

# Возможности применения ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента у пациентов с гипертонической болезнью и неклапанной фибрилляцией предсердий: фокус на эналаприл

А.Н. Соловьян

ГУ «Национальный научный центр “Институт кардиологии им. акад. Н.Д. Стражеско” НАМН Украины», Киев

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** артериальная гипертензия, фибрилляция предсердий, факторы риска, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, эналаприл

Несмотря на большую работу по профилактике и борьбе с артериальной гипертензией (АГ), интерес к этой проблеме не ослабевает, что связано с высокой распространенностью заболевания и частым развитием осложнений. АГ служит причиной 54 % инсультов и 47 % случаев ишемической болезни сердца (ИБС) в мире [33].

В настоящее время лечение пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), в том числе больных АГ, предусматривает воздействие, направленное не на один или несколько, а на все факторы риска (ФР), существующие у конкретного пациента. Появление в распоряжении практикующего врача препарата с плейотропными свойствами (одновременное воздействие на различные ФР) будет способствовать повышению приверженности пациентов к лечению.

АГ относится к числу наиболее распространенных хронических неинфекционных заболеваний среди взрослого населения с высоким риском поражения органов-мишеней: мозговые инсульты, инфаркт миокарда (ИМ), первичный нефросклероз. За последние 5–10 лет во взглядах ведущих специалистов в области кардиологии на патофизиологию, диагностику и лечение АГ произошли существенные изменения, которые были отражены в Европейских рекомендациях по диагностике и лечению АГ (2003 г.). Окончательно признана полигенность эссенци-

альной АГ, что означает необходимость ее рассмотрения не только как болезни хронически повышенного артериального давления (АД), но и как сложного комплекса взаимосвязанных гемодинамических, метаболических и нейрогуморальных нарушений [1, 22].

Исторически сложилось так, что большее внимание уделяли диастолическому, а не систолическому АД как предвестнику ССЗ и фатальных исходов. Однако после проведения большого количества обсервационных исследований стало очевидно, что сердечно-сосудистая заболеваемость и смертность напрямую связаны как с систолическим, так и с диастолическим АД [38]. Более того, как систолическое, так и диастолическое АД показывают независимую связь с сердечной недостаточностью (СН), заболеванием периферических сосудов и терминальной стадией болезни почек [29, 35]. Поэтому повышенное АД должно считаться главным ФР для множества сердечно-сосудистых и сопряженных заболеваний, равно как и для заболеваний, ведущих к заметному росту сердечно-сосудистых рисков [18].

## Факторы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний

Современные рекомендации по диагностике и лечению ССЗ придают большое значение выявлению и коррекции ФР развития патологических состояний сердечно-сосудистой систе-

мы. Эти ФР во многом универсальны, то есть характерны для большинства ССЗ, и хорошо известны. В настоящее время ФР подразделяют на модифицируемые – высокая частота сокращений сердца (ЧСС), ожирение, повышенный уровень холестерина, повышенный уровень АД, нарушение толерантности к глюкозе или сахарный диабет (СД) 2-го типа, курение, и немодифицируемые – пожилой и старческий возраст, мужской пол, расовая принадлежность, отягощенный семейный анамнез, мягкие ФР – агрегационное состояние крови, низкий уровень липопротеинов высокой плотности и  $\alpha$ -липопротеина, высокий уровень С-реактивного протеина, мочевой кислоты, тканевого активатора плазминогена-1, фактора некроза опухоли  $\alpha$ , интерлейкинов и т. д. [1]. Каждый ФР имеет свой удельный вес в вероятности развития того или иного ССЗ. При этом сочетанное воздействие нескольких ФР на пациента способствует существенно увеличению риска развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО).

### **Суммарный сердечно-сосудистый риск**

В рекомендациях Европейского общества гипертензии / Европейского общества кардиологов (ЕОГ/ЕОК) 2003 г. подчеркивается, что диагноз и лечение АГ должны зависеть от количественного определения суммарного (или общего) сердечно-сосудистого риска. Это представление основано на том факте, что преобладающее большинство лиц с АГ имеют дополнительные сердечно-сосудистые ФР в сочетании со степенью выраженности повышения АД и нарушением обмена глюкозы и липидов [41]. Классификация суммарного сердечно-сосудистого риска осталась и в рекомендациях ЕОГ/ЕОК 2007 г. [42]. Термины низкий, средний, высокий и очень высокий риск используют для того, чтобы определить приблизительный риск сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности за последующие 10 лет. Решения о выборе стратегии лечения (начало медикаментозного лечения, порог АД и цель лечения, использование комбинированного лечения, потребность в статине и других неантигипертензивных препаратах) целиком зависят от начального уровня риска.

Суммарный сердечно-сосудистый риск оценивают путем выявления других ФР, поражений органов-мишеней и сопутствующих заболеваний или клинических состояний. Необходимо

выделить следующие новые положения, определенные в рекомендациях ЕОГ/ЕОК 2007 г.:

1. В список факторов, влияющих на прогноз, включен метаболический синдром, так как он включает ФР, которые часто сопутствуют АГ, а это значительно повышает сердечно-сосудистый риск.

2. Подчеркнута важность определения повреждения органов-мишеней, поскольку связанные с АГ субклинические изменения в нескольких органах указывают на прогрессирование в развитии ССЗ.

3. Расширен список почечных маркеров повреждения, включены оценка клиренса креатинина по формуле Кокрофта – Голта [9] или скорость клубочковой фильтрации по формуле MDRD [23].

4. Микроальбуминурию рассматривают как необходимый компонент оценки поражения органов-мишеней.

5. Концентрическая гипертрофия левого желудочка (ЛЖ) идентифицирована как структурный параметр сердца, который значительно повышает сердечно-сосудистый риск.

6. Повышенную скорость распространения пульсовой волны рассматривают как ранний показатель увеличения жесткости крупных артерий.

7. Низкий уровень лодыжечно-плечевого индекса ( $< 0,9$ ) внесен в список как маркер атеросклеротического поражения артерий и увеличенного суммарного сердечно-сосудистого риска.

8. В качестве ФР рассматривают увеличенную ЧСС. Однако из-за широкого диапазона принятых значений нормальности ЧСС в состоянии покоя (от 60 до 90 в 1 мин) уточнение пороговых значений ЧСС для стратификации суммарных сердечно-сосудистых рисков в настоящее время невозможно.

9. Рекомендовано оценивать повреждение органов не только до лечения, но и во время терапии, так как признаки регресса гипертрофии ЛЖ и уменьшение протеинурии указывают на сердечно-сосудистую протекцию в результате лечения.

10. При наличии множественных ФР, СД или повреждения органов всегда относят пациента с АГ к категории высокого риска.

Поскольку субклиническое поражение органов-мишеней определяет стадию развития ССЗ в контексте сердечно-сосудистого континуума,

а также выступает ключевым фактором суммарного сердечно-сосудистого риска, поиск признаков поражения органов-мишеней должен проводиться тщательно. Имеются убедительные доказательства неблагоприятной прогностической роли гипертрофии ЛЖ [36], а также толщины комплекса интима – медиа сонных артерий [7]. Без ультразвуковых исследований, направленных на выявление гипертрофии ЛЖ и увеличения толщины сосудов или атеросклеротических бляшек, вплоть до 50 % пациентов с АГ могут быть ошибочно классифицированы как имеющие низкий или умеренный дополнительный риск, тогда как наличие кардиальных или сосудистых повреждений определяет их в группы с более высоким риском.

Электрокардиография должна быть частью стандартного обследования пациентов с высоким АД для того, чтобы определить гипертрофию ЛЖ, признаки перегрузки, ишемию, нарушения проведения и аритмии, в том числе фибрилляцию предсердий (ФП), которые нередки у лиц с АГ.

### **Эхокардиография**

Эхокардиография более чувствительна при выявлении гипертрофии ЛЖ и прогнозировании сердечно-сосудистого риска, может помочь в стратификации риска и в выборе правильной терапии [11]. Оценка включает измерения толщины межжелудочковой перегородки, задней стенки и конечнодиастолического диаметра ЛЖ, а также вычисление индекса массы миокарда ЛЖ. Наличие концентрической гипертрофии (соотношение относительной толщины стенки к радиусу  $> 0,42$  с увеличенной величиной индекса массы миокарда ЛЖ) является состоянием, которое увеличивает риск развития ССЗ наиболее значительно. Эхокардиография – это инструмент оценки систолической функции ЛЖ. Нарушения диастолической функции часто встречаются у лиц с АГ и, особенно, у пожилых людей с повышенным АД. Диастолическое наполнение ЛЖ можно оценить с помощью доплерэхокардиографии при измерении отношения между волнами E и A трансмитрального потока. Имеются данные, что диастолическая дисфункция увеличивает риск развития ФП [57]. Наконец, эхокардиография представляет информацию о наличии и степени увеличения левого предсердия (ЛП), которое связано с риском возникновения ФП, ССЗ и смерти [31, 34, 60].

### **Эволюция исследований антигипертензивных препаратов**

Первые рандомизированные плацебоконтролируемые исследования у больных с тяжелой АГ показали, что антигипертензивная терапия существенно снижает сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность. Наиболее рано была продемонстрирована польза снижения очень высокого, затем умеренно повышенного диастолического АД, позже – высокого систолического АД и лечения изолированной систолической АГ у пожилых [4, 52].

Исследования так называемого «золотого» доказательного периода 1965–1985 гг. доказали способность тиазидных диуретиков и  $\beta$ -адреноблокаторов снижать сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность. Тиазидные диуретики и  $\beta$ -адреноблокаторы на долгие годы заняли позицию эталонных препаратов в лечении АГ, относительно которых изучали эффективность новых классов антигипертензивных средств. С внедрением в клиническую практику антагонистов кальция и ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) возник вопрос: превосходят ли антигипертензивные препараты «новых» классов «старые» по способности снижать сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность при очевидно равном потенциале снижать АД? В результате стала развиваться концепция «органопротекция помимо снижения АД».

Из 14 сравнительных исследований в 11 не выявили преимуществ новых классов препаратов над традиционной терапией, основанной на тиазидных диуретиках или  $\beta$ -адреноблокаторах по первичной конечной точке. Исследование LIFE [14] показало преимущество терапии, основанной на лозартане, по сравнению с атенололом у больных АГ с электрокардиографическими признаками гипертрофии ЛЖ. Исследование ACCOMPLISH [26] было посвящено вопросу об оптимальной фиксированной комбинации ингибитора АПФ с антагонистом кальция или тиазидным диуретиком – для лечения больных АГ из группы высокого риска и продемонстрировало преимущество комбинации ингибиторов АПФ с антагонистом кальция для снижения риска развития сложной комбинированной конечной точки. Однако особенности группы наблюдения и ее ограниченная репрезентативность по отношению к общей популяции больных АГ поставили вопрос о низкой внешней

валидности результатов исследования ACCOMPLISH. С проблемой внешней валидности сопряжено плацебоконтролируемое исследование HYVET [6], в которое включали больных АГ старше 80 лет.

Новые перспективы в сравнении антигипертензивных эффектов препаратов разных классов открыло исследование ASCOT-CAFE [64]. Его результаты показали, что в отношении уровня АД в плечевой артерии, традиционно оцениваемого в исследованиях, эффекты препаратов могут не различаться, но на уровне АД в аорте различия могут быть существенными и, возможно, значимыми для прогноза.

Таким образом, ключевым уроком клинических исследований в области АГ стало понимание первостепенной важности снижения повышенного АД для улучшения прогноза у больных АГ. Риск развития ССО снижают антигипертензивные препараты всех 5 классов и их комбинации [44]. Различия сердечно-сосудистых исходов между режимами лечения объяснили разницей в достигнутом АД: снижение риска пропорционально степени снижения АД, даже незначительно более высокое АД неизменно ассоциируется с большей частотой ССО.

### **Концепция «АД-независимой органопротекции»**

Вопрос о потенциальных дополнительных класс-специфических свойствах антигипертензивных препаратов, помимо снижения АД улучшающих прогноз при ССЗ, особенно активно обсуждался в отношении ингибиторов АПФ после завершения исследования HOPE [54, 55]. В этом исследовании 9297 пациентов в возрасте  $\geq 55$  лет с высоким риском развития ССО независимо от наличия АГ (исходное АД 139/79 мм рт. ст.) были рандомизированы для получения рамиприла 10 мг или плацебо. По сравнению с плацебо частота первичной комбинированной конечной точки была на 22 % ( $P < 0,001$ ) ниже в группе рамиприла, при этом было отмечено снижение частоты всех ее составляющих: сердечно-сосудистой смерти – на 26 % ( $P < 0,001$ ), ИМ – на 20 % ( $P < 0,001$ ), инсультов – на 32 % ( $P < 0,001$ ), смерти от любой причины – на 16 % ( $P < 0,005$ ). Такие результаты на фоне различий между показателями АД 3/2 мм рт. ст. в пользу рамиприла дали основание для заключения об «АД-независимых» органопротекторных эффектах ингибиторов АПФ. Однако особенности

организации исследования, результаты подисследования с использованием 24-часового мониторинга АД, показавшие, что различия между режимами достигали 11/4 мм рт. ст., оказались аргументами против такого заключения. Результаты последующих исследований со сходным замыслом – EUROPA [53], PEACE [56] – также не подтвердили наличия «особых» свойств ингибиторов АПФ при стабильной ИБС. В качестве одной из возможных причин обсуждалось то, что все эти исследования не были истинно плацебоконтролируемыми: ингибиторы АПФ назначали дополнительно к получаемой антигипертензивной и другой терапии ( $\beta$ -адреноблокаторы, антитромбоцитарные и липидоснижающие препараты), с доказанной эффективностью для вторичной профилактики ССО.

Международные руководства по АГ рекомендуют все более активные стратегии выявления и лечения АГ [42, 43]. На протяжении последних лет основным для обсуждения был вопрос не столько о более эффективном классе антигипертензивных препаратов, сколько о наиболее эффективной стратегии снижения общего риска развития ССО. В 2007 г. в рекомендациях ЕОГ/ЕОК [42] был закреплён следующий подход к диагностике АГ и решению о начале антигипертензивной терапии: высокий нормальный уровень АД (130–139/80–85 мм рт. ст.) мог рассматриваться как АГ и показание к антигипертензивной терапии у лиц с очень высоким риском. Однако в 2009 г. была признана преждевременность таких рекомендаций [43].

Важным для пересмотра этой позиции основанием стали результаты исследования ONTARGET, в которое, как и в исследование HOPE, включали пациентов с высоким риском ССО независимо от АГ [65]. Понятие «высокий риск развития ССО» базируется на эпидемиологических данных о непрерывном росте риска развития ССО, начиная с «догипертонического» уровня АД 115/75 мм рт. ст., и объединяет клинически гетерогенные группы пациентов (например, больных АГ с множественными ФР, но без анамнеза ССО, пациентов с нормальным уровнем АД и перенесенным ИМ, инсультом, СД). Результаты исследования ONTARGET у больных с высоким риском, среди которых АГ имели только 69 % лиц, показали, что заключение о важности снижения АД для улучшения прогноза у больных АГ не может быть автоматически

перенесено на пациентов с высоким риском без АГ. Более того, в ходе исследования отчетливая польза от снижения АД была подтверждена для тех пациентов, у которых уровень систолического АД превышал 140/90 мм рт. ст., в то время как при меньшем исходном показателе польза была менее отчетлива и сохранялась только для инсульта. Сходные результаты были получены и в подгруппе больных СД.

Таким образом, результаты исследований с назначением антигипертензивной терапии по иным, нежели АГ, показаниям или по показанию «высокий риск развития ССО независимо от АГ» привели к необоснованным сомнениям в основополагающем принципе лечения АГ: снижение повышенного АД как основной инструмент улучшения прогноза при ССЗ.

### **Ренин-ангиотензин-альдостероновая система**

В настоящее время неоспоримым является то, что ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС) выступает в качестве непрямого участника сердечно-сосудистого континуума, начиная с этапа воздействия ФР и завершая финальной стадией ССЗ, СН, хронической болезни почек. Активность ренина плазмы – мощный и независимый ФР развития ССЗ [8]. В одном из крупных проспективных исследований было убедительно показано, что у пациентов с АГ и высоким риском ССЗ, одновременно имеющих высокий уровень активности ренина плазмы, прогноз относительно возникновения ИМ достоверно хуже, чем у лиц с высоким риском развития ССЗ и низкой активностью ренина плазмы [5].

### **Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и их влияние на активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы**

Ингибиторы АПФ стали первой группой препаратов, действующих непосредственно на РААС, внедренных в широкую клиническую практику [2]. В основе антигипертензивного действия ингибиторов АПФ лежит их способность подавлять активность АПФ (кининазы II) и таким образом одновременно влиять на функциональную активность ренин-ангиотензиновой и калликреин-кининовой системы. Тормозя активность АПФ, ингибиторы АПФ уменьшают образование ангиотензина II и в итоге ослабляют

основные сердечно-сосудистые эффекты активации ренин-ангиотензиновой системы, в том числе констрикцию артерий и секрецию альдостерона. Тормозя активность кинаиназы II, ингибиторы АПФ уменьшают инактивацию брадикинина и других кининов и способствуют накоплению этих веществ в тканях и крови. Накопление же ангиотензина I способствует повышенному его превращению в ангиотензин II [33], оказывающий вазодилатирующее и натрийуретическое действие. При лечении ингибиторами АПФ уменьшается также содержание других вазоконстрикторных и антинатрийуретических веществ, таких как норадреналин, аргинин-вазопрессин, эндотелин-1. В то же время при терапии ингибиторами АПФ восстанавливается нарушенная функция эндотелия, то есть его способность высвобождать оксид азота (эндотелийзависимый фактор расслабления).

Таким образом, снижая активность РААС и активируя систему брадикинина, ингибиторы АПФ проявляют благоприятное антиремоделлирующее действие, снижая «чашу весов» в сторону вазодилатирующей, диуретической и антипролиферативной компоненты [30]. Ингибиторы АПФ уменьшают смертность, частоту возникновения ИМ, инсультов и СН у больных с высоким риском развития ССЗ [54, 13].

Среди кардиопротекторных эффектов антигипертензивной терапии большое значение имеет способность таковой обеспечивать регресс гипертрофии ЛЖ. Данные, полученные в адекватно организованных исследованиях, показывают, что снижение АД вследствие приема большинства антигипертензивных препаратов или их комбинаций, может сопровождаться уменьшением исходно увеличенной массы миокарда ЛЖ, и это явление одинаково эффективно при терапии ингибиторами АПФ, блокаторами рецепторов ангиотензина II (БРА) и антагонистами кальция, а также, вероятно, антагонистами альдостерона [11, 46]. Крупномасштабное исследование LIFE [15] показало, что уменьшение массы миокарда ЛЖ, вызванное лечением, достоверно и независимо связано со снижением частоты развития основных сердечно-сосудистых событий, инсульта и сердечно-сосудистой и общей смертности, что подтверждает результаты других исследований. Не так давно внимание было обращено на возможность изучения изменений ЛП при эхокардиографии, которые часто коррелируют с гипертрофией ЛЖ

[12] и могут быть предикторами сердечно-сосудистых событий [20]. Кроме того, накоплено достаточно данных о том, что антигипертензивные препараты могут по-разному воздействовать на риск развития ФП [3].

### **Артериальная гипертензия и риск развития фибрилляции предсердий**

АГ является одним из главных ФР развития ФП в популяции [30]. ФП увеличивает риск сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности приблизительно в 2–5 раз с еще более значительным увеличением риска развития эмболического инсульта [24]. Увеличение массы миокарда ЛЖ и размеров ЛП были определены как независимые детерминанты развития новых случаев ФП [60].

Риск инсульта и системных эмболий у больных с ФП определяется различными патофизиологическими механизмами [63]. Нарушения кровотока при ФП характеризуются стазом крови в ЛП, снижением скорости кровотока в ушке ЛП и наличием спонтанных эхосигналов при чреспищеводной эхокардиографии. Ушко ЛП – это основной источник тромбоемболий ( $\geq 90\%$ ) у пациентов с неклапанной ФП. Изменения крови при ФП включают в себя активацию гемостаза и тромбоцитов, а также воспаление и нарушение факторов роста.

Схему оценки риска у пациентов с неклапанной ФП обозначают акронимом CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc [СН, АГ, возраст  $\geq 75$  лет (удвоение риска), СД, инсульт (удвоение риска), заболевание сосудов, возраст 65–74 года и женский пол] [37]. Предложенная схема предлагает анализ дополнительных ФР инсульта, которые могут повлиять на решение о назначении антикоагулянтной терапии. Больные АГ с указанными изменениями требуют, по-видимому, более интенсивной антигипертензивной терапии. При назначении лечения антикоагулянтами требуется строгий контроль АД, так как инсульт и эпизоды кровотечения встречаются чаще при систолическом АД  $> 140$  мм рт. ст. [37].

Первоначальной целью лечения пациента с АГ является достижение максимального сокращения общего суммарного риска сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. Требуется лечение всех обратимых ФР, в том числе курения, дислипидемии, ожирения или СД, а также соответствующее лечение сопутствующих клинических состояний вместе с лечением повышенного АД как такового.

### **Лечение фибрилляции предсердий**

Лечение ФП предусматривает купирование симптомов аритмии и профилактику тяжелых осложнений. Методы профилактики осложнений включают антитромботическую терапию, контроль частоты желудочкового ритма и адекватное лечение сопутствующих заболеваний сердца. Для купирования симптомов могут потребоваться кардиоверсия, антиаритмическая терапия или абляция [17].

Выделяют различные патофизиологические варианты поражения сердца: гипертрофия, ишемия и застойная СН. В каждом из этих случаев рекомендуют избегать применения определенных антиаритмических препаратов. У больных с гипертрофией ЛЖ соталол чаще оказывает аритмогенное действие. Могут быть использованы флекаинид и пропафенон, однако вызывает беспокойство риск их аритмогенного действия, особенно у пациентов с выраженной гипертрофией ЛЖ (толщина стенки ЛЖ  $\geq 1,4$  см) и сопутствующей ИБС. Безопасность и хорошая переносимость дронедарона были установлены в исследовании, включавшем пациентов с АГ и возможной гипертрофией ЛЖ, поэтому его можно назначать таким пациентам [51]. Применение амиодарона целесообразно, если рецидивы ФП продолжают оказывать негативное влияние на качество жизни пациентов.

Предупреждение или замедление ремоделирования миокарда на фоне АГ позволяет избежать развития ФП, снизить частоту рецидивов аритмии и ее трансформации в постоянную форму [47]. С этой целью применяют ингибиторы АПФ, БРА, антагонисты альдостерона, статины и омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты. Ингибиторы АПФ подавляют аритмогенное действие ангиотензина II, который стимулирует развитие фиброза и гипертрофии предсердий вследствие нарушения утилизации кальция, изменения ионных каналов, активации медиаторов оксидантного стресса и усиления воспаления. В экспериментальных условиях убедительно доказаны антиаритмические и противofiброзные свойства ингибиторов АПФ при ФП [21].

Два крупномасштабных исследования при АГ [48, 62] показали, что БРА лозартан и валсартан приводят к снижению количества случаев вновь выявленной ФП по сравнению с  $\beta$ -адреноблокатором атенололом и антагонистом кальция амлодипином. Снижение количества случаев вновь возникшей ФП также наблю-

дали в трех исследованиях пациентов с СН, в которых ингибитор АПФ эналаприл [61] или БРА кандесартан [16] и валсартан [40] сравнивали с плацебо в качестве дополнительной терапии. В исследовании LIFE снижение количества новых случаев ФП коррелировало с регрессом гипертрофии ЛЖ [45].

В метаанализах отмечено преимущество терапии на основе ингибиторов АПФ и БРА, однако только в одном исследовании было выявлено статистически значимое снижение относительного риска развития ФП на 25 % [27]. Эта тенденция, в основном, отражала снижение впервые выявленной ФП (на 33 %) при лечении лозартаном по сравнению с ателололом в исследовании LIFE, в которое включили пациентов с гипертрофией ЛЖ [62]. Тем не менее, результаты последующего исследования VALUE [48] и ретроспективных исследований показали, что терапия на основе ингибиторов АПФ или БРА позволяет задержать развитие ФП у пациентов с АГ, в том числе в обычной клинической практике.

Менее крупные исследования изучали эффективность БРА в профилактике рецидивов ФП у больных с предшествующими эпизодами аритмии. В них наблюдали благоприятный эффект ирбесартана по сравнению с плацебо [39] и лозартана по сравнению с амлодипином [19], в обоих исследованиях терапию проводили на фоне амиодарона. В нескольких небольших проспективных рандомизированных исследованиях зарегистрировали, что ингибиторы АПФ и БРА в сочетании с антиаритмическими средствами, обычно амиодароном, оказывают дополнительное благоприятное влияние на снижение риска рецидивов ФП после кардиоверсии по сравнению с антиаритмической терапией [49].

В метаанализе, рассматривавшем опубликованные данные о первичной и вторичной профилактике ФП, показано, что ингибиторы АПФ и БРА уменьшали частоту эпизодов в одинаковой степени как у больных с пароксизмальной ФП, так и при застойной СН [25].

### **Ингибитор ангиотензинпревращающего фермента эналаприл**

Эналаприл относится к числу ингибиторов АПФ, которые, по данным крупных исследований, снижают смертность [54]. В исследовании [32] изучали связь между эффективностью длительной терапии амиодароном (100–

200 мг/сут), комбинированной с ингибитором АПФ (эналаприл в дозе 5 мг/сут), и развитием структурного ремоделирования предсердий у пациентов с пароксизмальной ФП. 58 пациентов (средний возраст (68±8) лет) с ФП, рефрактерной к двум и более антиаритмическим препаратам I класса, которых наблюдали в течение (43±18) мес, распределили на две группы: принимавших амиодарон на фоне терапии эналаприлом (группа А, n=25) и леченных одним амиодароном (группа Б, n=33). Оценка эффективности комбинированной терапии показала, что через 12 и 24 мес доля пациентов без рецидивов ФП составила соответственно 80 и 64 % в группе А и 45 и 30 % в группе Б (P<0,05). Доля пациентов с переходом в постоянную ФП – 20 % в группе А и 48,5 % в группе Б (P<0,05). В группе Б размер ЛП был достоверно больше после лечения амиодароном ((40,2±6,3) мм), чем в исходе ((35,2±6,6) мм) (P<0,01), тогда как не было достоверных различий в размере ЛП до и после терапии амиодароном в группе А (соответственно (39,1±5,0) мм по сравнению с (41,0±5,0) мм). Результаты исследования убедительно показали увеличение эффективности терапии амиодароном в сохранении синусового ритма и предотвращении структурного ремоделирования предсердий у больных с пароксизмальной ФП на основе ингибитора АПФ – эналаприла.

Следующее проспективное и контролируемое исследование [59] было посвящено определению возможностей применения эналаприла для улучшения исхода кардиоверсии и способности сохранения синусового ритма после восстановления длительно персистирующей ФП. Пациенты с персистирующей ФП длительностью более 3 мес были распределены на получающих амиодарон (200 мг *per os* 3 раза в день; группа I, n=75) и принимающих ту же дозу амиодарона и эналаприл (10 мг дважды в день; группа II, n=70) в течение 4 нед перед проведением наружной кардиоверсии. Конечной точкой было время возникновения первого рецидива ФП. У 125 (86,2 %) пациентов с ФП был восстановлен синусовый ритм. В группе II наблюдали тенденцию к низкой частоте раннего развития рецидива ФП по сравнению с группой I (соответственно 4,3 и 14,7 %, P=0,067). Результаты анализа Каплана – Мейера показали более высокую вероятность сохранения синусового ритма к 4-й неделе в группе II (84,3 по сравнению с 61,3 %, P=0,002), а также в последующем сред-

нем периоде 270 дней (74,3 по сравнению с 57,3 %,  $P=0,021$ ), чем у пациентов в группе I. Результаты исследования подтвердили, что дополнительное назначение эналаприла к антиаритмической терапии амиодароном уменьшает частоту ранних и подострых рецидивов аритмии и способствует последующему длительному сохранению синусового ритма после кардиоверсии персистирующей ФП.

ФП часто встречается у пациентов с СН и является предиктором заболеваемости и смертности в популяции. Недавние экспериментальные исследования продемонстрировали электрическое и структурное ремоделирование предсердий с увеличением фиброза у животных с СН и предположили предупреждающий эффект ингибиторов АПФ на развитие ФП. С целью подтверждения гипотезы, согласно которой ингибиторы АПФ предотвращают развитие ФП у пациентов с СН, был проведен ретроспективный анализ пациентов из Монреальского института сердца, включенных в исследование по изучению дисфункции ЛЖ [61]. Исходные характеристики были получены из базы данных SOLVD. Последующий период наблюдения составлял в среднем ( $2,9 \pm 1,0$ ) года. Из 391 пациента 374 были с синусовым ритмом в момент рандомизации; из них 186 получали эналаприл и 188 – плацебо. Исходные характеристики не различались в обеих группах, за исключением более высокой частоты предшествующего ИМ в группе больных, получавших эналаприл. У 55 пациентов возникла ФП в течение последующего периода наблюдения: у 10 (5,4 %) в группе больных, получавших эналаприл, и у 45 (24 %) – в группе плацебо ( $P < 0,0001$ ). Путем применения мультивариантного анализа Кокса показано, что эналаприл по сравнению с плацебо был более значительным предиктором снижения риска ФП (отношение вероятностей 0,22; 95 % ДИ 0,11–0,44;  $P < 0,0001$ ). Результаты исследования свидетельствовали о том, что лечение с использованием ингибитора АПФ эналаприла существенно снижает риск развития ФП у пациентов с дисфункцией ЛЖ.

В исследовании, посвященном изучению дисфункции ЛЖ (SOLVD), было установлено, что эналаприл снижал смертность у пациентов с симптомной систолической дисфункцией ЛЖ в течение периода наблюдения. Целью 12-летнего наблюдения в исследовании SOLVD [28] было установить, подтверждается ли снижение

смертности у пациентов с СН на фоне терапии эналаприлом и наблюдается ли последующее уменьшение смертности среди лиц с асимптомной дисфункцией ЛЖ. Из 6797 пациентов, включенных в исследование SOLVD, 5165 выжили к моменту завершения исследования. К моменту завершения было обработано 99,8 % информации относительно первично включенных участников. В профилактическом клиническом исследовании в группе эналаприла умерло 50,9 % (1074/2111) пациентов по сравнению с 56,4 % (1195/2117) в группе плацебо (тест Вилкоксона  $P=0,001$ ). В лечебном исследовании в группе эналаприла умерло 79,8 % (1025/1285) больных по сравнению с 80,8 % (1038/1284) в группе плацебо (тест Вилкоксона  $P=0,01$ ). Снижение сердечно-сосудистой смерти было достоверным и аналогичным в обоих исследованиях. Когда объединили данные профилактического и лечебного исследования, соотношение риска развития смерти было 0,9 для группы эналаприла по сравнению с группой плацебо (95 % ДИ 0,84–0,95; тест Вилкоксона  $P=0,0003$ ). Эналаприл увеличивал среднюю продолжительность жизни на 9,4 мес в комбинированном исследовании (95 % ДИ 2,8–16,5;  $P=0,004$ ). Результаты исследования показали, что терапия с использованием эналаприла в течение 3–4 лет приводит к улучшению выживаемости у пациентов с систолической дисфункцией ЛЖ, с важным возрастанием вероятности выживания у этих больных.

## Выводы

Главным результатом завершившихся рандомизированных клинических исследований при артериальной гипертензии являются убедительные доказательства того, что снижение риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений у больных с артериальной гипертензией пропорционально степени снижения артериального давления. Накоплены данные о благоприятном влиянии блокады ренин-ангиотензин-альдостероновой системы на важные для улучшения прогноза нарушения: дисфункцию эндотелия, толщину комплекса интима – медиа, гипертрофию левого желудочка, микроальбуминурию. Снижение артериального давления, регресс гипертрофии левого желудочка или признаков атеросклеротической бляшки в сонной артерии являются теми положительными аспектами лечения, которые могут



играть важную роль в повышении приверженности пациентов к лечению.

Имеются достаточно убедительные доказательства, касающиеся значительного снижения частоты развития впервые выявленной фибрилляции предсердий при лечении ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента и блокаторами рецепторов ангиотензина II у больных с дисфункцией и гипертрофией левого желудочка. Показано благоприятное влияние ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента в сочетании с антиаритмической терапией на риск рецидивов фибрилляции предсердий после кардиоверсии. По-прежнему противоречивы данные, обосновывающие применение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента у пациентов с фибрилляцией предсердий при минимальных изменениях сердца. Представленные результаты исследований подтверждают, что комбинированная терапия с использованием амиодарона и ингибитора ангиотензинпревращающего фермента эналаприла предупреждает не только рецидив фибрилляции предсердий, но и структурное ремоделирование предсердий у пациентов с пароксизмальной и персистирующей фибрилляцией предсердий.

## Литература

1. Беленков Ю.Н. Вклад различных факторов риска в сердечно-сосудистую смертность. Что их объединяет? // Сердце.– 2006.– № 5.– С. 1–3.
2. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента в лечении сердечно-сосудистых заболеваний.– М.: Инсайт полиграфии.– 2002.– 86 с.
3. 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.– P. 15–23.
4. Alcocer L. Clinical acceptability of ACE inhibitor therapy in mild to moderate hypertension, a comparison between perindopril and enalapril // Cardiovasc. Drugs Ther.– 1995.– Vol. 9.– P. 431–436.
5. Alderman M.H. Plasma renin activity and coronary heart disease: are they related? // Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.– 1995.– Vol. 4.– P. 201–203.
6. Beckett N.S., Peters N., Fletcher A.E. et al. HYVET Study Group. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older // New Engl. J. Med.– 2008.– Vol. 358.– P. 1887–1889.
7. Bots M.L., Hoes A.W., Koudstraal P.J. et al. Common carotid intima-media thickness and risk of stroke and myocardial infarction: The Rotterdam Study // Circulation.– 1997.– Vol. 96.– P. 1432–1437.
8. Brunner H.R. Essential hypertension: renin and aldosterone, heart attack and stroke // New Engl. J. Med.– 1972.– Vol. 286.– P. 441–449.
9. Cocroft D.W., Gault M.H. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine // Nephron.– 1976.– Vol. 16.– P. 31–41.
10. Cuspidi S., Ambrosioni E., Mansio G. et al. Role of echocardiography and carotid ultrasonography in stratifying risk in patients with essential hypertension: the Assessment of Prognostic Risk Observational Survey // J. Hypertens.– 2002.– Vol. 20.– P. 1307–1314.
11. Cuspidi C., Muiesan M.L., Valagussa L. et al. CATCH investigators. Comparative effects of candesartan and enalapril on left ventricular hypertrophy in patients with essential hypertension: the Candesartan Assessment in the Treatment on Cardiac Hypertrophy (CATCH) study // J. Hypertens.– 2002.– Vol. 20.– P. 2293–2300.
12. Cuspidi S., Meani S., Valerio S. et al. Ambulatory blood pressure, target organ damage and left atrial size in never-treated essential hypertensive individuals // J. Hypertens.– 2005.– Vol. 23.– P. 1589–1595.
13. Dagenais G.R., Pogue J., Fox K. et al. Angiotensin-converting-enzyme inhibitors in stable vascular disease without left ventricular systolic dysfunction or heart failure: a combined analysis of three trials // Lancet.– 2006.– Vol. 368.– P. 581–588.
14. Dahlöf B., Devereux K.B., Kjeldsen S.E. et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention for Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol // Lancet.– 2002.– Vol. 359.– P. 995–1003.
15. Devereux R.B., Wachtell K., Gerdts E. et al. Prognostic significance of left ventricular mass change during treatment of hypertension // JAMA.– 2004.– Vol. 292.– P. 2350–2356.
16. Ducharme A., Swedberg K., Pfeffer M.A. et al. CHARM Investigators. 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 // Amer. Heart J.– 2006.– Vol. 152.– P. 82–92.
17. ESC Guidelines for the Management of atrial fibrillation / A.J. Camm, P. Kirchhof, G.Y.H. Lip et al. // Eur. Heart J.– 2010, doi:10.1093/eurheartj/ehg278.
18. Ezzati M., Lopez A.D., Rodgers A. et al. Comparative Risk Assessment Collaborating Group. Selected major risk factors and global and regional burden of disease // Lancet.– 2002.– Vol. 360.– P. 1347–1360.
19. Fogari R., Mugellini A., Destro M. et al. Losartan and prevention of atrial fibrillation recurrence in hypertensive patients // J. Cardiovasc. Pharmacol.– 2006.– Vol. 47.– P. 46–50.
20. Gerdts E., Wachtell K., Omvik P. et al. Left atrial size and risk of major cardiovascular events during antihypertensive treatment: losartan intervention for end-point reduction in hypertension trial // Hypertension.– 2007.– Vol. 49.– P. 311–316.
21. Goette A., Staack T., Rocken A. 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.– P. 1669–1677.
22. Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension – European Society of Cardiology Guidelines for the management of arterial hypertension // J. Hypertens.– 2003.– Vol. 21.– P. 1011–1053.
23. Hallan S., Asberg A., Lindberg M., Johnsen H. Validation of the Modification of Diet in Renal Disease formula for estimating GFR with special emphasis on calibration of the serum creatinine assay // Am. J. Kidney Dis.– 2004.– Vol. 44.– P. 84–93.
24. Hankey G.J. Preventable stroke and stroke prevention // J. Tromb. Haemost.– 2005.– Vol. 3.– P. 1638–1645.
25. Healy J.S., Baranchuk A., Cristal E. et al. Prevention on atrial fibrillation with angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers: a meta-analysis // J. Am. Coll. Cardiol.– 2005.– Vol. 45.– P. 1832–1839.
26. Jamerson K., Neber M.A., Bakris G.L. et al. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients // New Engl. J. Med.– 2008.– Vol. 359.– P. 2417–2422.
27. Jibrini M.B., Molnar J., Arora R.R. et al. Prevention of the

- renin-angiotensin system: a systematic review and meta-analysis // *Am. J. Ther.*– 2008.– Vol. 15.– P. 36–43.
28. Jong Ph., Yusuf S., Roussean M.F. et al. Effect of enalapril on 12-year survival and life expectancy in patients with left ventricular systolic dysfunction: a follow-up study // *Lancet.*– 2003.– Vol. 361.– P. 1843–1848.
29. Kannel W.B. Blood pressure as a cardiovascular risk factor: prevention and Treatment // *JAMA.*– 1996.– Vol. 275.– P. 1571–1576.
30. 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.– P. 2N–9N.
31. Kizer J.R., Bella J.N., Palmieri V. et al. Left atrial diameter as an independent predictor of first clinical cardiovascular events in middle-aged and elderly adults: the Strong Heart Study (SHS) // *Amer. Heart J.*– 2006.– Vol. 151.– P. 412–418.
32. Komatsu T., Ozawa M., Tachibana H. et al. Combination therapy with amiodarone and enalapril in patients with paroxysmal atrial fibrillation prevents the development of structural atria remodeling // *Int. Heart J.*– 2008.– Vol. 49.– P. 435–447.
33. Lawes C.M. Global burden of blood-pressure-related disease // *Lancet.*– 2008.– Vol. 371.– P. 1513–1518.
34. Laukkanen J.A., Kurl S., Eranen J. et al. Left atrium size and the risk of cardiovascular death in middle-aged men // *Arch. Intern. Med.*– 2005.– Vol. 165.– P. 1788–1793.
35. Levy D., Larson M.G., Vasan R.S. et al. The progression from hypertension to congestive heart failure // *JAMA.*– 1996.– Vol. 275.– P. 1557–1562.
36. Levy D., Garrison R.J., Savage D.D. et al. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study // *New Engl. J. Med.*– 1990.– Vol. 322.– P. 1561–1566.
37. Lip G.Y., Nieulaat R., Pisters R. et al. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the Euro Heart Survey on atrial fibrillation // *Chest.*– 2010.– Vol. 137.– P. 163–272.
38. MacMahon S., Peto R., Culter J. et al. Blood pressure, stroke and coronary heart disease. Part 1, prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias // *Lancet.*– 1990.– Vol. 335.– P. 765–774.
39. Madrid A.H., Bueno M.G., Rebollo J.M. Use of irbesartan to maintain sinus rhythm in patients with long-lasting persistent atrial fibrillation: a prospective and randomized study // *Circulation.*– 2002.– Vol. 106.– P. 331–336.
40. Maggioni A.P., Latini R., Carson P.E. et al. Val-HeFT Investigators. 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.– P. 548–557.
41. Mancía G., Facchetti R., Bombelli R. et al. Relationship of office, home and ambulatory blood pressure to blood glucose and lipid variables in the PAMELA population // *Hypertension.*– 2005.– Vol. 45.– P. 1072–1077.
42. Mancía 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.– P. 1105–1187.
43. Mancía G., Laurent S., Adabiti-Rosei E. et al. Reappraised of European guidelines of hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document // *J. Hypertens.*– 2009.– Vol. 27.– P. 2121–2158.
44. Neal B., MacMahon S., Chapman N. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists and other blood-pressure-lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomized trials // *Lancet.*– 2000.– Vol. 356.– P. 1955–1964.
45. Okin P.M., Wachtell K., Devereux R.B. et al. Regression of electrocardiographic left ventricular hypertrophy and decreased incidence of new-onset atrial fibrillation in patients with hypertension // *JAMA.*– 2006.– Vol. 296.– P. 1242–1248.
46. Pitt B., Reichek N., Willenbrock R. et al. Effects of eplerenone, enalapril and eplerenone/enalapril in patients with essential hypertension and left ventricular hypertrophy: the 4E-left ventricular hypertrophy study // *Circulation.*– 2003.– Vol. 108.– P. 1831–1838.
47. 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.
48. Schmieder R., Kjedsen S.E., Julins S. et al. Reduced incidence of new onset atrial fibrillation with angiotensin II receptor blockade: the VALUE-trial // *J. Hypertens.*– 2006.– Vol. 24.– P. 3.
49. Schneider M.P., Hua T.A., Bohm M. et al. Prevention of Atrial fibrillation by renin-angiotensin system inhibition a meta-analysis // *J. Am. Coll. Cardiol.*– 2010.– Vol. 55.– P. 2299–2307.
50. Sica D.A. EUROPA: has anything new been learned with angiotensin-converting enzyme inhibitors ? // *J. Clin. Hypertens.*– 2004.– Vol. 6.– P. 91–95.
51. Singh B.N., Connolly S.J., Crijns H.J. et al. Dronedarone for maintenance of sinus rhythm in atrial fibrillation or flutter // *New Engl. J. Med.*– 2007.– Vol. 357.– P. 987–999.
52. Staessen J.A., Gasowski J., Wang J.G. et al. Risk of untreated and treated isolated systolic hypertension in the elderly: meta-analysis of outcome trials // *Lancet.*– 2000.– Vol. 355.– P. 865–872.
53. The EUROpean Trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease Investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind placebo-controlled, multicentre trial (The EUROPA study) // *Lancet.*– 2003.– Vol. 362.– P. 782–788.
54. The Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study Investigators. Effects of angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients // *New Engl. J. Med.*– 2000.– Vol. 342.– P. 145–153.
55. The Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy // *Lancet.*– 2000.– Vol. 355.– P. 253–259.
56. The PEACE Investigators. Angiotensin converting enzyme inhibition in stable coronary artery disease // *New Engl. J. Med.*– 2004.– Vol. 354.– P. 2058–2068.
57. Tsang T.S., Barnes M.E., Gersh B.J. et al. Risk for atrial fibrillation and congestive heart failure in patients  $\geq$  65 years of age with abnormal left ventricular diastolic relaxation // *Am. J. Cardiol.*– 2004.– Vol. 93.– P. 54–58.
58. Verdecchia P., Reboldi G., Gattobigio R. et al. Atrial fibrillation in hypertension: predictors and outcome // *Hypertension.*– 2003.– Vol. 41.– P. 218–223.
59. Ueng Kwo-Chang, Tsai Tsung-Po, Yu Weu-Chung et al. Use of enalapril to facilitate sinus rhythm maintenance after external cardioversion of long-standing persistent atrial fibrillation // *Eur. Heart J.*– 2003.– Vol. 24.– P. 2090–2098.
60. Verdecchia P., Reboldi G., Gattobigio R. et al. Atrial Fibrillation in hypertension: predictors and outcomes // *Hypertension.*– 2003.– Vol. 41.– P. 218–223.
61. Vermees E., Tardif J.C., Bourassa M.G. et al. Enalapril decreases the incidence of atrial fibrillation in patients with left ventricular dysfunction: insight from the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) trials // *Circulation.*– 2003.– Vol. 107.– P. 2926–2931.
62. 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 End Point Reduction Hypertension (LIFE) study // J. Am. Coll. Cardiol.– 2005.– Vol. 45.– P. 712–719.  
63. Watson T., Shantsila E., Lip G.Y. Mechanisms of thrombogenesis in atrial fibrillation: Virchow's triad revisited // Lancet.– 2009.– Vol. 373.– P. 155–166.  
64. Williams B., Lacy P.S., Thom S.M. et al. Differential impact of

blood pressure lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes. Principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study // Circulation.– 2006.– Vol. 113.– P. 1213–1225.  
65. Yusuf S., Teo K.K., Pogue J. et al. Telmisartan, ramipril or both in patients at high risk for vascular events // N. Engl. J. Med.– 2008.– Vol. 358.– P. 1547–1559.

Поступила 5.04.2013 г.

## **Можливості застосування інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту в пацієнтів з гіпертонічною хворобою і неклапанною фібриляцією передсердь: фокус на еналаприл**

А.М. Соловьян

*ДУ «Національний науковий центр "Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска" НАМН України», Київ*

*В огляді представлено чинники ризику розвитку серцево-судинних захворювань, стратифікація серцево-судинного ризику у хворих на артеріальну гіпертензію, дані щодо впливу інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту на активність ренін-ангіотензин-альдостеронової системи і їх ефективності при лікуванні артеріальної гіпертензії та фібриляції передсердь неклапанною генезу. Показано сприятливий вплив терапії з використанням аміодарону та еналаприлу в пацієнтів з пароксизмальною і персистентною формами фібриляції передсердь.*

**Ключові слова:** артеріальна гіпертензія, фібриляція передсердь, чинники ризику, інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту, еналаприл.

## **The possibilities of using of angiotensin-converting enzyme inhibitors in patients with hypertension and non-valvular atrial fibrillation: focus on enalapril**

A.N. Solovyayn

*National Scientific Center «M.D. Strazhesko Institute of Cardiology, MAS of Ukraine», Kyiv, Ukraine*

*This review presents risk factors of development of cardiovascular diseases, stratification of cardiovascular risk in patients with arterial hypertension, the data regarding influence of angiotensin-converting enzyme inhibitors upon activity of the renin-angiotensin-aldosterone system and their effectiveness in treatment of atrial hypertension and non-valvular atrial fibrillation. Beneficial influence of treatment with amiodarone and enalapril in patients with paroxysmal and persistent atrial fibrillation is shown.*

**Key words:** arterial hypertension, atrial fibrillation, risk factors, angiotensin-converting enzyme inhibitors, enalapril.