

УДК 616.12-008.331.1+616.124.2-007.61:616.12-008.313+616.831-005.1

# Ліве передсердя, фібриляція передсердь і ризик інсульту в пацієнтів з артеріальною гіпертензією та гіпертрофією лівого шлуночка\*

K. Wachtell<sup>1</sup>, R.B. Devereux<sup>2</sup>, P.A. Lyle<sup>3</sup>, P.M. Okin<sup>2</sup>, E. Gerds<sup>4</sup><sup>1</sup> Heart Center, Rigshospitalet, Копенгаген, Данія<sup>2</sup> Weill Cornell Medical College, Нью-Йорк, США<sup>3</sup> Merck Research Laboratories, Північний Уельс, США<sup>4</sup> Institute of Medicine, University of Bergen and Department of Heart Disease, Haukeland University Hospital, Берген, Норвегія

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** фібриляція передсердь, функція лівого передсердя, розмір лівого передсердя

Фібриляція передсердь (ФП) – найпоширеніший вид серцевої аритмії, який негативно впливає на стан пацієнтів і спричиняє значне навантаження на систему охорони здоров'я. Поширеність ФП зростає з віком: майже 10 % осіб, які досягли 80 років, перенесли ФП [19]; для осіб, які досягли 94 років, цей показник зростає до 25 % [31]. Артеріальна гіпертензія є основною причиною ФП [19]. У пацієнтів з артеріальною гіпертензією ризик виникнення ФП підвищується через наявність гіпертрофії лівого шлуночка (ЛШ) [17]. У США стандартизована за віком поширеність збільшується зі старінням населення [31], а також через інші чинники, такі як зростання поширеності ожиріння [26] і підвищення виживання після інфаркту міокарда [19]. У період з 1996 до 2001 р. у США частота випадків госпіталізації з первинним діагнозом «фібриляція передсердь» зросла на 34 % [29]. ФП підвищує ризик розвитку інсульту близько в 5 разів [38]. Щорічні витрати на медичне обслуговування пацієнта з ФП можуть перевищувати щорічні витрати на медичне обслуговування середньостатистичного пацієнта більше ніж у 5 разів [39]. Цей огляд зв'язків між ФП і структурою та функцією лівого передсердя та ЛШ у пацієнтів з артеріальною гіпертензією та гіпертрофією ЛШ значною мірою спирається на результати дослідження LIFE.

У дослідження LIFE було залучено 9193 пацієнтів віком 55–80 років (середній вік – 66 років) з артеріальною гіпертензією та гіпертрофією ЛШ, які отримували антигіпертензивну терапію блокаторм рецепторів ангіотензину (БРА) лозартаном (основна група) та β-адреноблокатором атенололом (група порівняння) у середньому протягом 4,8 року [4–6]. Інші антигіпертензивні препарати (за винятком БРА, інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ) або β-адреноблокаторів) могли додаватися, якщо не вдавалося досягти цільового рівня артеріального тиску < 140/90 мм рт. ст. Застосування гідрохлоротіазиду було поширеним і порівняним у групах лікування (вводили протягом 72 і 70 % загального періоду подальшого спостереження у відповідно групах лозартану й атенололу; середня доза в обох групах становила 20 мг) [2]. Терапія лозартаном була більш ефективною, ніж терапія атенололом, щодо зменшення ризику виникнення комбінованої кінцевої точки (серцево-судинна смерть, інфаркт міокарда та інсульт) – результат, який був значною мірою обумовлений зниженням ризику інсульту [6, 21]. Серед 9193 пацієнтів, залучених у дослідження LIFE, 960 пацієнтів брали участь у проспективному ехокардіографічному субдослідженні, у межах якого процедуру ехокардіографії проводили на початковому етапі та щорічно протягом періоду

\* Therapeutic Advances in Cardiovascular Disease.– 2008.– Vol. 2(6).– P. 507–513. Скорочений виклад.

спостереження; ЕКГ реєстрували у всіх учасників LIFE на початковому етапі та щорічно під час дослідження.

### **Фібриляція передсердь**

#### *Фібриляція передсердь на вихідному етапі*

Загалом у дослідження LIFE залучили 342 пацієнтів з ФП за даними початкової ЕКГ або з ФП чи тріпотінням передсердь у анамнезі за даними дослідника [36]. Ці пацієнти мали вищий вихідний рівень ризику (за такими параметрами, як вік, чоловіча стать, частота скорочень серця, індекс маси тіла, гіпертрофія ЛШ за даними ЕКГ, Фремінгемська шкала ризику, куріння, а також ішемічна хвороба серця, цереброваскулярні захворювання, захворювання периферичних судин, цукровий діабет та ізольована систолічна гіпертензія в анамнезі) і вищу загальну (разом у обох групах лікування) частоту виникнення подій порівняно з пацієнтами без ФП. У пацієнтів з ФП, залучених у дослідження LIFE (157 пацієнтів, рандомізованих у групу лозартану; 185 пацієнтів, рандомізованих у групу атенололу), терапія лозартаном була більш ефективною порівняно з терапією атенололом, зі значним зниженням ризику: на 42 % для первинної комбінованої кінцевої точки (серцево-судинна смерть, інфаркт міокарда та інсульт), на 42 % для серцево-судинної смерті і на 45 % для інсульту. Автори припустили, що переваги лозартану можуть пояснюватися взаємопов'язаним впливом лозартану на передсердя і гіпертрофію ЛШ, і дослідили це явище.

#### *Уперше виявлена фібриляція передсердь*

У дослідження LIFE залучено 8551 пацієнта без ФП на вихідному етапі [37]. На тлі однакового зниження артеріального тиску терапія лозартаном порівняно з терапією атенололом привела до значного зниження частоти випадків уперше виявленої ФП на 33 % ( $n=150$  порівняно з  $n=221$ ).

У групах хворих, у яких розвинулася вперше виявлена ФП під час терапії лозартаном або атенололом, частота досягнення подальшої первинної комбінованої кінцевої точки (серцево-судинна смерть, інфаркт міокарда та інсульт) була на 40 % нижчою в пацієнтів, які отримували терапію лозартаном ( $P=0,03$ ), внаслідок зниження частоти виникнення інсульту на 51 % ( $P=0,01$ ) і тенденції до зниження частоти інфаркту міокарда (9 порівняно з 19;  $P=0,16$ ), без відмінностей щодо частоти випадків серцево-судинної смерті.

На противагу цьому, в пацієнтів з уперше виявленою ФП, які отримували терапію атенололом, порівняно з пацієнтами з уперше виявленою ФП, які отримували терапію лозартаном, ризик госпіталізації з приводу серцевої недостатності ( $P=0,004$ ) був нижчим на 57 %, а також спостерігалася тенденція до меншої частоти випадків раптової смерті (2 у групі атенололу порівняно з 6 у групі лозартану;  $P=0,07$ ).

### **Ліве передсердя**

#### *Розмір лівого передсердя*

Збільшення розміру лівого передсердя часто виявляють при артеріальній гіпертензії; воно є маркером ризику серцево-судинних захворювань, особливо ФП та інсульту [1, 20, 33].

Діаметр лівого передсердя вимірювали на початковому етапі у 941 з 960 учасників ехокардіографічного субдослідження в межах дослідження LIFE [12]. Серед цих пацієнтів з гіпертрофією ЛШ за даними ЕКГ збільшений діаметр лівого передсердя реєстрували у 56 % жінок ( $> 3,8$  см) і 38 % чоловіків ( $> 4,2$  см). Збільшення лівого передсердя було пов'язано з масою ЛШ, ексцентричною геометрією ЛШ, індексом маси тіла, систолічним артеріальним тиском, віком, жіночою статтю, мітральною регургітацією і ФП.

У довгострокових проспективних рандомізованих дослідженнях антигіпертензивної терапії, що передували дослідженню LIFE, не відзначалося впливу розміру лівого передсердя на розвиток серцево-судинних подій. E. Gerds та співавтори оцінили вплив антигіпертензивної терапії лозартаном та атенололом на діаметр лівого передсердя і співвідношення між діаметром лівого передсердя та частотою серцево-судинних подій під час терапії у 881 учасника (41 % жінок) ехокардіографічного субдослідження у межах дослідження LIFE [13]. Під час подальшого спостереження зареєстровано 88 випадків досягнення первинної комбінованої кінцевої точки (серцево-судинна смерть, інфаркт міокарда та інсульт). Вихідний діаметр лівого передсердя, визначений за висотою, з поправкою на значущі ефекти за Фремінгемською шкалою ризику, та ФП у анамнезі були предиктором розвитку серцево-судинних подій (відношення ризиків 1,98;  $P=0,042$ ). Більш значне зменшення діаметра лівого передсердя під час періоду спостереження було пов'язане з більш значним зменшенням гіпертрофії ЛШ, відсутністю вперше виявленої ФП або мітральної регургітації під

час спостереження, а також з терапією лозартаном, з поправкою на вихідний діаметр лівого передсердя, визначений за висотою.

Проте зменшення діаметра лівого передсердя під час терапії, як предиктора серцево-судинних подій протягом періоду спостереження, залежало від регресу гіпертрофії ЛШ. За даними E. Gerdtts та співавторів, незважаючи на зниження артеріального тиску і регрес гіпертрофії ЛШ, діаметр лівого передсердя знову збільшувався через 3–4 роки терапії в межах дослідження LIFE, ймовірно, відображаючи старіння учасників, збільшення частоти випадків мітральної регургітації, а також випадків інфаркту міокарда та інших серцево-судинних подій у динаміці [13].

Незважаючи на однакове зниження артеріального тиску в групах терапії лозартаном і атенололом, зменшення діаметра лівого передсердя було більш значним у групі лозартану (на  $0,19 \pm 0,50$ ) порівняно з  $(0,06 \pm 0,58)$  см, з урахуванням змін артеріального тиску та індексу маси тіла під час терапії [13]. Тому дослідники LIFE припустили, що сприятливий ефект лозартану на інсульт [6, 21] і уперше виявлену ФП [37] у межах основного дослідження LIFE був частково пов'язаний зі зменшенням розміру лівого передсердя.

### Лівий шлуночок

Гіпертрофія ЛШ пов'язана зі збільшенням частоти випадків ФП [19]. У дослідженні LIFE лозартан сприяв регресу гіпертрофії ЛШ краще, ніж атенолол [9, 27], що паралельно супроводжувалося більш значним зменшенням розміру лівого передсердя в пацієнтів, які отримували терапію лозартаном [13].

За даними P.M. Okin та співавторів, менш виражені електрокардіографічні ознаки гіпертрофії ЛШ (нижчий Корнельський добуток) під час лікування в межах дослідження LIFE були пов'язані зі зниженням на 17 % частоти випадків уперше виявленої ФП, незалежно від зниження рівня артеріального тиску і типу терапії. Це дає підстави вважати, що антигіпертензивна терапія, спрямована на регрес або профілактику електрокардіографічних ознак гіпертрофії ЛШ, може знизити частоту випадків ФП [28].

### Ниркові чинники

У межах дослідження LIFE також виявлені кілька інших чинників, що сприяють розвитку

ФП. Мікро- та макроальбумінурія є незалежними предикторами серцево-судинних захворювань у деяких популяціях, а лозартан зменшує альбумінурію [18]. Проведено оцінку зв'язку мікро- ( $3,5\text{--}35$  мг/ммоль) і макроальбумінурії ( $> 35$  мг/ммоль) з уперше виявленою ФП [41]. Після коригування з урахуванням рандомізованої антигіпертензивної терапії та інших предикторів, макроальбумінурія визнано незалежним предиктором уперше виявленої ФП. Оскільки лозартан знижує рівень сечової кислоти в сироватці крові, що є унікальним у межах класу БРА, E. Zacks та співавтори провели оцінку співвідношення вмісту сечової кислоти в сироватці крові з уперше виявленою ФП [42]. Сечова кислота в сироватці крові виявилася сильним, досі невідомим, чинником ризику вперше виявленої ФП у пацієнтів з артеріальною гіпертензією, які отримували терапію, незалежно від впливу інших предикторів.

### Механізми

Важлива роль ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) у патогенезі ФП, що відповідає сприятливому ефекту терапії лозартаном на цей вид аритмії в дослідженні LIFE, підтверджується численними клінічними даними. Метааналіз 11 досліджень у різних клінічних популяціях визначив середнє зниження частоти випадків ФП у пацієнтів, які отримували інгібітори АПФ або БРА, на 28 %, хоча більшість досліджень у цьому аналізі були плацебоконтрольованими, і залишається відкритою можливість того, що корисна дія могла бути частково опосередкована зниженням артеріального тиску за допомогою інгібіторів РААС [16]. Безпосередня підтримка блокади РААС міститься у звіті за результатами дослідження VALUE; відзначено, що в пацієнтів, рандомізованих у групу терапії валсартаном, порівняно з пацієнтами, рандомізованими в групу терапії амлодипіном, частота вперше виявленої ФП була нижчою на 16 %, хоча терапія БРА була пов'язана з менш значним зниженням артеріального тиску порівняно зі зниженням, якого вдалося досягти за рахунок альтернативної терапії блокаторами кальцію [30].

У меншому за масштабом дослідженні за участю пацієнтів з раніше діагностованою пароксизмальною ФП терапія лозартаном порівняно з амлодипіном, у комбінації з антиаритмічною терапією аміодароном, знижувала частоту реци-

дивів цього типу аритмії на 2/3, незважаючи на аналогічне зниження артеріального тиску [10].

Зниження частоти випадків уперше виявленої ФП і пов'язаних із нею подій при застосуванні лозартану та інших інгібіторів РААС може бути зумовлено значним впливом препарату на регрес гіпертрофії ЛШ у пацієнтів з артеріальною гіпертензією [13, 22, 28] та з дисфункцією ЛШ [14], з подальшим сприятливим впливом на ліве передсердя.

Кращий регрес гіпертрофії ЛШ при блокаді РААС своєю чергою може допомогти зменшити частоту випадків уперше виявленої або рецидивної ФП шляхом зменшення навантаження передсердь, розтягування, ішемії та інших стимулів ФП.

Крім того, дані свідчать про те, що блокада РААС викликає значне електричне ремоделювання передсердь. У дослідженні 20 собак із постійною ФП лікування БРА призводило до значного скорочення тривалості ФП [23]. Крім того, час проведення імпульсу від правого вухка передсердя до нижньої частини правого передсердя був також значно коротшим, ніж у контрольній групі. У тому ж дослідженні в групі, яка отримувала терапію РААС, під час автопсії спостерігали меншу вираженість інтерстиціального фіброзу порівняно з контрольною групою; це дозволяє припустити, що причиною змінених електрофізіологічних властивостей є структурне ремоделювання. В іншому дослідженні тривале застосування лозартану привело до збільшення щілиноподібних з'єднань у хом'яків із серцевою недостатністю [7]. Крім того, підвищилася швидкість проведення імпульсу, частково за рахунок збільшення щілиноподібних з'єднань і частково за рахунок зменшення ступеня вираження інтерстиціального фіброзу і структурного ремоделювання. І, нарешті, дані також свідчать про те, що поліморфізм генів, які кодують компоненти РААС, пов'язаний із неспадковою ФП [32].

### **Перспективи**

ФП підвищує ризик розвитку інсульту приблизно в 5 разів [38]; деякі дані підтверджують порівняльний ризик інсульту при пароксизмальній і персистентній ФП [15] і значний ризик смерті навіть при ФП, що триває до 4 місяців [25]. Тому профілактика ФП все частіше стає клінічним пріоритетом.

Запропоновані механістичні зв'язки між гіпертрофією ЛШ, структурою і функцією лівого

передсердя, ФП та виникненням інсульту обґрунтовують вибір антигіпертензивної терапії, яка індукує регрес гіпертрофії ЛШ і зменшує дилатацію лівого передсердя. Дані свідчать про те, що препарати, які інгібують РААС, можуть мати первинні та вторинні профілактичні властивості як монотерапія або в комбінації з препаратами, що традиційно застосовуються для профілактики ФП, наприклад аміодароном [10, 35]. Крім того, в дослідженні ONTARGET [40] уперше виявлена ФП була вторинною кінцевою точкою. У групі, що отримувала терапію інгібітором АПФ, зареєстровано найбільшу кількість пацієнтів з уперше виявленою ФП (n=570), найменша кількість таких пацієнтів була в групі, яка отримувала комбінацію інгібітора АПФ і БРА (n=537), проміжна кількість таких пацієнтів була в групі, яка отримувала терапію БРА (n=550); зниження ризику на 4 і 3 %, відповідно порівняно з монотерапією інгібітором АПФ не мало статистичної значущості.

У зв'язку з отриманням нових даних (дослідження LIFE та інші джерела), чинні рекомендації щодо лікування та запобігання ФП визнають можливість блокування РААС для лікування ФП [11]. У рекомендаціях згадуються експериментальні та клінічні дослідження, які демонструють, що блокатори РААС мають здатність до зниження частоти виникнення ФП за допомогою різних потенційних механізмів (зниження тиску в передсерді, зменшення частоти передсердних екстрасистол, зменшення ступеня вираження фіброзу, зниження частоти рецидивів після кардіоверсії, зменшення сигнал-усередненої тривалості зубця Р), а також, вочевидь, до зменшення кількості спроб дефібриляції, необхідних для відновлення синусового ритму, зменшення кількості повторних госпіталізацій з приводу ФП, а також посилення підтримки синусового ритму, коли інгібітор АПФ застосовується одночасно з антиаритмічним засобом [11]. Проте в рекомендаціях щодо лікування та профілактики ФП також зазначається, що без проведення додаткових рандомізованих досліджень не можна рекомендувати застосування блокаторів РААС у повсякденній клінічній практиці з цією метою.

Незважаючи на те, що на сьогодні інструкції для медичного застосування інгібіторів АПФ або БРА не містять показань «для первинної або вторинної профілактики ФП», застосування цих засобів за затвердженими показаннями (наприклад, артеріальна гіпертензія, серцева недо-

статність, цукровий діабет 2-го типу і нефропатія) може забезпечити додаткову перевагу у вигляді зниження ризику ФП [10]. Відповідно до цієї концепції, у найновіших європейських рекомендаціях щодо лікування та профілактики артеріальної гіпертензії ФП вважається чинником ризику, а в офіційній заяві рекомендується лікування рецидивної ФП на тлі артеріальної гіпертензії інгібітором АПФ або БРА [24].

Хоча заслуговують на увагу додаткові дослідження з визначення ролі блокади РААС у підтримці синусового ритму в пацієнтів з ризиком розвитку або рецидиву ФП, ми вважаємо, що дані свідчать про те, що прогрес у зниженні рівня захворюваності на ФП та її згубних наслідків, зокрема інсульту, буде посилено за рахунок більш пильної уваги до оптимального лікування артеріальної гіпертензії з такими терапевтичними цілями, як зменшення гіпертрофії ЛШ, дилатації лівого передсердя, патологічного анатомічного й електричного ремоделювання лівого передсердя. Це також наводить на думку про те, що одного дня ліве передсердя перетвориться на мішень для лікування. Майбутні дослідження мають бути спрямовані на пошук конкретної відповіді на питання, чи потребують збільшення лівого передсердя і його дисфункція специфічної терапії, незалежно від того, чи страждає пацієнт на артеріальну гіпертензію або інші серцево-судинні захворювання.

## Висновок

Перевага терапії лозартаном для зниження ризику виникнення інсульту в межах дослідження LIFE була пов'язана і потенційно зумовлена спектром дії БРА лозартану (наприклад, регрес гіпертрофії ЛШ, зменшення розміру лівого передсердя, частоти виникнення ФП, вмісту мозкового натрійуретичного пептиду, утворення тромбів / агрегації тромбоцитів та інші механізми) [8]. Хоча результати дослідження LIFE отримано в популяції, яка характеризувалася наявністю гіпертензивної гіпертрофії ЛШ, варто відзначити, що майже 8 млн дорослих у 15 країнах Європейського Союзу відповідають критеріям залучення до дослідження LIFE [2], у решті країн Європи і США таким критеріям відповідає аналогічна або більша кількість осіб, а в решті країн світу – навіть більші популяції з аналогічним артеріальним тиском і гіпертрофією ЛШ, причому за віком такі особи є молодшими або старшими за осіб, залучених у дослідження

LIFE. Диференціальні ефекти терапії, що блокує РААС, або інші майбутні методи впливу на ліве передсердя при артеріальній гіпертензії та інших серцево-судинних захворюваннях можуть мати важливе значення для запобігання ФП і таким чином знижувати ризик виникнення інсульту. Ми впевнені у необхідності подальших досліджень, адже кількість людей, які страждають на ФП або схильні до її розвитку, постійно зростає в усьому світі.

## Література

1. Benjamin E.J., D'Agostino R.B., Belanger A.J. et al. Left atrial size and the risk of stroke and death. The Framingham Heart Study // *Circulation.* – 1995. – Vol. 92. – P. 835–841.
2. Dahlöf B., Burke T.A., Krobot K. et al. Population impact of losartan use on stroke in the European Union (EU): projections from the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension (LIFE) study // *J. Hum. Hypertens.* – 2004. – Vol. 18. – P. 367–373.
3. Dahlöf B., Devereux R.B., Kjeldsen S.E. Reply to letter in response to Diuretics in the LIFE study // *Lancet.* – 2004. – Vol. 364. – P. 413–414.
4. Dahlöf B., Devereux R.B., de Faire U. et al. The Losartan Intervention For Endpoint (LIFE) reduction in hypertension study: rationale, design and methods // *Am. J. Hypertens.* – 1997. – Vol. 10. – P. 705–713.
5. Dahlöf B., Devereux R.B., Julius S. et al. Characteristics of 9194 patients with left ventricular hypertrophy: The LIFE study // *Hypertension.* – 1998. – Vol. 32. – P. 989–997.
6. Dahlöf B., Devereux R.B., Kjeldsen S.E. et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol // *Lancet.* – 2002. – Vol. 359. – P. 995–1003.
7. De Mello W.C., Specht P. Chronic blockade of angiotensin II AT1-receptors increased cell-to-cell communication, reduced fibrosis and improved impulse propagation in the failing heart // *J. Renin. Angiotensin. Aldosterone Syst.* – 2006. – Vol. 7. – P. 201–205.
8. Devereux R.B., Dahlöf B. Potential mechanisms of stroke benefit favoring losartan in the Losartan Intervention For Endpoint Reduction in hypertension (LIFE) study // *Curr. Med. Res. Opin.* – 2007. – Vol. 23. – P. 443–457.
9. Devereux R.B., Dahlöf B., Gerds E. et al. Regression of hypertensive left ventricular hypertrophy by losartan compared with atenolol: the Losartan Intervention for Endpoint Reduction in Hypertension (LIFE) trial // *Circulation.* – 2004. – Vol. 110. – P. 1456–1462.
10. Fogari R., Mugellini A., Destro M. et al. Losartan and prevention of atrial fibrillation recurrence in hypertensive patients // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* – 2006. – Vol. 47. – P. 46–50.
11. Fuster V., Rydén L.E., Cannom D.S. et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: full text: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation) developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society // *Europace.* – 2007. – Vol. 9. – P. 856.
12. Gerds E., Oikarinen L., Palmieri V. et al. Correlates of left atrial size in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy. The Losartan Intervention For Endpoint Reduction in Hypertension (LIFE) study // *Hypertension.* – 2002. – Vol. 39. – P. 739–743.

13. Gerds E., Wachtell K., Omvik P. et al. Left atrial size and risk of major cardiovascular events during antihypertensive treatment. Losartan Intervention for Endpoint Reduction in Hypertension Trial // *Hypertension*.– 2007.– Vol. 49.– P. 311–316.
14. Greenberg B., Quinones M.A., Koilpillai C. et al. Effects of long-term enalapril therapy on cardiac structure and function in patients with left ventricular dysfunction. Results of the SOLVD echocardiography substudy // *Circulation*.– 1995.– Vol. 91.– P. 2573–2581.
15. Hart R.G., Pearce L.A., Rothbart R.M. et al. Stroke with intermittent atrial fibrillation: incidence and predictors during aspirin therapy // *J. Am. Coll. Cardiol.*– 2000.– Vol. 35.– P. 183–187.
16. Healey J.S., Baranchuk A., Crystal E. et al. Prevention of atrial fibrillation with angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers: a meta-analysis // *J. Am. Coll. Cardiol.*– 2005.– Vol. 45.– P. 1832–1839.
17. Hennersdorf M.G., Schueller P.O., Steiner S., Strauer B.E. Prevalence of paroxysmal atrial fibrillation depending on the regression of left ventricular hypertrophy in arterial hypertension // *Hypertens Res.*– 200730.– P. 535–540.
18. Ibsen H., Wachtell K., Olsen M.H. et al. Does albuminuria predict cardiovascular outcome on treatment with losartan versus atenolol in patients with hypertension and left ventricular hypertrophy? A LIFE substudy // *J. Hypertens.*– 2004.– Vol. 22.– P. 1805–1811.
19. Kannel W.B., Wolf P.A., Benjamin E.J., Levy D. Prevalence, incidence, prognosis, and predisposing conditions for atrial fibrillation: population-based estimates // *Am. J. Cardiol.*– 1998.– Vol. 82.– P. 2–9.
20. Kizer J.R., Bella J.N., Palmieri V. et al. Left atrial diameter as an independent predictor of first clinical cardiovascular events in middle-aged and elderly adults: The Strong Heart Study // *Am. Heart J.*– 2006.– Vol. 151.– P. 412–418.
21. Kizer J.R., Dahlof B., Kjeldsen S.E. et al. Stroke reduction in hypertensive adults with cardiac hypertrophy randomized to losartan versus atenolol. The Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study // *Hypertension*.– 2005.– Vol. 45.– P. 46–52.
22. Klingbeil A.U., Schneider M., Martus P. et al. A meta-analysis of the effects of treatment on left ventricular mass in essential hypertension // *Am. J. Med.*– 2003.– Vol. 115.– P. 41–46.
23. Kumagai K., Nakashima H., Urata H. et al. Effects of angiotensin II type 1 receptor antagonist on electrical and structural remodeling in atrial fibrillation // *J. Am. Coll. Cardiol.*– 2003.– Vol. 41.– P. 2197–2204.
24. Mancia G., De Backer G., Dominiczak A. et al. 2007 ESH-ESC practice guidelines for the management of arterial hypertension – ESH-ESC task force on the management of arterial hypertension // *J. Hypertens.*– 2007.– Vol. 25.– P. 1751–1762.
25. Miyasaka Y., Barnes M.E., Bailey K.R. et al. Mortality trends in patients diagnosed with first atrial fibrillation. A 21-year community-based study // *J. Am. Coll. Cardiol.*– 2007.– Vol. 49.– P. 986–992.
26. Miyasaka Y., Barnes M.E., Gersh B.J. et al. Secular trends in incidence of atrial fibrillation in Olmstead County, Minnesota, 1980 to 2000, and implications on the projections for future prevalence // *Circulation*.– 2006.– Vol. 114.– P. 119–125.
27. Okin P.M., Devereux R.B., Jern S. et al. Regression of electrocardiographic left ventricular hypertrophy by losartan versus atenolol: The Losartan Intervention for Endpoint reduction in Hypertension (LIFE) Study // *Circulation*.– 2003.– Vol. 108.– P. 684–690.
28. Okin P.M., Wachtell K., Devereux R.B. et al. Regression of electrocardiographic left ventricular hypertrophy and decreased incidence of new-onset atrial fibrillation in patients with hypertension // *JAMA*.– 2006.– Vol. 296.– P. 1242–1248.
29. Rosamond W., Flegal K., Furie K. et al. Heart disease and stroke statistics – 2008 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee // *Circulation*.– 2008.– Vol. 117.– P. e25–e146.
30. Schmieder R.E., Kjeldsen S.E., Julius S. et al.; VALUE Trial Group. Reduced incidence of new-onset atrial fibrillation with angiotensin II receptor blockade: the VALUE trial // *J. Hypertens.*– 2008.– Vol. 26.– P. 403–411.
31. Thom T., Haase N., Rosamond W. et al. Heart disease and stroke statistics—2006 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee // *Circulation*.– 2006.– Vol. 113.– P. e85–e151.
32. Tsai C.T., Lai L.P., Lin J.L. et al. Renin-angiotensin system gene polymorphisms and atrial fibrillation // *Circulation*.– 2004.– Vol. 109.– P. 1640–1646.
33. Verdecchia P., Reboldi G., Gattobigio R. et al. Atrial fibrillation in hypertension: predictors and outcome // *Hypertension*.– 2003.– Vol. 41.– P. 218–223.
34. Wachtell K., Chinali M., Olsen M.H. et al. Better preservation of left atrial systolic force by losartan may contribute to lower incidence of new-onset atrial fibrillation: the LIFE study // *Circulation*.– 2006.– Vol. 114.– P. 791.
35. Wachtell K., Devereux R.B., Lyle P.A. Use of beta-blockers, angiotensin-converting enzyme inhibitors, and angiotensin receptor blockers to prevent atrial fibrillation // *Curr. Cardiol. Rep.*– 2006.– Vol. 8.– P. 356–364.
36. Wachtell K., Hornestam B., Lehto M. 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.*– 2005.– Vol. 45.– P. 705–711.
37. 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.– P. 712–719.
38. Wolf P.A., Abbott R.D., Kannel W.B. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham study // *Stroke*.– 1991.– Vol. 22.– P. 983–988.
39. Wu E.Q., Birnbaum H.G., Mareva M. et al. Economic burden and co-morbidities of atrial fibrillation in a privately insured population // *Curr. Med. Res. Opin.*– 2005.– Vol. 21.– P. 1693–1699.
40. Yusuf S., Teo K.K., Pogue J. et al. ONTARGET Investigators. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events // *N. Engl. J. Med.*– 2008.– Vol. 358.– P. 1547–1559.
41. Zacks E., Wachtell K., Gerds E. et al. Association of albuminuria with new-onset atrial fibrillation in treated hypertensive patients: the LIFE study // *Circulation*.– 2007.– Vol. 116 (Suppl. II).– P. 800.
42. Zacks E., Wachtell K., Gerds E. et al. Association of uric acid level with new-onset atrial fibrillation in treated hypertensive patients. The LIFE study // *Circulation*.– 2005.– Vol. 112 (Suppl. II).– P. 459.

## Левое предсердие, фибрилляция предсердий и риск инсульта у пациентов с артериальной гипертензией и гипертрофией левого желудочка

К. Wachtell<sup>1</sup>, R.B. Devereux<sup>2</sup>, P.A. Lyle<sup>3</sup>, P.M. Okin<sup>2</sup>, E. Gerds<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Heart Center, Rigshospitalet, Копенгаген, Дания

<sup>2</sup> Weill Cornell Medical College, Нью-Йорк, США

<sup>3</sup> Merck Research Laboratories, Северный Уэльс, США

<sup>4</sup> Institute of Medicine, University of Bergen and Department of Heart Disease, Haukeland University Hospital, Берген, Норвегия

Исследование LIFE (Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension) предоставило исчерпывающие данные о благоприятных и провоцирующих факторах, последствиях и профилактике фибрилляции предсердий (ФП) у пациентов с артериальной гипертензией и гипертрофией левого желудочка (ЛЖ). Рандомизированная терапия лозартаном продемонстрировала лучшую эффективность, чем терапия ателололом, в уменьшении случаев впервые выявленной ФП и осложнений, особенно инсульта, связанного с впервые выявленной или предшествующей ФП. Потенциальные механизмы профилактики ФП путем блокады рецепторов ангиотензина, по результатам исследования LIFE, включают значительное уменьшение размера левого предсердия и уменьшение гипертрофии ЛЖ. Дифференциальные эффекты антигипертензивной терапии на левое предсердие и ЛЖ могут помочь предотвратить ФП и снизить риск развития инсульта, связанного с гипертензивной кардиомиопатией.

**Ключевые слова:** фибрилляция предсердий, функция левого предсердия, размер левого предсердия.

## The left atrium, atrial fibrillation, and the risk of stroke in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy

К. Wachtell<sup>1</sup>, R.B. Devereux<sup>2</sup>, P.A. Lyle<sup>3</sup>, P.M. Okin<sup>2</sup>, E. Gerds<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Heart Center, Rigshospitalet, Copenhagen, Denmark

<sup>2</sup> Weill Cornell Medical College, New York, USA

<sup>3</sup> Merck Research Laboratories, North Wales, USA

<sup>4</sup> Institute of Medicine, University of Bergen and Department of Heart Disease, Haukeland University Hospital, Bergen, Norway

The Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension (LIFE) study provided extensive data on predisposing factors, consequences, and prevention of atrial fibrillation (AF) in patients with hypertension and left ventricular (LV) hypertrophy. Randomized losartan-based treatment was superior to atenolol-based treatment for reducing new-onset AF and complications, especially stroke, associated with new-onset or pre-existing AF. Potential mechanisms of AF prevention by angiotensin receptor blockade supported by LIFE results include greater reduction in left atrial size and LV hypertrophy. Differential effects of antihypertensive treatment on the left atrium and left ventricle may help prevent AF and reduce risk of stroke associated with hypertensive heart disease.

**Key words:** atrial fibrillation, function of left atrium, left atrium size.