

Hypertenze a fibrilace síní: komplexní problém vyžadující komplexní řešení

doc. MUDr. Robert Holaj, CSc., MBA

Centrum pro hypertenzi, III. interní klinika – klinika endokrinologie a metabolismu VFN a 1. LF UK, Praha

Arteriální hypertenze má velký vliv na patogenezi, léčbu a prognózu nemocných s fibrilací síní (FS). Společné důsledky hypertenze, jako je hypertrofie levé komory, poškození ledvin, kardiovaskulární a cerebrovaskulární příhody, jsou významnými rizikovými faktory pro výskyt fibrilace síní a rozvoj jejích komplikací (obrázek 1). Hypertenze je velmi častá u nemocných s FS a nálezy ze studií ukazují významný přínos vysokého krevního tlaku na incidenci FS. Nemocní s hypertenzí mají 1,7krát vyšší riziko vzniku FS než normotenzní jedinci a 1 ze 6 případů FS je přičítán hypertenzi. Vzhledem k vysokému výskytu FS při hypertenzi lze dokonce tvrdit, že FS je dalším projevem poškození cílových orgánů v důsledku hypertenze.

Klíčová slova: arteriální hypertenze, fibrilace síní, nová antikoagulantia, cévní mozková příhoda, warfarin.

Hypertension and atrial fibrillation: a complex problem requiring one comprehensive solution

Hypertension has a major impact on the pathogenesis, management, and prognosis of atrial fibrillation. Common consequences of hypertension, such as left ventricular hypertrophy, kidney dysfunction, cardiovascular, and cerebrovascular disorders, are recognized risk factors for AF occurrence and development of its complications. Hypertension is very common in AF patients, and evidence points toward a significant contribution of high blood pressure to AF incidence. Patients with hypertension have 1.7-fold higher risk of developing AF than normotensive individuals, and 1 in 6 cases of AF has been attributed to hypertension. Given the high incidence of AF in hypertension, one may even argue that AF is yet another manifestation of the hypertensive target organ damage.

Key words: arterial hypertension, atrial fibrillation, new oral anticoagulants, stroke, warfarin.

Úvod

Fibrilace síní (FS) je nejčastější přetrvávající srdeční arytmie s odhadovanou prevalencí 1 % až 2 % u celkové populace a až 15 % u starších 80 let (1). Tyto odhady jsou pravděpodobně výrazně podhodnocené, protože FS může být naprosto asymptomatická. Navíc, vzhledem ke stárnutí populace, v dalších 50 letech se očekává zdvojnásobení výskytu FS, což povede k celosvětové epidemii FS.

FS zdvojnásobuje riziko úmrtí nezávisle na jiných známých prediktorech mortality (2) a představuje hlavní příčinu kardio-embolické cévní mozkové příhody s následným dlouhodobým postižením (1). Zhoršuje také kvalitu života (3) a může způsobit

bit kognitivní dysfunkci a demenci způsobenou asymptomatickými a opakovanými infarkty (4).

Jelikož FS vyžaduje dlouhodobou léčbu, kontroly srdeční frekvence, antikoagulační léčbu a navíc zaujímá třetinu všech hospitalizací pro arytmie, představuje pro společnost obrovskou zátěž (1).

Vzhledem k vysoké prevalenci vysokého krevního tlaku (TK) ve všeobecné populaci se FS ve většině případů vyskytuje u hypertenzních nemocných, ačkoli je mnoho dalších faktorů, jako jsou chlopenní vady, koronární nemoc, srdeční selhání, hypertyreóza, obezita a diabetes, které často spoluplytvářejí podmínky podporující udržování této arytmie. Vzhledem k tomu,

že vysoký TK zahrnuje různorodé hormonální a biochemické změny, je náročné rozlišit jeho roli ve spouštění FS v důsledku těchto faktorů; tedy přidatné mechanismy, na nichž je založeno spojení mezi vznikem FS a vysokým TK, zůstávají nepochopeny (5). Nicméně není pochyb o tom, že lepší identifikace mechanismů a prediktorů FS u nemocných s vysokým TK je klíčem k rozvoji její efektivnější prevence a intervence (obrázek 2).

Incidence fibrilace síní u nemocných s vysokým krevním tlakem

Jedinečné důkazy o tom, že vysoký TK přispívá k manifestaci FS, pocházejí z framingham-

Tab. 1. Rizikové faktory rozvoje fibrilace síní na základě 38letého sledování ve framinghamské studii (modifikováno podle Kannel WB, et al. AJC. 1998; 82: 2N–9N)

Rizikový faktor	Poměr šancí adjustovaný na věk		Poměr šancí adjustovaný na multifaktorové riziko	
	Muži	Ženy	Muži	Ženy
Kouření	1,0	1,4*	1,1	1,4
Diabetes	1,7**	2,1***	1,4*	1,6**
EKG – HLK	3,0***	3,8***	1,4	1,3
Arteriální hypertenze	1,8***	1,7***	1,5**	1,4*
Body mass index	1,03	1,02		
Alkohol	1,01	0,95		

HLK – hypertrofie levé komory; * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$

ské studie z roku 1994 (6). Během 38 let sledování u 2090 mužů a u 2641 žen bylo pozorováno 562 nových případů FS, se zdvojnásobením výskytu FS po 50 letech věku s každou po sobě jdoucí dekádou, což vedlo k téměř 10% nárůstu FS u lidí, kteří dosáhli věku 80 let.

Z nedávno zkoumané dekády framinghamské studie, tj. z let 1998–2007 navzdory časovému omezení působení nejvíce ovlivnitelných rizikových faktorů vzniku FS vyplynulo, že vysoký TK a léčba antihypertenzivy představují největší populační riziko. Po adjustaci na věk jedinými prediktory FS (kromě diabetu a kouření cigaret u žen) zůstaly vysoký TK a EKG kritéria hypertrofie levé komory (HLK). Navíc hypertenzní muži a ženy měli o 80 %, resp. o 70 % vyšší riziko FS než normotenzní jedinci; známky HLK na EKG zvýšily riziko vzniku FS téměř 3 až 4násobně (tabulka 1) (6).

Následně další studie potvrdily úlohu vysokého TK na vzniku FS. Například u 30 424 vysoce rizikových účastníků studie ONTARGET (průměrného věku 66 let), u kterých byl při vstupu

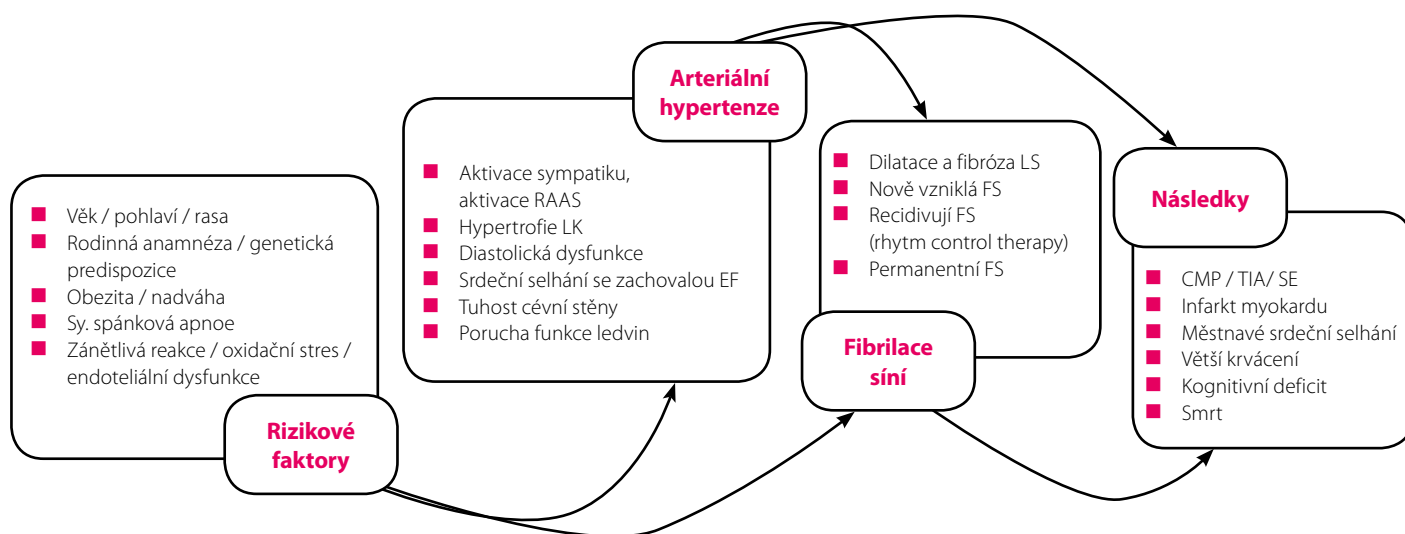
do studie registrován sinusový rytmus, byla nově zjištěna FS u 6,8 % nemocných během necelých 5 let sledování. Jako prediktory FS byly identifikovány vyšší věk, anamnéza vysokého TK, koronární nebo cerebrovaskulární onemocnění, vyšší systolický tlak, vyšší pulzní tlak, HLK, vyšší index tělesné hmotnosti a vyšší sérový kreatinin (7), které zase znamenaly zvýšené riziko městnavého srdečního selhání a úmrtí z kardiovaskulární příčiny. Ve studii PIUMA, která prospektivně zkoumala determinanty FS u 2 482 dosud neléčených hypertenzních nemocných bez chlopenních vad a bez arytmií při vstupu do studie, předpovídala HLK nově vzniklou FS a spolu s rozměrem levé síně také chronickou FS (8). Ve studii LIFE u nemocných s hypertenzí s echokardiograficky stanovenou HLK byl záchyt FS předpovídán vysokým TK, EKG se známkami HLK, vyšším věkem a mužským pohlavím (9). Navíc regrese HLK byla spojena s nižším výskytem FS v porovnání s přetrvávající HLK (10), což potvrzuje příčinnou úlohu vysokého TK indu-

kovaného HLK při spouštění FS. Více nedávných studií ukázalo, že zvýšené riziko FS u nemocných s hypertenzí není omezeno na riziko u hypertenzních nemocných s vysokým kardiovaskulárním rizikem jako ve studii ONTARGET nebo LIFE, ale je spojeno také s těmi, kteří mají svůj TK v horním normálním rozmezí (11, 12). Nález korelace nočního TK při ambulantním monitorování s velikostí levé síně a s plazmatickými hladinami natriuretických peptidů dokonce i u normotenzních jedinců s FS podporují příčinnou souvislost výšky TK a incidence FS (13).

Výše cílového krevního tlaku a riziko fibrilace síní

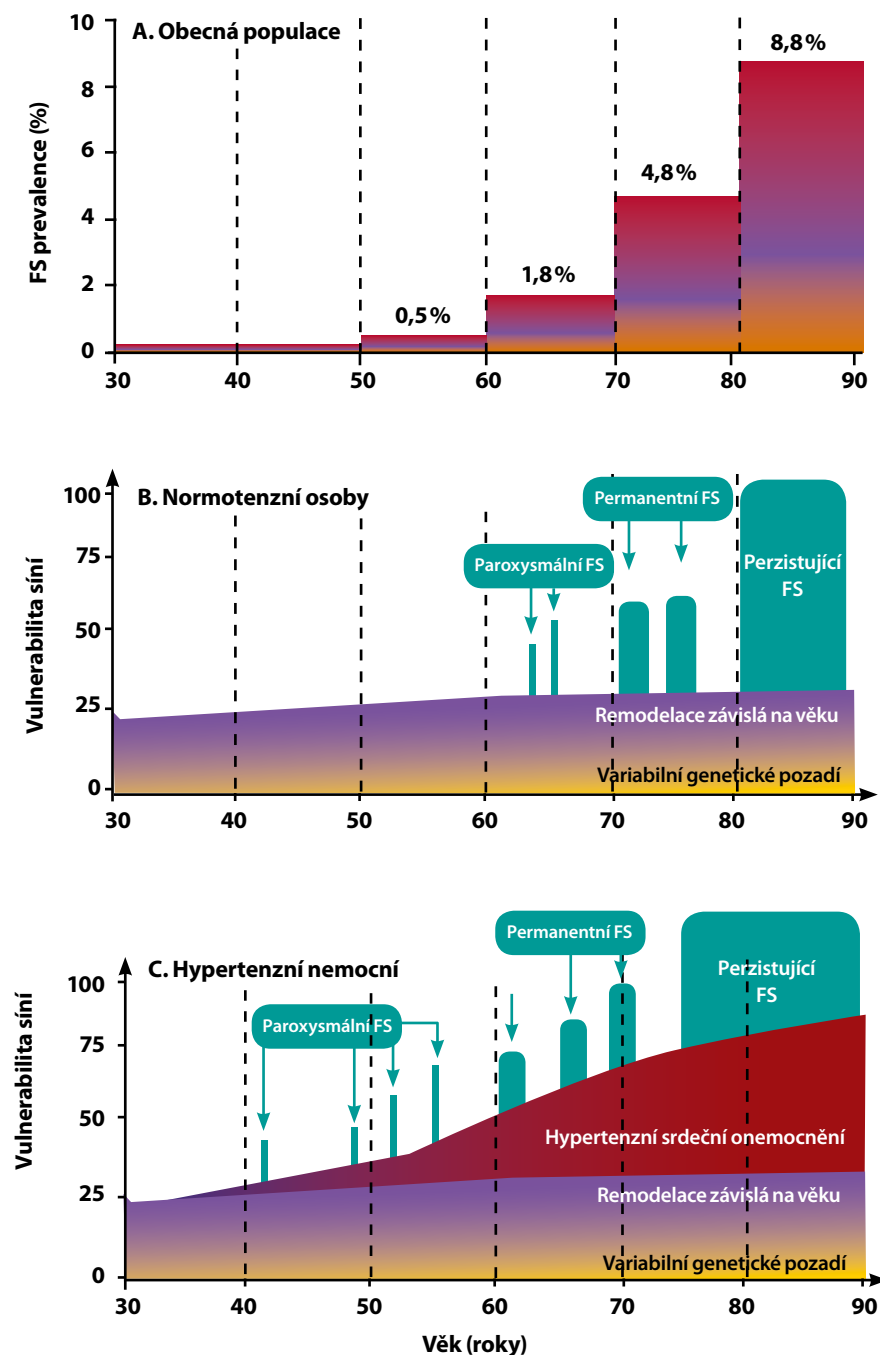
Narůstají důkazy, že už i vysoký normální TK přináší zvýšené riziko vzniku FS. V jedné studii byly hodnoty systolického TK ≥ 140 mmHg i v rozmezí 128 až 138 mmHg spojeny s nově vzniklou FS, nezávisle na dalším kardiovaskulárním onemocnění či na přítomnosti diabetu (12). Ve studii LIFE bylo u nemocných s výchozími hodnotami systolického TK při léčbě ≤ 130 mmHg a mezi 131 až 141 mmHg pozorováno nižší riziko prvozáhytu FS než u nemocných s hodnotou systolického TK ≥ 141 mmHg (14).

Tyto údaje o úzkém vztahu mezi hypertenzí a vznikem FS vedly k začlenění hypertenze jako rizikového faktoru do různých klinických skóre pro posouzení pravděpodobnosti vzniku FS. Hypertenze je také rizikovým faktorem pro recidivu FS a při volbě strategie zaměřené na „rhythm control therapy“ paroxysmální nebo

Obr. 1. Úloha arteriální hypertenze a fibrilace síní v kardiovaskulárním kontinuu (upraveno podle: Dzeshka MS, et al. Hypertension. 2017; 70: 854–861)

CMP – cévní mozková příhoda; EF – ejekční frakce; FS – fibrilace síní; LK – levá komora; LS – levá síň; RAAS – renin-angiotensin-aldosteronový systém; SE – systémová embolie; TIA – tranzitorní ischemická ataka

Obr. 2. Predisponující faktory vzniku fibrilace síní (FS): A. V obecné populaci se prevalence FS zvyšuje s věkem. B. U normotenzních osob je vulnerabilita síní určována především genetickým pozadím a jejich remodelací závislé na věku. Oba faktory přispívají ke spuštění FS, která se nejdříve objevuje jako paroxysmální, potom permanentní a nakonec jako perzistující. C. Remodelace síní vyvolaná vysokým krevním tlakem je nejdůležitější faktor predisponující ke vzniku FS u hypertenzních nemocných vedoucí k dřívějšímu nástupu paroxysmální FS a její přeměně na permanentní FS (upraveno podle Wolf PA, et al. Stroke. 1991; 22: 983–988)



perzistující FS, prodlužuje účinná léčba hypertenze dobu do recidivy FS (15).

Z patofyziologického hlediska mají nižší hodnoty TK za následek nižší napětí stěn LK, a proto může být přísnější kontrola TK přínosná ve smyslu snížení výskytu hypertrofie LK, fibrózy myokardu, diastolické dysfunkce a retrogradně dilatace a strukturální remodelace levé síně. Ty poslední slouží jako podklad pro vznik a perz-

tenci FS, která se uplatňuje více a více jako výsledek vzájemného působení zánětu, oxidačního stresu a aktivace systému renin-angiotenzin-aldosteron roku v ruce se stárnutím (15).

Přísnější kontrola TK zlepšila přežívání nemocných s FS ve studiích s novými antikoagulanty. Prevalence arteriální hypertenze u nemocných v těchto studiích je zachycena na obrázku 3. Ve studii RE-LY nebyl žádný významný rozdíl

v úmrtí z cévních příčin ani v celkové mortalitě mezi nemocnými s hypertenzí nebo bez hypertenze (16). Ve studii ARISTOTLE byla diagnóza hypertenze spojena s nižším rizikem celkové mortality a byl zaznamenán nevýznamný trend směrem k nižší kardiovaskulární mortalitě (17). Ve studii ROCKET AF byl nižší systolický TK při screeningu ve vztahu s vyšší kardiovaskulární mortalitou (18). Celková mortalita vzrůstala se snižujícím se poklesem hodnoty systolického TK při screeningu u nemocných s hodnotou systolického TK < 115 mmHg, zatímco u nemocných se systolickým TK ≥ 115 mmHg nebyl v celkové mortalitě zaznamenán žádný rozdíl. Naopak, vyšší diastolický TK byl spojen s nižší celkovou mortalitou (19).

Takže dostupné údaje z velkých klinických studií nepodporují představu snížení hodnoty TK u nemocných s FS na hodnoty nižší než jsou doporučené cíle. Dále, jak FS, tak hypertenze jsou často doprovázeny ischemickou chorobou srdeční, a nadměrné snížení TK může vyústit v klinicky relevantní koronární nedostatečnost (20). V registru CLARIFY byl systolický TK < 120 mmHg a diastolický TK < 70 mmHg spojen s vyšším rizikem vzniku primárního cílového ukazatele, tedy úmrtí z kardiovaskulárních příčin, infarktu myokardu nebo cévní mozkové příhody (21).

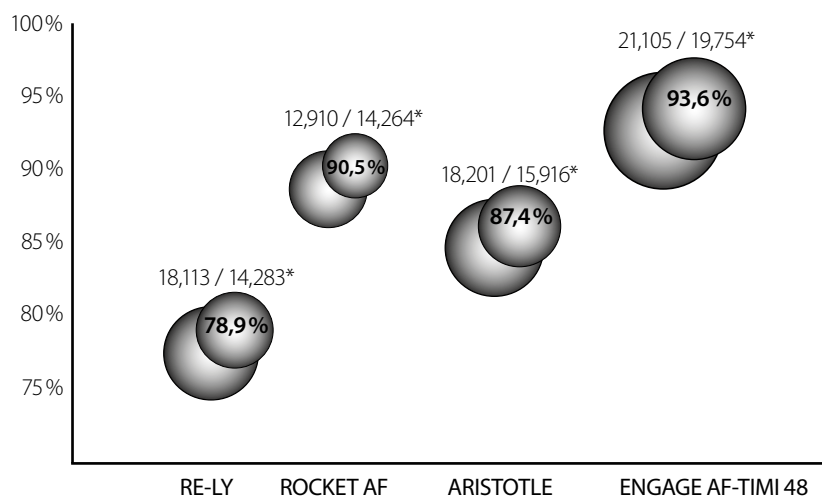
Subklinické poškození cílových orgánů a riziko fibrilace síní

Rozvoj poškození cílových orgánů u nemocných se špatně kontrolovanou hypertenzí způsobuje vyšší riziko vzniku FS. Hypertenze vede nejen k hypertrofii LK, ale i ke zvýšení tuhosti tepen. Zvýšení tlakové pulzatility a rychlosti šíření pulzní vlny dále zvyšují hypertrofii LK, diastolickou dysfunkci a zvýšený plnicí tlak LK a v konečném důsledku dilataci levé síně (LS) (22).

Přítomnost hypertrofie a zvýšená tuhost cévních stěn u hypertenzních nemocných byla spojena s vyšším výskytem FS. Ve studii Cardiovascular Health Study bylo zaznamenáno 50% zvýšení rizika nového výskytu FS u jedinců s elektrokardiografickými příznaky hypertrofie LK a 39% zvýšení rizika u nemocných s hypertrofií LK potvrzenou echokardiografií, nezávisle na jiných rizikových faktorech FS (23).

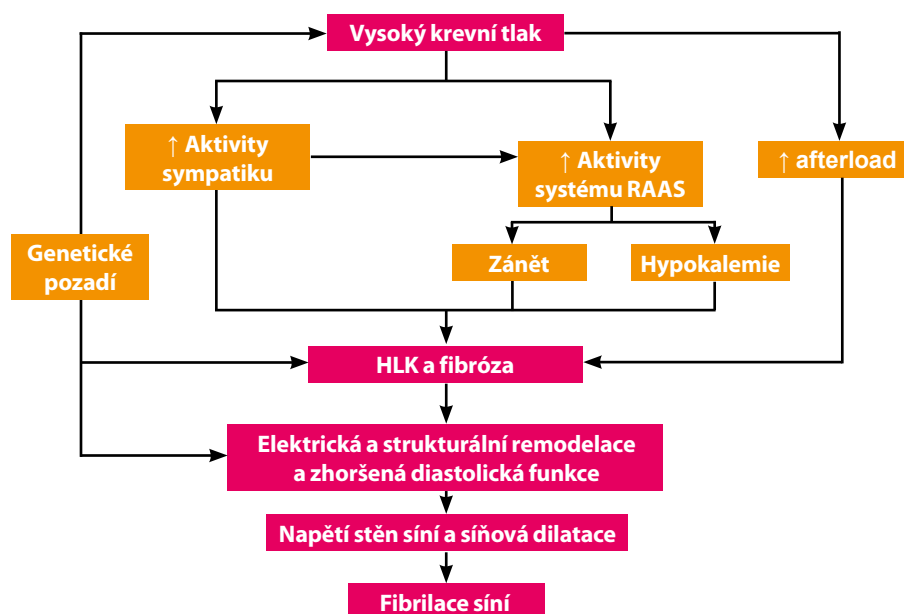
Jakmile se jednou vyskytne u pacienta hypertenze, předurčuje ho to k výskytu FS, a to i v tom případě, když se kontrola TK pozdějilepší. Ve framinghamské studii se po více než

Obr. 3. Prevalence arteriální hypertenze v klinických studiích stadia III s novými antikoagulancii oproti warfarinu na prevenci cévní mozkové příhody u nemocných s fibrilací síní (* celkový počet nemocných/počet nemocných s hypertenzí podle vstupních kritérií) (upraveno podle: Dzeshka MS, et al. Hypertension. 2017; 70: 854–861)



RE-LY – Randomized Evaluation of Long-term anticoagulation therapy; ROCKET AF – Rivaroxaban Once daily oral direct factor Xa inhibition Compared with vitamin K antagonist for prevention of stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation; ARISTOTLE – Apixaban for Reduction In Stroke and Other Thromboembolic Events in atrial fibrillation; ENGAGE AF-TIMI 48 – Effective aNticoagulation with factor Xa next GEneration in Atrial Fibrillation – Thrombolysis In Myocardial Infarction 48

Obr. 4. Mechanismy vysvětlující vznik fibrilace síní (FS) u hypertenzních nemocných. Hypertrofie levé komory indukující elektrickou a strukturální remodelaci nejen komorovou, ale i síňovou je vedoucí spouštěč nástupu FS. Aktivace sympatiku a systému renin-angiotensin aldosteron přispívá k hypertrofii levé komory především prostřednictvím zánětlivých a fibrotizačních změn. Genetické pozadí v důsledku změn iontových kanálů nebo změn buněčných spojení vedoucí k elektrickým a/nebo strukturálním abnormalitám zásadně predisponuje nejen k FS, ale i k hypertenzi (upraveno podle Seccia TM, et al. Int J Cardiol 2016; 206: 71–76)



15 letech sledování účinnější snížení TK antihypertenzní medikací neprojevilo na zřetelném snížení výskytu FS u hypertenzních nemocných (24). Mezi všemi jedinci měli nemocní s výchozí hypertenzí dvojnásobně vyšší riziko vzniku FS, bez ohledu na to, zda se jim během sledo-

vání systolický TK zvýšil nebo snížil. Nebyla zjištěna žádná souvislost mezi diastolickým TK a výskytem FS. Tyto nálezy naznačují, že k prevenci FS související s hypertenzí se zdá být nezbytná rychlá kontrola TK před strukturální remodelací LK.

Vliv antihypertenzní léčby na diastolickou dysfunkci levé komory srdeční a tuhost cévní stěny

Dobrá kontrola TK snižuje progresi tuhosti cévní stěny a přetížení a hypertrofie LK bez ohledu na použitou skupinu antihypertenziv. Hypertrofie LK přispívá k diastolické dysfunkci, dalšímu nezávislému rizikovému faktoru při vzniku FS (25). Diastolická dysfunkce vede k srdečnímu selhání se zachovanou ejekční frakcí, které je běžně pozorováno u FS. Ke zlepšení diastolické funkce je antihypertenzní léčba tedy považována za vhodnou, neboť diastolická dysfunkce se může částečně zvrátit snížením hypertrofie kardiomyocytů, nicméně intersticiální fibróza zůstává nevratným faktorem diastolické dysfunkce s dopadem na plnicí tlaky LS a LK.

Antihypertenzní léčba ve studii ASCOT vedla k regresi hypertrofie LK; nicméně poměr časné rychlosti mitrálního průtoku a časné rychlosti mitrálního prstence (E/e') se neměnil (26). V post-hoc analýze studie ASCOT bylo zvýšení systolického TK o 1 mmHg spojeno s 2% nárůstem výchozí hodnoty NT-pro BNP (N-terminálu natriuretického peptidu pro-B typu) a tento nežádoucí kardiovaskulární ukazatel předpovídal s použitím metody síťové reklasifikace zvýšení kardiovaskulárního rizika o 22 % (27). Navíc, biomarkery, jako jsou natriuretické peptidy, umožňují identifikaci stavů souvisejících s přetížením objemu LK včetně těch, které se týkají hypertenze (např. hypertrofie, diastolická dysfunkce a srdeční selhání se zachovanou ejekční frakcí).

Z tohoto pohledu lze očekávat, že časnější a možná agresivnější kontrola TK bude lépe tolerována mladšími nemocnými, což je zásadní pro zabránění strukturální remodelace a tvorbě substrátů pro vývoj FS.

S kardiovaskulární remodelací úzce souvisí aktivace systému renin-angiotenzin (RAS) jak v případě hypertenze, tak v případě FS. Tyto nežádoucí účinky jsou zprostředkovány oxidativním stresem, zánětem, tkáňovou hypoxií, endoteliální dysfunkcí a uplatňují se při vzniku srdeční hypertrofie a fibrózy (obrázek 4) (28). Teoreticky inhibice RAS (např. ACE inhibitory nebo AT-1 blokátory) může být přínosná v prevenci a léčbě FS (tzv. „upstream therapy“), a to zejména u nemocných s hypertenzí. Data na podporu této skutečnosti však pocházejí převážně z post hoc analýz a neposkytují konzistentní důkazy o prevenci FS při

použití takových léčebných strategií. Současná doporučení proto uvádějí pouze inhibitory RAS u nemocných s hypertrofií a dysfunkcí LK.

Poměr rizika cévní mozkové příhody a rizika krvácení u hypertenze a fibrilace síní

Hypertenze je nezávislým rizikovým faktorem pro cévní mozkovou příhodu, která zvyšuje její riziko více než 3x (29). V systematickém přehledu o riziku cévní mozkové příhody u skupiny nemocných s FS zdvojnásobovala anamnéza hypertenze riziko cévní mozkové příhody. Ve skutečnosti byla hypertenze nejsilnějším rizikovým faktorem pro recidivující cévní mozkovou příhodu. Nedávné rozsáhlé observační studie, jako je například švédská kohortová analýza u 182 678 jedinců, potvrdila významnou nezávislou roli hypertenze v prognóze nemocných s FS (30). Závěry jsou v souladu s údaji z kohorty z klinických studií, jako je studie SPORTIF, která vykazuje zvýšené počty cévních mozkových příhod u nemocných s hodnotou systolického TK > 140 mmHg (31).

V nedávné metaanalýze nemocných s hypertenzí snížila antihypertenze riziko recidivy cévní mozkové příhody o 27 %, invalidity nebo úmrtí na cévní mozkovou příhodu o 29 % a riziko kardiovaskulárního úmrtí o 15 % (32). Když byla aplikována meta-regrese, snížení systolického TK významně souviselo s nižším rizikem recidivy cévní mozkové příhody, infarktu myokardu a úmrtí z jakékoliv či kardiovaskulární příčiny. Ačkoli lépe kontrolovaný TK snižuje riziko cévní mozkové příhody, může prodloužené období předchozí nekontrolované hypertenze vést k závažným změnám mozkových cév, což může v případě nadměrného snížení TK zvýšit riziko cévní mozkové příhody. Je třeba poznamenat, že specifické údaje týkající se nemocných s hypertenzí i FS chybí.

Vysoký TK u nemocných s FS také předurčuje ke krvácení, zejména k intrakraniálnímu. Ve studii BAT u 4 009 nemocných s kardiovaskulárním nebo cerebrovaskulárním onemocněním jak vysoký systolický TK, tak diastolický TK souvisel s vyšším výskytem intrakraniálního krvácení (33). Ve studii byla mezní hodnota TK pro predikci intrakraniálního krvácení $\geq 130/81$ mmHg, což je hodnota považovaná za normální. Hypertenze nemocní mají také více krvácivých komplikací po perkutánní koronární intervenci. Dokonce i u nemocných s hypertenzí bez FS nebo bez antitrombotické terapie, například u nemocných, kteří přežili in-

trakraniální krvácení z jakékoliv příčiny, byla nedostatečná kontrola TK významně spojena s asi čtyřnásobně vyšším rizikem recidivy krvácení.

Důležité údaje o úloze hypertenze u FS byly poskytnuty nedávnými klinickými studiemi s novými antikoagulanty. Ve studii RE-LY (dabigatran versus warfarin) bylo pozorováno více závažných krvácení (ale ne intrakraniálního krvácení) u hypertenzních nemocných (3,39 % oproti 2,76 % u nemocných bez hypertenze). Nebyl pozorován žádný vliv délky trvání hypertenze na výskyt cévních mozkových příhod a systémové embolie, což by mohlo být vysvětleno vyšším zastoupením nemocných s lehkou hypertenzí a vysoce kvalitní kontrolou TK během sledovaného období (16). Když byl TK analyzován jako kontinuální proměnná, pak každé zvýšení systolického a středního TK o 10 mmHg bylo spojeno s vyšším rizikem cévní mozkové příhody (16). Podobně ve studii ROCKET AF (rivaroxaban versus warfarin) se riziko cévní mozkové příhody nebo systémové embolie zvýšilo o 7 % u každého zvýšení systolického TK o 10 mmHg při screeningu (18). Studie ARISTOTLE (apixaban versus warfarin) také potvrdila důležitost správné kontroly TK u nemocných s FS. Zvýšená hodnota TK v průběhu klinické studie zvýšila riziko cévní mozkové příhody a systémové embolie, hemoragické cévní mozkové příhody a ischemické cévní mozkové příhody (17).

Přes jasnou souvislost mezi hypertenzí a zvyšujícím se rizikem cévní mozkové příhody a krvácení u nemocných s FS nebyly zatím realizovány žádné randomizované studie speciálně navržené pro stanovení optimálních cílových hodnot TK a léčebných strategií u nemocných s hypertenzí s FS.

Aldosteron, antagonisté mineralokortikoidních receptorů, hypertenze a fibrilace síní

Aktivace RAS má za následek zvýšenou syntézu aldosteronu, což je již zavedený léčebný cíl pro léčbu hypertenze a slibný cíl pro léčbu srdečního selhání se zachovanou ejekční frakcí a léčbu FS. Nežádoucí účinky aldosteronu jsou obzvláště patrné u primárního hyperaldosteronismu, ale vysoké normální hladiny, které trvají dlouhou dobu, podporují fibrózu myokardu a tuhost cévní stěny (28).

V obecné populaci jsou zvýšené hladiny aldosteronu v plazmě spojené s hypertenzí, s výskytem FS, s obezitou, s koncentrickou hypertro-

fií LK a s diastolickou dysfunkcí (34, 35). Přestože aldosteron podporuje remodelaci myokardu, predisponující ke vzniku FS, přetrvávající FS dále zvyšuje hladiny aldosteronu. Srdeční exprese mineralokortikoidních receptorů je u FS zvýšena a jejich hustota koreluje s trváním FS a hladinami aldosteronu (36).

Množící se důkazy podporují širší začlenění antagonistů mineralokortikoidních receptorů na řízení hypertenze. V randomizované studii PATHWAY2 vedlo přidání spironolaktону k inhibitoru ACE nebo AT-1 blokátoru, blokátoru kalciového kanálu a tiazidovému diuretikum k významně většímu snížení systolického TK ve srovnání s přidáním bisoprololu, doxazosinu nebo placeba. Hodnoty systolického TK měřené v domácím prostředí či v ordinaci lékaře byly sníženy průměrně o 12,8, respektive o 20,7 mmHg (37).

Několik studií zkoumalo účinnost spironolaktону u srdečního selhání se zachovanou ejekční frakcí. Léčba spironolaktonem významně zlepšila diastolickou funkci ve studii Aldo-DHF, přestože se to neprojevilo významnými změnami v toleranci zátěže nebo v kvalitě života (38). Ve studii TOPCAT nebyl u celkové populace zaznamenán žádný významný efekt spironolaktону na primární ukazatel složený z kardiovaskulární mortality, resuscitované srdeční zástavy nebo z hospitalizace pro srdeční selhání. Nicméně byly zaznamenány významné regionální rozdíly ve výsledcích studie, kdy významného snížení primárního ukazatele bylo dosaženo u amerických nemocných (39). Souhrnně nejsou názory na použití spironolaktону při srdečním selhání se zachovanou ejekční frakcí jednoznačné. Je třeba poznamenat, že studie Aldo-DHF a TOPCAT obsahovaly většinou nemocné s hypertenzí s relativně malým počtem nemocných s FS.

Jaké jsou důsledky léčby antagonisty mineralokortikoidních receptorů u FS? Aldosteron podporuje fibrózu síní a komor a remodelaci LK, což vede ke zvýšení plicního tlaku LK, dilataci síní a její další fibróze. Tento začarovaný kruh má za následek perzistenci FS a rozvoj srdečního selhání se zachovanou ejekční frakcí. V metaanalýze 5 randomizovaných kontrolovaných studií a 9 observačních kohort zahrnujících 5332 nemocných byl užíváním antagonistů mineralokortikoidních receptorů snížen výskyt FS: 8,5 % oproti 18,6 % při užívání placeba, což bylo způsobeno snížením jak nových, tak rekurentních paroxysmů FS (40). Schopnost antagonisty mineralokortikoidních re-

ceptorů spironolaktonu na zlepšení tolerance zá-
těže, kvality života a diastolické dysfunkce speci-
ficky u nemocných s FS je testována v probíhající
randomizované kontrolované studii IMPRESS-FS.
Do studie bylo randomizováno 250 nemocných
s permanentní FS a zároveň se zachovanou ejekč-
ní frakcí, kteří budou dostávat spironolaktonebo
placebo po dobu 2 let (41).

Závěry

Epidemiologická data spojují arteriální
hypertenzi se vznikem FS a zvýšený TK je

častý u nemocných s FS. Kromě epidemio-
logických podobností má hypertenze a FS
mnoho společných patogenetických me-
chanismů. Hypertenze je ovlivnitelný rizikový
faktor, a proto přináší potenciál pro prevenci
FS, snižuje pravděpodobnost recidivy FS při
použití strategie „rhythm control“ a předchá-
zí devastujícím komplikacím, jako jsou cévní
mozkové příhody. V posledních letech bylo
vynaloženo mnoho úsilí na identifikaci no-
vých patofyziologických mechanismů vzniku
FS, zlepšení ovlivnění rizikových faktorů a na

přizpůsobení léčby v konkrétních klinických
případech.

Nicméně stále je třeba odpovědět na mnoho
otázek, jakými jsou optimální prahové hodnoty pro
TK, vliv poklesu TK na diastolickou dysfunkci, srdeč-
ní selhání se zachovanou ejekční frakcí u osob s FS.
Nedávné posuny ve strategii léčby hypertenze byly
motivovány tvrdými koncovými ukazateli spíše než
pečlivou pozorností na riziko FS u lidí s vysokým TK.
Nicméně je nejisté, zda tyto důkazy povedou ke
změnám cílových hodnot TK u nemocných s FS
a zda-li to ovlivní průběh této arytmie.

LITERATURA

1. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an inde-
pendent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke*; a journal of cerebral circulation 1991; 22: 983–988.
2. Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB, Silbershatz H, Kannel
WB, Levy D. Impact of atrial fibrillation on the risk of death:
the Framingham Heart Study. *Circulation* 1998; 98: 946–952.
3. Hamer ME, Blumenthal JA, McCarthy EA, Phillips BG, Prit-
chett EL. Quality-of-life assessment in patients with paroxys-
mal atrial fibrillation or paroxysmal supraventricular tachy-
cardia. *The American journal of cardiology* 1994; 74: 826–829.
4. Bunch TJ, Weiss JP, Crandall BG, et al. Atrial fibrillation is
independently associated with senile, vascular, and Alzhei-
mer's dementia. *Heart Rhythm* 2010; 7: 433–437.
5. Post WS, Larson MG, Levy D. Hemodynamic predictors of
incident hypertension. *The Framingham Heart Study*. *Hypertension* 1994; 24: 585–590.
6. Kannel WB, Wolf PA, Benjamin EJ, Levy D. Prevalence, inci-
dence, prognosis, and predisposing conditions for atrial fibril-
lation: population-based estimates. *The American journal of*
cardiology 1998; 82: 2N–9N.
7. Yusuf S, Teo KK, Pogue J, et al. Telmisartan, ramipril, or both
in patients at high risk for vascular events. *The New England*
journal of medicine 2008; 358: 1547–1559.
8. Verdecchia P, Reboldi G, Gattobigio R, et al. Atrial fibrilla-
tion in hypertension: predictors and outcome. *Hypertensi-
on* 2003; 41: 218–223.
9. Wachtell K, Lehto M, Gerds E, et al. Angiotensin II recep-
tor blockade reduces new-onset atrial fibrillation and sub-
sequent stroke compared to atenolol: the Losartan Interventi-
on For End Point Reduction in Hypertension (LIFE) study. *Journal of the American College of Cardiology* 2005; 45: 712–719.
10. Okin PM, Wachtell K, Devereux RB, et al. Regression of
electrocardiographic left ventricular hypertrophy and decre-
ased incidence of new-onset atrial fibrillation in patients with
hypertension. *JAMA* 2006; 296: 1242–1248.
11. Conen D, Tedrow UB, Koplan BA, Glynn RJ, Buring JE, Al-
bert CM. Influence of systolic and diastolic blood pressure
on the risk of incident atrial fibrillation in women. *Circulati-
on* 2009; 119: 2146–2152.
12. Grundvold I, Skretteberg PT, Liestol K, et al. Upper nor-
mal blood pressures predict incident atrial fibrillation in he-
althy middle-aged men: a 35-year follow-up study. *Hypertension* 2012; 59: 198–204.
13. Domenech M, Berrueto A, Molina I, Mont L, Coca A. Night-
time ambulatory blood pressure is associated with atrial re-
modelling and neurohormonal activation in patients with
idiopathic atrial fibrillation. *Revista espanola de cardiologia*
2013; 66: 458–463.
14. Okin PM, Hille DA, Larstorp AC, et al. Effect of lower
on-treatment systolic blood pressure on the risk of atrial
fibrillation in hypertensive patients. *Hypertension* 2015;
66: 368–373.

15. Dzeshka MS, Shahid F, Shantsila A, Lip GYH. Hypertensi-
on and Atrial Fibrillation: An Intimate Association of Epide-
miology, Pathophysiology, and Outcomes. *Am J Hypertens*
2017; 30: 733–755.
16. Nagarakanti R, Wallentin L, Noack H, et al. Comparison of
Characteristics and Outcomes of Dabigatran Versus Warfarin
in Hypertensive Patients With Atrial Fibrillation (from the RE-LY
Trial). *The American journal of cardiology* 2015; 116: 1204–1209.
17. Rao MP, Halvorsen S, Wojdyla D, et al. Blood Pressure Control
and Risk of Stroke or Systemic Embolism in Patients With Atrial
Fibrillation: Results From the Apixaban for Reduction in Stroke
and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation (ARIS-
TOTLE) Trial. *Journal of the American Heart Association* 2015; 4.
18. Vemulapalli S, Hellkamp AS, Jones WS, et al. Blood pre-
ssure control and stroke or bleeding risk in anticoagulated
patients with atrial fibrillation: Results from the ROCKET AF
Trial. *American heart journal* 2016; 178: 74–84.
19. Pokorney SD, Piccini JP, Stevens SR, et al. Cause of Death
and Predictors of All-Cause Mortality in Anticoagulated Pati-
ents With Nonvalvular Atrial Fibrillation: Data From ROCKET
AF. *Journal of the American Heart Association* 2016; 5: e002197.
20. Dzeshka MS, Brown RA, Capodanno D, Lip GY. Antiplatelet
and Antithrombotic Therapy in Patients with Atrial Fibrillation
Undergoing Coronary Stenting. *Interv Cardiol Clin* 2017; 6: 91–117.
21. Vidal-Petiot E, Ford I, Greenlaw N, et al. Cardiovascu-
lar event rates and mortality according to achieved systo-
lic and diastolic blood pressure in patients with stable co-
ronary artery disease: an international cohort study. *Lancet*
2016; 388: 2142–2152.
22. Mitchell GF. Arterial stiffness and hypertension. *Hypertension* 2014; 64: 13–18.
23. Patel N, O'Neal WT, Whalen SP, Soliman EZ. Electrocar-
diographic left ventricular hypertrophy predicts atrial fibril-
lation independent of left ventricular mass. *Ann Noninvasi-
ve Electrocardiol* 2017; 22: 1–5.
24. Rahman F, Yin X, Larson MG, et al. Trajectories of Risk
Factors and Risk of New-Onset Atrial Fibrillation in the Framin-
gham Heart Study. *Hypertension* 2016; 68: 597–605.
25. Gepner AD, Tedla Y, Colangelo LA, et al. Progression of Ca-
rotid Arterial Stiffness With Treatment of Hypertension Over
10 Years: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Hypertension* 2017; 69: 87–95.
26. Barron AJ, Hughes AD, Sharp A, et al. Long-Term Antihy-
pertensive Treatment Fails to Improve E/e' Despite Regressi-
on of Left Ventricular Mass: An Anglo-Scandinavian Cardiac
Outcomes Trial Substudy. *Hypertension* 2014; 63: 252–258.
27. Welsh P, Poulter NR, Chang CL, Sever PS, Sattar N, Investi-
gators A. The Value of N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic
Peptide in Determining Antihypertensive Benefit: Observa-
tions From the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial
(ASCOT). *Hypertension* 2014; 63: 507–513.
28. Dzeshka MS, Lip GY, Snezhitskiy V, Shantsila E. Cardiac

Fibrosis in Patients With Atrial Fibrillation: Mechanisms and
Clinical Implications. *Journal of the American College of Car-
diology* 2015; 66: 943–959.

29. Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic the-
rapy in atrial fibrillation. Analysis of pooled data from five
randomized controlled trials. *Archives of internal medicine*
1994; 154: 1449–1457.
30. Friberg L, Rosenqvist M, Lip GY. Evaluation of risk stratifi-
cation schemes for ischaemic stroke and bleeding in 182 678
patients with atrial fibrillation: the Swedish Atrial Fibrillation
cohort study. *European heart journal* 2012; 33: 1500–1510.
31. Lip GY, Frison L, Grind M, Investigators S. Effect of hyper-
tension on anticoagulated patients with atrial fibrillation. *Eu-
ropean heart journal* 2007; 28: 752–759.
32. Katsanos AH, Filippatou A, Manios E, et al. Blood Pressu-
re Reduction and Secondary Stroke Prevention: A Systema-
tic Review and Metaregression Analysis of Randomized Clini-
cal Trials. *Hypertension* 2017; 69: 171–179.
33. Toyoda K, Yasaka M, Uchiyama S, et al. Blood pressure
levels and bleeding events during antithrombotic therapy:
the Bleeding with Antithrombotic Therapy (BAT) Study. *Stroke; a journal of cerebral circulation* 2010; 41: 1440–1444.
34. Buglioni A, Cannone V, Cataliotti A, et al. Circulating al-
dosterone and natriuretic peptides in the general commu-
nity: relationship to cardiorenal and metabolic disease. *Hypertension* 2015; 65: 45–53.
35. Catena C, Verheyen N, Pilz S, et al. Plasma Aldosterone
and Left Ventricular Diastolic Function in Treatment-Naive
Patients With Hypertension: Tissue-Doppler Imaging Study. *Hypertension* 2015; 65: 1231–1237.
36. Seccia TM, Caroccia B, Adler GK, Maiolino G, Cesari M, Rossi
GP. Arterial Hypertension, Atrial Fibrillation, and Hyperaldos-
teronism: The Triple Trouble. *Hypertension* 2017; 69: 545–550.
37. Williams B, MacDonald TM, Morant S, et al. Spironolactone ver-
sus placebo, bisoprolol, and doxazosin to determine the optimal
treatment for drug-resistant hypertension (PATHWAY-2): a rando-
mised, double-blind, crossover trial. *Lancet* 2015; 386: 2059–2068.
38. Edelmann F, Wachter R, Schmidt AG, et al. Effect of spiro-
nolactone on diastolic function and exercise capacity in pati-
ents with heart failure with preserved ejection fraction: the Al-
do-DHF randomized controlled trial. *JAMA* 2013; 309: 781–791.
39. Pitt B, Pfeffer MA, Assmann SF, et al. Spironolactone for
heart failure with preserved ejection fraction. *The New Eng-
land journal of medicine* 2014; 370: 1383–1392.
40. Neefs J, van den Berg NW, Limpens J, et al. Aldosterone
Pathway Blockade to Prevent Atrial Fibrillation: A Systematic
Review and Meta-Analysis. *Int J Cardiol* 2017; 231: 155–161.
41. Shantsila E, Haynes R, Calvert M, et al. Improved exercise
tolerance in patients with PReserved Ejection fraction by Spi-
ronolactone on myocardial fibrosis in Atrial Fibrillation ratio-
nale and design of the IMPRESS-AF randomised controlled
trial. *BMJ Open* 2016; 6: e012241.