

Fibrilácia predsiení – následok i príčina artériových orgánovaskulárnych chorôb

P. Gavorník, A. Dukát, L. Gašpar, M. Čaprnda

Súhrn

Cieľ: Vzhľadom na nové poznatky a postupy pri manažmente fibrilácie predsiení vydala Európska kardiologická spoločnosť (ESC) v roku 2010 nové odporúčania. Cieľom tohto dokumentu Sekcie angiológov SLK je priniesť čitateľovi aktuálne odporúčania v prehľadnejšej a stručnejšej forme (2012). **Diskusia:** Fibrilácia predsiení je najčastejšou pretrvávajúcou srdcovou dysrytmiou, ktorej prevalencia a incidencia stúpa s vekom populácie. Prevažná morbidita a mortalita je pri fibrilácii predsiení spôsobená orgánovaskulárnymi artériovými tromboembolickými komplikáciami, ktoré postihujú najmä cerebrovaskulárny artériový systém a spôsobujú ischemické mozgové príhody. Limitácie súčasnej antikoagulačnej liečby antagonistami vitamínu K upozorňujú na potrebu nových antitrombotických stratégií alebo nových antitrombotických liekov, ktoré spôsobia očakávanú odpoveď – budú bezpečné a nebude potrebné vykonávať koagulačný monitoring. **Záver:** Dabigatran má dôkazy o lepšom efekte na incidenciu mozgových cievnych príhod a systémovej artériovej tromboembólie i menšom riziku veľkých krvácaní v porovnaní s warfarínom.

Kľúčové slová

fibrilácia predsiení – orgánovocievne choroby – tromboprophylaxia – kardioverzia – antiarytmická liečba

Summary

Atrial fibrillation – consequence and cause of organovascular arterial diseases. *Aim:* Considering the recent knowledge and new methods to manage atrial fibrillation, the European Society of Cardiology (ESC) published (2010) its new Guidelines for the Management of Atrial Fibrillation. The goal of this document, presented by the Angiology Section of the Slovak Medical Chamber (2012), is to provide the readers with a more transparent and concise form of the updated guidelines. *Discussion:* Much of the morbidity and mortality associated with atrial fibrillation is due to organovascular arterial thromboembolic complications, mainly involving the cerebrovascular arterial system and resulting in ischemic stroke. The limitations associated with vitamin K antagonists suggest the need for antithrombotic strategies or new antithrombotic drugs with more favourable safety profiles that do not require coagulation monitoring or dose adjustment. *Conclusion:* Dabigatran shows better effect on stroke incidence and systemic arterial thromboembolization and lower risk of major bleeding than warfarin.

Keywords

atrial fibrillation – organovascular arterial diseases – thromboprophylaxis – cardioversion – antiarrhythmic therapy

ÚVOD

Fibrilácia predsiení (FP) je klinicky najčastejšia srdcová arytmia (dysrytmia), ktorej prevalencia aj incidencia stúpa s výskytom artériových cievnych chorôb a s vekom populácie a ktorá sa významnou mierou podieľa na vysokej vaskulárnej morbidite a vaskulárnej mortalite v dôsledku orgánovaskulárnych artériových tromboembolických komplikácií (P10), najmä v cerebrovaskulárnej oblasti [1–8]. To je aj hlavným dôvodom pomerne častej aktualizácie odporúčaní pre manažment tejto dysrytmie v klinickej praxi [1,9]. Najčastejšou príčinou FP

je koronárna artériová choroba srdca na podklade aterosklerózy (P1), arteriosklerózy (P2), diabetickej makroangiopatie (P3a), diabetickej mikroangiopatie (P3b), ale aj iných cievnych chorôb [1–6]. Klinicky je vhodné rozlišovať päť typov FP:

- novodiagnostikovaná (FP1),
- paroxyzmálna (FP2),
- perzistujúca (FP3),
- dlhotrvajúco perzistujúca (FP4),
- permanentná (FP5).

Dôležité je anamnestické a celkové fyzikálne interné vyšetrenie, z pomoc-

ných vyšetrení EKG, echokardiografia a echovaskulografia [1,2,4]. Na určenie klinickej závažnosti symptómov spojených s FP sa používa **skóre (trieda) Európskej spoločnosti pre srdcový rytmus (European Heart Rhythm Association; EHRA):**

- EHRA I (žiadne symptómy),
- EHRA II (mierne symptómy; bežné denné aktivity nie sú ovplyvnené),
- EHRA III (závažné symptómy; bežné denné aktivity sú postihnuté),
- EHRA IV (invalidizujúce symptómy; bežné denné aktivity sú prerušené) [1].

Manažment FP zahrňuje dosiahnutie dvoch základných paralelných cieľov:

1. odstránenie alebo zmiernenie symptómov (symptomatická liečba, netýka sa všetkých chorých, mnohí sú totiž asymptomatickí),
2. prevencia tromboembolických komplikácií (trombopropylaxia; týka sa všetkých pacientov s FP).

TROMBOEMBOLOPROFYLAXIA PRI FIBRILÁCII PREDSIENÍ

Trombopropylaxia (tromboembolopropylaxia) je zásadnou súčasťou manažmentu každého individuálneho pacienta s FP [1,10,11]. Veľké množstvo epidemiologických a klinických štúdií v ostatných rokoch potvrdilo, že riziko artériovej tromboembólie (ATE; P10) a cievnych mozgových príhod (CMP) nie je závislé od typu FP, ale je podmienené prítomnosťou rôznych rizikových faktorov artériovej tromboembólie (RF ATE) [1,4–11].

SKÓROVACÍ SYSTÉM RIZIKA ARTÉRIOVEJ TROMBOEMBÓLIE CHA(2)DS(2)-VASc

Stratégia prevencie artériovej tromboembólie (ATE) musí pri FP vychádzať zo stratifikácie rizika ATE [1], pričom sa používa **inovovaný skórovací systém rizika artériovej tromboembólie pri FP**. Tomuto skórovaciemu systému sa pridelil názov **CHA(2)DS(2)-VASc** [1,12,13]. Je to skratka zložená z prvých písmen anglického názvu jednotlivých RF a číslíc 2, ktoré označujú tzv. hlavné RF ohodnotené 2 bodmi. Ostatné klinicky relevantné (nie hlavné) RF majú 1 bod. C – Congestive heart failure; srdcové zlyhávanie alebo systolická dysfunkcia ľavej komory (napr. EF LK ≤ 40 %), 1 bod; H – Hypertension; artériová hypertenzia, 1 bod; A – Age; vek ≥ 75 rokov, 2 body; D – Diabetes, 1 bod; S – Stroke; prekonanie CMP/TIA/iná systémová artériová tromboembólia, 2 body; VASc – VAScular disease; aterosklerotická cievna choroba (prekonaný infarkt myokardu/končatinovocievna choroba/aortoskleróza), 1 bod; A – Age; vek 65 – 74 rokov, 1 bod; S – Female

Sex; ženské pohlavie, 1 bod. Maximálne bodové skóre: 9 bodov [1,12,13].

Použitie tohto skórovacieho systému u individuálneho pacienta umožňuje zaujať jednoznačné stanovisko k typu trombopropylaxie. Pri hodnote skóre 0 (žiadny RF) – žiadna farmakotrombopropylaxia alebo *kyselina acetylsalicylová* (ASA) 75 – 325 mg. Pri hodnote skóre 1 (jeden klinicky relevantný RF) – perorálna antikoagulačná liečba (*warfarín* alebo ekvivalent). Menej vhodná je ASA. Pri hodnote skóre 2 (jeden hlavný RF alebo dva a viac klinicky relevantné ďalšie RF) – perorálna antikoagulačná liečba (*warfarín* alebo ekvivalent) [1].

Perorálna antikoagulačná liečba **warfarínom** znižuje riziko mozgovej artériovej tromboembólie o 65 – 68 % pri súčasnom miernom zvýšení rizika závažného krvácania [1]. Vyžaduje disciplinovanosť pacienta i lekára tak, aby bola pravidelne kontrolovaná s cieľom dodržiavať optimálne terapeutické okno s hodnotami INR 2 – 3. Významné rozšírenie indikácií pre perorálnu antikoagulačnú liečbu treba vidieť aj vo svetle dostupnosti nových molekúl pre takúto liečbu (*dabigatran*; *rivaroxaban*, *apixaban* a i.) [1,10–14]. Priamy inhibítor trombínu **dabigatran etexilát** (Pradaxa®) bol 20. 9. 2010 na základe priaznivých výsledkov štúdie RE-LY [15,16] odporučený expertmi americkej agentúry FDA pre klinické používanie pre prevenciu cievnych mozgových príhod u chorých s FP. Dňa 1. 8. 2011 schválila dabigatran v tejto indikácii aj Európska lieková agentúra (EMA). Od roku 2008 bol dabigatran schválený len na primárnu prevenciu vénovej tromboembolickej choroby (VTECH) u dospelých, ktorí podstúpili elektívnu operáciu úplného nahradenia bedrového alebo kolenného kĺbu [10,11,14]. Dabigatran má dôkazy o lepšom efekte na incidencia mozgových cievnych príhod a systémovej artériovej tromboembólie i menšom riziku veľkých krvácaní v porovnaní s warfarínom [14–16]. Schválenie dabigatranu je významným prelomovým pokrokom artériovej tromboembolopropylaxie pri fibrilácii predsiení. Takmer

50 rokov čakali milióny pacientov a veľa lekárov na alternatívu k warfarínu, ktorý je dlhotrvajúcim štandardom. V súčasnosti prebiehajú porovnávacie štúdie s ďalšími novými antitrombotikami.

SKÓROVACÍ SYSTÉM RIZIKA KRVÁCANIA HAS-BLED

Ďalšou novou súčasťou manažmentu FP je používanie **skórovacieho systému rizika krvácania HAS-BLED** [1], ktorý je odvodený z údajov štúdie EuroHeart Survey [17]. Krvácanie je obávanou komplikáciou každej antitrombotickej liečby, osobitne „viacnásobnej“ duálnej (ASA + *klopidogrel*), alebo dokonca tripletnej antitrombotickej formy (*warfarín* + ASA + *klopidogrel*). Princíp skórovacieho systému je postavený na prítomnosti RF krvácania. HAS-BLED je skratka zložená s prvých písmen anglického názvu jednotlivých RF krvácaní. H – Hypertension; artériová hypertenzia, 1 bod; A – Abnormal renal and liver function; abnormálna obličková a pečeneňová funkcia, 1 bod za každý orgán (1 alebo 2 body); S – Stroke; CMP, 1 bod; B – Bleeding; krvácanie v anamnéze, 1 bod; L – Labile INR; labilné hodnoty INR pri perorálnej antikoagulačnej liečbe; E – Elderly; starší vek ≥ 65 rokov; D – Drugs or alcohol; lieky alebo alkohol (každý RF po 1 bode). Maximálne bodové skóre je 9 bodov.

U pacientov s hodnotou HAS-BLED skóre ≥ 3 je potrebná maximálna opatrnosť a starostlivé monitorovanie nielen pri antikoagulačnej, ale pri akejkolvek antitrombotickej liečbe, vrátane ASA [1,17–19].

AKÚTNA KONTROLA SRDCOVEJ FREKVENCIE A RYTMU PRI FIBRILÁCII PREDSIENÍ

Akútna kontrola srdcovej frekvencie sa u stabilných pacientov dosahuje perorálnym podaním, u nestabilných pacientov intravenóznym podaním beta-blokátorov (*metoprolol*, *bisoprolol*, *atenolol*, *esmolol*, *propranolol*, *carvedilol*) alebo nondihydropyridínovými blokátormi kalciových kanálov (*verapamil*, *diltiazem*). U pacientov so zníženou funk-

ciou ľavej komory alebo hypotenziou sa odporúča *digoxín* alebo *amiodarón* [1,19]. **Akútna kontrola rytmu (kardioverzia FP)** je možná dvomi spôsobmi. **Farmakokardioverzia** i.v. alebo p.o. podaním („pill in the pocket“) *flekainidu* alebo *propafenónu* u pacientov bez štruktúrnej choroby srdca. V prípade štruktúrneho poškodenia srdca intravenózne podanie *amiodarónu* alebo novšieho *vernakalantu* (nie v štádiu NYHA III – IV). *Ibutilid* a *sotalol* sú účinnéjšie v konverzii flutteru predsiení. **Elektrokardioverzia** je účinný spôsob vertovania FP na sínusový rytmus, najmä pri hemodynamickej nestabilite pacienta, ale spojený s možnosťami tromboembólie, arytmiami a rizikami celkovej anestézie [1,19].

DLHOTRAVJÚCA KONTROLA SRDCOVEJ FREKVENCIE A RYTMU PRI ÁTRIOVEJ FIBRILÁCII

Dlhotravajúca kontrola srdcovej frekvencie u symptomatických pacientov sa uskutočňuje perorálnym podávaním **antiarytmík** používaných aj pri akútnej kontrole frekvencie, z novších liekov sa používa *dronedarón* [1]. U tých pacientov, u ktorých zlyhala farmakokontrola srdcovej frekvencie vrátane kombinácie antiarytmík a u ktorých nie je indikovaná kontrola rytmu, je indikovaná **ablácia AV uzla**. Tento paliatívny a ireverzibilný výkon umožňuje vysokoúčinnú kontrolu frekvencie komôr pri FP [1,19]. Pri **dlhotravajúcej antiarytmickej farmakoterapii** na udržanie sínusového rytmu pri FP, treba myslieť na niekoľko hlavných faktov. Liečba má byť motivovaná pokusmi o redukciu symptómov spojených s FP; účinnosť antiarytmík na udržanie sínusového rytmu je slabá; antiarytmiká skôr redukujú, ako eliminujú rekurencie FP; pri zlyhaní liečby jedným antiarytmickým liekom môžeme dosiahnuť akceptovateľnú odpoveď iným antiarytmikom; antiarytmiká často indukujú proarytmie a často majú extrakardiálne nežiaduce účinky; hlavným faktorom pri výbere antiarytmika má byť bezpečnosť, až potom účinnosť

[1,19]. **Dronedarón** je liekom prvej voľby pri žiadnom alebo minimálnom ochorení srdca, vrátane artériovej hypertenzie (AH) bez hypertrofie ľavej komory, aj pri relevantnom ochorení srdca (AH s hypertrofiou ľavej komory, koronárna artériová choroba, chronické srdcové zlyhávanie NYHA I – II) [1]. Kontraindikovaný je pri koronárnej artériovej chorobe s vysokým KV rizikom, srdcovom zlyhávaní NYHA III – IV, u diabetikov a v gravidite [20–24]. Porovnanie *dronedarónu* a *amiodarónu* ukazuje, že **amiodarón** je účinnejší v prevencii recidív FP, avšak *dronedarón* má menší výskyt nežiaducich účinkov, lepšie sa toleruje a liečbu nie je nutné tak často prerušovať [25,26]. *Dronedarón* je prvé antiarytmikum, ktoré znižuje kardiovaskulárnu hospitalizáciu a mortalitu [20–23]. **Katétrová ablácia ľavej predsieni** je invazívna elektrofyziologická procedúra zameraná priamo proti substrátu a spúšťačom FP. Dôležitá je identifikácia pacientov s vysokým potenciálnym benefitom a nízkym rizikom tejto stratégie [1,7,27]. Vyžaduje si kombináciu komplexného periprocedurálneho a intraprocedurálneho antitrombotického manažmentu [1,27]. Pilierom katetrizačnej liečby je snaha o „elektrickú izoláciu“ miest spúšťačov FP od zvyšku ľavej predsieni, v prípade paroxysmálnej a krátkotravajúcej perzistujúcej FP je to **izolácia pľúcnych žíl** (segmentálna ostiálna izolácia alebo lepšie, široké obkružujúce lézie okolo ipsilaterálnych pľúcnych žíl). U pacientov s perzistujúcou a dlhotravajúcou perzistujúcou FP sú potrebné **viaceré fokálne a/alebo lineárne lézie**, spájajúce anatomické a/alebo funkčné bariéry (tzv. stropná línia na mitrálnom istme, epikardiálne ablácie atď.). Posledné výsledky naznačujú, že katétrová ablácia je účinnejšia ako dosiaľ používané antiarytmiká. Čaká sa ešte na definitívne výsledky porovnávajúcich štúdií. **Chirurgická ablácia ľavej predsieni** sa zvažuje u pacientov podstupujúcich kardiochirurgický výkon z inej indikácie, prípadne pri zlyhaní katétrovej ablácie [1,19].

TERAPIA MODIFIKUJÚCA SUBSTRÁT

Liečba modifikujúca substrát („upstream“) je liečba chorôb vedúcich k FP, resp. sprevádzajúcich FP. Predchádza alebo spomaľuje remodeláciu myokardu spojenú s artériovou hypertenziou, zápalom, srdcovým zlyhávaním, a tým ovplyvňuje aj FP. Do tejto liečby patrí podávanie inhibítorov enzýmu konvertujúceho angiotenzín (ACEI), blokátorov angiotenzínového receptora (ARB), antagonistov aldosterónu, statínov a omega-3 mastných kyselín [1–4,7,14,19,28].

ZÁVER

Nevalvulárna FP je následkom aj príčinou orgánovaskulárnych artériových chorôb a vysokej kardiovaskulárnej morbidity a mortality. Manažment fibrilácie predsiení nie je jednoduchý, vždy musíme zohľadniť individuálne špecifiká každého človeka. Na jednej strane treba zväziť riziko artériovej tromboembólie, na strane druhej treba zväziť riziko krvácania. Bez efektívnej primárnej a sekundárnej angioprevencie (vaskulárnej prevencie), nie je možná efektívna racionálna prevencia fibrilácie predsiení a ďalších kardiovaskulárnych komplikácií. Základnou podmienkou racionálnej kauzálnej liečby je rýchla a správna komplexná klinicko-etiológicko-anatomicke-patofyziologická (CEAP) diagnóza.

Literatúra

1. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GYH et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2010; 31(19): 2369–2429.
2. Gavomík P. Všeobecná angiológia. Angiologická propedeutika. Cievne choroby. 2nd ed. Bratislava: Univerzita Komenského – Vydavateľstvo UK 2001: 268.
3. Gavomík P. Ateroskleróza a iné choroby tepien. 1st ed. Bratislava: Univerzita Komenského – Vydavateľstvo UK 1999: 216.
4. Gavomík P. Končatinovocievne ischemické choroby. B 2.1/1–92. In: Gavomík P, Hrubisko M, Rozborilová E (eds). Diferenciálna diagnostika kardio-vaskulárnych, respiračných a hematologických ochorení. I. 1st ed. Bratislava: Dr. Josef Raabe 2010.
5. Gavomík P. Obliterujúce choroby artérií a končatinovocievna ischemická choroba. Nová klinicko-etio-

logicko-anatomicko-patofyziologická (CEAP) klasifikácia. *Cardiology* 2010; 19(3): 201-213.

6. Gavorník P. Vaskulárna endotelová dysfunkcia – etiopatogenéza, základné diagnostické metódy a liečebné možnosti. *Gen Angiol* 2002; 2(2): 59-66.

7. Gavorník P, Dukát A, Gašpar L et al. Prevencia a liečba orgánovocievnych artériových ischemických chorôb. *Prakt Lék* 2010; 90(12): 708-714.

8. Gavorník P. Etiopatogenéza neurovaskulárnych ischemických chorôb (syndrómov). *Neurológia* 2010; 5(2): 61-68.

9. Fuster V, Rydén LE, Cannom DS et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation – executive summary: 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). *Eur Heart J* 2006; 27(16): 1979-2030.

10. Gavorník P. Artériotrombopropylaxia v klinickej praxi. *Cardiology* 2010; 19(4): 293-299.

11. Gavorník P. Flebotrombopropylaxia v klinickej praxi. *Cardiology* 2010; 19(2): 98-102.

12. Lip GY, Halperin JL. Improving stroke risk stratification in atrial fibrillation. *Am J Med* 2010; 123(6): 484-488.

13. Lip GY, Nieuwlaet R, Pistetr R et al. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk-factor-based approach: the Euro Heart Survey on atrial fibrillation. *Chest* 2010; 137(2): 263-272.

14. Steffel J, Braunwald E. Novel oral anticoagulants: focus on stroke prevention and treatment of venous

thrombo-embolism. *Eur Heart J* 2011; 32(16): 1968-1976.

15. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361(12): 1139-1151.

16. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S et al. Newly identified events in the RE-LY® trial. *N Engl J Med* 2010; 363(19): 1875-1876.

17. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaet R et al. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess one-year risk of major bleeding in atrial fibrillation patients: The Euro Heart Survey. *Chest* 2010; 138(5): 1093-1100.

18. Lip GY. Implications of the CHA(2)DS(2)-VASc and HAS-BLED Scores for thromboprophylaxis in atrial fibrillation. *Am J Med* 2011; 124(2): 111-114.

19. Schmidt C, Kisselbach J, Schweizer PA et al. The pathology and treatment of cardiac arrhythmias: focus on atrial fibrillation. *Vasc Health Risk Manag* 2011; 7(3): 193-202.

20. Duray GZ, Schmitt J, Hohnloser SH. Dronedroned therapy in atrial fibrillation: a summary of recent controlled trials. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2010; 15 (4 Suppl): 19S-30S.

21. Hohnloser SH, Crijns HJ, van Eickels M et al. Effect of dronedarone on cardiovascular events in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 360(7): 668-678.

22. Page RL, Connolly SJ, Crijns HJ et al. Rhythm- and rate-controlling effects of dronedarone in patients with atrial fibrillation (from ATHENA trial). *Am J Cardiol* 2011; 107(7): 1019-1022.

23. Penugonda N, Mohmand-Borkowski A, Burke JF. Dronedroned for atrial fibrillation: How does in com-

pare with amiodarone? *Cleve Clin J Med* 2011; 78(3): 179-185.

24. Connolly JS. The results of the PALLAS study. *Cardiopulse*. *Eur Heart J* 2012; 33(1): 139-145.

25. Le Heuzey JY, De Ferrari GM, Radzik D et al. A short-term, randomized, double blind, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of dronedarone versus amiodarone in patients with persistent atrial fibrillation: the DIONYSOS study. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2010; 21(6): 597-605.

26. Piccini JP, Hasselblad V, Peterson ED et al. Comparative efficacy of dronedarone and amiodarone for the maintenance of sinus rhythm in patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54(12): 1089-1095.

27. Hlivák P, Hatala R. Manažment antitrombotickej liečby pri katérovej ablácii arytmií. *Kardiolog prax* 2010; 8(3): 131-141; 21(6): 597-605.

28. Reiner Z, Catapano AL, De Backer G et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J* 2011; 32(14): 1769-1818.

doc. MUDr. Peter Gavorník, PhD., mim. prof.

predseda Sekcie angiológov SLK
II. interná klinika LF UK a UN Bratislava
Prvé angiologické pracovisko (PAP)
peter.gavornik@sm.unb.sk