

А.Н. СОЛОВЬЯН, к. мед. н.; Л.А. МУШТЕНКО

/ГУ «ННЦ «Институт кардиологии имени академика Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, Киев/

Применение ингибиторов АПФ у больных с артериальной гипертензией и неклапанной фибрилляцией предсердий: фокус на эналаприл

Резюме

Застосування інгібіторів АПФ у хворих на артеріальну гіпертензію з неклапанною фібриляцією передсердь: фокус на еналаприл

Г.М. Солов'ян, Л.О. Муштенко

В огляді наведено фактори ризику розвитку серцево-судинних захворювань, стратифікація серцево-судинного ризику у хворих на артеріальну гіпертензію (АГ), вплив інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ) на активність ренін-ангіотензин-альдостеронової системи та їх ефективність при лікуванні АГ та фібриляції передсердь (ФП) неклапанного генезу. Показано сприятливий вплив лікування з використанням аміодарону та еналаприлу у пацієнтів з пароксизмальною і персистоючою формою ФП.

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, фібриляція передсердь, фактори ризику, інгібітори АПФ, еналаприл

Summary

The Possibilities of Using of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors in Patients with Hypertension and Unvalvular Atrial Fibrillation: the Focus is on Enalapril

A. Solovyan, L. Mushtenko

This review presents risk factors of development of cardiovascular diseases, stratification of cardiovascular risk in patients with arterial hypertension, the influence of angiotensin-converting enzyme inhibitors on the activity of renin-angiotensin-aldosterone system and their effectiveness in treatment of atrial hypertension and unvalvular atrial fibrillation. It is shown the beneficial influence of treatment with using of amiodarone and enalapril in patients with paroxysmal and persistent atrial fibrillation.

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

Несмотря на большую работу по профилактике и борьбе с артериальной гипертензией (АГ), интерес к этой проблеме не ослабевает, что связано с высокой распространенностью АГ и частым развитием осложнений. Артериальная гипертензия является 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.

Артериальная гипертензия относится к числу наиболее распространенных хронических неинфекционных заболеваний среди взрослого населения с высоким риском поражения органов-мишеней: мозговой инсульт, инфаркт миокарда (ИМ), первичный нефросклероз. За последние 5–10 лет во взглядах

ведущих специалистов в области кардиологии на патофизиологию, диагностику и лечение АГ произошли весьма существенные изменения, которые были отражены в Европейских рекомендациях по диагностике и лечению АГ (2003). Окончательно признана полигенность эссенциальной АГ, что означает необходимость ее рассмотрения не только как заболевания – хронически повышенного артериального давления (АД), но и как сложный комплекс взаимосвязанных гемодинамических, метаболических и нейрогуморальных нарушений [1, 22].

Исторически сложилось так, что большее внимание уделялось диастолическому, а не систолическому АД как предвестнику ССЗ и фатальных исходов. Однако после проведения большого количества наблюдательных исследований стало очевидно, что сердечно-сосудистая заболеваемость и смертность напрямую связаны как с показателями систолического, так и диастолического 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 повы-

шенное 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 придадут большое значение выявлению и коррекции ФР развития патологических состояний сердечно-сосудистой системы. Эти ФР во многом универсальны, т.е. характерны для большинства ССЗ, и хорошо известны. В настоящее время ФР подразделяют на «модифицируемые» – высокая частота сердечных сокращений (ЧСС), ожирение, повышенный уровень холестерина (ХС), повышенный уровень АД, нарушение толерантности к глюкозе (НТГ) или сахарный диабет 2-го типа, курение; и «немодифицируемые» – пожилой и старческий возраст, мужской пол, расовая принадлежность, отягощенный семейный анамнез; «мягкие» ФР – агрегационное состояние крови, низкий уровень липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) и α -липопротеина, высокий уровень С-реактивного протеина, мочевой кислоты, тканевого активатора плазминогена-1, фактора некроза опухоли альфа (ФНО- α), 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 одного пациента способствует существенному повышению риска развития сердечно-сосудистых осложнений.

Суммарный сердечно-сосудистый риск

Рекомендации ESH/ESC 2003 года поставили акцент на том, 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 ESH/ESC 2007 года [42]. Термины низкий, средний, высокий и очень высокий риск используются 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 назначении статина и других неантигипертензивных препаратов) целиком зависят от начального уровня риска.

Оценка суммарного сердечно-сосудистого риска проводится путем выявления других ФР, поражений органов-мишеней и сопутствующих заболеваний или клинических состояний. Необходимо выделить следующие новые положения, определенные в рекомендациях ESH/ESC 2007 года.

1. В список факторов, влияющих на прогноз, включен метаболический синдром, так как он представляет сочетание

ФР, которые часто сопутствуют АГ, а это значительно повышает сердечно-сосудистый риск.

2. Сделан акцент на определение повреждения органов-мишеней, так как связанные с АГ субклинические изменения в нескольких органах указывают на прогрессирующее в развитии ССЗ.
3. Расширен список почечных маркеров повреждения, включена оценка клиренса креатинина по формуле Кокрофта–Голта [9] или скорости клубочковой фильтрации по формуле MDRD [23].
4. Микроальбуминурия рассматривается как необходимый компонент оценки поражения органов-мишеней.
5. Концентрическая гипертрофия левого желудочка (ЛЖ) идентифицирована как структурный параметр сердца, который более значительно повышает сердечно-сосудистый риск.
6. Увеличенная скорость распространения пульсовой волны рассматривается как ранний показатель повышения жесткости крупных артерий.
7. Низкий уровень лодыжечно-плечевого индекса ($<0,9$) внесен в список как маркер атеросклеротического поражения артерий и повышенного суммарного сердечно-сосудистого риска.
8. В качестве ФР рассматривается увеличенная ЧСС. Однако из-за широкого диапазона принятых значений нормальности ЧСС в состоянии покоя (от 60 до 90 уд./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, полученную вследствие лечения.
10. Следует отметить, что наличие множественных ФР, сахарного диабета или повреждения органов всегда помещают пациента с АГ в категорию высокого риска.

Так как субклиническое поражение органов-мишеней определяет стадию развития ССЗ в контексте сердечно-сосудистого континуума, а также является определяющим фактором для оценки 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 бляшек, вплоть до 50% пациентов с АГ могут быть ошибочно классифицированы как имеющие низкий или умеренный дополнительный риск, тогда как наличие кардиальных или васкулярных повреждений определяет их в группы с более высоким риском.

Электрокардиография должна быть частью стандартного обследования пациентов с высоким АД с целью определения гипертрофии ЛЖ, признаков перегрузки, ишемии, нарушения проведения и аритмии, в том числе фибрилляции предсердий (ФП), которые нередки у лиц с АГ.

Эхокардиография

Эхокардиография (ЭхоКГ) является более чувствительной при выявлении гипертрофии ЛЖ и прогнозировании сердечно-сосудистого риска, может помочь в стратификации риска и выборе правильной терапии [11]. Оценка включает измерение толщины межжелудочковой перегородки, задней стенки и конечно-диастолического диаметра ЛЖ, а также вычисление индекса массы миокарда ЛЖ. Наличие концентрической гипертрофии (соотношение относительной толщины стенки к радиусу $>0,42$ с увеличенным индексом массы миокарда ЛЖ) является состоянием, которое повышает риск развития ССЗ наиболее значимо. ЭхоКГ является инструментом оценки систолической функции ЛЖ. Нарушения диастолической функции часто встречаются среди лиц с АГ, особенно у людей пожилого возраста с повышенным АД. Диастолическое наполнение ЛЖ можно оценить с помощью доплер-ЭхоКГ при измерении отношения между волнами E и A трансмитрального потока. Имеются данные, что диастолическая дисфункция увеличивает риск ФП [57]. Наконец, ЭхоКГ предоставляет информацию о наличии и степени увеличения левого предсердия (ЛП), которое связано с риском ФП, ССЗ и смерти [31, 34, 60].

Эволюция исследований антигипертензивных препаратов

Первые рандомизированные плацебо-контролируемые 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 лиц [4, 52].

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

Из 14 сравнительных исследований в 11 не было выявлено преимуществ новых классов препаратов над традиционной терапией, основанной на применении тиазидных диуретиков или β -адреноблокаторов по первичной конечной точке. Исследование LIFE [14] показало преимущество терапии, основанной на лозартане, по сравнению с атенололом у больных АГ с ЭКГ признаками гипертрофии ЛЖ. Исследование ACCOMPLISH [26]

было посвящено вопросу об оптимальной фиксированной комбинации ИАПФ с антагонистом кальция или тиазидным диуретиком – для лечения больных АГ из группы высокого риска и продемонстрировало преимущество комбинации ИАПФ с антагонистом кальция для снижения риска развития сложной комбинационной 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 плацебо-контролируемое 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 сердечно-сосудистых осложнений (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 ИАПФ после завершения исследования HOPE [54, 55]. В этом исследовании 9297 пациентов в возрасте ≥ 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 комбинационной 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% ($p < 0,001$), инсульта – 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» органопротективных эффектах ИАПФ. Однако особенности дизайна 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 наличие особых

свойств ИАПФ при стабильной ИБС. В качестве одной из возможных причин обсуждалось то, что все эти исследования не были истинно плацебо-контролируемыми: ИАПФ назначались дополнительно к получаемой антигипертензивной и другой терапии (β -адреноблокаторы, антитромбоцитарные и липидснижающие препараты), с доказанной эффективностью в отношении вторичной профилактики ССО.

Международные руководства по АГ эволюционируют в сторону все более активных стратегий 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 году в рекомендациях ESH/ESC [42] был закреплен 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 году была признана преждевременность таких рекомендаций [43].

Важным для пересмотра этой позиции основанием стали результаты исследования ONTARGET, в которое, как и в исследовании HOPE, были включены пациенты 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 догипертензивного 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, сахарным диабетом). Результаты исследования ONTARGET у больных группы высокого риска, среди которых АГ имела только у 69%, показали, что заключение о важности снижения АД для улучшения прогноза у больных АГ не могут быть автоматически перенесены 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 (САД) превышал 140/90 мм рт.ст., в то время как при меньшем исходном САД польза была менее отчетлива и сохранялась только в отношении инсульта. Сходные результаты были получены и в подгруппе больных с сахарным диабетом (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 рени-

на плазмы – мощный и независимый ФР развития ССЗ [8]. В одном из крупных проспективных исследований было убедительно показано, что у пациентов с АГ, относящихся к группе высокого риска ССЗ и одновременно имеющих высокий уровень активности ренина плазмы, прогноз в отношении возникновения ИМ достоверно хуже, чем у лиц с высоким риском развития ССЗ и низкой активностью ренина плазмы [5].

Ингибиторы АПФ и их влияние на активность РААС

Ингибиторы АПФ стали первой группой препаратов, действующих непосредственно на РААС и внедренных в широкую клиническую практику [2]. В основе антигипертензивного действия ИАПФ 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 киназазы II, ИАПФ 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 [33], оказывающий вазодилатирующее и натрийуретическое действие. При лечении с применением ИАПФ уменьшается также содержание других вазоконстрикторных и антинатрийуретических веществ, таких как норадреналин, аргинин-вазопрессин, эндотелин-1. В то же время, при терапии ИАПФ восстанавливается нарушенная функция эндотелия, т.е. его способность высвобождать оксид азота (эндотелийзависимый фактор расслабления).

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

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

левого предсердия (ЛП) при ЭхоКГ, 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

Артериальная гипертензия 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 повышением риска эмболического инсульта [24]. Увеличение массы 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 ЭхоКГ. Ушко ЛП является основным источником тромбоемболий ($\geq 90\%$) у пациентов с неклапанной ФП. Изменения крови, отмечающиеся 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 CHA2DS2-VASc (СН/дисфункция ЛЖ, АГ, возраст ≥ 75 лет (удвоение риска), сахарный диабет, перенесенный ранее инсульт/транзиторная ишемическая атака/тромбоемболии (удвоение риска), ИМ/заболевания периферических артерий/аортальная атеросклеротическая бляшка, 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 коррекция всех обратимых ФР, в том числе курения, дислипидемии, ожирения или сахарного диабета, а также соответствующая лечение сопутствующих клинических состояний совместно с коррекцией 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 рекомендуется избегать применения определенных антиаритмических препаратов. У больных с гипертрофией ЛЖ соталол чаще оказывает аритмогенное действие. Могут быть использованы флекаинид и пропafenон, 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 ИАПФ, антагонисты рецепторов ангиотензина (АРА), 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 окислительного стресса и усиления воспаления. В экспериментальных условиях убедительно доказаны антиаритмические и противфиброзные свойства ИАПФ при ФП [21].

Два крупномасштабных исследования при АГ [48, 62] показали, что АРА лозартан и валсартан приводят к уменьшению количества случаев вновь выявленной ФП по сравнению с β -адреноблокатором атенололом и антагонистом кальция амлодипином. Уменьшение количества случаев вновь возникшей ФП также наблюдалось в трех исследованиях при СН, в которых ИАПФ эналаприл [61] или АРА кандесартан [16] и валсартан [40] сравнивались с плацебо в качестве дополнительной терапии. В исследовании LIFE уменьшение количества новых случаев ФП коррелировало с регрессом гипертрофии ЛЖ [45].

При мета-анализах было отмечено преимущество терапии на основе ИАПФ и АРА, 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 атенололом в исследовании LIFE, в которое были включены пациенты с гипертрофией ЛЖ [62]. Тем не менее, результаты последующего исследования VALUE [48] и ретроспективных исследований показали, что терапия на основе ИАПФ или АРА позволяет задержать развитие ФП у пациентов с АГ, в том числе в обычной клинической практике.

Менее крупные исследования изучали эффективность АРА в профилактике рецидивов ФП у больных с предшествующими эпизодами аритмии. В них был продемонстрирован благоприятный эффект ирбесартана в сравнении с плацебо [39] и лозартана в сравнении с амлодипином [19], в обоих исследованиях терапия проводилась на фоне амиодарона.

В нескольких небольших проспективных рандомизированных исследованиях было показано, что ИАПФ и АРА в сочетании с антиаритмическими средствами, обычно амиодароном, оказывают дополнительное благоприятное влияние на риск рецидивов ФП после кардиоверсии по сравнению с антиаритмической терапией [49].

В мета-анализе, рассматривавшем опубликованные данные о первичной и вторичной профилактике ФП, было показано, что ИАПФ и АРА уменьшали частоту эпизодов в одинаковой степени как у больных с пароксизмальной ФП, так и при застойной СН [25].

Ингибитор АПФ – эналаприл

Эналаприл относится к числу ИАПФ, которые по данным крупных исследований снижают смертность [54]. В японском исследовании [32] авторы изучали связь между эффективностью длительной терапии амиодароном (100–200 мг в сутки) в комбинации с ИАПФ (эналаприл 5 мг в сутки) и развитием структурного ремоделирования предсердий у пациентов с пароксизмальной ФП. 58 пациентов (средний возраст – 68±8 лет), которых наблюдали в течение периода 43±18 месяцев с ФП, рефрактерной к двум и более антиаритмическим препаратам (ААП) I класса, распределили на 2 группы: принимавшие амиодарон на фоне терапии эналаприлом (группа А, n=25) и получавшие лечение одним амиодароном (группа В, n=33). Оценка эффективности комбинированной терапии показала, что к 12-му и 24-му месяцу доля пациентов без рецидивов ФП составила 80% и 64% – в группе А, 45% и 30% – в группе В соответственно (p<0,05). Доля пациентов с переходом в постоянную ФП была 20% в группе А и 48,5% в группе В (p<0,05). В группе В размер ЛП был достоверно больше после лечения амиодароном (40,2±6,3 мм), чем в исходе (35,2±6,6 мм) (p<0,01), в то время как не выявлено достоверных различий в размере ЛП до и после терапии амиодароном в группе А (39,1±5,0 мм и 41,0±5,0 мм соответственно). Результаты исследования убедительно показали повышение эффективности терапии амиодароном относительно сохранения синусного ритма и предотвращение структурного ремоделирования предсердий у больных с пароксизмальной ФП на основе ИАПФ – эналаприла.

Следующее проспективное и контролируемое исследование [59] было посвящено определению возможностей применения эналаприла для улучшения исхода кардиоверсии и способности сохранения синусного ритма после восстановления длительно персистирующей ФП. Пациенты с персистирующей ФП длительностью более 3 месяцев были распределены на группы получающих амиодарон (200 мг перорально 3 раза в сутки; группа I, n=75) и принимающих ту же дозу амиодарона и эналаприл (10 мг дважды в сутки; группа II, n=70) в течение 4 недель до проведения наружной кардиоверсии. Конечной точкой было время возникновения первого рецидива ФП. У 125 (86,2%) пациентов с ФП был восстановлен синусный ритм. Группа II имела тенденцию к низкой частоте раннего развития рецидива ФП в сравнении с группой I (4,3% против 14,7%, p=0,067). Результаты анализа Каплана–Майера показали более

высокую вероятность сохранения синусного ритма к 4-й неделе в группе II (84,3% в сравнении с 61,3%, p=0,002), а также в последующий средний период – 270 дней (74,3% в сравнении с 57,3%, p=0,021), нежели у пациентов в I группе. Результаты исследования подтвердили, что дополнительное назначение эналаприла к антиаритмической терапии амиодароном уменьшает частоту ранних и подострых рецидивов аритмии и способствует последующему длительному сохранению синусного ритма после кардиоверсии персистирующей ФП.

Фибрилляция предсердий 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 ИАПФ на развитие ФП. С целью подтверждения гипотезы, согласно которой ИАПФ 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±1,0 год. Из 391 пациента у 374 был синусный ритм в момент рандомизации; из них 186 – получали эналаприл, 188 – плацебо. Не было отличий по исходным характеристикам 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 для снижения риска ФП (отношение вероятностей, 0,22; 95% ДИ: 0,11–0,44; p<0,0001). Результаты исследования свидетельствовали о том, что лечение с применением ИАПФ 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 пациентов с асимптомной дисфункцией ЛЖ. Из 6797 пациентов, включенных в исследование SOLVD, 5165 выжили к моменту завершения исследования. К этому моменту было обработано 99,8% информации относительно первично включенных. В профилактическом клиническом исследовании в группе эналаприла умерло 50,9% (1074/2111) пациентов в сравнении 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 в сравнении 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 дан-

ные профилактического и лечебного исследований, соотношение риска развития смерти было 0,9 для группы эналаприла в сравнении с группой плацебо (95% ДИ: 0,84–0,95, тест Вилкоксона $p=0,0003$). Эналаприл увеличивал среднюю продолжительность жизни на 9,4 месяца 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 пациентов с систолической дисфункцией ЛЖ, со значительным ростом вероятности выживания у этих больных.

Заключение

Основным результатом завершившихся рандомизированных клинических исследований при АГ являются убедительные доказательства того, что снижение риска развития ССЗ и их осложнений у больных АГ пропорционально степени снижения АД. Накоплены данные о благоприятном влиянии блокады РААС на важные для улучшения прогноза нарушения: дисфункцию эндотелия, толщину комплекса интима-медиа, гипертрофию ЛЖ, микроальбуминурию. Снижение АД, регресс гипертрофии ЛЖ или размеров 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 ФП при лечении ИАПФ и АРА у больных с дисфункцией и гипертрофией ЛЖ. Показано благоприятное влияние ИАПФ в сочетании с антиаритмической терапией на риск рецидивов ФП после кардиоверсии. Остаются противоречивыми данные, обосновывающие применение ИАПФ у пациентов с ФП при минимальных структурных изменениях сердца. Представленные результаты исследований подтверждают, что комбинированная терапия с использованием амиодарона и ИАПФ эналаприла предупреждает не только рецидив ФП, но и структурное ремоделирование предсердий у пациентов с пароксизмальной и персистирующей ФП.

Список использованной литературы

- Беленков Ю.Н. Вклад различных факторов риска в сердечно-сосудистую смертность. Что их объединяет? // Сердце. – 2006. – №5. – С. 1–3.
- Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента в лечении сердечно-сосудистых заболеваний. – М.: Инсайт полиграфик, 2002. – 86 с.
- Aksnes T.A., Flaad 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.
- 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.
- Alderman M.H. Plasma renin activity and coronary heart disease: are they related? // Curr. Opin. Nephrol. Hypertens. – 1995. – Vol. 4. – P. 201–203.
- Beckett N.S., Peters N., Fletcher A.E. et al. HYVET Study Group. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older // N. Engl. J. Med. – 2008. – Vol. 358. – P. 1887–1889.
- 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.
- Brunner H.R. Essential hypertension: renin and aldosterone, heart attack and stroke // N. Engl. J. Med. – 1972. – Vol. 286. – P. 441–449.
- Cocroft D.W., Gault M.H. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine // Nephron. – 1976. – Vol. 16. – P. 31–41.
- 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.
- Cuspidi C., Muesan 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 of Cardiac Hypertrophy (CATCH) study // J. Hypertens. – 2002. – Vol. 20. – P. 2293–2300.
- 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.
- 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.
- 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.
- Devereux R.B., Wachtell K., Gerds E. et al. Prognostic significance of left ventricular mass change during treatment of hypertension // JAMA. – 2004. – Vol. 292. – P. 2350–2356.
- 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 // Am. Heart J. – 2006. – Vol. 152. – P. 82–92.
- ESC Guidelines for the Management of atrial fibrillation // Eur. Heart J. – 2010. – doi:10.1093/eurheartj/ehg278.
- 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.
- 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.
- Gerds 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.
- 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. – P. 1669–1677.
- 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.
- 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.
- Hankey G.J. Preventable stroke and stroke prevention // J. Tromb. Haemost. – 2005. – Vol. 3. – P. 1638–1645.
- 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.
- Jamerson K., Neber M.A., Bakris G.L. et al. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients // N. Engl. J. Med. – 2008. – Vol. 359. – P. 2417–2422.
- 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.
- Jong Ph., Yusuf S., Rousseau 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.
- Kannel W.B. Blood pressure as a cardiovascular risk factor: prevention and Treatment // JAMA. – 1996. – Vol. 275. – P. 1571–1576.
- 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.

Полный список использованной литературы (65 пунктов)
находится в редакции.