

Wpływ nadciśnienia tętniczego na strukturę i czynność lewego przedsionka

Influence of arterial hypertension on left atrial structure and function

Summary

There has been a growing interest recently in the relationship between arterial hypertension and atrial fibrillation. The role of hypertension as risk factor for atrial fibrillation is established but still incompletely understood. Both hypertension and atrial fibrillation are independent risk factors of stroke, and among subjects with atrial fibrillation, hypertension increases the risk of stroke. In hypertensive patients the risk of atrial fibrillation is two-fold higher than in normotensives. Hypertension can lead not only to the left ventricular hypertrophy but also to the increase of left atrial pressure and dilatation of the left atrium. This in consequence leads to increased arrhythmogenesis of the atrial myocardium. It has been demonstrated that angiotensin II and aldosterone, hormones regulating blood pressure levels, can cause fibrosis of atria. Increased atrial fibrosis is basis for development of re-entry loop, which initiates and propagates atrial fibrillation. Those two hormones are also involved in electrical atrial remodeling — a process that causes new recurrences of atrial fibrillation after cardioversion and leads to chronic atrial fibrillation. Some classes of antihypertensive drugs, *i.e.* ACE inhibitors, angiotensin receptor blockers and verapamil can inhibit these processes, that has been shown both in hypertensive and normotensive subjects. Prevention of the atrial fibrillation should be used as a one of the criteria of antihypertensive drugs efficacy.

key words: left atrium, atrial fibrillation, left ventricular diastolic function

Arterial Hypertension 2004, vol. 8, no 2, pages 81–87.

Wstęp

Nadciśnienie tętnicze jest ważnym i często obecnym w populacji czynnikiem ryzyka rozwoju choroby wieńcowej i niewydolności serca. W ostatnim okresie zwraca się coraz większą uwagę na związek między nadciśnieniem tętniczym a migotaniem przedsionków. Wystąpienie migotania przedsionków wiąże się ze zwiększoną śmiertelnością wynikającą głównie z częstszego występowania w tej grupie chorych udaru mózgu. Nadciśnienie tętnicze nie dość, że może wywoływać migotanie przedsionków, to również wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia udaru u osób z tą arytmia, a jego obecność decyduje o wskazaniach do leczenia przeciwzakrzepowego [1]. Wiele wskazuje na to, że zapobieganie wystąpieniu migotania przedsionków może korzystnie wpłynąć na rokowanie u chorych z nadciśnieniem tętniczym.

Adaptacja lewego przedsionka do nadciśnienia tętniczego

Nadciśnienie tętnicze wiąże się z wydłużeniem czasu relaksacji lewej komory [2]. W takiej sytuacji ciśnienie w lewej komorze w początkowym okresie rozkurczu obniża się na tyle wolno, że utrudnia to opróżnianie lewego przedsionka. Większe napelnienie przedsionka w okresie poprzedzającym jego skurcz uruchamia zjawiska analogiczne do prawa Franka-Starlinga w komorach serca i zwiększa siłę skurczu przedsionka. Matsuda i wsp. wykazali związek między upośledzeniem czynności rozkurczowej lewej komory u osób z nadciśnieniem tętniczym a wielkością lewego przedsionka. Stwierdzili, że u osób z nadciśnieniem tętniczym napływ krwi z lewego przedsionka do lewej komory podczas pierwszych faz rozkurczu jest upośledzony, ale objętość ta jest wyrównywana w fazie skurczu przedsionka. Wiąże

Adres do korespondencji: dr hab. med. Tomasz Pasierski
Centralny Szpital Kolejowy
ul. Bursztynowa 2, Warszawa Międzyzylesie
tel., faks: (022) 513-53-12
e-mail: pasier@compil.net.pl



Copyright © 2004 Via Medica, ISSN 1428-5851

się to jednak ze zwiększoną pracą przedsionka w trakcie skurczu w porównaniu z pracą przedsionka u osób z prawidłowymi wartościami ciśnienia tętniczego (średnio 274 mm Hg ml *vs.* 94 mm Hg ml) [3]. Procesy te umożliwiają utrzymanie napływu mitralnego bez wzrostu ciśnienia w przedsionku. W dalszym etapie rozwoju nadciśnieniowej choroby serca spada podatność rozkurczowa lewej komory, co prowadzi do wzrostu ciśnienia rozkurczowego (DBP, *diastolic blood pressure*) zarówno w komorze, jak i w połączonym z nią przedsionku [4]. Ciśnienie to rozciąga ściany przedsionka, a także wywołuje przerost jego ściany. Rozstrzeń przedsionków jest czynnikiem odpowiedzialnym za wzmoczoną arytmogennność komórek mięśnia przedsionków, prawdopodobnie poprzez aktywację kanałów jonowych regulowanych rozciągnięciem błony komórkowej. Podobnie arytmogennie działa przerost kardiomiocytów przedsionka. Z drugiej strony rozciągnięcie przedsionka może wytwarzać pętlę fali pobudzenia nawrotnego (*re-entry*), co zwiększa możliwość wystąpienia migotania przedsionków [5].

Nadciśnienie tętnicze a występowanie migotania przedsionków

U osób z nadciśnieniem tętniczym w porównaniu z osobami z prawidłowym ciśnieniem ryzyko wystąpienia migotania przedsionków jest dwukrotnie wyższe [6, 7]. Tak jak w całej populacji, u osób z nadciśnieniem tętniczym wiek jest niezależnym czynnikiem rokowniczym wystąpienia migotania przedsionków. I tak, ryzyko wystąpienia napadowego migotania przedsionków u osób z nadciśnieniem tętniczym wzrasta dwukrotnie w ciągu każdych kolejnych 10 lat życia, zaś w tej samej grupie osób ryzyko przejścia arytmii w postać utrwaloną zwiększa się trzykrotnie z każdym 10-leciem. Z drugiej strony nadciśnienie tętnicze stwierdzano u ponad 50% osób z migotaniem przedsionków włączonych do randomizowanych badań lekowych [8]. U osób z nadciśnieniem tętniczym bez chorób serca, płuc i tarczycy, w obserwacji trwającej średnio 5,3 roku, zapadalność na migotanie przedsionków wynosiła 2,4% z czego w 46% wystąpił jednorazowy epizod arytmii, w 21% nawracały napady migotania przedsionków, a w 33% doszło do utrwalenia arytmii. Osoby, u których w czasie obserwacji wystąpiło migotanie przedsionków, były starsze, miały wyższy wskaźnik masy ciała (BMI, *body mass index*), wyższe wartości skurczowego ciśnienia tętniczego (SBP, *systolic blood pressure*) (zarówno w pomiarach klinicznych, jak i w całodobowym pomiarze ciśnienia tętniczego) i wolniejszą spoczynkową częstość rytmu serca w porównaniu

z osobami, u których w trakcie obserwacji nie wystąpiła ta arytmia. Charakteryzowały się one w badaniu echokardiograficznym zwiększonym wymiarem lewego przedsionka oraz większym stosunkiem prędkości wczesnego do późnego napływu mitralnego — E/A (1,2 *vs.* 1,09 u osób bez migotania przedsionków), wskazującym na wzrost ciśnienia późnorozkurczowego w lewej komorze [9].

Nadciśnienie tętnicze a wielkość lewego przedsionka

Nadciśnienie tętnicze przyspiesza rozwój związanej z wiekiem rozstrzeni lewego przedsionka [9]. W grupie młodych chorych z nadciśnieniem tętniczym (średnia wieku 30 lat) wielkość lewego przedsionka wynosiła średnio 35 mm i nie różniła się od wartości obserwowanej w dopasowanej pod względem wieku grupie bez nadciśnienia [10]. Jednak już w starszej grupie chorych z nadciśnieniem tętniczym (średnia wieku 48 lat) wymiar lewego przedsionka (LAD, *left atrial diameter*) wynosił średnio 4,04 cm, a u pacjentów z prawidłowym ciśnieniem tętniczym wymiar ten wynosił 3,46 cm [11]. W cytowanym badaniu nie stwierdzono jednak różnicy w wysokości ciśnienia końcoworozkurczowego w lewej komorze pomiędzy grupą kontrolną a badaną. W badaniu *Systolic Hypertension in the Elderly Program* (SHEP) (średnia wieku 72 lata) stwierdzono powiększenie lewego przedsionka u 51% pacjentów z nadciśnieniem tętniczym w porównaniu z 30% osób w tym samym przedziale wiekowym, ale bez nadciśnienia [12]. W populacji z Framingham u osób, u których w ciągu 8 lat stwierdzano wartości SBP wynoszące 140 mm Hg i wyższe, lewy przedsionek był dwa razy częściej powiększony niż u pacjentów z SBP wynoszącym 110 mm Hg i niższym. W badaniu tym wykazano związek między wartościami SBP i ciśnienia tętna a zwiększeniem wymiarów lewego przedsionka, nie stwierdzono zaś takiego związku z wartościami DBP i średniego ciśnienia tętniczego [13]. W populacji osób z nadciśnieniem tętniczym Gottdiener i wsp. wykazali najsilniejszą dodatnią korelację między wielkością lewego przedsionka a BMI. Stwierdzili oni powiększenie lewego przedsionka odpowiednio u 56% osób z otyłością, u 42% z nadwagą i u 25% z prawidłową masą ciała. Inne czynniki wpływające na wielkość lewego przedsionka, choć w mniejszym stopniu niż BMI, to średnica lewej komory oraz grubość przegrody międzykomorowej. Gdy dodatkowo uwzględniono wpływ wzrostu na wielkość lewego przedsionka, wykazano również dodatnią korelację wielkości lewego przedsionka z wiekiem oraz SBP [14].

Czynnikiem silnie powiązanim z wielkością lewego przedsionka jest migotanie przedsionków, ale również wśród chorych z migotaniem przedsionków nadciśnienie tętnicze zachowuje swój wpływ na jego wielkość. W łącznej analizie 3465 pacjentów z badań *Stroke Prevention in Atrial Fibrillation I II i III* (SPAF I, II, III) z migotaniem przedsionków niezwiązanym z obecnością wad zastawkowych serca stwierdzono, że nadciśnienie tętnicze (obecne u 55% uczestników tego badania) jest jednym z niezależnych czynników predysponujących do wystąpienia powiększenia lewego przedsionka [15]. Autorzy powyższych badań nie oceniali dodatkowo zależności między wielkością lewego przedsionka w badanych populacjach osób z nadciśnieniem tętniczym a częstością migotania przedsionków. Jedynie Verdecchia i wsp. w swoim badaniu wykazali, że zwiększenie LAD o 0,6 cm wiązało się z dwukrotnym wzrostem ryzyka wystąpienia utrwalonego migotania przedsionków u osób z nadciśnieniem tętniczym [9]. Wyniki innych badań badania sugerują jednak, że wystąpienie migotania przedsionków u osób z nadciśnieniem tętniczym nie wynika z bezpośredniego przenoszenia się zwiększonych wartości ciśnień z lewej komory na lewy przedsionek, gdyż nie wykazano związku między wzrostem oporu naczyń obwodowych, ocenianego za pomocą pomiaru wskaźnika podatności tętnic (ASI, *arterial stiffness index*), przerostem lewej komory będącym skutkiem tego procesu a wielkością lewego przedsionka i występowaniem migotania przedsionków u osób z nadciśnieniem tętniczym [16]. Co ciekawe, nie wykazano również związku między zwiększonymi wartościami ASI i przerostem lewej komory a wielkością lewego przedsionka. Wskazuje to na możliwość zaburzeń przepływu prądów jonowych oraz włóknienia mięśnia przedsionków jako głównej przyczyny migotania przedsionków u osób z nadciśnieniem tętniczym.

Jak wykazano w jednym z badań, u osób z dotychczas nieleczonym nadciśnieniem tętniczym nieprawidłowości lewego przedsionka mogą być ograniczone do jego uszka. Osoby z nadciśnieniem podzielono na dwie grupy w zależności od obecności prawidłowej bądź zmniejszonej frakcji wyrzutowej lewej komory. W obu grupach z nadciśnieniem tętniczym wartości SBP i DBP były takie same; grupy te nie różniły się także wymiarem lewego przedsionka. Prędkość opróżniania uszka lewego przedsionka była w równym stopniu zmniejszona w obu grupach z nadciśnieniem tętniczym w porównaniu z grupą kontrolną. Korelowała ona ujemnie z SBP i DBP oraz z wymiarem lewego przedsionka. Skutkiem zaburzeń opróżniania się uszka lewego przedsionka jest zwiększone ryzyko powstawania w nim skrzeplin [17].

Geometria lewego przedsionka, który jest bardziej elipsoidą niż kulą, jest zbyt złożona, aby można ją było opisać za pomocą jednej średnicy. Tsang i wsp. wykazali, że to objętość lewego przedsionka, lecz nie jego średnica, jest niezależnym czynnikiem wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych [18]. Długa oś lewego przedsionka po skutecznej kardiowersji elektrycznej skraca się w większym stopniu niż jego wymiar przednio-tylny [19, 20]. Z tych powodów zaleca się pomiary długiej osi lewego przedsionka, a także pomiary objętości lewego przedsionka wymagające zastosowania kilku projekcji, by właściwie ocenić jego wielkość. Normy prawidłowej objętości lewego przedsionka w przeliczeniu na powierzchnię ciała wynoszą dla kobiet 21 ml/m², a dla mężczyzn 22 ml/m² [21]. Douglas twierdzi, że dotychczasowe wyniki badań uzasadniają uwzględnienie objętości lewego przedsionka w ocenie ryzyka sercowo-naczyniowego (w tym również ryzyka migotania przedsionków) [22].

Wpływ leków przeciwnadciśnieniowych na wielkość lewego przedsionka

Gottdiener i wsp. oceniali wpływ leczenia atenolem, kaptopilem, klonidyną, diltiazemem, hydrochlorotiazidem lub prazosyną u osób z nadciśnieniem tętniczym. Choć w ciągu dwuletniej obserwacji uzyskano zmniejszenie wymiarów lewego przedsionka we wszystkich grupach, to jedynie u osób leczonych hydrochlorotiazidem było ono istotne statystycznie i wynosiło $4,6 \pm 7,2$ mm ($p = 0,002$) [23]. W badaniu tym nie oceniano jednak, czy zmniejszenie lewego przedsionka miało związek z redukcją ryzyka wystąpienia migotania przedsionków, co jest o tyle ważne, że inni badacze sugerują, iż stosowanie diuretyków jest czynnikiem predysponującym do wystąpienia migotania przedsionków wskutek obniżenia stężenia potasu i magnezu [24]. Inne dane wskazują na to, że leczenie enalapilem może się wiązać ze zmniejszeniem częstości migotania przedsionków przez redukcję ciśnienia w przedsionku i redukcję powiększenia lewego przedsionka [25, 26]. W retrospektywnej analizie podgrupy osób z migotaniem przedsionków włączonych do badania *Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension* (LIFE) stwierdzono obniżenie o 49% częstości udaru mózgu w grupie leczonej antagonistą receptora AT1 angiotensyny II — losartanem — w porównaniu z grupą otrzymującą atenolol [27]. W interpretacji tych wyników uwzględniono, że losartan miał większy wpływ na obniżenie ciśnienia tętniczego i zmniejszenie przerostu lewej komory niż atenolol, a także korzystnie wpływał na strukturę (w tym wielkość)

i funkcję lewego przedsionka. W obu grupach stwierdzono porównywalne obniżenie wartości ciśnienia tętniczego. Omawiany wpływ losartanu na zmniejszenie częstości udaru mózgu był jednak większy w grupie pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i migotaniem przedsionków niż w grupie osób z nadciśnieniem tętniczym i rytmem zatokowym, co przemawia przeciwko hipotezie, że losartan skuteczniej zapobiega wystąpieniu migotania [28].

Włóknienie lewego przedsionka

Jak już wspomniano powyżej, nie wiadomo, dlaczego u konkretnego pacjenta z nadciśnieniem tętniczym dochodzi do migotania przedsionków. Wydaje się, że sam wzrost wartości ciśnienia nie jest wystarczającym czynnikiem wywołującym tę arytmie. Być może w mięśniu przedsionków znajduje się substrat — „podłoże” — do powstania arytmii. Takim substratem może być na przykład włóknienie w mięśniu przedsionków. Istnieją badania wykazujące, że w mięśniu sercowym dochodzi do włóknienia w obrębie przedsionków i komór pod wpływem podwyższonych stężeń zarówno angiotensyny II, jak i aldosteronu (hormonów odpowiadających między innymi za regulację wysokości ciśnienia tętniczego). Udowodniono, że proces ten jest niezależny od przeciążenia ciśnieniowego oraz przerostu mięśnia sercowego [29]. Zauważono, że obecność zmian o typie włóknienia w mięśniu sercowym dodatkowo koreluje zarówno z komorowymi, jak i z nadkomorowymi zaburzeniami rytmu. Zwłóknienie stanowi substrat anatomiczny dla powstawania pętli *re-entry* (pobudzenia krążącego — mechanizmu inicjującego migotanie przedsionków), powodując niehomogenność okresów refrakcji komórek mięśnia sercowego. Sun i wsp. wykazali u szczurów, którym podawali angiotensynę II lub aldosteron, włóknienie mięśnia sercowego, obejmujące w jednakowym stopniu lewy i prawy przedsionek. Pojawienie się włóknienia w prawym przedsionku uznano za dowód, że jest ono niezależne od przeciążenia ciśnieniowego lewej komory w przebiegu nadciśnienia tętniczego [30].

Elektryczna przebudowa przedsionków

W ostatnich latach zwrócono uwagę na zjawisko elektrycznej przebudowy przedsionków [31–33]. Polega ono na skracaniu czasu trwania potencjałów czynnościowych i okresów refrakcji komórek przedsionków pod wpływem pobudzania szybkim rytmem, w tym również przez samo migotanie przed-

sionków. W tym wypadku dochodzi do powstania w mięśniu przedsionka fragmentów o różnym czasie refrakcji (zwiększenie niehomogenności elektrycznej), w wyniku czego tworzą się warunki dla powstania pobudzenia krążącego. Skutkiem tego procesu jest przechodzenie napadowego migotania przedsionków w postać utrwaloną. Z tym zjawiskiem jest związana również tym większa skuteczność kardiowersji, im wcześniej została wykonana od początku napadu arytmii. Nie wykazano dotychczas związku między elektryczną przebudową przedsionków a aktywnością układu autonomicznego, niedokrwieniem, rozstrzenią przedsionków czy hormonami natriuretycznymi [34]. W kilku badaniach wykazano natomiast hamowanie tego procesu przez inhibitory konwertazy angiotensyny oraz antagonistów receptora AT1 angiotensyny II, a także antagonistę wapnia — werapamil. Wskazuje to znów na potencjalny związek (tak jak w przypadku wyżej opisywanego włóknienia) między hormonami, których wzrost stężenia w osoczu obserwuje się w nadciśnieniu tętniczym, a mechanizmami doprowadzającymi do migotania przedsionków. U psów po drażnieniu przedsionków szybkim rytmem oceniano wpływ kandesartanu (grupa I) i kaptoprilu (grupa II) na okres refrakcji komórek przedsionków i stwierdzono skuteczne zahamowanie tego procesu w obu grupach [31]. Madrid i wsp. potwierdzili u ludzi zahamowanie procesu przebudowy elektrycznej przedsionków przez leki blokujące układ renina-angiotensyna-aldosteron. Pacjentów z przetrwałym migotaniem przedsionków przygotowywanych do kardiowersji elektrycznej włączono do dwóch grup — pierwsza przyjmowała amiodaron, a druga amiodaron z irbesartanem. Głównym kryterium oceny był czas do pierwszego nawrotu migotania przedsionków po skutecznej kardiowersji. U osób przyjmujących dodatkowo irbesartan odnotowano mniejszą częstość nawrotów arytmii [32].

Zaburzenia elektrolitowe

Pisząc o nadciśnieniu tętniczym, nie można zapominać również o jego wtórnych przyczynach. Jedną z nich jest pierwotny hiperaldosteronizm. Część badaczy uważa, że częstość tej postaci wtórnego nadciśnienia tętniczego jest dużo większa niż pierwotnie przypuszczano — do 10% wszystkich przypadków nadciśnienia tętniczego [35]. W jednym z badań nad pierwotnym hiperaldosteronizmem grupa badaczy zwróciła uwagę na dużą częstość zaburzeń rytmu w tej grupie chorych — 45% badanych zgłaszała dolegliwości mogące odpowiadać zaburze-

niom rytmu serca. U połowy z tych osób (ok. 1/4 badanych) w badaniu holterowskim potwierdzono obecność arytmii, w tym migotania przedsionków. Autorzy tłumaczą to wpływem aldosteronu na wystąpienie hipokaliemii (uznana przyczyna występowania napadów migotania przedsionków) oraz uwzględniają jego bezpośredni wpływ na strukturę mięśnia przedsionków [36]. Niektórzy autorzy uważają, że inhibitory konwertazy angiotensyny mogą stabilizować stężenie potasu we krwi i w ten sposób zapobiegać powstawaniu arytmii. Jednakże w badaniu podgrupy z badania *Trandolapril Cardiac Evaluation* (TRACE) z trandolaprilem stężenie potasu nie zmieniało się w trakcie obserwacji zarówno u osób, u których wystąpiło migotanie przedsionków, jak i u osób z rytmem zatokowym. Jest więc mało możliwe, aby wystąpienie migotania przedsionków wynikało ze zmian zewnątrzkomórkowego stężenia potasu [26]. Aldosteron obniża stężenie jonów Mg^{2+} w komórkach, często nawet bez równoczesnych zmian stężenia tego jonu w surowicy krwi. Stwierdzono, że ten efekt działania aldosteronu jest hamowany przez antagonistów receptorów dla mineralokortykoidów [37]. Obniżenie stężenia wewnątrzkomórkowych jonów magnezu zwiększa możliwość powstania pobudzeń ektopowych, a pojedyncza ekstrakcja nadkomorowa jest najczęstszym bodźcem wywołującym napad migotania przedsionków [29, 38].

Wpływ leków hipotensyjnych na występowanie migotania przedsionków w populacji osób z innymi chorobami układu sercowo-naczyniowego

Możliwość zapobiegania migotaniu przedsionków w wyniku stosowania niektórych leków przeciwnadciśnieniowych oceniono również w populacjach osób z innymi chorobami układu sercowo-naczyniowego. W badaniu TRACE pacjentów z zawałem serca, rytmem zatokowym i upośledzoną czynnością lewej komory (wtórnie do zawału; zmniejszenie frakcji wyrzutowej $< 36\%$) losowo przydzielano do dwóch grup — otrzymujących trandolapril (790 osób) lub placebo (787 osób). Okres obserwacji obejmował przedział 2–4 lat. Wykazano, że trandolapril zmniejsza ryzyko wystąpienia migotania przedsionków o 55% w porównaniu z placebo. W dyskusji autorzy badania podkreślają, że efekt działania trandolaprilu nie jest związany z wpływem na funkcję skurczową lewej komory (nie wykazano różnic między grupami). Przypuszczają natomiast, że efekt ten może wynikać ze zmniejszenia napięcia ściany lewego przedsionka lub modulującego wpły-

wu na okres refrakcji przedsionka oraz na kanały jonowe [26]. Z kolei w badaniu *Studies Of Left Ventricular Dysfunction* (SOLVD) stwierdzono, że enalapril znacząco obniżał ryzyko wystąpienia migotania przedsionków w porównaniu z placebo. Autorzy tej analizy tłumaczyli wyniki badania wpływem enalaprilu na elektryczną i strukturalną przebudowę przedsionków, włączając w to wpływ na powiększenie przedsionka, upośledzenie czynności rozkurczowej oraz włóknienie [39]. W innym badaniu porównywano grupę osób, które przed planową kardiowersją elektryczną przedsionków przyjmowały amiodaron, z grupą przyjmującą amiodaron i enalapril. W grupie leczonej enalaprilem obserwowano znamienne zmniejszenie nawrotu arytmii po kardiowersji oraz dłuższe utrzymanie się rytmu zatokowego w obserwacji odległej [40].

Należy podkreślić fakt, że we wszystkich badaniach, w których oceniano wpływ leków blokujących aktywność układu renina-angiotensyna-aldosteron na migotanie przedsionków, uzyskane korzystne wyniki były niezależne od obniżenia ciśnienia tętniczego [29, 41].

Kolejna grupa leków przeciwnadciśnieniowych, której wpływ na migotanie przedsionków badano, to antagoniści wapnia, a zwłaszcza werapamil. W badaniu *VERapamil Plus Antiarrhythmic drugs Reduce Atrial Fibrillation recurrences after an electrical cardioversion* (VEPARAF) oceniano wpływ werapamilu na długość utrzymywania się rytmu zatokowego po planowej kardiowersji elektrycznej przetrwałego migotania przedsionków. W badaniu tym 363 osób losowo przydzielono do czterech grup — przyjmujących amiodaron, flekainid, amiodaron i werapamil oraz flekainid i werapamil. Amiodaron w obu grupach włączano 4 tygodnie przed planową kardiowersją, zaś flekainid i werapamil we wszystkich grupach, gdzie były stosowane, na 3 dni przed planowanym zabiegiem. W badaniu wykazano, że jedynie młodszy wiek, krótszy okres trwania arytmii i przyjmowanie werapamilu miały wpływ na dłuższe utrzymanie rytmu zatokowego po kardiowersji elektrycznej. Werapamil dołączony do amiodaronu i flekainidu zmniejszał znamienne ryzyko nawrotu migotania przedsionków z 35% do 20%.

W badaniu uczestniczyli pacjenci z prawidłowymi wartościami ciśnienia tętniczego i z dobrze kontrolowanym nadciśnieniem tętniczym. Choć teoretyczną podstawą badania był hamujący wpływ werapamilu na elektryczną przebudowę przedsionków, to autorzy nie wykluczają, że korzystny wpływ werapamilu na utrzymanie rytmu zatokowego mógł częściowo wynikać z lepszej kontroli ciśnienia tętniczego w grupie osób przyjmujących ten lek [42]. De Simone i wsp. również przeprowadzili badanie z we-

rapamilem, oceniając jego skuteczność w porównaniu z propafenonem. Pacjentów z przetrwałym migotaniem przedsionków losowo przydzielono do 3 ramion — z propafenonem, który podawano 3 dni przed kardiowersją elektryczną i stosowano 3 miesiące po zabiegu, propafenonem i werapamilem (przyjmowanie obu leków obejmowało również okres 3 miesięcy) oraz z samym werapamilem, podawanym tylko 3 dni przed i 3 dni po kardiowersji. W obu grupach z werapamilem uzyskano znaczącą redukcję nawrotów arytmii — w grupie z propafenonem nawrót migotania przedsionków zaobserwowano w 33%, w grupie z propafenonem i werapamilem w 6%, a w grupie z samym werapamilem w 10% [43].

Podsumowanie

Migotanie przedsionków jest ważnym, choć nie w pełni docenianym powikłaniem nadciśnienia tętniczego. Wpływ nadciśnienia tętniczego na budowę i czynność lewego przedsionka i jego skutek w postaci migotania przedsionków są złożone. Niektóre dane wskazują na różnicowany wpływ leków przeciwnadciśnieniowych zarówno na występowanie migotania przedsionków, jak i na jego przechodzenie w postać utrwaloną. Zapobieganie migotaniu przedsionków powinno się stać jednym z kryteriów oceny skuteczności leczenia hipotensyjnego.

Streszczenie

W ostatnim okresie czasu zwraca się coraz większą uwagę na związek między nadciśnieniem tętniczym a migotaniem przedsionków. Nadciśnienie tętnicze prowadzi do wystąpienia migotania przedsionków, ale wiąże się również ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia udaru u osób z tą arytmia, a jego obecność decyduje o wskazaniach do leczenia przeciwzakrzepowego.

U osób z nadciśnieniem tętniczym ryzyko wystąpienia migotania przedsionków jest dwukrotnie wyższe niż u osób z prawidłowymi wartościami ciśnienia. W nadciśnieniu tętniczym dochodzi do powiększenia lewego przedsionka oraz zmian wartości ciśnienia w lewym przedsionku, co może się wiązać ze zwiększoną arytmogেনnością mięśniówki przedsionka. Również w samej mięśniówce przedsionków może dochodzić do włóknienia pod wpływem podwyższonych stężeń zarówno angiotensyny II, jak i aldosteronu — hormonów odpowiadających między innymi za regulację wysokości ciśnienia tętni-

czego. Obszary tkanki włóknistej w mięśniówce przedsionka są przyczyną powstania pętli *re-entry* — czynnika inicjującego i podtrzymującego tę arytmie. Te same hormony są również związane z elektryczną przebudową przedsionków — mechanizmem odpowiedzialnym za nawroty arytmii w krótkim czasie po kardiowersji i za jej przechodzenie w postać utrwaloną. Niektóre leki hipotensyjne, takie jak inhibitory konwertazy angiotensyny, antagoniści receptora AT1 angiotensyny II, werapamil, wydają się hamować i odwracać powyższe mechanizmy u osób z migotaniem przedsionków i nadciśnieniem i u osób z prawidłowymi wartościami ciśnienia tętniczego. Migotanie przedsionków jest ważnym, choć nie w pełni docenianym, powikłaniem nadciśnienia tętniczego. Prewencja migotania przedsionków powinna się stać jednym z kryteriów oceny skuteczności leczenia przeciwnadciśnieniowego.

słowa kluczowe: lewy przedsionek, migotanie przedsionków, czynność rozkurczowa lewej komory
Nadciśnienie Tętnicze 2004, tom 8, nr 2, strony 81–87.

Piśmiennictwo

1. Atrial Fibrillation Investigators (1994): Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation: analysis of pooled data from five randomized trials. *Arch. Intern. Med.* 1994; 154: 1449–1457.
2. Pasiński T., Miskiewicz Z.C., Pearson A.C. Factors influencing transmitral flow velocity in normal and hypertensive subjects. *Am. Heart J.* 1991; 122: 1101–1106.
3. Matsuda M., Matsuda Y. Mechanism of left atrial enlargement related to ventricular diastolic impairment in hypertension. *Clin. Cardiol.* 1996; 19: 954–959.
4. Matsuzaki M., Tamitani M., Toma Y. i wsp. Mechanism of augmented left atrial pump function in myocardial infarction and essential hypertension evaluated by left atrial pressure-dimension relation. *Am. J. Cardiol.* 1991; 67: 1121–1126.
5. Beręsewicz A., Kopacz M. *Elektrofizjologiczne podstawy migotania przedsionków.* Opolski G., Torbicki A. Migotanie przedsionków. Urban & Partner, Wrocław 2000; 49–73.
6. Kannel W.B., Abbott R.D., Savage D.D., McNamara P.M. Epidemiologic features of chronic atrial fibrillation: the Framingham study. *N. Engl. J. Med.* 1982; 306: 1018–1022.
7. Krahn A.D., Manfreda J., Tate R.B., Mathewson F.A., Cuddey T.E. The natural history of atrial fibrillation: incidence, risk factors, and prognosis in the Manitoba Follow-Up Study. *Am. J. Med.* 1995; 98: 476–484.
8. (AFFIRM Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management) Investigators. A comparison of rate control in patients with atrial fibrillation. *N. Engl. J. Med.* 2002; 347: 1825–1833.
9. Verdecchia P., Reboldi G.P., Gattobigio R. i wsp. Atrial fibrillation in hypertension — predictors and outcome. *Hypertension* 2003; 41: 218–223.
10. Pasiński T. Ocena czynności rozkurczowej lewej komory w pierwotnym nadciśnieniu tętniczym przy zastosowaniu echokardiografii dopplerowskiej. Praca na stopień doktora nauk medycznych. Akademia Medyczna Warszawa 1989.

11. Miller J.T., O'Rourke R.A., Crawford M.H. Left atrial enlargement: an early sign of hypertensive heart disease. *Am. Heart J.* 1988; 116: 1048–1051.
12. Pearson A.C., Gudipati C., Nagelhout D., Sear J., Cohen J.D., Labovitz A.J. Echocardiographic evaluation of cardiac structure and function in elderly subjects with isolated systolic hypertension. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1991; 17: 422–430.
13. Vaziri S.M., Larson M.G., Lauer M.S., Benjamin E.J., Levy D. Influence of blood pressure on left atrial size. The Framingham heart study. *Hypertension* 1995; 25: 1155–1160.
14. Gottdiener J.S., Reda D.J., Williams D.W., Materson B.J. Left atrial size in hypertensive men: influence of obesity, race and age. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1997; 29: 651–658.
15. Dittrich H.C., Pearce L.A., Asinger R.W. i wsp. Left atrial diameter in nonvalvular atrial fibrillation: an echocardiographic study. *Am. Heart J.* 1999; 137: 494–499.
16. Reiffel J.A. Is arterial stiffness a contributing factor to atrial fibrillation in patients with hypertension? A preliminary investigation. *Am. J. Hypertens.* 2004; 17: 213–216.
17. Bilge M., Eryonucu B., Güler N., Akdemir I., Aşker M. Transesophageal echocardiography assessment of left atrial appendage function in untreated systemic hypertensive patients in sinus rhythm. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2000; 13: 271–276.
18. Tsang T.S.M., Barnes M.E., Gersh B.J. i wsp. Prediction of risk for first age-related cardiovascular events in an elderly population: the incremental value of echocardiography. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2003; 42: 1199–1205.
19. Torbicki A. Echokardiografia w migotaniu przedsionków. Opolski G., Torbicki A. *Migotanie przedsionków*. Urban & Partner, Wrocław 2000; 95–105.
20. Manning W.J., Leeman D.E., Gotch P.J., Come P.C. Pulsed Doppler evaluation of atrial mechanical function after electrical cardioversion of atrial fibrillation. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1989; 13: 617–623.
21. Pritchett A.M., Jacobsen S.J., Mahoney D.W. i wsp. Left atrial volume as an index of left atrial size: a population-based study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2003; 41: 1036–1043.
22. Douglas P.S. The left atrium. A biomarker of chronic diastolic dysfunction and cardiovascular disease risk. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2003; 42: 1206–1207.
23. Gottdiener J.S., Reda D.J., Williams D.W., Materson B.J., Cushman W., Anderson R.J. Effect of single-drug therapy on reduction of left atrial size in mild to moderate hypertension. Comparison of six antihypertensive agents. *Circulation* 1998; 98: 140–148.
24. Allessie M.A., Boyden P.A., Camm A.J. i wsp. Pathophysiology and prevention of atrial fibrillation. *Circulation* 2001; 103: 769–777.
25. Webster M.W.I., Fitzpatrick A., Nicholls G., Ikram H., Wells J.E. Effect of enalapril on ventricular arrhythmias in congestive heart failure. *Am. J. Cardiol.* 1985; 56: 566–569.
26. Pedersen O.D., Bagger H., Køber L., Torp-Pedersen C. Trandolapril reduces the incidence of atrial fibrillation after acute myocardial infarction in patients with left ventricular dysfunction. *Circulation* 1999; 100: 376–380.
27. Dahlof B., Hornestam B., Aurup P. Losartan decreases the risk of stroke in hypertensive patients with atrial fibrillation and left ventricular hypertrophy. *Eur. Heart J.* 2002; 23: 412.
28. Freestone B., Beevers D.G. The renin-angiotensin-aldosterone system in atrial fibrillation: a new therapeutic target? *J. Hum. Hypertens.* 2004 — advance online publication.
29. Schmidt B.M.W., Schmieder R.E. Aldosterone-induced cardiac damage: focus on blood pressure independent effects. *Am. J. Hypertens.* 2003; 16: 80–86.
30. Sun J., Ramirez F.J.A., Weber K.T. Fibrosis of atria and great vessels in response to angiotensin II or aldosterone infusion. *Cardiovasc. Res.* 1997; 35: 138–147.
31. Nakashima H., Kumagai K., Urata H., Gondo N., Ideishi M., Arakawa K. Angiotensin II antagonist prevents electrical remodeling in atrial fibrillation. *Circulation* 2000; 101: 2612–2617.
32. Madrid A.H., Bueno M.G., Rebollo J.M.G. i wsp. Use of irbesartan to maintain sinus rhythm in patients with long-lasting persistent atrial fibrillation. A prospective and randomized study. *Circulation* 2002; 106: 331–336.
33. Nattel S., Li D. Ionic remodeling in the heart. Pathophysiological significance and new therapeutic opportunities for atrial fibrillation. *Circ. Res.* 2000; 87: 440–447.
34. Wijffels M.C.E.F., Kirchhof C.J.H.J., Dorland R., Power J., Allessie M.A. Electrical remodeling due to atrial fibrillation in chronically instrumented goats: roles of neurohumoral changes, ischemia, atrial stretch, and high rate of electrical activation. *Circulation* 1997; 96: 3710–3720.
35. Lim P.O., Rodgers P., Cardale K., Watson A.D., MacDonald T.M. Potentially high prevalence of primary aldosteronism in a primary-care population. *Lancet* 1999; 353: 40.
36. Prejbisz A., Postuła M., Cybulska I. i wsp. Badania biochemiczne i symptomatologia kliniczna w diagnostyce i różnicowaniu postaci pierwotnego hiperaldosteronizmu. *Kardiolog. Pol.* 2003; 58: 22–26.
37. Delva P., Pastori C., Degan M., Montesi G., Brazzarola P., Lechi A. Intralymphocyte free magnesium in patients with primary aldosteronism: aldosterone and lymphocyte magnesium homeostasis. *Hypertension* 2000; 35: 113–117.
38. Barr C.S., Lang C.C., Hanson J., Arnott M., Kennedy N., Struthers A.D. Effects of adding spironolactone to an angiotensin converting enzyme in chronic congestive heart failure secondary to coronary artery disease. *Am. J. Cardiol.* 1995; 76: 1259–1265.
39. Vermees E., Tardif J.C., Bourassa M.G. i wsp. Enalapril decreases the incidence of atrial fibrillation in patients with left ventricular dysfunction. Insight from the Studies Of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) Trials. *Circulation* 2003; 107: 2926–2931.
40. Ueng K.C., Tsai T.P., Yu W.C. i wsp. Use of enalapril to facilitate sinus rhythm maintenance after external cardioversion of long-standing persistent atrial fibrillation. Results of a prospective and controlled study. *Eur. Heart J.* 2003; 24: 2090–2098.
41. Diez J., López B., Gonzalez A., Querejeta R. Clinical aspects of hypertensive myocardial fibrosis. *Curr. Opin. Cardiol.* 2001; 16: 328–335.
42. De Simone A., De Pasquale M., De Matteis C. i wsp. Verapamil plus antiarrhythmic drugs reduce atrial fibrillation recurrences after an electrical cardioversion (VERAPAF Study). *Eur. Heart J.* 2003; 24: 1425–1429.
43. De Simone A., Stabile G., Vitale DF. i wsp. Pretreatment with verapamil in patients with persistent or chronic atrial fibrillation who underwent electrical cardioversion. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1999; 34: 810–814.

