

# Илья Клейнер «Портрет Иосифа Бродского»

## Факторы риска развития фибрилляции предсердий. Современные подходы к лечению

**Т.Н. Новикова**

Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования, кафедра кардиологии им. М.С. Кушаковского, Санкт-Петербург, Россия  
СПб ГУЗ «Городская Покровская больница», Санкт-Петербург, Россия

Новикова Т.Н. — кандидат медицинских наук, доцент кафедры кардиологии им. М.С. Кушаковского Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования.

**Контактная информация:** Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования, кафедра кардиологии им. М.С. Кушаковского, Кирочная ул., д. 41, Санкт-Петербург, Россия, 191015 (Новикова Татьяна Николаевна).

### Резюме

В статье изложены современные представления о факторах риска развития фибрилляции предсердий, ведущим среди которых является артериальная гипертензия. Освещены ключевые моменты Европейских рекомендаций 2010 года по лечению фибрилляции предсердий. Дан анализ роли ингибиторов ренин-ангиотензиновой системы в первичной и вторичной профилактике фибрилляции предсердий, базирующийся на результатах клинических рандомизированных исследований последних лет, в том числе на результатах исследования ANTI-PAF, доложенных на Европейском конгрессе кардиологов в Стокгольме 31 августа 2010 года.

**Ключевые слова:** фибрилляция предсердий, артериальная гипертензия, ингибиторы ренин-ангиотензиновой системы.

## Ilya Kleiner «The Portrait of Iosif Brodsky»

### Risk factors for atrial fibrillation: Modern views on treatment

**T.N. Novikova**

St Petersburg Medical Academy of Postgraduate Studies, St Petersburg, Russia

*«Исключив сердцебиенье — этот лепет  
я в кавычках — ощущение, будто вычтен  
Лобачевским из пространства.»  
Иосиф Бродский. Представление. 1986*

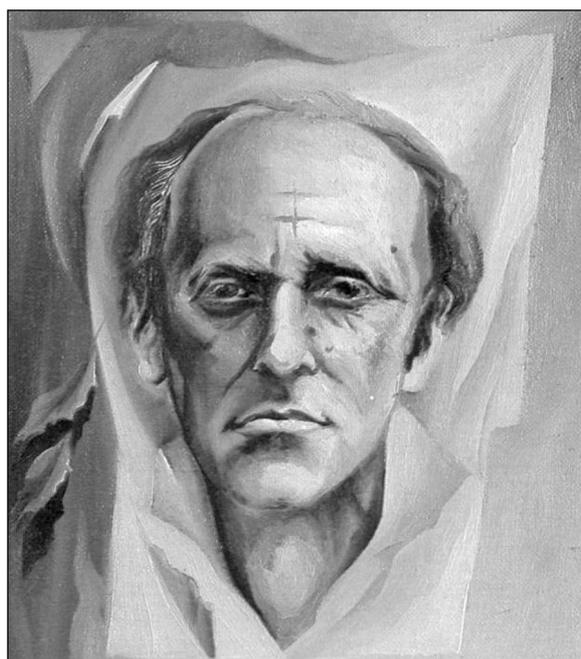
**Corresponding author:** St Petersburg Medical Academy of Postgraduate Studies, 41 Kirochnaya st., St Petersburg, Russia, 191015 (Tatjana N. Novikova, MD, PhD, a Docent at the Department of Cardiology named after M.S. Kushakovsky).

### Abstract

The article presents modern views on the risk factors of atrial fibrillation, and one of the leading among them is arterial hypertension. The key moments of the European recommendations of 2010 for the management of atrial fibrillation are reported. The analysis of the role of renin-angiotensin system blockers in primary and secondary prevention of atrial fibrillation is based on the results of the recent clinical randomized trails, including ANTI-PAF study, which was reported at the European Congress of Cardiology in Stockholm on 31st August, 2010.

**Key words:** atrial fibrillation, hypertension, renin-angiotensin system inhibitors.

*Статья поступила в редакцию: 06.09.10.  
и принята к печати: 07.09.10.*

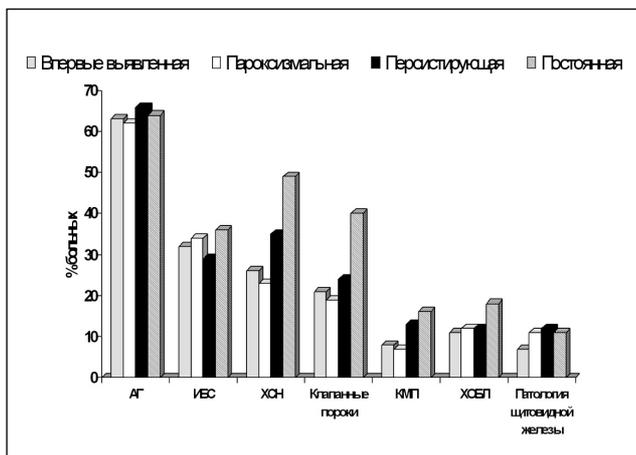


Илья Клейнер. Портрет Иосифа Бродского, 1991 г.

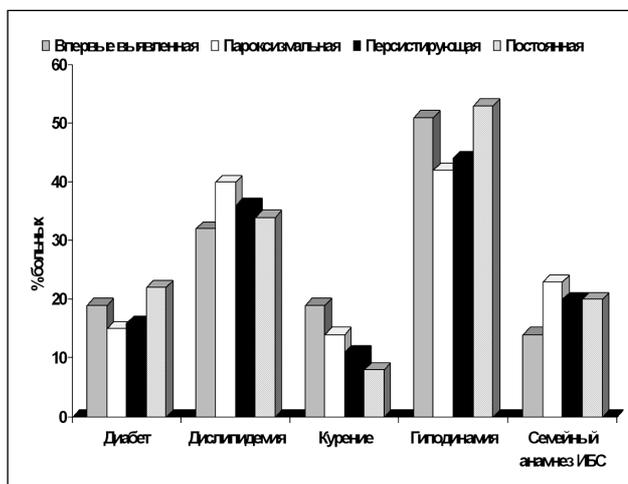
Портрет Иосифа Бродского работы Ильи Клейнера уникален (рис. 1). Перед нами философ, поэт, гений, который в 15 лет предпочел традиционную школу самообразованию и ушел работать на завод фрезеровщиком, в 16 лет начал писать стихи, самостоятельно изучил несколько иностранных языков и в 20 лет начал работать профессиональным переводчиком, к 23 годам приобрел скандальную репутацию поэта «самиздата», за которой последовало унизительное судебное разбирательство, психиатрическая больница, обвинение в тунеядстве и ссылка [1]. Перед нами человек, который в 32 года был вынужден иммигрировать, человек, который мечтал жить в России и быть официально признанным на Родине, человек, который получил признание и славу за рубежом и в 47 лет стал лауреатом Нобелевской премии по литературе. Перед нами неординарный, усталый человек, который выглядит старше своих лет, человек, который перенес несколько инфарктов миокарда, две операции аорто-коронарного шунтирования, страдал хронической сердечной недостаточностью (ХСН), много курил, обожал хороший крепкий кофе и виски, имел отягощенный кардиологический семейный анамнез, человеку была предложена пересадка сердца, от которой он отказался, сказав, что поэт должен умереть с сердцем поэта. Иными словами, перед нами человек, у которого было большое количество факторов риска развития фибрилляции предсердий (ФП) (рис. 2–3).

Итак, факторы риска развития ФП. Самыми частыми заболеваниями, ассоциирующимися с ФП, по данным Euro Heart Survey for Atrial Fibrillation (AF), являются артериальная гипертензия (АГ), ишемическая болезнь сердца (ИБС) и ХСН [2]. Превалирование АГ как фактора риска развития ФП выявлено практически во всех исследованиях, касавшихся тех или иных аспектов ФП. Частота встречаемости АГ как фонового заболевания у больных ФП колеблется от 49 % (исследование PIAF) до 86,3 % (исследование ATHENA) [3–4]. По данным Фремингемского исследования, АГ является независимым предиктором ФП, увеличивающим риск ее развития в 1,9 раза [5–6].

**Рисунок 2. Заболевания, ассоциирующиеся с фибрилляцией предсердий по результатам Euro Heart survey for AF (по данным: Nieuwlaat R. et al. Eur Heart J 2005;26(22):2422-34)**



**Рисунок 3. Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний, ассоциирующиеся с фибрилляцией предсердий по результатам Euro Heart survey for AF (по данным: Nieuwlaat R. et al. Eur Heart J 2005;26(22):2422-34)**



Из-за высокой распространенности в популяции АГ ответственна за гораздо большее количество ФП, чем любой другой фактор риска. Связь между АГ и ФП прослежена в наблюдательном регистре PIUMA (The Progetto Ipertension Umbria Monitoraggio Ambulatoriale study) P. Verdecchia и соавт. (2003), которые в течение 16 лет наблюдали за большой группой больных АГ, состоящей из 2482 человек [7]. Целью регистра было изучение заболеваемости и смертности больных АГ, исходно не получавших медикаментозную терапию. На этапе включения в регистр у всех больных был синусовый ритм, ни один не имел клапанных пороков сердца, ИБС, заболеваний щитовидной железы, заболеваний легких, синдрома предвозбуждения, которые сами по себе могли бы быть причиной появления ФП. В течение периода наблюдения ФП возникла у 61 больного. Частота развития ФП составила 0,46 % в год. По ряду параметров выявлено достоверное различие ( $p < 0,05$ ) между группой больных с вновь появившейся ФП и группой больных без ФП. Больные с ФП были старше (59 лет против 51 года), офисное систолическое артериальное давление, как и систолическое артериальное давление при 24-часовом мониторинге, у них было выше (165 против 144 мм рт. ст. и 157 против 137 мм рт. ст. соответственно), индекс массы миокарда левого желудочка (ЛЖ) был больше (56 против 49 г/м<sup>2,7</sup>), как и диаметр левого предсердия (ЛП) (3,89 против 3,56 см). Возраст и масса миокарда ЛЖ оказались единственными независимыми предикторами риска развития ФП ( $p < 0,001$  для обоих показателей). Каждое 1 стандартное отклонение в сторону увеличения массы ЛЖ приводило к увеличению риска развития ФП в 1,2 раза (95 % CI, 1,07–1,34). ФП перешла в хроническую форму у 33 % больных. Возраст, масса миокарда ЛЖ и диаметр ЛП ( $p < 0,01$  для всех показателей) оказались независимыми предикторами риска трансформации ФП в хроническую форму, которая осложнялась ишемическими инсультами чаще, чем пароксизмальная (4,6 % против 2,7 % в год).

ФП ассоциируется не только с увеличением риска инсультов, но и с появлением и прогрессированием сердечной недостаточности, увеличением смертности независимо от заболеваний, на фоне которых ФП возникла [8]. Частые срывы ритма влекут за собой бесконечные госпитализации, что существенно ухудшает качество жизни [8]. В этой связи лечение и профилактика ФП являются одними из первостепенных задач в аритмологии и кардиологии.

В области медикаментозной терапии ФП наметилась тенденция к продвижению вперед. Апробированы новые антиаритмические препараты III класса, в частности дронедазон, улучшающие прогноз у больных с ФП [9]. В исследовании ATHENA препарат по сравнению с плацебо достоверно ( $p < 0,001$ ) на 24 % уменьшал относительный риск сердечно-сосудистых госпитализаций или смерти по любой причине (первичная конечная точка), достоверно ( $p = 0,03$ ) на 29 % снижал относительный риск сердечно-сосудистой смерти (вторичная конечная точка) [10]. В новых Европейских рекомендациях по лечению ФП 2010 года дронедазон рекомендован в качестве препарата первой линии для поддержания синусового ритма как у больных без структурных заболеваний сердца, так и при любой ассоциированной сердечно-сосудистой патологии, за исключением ХСН III–IV функциональных классов NYHA и нестабильной ХСН II функционального класса [11]. Препарат способен также контролировать частоту желудочковых ответов в момент перехода на ФП [11–13]. В исследовании ERATO добавление дронедазона к стандартной ритм-урежающей терапии ФП ( $\beta$ -блокаторы, дигоксин или антагонисты кальциевых каналов) позволило уменьшить среднюю суточную частоту желудочковых ответов на 11,7 ударов в 1 минуту уже к 14-му дню лечения ( $p < 0,0001$ ) [12–13]. Ритм-урежающий эффект дронедазона сохранялся в течение всего периода исследования (6 месяцев). Примечательно, что ритм-урежающие свойства препарата во время физической нагрузки были более выраженными, чем в покое (среднее урежение ритма на 24,5 удара в 1 минуту к 14-му дню терапии по сравнению с частотой при физической нагрузке на этапе включения в исследование,  $p < 0,0001$ ). Дронедазон прекрасно сочетался с другими ритм-урежающими препаратами, не потенцируя их побочные эффекты: было отмечено лишь увеличение на 41 % концентрации дигоксина в сыворотке крови.

Появились антиаритмические препараты принципиально новых классов. Некоторые из них уже внедряются в клиническую практику, например, вернакалант — препарат из класса антиаритмиков, задерживающих реполяризацию миокарда предсердий (atrial repolarization-delaying agents — ARDAs) [14]. Препараты этого класса обладают высокой селективной афинностью к Kv1.5 каналам, ответственным за процессы реполяризации в предсердной ткани. Kv1.5 каналы представлены преимущественно в миокарде предсердий, их экспрессия в желудочках невелика, благодаря чему, как полагают, проаритмогенное действие ARDAs и негативное влияние на интервал QT

минимальны [14–16]. В 2010 году вернакалант включен в список препаратов, рекомендованных для фармакологической кардиоверсии [11].

Несмотря на существенные позитивные сдвиги в лечении ФП, произошедшие в последние годы, идеальные, эффективные и одновременно безопасные препараты и методы лечения этой весьма неприятной аритмии еще не найдены. ФП правильнее предупредить, чем лечить. На этом принципе базируется одно из направлений в лечении ФП, так называемая «Upstream therapy» или терапия «Вверх по течению», в основу которой положена первичная и вторичная профилактика ФП. Ведущим правилом «Upstream therapy» является адекватное лечение основного заболевания, приводящего к появлению ФП.

К развитию и прогрессированию ФП приводят структурное, электрическое и механическое ремоделирование предсердий. Ремоделирование в свою очередь является следствием активации ренин-ангиотензиновой системы (РАС), симпатoadреналовой системы, внутриклеточной перегрузки  $Ca^{++}$ , воспаления, оксидативного стресса [8]. Доказательством значимой роли РАС в патогенезе ФП служит обнаружение в предсердиях больных с постоянной формой ФП выраженной экспрессии ангиотензин-конвертирующего фермента и рецепторов к ангиотензину II 1 типа [17–18]. Выявлена также активация ангиотензин II опосредованного фиброгенеза, приводящего к структурному и механическому ремоделированию. Доказано влияние РАС на электрофизиологические свойства миокарда предсердий и легочных вен. Дело в том, что рецепторы к ангиотензину II 1 типа в клеточной мембране располагаются в непосредственной близости от калиевых каналов, что позволяет ангиотензину II блокировать выходящий калиевый ток [19–20]. В экспериментах на животных было показано, что ингибиторы ангиотензин-конвертирующего фермента (ИАПФ) и антагонисты рецепторов к ангиотензину II 1 типа (АРА) могут предотвращать электрическое, структурное и механическое ремоделирование [20–23]. Есть данные о позитивном влиянии ИАПФ и АРА на процессы ремоделирования и у людей. В работе A. Boldt et al. (2006) ИАПФ ассоциировались с уменьшением фиброза в миокарде предсердий у людей [24]. В работе D. von Lewinski et al. (2008) показано благоприятное влияние АРА на процессы электрического ремоделирования [25]. Ингибиторы РАС и их влияние на патологические процессы у людей в настоящее время интенсивно изучаются. К настоящему моменту вопросам первичной и вторичной профилактики ФП, в том числе с помощью ИАПФ и АРА, посвящено достаточно большое количество клинических исследований. Вопреки позитивным экспериментальным работам результаты клинических исследований оказались весьма противоречивыми.

Недавно опубликован мета-анализ 23 рандомизированных контролируемых исследований, касающихся вопросов превентивной терапии ФП с помощью блокаторов РАС, в которых участвовало 87048 больных [26]. В 11 исследованиях рассматривался вопрос первичной профилактики ФП, из них 6 исследований проводились в популяции больных АГ (L. Hansson et al., CAPPP, 1999

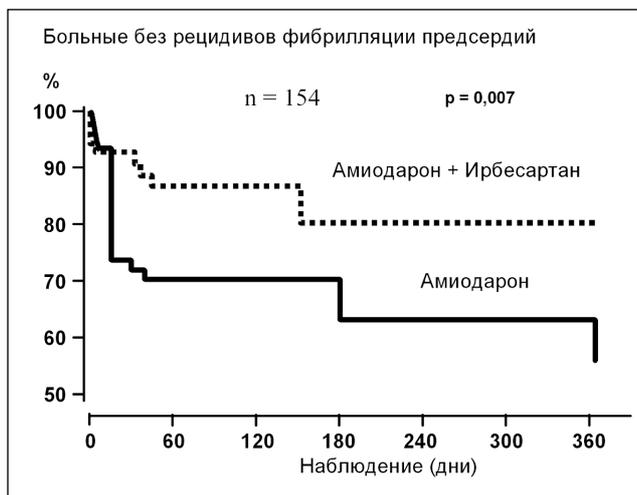
[27]; L. Hansson et al., STOP-2, 1999 [28]; K. Wachtell et al., LIFE, 2005 [29]; O. Salehian et al., HOPE, 2007 [30]; R.E. Schmieder et al., VALUE, 2008 [31]; S. Yusuf et al. TRANSCEND, 2008 [32];

2 исследования — у больных с перенесенным инфарктом миокарда (O.D. Pedersen и соавт., TRACE, 1999 [33]; F. Pizzetti и соавт., GISSI-3, 2001 [34]) и 3 исследования — у больных с ХСН (E. Vermes et al., SOLVD, 2003 [35]; A. Ducharme et al., CHARM, 2006 [36]; A.P. Maggioni et al., Val-HeFT, 2005 [37]). Из 6 исследований по АГ только в одном (HOPE) частота впервые появившейся ФП оценивалась в post-hoc анализе, в остальных частота развития ФП была вторичной конечной точкой. В обоих исследованиях у больных с перенесенным инфарктом миокарда и в двух у больных с ХСН (SOLVD, Val-HeFT) ФП оценивалась в post-hoc анализе. В исследовании CHARM оценка частоты впервые появившейся ФП была вторичной конечной точкой.

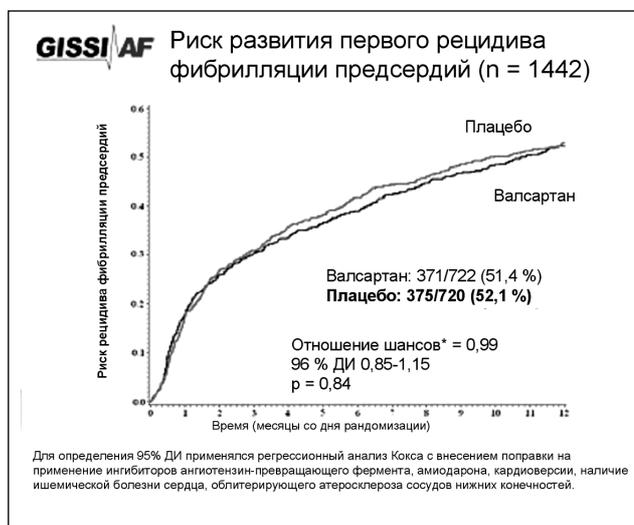
Вторичной профилактике ФП было посвящено 12 исследований, в которых оценка рецидивов ФП была первичной конечной точкой. Из них в 8 отслеживались рецидивы ФП после кардиоверсии (M.P. Van den Berg et al., 1995 [38], A.H. Madrid et al., 2002 [39], K.C. Ueng et al., 2003 [40], A.H. Madrid et al., 2004 [41], M. Grecu et al., 2007 [42], A. Tveit et al., 2007 [43], F. Belluzzi et al., 2009 [44], M. Disertori et al., GISSI-AF, 2009 [45]). В 4 исследованиях оценивалась медикаментозная профилактика рецидивов ФП (Y. Yin et al., 2006 [46], R. Fogari et al., 2006 [47], R. Fogari et al., 2008 [48], R. Fogari et al., 2008 [49]).

Мета-анализ показал, что, несмотря на противоречивые результаты исследований (рис. 4–5) по имеющимся на сегодняшний день данным, ингибиторы РАС уменьшают отношение шансов развития ФП на 33 % по сравнению с плацебо и другими медикаментозными препаратами, прежде всего антагонистами кальциевых каналов дигидропиридинового ряда, диуретиками и β-адреноблокаторами (атенолол) ( $p < 0,00001$ ).

**Рисунок 4. Блокатор рецепторов к ангиотензину II 1 типа ирбесартан увеличивал количество больных без рецидивов фибрилляции предсердий в исследовании A.H. Madrid et al. (Madrid et al. Circulation 2002;106;331-3336)**



**Рисунок 5. Исследование GISSI-AF не выявило различий во времени до первого рецидива фибрилляции предсердий (первичная конечная точка) между валсартаном и плацебо (адаптировано по: The GISSI-AF Investigators NEJM 2009; 360:1606-1617)**



В первичной профилактике ФП ИАПФ и АРА эффективны у больных ХСН и АГ, осложненной гипертрофией ЛЖ. Следует подчеркнуть, что протекторные эффекты блокаторов РАС у больных АГ, осложненной ФП, связаны не только с нормализацией артериального давления и торможением ремоделирования камер сердца, но и позволяют предположить, что ИАПФ и БРА способны улучшать функцию ионных каналов. Подтверждением этому служат результаты недавно опубликованного исследования F. Belluzzi et al. (2009), в котором рамиприл уменьшал риск рецидивов ФП у больных с изолированной формой ФП [44].

Во вторичной профилактике ФП ингибиторы РАС продемонстрировали неплохие результаты при комбинации с антиаритмическими препаратами, преимущественно с амиодароном. Мета-анализ, выполненный M.P. Schneider et al. (2010), продемонстрировал уменьшение шансов рецидивов ФП после кардиоверсии на 45 % ( $p = 0,01$ ) и на 63 % ( $p < 0,00001$ ) на фоне терапии антиаритмическими, прежде всего амиодароном, в сочетании с ИАПФ или АРА по сравнению с терапией только антиаритмическими препаратами [26].

В то же время нельзя забывать, что большинство исследований по вторичной профилактике ФП, включенных в мета-анализ, были малочисленными. Относительно крупное проспективное, рандомизированное, плацебо-контролируемое, мультицентровое исследование ANTIPAF (425 больных без выраженных структурных изменений в сердце), не вошедшее в мета-анализ, не показало статистически значимого различия между олмесартаном и плацебо в процентном отношении дней с телеметрически документированными эпизодами пароксизмов ФП [50].

В Европейских рекомендациях по лечению фибрилляции предсердий 2010 года для первичной профилактики ФП ИАПФ и АРА рекомендованы больным с ХСН, больным с низкой фракцией выброса, больным с АГ,

особенно, если она осложнена гипертрофией миокарда ЛЖ (класс показаний IIa во всех перечисленных случаях), и не рекомендованы больным без сердечно-сосудистых заболеваний (класс показаний III) [11].

Для вторичной профилактики ФП ИАПФ и АРА могут применяться у больных с рецидивирующей ФП, получающих антиаритмические препараты (класс показаний IIb). Кроме того, ИАПФ и АРА могут быть полезны больным, которые подвергаются электрической кардиоверсии, для профилактики рецидивов пароксизмальной и персистирующей форм ФП даже в случае отсутствия у них значимых структурных изменений в сердце, если ингибиторы РАС показаны этим больным по другим причинам, кроме ФП, прежде всего по поводу АГ [11].

#### Литература

1. Волков С. Диалоги с Иосифом Бродским. — М.: Независимая газета, 1998. — 328 с.
2. Nieuwlaet R., Capucci A., Camm A.J. et al. European Heart Survey Investigators. Atrial fibrillation management: a prospective survey in ESC member countries: the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation // *Eur. Heart J.* — 2005. — Vol. 26, № 22. — P. 2422–2434.
3. Hohnloser S.H., Kuck K.H., Lilienthal J. Rhythm or rate control in atrial fibrillation-Pharmacological Intervention in Atrial Fibrillation (PIAF): a randomised trial // *Lancet.* — 2000. — Vol. 356, № 9244. — P. 1789–1794.
4. Hohnloser S.H., Crijns H.J., van Eickels M. et al. Effect of dronedarone on cardiovascular events in atrial fibrillation // *N. Engl. J. Med.* — 2009. — Vol. 360, № 7. — P. 668–678.
5. Kannel W.B., Abbott R.D., Savage D.D., McNamara F.A. Epidemiologic features of chronic atrial fibrillation: the Framingham study // *N. Engl. J. Med.* — 1982. — Vol. 306, № 17. — P. 1018–1022.
6. Kannel W.B., Wolf P.A., Benjamin E.J., Levy D. Prevalence, incidence, prognosis, and predisposing for atrial fibrillation: population based estimates // *Am. J. Cardiol.* — 1998. — Vol. 82, № 8A. — P. 2N–9N.
7. Verdecchia P., Reboldi G.P., Cattobigio R. et al. Atrial fibrillation in hypertension // *Hypertension.* — 2003. — Vol. 41, № 2. — P. 218–223.
8. Dorian P., Singh B.N. Upstream therapies to prevent atrial fibrillation // *Eur. Heart J.* — 2008. — Vol. 10 (Suppl. H). — P. H11–H31.
9. Singh B.N., Connolly S.J., Crijns H.J. et al. Dronedaron for maintenance of sinus rhythm in atrial fibrillation or flutter // *N. Engl. J. Med.* — 2007. — Vol. 357, № 10. — P. 987–999.
10. Hohnloser S.H., Crijns H., van Eickels M. et al. Effect of dronedarone on cardiovascular events in atrial fibrillation // *N. Engl. J. Med.* — 2009. — Vol. 360, № 7. — P. 668–678.
11. Camm A.J., Kirchhof P., Lip G.Y.H. et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: The Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) // *Eur. Heart J.* — 2010.
12. Davy J.M., Herold M., Hoglund C. et al. Dronedaron for the control of ventricular rate in permanent atrial fibrillation: the Efficacy and safety of dRonedArone for the cOntrol of ventricular rate during atrial fibrillation (ERATO) study // *Am. Heart J.* — 2008. — Vol. 156, № 3. — P. 527–529.
13. Patel C., Yan G.-X., Peter R., Kowey P.R. Dronedaron // *Circulation.* — 2009. — Vol. 120, № 7. — P. 636–644.
14. Savelieva I., Camm A.J. Anti-arrhythmic drug therapy for atrial fibrillation: current anti-arrhythmic drugs, investigational agents, and innovative approaches // *Europace.* — 2008. — Vol. 10, № 6. — P. 647–665.
15. Roy D., Pratt C.M., Torp-Pedersen C. et al. Vernakalant hydrochloride for rapid conversion of atrial fibrillation: a phase 3, randomized, placebo-controlled trial // *Circulation.* — 2008. — Vol. 117. — P. 1518–1525.
16. Kowey P.R., Dorian P., Mitchell L.B. et al. Vernakalant hydrochloride for the rapid conversion of atrial fibrillation after cardiac surgery: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial // *Circ. Arrhythm. Electrophysiol.* — 2009. — Vol. 2, № 6. — P. 652–659.
17. Goette A., Staack T., Rocken C. 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. 35, № 6. — P. 1669–1677.
18. Boldt A., Wetzel U., Weigl J. et al. Expression of angiotensin II receptors in human left and right atrial tissue in atrial fibrillation with and without underlying mitral valve disease // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2003. — Vol. 42, № 10. — P. 1785–1792.
19. Doronin S.V., Potapova I.A., Lu Z., Cohen I.S. Angiotensin receptor type 1 forms a complex with the transient outward potassium channel Kv4.3 and regulates its gating properties and intracellular localization // *J. Biol. Chem.* — 2004. — Vol. 279, № 46. — P. 48231–48237.
20. Chen Y.J., Chen Y.C., Tai C.T. et al. Angiotensin II and angiotensin II receptor blocker modulate the arrhythmogenic activity of pulmonary veins // *Br. J. Pharmacol.* — 2006. — Vol. 147, № 1. — P. 12–22.
21. Nakashima H., Kumagai K., Urata H., Gondo N., Ideishi M., Arakawa K. Angiotensin II antagonist prevents electrical remodeling in atrial fibrillation // *Circulation.* — 2000. — Vol. 101, № 22. — P. 2612–2617.
22. Li D., Shinagawa K., Pang L., et al. 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. — Vol. 104, № 21. — P. 2608–2614.
23. Shi Y., Li D., Tardif J. C., Nattel S. Enalapril effects on atrial remodeling and atrial fibrillation in experimental congestive heart failure // *Cardiovasc. Res.* — 2002. — Vol. 54, № 2. — P. 456–461.
24. Boldt A., Scholl A., Garbade J. et al. ACE-inhibitor treatment attenuates atrial structural remodeling in patients with lone chronic atrial fibrillation // *Basic Res. Cardiol.* — 2006. — Vol. 101, № 3. — P. 261–267.
25. von Lewinski D., Kocksammer J., Rubertus S. U. et al. Direct proarrhythmogenic effects of angiotensin II can be suppressed by AT(1) receptor blockade in human atrial myocardium // *Eur. J. Heart Fail.* — 2008. — Vol. 10, № 12. — P. 1172–1176.
26. Schneider M.P., Hua T.A., Böhm M. et al. Prevention of atrial fibrillation by renin-angiotensin system inhibition. A meta-analysis // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2010. — Vol. 55, № 21. — P. 2299–2307.
27. Hansson L., Lindholm L.H., Niskanen L. et al. Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Captopril Prevention Project (CAPPP) randomised trial // *Lancet.* — 1999. — Vol. 353, № 9153. — P. 611–616.
28. Hansson L., Lindholm L.H., Ekblom T. et al. Randomised trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients: cardiovascular mortality and morbidity the Swedish Trial in Old Patients With Hypertension-2 study // *Lancet.* — 1999. — Vol. 354, № 9192. — P. 1751–1756.
29. Wachtell K., Lehto M., Gerds E. 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.* — 2005. — Vol. 45, № 5. — P. 712–719.
30. Salehian O., Healey J., Stambler B. et al. Impact of ramipril on the incidence of atrial fibrillation: results of the Heart Outcomes Prevention Evaluation study // *Am. Heart J.* — 2007. — Vol. 154, № 3. — P. 448–453.
31. Schmieder R.E., Kjeldsen S.E., Julius S. et al. Reduced incidence of new-onset atrial fibrillation with angiotensin II receptor blockade: the VALUE trial // *J. Hypertens.* — 2008. — Vol. 26, № 3. — P. 403–411.
32. Yusuf S., Teo K., Anderson C. et al. Effects of the angiotensin-receptor blocker telmisartan on cardiovascular events in high-risk patients intolerant to angiotensin-converting enzyme inhibitors: a randomized controlled trial // *Lancet.* — 2008. — Vol. 372, № 9644. — P. 1174–1183.
33. Pedersen O.D., Bagger H., Kober L., Torp-Pedersen C. Trandolapril reduces the incidence of atrial fibrillation after acute myocardial infarction in patients with left ventricular dysfunction // *Circulation.* — 1999. — Vol. 100, № 4. — P. 376–380.
34. Pizzetti F., Turazza F.M., Franzosi M.G. et al. Incidence and prognostic significance of atrial fibrillation in acute myocardial infarction: the GISSI-3 data // *Heart.* — 2001. — Vol. 86, № 5. — P. 527–532.
35. Vermees E., Tardif J.C., Bourassa M.G. et al. 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. — Vol. 107, № 23. — P. 2926–2931.
36. Ducharme A., Swedberg K., Pfeffer M.A. et al. 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, № 1. — P. 86–92.
37. Maggioni A.P., Latini R., Carson P.E. et al. Valsartan reduces the incidence of atrial fibrillation in patients with heart failure: results from

the Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT) // *Am. Heart J.* — 2005. — Vol. 149, № 3. — P. 548–557.

38. Van Den Berg M.P., Crijns H.J., Van Veldhuisen D.J. et al. Effects of lisinopril in patients with heart failure and chronic atrial fibrillation // *J. Card. Fail.* — 1995. — Vol. 1, № 5. — P. 355–363.

39. Madrid A.H., Bueno M.G., Rebollo J.M. et al. Use of irbesartan to maintain sinus rhythm in patients with long-lasting persistent atrial fibrillation: a prospective and randomized study // *Circulation.* — 2002. — Vol. 106, № 3. — P. 331–336.

40. Ueng K.C., Tsai T.P., Yu W.C. 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. — Vol. 24, № 23. — P. 2090–2098.

41. Madrid A.H., Marin I.M., Cervantes C.E. et al. Prevention of recurrences in patients with lone atrial fibrillation. The dose-dependent effect of angiotensin II receptor blockers // *J. Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* — 2004. — Vol. 5, № 3. — P. 114–120.

42. Grecu M., Olteanu R.O., Olteanu S.S., Georgescu C.A. Does treatment with ACE inhibitors prevent the long term recurrences of lone atrial fibrillation after cardioversion? // *Rom. J. Intern. Med.* — 2007. — Vol. 45, № 1. — P. 29–33.

43. Tveit A., Grundvold I., Olufsen M. et al. Candesartan in the prevention of relapsing atrial fibrillation // *Int. J. Cardiol.* — 2007. — Vol. 120, № 1. — P. 85–91.

44. Belluzzi F., Sernesi L., Preti P. et al. Prevention of recurrent lone atrial fibrillation by the angiotensin-II converting enzyme inhibitor ramipril in normotensive patients // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2009. — Vol. 53, № 1. — P. 24–29.

45. Disertori M., Latini R., Barlera S. et al. Valsartan for prevention of recurrent atrial fibrillation // *N. Engl. J. Med.* — 2009. — Vol. 360, № 16. — P. 1606–1617.

46. Yin Y., Dalal D., Liu Z., et al. Prospective randomized study comparing amiodarone vs. amiodarone plus losartan vs. amiodarone plus perindopril for the prevention of atrial fibrillation recurrence in patients with lone paroxysmal atrial fibrillation // *Eur. Heart J.* — 2006. — Vol. 27, № 15. — P. 1841–1846.

47. Fogari R., Mugellini A., Destro M. et al. Losartan and prevention of atrial fibrillation recurrence in hypertensive patients // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* — 2006. — Vol. 47, № 1. — P. 46–50.

48. Fogari R., Derosa G., Ferrari I. et al. Effect of valsartan and ramipril on atrial fibrillation recurrence and P-wave dispersion in hypertensive patients with recurrent symptomatic lone atrial fibrillation // *Am. J. Hypertens.* — 2008. — Vol. 21, № 9. — P. 1034–1039.

49. 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. — Vol. 51, № 3. — P. 217–222.

50. Goette A. Angiotensin II-antagonist in paroxysmal atrial fibrillation. ANTIPAF-Trial. Hot Line III Session 708009, August 31st, 2010, ESC Congress, Stockholm.