

## ФИБРИЛЛЯЦИЯ ПРЕДСЕРДИЙ, АССОЦИИРОВАННАЯ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

**В. Волков**<sup>1</sup>, кандидат медицинских наук,  
**Ф. Бабаев**<sup>2</sup>, кандидат медицинских наук, **А. Карлов**<sup>2</sup>  
<sup>1</sup>РКНПК им. А.Л. Мясникова, <sup>2</sup>РМАПО, Москва  
**E-mail:** viktor\_volkov\_e@rambler.ru

*Агрессивное лечение артериальной гипертензии, сочетающейся с фибрилляцией предсердий (ФП), может способствовать регрессу структурных изменений миокарда и коррекции ФП, а также снижению частоты тромбоэмболических осложнений. Специфическая фармакотерапия играет важнейшую роль в первичной и вторичной профилактике ФП и ее осложнений.*

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, фибрилляция предсердий, антигипертензивная терапия, ремоделирование миокарда.

Фибрилляция предсердий (ФП) — наиболее распространенный вид аритмий сердца и главный фактор риска инсульта и смертности в целом. Согласно статистике, распространенность ФП в общей популяции составляет ~0,4% и увеличивается с возрастом. Согласно результатам исследования ATRIA, распространенность ФП среди лиц моложе 55 лет составляет 0,1%, а у пациентов старше 80 лет — 9%. В возрастной группе старше 60 лет ФП диагностируют приблизительно в 4% случаев; это означает, что 1 из 25 человек старше 60 лет страдает данной патологией, причем риск ее развития после 60 лет резко возрастает.

В связи с широкой распространенностью артериальной гипертензии (АГ) с ней связано больше случаев ФП, чем с каким-либо другим фактором риска. При АГ риск развития ФП в 1,9 раза выше, чем у пациентов с нормальным артериальным давлением (АД). В свою очередь ФП является независимым фактором риска инсульта (в этом случае последний увеличивается в 3–5 раз) [1]. Исследования общей популяции пациентов с АГ показали, что пожилой возраст и увеличение массы левого желудочка (ЛЖ) — независимые предикторы возникновения ФП.

### АГ КАК ФАКТОР РИСКА ФП

Раньше частым осложнением ревматической болезни сердца считали ФП, однако в настоящее время преобладают другие факторы риска развития предсердных тахикардий. Наиболее частым независимым и видоизменяемым фактором риска ФП является АГ. Относительный риск (ОР) развития ФП у пациентов с АГ по сравнению с другими заболеваниями сравнительно невелик — 1,4–2,1 (при сердечной недостаточности ОР — 6,1–17,5, при клапанных пороках — 2,2–8,3), однако вследствие широкой распространенности АГ среди населения Земли она является главным фактором риска ФП [11].

В ряде когортных исследований предположено, что в Северной Америке АГ имеет место у 50–53% пациентов с ФП, причем в 15% случаев она является причиной данной тахикардии. Частота возникновения ФП у пациентов с АГ составляет 94 на 1000 больных в год. Удалось установить, что

у пациентов с развившейся впоследствии ФП амбулаторно были более высокие показатели систолического АД [5].

Анатомически ушко левого предсердия нередко служит субстратом для возникновения инсульта. Оно представляет собой остаток эмбрионального предсердия — удлиненный мешок, выстланный эндотелием, состоящим из трабекул гребенчатых мышц. Сократимость ушка левого предсердия при ФП падает, однако степень ее снижения может значительно варьировать и это способствует стазу крови — основополагающему процессу формирования тромбов в ушке левого предсердия при ФП, который, как предполагают, опосредуется диастолической дисфункцией ЛЖ. Гипертензия как наиболее распространенный фактор риска инсульта ведет к прогрессирующему ухудшению стаза [1].

Атриомегалия является независимым фактором риска развития ФП. У пожилых пациентов с данным типом тахикардии инсульт встречается чаще. Развитие и поддержание ФП связано с изменениями структуры миокарда, его функционирования, а также электрических свойств — ремоделированием сердца. Патогенез ФП весьма сложен и сочетает в себе множество факторов, однако данный вид аритмии ассоциирован с аномальным стазом в предсердиях, структурными изменениями в сердце и нарушением консистенции крови [14].

Длительно текущая АГ, особенно неадекватно контролируемая, приводит к гипертрофии ЛЖ — наиболее показательному проявлению поражения органов-мишеней при АГ. Гипертрофия ЛЖ сама по себе является независимым предвестником сердечно-сосудистых событий. Вследствие постепенного снижения эластичности миокарда ЛЖ, увеличения его ригидности и изменения давления наполнения ЛЖ его гипертрофия приводит к диастолической дисфункции и ремоделированию левого предсердия, его дилатации и фиброзированию. Такие изменения в левом предсердии лежат в основе патогенеза ФП [10].

В ряде популяционных исследований гипертрофия ЛЖ, его диастолическая дисфункция и дилатация ЛЖ использованы в качестве маркеров, предсказывающих риск возникновения кардиоваскулярных событий и ФП. В ходе исследования было выявлено, что с высокой вероятностью диастолическая дисфункция ассоциирована с повышенным риском возникновения ФП. Во Фремингемском исследовании уровень систолического АД и длительность течения АГ были признаками, позволяющими предположить ремоделирование ЛЖ у таких пациентов [16]. При обследовании 1655 пожилых пациентов показано, что у больных с увеличенным на 30% объемом ЛЖ риск возникновения ФП повышается на 48% [15].

### ЛЕЧЕНИЕ ФП, АССОЦИИРОВАННОЙ С АГ

Существует множество доказательств того, что структурные и функциональные изменения миокарда ведут к возникновению ФП, вследствие чего аритмия может быть скорректирована посредством применения специфической антигипертензивной терапии. Однако несмотря на прогресс в понимании многих электрофизиологических механизмов формирования и поддержания ФП, пока не существует универсального метода лечения.

Исследования в области патогенеза ФП показали, что в основе данного вида аритмии лежит активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). Таким образом, мишенью для лечения ФП должна быть коррекция указанных нейрогормональных нарушений [6].

У пациентов с АГ снижение АД различными препаратами ассоциировано с регрессом желудочковой гипертрофии. Некоторые препараты (такие, как блокаторы кальциевых каналов (БКК) и ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ)) наиболее значимо воздействуют на структуру миокарда независимо от значений понижения давления. В рандомизированном исследовании, в котором сравнивали эффект верапамила и ателолола у пожилых пациентов, верапамил (в отличие от ателолола) уменьшал массу и улучшал наполнение ЛЖ, несмотря на то, что оба препарата были одинаково эффективны в снижении АД. В ходе 2 крупных мета-анализов выявлено, что ИАПФ и антагонисты кальция оказывают более значимое действие на регресс гипертрофии ЛЖ, чем  $\beta$ -адреноблокаторы, диуретики и  $\alpha$ -адреноблокаторы. Даже у пациентов с нормальной массой ЛЖ после 8–12 месяцев агрессивного снижения АД антагонистами кальция улучшилась наполняемость желудочка и уменьшились толщина стенки и масса ЛЖ [4].

Увеличение ЛЖ также обратимо при применении антигипертензивной терапии. У пациентов с АГ при лечении гидрохлортиазидом размеры ЛЖ уменьшались в большей степени, чем при приеме других классов антигипертензивных препаратов. В подгруппе пациентов с дилатацией левого предсердия клонидин, ателолол и дилтиазем также уменьшали размеры данной камеры сердца, в то время как празозин и клонидин не обладали таким эффектом, несмотря на эквивалентную способность препаратов снижать АД. В других исследованиях продемонстрировано уменьшение размеров левого предсердия (в разной степени выраженное) при применении верапамила или лабеталолола независимо от влияния данных препаратов на массу и толщину стенки ЛЖ.

Таким образом, снижение АД уменьшает гипертрофию ЛЖ и дилатацию левого предсердия. Однако определенные классы антигипертензивных препаратов для этих целей эффективнее других.

В проведенных недавно исследованиях оценивали эффективность антигипертензивной терапии у пациентов с риском развития ФП. Среднее АД у больных после перенесенного инфаркта миокарда (ИМ) составляло 120/78 мм рт. ст., при этом лечение ИАПФ трандолаприлом было ассоциировано со снижением частоты возникновения ФП с 5,3 до 2,8% ( $p < 0,01$  в последующие 2–4 года) [8].

Ю. Шварц и соавт. [3] изучали действие лозартана на пациентов с АГ после купирования приступа пароксизмальной мерцательной аритмии. В ходе эксперимента было выявлено, что лозартан обладает существенной эффективностью и хорошей переносимостью при лечении АГ у больных с пароксизмальной мерцательной аритмией. Особенно важно, что лечение данным препаратом у пациентов с сочетанием пароксизмальной мерцательной аритмии и АГ сопровождалось достоверным уменьшением частоты пароксизмов аритмии (в отличие от больных, леченных нифедипином и ателололом).

Таким образом, авторы предположили, что положительное влияние лозартана на клиническое течение пароксизмальной мерцательной аритмии в большей мере обусловлено его специфическим воздействием на миокард и в меньшей — изменением гемодинамики и вегетативного статуса. Полученные данные подтверждены в других исследованиях, где была показана взаимосвязь регресса гипертрофии ЛЖ и антиаритмического эффекта гипотензивной терапии.

Мета-анализ продемонстрировал, что применение ИАПФ и блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА II) на 28%

снижает риск возникновения ФП у пациентов с АГ. В ходе проспективных рандомизированных контролируемых исследований было выявлено, что подавление РААС посредством приема блокаторов БРА II уменьшает частоту возникновения ФП на 16–33%, при этом количество инсультов у таких пациентов также значительно снижается [13, 17].

В международном проспективном рандомизированном двойном слепом исследовании LIFE оценивали эффективность терапии лозартаном и ателололом у больных с ФП, а также профилактическое воздействие этих препаратов на возникновение ФП. Несмотря на одинаковое снижение АД, терапия лозартаном оказалась эффективнее лечения ателололом. Первичной комбинированной конечной точки (смерть от сердечно-сосудистой причины, инсульт, ИМ) достигли 36 пациентов из группы лозартана и 67 — из группы ателолола (ОР — 0,58;  $p = 0,009$ ). Смерть от сердечно-сосудистых причин отмечена в 20 случаях при приеме БРА II и у 38 больных, принимавших ателолол (ОР — 0,58;  $p = 0,048$ ). Инсульт развился у 18 и 38 пациентов соответственно из групп лозартана и ателолола (ОР — 0,55;  $p = 0,039$ ), а ИМ — у 11 и 8 больных (различия не достоверны).

Терапия лозартаном в сравнении с  $\beta$ -блокаторами сопровождалась тенденцией к снижению общей смертности (соответственно 30 и 49 случаев;  $p = 0,09$ ), меньшей частотой имплантации искусственного водителя ритма (5 и 15 случаев;  $p = 0,06$ ) и внезапной смерти (9 и 17;  $p = 0,18$ ). Кроме того, в группе лозартана реже возникали случаи рецидивов ФП и было меньше госпитализаций по поводу стенокардии и сердечной недостаточности [16].

Среди больных с синусовым ритмом новые случаи ФП зарегистрированы у 150 пациентов в группе лозартана и у 221 — в группе ателолола (ОР — 0,67;  $p < 0,001$ ). Более того, терапия БРА II сопровождалась тенденцией к более длительному, чем в группе ателолола, сохранению синусового ритма ( $1809 \pm 225$  и  $1709 \pm 254$  дня;  $p = 0,057$ ). При развитии ФП риск возникновения сердечно-сосудистых событий, инсульта и госпитализации по поводу сердечной недостаточности увеличивался соответственно 2-, 3- и 5-кратно. Однако в группе лозартана комбинированная конечная точка и инсульт встречались реже, чем в группе ателолола (31 и 51 случай; ОР — 0,6;  $p = 0,03$ ; 19 и 38 случаев; ОР — 0,49;  $p = 0,01$  соответственно). Таким образом, отмечено примерно 25% снижение частоты инсульта при терапии БРА II в сравнении с  $\beta$ -адреноблокаторами [17].

Похожие результаты отметили S. Heckbert и соавт. [9] при изучении влияния терапии ИАПФ, БРА II и  $\beta$ -адреноблокаторами на частоту возникновения пароксизмов ФП у пациентов с АГ. В результате установлена наибольшая эффективность ИАПФ и БРА II по сравнению с  $\beta$ -блокаторами. Аналогичные результаты получены B. Schaefer и соавт. [12].

В исследовании T. Yamashita и соавт. (J-RHYTHM II) [19] сравнивали эффективность дигидропиридинового БКК амлодипина с БРА II кандесартаном у пациентов с пароксизмальной формой мерцательной аритмии, ассоциированной с АГ. В ходе исследования выявлено, что амлодипин и кандесартан с одинаковой эффективностью уменьшали частоту возникновения ФП у пациентов с АГ.

Перегрузка кальцием играет главную роль в развитии электрического и механического ремоделирования во время ФП. Длительные периоды предсердных тахикардий вызывают укорочение предсердного эффективного рефрактерного периода, что снижает эффект различных мероприятий, направленных на купирование

приступа аритмии. В нескольких исследованиях изучен эффект верапамила и амлодипина у таких пациентов. Показано, что верапамил может уменьшить прогрессирующее электрическое и механическое ремоделирование. Защитный эффект низких и средних доз данных препаратов, оказывая протективное действие на почки и продукцию ими ренина, способствует их благоприятному влиянию на сердечно-сосудистую систему.

В течение многих лет β-адреноблокаторы широко использовали для лечения АГ, однако в настоящее время эти препараты не являются средствами 1-й линии для коррекции АД. На данный момент о влиянии β-адреноблокаторов на ремоделирование предсердий и желудочков известно сравнительно немного.

Е. Романов и соавт. [2] изучали влияние антигипертензивной терапии препаратами групп БКК и ИАПФ на течение пароксизмальной формы ФП у пациентов с АГ с признаками структурно-функционального ремоделирования миокарда. Показано, что БКК и ИАПФ одинаково эффективно снижают АД. Адекватный контроль давления у таких пациентов позволяет достоверно снизить частоту пароксизмов ФП на 80% по сравнению с таковой при использовании только «классических» антиаритмических средств. При этом препараты группы ИАПФ продемонстрировали устойчивую противорезидивную активность, в то время как при использовании препаратов группы БКК протективный в отношении ФП эффект уменьшался к 12-му месяцу исследования на 7,9%. Антигипертензивная терапия препаратами группы ИАПФ в отличие от антагонистов кальция приводит к улучшению параметров структурно-функционального ремоделирования миокарда и уменьшению продолжительности пароксизмов ФП на 61,5%, что, возможно, обусловлено специфической блокадой РААС.

Р. Fogari и соавт. [7] изучали влияние комбинаций препаратов валсартан+амлодипин и ателолол+амлодипин на частоту возникновения пароксизмов ФП у пациентов с АГ в сочетании с сахарным диабетом (СД) типа 2. Комбинацию препаратов применяли в качестве дополнения к основной антиаритмической терапии. Через 12 мес от начала исследования было выявлено, что комбинация валсартан+амлодипин оказалась эффективнее в предотвращении пароксизмов ФП, чем сочетание ателолол+амлодипин. Также показано, что максимальным действием валсартана и амлодипина было, когда они являлись дополнением к терапии амиодароном или пропафеноном, чем другими антиаритмическими препаратами или в отсутствие таковых. Таким образом, несмотря на сходный антигипертензивный эффект, комбинация валсартан+амлодипин оказалась более действенной в сочетании с амиодароном или пропафеноном, чем ателолол с амлодипином в профилактике эпизодов ФП у пациентов с АГ и СД типа 2.

Как уже упоминалось, последствия наличия у пациентов АГ, проявляющиеся в виде дилатации левого предсердия и гипертрофии ЛЖ, приводят к развитию сердечно-сосудистых событий, в том числе и ФП. В прошлом многие ученые акцентировали внимание на электрических аспектах данного вида аритмии, однако в настоящий момент большее значение придается факторам (включая АГ), способными спровоцировать фибрилляцию. Перспективным терапевтическим подходом является коррекция структурных и электрических изменений миокарда. В данной связи ИАПФ и БРА II

представляются наиболее эффективными препаратами для лечения АГ и предотвращения ее развития.

## Литература

1. Драпкина О. М., Костюкевич М. В. Артериальная гипертензия: от фибрилляции предсердий и инсульта до метаболического синдрома // Справочник поликлинического врача – 2010; 8: 18–21.
2. Романов Е. Е., Кириченко А. А. Антигипертензивная терапия у больных пароксизмальной формой фибрилляции предсердий: имеет ли значение выбор препарата? // Фарматека – 2009; 11: 69–74.
3. Шварц Ю. Г., Салеева Е. В., Кузнецова Л. И. Лозартан в лечении больных пароксизмальной мерцательной аритмией, сочетающейся с артериальной гипертензией // Вестник аритмологии. – 1999; 8: 56–59.
4. Allesie M., Boyden P., Camm A. et al. Pathophysiology and prevention of atrial fibrillation // Circulation. – 2001; 6: 769–777.
5. Ciaroni S., Cuenoud L., Bloch A. Clinical study to investigate the predictive parameters for the onset of atrial fibrillation in patients with essential hypertension // Am. Heart. J. – 2000; 139: 814–819.
6. Dixen U., Ravn L., Soebj-Rasmussen C. et al. Raised plasma aldosterone and natriuretic peptides in atrial fibrillation // Cardiology. – 2007; 108: 35–39.
7. Fogari R., Zoppi A., Mugellini A. et al. 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. – 2008; 51: 217–222.
8. Healey J., Connolly S. Atrial Fibrillation: Hypertension as a Causative Agent, Risk Factor for Complications, and Potential Therapeutic Target // Am. J. Cardiol. – 2003; 91: 9–14.
9. Heckbert S. Antihypertensive treatment with ACE inhibitors or beta-blockers and risk of incident atrial fibrillation in a general hypertensive population // Am. J. Hypertens. – 2009; 22: 538–544.
10. Krishnamoorthy S. Lip GYN hypertension, stroke and the impact of atrial fibrillation // Expert Rev Cardiovasc. Ther. – 2008; 6: 1287–1289.
11. Psaty B., Manolio T., Kuller L. et al. Incidence of and risk factors for atrial fibrillation in older adults // Circulation. – 1997; 96: 2455–2461.
12. Schaer B., Schneider C., Jic S. et al. Effect of Antihypertensive Drugs on Risk for Atrial Fibrillation // Annals Internal Medicine. – 2010; 152: 78–84.
13. Schimieder R., Kjeldsen S., Julius S. et al. Reduced incidence of new onset atrial fibrillation with angiotensin II receptor blockade, the VALUE trial // J. Hypertens. – 2008; 26: 403–411.
14. Solun B., Marcovicic D., Dicker D. Does treatment of hypertension decrease the incidence of atrial fibrillation and cardioembolic stroke? // Eur. J. Internal Medicine. – 2009; 20: 125–131.
15. Tsang T., Barnes M., Bailey K. et al. left atrial volume, important risk marker of incident atrial fibrillation in 1655 older men and women // Mayo Clin. Proc. – 2001; 76: 467–475.
16. Vaziri S., Larson M., Lauer M. et al. Influence of blood pressure on left atrial size. The Framingham Heart study // Hypertension. – 1995; 25: 1155–1160.
17. Wachtell K. et al. Cardiovascular Morbidity and Mortality in Hypertensive Patients With a History of Atrial Fibrillation. The Losartan Intervention for End Point Reduction in Hypertension (LIFE) Study // J. Am. Coll. Cardiol. Mar. – 2005; 45: 705–711.
18. Wachtell K. et al. Angiotensin II Receptor Blockade Reduces New-Onset Atrial Fibrillation and Subsequent Stroke Compared to Atenolol. The Losartan Intervention for End Point Reduction in Hypertension (LIFE) Study // J. Am. Coll. Cardiol. Mar. – 2005; 45: 712–719.
19. Yamashita T. J-RHYTHM II Study: A Randomized Comparison Of Angiotensin Receptor Blocker Versus Ca Antagonist For Paroxysmal Atrial Fibrillation With Hypertension // Circ. J. – 2006; 70: 1318–1321.

### ATRIAL FIBRILLATION ASSOCIATED WITH ARTERIAL HYPERTENSION

**V. Volkov<sup>1</sup>**, Candidate of Medical Sciences, **F. Babaev<sup>2</sup>**, Candidate of Medical Sciences, **A. Karlov<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>A.L. Myasnikov Russian Cardiology Research-and-Production Complex, Moscow, <sup>2</sup>Russian Medical Academy of Postgraduate Education  
Aggressive treatment for arterial hypertension associated with atrial fibrillation (AF) may contribute to the regression of myocardial structural changes, to the correction of AF, and to a reduction in the rate of thromboembolic events. Specific pharmacotherapy plays the most important role in the primary and secondary prevention of AF and its complications.

**Key words:** arterial hypertension, atrial fibrillation, antihypertensive therapy, myocardial remodeling.