

Использование ингибитора АПФ зофеноприла при лечении пароксизмальной формы фибрилляции предсердий

Б.А. Татарский

ФГУ «Федеральный Центр Сердца, Крови и Эндокринологии им. В.А. Алмазова Росмедтехнологии», г. Санкт-Петербург

Резюме

В статье представлены полученные данные пилотного исследования применения ингибитора ангиотензин-превращающего фермента зофеноприла у пациентов с пароксизмальными формами фибрилляции предсердий без структурных заболеваний сердца. Показано, что назначение зофеноприла у этой категории больных является эффективным и безопасным методом лечения. Обсуждаются возможные механизмы положительного влияния препарата на течение аритмии.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, ингибитор ангиотензин-превращающего фермента, зофеноприл, электрофизиологическое ремоделирование.

Application of an angiotensin-converting enzyme inhibitor zofenopril in patients with paroxysmal form of atrial fibrillation

В.А. Tatarsky

Resume

In article the received data of pilot research of application of an angiotensin-converting enzyme inhibitor zofenopril in patients with paroxysmal form of atrial fibrillation without structural diseases of heart are submitted. It is shown, that prescription of zofenopril in this category of patients is an effective and safe method of treatment. Probable mechanisms of positive influence of a preparation on current of an arrhythmia are discussed.

Key words: atrial fibrillation, angiotensin-converting enzyme inhibitor, zofenopril, electrophysiological remodeling.

Статья поступила в редакцию: 00. и принята к печати: 00.

Фибрилляция предсердий (ФП) на сегодняшний день является наиболее распространенной устойчивой аритмией, встречающейся в клинической практике. Среди госпитализаций по поводу нарушений ритма сердца ФП является причиной приблизительно у каждого третьего пациента [1]. Так, в США ежегодно ФП является причиной приблизительно 400 000 госпитализаций [2]. Распространенность ФП в мире продолжает возрастать, в основном поражая пожилых, но также встречается у молодых пациентов как результат структурных заболеваний сердца, как автономное заболевание, генетическое отклонение или осложнение хирургического вмешательства [3]. Наличие у пациентов ФП ассоциируется с приблизительно двукратным увеличением смертности, в значительной степени, обусловленной развитием инсульта и прогрессированием сердечной недостаточности (СН) [4]. Несмотря на значимые достижения в понимании электрофизиологических механизмов инициации и поддержания ФП, лечение этой аритмии в большинстве случаев остается симптоматическим. Так, стратегическая цель при лечении пароксизмальных (персистирующих) форм ФП сводится к восстановлению и удержанию синусового ритма (СР) [5].

Среди всех случаев ФП пароксизмальные формы составляет более 40% [5]. Вместе с тем, учитывая доказанную возможность бессимптомного течения пароксизмов, распространенность этой формы ФП представляется значительно выше. Установлено, что течение пароксизмальной ФП различается по частоте и длительности.

Таким образом, пароксизмальная форма ФП разнообразна по проявлениям и не может рассматриваться как единое нарушение [6].

Общие электрокардиографические признаки пароксизмальных форм ФП маскируют значительные различия в механизмах и этиологии ФП. Эти различия предполагают различные подходы к лечению, в основе которых лежат аритмические механизмы. Антиаритмические препараты (ААП) и хирургические катетерные вмешательства на сегодняшний день являются основными методами лечения пароксизмальных форм ФП. Несмотря на значимые достижения хирургии аритмий, фармакологическая терапия останется основой в управлении ФП в обозримом будущем. Вместе с тем, ААТ терапия имеет ограниченную эффективность и связана со значимым риском возникновения проаритмических и органно-токсических побочных эффектов. Эти ограничения в применении антиаритмических препаратов привели к разработке специфических терапевтических стратегий [7]. Наиболее перспективным представляется так называемая стратегия «вверх по течению», под которой понимается лечебная тактика, целью которой является лечение основного заболевания, приводящее к ФП путем дезорганизации гемодинамики или развития предсердной патологии. Одной из важнейших составляющих этой стратегии является использование ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) и блокаторов рецепторов ангиотензина II первого типа (БАП).

В последние годы получены доказательства, что использование иАПФ приводит к значимому снижению возникновения ФП. Так, в эксперименте [8] было показано, что интерстициальный фиброз при СН способствует возникновению ФП, замедляя предсердное проведение и способствуя появлению волн re-entry. Развившийся интерстициальный фиброз, повреждая механизмы ионного транспорта, приводит к появлению предсердной эктопической активности. Вероятно, активация ренин-ангиотензиновой системы (РАС) играет важную роль в аритмогенном ремоделировании при СН, что может являться точкой приложения иАПФ и БАП.

В другом исследовании [9] у пациентов с инфарктом миокарда и дисфункцией левого желудочка, использование трандолаприла по сравнению с плацебо ассоциировалось с 47% относительным снижением риска ФП. При ретроспективном анализе исследования SOLVD [10,11] было показано, что у пациентов с дисфункцией левого желудочка назначение эналаприла по сравнению с плацебо приводило к снижению риска возникновения ФП (78%). По мнению авторов этого исследования эналаприл являлся наиболее значимым предиктором снижения риска ФП. В проведенном рандомизированном исследовании [12] было осуществлено сравнение эффективности назначения амиодарона и ирберсартана либо только амиодарона после проведенной электрической КВ пациентам персистирующей ФП. Исследование показало, что пациенты, получающие ирберсартан и амиодарон, имели значимо меньшую вероятность развития ФП. Проведенный в последние годы мета-анализ [13] 7 рандомизированных контролируемых исследований, включивших 24 849 пациентов, показал, что лечение иАПФ и БАП заметно снижало риск развития или рецидивирования ФП.

Ранее [14] была продемонстрирована целесообразность использования лизиноприла у пациентов без структурных заболеваний сердца с гемодинамически стабильными эпизодами пароксизмальной ФП. Исследование показало, что назначение лизиноприла сопровождалось уменьшением частоты пароксизмов, длительности эпизодов аритмии, более легкой переносимостью, имелась тенденция к трансформации в бессимптомную форму.

Учитывая фармакодинамические и структурные особенности ингибитора АПФ зофеноприла, представляется целесообразным оценить влияние этого препарата на предсердную аритмогенность пациентов без выраженных структурных изменений сердца с пароксизмальной формой ФП.

Материалы и методы

В клинике Федерального Центра Сердца, Крови и Эндокринологии им.В.А. Алмазова было обследовано 75 пациентов в возрасте от 21 до 60 лет с документированными эпизодами ФП, длительностью менее 48 часов. Критериями включения в исследование являлись анамнез сердечбиений с внезапным началом не чаще 1–2 раза в месяц, субъективно хорошо переносимых, отсутствие гемодинамических нарушений во время пароксизмов (одышка, пре- и синкопальные состояния), отсутствие протекторной антиаритмической терапии. Критериями исключения являлись длительность эпизода ФП более

48 часов, синусовая брадикардия, синдром тахи-бради (ЧСС покоя менее 50 уд. мин. или повторяющиеся синоатриальные блокады в течение дневного времени), признаки желудочкового предвозбуждения, блокады ножек пучка Гиса, ИБС, дилатационная или гипертрофическая кардиомиопатия, анамнез сердечной недостаточности, ФВ менее 50%, клапанная патология, хроническое легочное сердце, удлинённый интервал QT или синдром Бругада, данные о предыдущих эпизодах АВ блокады 2–3 степени, тромбоэмболические эпизоды в анамнезе, почечная или печеночная недостаточность, гипокалиемия, беременность.

Диагноз основного заболевания устанавливался на основании клинического обследования: анализа жалоб пациента и анамнестических сведений, данных физикального обследования, результатов лабораторных и инструментальных методов исследования. Изучение клинической картины включало физикальное обследование, лабораторные методы исследования – клинические анализы крови и мочи, исследование липидного и углеводного обмена, определение острофазовых реакций, кислотно-щелочного состояния, электролитов сыворотки крови, тиреоидных гормонов.

Инструментальные методы исследования сердца включали ЭКГ в 12 стандартных отведениях. По показаниям для диагностики ИБС проводились велоэргометрия, чреспищеводный ишемический тест, стресс-эхокардиография с физической нагрузкой. Для исключения патологии клапанного аппарата, определения размеров полостей и толщины стенок сердца, величины фракции изгнания и минутного объема кровообращения производилась двухмерная эхокардиография – секторальное сканирование и исследование в М-режиме на аппарате CFM – 750 фирмы "Сонотрон" (Германия). Рентгенологическое исследование включало рентгенографию органов грудной клетки, а в ряде случаев применялась спиральная компьютерная томография сердца.

Суточное мониторирование ЭКГ в большинстве случаев производилась с помощью аппарата «Кардиотехника-4000», (Инкарт, Санкт-Петербург). Для неинвазивной оценки нарушений предсердного проведения возбуждения использовался автоматизированный комплекс чреспищеводного электрофизиологического исследования сердца "Astrocard-Polysystem- EP/L" (ЗАО Медитек, Москва). После полной отмены всех антиаритмических препаратов продолжительностью не менее 5 периодов полувыведения, натошак, в положении лежа или сидя, пациенту вводился биполярный электрод в пищевод через носовой ход на глубину 35–45 см. Оптимальная локализация электрода определяется по максимальной амплитуде и двухфазной форме зубца Р с положительной начальной фазой при регистрации чреспищеводной электрограммы (ЧП ЭГ) на дистальном контакте электрода. Производилась униполярная регистрация ЭГ с дистального и проксимального контактов электрода и биполярная, при которой активный электрод регистратора подключался к дистальному контакту, а пассивный к проксимальному контакту. Запись синхронно вводилась в память компьютера. Анализ ЧП ЭГ осуществлялся при скорости развертки 100 – 400 мм/с, чувствительности от 20 до 100 мм/мВ и последующего ручного измерения временных интервалов с помощью

визиров. При регистрации и анализе ЧП фильтрованной ЭГ применялись фильтры высоких и низких частот в диапазоне 0,5–40 Гц. Время проведения возбуждения правого предсердия определялось от начала восходящего колена первой положительной волны (пре-Р-зубец) до точки пересечения нисходящего колена этой волны с началом косовосходящего пре-Р-интервала. Время межпредсердного проведения возбуждения измерялось от точки пересечения нисходящего колена первой положительной волны с началом косовосходящего пре-Р-интервала до пересечения этого интервала с точкой крутого подъема первой фазы зубца Р. Время проведения возбуждения левого предсердия определялось от точки пересечения косовосходящего пре-Р-интервала с точкой крутого подъема первой фазы зубца Р до вершины второго спайка Р-зубца. Время внутрипредсердного проведения возбуждения вычислялось от начала восходящего колена первой положительной волны пре-Р-зубца, до вершины второго спайка Р-зубца.

Для купирования эпизода ФП использовался препарат Ic класса пропанорм в разовой дозе в соответствии с весом пациента: доза пропанорма составляла 600 мг при весе пациента 70 кг и более, 450 мг при весе пациента менее 70 кг. После назначения препарата проводилось мониторирование ЭКГ и АД. Лечение расценивалось как успешное, при условии купирования ФП в течение 6 часов и отсутствии побочных эффектов: артериальной гипотензии (АД менее 80 мм рт ст), симптоматической брадикардии, одышки, пре- или синкопальных состояний; проаритмических эффектов: (трансформации ФП в трепетание предсердий (ТП) или предсердную тахикардию, эпизодов устойчивой или неустойчивой желудочковой тахикардии).

В случае успешного лечения в стационаре на амбулаторном этапе больные самостоятельно принимали препарат в подобранной дозе. Пропанорм рекомендовался принимать в течение первых 10 минут после начала эпизода ФП. Пациенты самостоятельно заполняли форму, где отмечались число эпизодов аритмии, точное время начала пароксизма и время приема препарата, купирование ФП и любые побочные эффекты. Обратная связь осуществлялась в ряде случаев с помощью телестелефонного мониторинга ЭКГ или телефонных звонков. Учитывая задачи исследования, после выписки из стационара все пациенты были разделены на 2 группы. Первую группу составили 25 пациентов, принимавших зофеноприл в индивидуально подобранных дозах, а в случаях возникновения эпизода ФП – пропанорм для купирования пароксизма аритмии. Вторую (контрольную) группу составили 20 пациентов, принимавших пропанорм только для купирования аритмии.

При отсутствии купирующего эффекта через 8–10 часов пациенты, как правило, госпитализировались в стационар. Лечение расценивалось как успешное, при условии уменьшения числа пароксизмов, укорочение времени купирования ФП, отсутствии побочных и проаритмических эффектов. На амбулаторном этапе больные самостоятельно заполняли форму, где отмечались число эпизодов аритмии, точное время начала и купирование ФП, любые побочные эффекты. Контрольные осмотры осуществлялись каждые 3 месяца, срок наблюдения составил в среднем 1 год.

Результаты и их обсуждение

Из обследованных 75 пациентов с длительностью пароксизма ФП менее 48 часов в исследование было включено 52 больных (69%), остальные были выведены из исследования из-за наличия критериев исключения. В стационаре у включенных пациентов пероральная доза пропанорма составила в среднем 550 ± 34 мг. Из них 7 больных были исключены из амбулаторного этапа по следующим причинам: отсутствие купирующего эффекта препарата в течение 6 часов у 4, у остальных пациентов прием препарата сопровождался возникновением побочных эффектов. Трансформации ФП в трепетание предсердий отмечено не было.

Оставшиеся 45 пациентов были выписаны с рекомендацией приема пропанорма для амбулаторного купирования рецидивирующей ФП, при этом в основной группе дополнительно назначался зофеноприл.

Из 45 пациентов, которым была применена стратегия «таблетки в кармане», 32 (71%) больных не имели признаков органической патологии сердца, а оставшиеся 13 (29%) имели незначительные заболевания сердца без выраженных структурных изменений. Значения фракции выброса составляла в среднем $61 \pm 5\%$, диаметр левого предсердия – 40 ± 3 мм. Учитывая однородность выборки, при сравнении групп пациентов, принимавших и не принимавших иАПФ, не отмечено достоверных различий по среднему возрасту, анамнезу аритмии, исходному уровню АД, курению.

Из 20 пациентов, составивших основную группу, было отмечено 97 эпизодов ФП. Время от начала пароксизма до приема пропанорма составило 5–10 минут. Препарат был эффективен в 91 из 97 эпизодов. Среднее время купирования пароксизмов ФП составило 110 ± 63 минуты. В 4 случаях пароксизмы купировались через 6 часов после приема пропанорма, при этом за медицинской помощью пациенты не обращались. В двух случаях необходима была госпитализация для продолжения лечения.

За время наблюдения на фоне приема пероральной купирующей терапии пропанормом не отмечено уменьшения числа пароксизмов по сравнению с началом исследования, хотя количество госпитализаций и обращений за медицинской помощью значительно уменьшилось.

Побочные эффекты и проаритмические эффекты во время одного или более эпизодов были отмечены у 2 из 20 пациентов, принимавших препарат. В одном случае только на третьем пароксизме ФП на ЭКГ был зарегистрирован пароксизм ТП 1:1, что потребовало корректировки дозы препарата с последующим хорошим эффектом. У одного пациента регистрировались внесердечные побочные эффекты: тошнота, астения, парестезии, головокружения.

Из 25 пациентов, составивших основную группу, у 7 больных (28%) не были отмечены рецидивы ФП за период наблюдения. Возможно, полученный результат объясняется медикаментозной блокадой РААС, имеющей выраженное проаритмическое действие, хотя нельзя исключить трансформацию симптомной в бессимптомную форму. Из оставшихся 21 больного у 17 (71%) отмечалось значимое уменьшение рецидивов ФП ($p < 0.001$) по сравнению с контрольной группой, в 65% регистрировалось укорочение времени купирования пароксизмов и в 6% эпизоды ФП приобрели малосимптомный характер. Ни в одном случае не отмечалось зна-

чимого снижения АД. В контрольной группе течение эпизодов ФП за период наблюдения не изменилось. Данное исследование было построено таким образом, что оценивалась измененность течения пароксизмов ФП на фоне назначения иАПФ.

Проведенный анализ показал, что у пациентов принимавших иАПФ, изменение характера течения пароксизмальной ФП имело определенную направленность. Отмечалось выраженное уменьшение частоты возникновения пароксизмов, приступы аритмии переносились субъективно значительно легче, имелась тенденция к трансформации в бессимптомную форму. В проведенном исследовании подтвержден отмеченный нами ранее факт [14]: у трех пациентов после самостоятельной отмены зофеноприла вновь участились пароксизмы ФП. Возобновление приема препарата привело к первоначальному уменьшению частоты пароксизмов.

Нарушения предсердного проведения до назначения иАПФ отмечались у большинства больных. Использование неинвазивного метода ЧП ЭГ высокого разрешения позволило выделить следующие составляющие: время внутрипредсердного проведения (ВВП) по правому (ПП) и левому (ЛП) предсердиям, время межпредсердного проведения (ВМПП), общее время возбуждения предсердий (ОВВП). Проведенный анализ выделенных показателей, характеризующих нарушение предсердного проведения, показал, что исходно в обеих группах отмечалось замедление проведения возбуждения по правому и левому предсердиям (соответственно, $59,8 \pm 8,7$ мс и $61,3 \pm 5,4$ мс), ВМПП (соответственно, $52,4 \pm 7,6$ мс и $56,3 \pm 6,2$ мс), ОВВП (соответственно, $136,4 \pm 7,6$ мс и $138,3 \pm 6,2$ мс). Достоверной разницы в обеих группах не отмечалось, но полученные показатели достоверно разнились по сравнению с пациентами, не страдающими эпизодами ФП. Таким образом, такие показатели, как ВМПП, ВППП, ВПЛП, ОВВП, являются диагностическими надежными критериями, характеризующими аритмогенный субстрат ФП, и могут являться основой прогнозирования возможности возникновения ФП.

В группе пациентов, принимавших иАПФ, регистрировалось изменение электрофизиологических параметров, характеризующих нарушения предсердного проведения. Так, уже при первом контрольном исследовании отмечались изменения времени внутри- и межпредсердного проведения возбуждения. Проведенный анализ показал, что в группе больных принимавших зофеноприл отмечалось ускорение проведения возбуждения по правому и левому предсердиям (соответственно, $42,8 \pm 4,2$ мс и $51,1 \pm 3,1$ мс), ВМПП ($39,8 \pm 3,9$ мс). Проведенное исследование оценки нарушения внутри- и межпредсердного проведения с помощью ЧП ЭГ подтвердило важность определения такого показателя, как ОВВП. Так, у пациентов принимавших только ААП для купирования ФП, значения его к концу исследования составили $142,3 \pm 6,9$ мс, в то время как у пациентов с пароксизмальной формой ФП на фоне приема иАПФ регистрировалась достоверная разница ($117,9 \pm 6,2$ мс, $P < 0,0001$). Представляется, что у больных с персистирующей формой ФП после восстановления синусового ритма с помощью КВ и последующего присоединения иАПФ к протекторной ААТ, выявленные различия в показателях, характеризующих нарушения предсердно-

го проведения, будут еще более выраженными. Будущие исследования у данной выборки больных представляются достаточно перспективными.

Причины изменения времени внутри- и межпредсердного проведения у пациентов с ФП после назначения иАПФ зофеноприла не совсем понятны. Не исключено, что такое изменение предсердного проведения, полученное в данном исследовании, обусловлено влияниями сульфгидрильной группы, входящей в структуру зофеноприла, антиоксидантным и антигипоксическим действием препарата. В настоящее время получены доказательства [15], что увеличение предсердного давления, изменяя рефрактерность предсердий, способствует инициации ФП.

В проведенном данным пилотном исследовании не проводились измерения предсердного давления и электрофизиологическое исследование с целью определения возможного участия эктопической активности легочных вен в генезе ФП, но высока вероятность того, назначение зофеноприла приводило к снижению давления в левом предсердии и, как следствие, модуляции рефрактерности и снижению эктопической активности.

По мнению большинства исследователей [6, 16], ФП возникает в результате прогрессирующего и комплексного патофизиологического процесса, способствуя активизации триггерных факторов и формируя электрофизиологический субстрат для поддержания аритмии. Поддержание ФП в свою очередь порождает дальнейшие электрофизиологические и структурные изменения миокарда предсердий. Данный процесс, определяемый как ремоделирование предсердий, еще больше способствует аритмогенезу. Электрофизиологическое ремоделирование миокарда предсердий представляет собой изменения в виде укорочения длительности потенциала действия и величины эффективного рефрактерного периода предсердий. В основе этого лежат нарушения, связанные с изменением в количестве, структуре и свойствах белковых молекул, формирующих трансмембранные ионные каналы [17, 18]. Структурное ремоделирование включает в себя гипертрофию, изменение числа, а также размеров миоцитов, развитие жировой дегенерации и фиброза. Ремоделирование миокарда предсердий, как структурное, так и электрофизиологическое, возникает на фоне продолжительных эпизодов ФП и сохраняется длительное время после прекращения аритмии. Структурное ремоделирование нередко бывает необратимым.

Представляется, что ФП может поддерживаться быстро возникающим разрядом очага предсердной эктопической активности, одиночным циркулирующим кругом re-entry или множественными кругами re-entry. Для существования re-entry необходим подходящий субстрат, который будет поддерживать re-entry, и триггерный механизм, который может инициировать re-entry. Триггерами в основном являются очаги предсердной эктопической активности, расположенные вокруг легочных вен. Субстрат может возникать двумя путями: а) в результате активации ангиотензином митоген-активированных протеинкиназ, которые способствуют развитию фиброза; б) как следствие предсердной тахикардии, что приводит к перегрузке кальцием, повреждая электрические свойства предсердия и провоцируя появление множественных re-entry.

Таким образом, тахи-индуцированная перегрузка миоцитов предсердий кальцием, возникающая уже в ранний период развития ФП, приводит к уменьшению эффективного рефрактерного периода предсердий, способствуя инициации множественных re-entry. Активация поперечно-полосатой мускулатуры фибриллирующих предсердий ведет к повышению уровня кальция в клетках миофиламентов и генерирует кальциевый ток, обеспечивая задержку последеполяризации и триггерной активности. Повышение дисперсии рефрактерности и потеря или изменение частотной адаптации рефрактерного периода – это две других составляющих электрофизиологического ремоделирования.

С другой стороны, нарушения внутри-и-межпредсердного проведения играют основную, а в ряде случаев и ведущую роль в генезе инициации и поддержания ФП [19]. Считается, что факторы, ответственные за возникновение ФП, включают пусковые механизмы, индуцирующие аритмию, и поддерживающий ее субстрат (нарушения предсердного проведения).

В настоящее время рядом исследователей [20, 21] высказано мнение о том, что РААС может играть важную роль в патофизиологии ФП, поскольку у пациентов с ФП наблюдается увеличение концентрации предсердного АПФ. Кроме того, учитывая, что механизмы, вызывающие структурное и электрофизиологическое ремоделирование включают в себя активацию клеточных протеаз, активацию кальций-зависимых киназы или фосфатазы, повышенный оксидантный стресс, изменение митохондриальной функции и/или воспалительные механизмы, назначение иАПФ (БАП) представляется логичным и оправданным.

Так, экспериментальные данные [22] показали снижение/предупреждение индуцированного стимуляцией предсердного ремоделирования с использованием ингибитора АПФ. Последний уменьшает концентрацию ангиотензина II, который стимулирует митоген-активированную протеинкиназу. Стимуляция митоген-активированной протеинкиназы активизирует формирование фиброза, что приводит к гетерогенности проведения и индукции ФП. С другой стороны, ФП вызывает предсердную дилатацию, предсердное растяжение и предсердную секрецию АПФ. Среди других свойств, иАПФ имеют симпатолитический эффект и увеличивают чувствительность барорецепторов.

Таким образом, полученные результаты в проведенном пилотном исследовании подтвердили теоретические предпосылки о возможности использования иАПФ (зофеноприла) как основной составляющей протекторной терапии предсердного ремоделирования. Влияние зофеноприла на процессы предсердного ремоделирования можно объяснить клинически значимыми свойствами сульфгидрильных составляющих этого иАПФ (высокая антиоксидантная активность и активация АТФ-зависимых калиевых каналов), а также значимой липофильностью и кардиоселективностью [23]. Не исключено, что это может привести к изменению в тактике ведения пациентов с ФП без структурных заболеваний сердца. Представляется перспективным дальнейшие исследования определения места иАПФ/БАП при лечении пациентов с пароксизмальной (персистирующей) формами ФП и без структурных заболеваний сердца.

Литература

1. Kannel W., Wolf P., Benjamin E. et al. Prevalence, incidence, prognosis, and predisposing conditions for atrial fibrillation: population-based estimates. *Am J Cardiol.* 1998;82:2N–9N.
2. Benajmim E., Levy D., Vaziri S. et al. Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort. The Framingham Heart Study *JAMA* 1994;171:840–44.
3. Кушаковский М.С.. Фибрилляция предсердий (причины, механизмы, клинические формы, лечение и профилактика) Санкт-Петербург 1999; 175
4. Freestone B, Lip G.. Epidemiology and costs of cardiac arrhythmias. In: Lip G, Godtfredsen J (eds). *Cardiac Arrhythmias: A Clinical Approach* Mosby: Edinburgh 2003; pp 3724.
5. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation-executive summary: *Eur. Heart J.*, August 1, 2006; 27(16): 1979–2030.
6. Lip G, Tello-Montoliu A. Management of atrial fibrillation. *Heart*, August 1, 2006; 92(8):1177–1182.
7. Freestone B, Beevers D, Lip G. The renin-angiotensin-aldosterone system in atrial fibrillation: a new therapeutic target? *J Hum Hypertens* 2004; 18: 461?465.
8. Li D, Shinagawa K, Pang L. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibition on the development of the atrial fibrillation substrate in dogs with ventricular tachypacing-induced congestive heart failure. *Circulation* 2001;104:2608–2614.
9. Kober L, Torp-Pedersen C, Carlsen J et al. A clinical trial of the angiotensin converting enzyme inhibitor Trandolapril in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction *N Engl J Med* 1995;333:1670–1676.
10. Ueng KC, Tsai TP, Yu WC et al. Use of enalapril to facilitate sinus rhythm maintenance after external cardioversion of long-standing persistent atrial fibrillation: results of a prospective and controlled study. *Eur. Heart J.* 2003;24:2090–2098
11. Vermees E, Tardif J, Bourassa M. Enalapril decreases the incidence of atrial fibrillation in patients with left ventricular dysfunction: insight from the Studies Of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) trials. *Circulation* 2003;107:2926–2931.
12. Madrid A, Bueno M, Rebollo J. Use of irbesartan to maintain sinus rhythm in patients with long-lasting persistent atrial fibrillation: a prospective and randomized study. *Circulation* 2002;106:331–336.
13. Jeff S. Crystal E, Garfinkle M et al. Prevention of Atrial Fibrillation With Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin Receptor Blockers. Meta-Analysis. *J Am Coll Cardiol*, 2005; 45:1832–1839.
14. Б.А.Татарский Использование ингибиторов АПФ при лечении пароксизмальной формы фибрилляции предсердий. *Российский кардиологический журнал*, 2005;3:58–63.
15. Ehrlich J, Hohnloser S, Nattel S. Role of angiotensin system and effects of its inhibition in atrial fibrillation: clinical and experimental evidence *Eur. Heart J.*, March 1, 2006; 27(5): 512–518.
16. Miller J., Zipes D. Management of the patient with cardiac arrhythmias. A textbook of cardiovascular medicine. Philadelphia: W. B. Saunders company. 2001. P. 731–736.
17. Shi Y, Ducharme A, Nattel S, et al. Remodeling of atrial dimensions and emptying function in canine models of atrial fibrillation *Cardiovasc Res* 2001;52:217–225.
18. Van Wagoner D, Nerbonne J. Molecular basis of electrical remodeling in atrial fibrillation. *J. Mol Cell Cardiol.* 2000;32:1101–1117.
19. Yu W, Chen S, Lee S, et al. Tachycardia-induced change of atrial refractory period in humans: rate dependency and effects of antiarrhythmic drugs. *Circulation.* 1998;97:2331–2337.
20. Swedberg K, Pfeffer M, Coen-Solal A et al. Prevention of atrial fibrillation in symptomatic chronic heart failure by candesartan results from the CHARM study. *J Am Coll Cardiol* 2004;43(Suppl A).
21. Choudhury A, Varughese G, Lip G. Targeting the Renin Angiotensin Aldosterone System in Atrial Fibrillation: a shift from electrical to structural therapy? *Exp Opin Pharmacother* 2005.
22. Nakashima H, Kumagai K, Urata H. Angiotensin II antagonist prevents electrical remodeling in atrial fibrillation. *Circulation* 2000;101:2612–2617.
23. Borghi C., Bacchelli S., Esposti D.D., Ambrosioni E. A review of the angiotensin converting enzyme inhibitor, zofenopril, in the treatment of cardiovascular diseases. – Expert Opinion on Pharmacotherapy, 2004; 5 (9):1965–1977.