

Патофізіологічна роль ренін-ангіотензин-альдостеронової системи в розвитку й підтриманні фібриляції передсердь. Блокатори ренін-ангіотензин-альдостеронової системи як перспективний напрям upstream-терапії



В. П. Іванов, Т. Д. Данілевич

Вінницький національний медичний університет
імені М. І. Пирогова

Фібриляція передсердь — актуальна проблема сучасної кардіології. Серед усіх порушень серцевого ритму саме фібриляція передсердь — найпоширеніша аритмія, яка асоціюється з великою кількістю ускладнень. У статті наведено огляд літератури про роль ренін-ангіотензин-альдостеронової системи в розвитку фібриляції передсердь, розглянуто сучасний стан проблеми, не вирішені на сьогодні питання, перспективні напрямки лікування та профілактики цієї аритмії.

Ключові слова: фібриляція передсердь, блокатори ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, upstream-терапія.

Сьогодні не викликає жодного сумніву провідна роль ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) у патогенезі захворювань серцево-судинної системи, зокрема порушень серцевого ритму. Експериментальні дослідження останніх років переконливо доводять прямий вплив РААС на електрофізіологічні властивості міокарда шлуночків і передсердь. Серед основних патогенетичних механізмів РААС, котрі визначають структурне й електрофізіологічне ремоделювання перед-

сердь, називають активацію процесів фіброзування передсердної тканини, розтягнення й дилатацію камер, безпосередній вплив на функцію іонних каналів і міжклітинну взаємодію передсердних кардіоміоцитів [23].

За даними S.C. Choisy та співавт., активація РААС у щурів пригнічувала рух Ca^{2+} каналами L-типу та збільшувала ступінь фіброзу передсердя з подальшим підвищенням схильності до індукції передсердної тахікардії [13]. Р. М. Kistler та співавт. так само на тваринних моделях продемонстрували зниження швидкості поширення потенціалу дії, збільшення ступеня фіброзу міокарда, гіпертрофію кардіоміоцитів та їх міоліз за незмінної рефрактерності тканини під впливом гіперфункції РААС, спричиненої пренатальним введенням кортикостероїдів [25]. Крім того, обидві групи дослідників встановили розвиток гіпертензії у тварин, котрий вони пояснюють активацією РААС.

Стаття надійшла до редакції 10 липня 2017 р.

Данілевич Тетяна Дмитрівна, асистент кафедри пропедевтики внутрішньої медицини, пошукач кафедри внутрішньої медицини № 3 21030, м. Вінниця, вул. Келецька, 142/166
E-mail: doctor_ltd@mail.ru

© В. П. Іванов, Т. Д. Данілевич, 2017

Підвищення концентрації ангіотензину II зменшує внутрішньоклітинний транспорт іонів натрію, тим самим змінюючи поріг збудливості кардіоміоцитів передсердь [35]. У дослідженнях *in vitro* доведено, що збільшення рівня ангіотензину II сприяє фосфорилюванню білка мембрани CX43 і порушує міжклітинні зв'язки кардіоміоцитів. Порушення міжклітинної взаємодії знижує швидкість поширення хвилі збудження передсерддями та ініціює розвиток фібриляції передсердь (ФП) [24]. Крім того, ангіотензин II активізує фібробласти й синтез фактора росту бета-1 ($TGF-\beta_1$), що призводить до накопичення колагену та структурної перебудови серця і, як наслідок, також сприяє виникненню ФП [18]. За даними S. Verheule та співавт., експериментально індукований фіброз у тварин збільшує частоту виникнення ФП [39]. У кардіоміоцитах під час ФП продукуються речовини, які збільшують вміст колагену й фібронектину-1 у тканині передсердь у 4 рази [12].

З експериментальних наукових досліджень останніх років відомо про збільшення кількості і щільності рецепторів до ангіотензину II та рівня ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ) у тканинах лівого передсердя в пацієнтів з ФП [10]. У таких хворих також зареєстровано суттєве підвищення рівня тканинного АПФ у міокарді передсердь, зокрема в осіб з нормальною скоротливою функцією шлуночків [11]. Взаємодія ангіотензину II з рецепторами 1-го типу індукує гіперплазію фібробластів, активує біосинтез колагену і пригнічує процеси його деградації [14]. Стимуляція рецепторів до ангіотензину II ініціює каскад процесів фосфорилювання й активує різні мітоген-активаційні протеїнкінази, що призводить до гіпертрофії та апоптозу кардіоміоцитів передсердь, акумуляції фібробластів та індукції колагену [30]. Вплив ангіотензину II на розвиток фіброзу міокарда реалізується за допомогою різних медіаторів, зокрема трансформірного фактора росту β_1 ($TGF-\beta_1$) та остеопонтину [18]. Імовірно, первинним медіатором ефектів ангіотензину II є $TGF-\beta_1$, з яким ангіотензин зв'язується за допомогою рецепторів 1-го типу. Як у хворому, так і у здоровому серці $TGF-\beta_1$ бере участь у диференціюванні клітин. Остеопонтин — ще один посередник ангіотензину II щодо впливу на позаклітинний матрикс серця, котрий відбувається через взаємодію з фібронектином та колагеном і може бути важливим для організації та стабільності міжклітинного матриксу [14].

Отже, активація РААС відіграє провідну роль у розвитку структурного ремоделювання передсердь, що зумовлює зміни електрофізіологічних властивостей передсердної тканини й виникнення ФП [16]. Є підстави думати, що блокада РААС може зменшити кількість уперше виявлених епізодів ФП і запобігти рецидивам аритмії [6]. З огляду на це дослідники сьогодні зосереджені не

лише на проблемі антиаритмічної терапії, а й на найновішій стратегії upstream-терапії — терапії «проти течії», мета якої полягає в запобіганні та гальмуванні розвитку і прогресування ФП завдяки максимальному впливу на основне серцево-судинне захворювання та можливі патогенетичні ланки розвитку аритмії [5, 32].

До засобів upstream-терапії належать препарати, які потенційно можуть впливати на патогенетичні механізми ФП: запалення, фіброз, оксидантний стрес і ремоделювання передсердь [38]. Слід зазначити, що гальмування процесів ремоделювання серця, пов'язаних з його гемодинамічним перевантаженням та розвитком фіброзу міокарда, розглядають сьогодні як провідну фармакологічну мішень upstream-терапії при ФП, котра може бути реалізована шляхом використання блокаторів РААС (інгібіторів АПФ (ІАПФ), сартанів і антагоністів мінералокортикоїдних рецепторів) [1, 8, 5].

У рекомендаціях Європейського товариства фахівців з гіпертензії наявність пароксизмальної ФП розглядають як один із критеріїв на користь переважного використання ІАПФ або блокаторів рецепторів ангіотензину II (БРА) [36]. Водночас в узгоджених настановах з лікування ФП зазначено, що блокатори РААС можуть бути корисними для вторинної профілактики ФП у пацієнтів, які вже отримують антиаритмічну терапію, а також у пацієнтів з персистентною формою ФП, яким виконують кардіоверсію, якщо є інші підстави для призначення цих препаратів, наприклад, артеріальна гіпертензія (АГ) [37].

Імовірні позитивні ефекти блокади РААС у профілактиці ФП продемонстровані в низці експериментальних і клінічних досліджень, котрі доводять, що препарати мають суттєву перевагу перед іншими класами антигіпертензивних засобів щодо запобігання і зменшення частоти розвитку ФП. Так, у метааналізі 11 досліджень, проведеному J. S. Healey та співавт., у чотирьох з котрих вивчали вплив препаратів на частоту розвитку аритмії в пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю (СН), у трьох — з АГ, у двох — з перенесеним інфарктом міокарда і у двох — після проведення кардіоверсії, встановлено, що терапія ІАПФ/БРА знижує відносний ризик ФП на 28 % ($p = 0,0002$) при практично однаковій ефективності ІАПФ і БРА (28 і 29 % відповідно) [21]. Максимальне зниження частоти розвитку ФП визначали після проведення електричної кардіоверсії (зниження відносного ризику на 48 %) і в пацієнтів із хронічною СН (44 % відповідно) [21].

Дані метааналізу S. R. Heckbert та співавт., які вивчали вплив терапії ІАПФ, БРА та β -адреноблокаторами на частоту виникнення пароксизмів ФП у хворих на АГ, свідчать про суттєво вищу ефективність ІАПФ і БРА порівняно з β -адреноблокаторами в запобіганні нападам ФП [22].

Результати метааналізу 23 рандомізованих контрольованих досліджень з вивчення ефективності блокаторів РААС для первинної (у пацієнтів з АГ, перенесеним інфарктом міокарда і хронічною СН) і вторинної профілактики ФП (у пацієнтів після успішної кардіоверсії і на тлі прийому медикаментозної антиаритмічної терапії) свідчать, що застосування інгібіторів РААС сприяло зниженню частоти виникнення нових випадків ФП на 33 % ($p < 0,00001$). При цьому найвища ефективність зареєстрована в пацієнтів із хронічною СН, АГ і гіпертрофією лівого шлуночка (ЛШ). За даними М. Р. Schneider та співавт., застосування блокаторів РААС для запобігання повторним нападам аритмії в пацієнтів після успішної кардіоверсії знижувало ризик аритмії на 45 % ($p = 0,01$), а у хворих, котрі постійно приймали антиаритмічну терапію, — на 63 % ($p < 0,00001$) [33]. Останнє дало підстави припустити можливий синергізм інгібіторів РААС та антиаритмічних препаратів [33].

Результати дослідження F. Beluzzi демонструють ефективність раміприлу в запобіганні рецидивам ФП [9]. Імовірними механізмами антиаритмічної ефективності препарату, на думку дослідників, є вплив на тканинну РААС із наступним сповільненням процесів фіброзування міокарда передсердь і темпів ремоделювання ЛШ [9, 7].

Слід зауважити, що серед різних блокаторів РААС усе більшу увагу дослідників привертають саме БРА як клас препаратів з потужним впливом на активність РААС і численними плейотропними ефектами. Одним із механізмів антиаритмічної ефективності БРА при ФП може бути їх вплив на системну запальну відповідь [19]. Так, відомий зв'язок ФП з підвищенням рівня С-реактивного протеїну, який розглядають як предиктор рецидиву аритмії після кардіоверсії і радіочастотної абляції [31, 42]. Доведений факт, що терапія БРА дає змогу суттєво зменшити концентрацію С-реактивного протеїну, фактора некрозу пухлин α та інтерлейкіну-6 [19].

Показано, що додавання БРА (ірбесартану) до антиаритмічної терапії (аміодарону) сприяє підвищенню ефективності антиаритмічного лікування на 61 % у пацієнтів із персистентною ФП [3, 27]. В іншому дослідженні А. Н. Madrid та співавт. доводять дозозалежний вплив ірбесартану на частоту рецидивів ФП після кардіоверсії [26]. Зокрема, додавання до аміодарону 300 мг ірбесартану на добу виявило найвищу ефективність щодо збереження синусового ритму (77 %) порівняно з пацієнтами, котрі не отримували ірбесартан (52 %) або отримували його в дозі 150 мг на добу (65 %) [26].

Результати дослідження AFFIRM (Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management) свідчать про здатність БРА знижувати частоту рецидивів ФП у пацієнтів із застійною хронічною СН при додаванні їх до стандартної терапії (11,9 % порівняно з 35,9 %; $p < 0,0001$) [29].

Результати дослідження LIFE (Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study), проведеного в пацієнтів з АГ і гіпертрофією ЛШ, свідчать, що застосування атенололу й лозартану посилювало антигіпертензивний ефект лікування [40, 41]. Цільовий рівень АТ був досягнений у 49 % пацієнтів у групі лозартану і у 46 % — у групі атенололу. Водночас частота нових епізодів ФП (ФП *de novo*) у групі лозартану становила 6,8 випадку на 1000 осіб порівняно з 10,1 у групі атенололу. Крім того, у пацієнтів, які приймали лозартан, реєстрували триваліші періоди синусового ритму порівняно з пацієнтами, які приймали атенолол ($p = 0,057$) [40, 41].

Результати дослідження CHARM (Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity) підтверджують ефективність БРА як засобу первинної профілактики ФП у осіб із хронічною СН. Так, додавання кандесартану до стандартної терапії знижувало ризик розвитку нападу ФП на 19,8 % ($p = 0,039$) порівняно з плацебо [4, 16]. Своєю чергою, рандомізоване плацебо-контрольоване дослідження Val-HeFT (Valsartan Heart Failure Trial) демонструє ефективність валсартану для профілактики нових випадків ФП у пацієнтів із хронічною СН. Упродовж 23 місяців спостереження за хворими нові випадки ФП зареєстровано в 6,53 % пацієнтів, зокрема у 5,12 % — у групі валсартану і у 7,95 % — у групі плацебо ($p = 0,0002$). Результати додаткового аналізу показали, що додавання БРА (валсартану) до лікування хворих із хронічною СН дає змогу знизити ризик розвитку ФП на 37 % [28].

У дослідженні VALUE (Valsartan Antihypertensive Long-Term Use Evaluation), присвяченому оцінюванню профілактичного ефекту сартанів щодо виникнення ФП у хворих із АГ, встановлено статистично значуще зниження частоти виникнення нових випадків ФП у разі призначення валсартану порівняно з амлодіпіном [34].

Однак за результатами рандомізованого плацебо-контрольованого дослідження Gissi (Gruppo Italiano per lo Studio Della Sopravvivenza nell'Insufficienza Cardiaca) — AF (Atrial Fibrillation) не доведено здатності валсартану запобігати рецидиву ФП [15, 30]. У нього залучили 1442 пацієнтів із синусовим ритмом із двома або більше задокументованими епізодами ФП упродовж попередніх 6 місяців або після успішної кардіоверсії ФП упродовж попередніх 2 тижнів. Пацієнтів розподілили на групи та призначили валсартан або плацебо. Основними кінцевими точками були час до першого рецидиву ФП і частка пацієнтів, які мали більше одного рецидиву ФП упродовж 1 року. Рецидиви ФП повторювалися в 371 (51,4 %) із 722 пацієнтів в групі валсартану порівняно з 375 (52,1 %) з 720 пацієнтів у групі плацебо ($p = 0,73$). Більш ніж один епізод ФП стався в 194 (26,9 %) з 722 пацієн-

тів у групі валсартану й у 201 (27,9 %) з 720 пацієнтів у групі плацебо ($p = 0,34$) [15, 30].

У дослідженні J-RHYTHM II з порівняння ефективності дигідропіридинового блокатора кальцієвих каналів (амлодипіну) та БРА (кандесартану) у пацієнтів з пароксизмальною формою ФП, асоційованою з АГ, виявлено, що ці два препарати з однаковою ефективністю зменшують частоту виникнення ФП у пацієнтів з АГ [43].

R. Fogari та співавт. вивчали вплив комбінації валсартану або атенололу з амлодипіном на частоту виникнення пароксизмів ФП у пацієнтів з АГ, поєднаною із цукровим діабетом 2 типу, котрі застосовували на доповнення до основної антиаритмічної терапії. Результати дослідження свідчать про більшу ефективність комбінації валсартану з амлодипіном щодо запобігання нападам ФП порівняно з комбінацією атенололу з амлодипіном [20]. Найвищою ефективністю комбінації валсартан/амлодипін була в разі її додавання до терапії аміодароном та пропафеноном [20].

Як пояснити невідповідність результатів досліджень ефективності препаратів однієї групи в первинній і вторинній профілактиці ФП? Логічно припустити, що застосування блокаторів РААС здатне запобігти ремоделюванню передсердь і виникненню нової ФП (ефективне в первинній профілактиці ФП), але не забезпечує зворотний розвиток змін у передсердях у хворих, у яких уже виникали пароксизми ФП (отже, менш ефективне у вторинній профілактиці ФП). Проте одного року спостереження в дослідженні GISSI-AF могло бути недостатньо для того, щоб довести можливість зворотного розвитку структурно-

функціональних змін у передсердях. Водночас у дослідженнях із первинної профілактики ФП тривалість лікування перевищувала 3 роки. Але вказане припущення не отримало підтвердження в іншому великому рандомізованому дослідженні ACTIVE I, в котрому рецидив ФП через 2 роки і наприкінці періоду спостереження розглядали як одну із вторинних кінцевих точок [44]. Серед 1730 (19,2 %) осіб із синусовим ритмом на момент залучення в дослідження рецидиви ФП принаймні на одній ЕКГ були зареєстровані у 36,8 % пацієнтів із групи ірбесартану та у 38,1 % із групи плацебо (відмінності статистично незначущі). Пацієнти обох груп також були зіставні за кількістю пацієнтів із пароксизмальною або персистентною ФП, у котрих зберігався синусовий ритм до закінчення періоду спостереження (10,6 % порівняно з 9,7 %), а також за потребою в кардіоверсії [44]. Важливо, що середня тривалість спостереження (4,1 року) була подібною до тривалості в дослідженнях із первинної профілактики. По суті, результати дослідження ACTIVE I також заперечували ідею специфічної вторинної профілактики ФП за допомогою інгібіторів РААС.

Отже, на цей час не існує переконливих доказів специфічної антиаритмічної дії жодного класу антигіпертензивних засобів у хворих з АГ і пароксизмальною ФП. Вибір оптимального препарату повинен здійснюватися з урахуванням інших клінічних критеріїв. Без сумніву, базисним компонентом лікування пацієнтів з АГ і вираженим структурним захворюванням серця (зокрема гіпертрофією або дисфункцією ЛШ, дилатацією лівого передсердя тощо) є ІАПФ або БРА [2].

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція і дизайн дослідження, редагування тексту — В. І.; збір і опрацювання матеріалу, написання тексту — Т. Д.

Література

1. Диагностика та лікування фібриляції передсердь // Рекомендації Робочої групи з порушень ритму серця Асоціації кардіологів України. — 2014. — С. 134.
2. Жарінов О. Й. Артеріальна гіпертензія і фібриляція передсердь // Артеріальна гіпертензія. — 2011. — № 5. — С. 19.
3. Жигунова А. К. Антиаритмические эффекты блокаторов ренин-ангиотензиновой системы и их роль в лечении и профилактике фибрилляции предсердий // Укр. мед. журн. — 2012. — № 5 (91).
4. Захарова Н. В., Кузьмина-Крутецкая С. Р. Клиническая фармакология сартанов: класс-эффект и фармакодинамические особенности препаратов // Системные гипертензии. — 2011. — № 3. — С. 10–16.
5. Иванов В. П., Данілевич Т. Д. Роль альдостерону в развитии фибрилляции предсердь, антиальдостеронона концепция upstream-терапии // Кардиол.: от науки к практике. — 2016. — № 1. — С. 89–101.
6. Подзолков В. И., Тарзимова А. И. Роль ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в патогенезе фибрилляции предсердий // Независимое издание для практикующих врачей. — 2011. — № 26. — С. 1572–1576.
7. Романова О. М., Соломенчук Т. М. Патологические механизмы влияния ингибиторов АПФ на аритмогенез у больных с фибрилляцией предсердь // Ліки України. — 2013. — № 1 (167). — С. 47–53.
8. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS // Eur. Heart J. — 2016. — Vol. 37. — P. 2936.
9. Beluzzi 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.
10. 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. Amer. Coll. Cardiol. — 2003. — Vol. 42. — P. 1785–1792.
11. Boos C. J., Lip G. Y. H. Targeting the renin-angiotensin-aldosterone system in atrial fibrillation: from pathophysiology to clinical trials // J. Human Hypertension. — 2005. — Vol. 19. — P. 855–859.
12. Burstein B., Qi X. Y., Yeh Y. H. et al. Atrial cardiomyocyte tachycardia alters cardiac fibroblast function: A novel consideration in atrial remodeling // Cardiovasc. Res. — 2007. — Vol. 76. — P. 442–452.

13. Choisy S. C., Arberry L. A., Hancox J. C., James A. F. Increased susceptibility to atrial tachyarrhythmia in spontaneously hypertensive rat hearts // *Hypertension*. — 2007. — Vol. 49 (3). — P. 498–505.
14. Diez J. Profibrotic effects of angiotensin II in the heart a matter of mediators // *Hypertension*. — 2004. — Vol. 43. — P. 1164.
15. Disertori M., Latini R., Barlera S. et al. Valsartan for prevention of recurrent atrial fibrillation // *N. Engl. J. Med.* — 2009. — Vol. 360. — P. 1606–1617.
16. Dixen U., Ravn L., Soebye-Rasmussen C. et al. Raised plasma aldosterone and natriuretic peptides in atrial fibrillation // *Cardiology*. — 2007. — Vol. 108. — P. 35–39.
17. Ducharme A., Swedberg K., Pfeffer M. A. et al. CHARM Investigators (2006) Prevention of atrial fibrillation in patients with symptomatic chronic heart failure by candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) program // *Am. Heart J.* — 2006. — Vol. 152 (1). — P. 86–92.
18. Ehrlich J. R., Hohnloser S. H., Nattel S. Role of angiotensin system and effects of its inhibition in atrial fibrillation: clinical and experimental: clinical and experimental evidence // *Eur. Heart J.* — 2006. — Vol. 27. — N 5. — P. 512–518.
19. Engelmann M., Svendsen H. Inflammation in the genesis and perpetuation of atrial fibrillation // *Eur. Heart J.* — 2005. — Vol. 26. — P. 2083–2092.
20. 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. — P. 217–222.
21. 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. — Vol. 45 (11). — P. 1832–1839.
22. Heckbert S. R. Antihypertensive treatment with ACE inhibitors or beta-blockers and risk of incident atrial fibrillation in a general hypertensive population // *Am. J. Hypertens.* — 2009. — Vol. 22. — P. 538–544.
23. Iravanian S., Dudley S. C. The renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) and cardiac arrhythmias // *Heart Rhythm*. — 2008. — Vol. 5, N 6. — P. 12–17.
24. Kasi V. S., Xiao H. D., Shang L. L. et al. Cardiac-restricted angiotensin-converting enzyme overexpression causes conduction defects and connexin dysregulation // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* — 2007. — Vol. 293. — P. 182–192.
25. 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. — Vol. 27 (24). — P. 3045–3056.
26. Madrid A. H., Bueno M. G., Rebollo J. M. et al. Use of irbesartan to maintain sinus rhythm in patients with longlasting persistent atrial fibrillation: a prospective and randomized study // *Circulation*. — 2002. — Vol. 106. — P. 331–336.
27. Madrid A. H., Peng J., Zamora J. et al. The role of angiotensin receptor blockers and/or angiotensin converting enzyme inhibitors in the prevention of atrial fibrillation in patients with cardiovascular diseases: Meta-analysis of randomized controlled clinical trials // *Pacing. Clin. Electrophysiol.* — 2004. — Vol. 27. — P. 1405–1410.
28. Maggioni A. P., Latini R., Carson P. E. et al. Valsartan reduces the incidence of atrial fibrillation in patients with heart failure: results from the Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT) // *Am. Heart J.* — 2005. — Vol. 149 (3). — P. 548–557.
29. Murray K. T., Rottman J. N., Arbogast P. G. et al., AFFIRM Investigators. Inhibition of angiotensin II signaling and recurrence of atrial fibrillation in AFFIRM // *Heart Rhythm*. — 2004. — Vol. 1 (6). — P. 669–675.
30. Oudot A., Vergely C., Ecanot-Laubriet A. et al. Angiotensin II activates NADPH oxidase in isolated rat hearts subjected to ischemia-reperfusion // *Eur. J. Pharmacol.* — 2003. — Vol. 462. — P. 145–154.
31. Rotter M., Jais P., Vergnes M. C. et al. Decline in C-reactive protein after successful ablation of long-lasting persistent atrial fibrillation // *J. Am. Coll. Cardiology*. — 2006. — Vol. 47. — P. 1231–1233.
32. Savelieva I., Camm A. J. Is there any hope for angiotensin-converting enzyme inhibitors in atrial fibrillation? // *Am. Heart J.* — 2007. — Vol. 154. — P. 403–406.
33. Schneider M. P., Hua T. A., Böhm M. et al. Prevention of atrial fibrillation by Renin-Angiotensin system inhibition a meta-analysis // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2010. — Vol. 55 (21). — P. 2299–2307.
34. Schmieder R. E., Kjeldsen S. E., Julius S., McInnes G. T., Zanchetti A., Hua T. A. Reduced incidence of new-onset atrial fibrillation with angiotensin II receptor blockade: the VALUE trial // *J. Hypertens.* — 2008. — Vol. 26. — P. 403–411.
35. Shang L. L., Sanyal S., Pfahnl A. E. et al. NF- κ B-dependent transcriptional regulation of the cardiac *scn5a* sodium channel by angiotensin II // *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* — 2008. — Vol. 294. — P. 372–390.
36. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension and of the European Society of Cardiology. ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension // *Eur. Heart J.* — 2013. — Vol. 34. — P. 2202.
37. The Task Force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology. Guidelines for the management of atrial fibrillation // *Eur. Heart J.* — 2010. — Vol. 31. — P. 2369–2429.
38. Van Gelder I. C., Smit M. D., Alings M., Crijns H. J. G. M. Upstream therapy in patients with early fibrillation. The relevance of the Routine versus Aggressive upstream rhythm Control for prevention of early atrial fibrillation in heart failure (RACE 3) study // *Netherlands Heart Journal*. — 2010. — Vol. 18, N 11. — P. 522–523.
39. Verheule S., Sato T., Everett T. T. et al. Increased vulnerability to atrial fibrillation in transgenic mice with selective atrial fibrosis caused by overexpression of TGF- β 1 // *Circ. Res.* — 2004. — Vol. 94. — P. 1458–1465.
40. Wachtell K. et al. Angiotensin II Receptor Blockade Reduces New-Onset Atrial Fibrillation and Subsequent Stroke Compared to Atenolol. The Losartan Intervention for End Point Reduction in Hypertension (LIFE) Study // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2005. — Vol. 45. — P. 712–719.
41. Wachtell K. 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. — Vol. 45. — P. 705–711.
42. Wazni O. M., Marrouche N. F., Martin D. O. et al. Radiofrequency ablation vs antiarrhythmic drugs as first-line treatment of symptomatic atrial fibrillation: a randomized trial // *JAMA*. — 2005. — Vol. 293 (21). — P. 2634–2640.
43. Yamashita T. J-RHYTHM II Study: A Randomized Comparison Of Angiotensin Receptor Blocker Versus Ca Antagonist For Paroxysmal Atrial Fibrillation With Hypertension // *Circ. J.* — 2006. — Vol. 70. — P. 1318–1321.
44. Yusuf S., Healey J. S., Pogue J. et al. Irbesartan in patients with atrial fibrillation // *N. Engl. J. Med.* — 2011. — Vol. 364. — P. 928–938.
45. Yusuf S., Teo K., Pogue J. et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events // *N. Engl. J. Med.* — 2008. — Vol. 358. — P. 1547.

**Патофизиологическая роль
ренин-ангиотензин-альдостероновой системы
в развитии и поддержании фибрилляции предсердий.
Блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы
как перспективное направление upstream-терапии**

В. П. Иванов, Т. Д. Данилевич

Винницкий национальный медицинский университет им. Н. И. Пирогова

Фибрилляция предсердий — актуальная проблема современной кардиологии. Среди всех нарушений сердечного ритма именно фибрилляция предсердий является наиболее распространенной аритмией, которая ассоциируется с большим количеством осложнений. В статье приведен обзор литературы о роли ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в развитии фибрилляции предсердий, рассмотрено современное состояние проблемы, не решенные на сегодня вопросы, перспективные направления лечения и профилактики данной аритмии.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, upstream-терапия.

**Pathophysiological role of the renin-angiotensin-aldosterone system
in the development and maintenance of atrial fibrillation.
Blockers of renin-angiotensin-aldosterone system
as a perspective approach for upstream therapy**

V. P. Ivanov, T. D. Danilevych

National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia

Atrial fibrillation is a prevailing problem of modern cardiology. Among all disorders of the heart rhythm, atrial fibrillation is the most common arrhythmia, which is associated with a large number of complications. The article includes an overview of the literature data about the role of the renin-angiotensin-aldosterone system in the development of atrial fibrillation, the current state of the problem, the unsolved current problems, the perspective approaches of the treatment and prevention of this arrhythmia.

Key words: atrial fibrillation, blockers of the renin-angiotensin-aldosterone system, upstream therapy.