получавших блокаторы РААС (АРА или ИАПФ), по сравнению с пациентами, получавшими амлодипин (ОР: 0,34; 95 % 0,21–0,56), несмотря на аналогичное снижение уровня АД. Это доказывает существование иного, нежели лишь гемодинамического, влияния блокаторов РААС [76]. Третье исследование проведено у пациентов с АГ и сахарным диабетом типа 2. В нем показано, что терапия валсартаном или рамиприлом на 51 % эффективнее, чем терапия атенололом, несмотря на отсутствие различия в снижении АД [77].

Ретроспективный анализ исследования AFFIRM не продемонстрировал преимуществ препаратов, блокирующих РААС, для контроля синусового ритма, но выявил очевидное преимущество этих препаратов у больных хронической сердечной недостаточностью — пароксизмы ФП у этих пациентов на фоне лечения ингибиторами РААС возникали реже (11,9 и 35,9 %;  $p < 0,0001$ ) [78]. Результаты исследования J-RHYTHM II не продемонстрировали преимуществ кандесартана в сравнении с амлодипином по предупреждению ФП, диагностированной методом трансляционного мониторинга при наблюдении в течение 1 года [79]. Исследование ANTIPIAF, в котором оценена возможность повторного развития ФП у больных без выраженных структурных изменений сердца, не выявило достоверного различия между АРА олмесартаном и плацебо в отношении количества дней с документированными эпизодами пароксизмов ФП, диагностированных телеметрическим способом [80].

Таким образом, терапия препаратами, блокирующими РААС (ИАПФ и АРА), в сочетании с амиодароном эффективна для вторичной профилактики ФП при АГ, такое лечение снижало относительный риск ФП на 63 % по сравнению с лечением только антиаритмическими препаратами (ОР: 0,37; 95 % 0,27–0,49,  $p < 0,001$ ) [62]. Вопрос по поводу вторичной профилактики ФП с помощью препаратов, блокирующих РААС у больных без АГ, не получающих специальную антиаритмическую терапию, остается открытым [81]. У больных с так называемой «рефрактерной ФП» положительного эффекта блокады РААС не обнаружено [62].

#### Антагонисты рецепторов альдостерона

Поскольку альдостерон оказывает мощное про-фибротическое действие на миокард и вызывает дилатацию камер сердца, а альдостеронизм ассоциируется

со значительным увеличением риска развития ФП, возникло предположение, что антагонисты рецепторов альдостерона могут предупреждать ремоделирование сердца и развитие ФП.

В настоящее время продолжают клинические исследования, цель которых — оценить возможность первичной и вторичной профилактики ФП с помощью антагонистов рецепторов альдостерона спиронолактона и эплеренона в качестве монотерапии или в сочетании с другими препаратами, блокирующими РААС (EPLERAF, RACE 3, Vanderbilt study) [82].

### Прямой ингибитор ренина

В литературе имеются немногочисленные работы, в которых исследована антиаритмическая активность прямого ингибитора ренина. Секрция ренина является первым и важнейшим этапом в повышении синтеза ангиотензина I, ангиотензина II и других активных компонентов РААС [83]. Исходя из этого, возникло предположение, что блокада ренина — одного из ключевых регуляторов РААС — может быть эффективна у пациентов с пароксизмальной формой ФП в сочетании с АГ. В открытом сравнительном исследовании, проведенном Б.А. Татарским с соавторами (2010), показано, что на фоне терапии, включавшей сочетание прямого блокатора ренина алискирена с ИАПФ или с АРА, пароксизмы ФП возникали реже, чем у больных, получавших другую антигипертензивную терапию. Терапия алискиреном приводила также к ускорению времени внутри- и межпредсердного проведения [33].

В Европейских рекомендациях по лечению ФП 2010 года содержится информация, что ИАПФ и АРА рекомендованы для первичной профилактики ФП больным АГ, особенно имеющим ГЛЖ, больным хронической сердечной недостаточностью, больным с низкой фракцией выброса левого желудочка (класс показаний IIa) и не рекомендованы больным без сердечно-сосудистых заболеваний (класс показаний III) [54].

У пациентов с рецидивирующей формой ФП, получающих антиаритмические препараты, Европейское общество кардиологов рекомендует в целях вторичной профилактики ФП использовать ИАПФ и АРА (класс показаний Ib). Кроме того, ИАПФ и АРА могут быть с успехом использованы у больных, которым планируется электрическая кардиоверсия, для предупреждения рецидивов пароксизмальной и персистирующей форм ФП. Эти препараты следует применять перед кардиоверсией в тех случаях, когда есть дополнительные показания для их использования, кроме ФП, прежде всего АГ [54].

*Механизмы предупреждения фибрилляции предсердий при применении препаратов, блокирующих ренин-ангиотензин-альдостероновую систему*

В настоящее время доказано участие РААС в возникновении и поддержании ФП, а ангиотензин II признан ключевым элементом в ремоделировании предсердий при ФП [57]. Предупреждение ФП у людей с помощью препаратов, блокирующих РААС, осуществляется посредством гемодинамических и негемодинамических механизмов.

В экспериментальных исследованиях было доказано, что ИАПФ и АРА могут предупреждать развитие структурного и электрического ремоделирования сердца [38, 51, 84]. Существуют по крайней мере 3 механизма, посредством которых ИАПФ оказывают антиаритмическое действие: а) снижение напряжения предсердий, б) уменьшение фиброза миокарда предсердий, в) регуляция функции ионных каналов [53].

Безусловно, для предупреждения ФП имеет значение снижение АД, наблюдающееся при применении препаратов, блокирующих РААС, что устраняет избыточную нагрузку на миокард левого желудочка [58]. Предупреждение прогрессирования ГЛЖ (или ее регрессия) на фоне терапии этими препаратами также может иметь существенное значение для снижения риска развития ФП. Важнейшее значение для профилактики ФП имеет уменьшение напряжения и объема левого предсердия [58]. Доказано, что у больных АГ с высоким уровнем альдостерона спиронолактон уменьшает конечный диастолический объем левого желудочка и объем левого предсердия [47]. Установлено, что ИАПФ и АРА способны уменьшать фиброз миокарда в предсердиях [85], независимо от уменьшения внутрипредсердного давления [38]. Блокада РААС вызывает калийсберегающий эффект и вследствие этого может уменьшать риск развития тахикардий.

Кроме того, предполагается наличие прямого антиаритмического эффекта этих препаратов. В частности, ИАПФ и АРА оказывают благоприятное влияние на электрическое ремоделирование сердца [38, 86]. Обсуждаются и иные антиаритмические механизмы блокаторов РААС: влияние на функцию ионных каналов, улучшение внутрипредсердной проводимости [58]. Доказано влияние РААС на электрофизиологические свойства миокарда предсердий и легочных вен. Рецепторы к ангиотензину II 1-го типа в клеточной мембране расположены рядом с калиевыми каналами и блокада рецепторов ангиотензина II может оказывать влияние на ток калия. Косвенным подтверждением этого предположения являются результаты исследования F. Belluzzi с соавторами (2009), показавшими, что рамиприл снижает риск рецидивов ФП у больных с изолированной формой ФП [72].

АРА блокируют воздействие ангиотензина II, синтезируемого как с помощью АПФ-зависимого, так и с помощью АПФ-независимого превращения, на уровне рецепторов 1-го типа. ИАПФ блокируют лишь АПФ-зависимый путь синтеза ангиотензина II. Различия в механизмах действия АРА и ИАПФ могут обуславливать и различия во влиянии на риск развития ФП. Исследования, проведенные к настоящему времени, не предоставляют убедительной информации о первичной профилактике ФП с помощью блокаторов РААС. Вместе с тем G. Mancía считает, что применение препаратов, блокирующих РААС, для вторичной профилактики при пароксизмальной или персистирующей ФП оправдано, особенно при наличии других показаний к терапии ИАПФ или АРА — АГ, сердечной недостаточности или сахарного диабета [87].

*Что имеет большее значение для профилактики фибрилляции предсердий — нормализация АД или применение препаратов, блокирующих РААС?*

Несомненно, что АГ — фактор риска развития ФП. Однако до настоящего времени остается открытым следующий вопрос: что важнее для предотвращения рецидивов ФП — снижение АД как таковое либо терапия антигипертензивным препаратом, блокирующим РААС?

Y. Tanabe с соавторами (2009) провели открытое сравнительное исследование у 112 пациентов с пароксизмальной формой ФП и показали, что доля больных без рецидивов ФП выше среди пациентов с «идеальным» контролем АД (83 %), чем у больных с недостаточным контролем АД (23 %,  $p < 0,05$ ) и практически не зависит от вида антигипертензивной терапии — препаратами, блокирующими РААС, и препаратами, не влияющими на активность этой системы (56 и 61 % соответственно) [88]. В этом же исследовании было показано, что у больных с «идеальным» контролем АД диаметр левого предсердия был меньше, чем у пациентов с недостаточной эффективностью антигипертензивной терапии [88]. Этот факт еще раз свидетельствует о роли ремоделирования левого предсердия в развитии ФП и о значении контроля АД для предупреждения рецидивов аритмии.

Таким образом, ответ на вопрос о роли антигипертензивной терапии, в частности препаратов, блокирующих РААС, при пароксизмальной и персистирующей ФП остается открытым [82]. В настоящее время проводится несколько крупных многоцентровых исследований по первичной и вторичной профилактике ФП: STAF 2, EPLERAF, RACE 3, CREATIVE-AF и PREFACE. Результаты этих исследований позволят ответить на вопрос о роли препаратов, блокирующих РААС, при ФП.

### **Бета-адреноблокаторы**

В настоящее время использование бета-адреноблокаторов в качестве препаратов первого ряда для лечения пациентов с АГ подвергается сомнению [87]. Вместе с тем бета-адреноблокаторы хорошо себя зарекомендовали в качестве средств для контроля частоты сердечных сокращений при постоянной форме ФП и, возможно, бета-адреноблокаторы оказывают антиаритмическое воздействие, сохраняя синусовый ритм, особенно при сердечной недостаточности и после операций на сердце [89, 90]. Контроль частоты сердечных сокращений — значимый механизм предупреждения развития и прогрессирования кардиомиопатии, индуцированной тахикардией [32]. В настоящее время считается, что практически все пациенты с постоянной формой ФП для контроля частоты ритма желудочков должны получать бета-адреноблокаторы. Особенно целесообразно использовать бета-адреноблокаторы у пациентов с ИБС. Исключением из этого правила должны быть только больные, которым этот класс препаратов противопоказан. В дополнение к бета-адреноблокаторам для контроля частоты сердечных сокращений можно добавлять дигоксин, а в некоторых случаях и амиодарон [32]. При этом частота сокращений желудочков в покое не должна превышать 80 в минуту, при

умеренной физической нагрузке — не более 120 в минуту, а средняя частота за 24 часа по данным мониторинга не должна быть более 100 в минуту [32]. В Европейских рекомендациях по ФП (2010) также уделяется большое внимание контролю частоты ритма, но предлагаются менее строгие нормативы частоты сердечных сокращений в покое у больных с постоянной формой ФП — менее 110 в минуту у пациентов с сохраненной функцией левого желудочка ( $ФВ > 0,40$ ) и отсутствием (или наличием слабо выраженных) симптомов, обусловленных аритмией. Это положение основано на результатах исследования RACE-II (Rate Control Efficacy in Permanent Atrial Fibrillation) [91], в котором было доказано, что более строгий контроль частоты сердечных сокращений ( $< 80$  ударов в минуту) не имеет преимуществ перед менее строгим контролем ( $< 110$  ударов в минуту). В мета-анализе, включавшем почти 12 000 пациентов с систолической дисфункцией миокарда (около 90 % из них принимали блокаторы РААС), установлено, что бета-адреноблокаторы на 27 % снижают риск развития новых случаев ФП (ОР 0,61–0,86,  $p < 0,001$ ) [89]. Известно, что неселективный бета-адреноблокатор соталол является эффективным препаратом для поддержания синусового ритма, но обладает про-аритмогенным действием и не рекомендован для лечения АГ. Возможное антиаритмическое действие бета-адреноблокаторов по снижению вероятности развития ФП может быть опосредовано предупреждением прогрессирования ремоделирования сердца и ишемии, снижением активности симпатической нервной системы или влиянием на потенциал действия [89]. При лечении больных АГ следует также иметь в виду, что назначение бета-адреноблокаторов в качестве антигипертензивных средств может нивелировать симптомы, возникающие во время пароксизмов аритмии, и вследствие этого ФП может оставаться не диагностированной.

### **Блокаторы кальциевых каналов**

Блокаторы кальциевых каналов (БКК) представляют собой гетерогенную группу препаратов, обладающих антигипертензивными свойствами. Недигидропиридиновые БКК, в частности дилтиазем и верапамил, используются для контроля частоты сокращений желудочков при ФП, так как замедляют проведение импульсов по атриоventрикулярному соединению. По данным некоторых исследователей, верапамил также способствует сохранению синусового ритма после кардиоверсии. Гипотетически препараты, снижающие уровень кальция, могут способствовать перегрузке  $Ca^{2+}$  клеток в случае электрического ремоделирования предсердий, вызванного тахикардией [92]. В то же время разные исследования демонстрируют противоречивые результаты, в частности, в исследовании VALUE показано, что валсартан превосходит амлодипин по предупреждению новых случаев развития ФП [61].

### **Диуретики**

Диуретики нередко входят в состав антигипертензивной терапии, но частота новых случаев ФП на фоне лечения этими препаратами исследована недостаточно.

В исследовании ветеранов показано, что при мягкой и умеренной АГ монотерапия гидрохлортиазидом ассоциировалась с более значимым уменьшением массы миокарда левого желудочка и большим уменьшением размеров левого предсердия, чем лечение другими антигипертензивными препаратами [93, 94]. Общеизвестно, что именно масса миокарда левого желудочка и размеры левого предсердия являются ведущими факторами риска развития ФП. Вместе с тем тиазидовые диуретики могут вызывать гипокалиемию, которая может провоцировать нарушения ритма, в том числе ФП [54]. Комбинированная терапия, часто используемая в настоящее время, в состав которой входят АРА и диуретик или ИАПФ и диуретик, особенно тиазидоподобный индапамид, значительно реже вызывают снижение уровня калия и, следовательно, может реже провоцировать пароксизмы ФП, чем монотерапия диуретиками.

#### Агонисты имидазолиновых рецепторов

Препараты этого класса используются в лечении больных АГ, особенно если гипертензия сочетается с другими компонентами метаболического синдрома. Наряду с антигипертензивным действием, применение моксонидина сопровождается уменьшением массы тела и ГЛЖ, снижением инсулинорезистентности и активности РААС [95–99]. Снижение массы тела, продемонстрированное для моксонидина в исследовании SAMUS (2004), — важный аспект профилактики ФП, так как ожирение — один из факторов риска развития этой аритмии [54]. Кроме того, в исследовании AFFIRM (Atrial Fibrillation Follow-Up Investigation of Rhythm Management) установлено, что у больных ожирением частота рецидивов ФП больше и этот показатель коррелирует с размером левого предсердия [100].

Е.А. Чубенко с соавторами (2010) установили, что терапия моксонидином у женщин с гипертонической болезнью и метаболическим синдромом в постменопаузе сопровождалась уменьшением размеров левого предсердия [96]. Объем левого предсердия, как известно, имеет большое значение для развития и стабилизации ФП. Следовательно, требуются дальнейшие исследования с целью уточнения роли агонистов имидазолиновых рецепторов для профилактики ФП.

#### Выбор терапии для контроля синусового ритма и профилактики тромбоэмболий у пациентов с фибрилляцией предсердий и артериальной гипертензией

Выбор антиаритмического препарата для поддержания синусового ритма у больных АГ зависит от наличия ГЛЖ и сопутствующей сердечно-сосудистой патологии. При наличии значимой ГЛЖ (толщина стенки левого желудочка > 1,4 см) без признаков ИБС и хронической сердечной недостаточности (III–IV функционального класса) больным показана терапия амиодароном. Если у больного нет выраженной ГЛЖ, то для предупреждения ФП возможно применение дронедрона, флекаинида, пропафенона или соталола [1]. Сочетание амиодарона и ИАПФ или АРА для поддержания синусового ритма более эффективно, чем монотерапия амиодароном.

Таблица 1  
**РИСК ИНСУЛЬТА ИЛИ ТРОМБОЭМБОЛИИ  
У БОЛЬНОГО С НЕКЛАПАННОЙ ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ  
ПРЕДСЕРДИЙ (ШКАЛА CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc\*)**

«Большие» факторы риска	Клинически значимые факторы риска, не относящиеся к «большим»
Инсульт транзиторная ишемическая атака или тромбоэмболия в анамнезе, Возраст ≥ 75 лет	Хроническая сердечная недостаточность или значимая дисфункция ЛЖ (ФВ ≤ 40 %), АГ, Сахарный диабет, Женский пол, Возраст 65–74 года, Сердечно-сосудистые заболевания
Признак или заболевание	Количество баллов
Хроническая сердечная недостаточность или ФВЛЖ ≤ 40 %	1
Артериальная гипертензия	1
Возраст ≥ 75 лет	2
Сахарный диабет	1
Инсульт / Транзиторная ишемическая атака / Тромбоэмболия (в анамнезе)	2
Сердечно-сосудистые заболевания*	1
Возраст 65–74 года	1
Пол (женский)	1

**Примечание:** \* — Шкала CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc: Chronic heart failure (сердечная недостаточность), Hypertension (гипертензия), Age (возраст) (удвоенный), Diabetes (диабет), Stroke/TIA/Thromboembolism (инсульт/ТИА/тромбоэмболия) (удвоенный), Vascular disease (сердечно-сосудистые заболевания)\*, Age (возраст), Sex (женский пол); \*\* — сердечно-сосудистые заболевания (инфаркт миокарда в анамнезе, заболевания периферических артерий, атеросклероз аорты); ЛЖ — левый желудочек; ФВ — фракция выброса; АГ — артериальная гипертензия.

Наличие у больного двух и более баллов по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc служит показанием к терапии антикоагулянтами, при наличии 1 балла возможен выбор между антикоагулянтами и аспирином, 0 баллов — возможна терапия аспирином (адаптировано по ESC AF Guidelines <http://www.escardio.org/guidelines-surveys/esc-guidelines/Guidelines-Documents/guidelines-afib-FT.pdf>).

Большинство пациентов с ФП нуждаются в терапии антикоагулянтами для предупреждения образования тромбов в предсердиях и профилактики тромбоэмболических осложнений, в том числе ишемических инсультов. Наличие АГ существенно увеличивает риск ишемических инсультов и относится к факторам риска, которые следует учитывать при определении показаний к терапии антикоагулянтами (шкала CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc) [54] (табл. 1). При наличии у больного с неклапанной ФП двух и более баллов по этой шкале целесообразно проводить терапию антикоагулянтами, а при наличии 1 балла следует сделать выбор между антикоагулянтами или дезагрегантами. Необходимо также учитывать тот факт, что риск тромбоэмболий у больных АГ после кардиоверсии выше, так как на фоне предшествующей антигипертензивной терапии могут на-

блюдаться эпизоды бессимптомной рецидивирующей ФП. Вместе с тем терапия антикоагулянтами у больных ФП в сочетании с неконтролируемой АГ чаще осложняется не только ишемическими, но и геморрагическими инсультами [101]. Исходя из этого, терапию антикоагулянтами целесообразно начинать после нормализации уровня АД.

В Рекомендациях Американского общества сердца по лечению больных ФП постулируется, что варфарин (при достижении уровня международного нормализованного отношения 2,0–3,0) более эффективно предупреждает тромбоэмболию у больных с ФП, чем комбинация аспирина и клопидогреля, хотя эти две стратегии лечения с одинаковой частотой осложняются кровотечениями [1]. Исходя из этого, стратегия лечения аспирином в сочетании с клопидогрелем показана только тем больным, которые отказываются от использования непрямых антикоагулянтов, либо врач не уверен в безопасности применения варфарина (класс IIb, уровень очевидности В) [1]. Остальные больные высокого риска развития тромбоэмболий должны получать антикоагулянты.

Вместе с тем варфарин не лишен ряда недостатков: применение этого препарата требует постоянного контроля коагуляционного статуса, на фоне применения варфарина часто наблюдаются кровотечения, а эффективная доза препарата зависит от характера пищи и применения других лекарственных средств. Исходя из этого, в последнее время создаются новые антикоагулянты для профилактики тромбоэмболий у больных ФП: прямые ингибиторы тромбина (дабигатрана этексилат, AZD0837 и другие) и ингибиторы Ха фактора, применяемые внутрь (ривароксабан, апиксабан и другие) [1]. Дабигатрана этексилат — пролекарство, которое быстро метаболизируется в активный прямой ингибитор тромбина, действующий независимо от цитохрома P-450. Он изучен в исследовании RELY (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy), продемонстрировавшем, что дабигатрана этексилат не менее эффективен, чем варфарин, но более безопасен, так как реже вызывает кровотечения [102]. С 2010 года дабигатрана этексилат разрешен FDA (Food, Drug Administration) для применения у больных ФП с целью предупреждения инсультов (класс показаний I).

### Заключение

АГ — значимый, независимый и потенциально модифицируемый фактор риска ФП. При лечении больных следует уделять внимание не только контролю ритма и частоты сокращений желудочков при ФП, но и проводить первичную профилактику этого патологического состояния. Предупреждение развития ФП представляется особенно актуальным в настоящее время, так как в условиях увеличения доли населения пожилого и старческого возраста число больных с этой аритмией будет неизменно возрастать. Коррекция всех модифицируемых факторов риска, из которых АГ занимает ведущее место — важнейшая задача лечения больных. Активная терапия АГ, особенно с помощью препаратов, блокирующих РААС, может отсрочить появление ФП, предупредить рецидивы этой аритмии и предотвратить ее тромбоэм-

болические осложнения. Больные АГ в сочетании с ФП для предупреждения тромбоэмболических осложнений, как правило, нуждаются в постоянной терапии антикоагулянтами, но это лечение следует начинать после нормализации уровня АД. Стратегия предупреждения прогрессирования патологии от АГ до ФП и сердечной недостаточности может иметь решающее значение для пациентов, а также для системы здравоохранения.

### Литература

1. 2011 ACCF / AHA / HRS focused update on the management of patients with atrial fibrillation (updating the 2006 Guideline) // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2010. — Vol. 57, № 2. — P. 223–242.
2. Camm A.J. First Europe-specific Guidance on AF. — 2010. — [Электронный ресурс]. — URL: <http://cme.medscape.com/viewarticle/728547>
3. Nainggolan L., Barclay L. First Europe-specific Guidance on AF. — 2010. — [Электронный ресурс]. — URL: <http://cme.medscape.com/viewarticle/728547>
4. Gage B.F., Waterman A.D., Shannon W., Boechler M., Rich M.W., Radford M.J. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation // *J. Am. Med. Assoc.* — 2001. — Vol. 285, № 22. — P. 2864–2870.
5. Hohnloser S.H., Pajitnev D., Pogue J. et al. Incidence of stroke in paroxysmal versus sustained atrial fibrillation in patients taking oral anticoagulation or combined antiplatelet therapy: an ACTIVE Substudy // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2007. — Vol. 50, № 22. — P. 2156–2161.
6. Rienstra M., Van Veldhuisen D.J., Crijns H.J., Van Gelder I.C.; RACE Investigators. Enhanced cardiovascular morbidity and mortality during rhythm control treatment in persistent atrial fibrillation in hypertensives: data of the RACE study // *Eur. Heart J.* — 2007. — Vol. 28, № 6. — P. 741–751.
7. Wyse D.G., Waldo A.L., DiMarco J.P. et al. Atrial fibrillation follow-up investigation of rhythm management (AFFIRM) investigators. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation // *N. Engl. J. Med.* — 2002. — Vol. 347, № 23. — P. 1825–1833.
8. Dorian P., Singh B.N. Upstream therapies to prevent atrial fibrillation // *Eur. Heart J.* — 2008. — Vol. 10, suppl. H. — P. H11–H31.
9. Benjamin E.J., Levy D., Vaziri S.M., D'Agostino R.B., Belanger A.J., Wolf P.A. Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort. The Framingham Heart Study // *J. Am. Med. Assoc.* — 1994. — Vol. 271, № 11. — P. 840–844.
10. Kannel W.B., Wolf P.A., Benjamin E.J., Levy D. Prevalence, incidence, prognosis, and predisposing conditions for atrial fibrillation: population-based estimates // *Am. J. Cardiol.* — 1998. — Vol. 82, № 8A. — P. 2N–9N.
11. Ezekovitz M., Aikens T., Nagarakanti R., Shapiro T. Atrial fibrillation: outpatient presentation and management // *Circulation.* — 2011. — Vol. 124, № 1. — P. 95–99.
12. Schoonderwoerd B.A., Smit M.D., Pen L. et al. New risk factors for atrial fibrillation: causes of 'not-so-lone atrial fibrillation' // *Europace.* — 2008. — Vol. 10, № 6. — P. 668–673.
13. Lewington S., Clarke R., Qizilbash N., Peto R., Collins R.; Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies // *Lancet.* — 2002. — Vol. 360, № 9349. — P. 1903–1913.
14. Hansson L., Lindholm L.H., Ekblom T. et al. Randomized trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients: cardiovascular mortality and morbidity the Swedish Trial in Old Patients with hypertension-2 study // *Lancet.* — 1999. — Vol. 354, № 9192. — P. 1751–1756.
15. 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) randomized trial // *Lancet.* — 1999. — Vol. 353, № 9153. — P. 611–616.
16. Dahlöf B., Devereux R.B., Kjeldsen S.E. et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol // *Lancet.* — 2002. — Vol. 359, № 9311. — P. 995–1003.
17. Milliez P., Girerd X., Plouin P.F. et al. Evidence for an increased rate of cardiovascular events in patients with primary aldosteronism // *J. Am. Coll. Card.* — 2005. — Vol. 45, № 8. — P. 1243–1248.

18. Healey J.S., Connolly S.J. Atrial fibrillation: hypertension as a causative agent, risk factor for complications, and potential therapeutic target // *Am. J. Cardiol.* — 2003. — Vol. 91, № 10A. — P. 9G–14G.
19. Mitchell G.F., Vasan R.S., Keyes M.J. et al. Pulse pressure and risk of new-onset atrial fibrillation // *J. Am. Med. Assoc.* — 2007. — Vol. 297, № 7. — P. 709–715.
20. Rodrigues A.C., Scannavacca M.I., Caldas M.A. et al. Left atrial function after ablation for paroxysmal atrial fibrillation // *Am. J. Cardiol.* — 2009. — Vol. 103, № 3. — P. 395–398.
21. Saraiva R.M., Yamano T., Matsumura Y. et al. Left atrial function assessed by real-time 3-dimensional echocardiography is related to right ventricular systolic pressure in chronic mitral regurgitation // *Am. Heart J.* — 2009. — Vol. 158, № 2. — P. 309–316.
22. Anwar A.M., Geleijnse M.L., Soliman O.I., Nemes A., ten Cate F.J. Left atrial Frank-Starling law assessed by real-time, three-dimensional echocardiographic left atrial volume changes // *Heart.* — 2007. — Vol. 93, № 11. — P. 1393–1397.
23. Allesie M., Ausma J., Schotten U. Electrical, contractile and structural remodeling during atrial fibrillation // *Cardiovasc. Res.* — 2002. — Vol. 54, № 2. — P. 230–246.
24. Vaziri S.M., Larson M.G., Lauer M.S. et al. Influence of blood pressure on left atrial size. The Framingham Heart Study // *Hypertension.* — 1995. — Vol. 25, № 6. — P. 1155–1160.
25. Lang R.M., Bierig M., Devereux R.B. et al. For the chamber quantification writing group. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* — 2005. — Vol. 18, № 12. — P. 1440–1463.
26. Toh N., Kanzaki H., Nakatani S. et al. Left atrial volume combined with atrial pump function identifies hypertensive patients with a history of paroxysmal atrial fibrillation // *Hypertension.* — 2010. — Vol. 55, № 5. — P. 1150–1156.
27. Abhayaratna W.P., Seward J.B., Appleton C.P. et al. Left atrial size: physiologic determinants and clinical applications // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2006. — Vol. 47, № 12. — P. 2357–2363.
28. Burstein B., Nattel S. Atrial fibrosis: mechanisms and clinical relevance in atrial fibrillation // *Am. J. Coll. Cardiol.* — 2008. — Vol. 51, № 8. — P. 801–809.
29. Yu W., Chen S., Lee S. et al. Tachycardia-induced change of atrial refractory period in humans: rate dependency and effects of antiarrhythmic drugs // *Circulation.* — 2006. — Vol. 97. — P. 2331–2337.
30. Gaita F., Blandino A. Left atrial fibrosis. A promising stroke risk factor? // *Nat. Rev. Cardiol.* — 2011. — Vol. 8, № 6. — P. 307–308.
31. Wijffels M.C., Kirchhoff C.J., Dorland R., Allesie M.A. Atrial fibrillation begets atrial fibrillation: a study in awake chronically instrumented goats // *Circulation.* — 1995. — Vol. 92, № 7. — P. 1954–1968.
32. Houmsse M., Tyler J., Kalbfleisch S. Supraventricular tachycardia causing heart failure // *Curr. Opin. Cardiol.* — 2011. — Vol. 26, № 3. — P. 261–269.
33. Татарский Б.А., Казенова Н.В., Серебряков Н.В. Прямой блокатор ренина при лечении пароксизмальной формы фибрилляции предсердий // *Артериальная гипертензия.* — 2010. — Т. 16, № 1. — С. 74–81.
34. Kurdi M., Booz G.W. New take on the role of angiotensin II in cardiac hypertrophy and fibrosis // *Hypertens.* — 2011. — Vol. 57, № 6. — P. 1034–1038.
35. Xu J., Carretero O.A., Liao T.D. et al. Local angiotensin II aggravates cardiac remodeling in hypertension // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* — 2010. — Vol. 299, № 5. — P. H1328–H1338.
36. L'Allier P.L., Ducharme A., Keller P.F. et al. Angiotensin-converting enzyme inhibition in hypertensive patients is associated with a reduction in the occurrence of atrial fibrillation // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2004. — Vol. 44, № 1. — P. 159–164.
37. McEwan P., Gray G., Cherry L. et al. Differential effects of angiotensin II on cardiac cell proliferation and intramyocardial pericardial fibrosis // *Circulation.* — 1998. — Vol. 98, № 24. — P. 2765–2773.
38. Nakashima H., Kumagai K., Urata H. et al. Angiotensin II antagonist prevents electrical remodeling in atrial fibrillation // *Circulation.* — 2000. — Vol. 101, № 22. — P. 2612–2617.
39. Di Zhang A., Nguyen Dinh Cat A., Soukaseum C. et al. Cross-talk between mineralocorticoid and angiotensin II signaling for cardiac remodeling // *Hypertension.* — 2008. — Vol. 52, № 6. — P. 1060–1067.
40. Yagi S., Akaike M., Aihara K. et al. Endothelial nitric oxide synthase-independent protective action of statin against angiotensin II-induced atrial remodeling via reduced oxidant injury // *Hypertension.* — 2010. — Vol. 55, № 4. — P. 918–923.
41. Nakamura T., Kataoka K., Fukuda M. et al. Critical role of apoptosis signal-regulating kinase 1 in aldosterone/salt-induced cardiac inflammation and fibrosis // *Hypertension.* — 2009. — Vol. 54, № 3. — P. 544–551.
42. Kuwahara F., Kai H., Tokuda K. et al. Hypertensive myocardial fibrosis and diastolic dysfunction: another model of inflammation? // *Hypertension.* — 2004. — Vol. 43, № 4. — P. 739–745.
43. Graf K., Schaefer-Graf U.M. Is Smad3 the key to inflammation and fibrosis in hypertensive heart disease? // *Hypertension.* — 2010. — Vol. 55, № 5. — P. 1088–1089.
44. Boldt A., Wetzel U., Weigl J. et al. Expression of angiotensin II receptors in human left and right atrial tissue in atrial fibrillation with and without underlying mitral valve disease // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2003. — Vol. 42, № 10. — P. 1785–1792.
45. Lijnen P., Petrov V. Introduction of cardiac fibrosis by aldosterone // *J. Mol. Cell. Cardiol.* — 2000. — Vol. 32, № 6. — P. 865–879.
46. Stumpf W. Steroid hormones and the cardiovascular system direct actions of estradiol, progesterone, testosterone, gluco- and mineralocorticoids, and soltril [vitamin D] on central nervous regulatory and peripheral tissues // *Experientia.* — 1990. — Vol. 46, № 1. — P. 13–25.
47. Watson T., Karthikeyan V.J., Lip G., Beevers D.G. Atrial fibrillation in primary aldosteronism // *J. Renin-Ang.-Ald. System.* — 2009. — Vol. 10, № 4. — P. 190–194.
48. Oakley C. Genesis of arrhythmias in the failing heart and therapeutic implications // *Am. J. Cardiol.* — 1991. — Vol. 67, № 12. — P. 26C–28C.
49. Gaddam K., Corros C., Pimenta E. et al. Rapid reversal of left ventricular hypertrophy and intracardiac volume overload in patients with resistant hypertension and hyperaldosteronism // *Hypertension.* — 2010. — Vol. 55, № 5. — P. 1137–1142.
50. Doronin S.V., Potarova I.A., Lu Z., Cohen I.S. Angiotensin receptor type 1 forms a complex with the transient outward potassium channel Kv4.3 and regulates its gating properties and intracellular localization // *J. Biol. Chem.* — 2004. — Vol. 279, № 46. — P. 48231–48237.
51. Goette A., Staack T., Rocken 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. — Vol. 35, № 6. — P. 1667–1677.
52. Kowey P.R., Dorian P., Mitchell L.B. et al. Vernakalant hydrochloride for the rapid conversion of atrial fibrillation after cardiac surgery: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial // *Circ. Arrhythm. Electrophysiol.* — 2009. — Vol. 2, № 6. — P. 652–659.
53. Tardif J.C., Najem K. ACE inhibition and atrial fibrillation // *Medicographia.* — 2009. — Vol. 31, № 1. — P. 77–80.
54. European Heart Rhythm Association. Guidelines for the management of atrial fibrillation. The Task Force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology // *Eur. Heart J.* — 2010. — Vol. 31, № 19. — P. 2369–2429.
55. Futterman L.G., Lemberg L. Atrial fibrillation // *Am. J. Crit. Care.* — 2005. — Vol. 14, № 5. — P. 438–440.
56. Татарский Б.А. Использование ингибиторов АПФ при лечении пароксизмальной формы фибрилляции предсердий // *Рос. кардиол. журн.* — 2005. — № 3. — С. 58–63.
57. Zaman A., Kearney M., Schechter C. et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors as adjunctive therapy in patients with persistent atrial fibrillation // *Am. Heart J.* — 2004. — Vol. 147, № 5. — P. 823–827.
58. Aksnes T.A., Flaa A., Strand A., Kjeldsen S.E. Prevention of new-onset atrial fibrillation and its predictors with angiotensin II-receptor blockers in the treatment of hypertension and heart failure // *J. Hypertens.* — 2007. — Vol. 25, № 1. — P. 15–23.
59. Jibrini M.B., Molnar J., Arora R.R. Prevention of atrial fibrillation by way of abrogation of the renin-angiotensin system: a systemic review and meta-analysis // *Am. J. Ther.* — 2008. — Vol. 15, № 1. — P. 36–43.
60. Wachtell K., Lehto M., Gerds E. et al. Angiotensin II receptor blockade reduces new-onset atrial fibrillation and subsequent stroke compared to atenolol: the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE) study // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2005. — Vol. 45, № 5. — P. 712–719.
61. Schmieder R.E., Kjeldsen S.E., Julius S. et al. Reduced incidence of new-onset atrial fibrillation with angiotensin II receptor blockade: the VALUE trial // *J. Hypertens.* — 2008. — Vol. 26, № 3. — P. 403–411.
62. Schneider M.P., Hua T.A., Wachtell K., Wachtell K., Kjeldsen S.E., Schmieder R.E. Prevention of atrial fibrillation by renin-angiotensin system inhibition: a meta-analysis // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2010. — Vol. 55, № 21. — P. 2299–2307.

63. Salehian O., Healey J., Stambler B. et al. Impact of ramipril on the incidence of atrial fibrillation: results of the Heart Outcomes Prevention Evaluation study // *Am. Heart J.* — 2007. — Vol. 154, № 3. — P. 448–453.
64. Yusuf S., Teo K.K., Pogue J. et al. ONTARGET Investigators. Telmisartan, ramipril, or both, in patients at high risk for vascular events // *N. Engl. J. Med.* — 2008. — Vol. 358, № 15. — P. 1547–1559.
65. Ducharme A., Swedberg K., Pfeffer M.A. et al. Prevention of atrial fibrillation in patients with symptomatic chronic heart failure by candesartan in the Candesartan in Heart failure Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) program // *Am. Heart J.* — 2006. — Vol. 151, № 5. — P. 985–991.
66. Van Den Berg M.P., Crijns H.J., Van Veldhuisen D.J. et al. Effects of lisinopril in patients with heart failure and chronic atrial fibrillation // *J. Card. Fail.* — 1995. — Vol. 1, № 5. — P. 217–222.
67. Madrid A.H., Bueno M.G., Rebollo J.M. et al. Use of irbesartan to maintain sinus rhythm in patients with long-lasting persistent atrial fibrillation: a prospective and randomized study // *Circulation.* — 2002. — Vol. 106, № 3. — P. 331–336.
68. Ueng K.C., Tsai T.P., Yu W.C. et al. Use of enalapril to facilitate sinus rhythm maintenance after external cardioversion of long-standing persistent atrial fibrillation. Results of a prospective and controlled study // *Eur. Heart J.* — 2003. — Vol. 24, № 23. — P. 2090–2098.
69. Madrid A.H., Marin I.M., Cervantes C.E. et al. Prevention of recurrences in patients with lone atrial fibrillation. The dose-dependent effect of angiotensin II receptor blockers // *J. Ren. Ang. Aldost. Syst.* — 2004. — Vol. 5, № 3. — P. 114–120.
70. Grecu M., Olteanu R.O., Olteanu S.S., Georgescu C.A. Does treatment with ACE inhibitors prevent the long term recurrences of lone atrial fibrillation after cardioversion // *Rom. J. Intern. Med.* — 2007. — Vol. 45. — P. 29–33.
71. Tveit A., Grundvold I., Olufsen M. et al. Candesartan in the prevention of relapsing of atrial fibrillation // *Int. J. Cardiol.* — 2007. — Vol. 120, № 1. — P. 85–91.
72. Belluzzi F., Sernesi L., Preti P. et al. Prevention of recurrent lone atrial fibrillation by the angiotensin II converting enzyme inhibitor ramipril in normotensive patients // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2009. — Vol. 53, № 1. — P. 24–29.
73. Disertori M., Latini R., Barlera S. et al. GISSI-AF investigators. Valsartan for prevention of recurrent atrial fibrillation // *N. Engl. J. Med.* — 2009. — Vol. 360, № 16. — P. 1606–1617.
74. Yin Y., Dalal D., Liu Z. et al. Prospective randomized study comparing amiodarone vs amiodarone plus losartan vs amiodarone plus perindopril for the prevention of atrial fibrillation recurrence in patients with lone paroxysmal atrial fibrillation // *Eur. Heart J.* — 2006. — Vol. 27, № 15. — P. 1841–1846.
75. Fogari R., Mugellini A., Destro M. et al. Losartan and prevention of atrial fibrillation recurrence in hypertensive patients // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* — 2006. — Vol. 47, № 1. — P. 46–50.
76. Fogari R., Derosa G., Ferrari I. et al. Effect of valsartan and ramipril on atrial fibrillation recurrence and P-wave dispersion in hypertensive patients with recurrent symptomatic lone atrial fibrillation // *Am. J. Hypertens.* — 2008. — Vol. 21, № 9. — P. 1034–1039.
77. Fogari R., Zoppi A., Mugellini A. et al. Comparative evaluation of effect of valsartan/amlodipine and atenolol/amlodipine combinations on atrial fibrillation recurrence in hypertensive patients with type 2 diabetes mellitus // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* — 2008. — Vol. 51, № 3. — P. 217–222.
78. Murray K.T., Rottman J.N., Arbogast P.G. et al. Inhibition of angiotensin II signaling and recurrence of atrial fibrillation in AFFIRM // *Heart Rhythm.* — 2004. — Vol. 1, № 6. — P. 669–675.
79. Yamashita T. J-Rhythm II Study. A randomized study of angiotensin II type 1 receptor blocker vs dihydropyridine Ca antagonist for treatment of paroxysmal atrial fibrillation in patients with hypertension. — 2010. — [Электронный ресурс]. — URL: <http://www.cardiosource.com/rapidnews-summaries/summary.asp>
80. Goette A., Breithardt G., Fetsch T. et al. Angiotensin II antagonist in Paroxysmal Atrial Fibrillation (ANTIPAF) trial: rationale and study design // *Clin. Drug Investig.* — 2007. — Vol. 27, № 10. — P. 697–705.
81. Kjeldsen S.E., Aksnes T.A., Schmieder R.E. Hypertension and atrial fibrillation, with an emphasis on prevention // *Eur. Society of Hypertension Scientific Newsletter: Update on Hypertension Management.* — 2011. — Vol. 12, № 84. — P. 83–84.
82. Savelieva I., Kakouros N., Kourliouros A., Camm J. Upstream therapies for management of atrial fibrillation. Review of clinical evidence and implications for European Society of Cardiology guidelines // *Eurpace.* — 2011. — Vol. 13, № 5. — P. 610–625.
83. Atlas S. The renin-angiotensin aldosterone system: pathophysiological role and pharmacologic inhibition // *J. Manag. Care Pharm.* — 2007. — Vol. 13, suppl. B. — P. 9–20.
84. Chen Y.J., Chen Y.C., Tai C.T. et al. Angiotensin II and angiotensin II receptor blocker modulate the arrhythmic activity of pulmonary veins // *Br. J. Pharmacol.* — 2006. — Vol. 147, № 1. — P. 12–22.
85. Boldt A., Scholl A., Garabade J. et al. ACE-inhibitor treatment attenuates atrial structural remodeling in patients with lone atrial fibrillation // *Basic Res. Cardiol.* — 2006. — Vol. 101, № 3. — P. 261–267.
86. von Lewinski D., Kocksamper J., Rubertus S.U. et al. Direct proarrhythmic effects of angiotensin II can be suppressed by AT (1) receptor blockade in human atrial myocardium // *Eur. J. Heart Fail.* — 2008. — Vol. 10, № 12. — P. 1172–1176.
87. Mancia G., De Backer G., Dominiczak A. et al. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) // *J. Hypertens.* — 2007. — Vol. 25, № 6. — P. 1105–1187.
88. Tanabe Y., Kawamura Y., Sakamoto N., Sato N., Kikuchi K., Hasebe N. Blood pressure control and the reduction of left atrial overload is essential for controlling atrial fibrillation // *Int. Heart J.* — 2009. — Vol. 50, № 4. — P. 445–456.
89. Nasr I.A., Bouzamondo A., Hulot J.S. et al. Prevention of atrial fibrillation onset by beta-blocker treatment in heart failure: a meta-analysis // *Eur. Heart J.* — 2007. — Vol. 28, № 4. — P. 457–462.
90. Bradley D., Creswell L.L., Hogue C.W. Jr. et al. Pharmacologic prophylaxis: American College of Chest Physicians guidelines for the prevention and management of postoperative atrial fibrillation after cardiac surgery // *Chest.* — 2005. — Vol. 128, suppl. 2. — P. 395–475.
91. Van Gelder I.C., Groenveld H.F., Crijns H.J. et al. Lenient versus strict rate control in patients with atrial fibrillation // *N. Engl. J. Med.* — 2010. — Vol. 362, № 15. — P. 1363–1373.
92. Van Noord T., Van Gelder I., Tieleman R.G. et al. VERDICT: the Verapamil versus Digoxin of sinus rhythm after cardioversion of persistent atrial fibrillation // *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* — 2001. — Vol. 12, № 7. — P. 766–769.
93. Gottdiener J.S., Reda D.J., Massie B.M. et al. Effect of single-drug therapy on reduction of left ventricular mass in mild to moderate hypertension: comparison of six antihypertensive agents. The Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents // *Circulation.* — 1997. — Vol. 95, № 8. — P. 2007–2014.
94. Gottdiener J.S., Reda D.J., Williams D.W. et al. Effect of single-drug therapy on reduction of left atrial size in mild to moderate hypertension: comparison of six antihypertensive agents // *Circulation.* — 1998. — Vol. 98, № 2. — P. 140–148.
95. Чазова И.Е., Мычка В.Б. Метаболический синдром, сахарный диабет 2 типа и артериальная гипертензия // *Сердце.* — 2003. — Т. 2, № 3. — С. 102–114.
96. Чубенко Е.А., Беляева О.Д., Баженова Е.А. и др. Плейотропные эффекты моксонидина // *Артериальная гипертензия.* — 2010. — Т. 16, № 4. — С. 351–355.
97. Zimmet P., Shaw J., Alberti G. Preventing type 2 diabetes and the dysmetabolic syndrome in the real world: a realistic view // *Diabetic Med.* — 2003. — Vol. 20, № 9. — P. 693–702.
98. Sanjuliani A.F., Francischetti E.A., Genelhu de Abreu V. et al. Effects of moxonidine on sympathetic nervous system, blood pressure, plasma renin activity, plasma aldosterone, leptin and metabolic profile in obese hypertensive patients // *J. Clin. Bas. Cardiol.* — 2004. — Vol. 7, № 1–4. — P. 19–25.
99. Sharma A.M., Wagner T., Marsalek P. Moxonidine in the treatment of overweight and obese patients with the metabolic syndrome: a postmarketing surveillance study // *J. Hum. Hypertens.* — 2004. — Vol. 18, № 9. — P. 669–675.
100. Guglin M., Maradia K., Chen R. et al. Relation of obesity to recurrence rate and burden of atrial fibrillation // *Am. J. Cardiol.* — 2011. — Vol. 107, № 4. — P. 579–582.
101. Lip G.Y.H., Andreotti F., Fauchier L. et al. Bleeding risk assessment and management in atrial fibrillation patients // *Eurpace.* — 2011. — Vol. 13, № 5. — P. 723–746.
102. Connolly S.J., Ezekowitz M.D., Yusuf S. et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation // *N. Engl. J. Med.* — 2009. — Vol. 361, № 12. — P. 1139–1151.