

Антиаритмические эффекты блокаторов ренин-ангиотензиновой системы и их роль в лечении и профилактике фибрилляции предсердий

11–12 октября 2012 г. в Евпатории состоялось совместное заседание Рабочей группы по нарушениям ритма сердца Ассоциации кардиологов Украины и Ассоциации аритмологов Украины. На заседании рассматривались принципы современной антиаритмической терапии, актуальные вопросы ведения пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП), в том числе лиц с риском развития тромбоэмболии, а также современные аспекты профилактики ишемического и геморрагического инсульта у больных с ФП.



следующие вопросы:

1. Чем обусловлены плейотропные эффекты иАПФ и БРА?
2. Возможна ли первичная профилактика ФП с помощью иАПФ и БРА?
3. Возможна ли вторичная профилактика ФП с помощью иАПФ и БРА?

Модератором секции выступила **Марина Долженко**, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой кардиологии и функциональной диагностики Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика, вице-президент Всеукраинской общественной организации «Ассоциация специалистов по эхокардиографии», член Европейского общества кардиологов и Европейской академии естественных наук. В обсуждении приняли участие Олег Сычев, доктор медицинских наук, профессор, президент Ассоциации аритмологов Украины, руководитель отдела нарушений ритма сердца ГУ «Национальный научный центр «Институт кардиологии имени академика Н.Д. Стражеско» НАМН Украины»; Игорь Березняков, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой терапии Харьковской медицинской академии последипломного образования; Татьяна Талаева, доктор медицинских наук, профессор, заведующая отделом патофизиологии ГУ «Национальный научный центр «Институт кардиологии имени академика Н.Д. Стражеско» НАМН Украины».

М. Долженко представила вниманию собравшихся доклад на тему: «Антиарит-

мические эффекты блокаторов ренин-ангиотензиновой системы», напомним о некоторых особенностях применения БРА и иАПФ. Показания к назначению препаратов из обеих вышеуказанных групп практически идентичны, однако применение БРА в качестве антигипертензивной терапии наиболее показано у тех пациентов, у которых артериальная гипертензия (АГ) сочетается с хронической сердечной недостаточностью (ХСН), диабетической нефропатией, микроальбуминурией/протеинурией, гипертрофией левого желудочка (ГЛЖ), ФП, метаболическим синдромом; а также после перенесенного инфаркта миокарда (ИМ) и у пациентов с кашлем на фоне применения иАПФ.

Патофизиологические механизмы развития ФП

ФП представляет собой наиболее распространенный вид нарушения ритма сердца (1–2% в общей популяции), который характеризуется некоординированной электрической активностью предсердий с последующим ухудшением их сократительной функции.

Для возникновения ФП необходимо наличие триггера (механизма запуска), а для поддержания этого состояния требуется наличие соответствующего субстрата. Чаще всего источниками эктопического очага автоматизма становятся легочные вены, однако ими могут служить также связка Маршалла, задняя стенка предсердия, пограничный гребень, коронарный синус, верхняя полая вена. Возможно параллельное существование нескольких таких очагов. При этом импульс не проводится на предсердия в организованном виде. Вследствие гетерогенности электрического проведения вокруг легочных вен за счет фиксированной или функциональной блокады в миокарде предсердий запускается механизм повторного входа возбуждения (re-entry), что и становится необходимым субстратом для поддержания ФП.

При развитии диффузного фиброза в миокарде предсердий формируются ус-

ловия для неомогенного распространения импульса. Нарастание массы миокарда предсердий, укорочение рефрактерного периода, замедление внутрисердечной проводимости также способствуют развитию ФП по механизму re-entry.

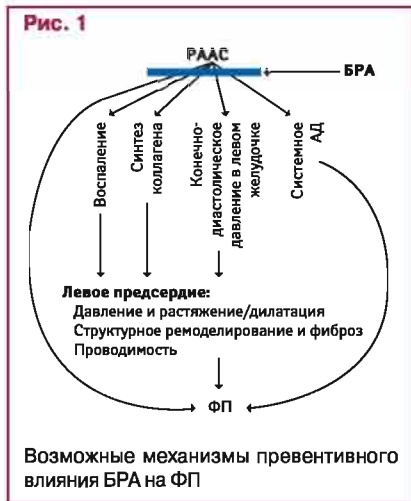
Вследствие ФП происходит прогрессирующее ремоделирование предсердий (электрофизиологическое, сократительное, структурное), что приводит к переходу пароксизмальной ФП в постоянную.

Электрофизиологическое ремоделирование заключается в нарушении рефрактерности и проводимости миокарда предсердий. Повышение частоты сокращения кардиомиоцитов приводит к чрезмерному повышению концентрации ионов кальция, что в итоге запускает компенсаторные механизмы (инактивация кальциевых каналов L-типа). Снижение длительности потенциала действия и эффективного рефрактерного периода предсердий способствует сохранению ФП. Развивающееся снижение концентрации внутриклеточного кальция при высокой частоте сокращений предсердий вызывает уменьшение их сократимости, а в дальнейшем и дилатацию предсердий, что также способствует поддержанию ФП.

Структурное ремоделирование предсердий развивается при существовании ФП >1 нед и выражается в нарушениях клеточной структуры и изменениях нормальной архитектоники миокарда. При этом наблюдается активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), что в результате приводит к апоптозу, клеточной дегенерации и пролиферации фибробластов с аккумуляцией коллагена, гипертрофией предсердия. Развивается фиброз левого предсердия с нарастанием его дилатации и формированием постоянной ФП (рис. 1).

Механизм действия препаратов, влияющих на активность РААС

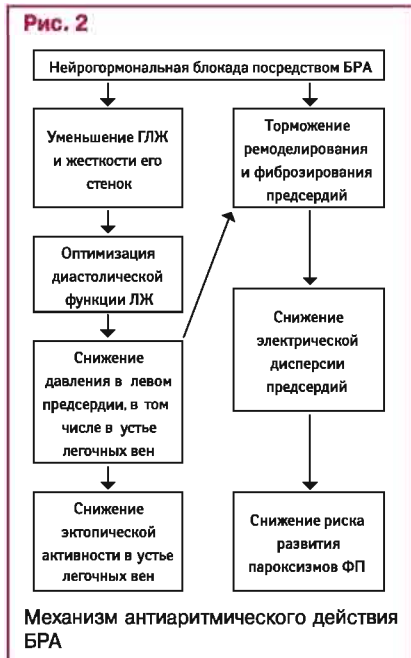
Плейотропные эффекты средств, воздействующих на активность РААС, об-



условлены тем, что РААС представлена в организме весьма широко — как на глобальном, так и на локальном, тканевом уровне. В частности, тканевая РААС присутствует в эндотелии сосудов, миокарде, головном мозге, почках и прочих органах. Как известно, при АГ активность РААС избыточно повышается, особенно сильно этот процесс выражен на тканевом уровне.

Именно потому в последние годы внимание медицинского мирового сообщества обращено на изучение средств, способных модулировать деятельность РААС, к которым относятся, в частности, иАПФ и БРА.

Принцип действия иАПФ подразумевает подавление активности АПФ, отвечающего за синтез ангиотензина II из биологически неактивного предшественника ангиотензина I. Однако в последнее время стало известно, что этот процесс может проходить и альтернативными путями — под влиянием химаз (химотрипсиноподобных протеаз), катепсина G, тонина и иных сериновых протеаз. При этом АПФ-зависимый путь синтеза ангиотензина II преобладает в плазме крови, в то время как химазозависимый — в миокарде, меди сосудов, то есть на тка-



невом уровне, вследствие чего активация альтернативных путей синтеза ангиотензина играет важную роль в развитии сердечно-сосудистого ремоделирования.

В то же время механизм действия БРА основан на их способности конкурировать с ангиотензином II как основным эффекторным пептидом РААС за связывание с рецепторами органов-мишеней. Наиболее значительным оказывается блокирование БРА рецепторов подтипа AT₁, представленных в гладких мышцах сосудов, сердце, надпочечниках, почках и др. Таким образом, БРА препятствуют реализации биологических эффектов ангиотензина II, развивающихся при гиперактивации РААС, в том числе его мощного вазоконстрикторного, пролиферативного, прооксидантного, протромбогенного, профиброгенного действия, независимо от пути его синтеза. Помимо того, БРА оказывают антиаритмическое действие (рис. 2).

Клинические исследования эффективности БРА в профилактике ФП

Эффективность применения БРА у пациентов с АГ для снижения кардиоваскулярного риска, улучшения прогноза, первичной и вторичной профилактики ФП продемонстрирована в ряде крупных клинических исследований.

Еще в 2002 г. А.Н. Madrid и соавторы пришли к выводу, что добавление БРА (ирбесартан) к антиаритмической терапии (амиодарон) способствует повышению эффективности поддержания синусового ритма сердца на 61% у пациентов с ФП в анамнезе.

Результаты исследования AFFIRM (Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management), опубликованные в 2004 г., также свидетельствуют о способности препаратов группы БРА снижать частоту рецидивов ФП у пациентов с застойной ХСН при добавлении их к общепринятой терапии (11,9% против 35,9%; $p < 0,0001$), хотя в отношении общей популяции такая тенденция не достигла уровня статистической достоверности (относительный риск (ОР) 0,91; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,77–1,09).

Определению сравнительной эффективности БРА (лозартан) и блокаторов бета-адренорецепторов (атенолол) посвящено крупное проспективное многонациональное исследование LIFE (Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study), в ходе которого использовался метод параллельных групп. Участники исследования стали 9193 пациента с АГ, имеющие дополнительный фактор кардиоваскулярного риска — ГЛЖ. Продолжительность периода наблюдения составила около 4,8 года. Установлено, что применение как атенолола, так и лозартана приводило к сходным результатам в отношении снижения артериального давления (АД). Целевой уровень АД был достигнут у 49% пациентов группы лозартана и 46% — группы атенолола. Однако применение

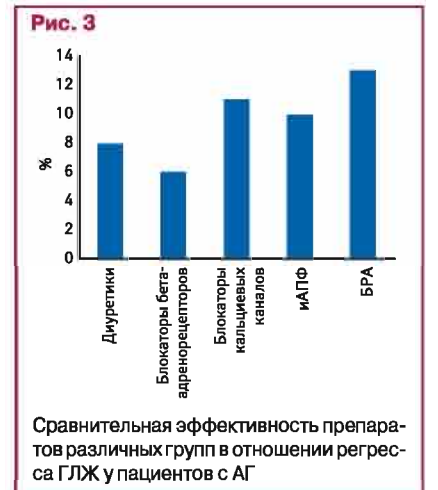
лозартана способствовало значимому снижению риска достижения первичной конечной точки (смерть от сердечно-сосудистых причин, инсульта и ИМ) на 13%, в основном за счет сердечно-сосудистых причин (на 11%) и инсульта (на 25%), а также снижению риска смерти от всех причин на 10%. Кроме того, риск развития сахарного диабета среди пациентов, получавших терапию лозартаном, был на 25% ниже, чем в группе атенолола, что является подтверждением мощного органопротекторного действия БРА.

В качестве средства первичной профилактики ФП лозартан продемонстрировал более высокие результаты, чем атенолол: частота впервые возникших эпизодов ФП в группе лозартана составила 6,8 на 1000 человеко-лет, а в группе атенолола — 10,1 на 1000 человеко-лет. При этом риск развития ФП у пациентов, принимавших лозартан, снижался на 33% (ОР 0,67; 95% ДИ 0,55–0,83; $p < 0,001$). Помимо того, больные, получавшие лечение лозартаном, были склонны к более длительному сохранению синусового ритма сердца, чем применявшие атенолол (1809±225 и 1709±254 сут от момента начала исследования соответственно; $p = 0,057$).

Сравнительная эффективность различных лекарственных препаратов, применяемых в терапии АГ, В.М.W. Schmidt и R.E. Schmieder (2005) пришли к заключению, что наиболее эффективными в отношении регрессирования ГЛЖ можно считать БРА (13%). Для сравнения: эффективность иАПФ составила 10%, блокаторов кальциевых каналов — 11%, диуретиков — 8%, блокаторов бета-адренорецепторов — 6% (рис. 3).

Согласно результатам метаанализа, опубликованного в 2005 г., применение иАПФ и БРА достоверно снижает риск развития ФП. Данный метаанализ включал 11 исследований, 4 из которых посвящены изучению влияния препаратов вышеуказанных групп на пациентов с ХСН, 3 — с АГ, 2 — с перенесенным ИМ, 2 — с кардиоверсией по поводу ФП.

Установлено, что терапия, включающая иАПФ/БРА, приводит к снижению ОР ФП на 28% (95% ДИ 15–40%; $p = 0,0002$); применение иАПФ — к снижению этого показателя на 28% ($p = 0,01$); БРА — на 29% ($p = 0,00002$). Максимально мощный эф-



фект наблюдали при кардиоверсии по поводу ФП — снижение ОР на 48% (95% ДИ 21–65%) и ХСН — снижение ОР на 44% ($p=0,007$).

В 2006 г. результатами исследования CHARM (Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity) также была подтверждена эффективность БРА как средств первичной профилактики ФП у лиц с ХСН. Добавление кандесартана к стандартной терапии у 7601 такого пациента вызвало снижение риска развития пароксизма ФП на 19,8% (ОР 0,802; 95% ДИ 0,650–0,990; $p=0,039$) по сравнению с плацебо.

Эффективность вальзартана в плане профилактики ФП продемонстрирована также данными крупного рандомизированного плацебо-контролируемого исследования Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT). В исследовании были вовлечены 4395 пациентов с ХСН и синусовым ритмом сердца, период наблюдения составил в среднем 23 мес. За это время пароксизмальную ФП отмечали у 6,53% пациентов, в том числе у 5,12% — группы вальзартана и у 7,95% — группы плацебо ($p=0,0002$). После проведения мультивариантного анализа установлено, что добавление БРА к базовой терапии у таких пациентов является независимым фактором, способным снизить риск развития ФП на 37% (ОР 0,63; 95% ДИ 0,49–0,81).

Однако в ходе крупного рандомизированного плацебо-контролируемого исследования GISSI (Gruppo Italiano per lo Studio Della Sopravvivenza nell'Insufficienza Cardiaca)-AF (Atrial Fibrillation) получены противоречивые результаты. Согласно данным GISSI-AF с участием 1442 пациентов, рецидив ФП произошел в 51,4% случаев в группе вальзартана и в 52,1% — в группе плацебо (ОР 0,97; 95% ДИ 0,83–1,14; $p=0,73$), но при этом полученные данные не достигают уровня статистической достоверности. Аналогичная ситуация сложилась и касательно такого показателя, как наличие >1 эпизода ФП за время наблюдения: в группе вальзартана он составил 26,9%; в группе плацебо — 27,9% (ОР 0,89; 95% ДИ 0,64–1,23; $p=0,34$), при этом полученные результаты также статистически недостоверны.

Точку над «i» в вопросе об актуальности БРА как средства профилактики ФП помог поставить метаанализ, опубликованный в 2010 г. Его авторы изучили результаты 23 рандомизированных контролируемых

исследований с общим числом участников 87 048. Часть из них была посвящена первичной профилактике ФП с помощью применения средств, ингибирующих активность РААС (6 — у пациентов с АГ, 2 — с перенесенным ИМ, 3 — с ХСН), а часть — вторичной профилактике ФП (8 — после кардиоверсии, 4 — у лиц, получающих медикаментозную антиаритмическую терапию). В целом применение ингибиторов РААС способствовало снижению отношения шансов (ОШ) развития ФП на 33% ($p<0,00001$). В качестве средства первичной профилактики ФП такие препараты были наиболее эффективны у пациентов с ХСН, АГ, ГЛЖ. В плане вторичной профилактики ингибиторы РААС продемонстрировали высокую эффективность: их применение привело к снижению ОШ развития ФП на 45% ($p=0,01$) у пациентов после кардиоверсии и на 63% — у лиц, которые постоянно получали антиаритмическую терапию ($p<0,00001$). На основании этого авторы метаанализа выдвинули предположение о возможном синергизме ингибиторов РААС и традиционных антиаритмических препаратов.

При подведении итогов заседания эксперты пришли к выводу о том, что АГ можно считать основополагающим фактором, влияющим на развитие ФП, а потому прежде всего у таких пациентов следует ориентироваться на коррекцию показателей АД, что, в свою очередь, приведет к снижению риска развития ФП.

Один из БРА группы сартанов, эффективность которого подтверждена многими вышеуказанными исследованиями, — лозартан — получает все более широкое распространение в отечественной кардиологической практике. В Украине лозартан представлен в частности препаратом СЕНТОР® («Рихтер Гедеон», Венгрия), таблетки которого содержат 50 и 100 мг действующего вещества. СЕНТОР® обеспечивает эффективное снижение АД и улучшение прогноза у больных АГ в сочетании с хорошей переносимостью препарата, надежной органопротекцией, а удобная форма выпуска и режим применения (1 раз в сутки) способствуют повышению комплаенса у таких пациентов.

Список рекомендованной литературы

Долженко М.Н. (2009) Роль блокатора ангиотензина II лозартана в лечении больных высокого кардиоваскулярного риска. Новости медицины

и фармации, 3-4 (269-270) (<http://novosti.mif-ua.com/archive/issue-7784/article-7822/print.html>).

Сычев О.С. (2011) Фибрилляция предсердий. Современные подходы к лечению и профилактике осложнений у пациентов с сопутствующей патологией сердца. Укр. мед. часопис, 6(86): 54–58.

Шилов А.М., Еремина И.В. (2011) Селективные ингибиторы рецепторов ангиотензина II (Валсартан) в практике лечения ССЗ. Трудный пациент, 7 (http://www.t-pacient.ru/archive/tp7-11/tp7-11_797.html).

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 the Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) program. Am. Heart J., 152(1): 86–92.

GISSI-AF Investigators, Disertori M, Latini R. et al. (2009) Valsartan for prevention of recurrent atrial fibrillation. N. Engl. J. Med., 360(16): 1606–1617.

Healey J.S., Branchuk A., Crystal E. et al. (2005) Prevention of atrial fibrillation with angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers: a meta-analysis. J. Am. Coll. Cardiol., 45(11): 1832–1839.

Madrid A.H., Bueno M.G., Rebollo J.M. et al. (2002) Use of irbesartan to maintain sinus rhythm in patients with long-lasting persistent atrial fibrillation: a prospective and randomized study. Circulation, 106(3): 331–336.

Maggioni A.P., Latini R., Carson P.E. et al. (2005) Valsartan reduces the incidence of atrial fibrillation in patients with heart failure: results from the Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT). Am. Heart J., 149(3): 548–557.

Murray K.T., Rottman J.N., Arbogast P.G. et al.; AFFIRM Investigators (2004) Inhibition of angiotensin II signaling and recurrence of atrial fibrillation in AFFIRM. Heart Rhythm, 1(6): 669–675.

Schmidt B.M.W., Schmieder R.E. (2005) Hypertension and left ventricular hypertrophy: how much attention should we pay to the renin-angiotensin-aldosterone system? Dial. Cardiovasc. Med. 10(1): 33–40.

Schneider M.P., Hua T.A., Böhm M. et al. (2010) Prevention of atrial fibrillation by Renin-Angiotensin system inhibition a meta-analysis. J. Am. Coll. Cardiol., 55(21): 2299–2307.

Wachtell K., Horneftam B., Lehto M. et al. (2005) 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., 45(5): 705–711.

Wachtell K., Lehto M., Gerds E. et al. (2005) 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., 45(5): 712–719.

Wachtell K., Horneftam B., Lehto M. et al. (2005) 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., 45(5): 705–711.

*Аліна Жигунова,
фото Сергєя Бека*