

П.Г. Шахнович¹, Д.О. Балахнов², А.В. Пастухов¹,
Д.В. Черкашин¹, В.И. Кулешов¹

Оптимизация кардиоваскулярных рисков у больных, страдающих артериальной гипертонией и фибрилляцией предсердий

¹Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, Санкт-Петербург

²1469 военно-морской клинический госпиталь, Североморск

Резюме. Рассмотрены самая распространенная кардиологическая патология – гипертоническая болезнь и самое частое нарушение ритма сердца, требующее стационарного лечения, – фибрилляция предсердий. Освещены взаимное влияние данных заболеваний и возможности фармакотерапии в предотвращении осложнений на различных этапах сердечно-сосудистого континуума. Установлено, что помимо прямого гипотензивного эффекта, позволяющего замедлить морфологическое и электрофизиологическое ремоделирование левого предсердия, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента и блокаторы рецепторов ангиотензина II оказывают наиболее раннее профилактическое воздействие в развитии фибрилляции предсердий у больных гипертонической болезнью, начиная с формирования гипертрофии и диастолической дисфункции левого желудочка. Бета-адреноблокаторы характеризуются положительным влиянием в первичной профилактике фибрилляции предсердий на более поздних этапах сердечно-сосудистого континуума, характеризующихся формированием недостаточности кровообращения. Представлены современные данные по влиянию блокаторов ренин-ангиотензиновой системы при их назначении совместно с антиаритмическими лекарственными средствами, на сохранение синусового ритма у больных фибрилляцией предсердий после электрической и фармакологической кардиоверсии. А также результаты крупных рандомизированных исследований по сравнению эффективности основных классов гипотензивных препаратов в первичной и вторичной профилактике фибрилляции предсердий.

Ключевые слова: гипертоническая болезнь, фибрилляция предсердий, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, бета-блокаторы, блокаторы кальциевых каналов, кардиоверсия, сердечно-сосудистый континуум.

Фибрилляция предсердий (ФП), являясь самым распространенным нарушением ритма сердца, требующим оказания медицинской помощи, характеризуется ежегодным ростом заболеваемости. Прежде всего, за счет «старения» населения в странах с высоким уровнем доходов на душу населения и улучшением качества диагностики в развивающихся странах. Так, за последнее десятилетие распространенность фибрилляции предсердий увеличилась вдвое, достигнув 2% человеческой популяции [21].

Схожая эпидемиологическая ситуация характерна для гипертонической болезни. Широкая распространенность заболевания, достигающая 20–50% взрослого населения в различных частях света, обуславливает ведущую роль данной патологии в причинах смерти людей. А также третье место при расчете потерянных лет здоровой жизни после таких социальных проблем, как недостаточное питание и небезопасные половые отношения [20]. Таким образом, вероятность выявления ФП у больных гипертонической болезнью достаточно высока и ассоциирована с увеличением риска осложнений. По данным Фрамингемского исследования, систолическое артериальное давление и длительный анамнез артериальной гипертонии являются предикторами ремоделирования левого предсердия [17]. Более того, при повышении пульсового артериального давления на каждые 20 мм рт.

ст. регистрируется увеличение риска развития ФП на 34%, по данным 12-летнего наблюдения, более чем за 5000 пациентов [9]. Наиболее вероятно, это связано с повышенной пульсовой нагрузкой на миокард левого желудочка, обуславливая нарушение его диастолической функции и гипертрофию. При этом наблюдается дилатация и повышение давления наполнения левого предсердия, приводящие к формированию основных субстратов ФП – морфологическому и электрофизиологическому ремоделированию левого предсердия. В крупном рандомизированном исследовании LIFE, включавшем свыше 9 тыс. больных артериальной гипертонией, выявлено, что при развитии ФП у данных пациентов вдвое возрастал риск смерти, в три раза риск инсульта и в пять раз – продолжительность стационарного лечения [18].

Помимо достижения целевых уровней артериального давления различные классы гипотензивных препаратов продемонстрировали дополнительный эффект в плане первичной и вторичной профилактики ФП у больных гипертонической болезнью. Предпосылками к назначению блокаторов ренин-ангиотензиновой системы при ФП явился их клинический эффект по замедлению гипертрофии левого желудочка и дилатации левого предсердия [3, 11]. Метаанализ одиннадцати рандомизированных контролируемых клинических исследований выявил снижение на 28%

относительного риска развития пароксизмов ФП при назначении блокаторов ренин-ангиотензиновой системы. Однако данный клинический эффект отмечался лишь у пациентов с гипертрофией левого желудочка либо его систолической дисфункцией [5]. Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) и блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА) у больных артериальной гипертензией показали схожий эффект, снижая риск ФП на 32% в метаанализе, проведенном M. Schneider et al. [14].

По данным международного исследования ONTARGET, в котором наблюдалось 25620 больных артериальной гипертензией, принимавших телмисартан, рамиприл либо их комбинацию, значимых различий по частоте выявления ФП при назначении иАПФ и БРА не выявлено [19]. При сравнении эффективности блокаторов ренин-ангиотензиновой системы с бета-адреноблокаторами (βАБ) и дигидропиридиновыми блокаторами кальциевых каналов выявлены преимущества БРА в плане первичной профилактики пароксизмов ФП у больных гипертонической болезнью. В исследовании VALUE более 15 тыс. больных из 31 страны мира были рандомизированы с целью оценки влияния гипотензивной терапии на исходы сердечно-сосудистых заболеваний. Установлено, что пациенты, получавшие валсартан (в сравнении с амлодипином), характеризовались снижением на 16% частоты выявления первого пароксизма ФП, и на 32% развития персистирующей формы ФП [4]. Снижение заболеваемости ФП также зарегистрировано при назначении лозартана в сравнении с атенололом [18].

Назначение БРА в дополнение к иАПФ с целью вторичной профилактики ФП не выявило клинического эффекта в итальянском исследовании GISSI-AF. Где 1442 больных с пароксизмальной либо персистирующей формой ФП и факторами сердечно-сосудистого риска (в 85% гипертоническая болезнь) в дополнение к оптимальной медикаментозной терапии, в том числе антиаритмическим препаратам и ингибиторам АПФ, принимали валсартан [2].

В метаанализе J. Kalus et al. [6] прием иАПФ и БРА снижал на 53% риск неудачной электрической кардиоверсии у больных ФП и на 61% риск рецидива нарушения ритма сердца после кардиоверсии. В ряде проспективных рандомизированных контролируемых клинических исследований [8, 16] было показано дополнительное снижение риска рецидива ФП при назначении иАПФ и БРА в дополнение к антиаритмической терапии амиодароном после кардиоверсии. В то же время монотерапия блокаторами АПФ без назначения антиаритмических средств не давала дополнительного эффекта по сохранению синусового ритма. В двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании CAPRAF (кандесартан в профилактике рецидивирующей ФП) частота рецидивов фибрилляции предсердий после проведения кардиоверсии у больных, получавших кандесартан и плацебо без назначения антиаритмических препаратов, не различалась [15].

Таким образом, блокаторы ренин-ангиотензиновой системы эффективны у больных артериальной гипертензией для вторичной профилактики пароксизмов ФП [6, 8, 16] только при их назначении в дополнение к антиаритмической терапии [15], а также при первичной профилактике у больных с гипертрофией, диастолической дисфункцией либо сниженной фракцией выброса левого желудочка [4, 5, 14]. Эффективность иАПФ и БРА в предотвращении пароксизмов ФП эквивалентна [19]. Назначение комбинации иАПФ и БРА не ассоциировано с дополнительным снижением риска ФП у больных гипертонической болезнью [2]. Блокаторы ренин-ангиотензиновой системы имеют преимущества перед βАБ [18] и дигидропиридиновыми блокаторами кальциевых каналов [4] в плане первичной профилактики пароксизмов ФП у пациентов с артериальной гипертензией.

Использование βАБ в качестве терапии первой линии у больных артериальной гипертензией в последнее десятилетие ставится под сомнение. Однако, учитывая их эффективность для достижения контроля частоты желудочковых сокращений при ФП и поддержании синусового ритма, особенно при наличии недостаточности кровообращения, лекарственные средства из данной группы зачастую являются препаратами выбора [7].

В метаанализе с охватом 12000 больных сердечной недостаточностью, среди которых 90% получали иАПФ, развитие фибрилляции предсердий регистрировалось на 27% реже при дополнительном назначении бета-блокаторов в сравнении с плацебо [10]. Назначение соталола, неселективного β-адреноблокатора из III класса антиаритмических препаратов, показанного для поддержания синусового ритма после кардиоверсии, не рекомендуется в качестве гипотензивного препарата в связи с его возможным проаритмогенным эффектом.

Блокаторы кальциевых каналов (БКК) представляют собой неоднородную группу препаратов с гипотензивным и антиаритмическим эффектом. Для контроля частоты желудочковых сокращений при фибрилляции предсердий используются «недигидропиридиновые» БКК – верапамил и дилтиазем. Дополнительный эффект при вторичной профилактике пароксизмов ФП после электрической кардиоверсии отмечен при совместном применении верапамила с пропафеноном [1]. Однако применение данных препаратов ограничено у пациентов с сердечной недостаточностью в связи с их отрицательным инотропным эффектом. Дигидропиридиновые производные БКК уступают блокаторам ангиотензин-превращающего фермента. Это было показано в исследовании VALUE, где валсартан превзошел амлодипин в профилактике пароксизмов фибрилляции предсердий у больных гипертонической болезнью [13]. База данных по исследованию работы врачей общей практики Великобритании, включающая около 5 миллионов пациентов, позволила установить что иАПФ, БРА, и βАБ более эффективны в снижении риска ФП, чем блокаторы кальциевых каналов [12].

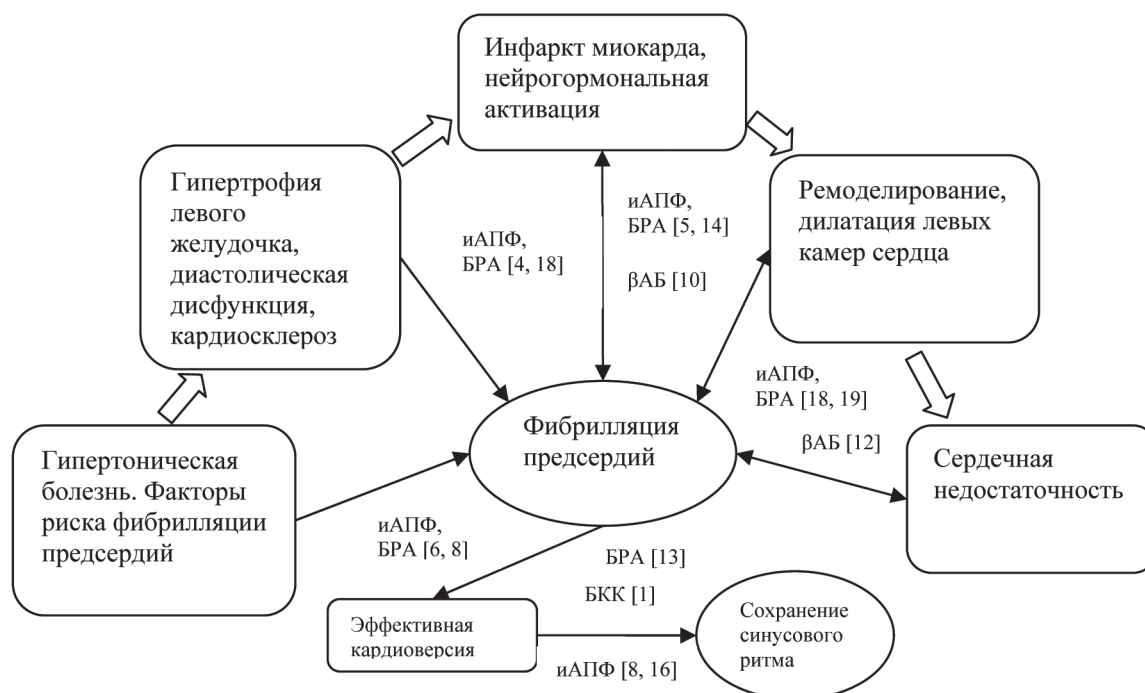


Рис. Дополнительный эффект различных классов гипотензивных лекарственных средств для профилактики ФП на этапах сердечно-сосудистого континуума

Схематически дополнительный эффект различных классов лекарственных средств для первичной и вторичной профилактики ФП у больных гипертонической болезнью на различных этапах сердечно-сосудистого континуума представлен на рисунке.

Таким образом, помимо прямого гипотензивного эффекта, позволяющего замедлить морфологическое и электрофизиологическое ремоделирование левого предсердия, иАПФ и БРА оказывают наиболее раннее профилактическое воздействие в развитии ФП у больных гипертонической болезнью, начиная с формирования гипертрофии и диастолической дисфункции левого желудочка. βАБ характеризуются положительным влиянием в первичной профилактике ФП на следующих этапах сердечно-сосудистого континуума, характеризующихся формированием недостаточности кровообращения.

Литература

- De Simone, A. Pretreatment with verapamil in patients with persistent or chronic atrial fibrillation who underwent electrical cardioversion / A. De Simone et al. // J. Am. coll. cardiol. – 1999. – Vol. 34. – P. 810–814.
- Disertori, M. Valsartan for prevention of recurrent atrial fibrillation / M. Disertori et al. // N. Engl. j. med. – 2009. – Vol. 360. – P. 1606–1617.
- Gerdts, E. Left atrial size and risk of major cardiovascular events during antihypertensive treatment: losartan intervention for endpoint reduction in hypertension trial / E. Gerdts et al. // Hypertension. – 2007. – Vol. 49. – P. 311–316.
- Haywood, L.J. ALLHAT Collaborative Research Group. Atrial fibrillation at baseline and during follow-up in ALLHAT (antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial) / L.J. Haywood et al. // J. Am. coll. cardiol. – 2009. – Vol. 54. – P. 2023–2031.
- Healey, J.S. Prevention of atrial fibrillation with angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers: a meta-analysis / J.S. Healey et al. // J. Am. coll. cardiol. – 2005. – Vol. 45. – P. 1832–1839.
- Kalus, J.S. The impact of suppressing the renin-angiotensin system on atrial fibrillation / J.S. Kalus, C.I. Coleman, C.M. White // J. clin. pharmacol. – 2006. – Vol. 46. – P. 21–28.
- Keuhkamp, V. Use of metoprolol CR/XL to maintain sinus rhythm after conversion from persistent atrial fibrillation: a randomized, double-blind, placebo-controlled study / V. Keuhkamp et al. // J. Am. coll. cardiol. – 2000. – Vol. 36. – P. 139–146.
- Madrid, A.H. Use of irbesartan to maintain sinus rhythm in patients with long-lasting persistent atrial fibrillation: a prospective and randomized study / A.H. Madrid et al. // Circulation. – 2002. – Vol. 106. – P. 331–336.
- Mitchell, G.F. Pulse pressure and risk of new-onset atrial fibrillation / G.F. Mitchell et al. // JAMA. – 2007. – Vol. 297. – P. 709–715.
- Nasr, I.A. Prevention of atrial fibrillation onset by beta-blocker treatment in heart failure: a meta-analysis / I.A. Nasr et al. // Eur. heart j. – 2007. – Vol. 28. – P. 457–462.
- Okin, P.M. Regression of electrocardiographic left ventricular hypertrophy and decreased incidence of new-onset atrial fibrillation in patients with hypertension / P.M. Okin et al. // JAMA. – 2006. – Vol. 296. – P. 1242–1248.
- Schaer, B.A. Risk for incident atrial fibrillation in patients who receive antihypertensive drugs: a nested case-control study / B.A. Schaer et al. // Ann. intern. med. – 2010. – Vol. 152. – P. 78–84.
- Schmieder, R.E. VALUE Trial Group. Reduced incidence of new-onset atrial fibrillation with angiotensin II receptor blockade: the VALUE trial / R.E. Schmieder et al. // J. Hypertens. – 2008. – Vol. 26. – P. 403–411.
- Schneider, M.P. Prevention of atrial fibrillation by renin-angiotensin system inhibition a meta-analysis / M.P. Schneider et al. // J. Am. coll. cardiol. – 2010. – Vol. 55. – P. 2299–2307.
- Tveit, A. Effect of candesartan and various inflammatory markers on maintenance of sinus rhythm after electrical cardioversion for

- atrial fibrillation / A. Tveit et al. // Am. j. cardiol. – 2007. – Vol. 99. – P. 1544–1548.
16. Ueng, K.C. Use of enalapril to facilitate sinus rhythm maintenance after external cardioversion of long-standing persistent atrial fibrillation. Results of a prospective and controlled study / K.C. Ueng et al. // Eur. heart. j. – 2003. – Vol. 24. – P. 2090–2098.
 17. Vaziri, S.M. Influence of blood pressure on left atrial size. The Framingham Heart Study / S.M. Vaziri et al. // Hypertension. – 1995. – Vol. 25. – P. 1155–1160.
 18. Wachtell, K. Angiotensin II receptor blockade reduces new-onset atrial fibrillation and subsequent stroke compared to atenolol: the losartan intervention for end point reduction in hypertension (LIFE) study / K. Wachtell et al. // J. Am. coll. cardiol. – 2005. – Vol. 45. – P. 712–719.
 19. Yusuf, S. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events / S. Yusuf et al. // N. Engl. j. med. – 2008. – Vol. 358. – P. 1547–1559.
 20. Zati, M. Selected major risk factors and global and regional burden of disease / M. Zati et al. // Lancet. – 2002. – Vol. 360. P. 1347–60.
 21. Zoni-Berisso, M. Epidemiology of atrial fibrillation: European perspective / M. Zoni-Berisso et al. // Clin. epidemiol. – 2014. – Vol. 16. – P. 213–220.

P.G. Shakhnovich, D.O. Balakhnov, A.V. Pastukhov, D.V. Cherkashin, V.I. Kuleshov

Optimization of cardiovascular risk in patients with hypertension and atrial fibrillation

Abstract. *The most common cardiac pathology – hypertension and the most common heart rhythm disturbance, requiring hospital treatment – atrial fibrillation are examined here. The article presents the mutual influence of these diseases and the possibility of pharmacotherapy in the prevention of complications at different stages of the cardiovascular continuum. It is established that in addition to the direct anti-hypertensive effect, that slowed morphological and electrophysiological remodeling of the left atrium, inhibitors angiotensin-converting enzyme and receptor blockers angiotensin II have the most early prophylactic effect in the development of atrial fibrillation in patients with hypertension, starting from forming hypertrophy and diastolic dysfunction of the left ventricle. Beta-blockers positively manifest themselves in the primary prevention of atrial fibrillation in the later stages of the cardiovascular continuum, characterized by the formation of circulatory failure. Modern data of the effect of renin-angiotensin system blockers, appointment together with antiarrhythmic drugs, to maintain sinus rhythm in patients with atrial fibrillation after electrical and pharmacological cardioversion is presented. The results of large randomized studies compared efficiency of major classes of antihypertensive drugs in primary and secondary prevention of atrial fibrillation also are displayed.*

Key words: *hypertension, atrial fibrillation, angiotensin-converting enzyme inhibitors, beta-blockers, calcium channel blockers, cardioversion, cardiovascular continuum*

Контактный телефон: 8-950-035-28-32; e-mail: P_Shakhnovich@mail.ru