Přehledový článek | Review article

Arteriální hypertenze a fibrilace síní: výběr antihypertenzní léčby

(Arterial hypertension and atrial fibrillation: selecting antihypertensive therapy)

Jiří Widimský jr.

Centrum pro hypertenzi, III. interní klinika, 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Všeobecná fakultní nemocnice, Praha, Česká republika

INFORMACE O ČLÁNKU

Historie článku:

Došel do redakce: 10. 8. 2012

Přijat: 15. 8. 2012

Publikován online: 17. 8. 2012

Klíčová slova:

Antihypertenzní léčba

Fibrilace síní

Hypertenze

SOUHRN

Arteriální hypertenze je nejčastějším onemocněním kardiovaskulárního systému. Fibrilace síní se vyskytuje u hypertenze s přibývajícím věkem poměrně často. Ačkoliv mechanismus vzniku fibrilace síní je komplexní, je hypertenze považována za jeden z hlavních patogenetických faktorů vzniku této arytmie. Hypertenze je nejvýznamnějším rizikovým faktorem vzniku cévních mozkových příhod a v přítomnosti fibrilace síní se toto riziko dále výrazně zvyšuje. Hypertenze je rovněž významným faktorem pro stratifikaci rizika tromboembolických příhod u fibrilace síní. Antihypertenzní léčba snižuje nejen riziko cévních mozkových příhod, ale i fibrilace síní.

Na základě současné evidence (převážně retrospektivní data) se jeví některé třídy antihypertenziv účinnější v prevenci nově vzniklé fibrilace síní. V tomto textu je diskutován výběr antihypertenzní strategie u pacientů s hypertenzí a fibrilací síní. Neoddělitelnou součástí léčby fibrilace síní u hypertenze je antikoagulační a antiarytmická strategie.

© 2012, ČKS. Published by Elsevier Urban and Partner Sp. z o.o. All rights reserved.

Úvod

Arteriální hypertenze je nejčastějším kardiovaskulárním onemocněním s vysokou prevalencí v dospělé populaci v průmyslově vyspělých zemích (20–50 %) [1–3]. Spolu s kouřením, diabetem, dyslipidemií a obezitou (zejména abdominální) je i jedním z nejzávažnějších rizikových faktorů cévních mozkových příhod (CMP), ischemické choroby srdeční (ICHS) a ischemické choroby tepen dolních končetin (ICHDK). Metaanalýzy populačních studií ukázaly jednoznačnou závislost cerebrovaskulární a kardiovaskulární morbidity a mortality na výši krevního tlaku (TK). Fibrilace síní je nejčastější arytmií, jejíž výskyt prudce stoupá s věkem a pohybuje se dle různých odhadů ko-

lem 1–2 % obecné populace. Je zajímavé, že prevalence hypertenze ve studiích věnovaných fibrilaci síní se udává mezi 50–90 % [4]! Hypertenze tvoří jeden z nejdůležitějších rizikových faktorů při výpočtu ročního rizika vzniku cévních mozkových příhod (skóre CHA₂DS₂-VASc). Hypertrofie LK a dilatace levé síně jsou nezávislými rizikovými faktory vzniku fibrilace síní.

Kvůli velmi častému výskytu hypertenze a fibrilace síní u hypertoniků se Pracovní skupina hypertenze, arytmie a trombóza Evropské společnosti pro hypertenzi (ESH) rozhodla vydat stanovisko shrnující současné názory na diagnostické, preventivní a terapeutické přístupy u hypertenze spojené s fibrilací síní [4]. V tomto stručném textu diskutujeme výběr antihypertenziv u pacientů s fibrilací síní, přičemž vycházíme převážně z dokumentu ESH [4].

Adresa: Prof. MUDr. Jiří Widimský jr., CSc., Centrum pro hypertenzi, III. interní klinika, 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Všeobecná fakultní nemocnice, U Nemocnice 2, 128 08 Praha 2, e-mail: jwidi@lf1.cuni.cz

DOI: 10.1016/j.crvasa.2012.08.004

Tabulka 1 – Léčba hypertenze u fibrilace síní dle ESH [4]

1. Hlavním cílem u hypertoniků s fibrilací síní je snížení krevního tlaku *per se*.
2. Blokátory systému renin-angiotensin-aldosteron snižují riziko nově vzniklé fibrilace síní. Tento účinek byl ale pozorován hlavně u vysoce rizikových pacientů, zejména s dysfunkcí levé komory, hypertrofií levé komory a po infarktu myokardu. Většina pozitivních výsledků pochází z *posthoc* analýz.
3. Beta-blokátory jsou účinné při kontrole srdeční frekvence a snad i při udržování sinusového rytmu. Není dostatek důkazů ohledně jejich podávání v prevenci nově vzniklé fibrilace síní.
4. U ostatních tříd antihypertenziv nemáme dostatek údajů.

Fibrilace síní a antihypertenzní léčba

Dosažení normálních hodnot krevního tlaku u hypertoniků s fibrilací síní je velmi důležité s ohledem na vysoké riziko KV příhod, zejména CMP u této populace. Správná kontrola TK je navíc důležitá u nemocných s fibrilací síní i kvůli časté současné chronické antikoagulační léčbě s ohledem na potenciální snížení rizika intracerebrálního a extracerebrálního krvácení při snížení krevního tlaku.

Antihypertenziva snižují riziko fibrilace síní převážně vlastním snížením krevního tlaku. Přesto mohou existovat v rámci jednotlivých tříd antihypertenziv i jiné mechanismy, jako je ovlivnění hypertrofie LK či remodelace levé síně, ovlivnění sympatické nervové aktivity apod.

Existuje bohužel velmi málo evidence z prospektivních klinických studií, a proto jsme při výběru antihypertenzní léčby odkázáni převážně na sekundární analýzy velkých randomizovaných projektů a několik metaanalýz. Nejvíce dat máme u blokátorů systému renin-angiotensin (viz dále).

Tabulka 1 uvádí hlavní doporučení Evropské společnosti pro hypertenzi u hypertoniků s fibrilací síní.

Inhibitory systému renin-angiotensin (inhibitory enzymu konvertujícího angiotensin a antagonisté angiotensinových receptorů AT₁)

Výsledky metaanalýz

Hodnocení dopadu léčby inhibitory systému renin-angiotensin se týkala celá řada metaanalýz. Zde uvádíme jen ty nejrozsáhlejší. Hlavní komplikací interpretace všech studií zahrnutých do metaanalýz je skutečnost, že drtivá většina citovaných projektů nebyla primárně koncipována k posouzení ovlivnění rizika fibrilace síní různými modalitami kardiovaskulární farmakoterapie.

V metaanalýze 11 randomizovaných kontrolovaných klinických studií, kterou provedli Healy a spol. [5], autoři zjistili, že inhibitory systému renin-angiotensin (RAS) významně snižují relativní riziko (RR) nově vzniklé fibrilace síní o 28 % (15–40 %), ale tento přínos se týkal pouze pacientů se systolickou dysfunkcí nebo hypertrofií levé komory (HLK). V jiné metaanalýze [6] bylo podávání inhibitorů enzymu konvertujícího angiotensin (ACEI) nebo antago-

nistů angiotensinu II (sartany, ARB) spojeno s průměrným 49 % (35–72 %) relativním snížením rizika nově vzniklé fibrilace síní, s 53 % (24–92 %) snížením výskytu selhání elektrické kardioverze fibrilace síní a s 61 % (20–75 %) snížením výskytu recidivy fibrilace síní po elektrické kardioverzi. V další metaanalýze Schneidera a spol. [7] snížila blokáda RAS riziko fibrilace síní o 32 % (0,22–0,43, $p < 0,00001$), přičemž účinek ACEI a ARB byl podobný. V primární prevenci byla blokáda RAS nejúčinnější u pacientů s HLK a/nebo se srdečním selháním. V sekundární prevenci snížila blokáda RAS šanci recidivy fibrilace síní po kardioverzi o 45 % (0,34–0,89, $p < 0,01$) a při farmakoterapii o 63 % (0,27–0,49, $p < 0,00001$).

Výsledky jednotlivých studií

Ve studii VALUE (the Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation) bylo podávání valsartanu (v porovnání s amlodipinem) spojeno se 16 % snížením ($p < 0,0455$) incidence alespoň jednoho doloženého výskytu nově vzniklé fibrilace síní a snížilo incidence přetrvávající fibrilace síní o 32 % ($p < 0,0046$) [8]. Podobný přínos sartanů při snížení incidence nově vzniklé fibrilace síní byl doložen také v předem specifikované analýze údajů ze studie LIFE (the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension), ve které byla incidence nově vzniklé fibrilace síní porovnávána mezi pacienty léčenými losartanem a beta-blokátorem atenolem [9]. Ve studii ONTARGET (the ONGoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) [10] měla nově vzniklá fibrilace síní jen mírně nižší výskyt při léčbě sartany (telmisartan) než při léčbě ACEI (ramipril), což znamená, že mezi těmito dvěma typy blokády RAS není v tomto smyslu rozdíl.

Ve studiích TRANSCEND (Telmisartan Randomised Assessment Study in ACE-Intolerant Subjects with Cardiovascular Disease), PROFESS (Prevention Regimen For Effectively avoiding Second Strokes) a HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation) nebyly pozorovány žádné významné rozdíly v ovlivnění rizika fibrilace síní mezi podávanými inhibitory systému renin-angiotensin a placebem [11,12].

Nedávno byly publikovány výsledky dvojité zaslepené a placebem kontrolované studie – Candesartan in the Prevention of Relapsing Atrial Fibrillation (CAPRAF), které neprokázaly přínos léčby candesartanem pro zachování sinusového rytmu po kardioverzi u pacientů, kteří neuzívali antiarytmika [13]. K podobným závěrům dospěla i největší studie sekundární prevence Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Insufficienza cardiaca atrial fibrillation (GISSI-AF) u 1 442 pacientů s kardiovaskulárními rizikovými faktory (převážně hypertenzí, v 85 %) a paroxysmální nebo perzistující fibrilací síní po nedávné kardioverzi [14]. Po jednom roce sledování nebyl pozorován žádný účinek valsartanu přidaného k optimální farmakoterapii (včetně antiarytmik) na primární cílový ukazatel, kterým byla doba do první recidivy fibrilace síní. Nebyly rovněž pozorovány žádné rozdíly v počtu pacientů s více než jednou recidivou fibrilace síní (26,9 % vs. 27,9 %) v porovnání s placebem [14].

I když jsou výsledky jednotlivých studií a metaanalýz týkající se účinku blokátorů RAS na prevenci fibrilace síní u hypertenze rozporné, současná doporučení ESH přece jen upřednostňují tyto třídy antihypertenziv pro dlouho-

dobé podávání v této indikaci. Zdá se, že účinek blokátorů RAS je nejvýraznější u osob s vysokým KV rizikem. Například ve studii TRACE (the TRAndolapril Cardiac Evaluation) vedlo dlouhodobé podávání trandolaprilu u osob se srdečním selháním k 55% snížení rizika vzniku fibrilace síní oproti placebu [15].

Příznivé účinky blokátorů RAS na snížení rizika fibrilace síní mohou být částečně vysvětleny prevencí remodelace síně a regresí hypertrofie levé komory srdeční [9,16].

Beta-blokátory

Beta-blokátory jsou účinné při kontrole srdeční frekvence. U nemocných se srdečním selháním vede podávání BB k udržení sinusového rytmu [17].

Ve studii LIFE byla léčba, jejímž základem byl blokátor receptorů AT₁ pro angiotensin II (losartan), účinnější než léčba beta-blokátorem (atenolol) při snižování rizika nově vzniklé fibrilace síní nebo její recidivy. Je ovšem obtížné z těchto výsledků studií porovnávajících dva nebo více režimů aktivní antihypertenzní léčby vyvodit závěry, protože není jisté, zda pozorované účinky znamenají nepříznivý vliv jednoho režimu nebo příznivý vliv druhého režimu. Ve studii United Kingdom-based General Practice Research Database obsahující záznamy o přibližně pěti milionech pacientů bylo zjištěno, že při snížení rizika fibrilace síní byly ACEI, blokátory AT₁ pro angiotensin II a beta-blokátory účinnější než blokátory Ca kanálů [18]. Možnými mechanismy účinku beta-blokátorů z hlediska tohoto působení může být prevence nežádoucí remodelace a ischemie či snížení tonu sympatiků.

Blokátory kalciových kanálů

Blokátory kalciových kanálů (BKK) jsou heterogenní skupinou léků s antihypertenzními vlastnostmi. Non-dihydropyridiny jako diltiazem a zejména verapamil vedou ke zpomalení odpovědi komor při fibrilaci síní. Verapamil může tak být účinný při kontrole srdeční frekvence u fibrilace síní. Verapamil s propafenonem může významně snižovat výskyt recidiv fibrilace síní oproti samotnému propafenonu, jak prokázali De Simone a spol. [19]. V jiné studii u nemocných s permanentní fibrilací síní po elektrické kardioverzi nevedlo podávání verapamilu bez další antiarytmické léčby k přesvědčivému benefitu [20]. Naproti tomu dlouhodobé podávání verapamilu u nemocných s recidivujícími paroxysmy fibrilace síní vedlo k významnému snížení epizod této arytmie [21]. Výhodou verapamilu u hypertenze a fibrilace síní může být v kontrastu s dihydropyridinovými BKK i potenciální inhibiční efekt na sympatickou nervovou aktivitu [22].

Dihydropyridinové BKK (amlodipin) naproti tomu byly ve studii VALUE méně účinné v prevenci fibrilace síní než valsartan [8]. Zdá se tak, že dihydropyridinové BKK jsou oproti verapamilu méně účinné v prevenci fibrilace síní.

Retrospektivní data nerozlišující mezi dihydropyridinovými BKK a verapamilem z národní integrované databáze lékařské péče a služeb lékáren ve Spojených státech ukázala nižší incidenci nově vzniklé fibrilace síní pacientů léčených ACEI oproti BKK [23].

Diuretika

Účinek diuretik v prevenci fibrilace síní u hypertenze dosud nebyl podrobně analyzován. Vzhledem k riziku hypokalemie se doporučuje zvýšená opatrnost při chronické antihypertenzní léčbě diuretiky nešetřícími K⁺, jako jsou thiazidy, chlorthalidon a indapamid [4], s monitorováním plazmatických koncentrací draslíku.

Antagonisté aldosteronu

Pacienti s primárním hyperaldosteronismem (PH) mají 12krát zvýšené riziko rozvoje fibrilace síní než pacienti s esenciální hypertenzí [24]. Je proto vhodné pomýšlet na tuto poměrně častou formu sekundární hypertenze v případě výskytu fibrilace síní u středně těžké až těžké hypertenze, zejména v případě kalemie < 4,0 mmol/l. Mechanismus zvýšeného rizika fibrilace síní u nemocných s PA je pravděpodobně komplexní a podílí se na něm více vlivů, jako např. hypokalemie, těžká hypertenze či hypertrofie levé komory srdeční. U pacientů s fibrilací síní se uvádí zvýšená hodnota aldosteronu [4]. Několik studií se spironolactonem a eplerenonem právě probíhá.

Kombinační léčba hypertenze

Kombinační léčba hypertenze by se měla používat u nejméně 70 % osob trpících vysokým krevním tlakem. Je proto trochu překvapivé, že v tomto kontextu nejsou k dispozici prakticky žádná data.

Za potenciálně vhodnou u hypertenze a fibrilace síní lze považovat kombinaci inhibitor ACE/blokátor receptorů AT₁ pro angiotensin II + blokátor kalciových kanálů (zejména non-dihydropyridinové/verapamil) nebo kombinaci inhibitor ACE/blokátor receptorů AT₁ pro angiotensin II + beta-blokátor. Určitou námitkou proti dvojkombinaci ACEI/blokátor receptorů AT₁ pro angiotensin II + BB může být menší aditivní antihypertenzní účinek. Potenciálně užitečnou může být u srdečního selhání i kombinace inhibitor ACE/blokátor receptorů AT₁ pro angiotensin II + diuretikum

Závěr

Je nepochybné, že nemocní s arteriální hypertenzí mají zvýšené riziko fibrilace síní.

Farmakologické přístupy k léčbě fibrilace síní u hypertenze by měly obsahovat nejen antihypertenziva, ale i antiarytmika a antikoagulační léky. Zdá se, že mezi jednotlivými hlavními třídami antihypertenziv mohou existovat rozdíly v ovlivnění rizika fibrilace síní. Použití inhibitorů ACE, blokátorů receptorů AT₁ pro angiotensin II a beta-blokátorů se jeví prospěšnější oproti jiným třídám antihypertenziv v prevenci vzniku fibrilace síní, zejména u vysokorizikové populace (ischemická choroba srdeční, stav po infarktu myokardu, chronické srdeční selhání, hypertrofie levé komory srdeční). Z dalších antihypertenziv je verapamil potenciálně vhodnou alternativou. ACEI/blokátory receptorů AT₁ pro angiotensin II a blokátory kal-

ciových kanálů (zejména non-dihydropyridinové/verapamil), ACEI/blokátory receptorů AT₁ pro angiotensin II + BB či eventuálně ACEI/blokátory receptorů AT₁ pro angiotensin II a diuretika by tak mohly být užitečnými modalitami kombinační léčby hypertenze u fibrilace síní.

Literatura

- [1] G. Mancia, G. De Backer, A. Dominiczak, et al., 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC), *Journal of Hypertension* 25 (2007) 1105–1187.
- [2] G. Mancia, S. Laurent, E. Agabiti-Rosei, et al., Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document, *Journal of Hypertension* 27 (11) (2009) 2121–2158.
- [3] J. Widimský jr, R. Cífková, J. Špinar, et al., Doporučení diagnostických a léčebných postupů u arteriální hypertenze – verze 2007. Doporučení České společnosti pro hypertenzi, *Cor et Vasa* 50 (1) (2008) K5–K22.
- [4] A.J. Manolis, E.A. Rosei, A. Coca, et al., Hypertension and atrial fibrillation: diagnostic approach, prevention and treatment. Position paper of the Working Group 'Hypertension Arrhythmias and Thrombosis' of the European Society of Hypertension, *Journal of Hypertension* 30 (2012) 239–252.
- [5] J.S. Healey, A. Baranchuk, E. Crystal, et al., Prevention of atrial fibrillation with angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers: a metaanalysis, *Journal of the American College of Cardiology* 45 (2005) 1832–1839.
- [6] J.S. Kalus, C.I. Coleman, C.M. White, The impact of suppressing the renin-angiotensin system on atrial fibrillation, *Journal of Clinical Pharmacology* 46 (2006) 21–28.
- [7] M.P. Schneider, T.A. Hua, M. Böhm, et al., Prevention of atrial fibrillation by renin-angiotensin system-inhibition a meta-analysis, *Journal of the American College of Cardiology* 55 (2010) 2299–2307.
- [8] R.E. Schmieder, S.E. Kjeldsen, S. Julius, et al., VALUE Trial Group, Reduced incidence of new-onset atrial fibrillation with angiotensin II receptor blockade: the VALUE trial. *Journal of Hypertension* 26 (2008) 403–411.
- [9] E. Gerds, K. Wachtell, P. Omvik, et al., Left atrial size and risk of major cardiovascular events during antihypertensive treatment: losartan intervention for endpoint reduction in hypertension trial, *Hypertension* 49 (2007) 311–316.
- [10] ONTARGET Investigators, S. Yusuf, K.K. Teo, J. Pogue, et al., Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events, *The New England Journal of Medicine* 358 (2008) 1547–1559.
- [11] Telmisartan Randomised Assessment Study in ACE Intolerant Subjects with Cardiovascular Disease (TRANSCEND) Investigators, S. Yusuf, K. Teo, C. Anderson, et al., Effects of the angiotensin-receptor blocker telmisartan on cardiovascular events in high-risk patients intolerant to angiotensin-converting enzyme inhibitors: a randomised controlled trial, *Lancet* 372 (2008) 1174–1183.
- [12] S. Yusuf, H.C. Diener, R.L. Sacco, et al., PROFESS Study Group, Telmisartan to prevent recurrent stroke and cardiovascular events, *The New England Journal of Medicine* 359 (2008) 1225–1237.
- [13] A. Tveit, I. Seljeflot, I. Grundvold, et al., Effect of candesartan and various inflammatory markers on maintenance of sinus rhythm after electrical cardioversion for atrial fibrillation, *American Journal of Cardiology* 99 (2007) 1544–1548.
- [14] Investigators GISSI-AF, M. Disertori, R. Latini, S. Barlera, et al., Valsartan for prevention of recurrent atrial fibrillation, *The New England Journal of Medicine* 360 (2009) 1606–1617.
- [15] O.D. Pedersen, H. Bagger, L. Kober, C. Torp-Pedersen, Trandolapril reduces the incidence of atrial fibrillation after acute myocardial infarction in patients with left ventricular dysfunction, *Circulation* 100 (4) (1999) 376–380.
- [16] P.M. Okin, K. Wachtell, R.B. Devereux, et al., Regression of electrocardiographic left ventricular hypertrophy and decreased incidence of new-onset atrial fibrillation in patients with hypertension, *the Journal of the American Medical Association* 296 (2006) 1242–1248.
- [17] I.A. Nasr, A. Bouzamondo, J.S. Hulot, et al., Prevention of atrial fibrillation onset by beta-blocker treatment in heart failure: a meta-analysis, *European Heart Journal* 28 (2007) 457–462.
- [18] B.A. Schaefer, C. Schneider, S.S. Jick, et al., Risk for incident atrial fibrillation in patients who receive antihypertensive drugs: a nested case-control study, *Annals of Internal Medicine* 152 (2010) 78–84.
- [19] A. De Simone, G. Stabile, D.F. Vitale, et al., Pretreatment with verapamil in patients with persistent or chronic atrial fibrillation who underwent electrical cardioversion, *Journal of the American College of Cardiology* 34 (1999) 810–814.
- [20] T. Van Noord, I.C. Van Gelder, R.G. Tieleman, et al., VERDICT: the Verapamil versus Digoxin Cardioversion Trial: a randomized study on the role of calcium lowering for maintenance of sinus rhythm after cardioversion of persistent atrial fibrillation, *Journal of Cardiovascular Electrophysiology* 12 (2001) 766–769.
- [21] S. Niwano, H. Fukaya, T. Sasaki, et al., Effect of oral L-type calcium channel blocker on repetitive paroxysmal atrial fibrillation: spectral analysis of fibrillation waves in the Holter monitoring, *Europace* 9 (12) (2007) 1209–1215.
- [22] J.D. Lefrandt, J. Heitmann, K. Sevre, et al., The effects of dihydropyridine and phenylalkylamine calcium antagonist classes on autonomic function in hypertension: the VAMPHYRE study, *American Journal of Hypertension* 14 (11 Pt 1) (2001) 1083–1089.
- [23] P.L. L'Allier, A. Ducharme, P.F. Keller, et al., Angiotensin-converting enzyme inhibition in hypertensive patients is associated with a reduction in the occurrence of atrial fibrillation, *Journal of the American College of Cardiology* 44 (2004) 159–164.
- [24] P. Milliez, X. Girerd, P.F. Plouin, et al., Evidence for an increased rate of cardiovascular events in patients with primary aldosteronism, *Journal of the American College of Cardiology* 45 (2005) 1243–1248.