

Т.В. Гетьман

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

**Ключевые слова:**

артериальная гипертензия, фибрилляция предсердий, ренин-ангиотензиновая система, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, лизиноприл.

## ЗНАЧИМОСТЬ И ПРИНЦИПЫ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ АКТИВНОСТИ РЕНИН-АНГИОТЕНЗИНОВОЙ СИСТЕМЫ В ТЕРАПИИ ПРИ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ

Цель проведенного исследования — изучение влияния сопутствующей терапии лизиноприлом на морфофункциональные характеристики пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП). В исследовании участвовали 46 пациентов в возрасте 50–70 лет (средний возраст —  $57,4 \pm 1,82$  года) с такими диагнозами: ишемическая болезнь сердца (стабильная стенокардия напряжения I–III функционального класса) (80,7% пациентов), сердечная недостаточность I–IIA степени (90,3% пациентов), гипертоническая болезнь сердца I–II стадии (87,1%), миокардиофиброз (12,9%). Нарушения ритма сердца были следующие: суправентрикулярная экстрасистолия у 19,6%, пароксизмальная и персистирующая формы ФП — у 47,8%, постоянная форма ФП — у 32,6% пациентов. Все больные принимали базовую терапию + лизиноприл. Все исследования проводили дважды: при поступлении больного в стационар и через 4 нед приема лизиноприла. Установлено, что лизиноприл благоприятно влияет на диастолическую функцию левого желудочка. Достоверное уменьшение величин корригированного интервала Q–T и дисперсии интервала Q–T позволяют связать эффект лизиноприла с его положительным влиянием на вегетативную регуляцию сердца. При суточном мониторинговании артериального давления установлено, что 4-недельный прием препарата оказывает положительное влияние на средние, максимальные и минимальные величины артериального давления (как систолического, так и диастолического).

Фибрилляция предсердий (ФП) — наиболее частое нарушение сердечного ритма. Распространенность этой аритмии удваивается с каждым десятилетием жизни от 0,5% в возрасте 50–59 лет до 9% у 80–89 летних [2]. ФП в 1,5 раза чаще отмечают у мужчин, чем у женщин. Несмотря на значительные достижения в понимании электрофизиологических и патогенетических механизмов этой аритмии, лечение при ФП в основном носит симптоматический характер [5, 11]. В качестве патофизиологических механизмов рассматриваются острые и хронические гемодинамические, метаболические и электрофизиологические процессы. Все вышеперечисленные факторы приводят к структурному ремоделированию предсердий. Патологические изменения со стороны предсердий являются ведущими факторами в поддержании аритмии. В генезе ФП имеют большое значение следующие структурные изменения: гипертрофия, фиброз, некроз, жировая и амилоидная инфильтрация миокарда предсердий [3, 4] (табл. 1). При электронно-микроскопическом ис-

следовании биопсийного материала предсердий больных с ФП выявлено нарушение межклеточных контактов и апоптоз кардиомиоцитов предсердий. Эти изменения обеспечивают возникновение и увеличивают продолжительность эпизодов ФП [10]. В исследованиях последних лет выявили взаимосвязь между анатомическими структурными изменениями предсердий и уровнем воспалительных цитокинов, что вызвало интерес к воспалительной теории аритмогенеза. Наиболее определяемые острофазовые показатели крови, сопровождающие воспалительные процессы в организме и исследуемые при ФП: С-реактивный белок, фибриноген, фактор некроза опухоли (TNF)- $\alpha$ , интерлейкин-1, интерлейкин-6.

Впервые роль воспаления как причины развития аритмий продемонстрирована в работе с участием 14 пациентов с идиопатической ФП, продолжительностью от 1 до 18 мес. В связи с неэффективностью антиаритмической терапии пациентам была выполнена эндомиокардиальная биопсия. При гистологическом исследовании у 3 из 14 па-

циентов выявлен активный миокардит, у 3 — признаки кардиомиопатии и у 8 — неспецифические изменения в виде очагового некроза или фиброза [8]. В дальнейшем продолжили изучать идиопатическую форму ФП и получили данные, которые свидетельствовали о наличии изменений сердечной мышцы, подобное таковому при миокардите. Данные результаты получены в 66% образцов тканей предсердий у больных с идиопатической формой ФП [4]. Проведенные исследования доказывают роль воспаления в формировании анатомического субстрата при возникновении и поддержании пароксизма ФП.

В настоящее время основные принципы антиаритмической терапии основаны на изменении электрофизиологических свойств кардиомиоцитов, в то время как влияние на анатомический субстрат является одним из самых важных способов профилактики пароксизмов ФП [5].

В поисках новой стратегии лечения ФП наиболее перспективным считается направление лечения основного заболевания, которое приводит к возникновению аритмии путем дезорганизации гемодинамики и развитию предсердной патологии. В настоящее время большое значение придается «UPSTREAM»-терапии, направленной на предотвращение или отсрочивание ремоделирования, связанного с наличием артериальной гипертензии (АГ), сердечной недостаточности или воспаления (например после кардиологической операции), которая может задержать возникновение ФП (первичная профилактика) или снизить частоту рецидивирования уже возникшей ФП или ее прогрессирование с переходом в постоянную форму (вторичная профилактика).

Одной из составляющих этой терапии является применение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ).

В последнее время получены данные, что применение иАПФ приводило к значительному снижению частоты возникновения пароксизмов ФП. Так, в эксперименте [13] показано, что интерстициальный фиброз при сердечной недостаточности способствует возникновению ФП, замедляя предсердное проведение и способствует возникновению re-entri. Развившийся интерстициальный фиброз повреждает механизмы ионного транспорта, приводит к появлению предсердной эктопической активности. Активация ренин-ангиотензиновой системы (РАС) оказывает важную роль в аритмогенном ремоделировании (рисунок). Установлено, что у лиц с АГ риск развития ФП в 1,42 раза выше, чем у нормотензивных пациентов. В ряде исследований выявлено, что ФП является одним из осложнений неконтролируемой АГ, и эффективный контроль артериального давления (АД) значительно снижает риск ее развития.

Длительное время этот эффект рассматривался как следствие ремоделирования левого предсердия (ЛП) в результате активации кардиальной РАС, усиленной экспрессии в предсердии АПФ и действия ангиотензина II (АII) в качестве ключе-

Таблица 1

Анатомические и электрофизиологические факторы, вызывающие и/или поддерживающие ФП

Анатомические факторы	Электрофизиологические факторы
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Экспрессия генов ионных каналов</li> <li>• Изменение распределения уязвимых участков</li> <li>• Дилатация предсердий</li> <li>• Дилатация легочных вен</li> <li>• Апоптоз миоцитов предсердий</li> <li>• Интерстициальный фиброз</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Укорочение эффективного рефрактерного периода предсердий</li> <li>• Перегрузка кальцием миоцитов предсердий</li> <li>• Триггерная активность или автоматизм миоцитов предсердий</li> <li>• Снижение скорости проведения импульса по предсердиям</li> <li>• Гетерогенность рефрактерности предсердий</li> <li>• Дисперсия проводимости</li> <li>• Гиперчувствительность к катехоламинам и ацетилхолину</li> </ul>

Механизмы влияния ренин-ангиотензиновой системы на развитие ФП

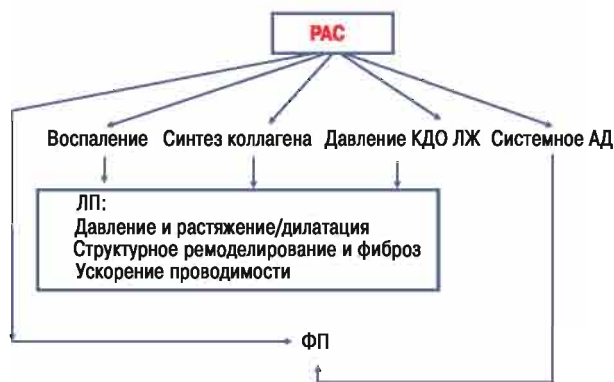


Рисунок. Механизмы влияния РАС на развитие ФП. КДО ЛЖ — конечный диастолический объем левого желудочка

вого фактора прогрессирующего фиброза миокарда. Полагали, что АII способствует усиленной локальной продукции альдостерона, сопровождающейся пролиферацией фибробластов, повышением содержания коллагена на фоне снижения активности коллагеназ, наряду с увеличением размера предсердия. Однако полученные в последние годы данные свидетельствуют о том, что при равном влиянии карведилола и телмисартана на размеры предсердия и уровень АД, способность к профилактике возникновения пароксизмов ФП более выражена у телмисартана. У лиц, получавших телмисартан, на протяжении 1 года отмечено достоверно более редкое развитие эпизодов ФП (14,3% по сравнению с 37,1%) при том, что размер ЛП (3,4 и 3,6 см) и средние величины АД (как до, так и после лечения) были аналогичными у пациентов обеих групп [9].

В исследовании Val-HeFT применение блокаторов АI-рецепторов (БРА) дополнительно к стандартной терапии сердечной недостаточности (включая в 92,5% иАПФ) сопровождалось снижением частоты развития ФП на 37% [14]. Это сочеталось не только с предупреждением или устранением ремоделирования сердца, но и повышением активности парасимпатической нервной системы,

восстановлением баланса между симпатической и вагусной активностью, уменьшением гетерогенности желудочковой реполяризации. Установлено, что в этих условиях телмисартан не только влиял на нормализацию скорости проведения импульса по предсердиям, но и способствовал ослаблению дисперсии Р-волны даже по сравнению с рамиприлом.

Так, при ретроспективном анализе исследования SOLVD было показано, что у пациентов с дисфункцией левого желудочка (ЛЖ) применение эналаприла, по сравнению с плацебо, привело к снижению риска возникновения ФП. У 5,4% пациентов, получавших эналаприл, и у 24% — в группе плацебо ( $p < 0,0001$ ) (относительный риск 0,22 (0,11–0,44)  $p < 0,0001$ ). По мнению авторов этого исследования, эналаприл был наиболее значимым предиктором снижения риска возникновения ФП [15]. В другом исследовании [12] у пациентов с инфарктом миокарда и дисфункцией ЛЖ применение тредолаприла по сравнению с плацебо ассоциировалось с 47% относительным снижением риска ФП.

В исследовании L. Yin и соавторов (2006) [16] и трех работах R. Fogari и соавторов (2008; 2012) продемонстрирован антиаритмический эффект иАПФ и БРА у больных с пароксизмальной ФП [5–7]. Авторы показали, что применение препаратов, блокирующих PAC, значительно снижает частоту рецидивов ФП и необходимость в применении нагрузочных доз антиаритмических препаратов. В настоящее время имеется недостаточно данных, позволяющих однозначно рекомендовать применение иАПФ и БРА исключительно для профилактики ФП. Антиаритмический эффект препаратов этих групп наиболее очевиден у пациентов с факторами риска ФП: АГ, гипертрофией стенок ЛЖ или хронической сердечной недостаточностью. Результаты клинических исследований продемонстрировали эффективность иАПФ и БРА (как для первичной, так и вторичной профилактики ФП), что обусловлено их способностью предупреждать развитие структурного и электрофизиологического ремоделирования предсердий. Исследование роли PAC в патогенезе ФП является наиболее актуальным вопросом современной кардиологии.

Поэтому было запланировано исследование, цель которого — изучение влияния сопутствующей терапии лизиноприлом на морфофункциональные характеристики пациентов с ФП.

## ОБЪЕКТ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование были включены 46 пациентов в возрасте от 50 до 70 лет (средний возраст составил  $57,4 \pm 1,82$  года) со следующими диагнозами: ишемическая болезнь сердца (стабильная стенокардия напряжения I–III функционального класса) (наблюдалось у 80,7% пациентов), сердечная недостаточность I–IIА степени (отмечено у 90,3% пациентов), гипертоническая болезнь сердца I–II стадии (у 87,1%), миокардиофиброз (у 12,9%). Нарушения

ритма сердца были следующие: суправентрикулярная экстрасистолия — у 19,6%, пароксизмальная и персистирующая формы ФП — у 47,8%, постоянная форма ФП — у 32,6% пациентов, которые были включены в исследование. Все больные принимали базовую терапию, к которой был добавлен лизиноприл. Все исследования проводили дважды: при поступлении больного в стационар и через 4 нед применения лизиноприла.

Для решения поставленных задач использовали комплекс современных методик, включающих, кроме клинического наблюдения, контроля электрокардиограммы (ЭКГ) с измерением интервала Q–T и АД, инструментальные исследования: 24-часовой холтеровский ЭКГ-мониторинг (ХМ) с анализом variability сердечного ритма, эхокардиография (эхоКГ) (на аппарате SA-9900, «Medison», Южная Корея), суточное мониторирование АД (на аппарате ABPM-02, «MEDITECH»). 24-часовое ХМ было проведено с помощью рекордеров «Солвейг» (Украина). Запись подвергалась последующему компьютерному анализу. Оценка результатов осуществлялась на основании трендов — суммарных кривых отклонений сегмента ST, частоты сердечных сокращений (ЧСС), а также таблиц с почасовой распечаткой наблюдавшихся нарушений ритма. При анализе суточной ЭКГ определяли часовые и спектральные показатели variability сердечного ритма.

Оценивали такие временные показатели variability сердечного ритма:

- rMSSD — среднеквадратичное расхождение между длительностью соседних синусовых интервалов R–R;
- pNN50 — часть соседних синусовых интервалов R–R, которые различаются на  $> 50$  мс;
- SDANN — стандартное отклонение от средней продолжительности синусовых интервалов R–R, среди всех NN-сегментов длительностью 5 мин;
- SDNN index — средняя для стандартных отклонений от всех средних значений длительности синусовых интервалов R–R на всех 5-минутных участках записей ЭКГ.

Нами также оценены спектральные показатели variability сердечного ритма: HF — мощность в диапазоне высоких частот (High Frequency — 0,15–0,40 Гц); LF — мощность в диапазоне низких частот (Low Frequency — 0,04–0,15 Гц); LF/HF — соотношение мощностей.

Обработку полученных результатов проводили после образования баз данных с помощью программы «Excel». Полученные величины сравнивали с помощью программы «Statistica».

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе исследования у больных, применяющих лизиноприл на протяжении 4 нед, отмечено достоверное влияние на сердечный ритм. Средняя ЧСС, по данным ХМ, снизилась на фоне лечения с  $78,06 \pm 1,2$  до  $65,76 \pm 1,49$  уд./мин, максимальная ЧСС — с  $125,0 \pm 3,23$  до  $102,43 \pm 3,76$  уд./мин

( $p < 0,001$ ) и минимальная ЧСС — с  $51,6 \pm 1,05$  до  $46,71 \pm 0,99$  уд./мин ( $p < 0,001$ ) соответственно. Данные представлены в табл. 2. Кроме того, число суправентрикулярных экстрасистол уменьшилось с  $417,97 \pm 133,26$  до  $216,78 \pm 89,9$  ( $p < 0,001$ ). Уменьшилось также количество пробежек ФП с  $32,35 \pm 6,3$  до  $16,38 \pm 7,93$  ( $p < 0,001$ ). В нескольких небольших проспективных рандомизированных исследованиях показано, что иАПФ и БРА в сочетании с антиаритмическими средствами (обычно амиодароном) оказывают дополнительное благоприятное влияние на риск возникновения рецидивов ФП после кардиоверсии по сравнению с антиаритмической терапией [16].

В последнее время много внимания уделяют изучению особенностей нервной регуляции сердца, для чего используют метод вариабельности сердечного ритма [1]. Дисбаланс вегетативной нервной системы, который влияет на вариабельность сердечного ритма, обуславливает риск развития тяжелых осложнений. Анализ показателей вариабельности сердечного ритма до начала лечения свидетельствует о наличии дисбаланса вегетативной нервной системы у больных с нарушениями ритма сердца. Так, в исходе у пациентов были понижены временные показатели вариабельности сердечного ритма (SDNN, SDANN) и повышены показатели тонуса симпатической и парасимпатической нервной системы (RMSSD, pNN50, LF, HF) (см. табл. 2). В ходе лечения лизиноприлом все показатели вариабельности сердечного ритма изменились в лучшую сторону у всех больных без исключения. Так, временные показатели (SDNN, SDNNi, SDANN) после 4-недельного приема лизиноприла достоверно практически нормализовались SDNN с  $99,26 \pm 9,25$  до  $127,37 \pm 12,86$  ( $p < 0,001$ ), SDANN с  $123,32 \pm 11,77$  до  $127,95 \pm 11,1$  (недостоверно — НД), SDNNi с  $59,06 \pm 6,12$  до  $61,6 \pm 7,89$  (НД). Показатели rMSSD и pNN50 возросли соответственно с  $48,82 \pm 8,83$  до  $58,38 \pm 14,95$  мс ( $p < 0,001$ ) и с  $15,79 \pm 3,89$  до  $18,05 \pm 5,06$  мс ( $p < 0,002$ ).

Спектральные же показатели вариабельности сердечного ритма под влиянием терапии снизились. Так, LF уменьшился с  $2124,74 \pm 708,82$  до  $1322,0 \pm 517,06$  ( $p < 0,001$ ), а HF уменьшился с  $1641,32 \pm 620,52$  до  $1281,5 \pm 614,77$  ( $p < 0,001$ ). Все это свидетельствует о том, что у пациентов с нарушениями ритма сердца в исходе был повышен тонус симпатической нервной системы и снижен тонус парасимпатической нервной системы. В ходе же 4-недельного приема лизиноприла отмечилась тенденция к снижению тонуса симпатической нервной системы и повышению тонуса парасимпатической нервной системы. То есть действие препарата можно расценивать

как благоприятное. В ходе лечения лизиноприлом все показатели вариабельности сердечного ритма изменились в лучшую сторону у всех больных без исключения. Так, временные показатели (SDNN, SDNNi, SDANN) после 4-недельного приема лизиноприла достоверно практически нормализовались SDNN с  $99,26 \pm 9,25$  до  $127,37 \pm 12,86$  ( $p < 0,001$ ), SDANN с  $123,32 \pm 11,77$  до  $127,95 \pm 11,1$  (недостоверно — НД), SDNNi с  $59,06 \pm 6,12$  до  $61,6 \pm 7,89$  (НД). Показатели rMSSD и pNN50 возросли соответственно с  $48,82 \pm 8,83$  до  $58,38 \pm 14,95$  мс ( $p < 0,001$ ) и с  $15,79 \pm 3,89$  до  $18,05 \pm 5,06$  мс ( $p < 0,002$ ).

Таблица 2

Влияние лизиноприла на показатели вариабельности сердечного ритма (по данным ХМ)

Показатель	Исход	После лечения	p
ЧСС средняя, уд./мин	$78,06 \pm 1,20$	$65,76 \pm 1,49$	$< 0,001$
ЧСС максимальная, уд./мин	$125 \pm 3,23$	$102,43 \pm 3,76$	$< 0,001$
ЧСС минимальная, уд./мин	$51,6 \pm 1,05$	$46,71 \pm 0,99$	$< 0,001$
Суправентрикулярная экстрасистолия, п	$417,97 \pm 133,26$	$216,78 \pm 89,90$	$< 0,001$
Пробежки ФП, п	$32,35 \pm 6,30$	$16,38 \pm 7,93$	$< 0,002$
SDNN, мс	$99,26 \pm 9,25$	$127,37 \pm 12,86$	$< 0,001$
SDANN, мс	$123,32 \pm 11,77$	$127,95 \pm 11,10$	НД
SDNNi, мс	$59,06 \pm 6,12$	$61,6 \pm 7,89$	НД
RMSSD, мс	$48,82 \pm 8,83$	$58,38 \pm 14,95$	$< 0,002$
pNN50, %	$15,79 \pm 3,89$	$18,05 \pm 5,06$	$< 0,002$
LF, мс <sup>2</sup>	$2124,74 \pm 708,82$	$1322,0 \pm 517,06$	$< 0,001$
HF, мс <sup>2</sup>	$1641,32 \pm 620,52$	$1281,5 \pm 614,77$	$< 0,001$
Q-Tc, мс	$418,4 \pm 14,95$	$414,08 \pm 40,28$	$< 0,01$
DQT, мс	$17,26 \pm 1,68$	$16,48 \pm 2,15$	НД

Таблица 3

Влияние лизиноприла на структурно-функциональные показатели сердца

Показатель	До назначения лизиноприла	После лечения	p
ЛП, мм	$42,36 \pm 1,44$	$42,25 \pm 1,24$	НД
Фракция выброса ЛЖ, %	$56,9 \pm 1,36$	$57,26 \pm 1,55$	НД
КДО, мл	$146,86 \pm 9,35$	$146,69 \pm 8,28$	НД
КСО, мл	$66,79 \pm 6,30$	$66,53 \pm 7,42$	НД
Правый желудочек, мм	$25,59 \pm 1,04$	$25,25 \pm 0,87$	НД
E, у.е.	$48,29 \pm 5,76$	$52,58 \pm 5,06$	$0,0003$
A, у.е.	$43,85 \pm 5,20$	$45,5 \pm 5,37$	НД
Среднее САД, мм рт. ст.	$133,85 \pm 2,98$	$121,39 \pm 2,92$	$0,00001$
Среднее ДАД, мм рт. ст.	$81,93 \pm 1,92$	$72,71 \pm 2,05$	$0,00001$
Максимальное САД, мм рт. ст.	$176,18 \pm 4,28$	$153,43 \pm 3,99$	$0,00001$
Максимальное ДАД, мм рт. ст.	$109,88 \pm 2,43$	$96,79 \pm 2,58$	$0,00001$
Минимальное САД, мм рт. ст.	$104,55 \pm 2,58$	$93,5 \pm 3,00$	$0,00001$
Минимальное ДАД, мм рт. ст.	$61,15 \pm 2,33$	$52,0 \pm 2,05$	$0,00001$

КДО — конечный диастолический объем; КСО — конечный систолический объем. Здесь и далее: САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление

как благоприятное для поддержания нормально-го автономного баланса.

Благоприятное влияние лизиноприла на вегетативный баланс также привело к тому, что у обследованных больных уменьшились величины скорректированного интервала  $Q-T$  с  $418,4 \pm 14,95$  до  $414,08 \pm 40,28$  мс ( $p < 0,01$ ) и дисперсии интервала  $Q-T$  с  $17,26 \pm 1,68$  до  $16,48 \pm 2,15$  мс (НД) (см. табл. 2).

Полученные в ходе проведенного нами исследования данные показали, что 4-недельное применение лизиноприла не оказало достоверного влияния на структурно-функциональные показатели сердца по данным эхоКГ (табл. 3). Не получено достоверной разницы размеров ЛП, ЛЖ и правого желудочка. Однако, как видно из данных (см. табл. 3), отмечается тенденция к уменьшению размеров сердца и увеличению фракции выброса у больных, применявших лизиноприл. Единственный показатель, по которому была получена достоверная разница, это показатель максимальной скорости раннего наполнения ЛЖ (Е). Он повысился с  $48,29 \pm 5,76$  до  $52,58 \pm 5,06$  ( $p < 0,01$ ), что свидетельствует о тенденции к нормализации диастолической функции ЛЖ, и это является благоприятным влиянием, поскольку, как известно, у ряда больных симптомы сердечной недостаточности могут возникать вследствие диастолической дисфункции при нормальной величине фракции выброса.

Главным результатом завершившихся рандомизированных клинических исследований при АГ являются убедительные доказательства того, что снижение риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений у пациентов с АГ пропорционально степени снижения АД. Накоплены данные о благоприятном влиянии блокады РАС на важные для улучшения прогноза нарушения: дисфункцию эндотелия, толщину комплекса интима-медиа, гипертрофию ЛЖ, микроальбуминурию. Снижение АД, регресс гипертрофии ЛЖ или признаков атеросклеротической бляшки в сонной артерии являются теми положительными аспектами лечения, которые могут играть важную роль в повышении приверженности пациентов лечению.

При анализе результатов, полученных в ходе исследования у больных, применяющих лизиноприл на протяжении 4 нед, отмечено достоверное снижение АД. Так, среднее САД, по данным суточного мониторирования АД, снизилось с  $133,85 \pm 2,98$  до  $121,39 \pm 2,92$  мм рт. ст. ( $p < 0,001$ ), а среднее ДАД — с  $81,93 \pm 1,92$  до  $72,71 \pm 2,05$  мм рт. ст. ( $p < 0,001$ ). Кроме того, отмечено достоверное снижение как максимального, так и минимального АД, по данным суточного мониторирования (см. табл. 3). Эффективность антигипертензивной терапии оценивают не только по степени снижения АД, но и по тому, как она влияет на органы-мишени, в первую очередь на сердечную деятельность.

Таким образом, в ходе исследования установлено, что лизиноприл благоприятно влияет на диастолическую функцию ЛЖ. Достоверное умень-

шение величин скорректированного интервала  $Q-T$  и дисперсии интервала  $Q-T$  позволяет связать эффект лизиноприла с его положительным влиянием на вегетативную регуляцию сердца. 4-недельное применение препарата оказывает положительное влияние на средние, максимальные и минимальные величины САД и ДАД при суточном мониторинге АД.

## СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. **Остроумова О.Д., Недогода С.В., Мамаев В.И. и др.** (2003) Фармакоэкономические аспекты эффективности ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента при артериальной гипертензии и сердечной недостаточности. *Русский медицинский журнал*, 11(5).
2. **Alan S. Go, Elaine M. Hylek, Kathleen A. Phillips et al.** (2001) Prevalence of Diagnosed Atrial Fibrillation in Adults. *JAMA*. 285(7): 2370–2375.
3. **Engelmann M.D., Svendsen J.H.** (2005) Inflammation in the genesis and perpetuation of atrial fibrillation. *Eur. Heart J.*, 26: 2083–2092.
4. **Falk R.H.** (1995) Atrial fibrillation. Inbook: *Girdiac Arrhythmia*. Podnd P.J., Kowey P.R. (Es) Williams&Wilkins, Baltimore, p. 803–828.
5. **Fogari R., Derosa G., Ferrari I. et al.** (2008) Effect of valsartan and ramipril on atrial fibrillation recurrence and P-wave dispersion in hypertensive patients with recurrent symptomatic lone atrial fibrillation. *Am J Hypertens.*; 21(9): 1034–1039.
6. **Fogari R., Zoppi A., Maffioli P. et al.** (2012) Effect of telmisartan on paroxysmal atrial fibrillation recurrence in hypertensive patients with normal or increased left atrial size. *Clin. Cardiol.*, 35(6): 359–364.
7. **Fogari R., Zoppi A., Mugellini A. et al.** (2008) 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.*, 51(3): 217–222.
8. **Galzerano D., Di Michele S., Paolisso G. et al.** (2012) A multicentre, randomized study of telmisartan versus carvedilol for prevention of atrial fibrillation recurrence in hypertensive patients. *J. Renin Angiotensin Aldosterone Syst.*, 13(4): 496–503.
9. **Gerdts E., Wachtell K., Omvik P. et al.** (2007) Left atrial size and risk of major cardiovascular events during antihypertensive treatment: losartan intervention for end-point reduction in hypertension trial. *Hypertension.*, 49: 311–316.
10. **Jong Ph., Yusuf S., Rousseean M.F. et al.** (2003) Effect of enalapril on 12-year survival and life expectancy in patients with left ventricular systolic dysfunction: a follow-up study. *Lancet.*, 361: 1843–1848.
11. **Kannel W.B., Wolf P.A., Benjamin E.J. et al.** (1998) Prevalence, incidence, prognosis and predisposing conditions for atrial fibrillation: population based estimates. *Am. J. Cardiol.*, 82: 2N–9N.
12. **Li D., Karen S., Leung T.K. et al.** (1999) Promotion of atrial fibrillation by heart failure in dogs: atrial remodeling of a different sort. *Circulation*, 100: 87–95.
13. **Li D., Shinagawa K., Pang L.** (2001) Effects of angiotensin converting enzyme inhibition on the development of the atrial fibrillation substrate in dogs with ventricular tachypacing induced congestive heart failure. *Circulation*, 104: 2608–2614.
14. **Philbin E., Rocco T.** (1997) Use of angiotensin-converting enzyme inhibitors in heart failure with preserved left ventricular systolic function. *Am. Heart J.*, 134: 188–195.
15. **White W.B.** (1998) Guidelines on the clinical utility of ambulatory blood pressure. *Blood Press. Monit.*, 3: 181–184.
16. **Yue L., Feng J., Gaspo R. et al.** (1997) Ionic remodeling under lying action potential changes in a canine model of atrial fibrillation. *Circ. Res.*, 81(5): 12–25.

**ЗНАЧУЩІСТЬ І ПРИНЦИПИ  
ФАРМАКОЛОГІЧНОЇ КОРЕКЦІЇ  
АКТИВНОСТІ РЕНІН-АНГІОТЕНЗИНОВОЇ  
СИСТЕМИ В ТЕРАПІЇ ПРИ ФІБРИЛЯЦІЇ  
ПЕРЕДСЕРДЬ**

**Т.В. Гетьман**

**Резюме.** Мета проведеного дослідження – вивчення впливу супутньої терапії лізиноприлом на морфофункціональні характеристики пацієнтів із фібриляцією передсердь (ФП). У дослідженні брали участь 46 пацієнтів віком 50–70 років (середній вік – 57,4±1,82 року) з такими діагнозами: ішемічна хвороба серця (стабільна стенокардія напруження I–III функціонального класу) (80,7% пацієнтів), серцева недостатність I–IIA ступеня (90,3% пацієнтів), гіпертонічна хвороба серця I–II стадії (87,1%), міокардіофіброз (12,9%). Порушення ритму серця були такі: суправентрикулярна екстрасистоля у 19,6%, пароксизмальна і персистуюча форми ФП – у 47,8%, постійна форма ФП – у 32,6% пацієнтів. Усі хворі приймали базову терапію + лізиноприл. Усі дослідження проводили двічі: при госпіталізації хворого і через 4 тиж прийому лізиноприлу. Встановлено, що лізиноприл сприятливо впливає на діастолічну функцію лівого шлуночка. Достовірне зменшення величин коригованого інтервалу Q–T і дисперсії інтервалу Q–T дозволяє пов'язати ефект лізиноприлу з його позитивним впливом на вегетативну регуляцію серця. При добовому моніторингу артеріального тиску встановлено, що 4-тижневий прийом препарату зумовлює позитивний вплив на середні, максимальні й мінімальні величини артеріального тиску (як систолічного, так і діастолічного).

**Ключові слова:** артеріальна гіпертензія, фібриляція передсердь, ренін-ангіотензинова система, інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту, лізиноприл.

**IMPORTANCE AND PRINCIPLES  
OF PHARMACOLOGICAL CORRECTION  
OF RENIN-ANGIOTENSIN SYSTEM  
IN THE TREATMENT OF ATRIAL  
FIBRILLATION**

**T.V. Getman**

**Summary.** The purpose of this study was to investigate the influence of concomitant therapy with lisinopril on morphological and functional characteristics of patients with atrial fibrillation. The study of 46 patients, aged 50 to 70 years (mean age 57.4±1.82 years) with the following diagnoses: coronary heart disease (stable exertional angina I–III functional class) (80.7% of patients), heart failure, I–IIA Art. (90.3% of patients), hypertensive heart disease I–II degree (87.1%), miocardiofibroz (12.9%). Heart rhythm disorders were: supraventricular beats in 19.6%, paroxysmal and persistent AF in 47.8%, a permanent form of AF in 32.6% of patients. All patients received basic treatment to which was added lisinopril. All studies were performed twice: on admission of the patient to the hospital and after 4 weeks of treatment with lisinopril. The study found that lisinopril favorable effect on LV diastolic function. Significant decrease in the values corrected Q–T interval and Q–T dispersion effect of lisinopril can bind with its positive effects on the autonomic regulation of the heart. 4-week taking the drug has a positive effect on the average, maximum and minimum values of blood pressure, both systolic and diastolic blood pressure monitoring at.

**Key words:** hypertension, atrial fibrillation, the renin-angiotensin system, angiotensin converting enzyme inhibitors, lisinopril.

**Адрес для переписки:**

Гетьман Таїсія Вячеславовна  
03680, Київ, ул. Народного ополчення, 5  
ГУ «ННЦ «Інститут кардіології  
ім. Н.Д. Стражеско» НАМН України»  
E-mail: taisiyagetman@mail.ru

**РЕФЕРАТИВНА ІНФОРМАЦІЯ**

**Застосування ацетилсаліцилової кислоти  
в низьких дозах та рецидивуючі  
загострення подагри**

*За матеріалами:*

Yuqing Zhang, Tuhina Neogi, Clara Chen, Christine Chaisson, David J Hunter, Hyon Choi (2014) Low-dose aspirin use and recurrent gout attacks. *Ann. Rheum. Dis.*, 73(2): 385–390.

Проведено дослідження для виявлення асоціації між кардіопротекторним застосуванням ацетилсаліцилової кислоти в низькій дозі та ризиком загострення подагри у осіб із рецидивуючим перебігом захворювання. Проведено перехресне онлайндослідження випадків подагри протягом 1 року. Із 724 учасників 40,5% приймали ацетилсаліцилову кислоту ≤325 мг/добу. Відношення шансів (OR)

виникнення загострення подагри підвищене на 81% (OR 1,81, 95% довірчий інтервал (CI) 1,30–2,51) у пацієнтів, які приймали ацетилсаліцилову кислоту протягом 2 днів підряд, порівняно з групою хворих, які не приймали ацетилсаліцилову кислоту. Варто наголосити, що OR вище при нижчих дозах (наприклад OR 1,91 для ≤100 мг, 95% 1,32–2,85). При застосуванні алопуринолу такий ефект ацетилсаліцилової кислоти не спостерігався. Отже, застосування ацетилсаліцилової кислоти протягом двох послідовних днів асоціюється з ризиком повторних загострень подагри. Таким чином, рекомендовано проводити моніторинг сечової кислоти і призначати та/чи коригувати дозу препаратів, що знижують рівень сечової кислоти у крові пацієнтам із подагрюю, які приймають ацетилсаліцилову кислоту в низькій дозі.