

# Liečba pacientov s predsieňovou fibriláciou a súčasným srdcovým zlyhávaním

J. Murín, M. Macháčová, R. Compagnon

## Súhrn

Srdcové zlyhávanie a predsieňová fibrilácia sú dve dnes významne prepojené epidémie kardiovaskulárnych ochorení (asi 1–2% prevalencia). Obe ochorenia sú aj patofyziologicky prepojené a vzájomne sa podporujú pri vzniku, udržujú sa v klinickom priebehu a sťažujú liečbu oboch ochorení. Autori sa venujú patofyziológii i klinickému stavu chorých s týmito ochoreniami. Tiež zhŕňajú prístup k liečbe srdcového zlyhávania i prístup k prevencii kardioembolizmu.

## Kľúčové slová

srdcové zlyhávanie – predsieňová fibrilácia – patofyziológia srdcového zlyhávania i fibrilácie predsiení – liečebný prístup k srdcovému zlyhávaniu i fibrilácii predsiení

## Summary

**Treatment of patients with atrial fibrillation and current heart failure.** Heart failure and atrial fibrillation are two interconnected epidemic cardiovascular diseases (about 1–2% prevalence). Both these diseases are also pathophysiologically interrelated during their development as well as in the later phases, and their co-occurrence makes treatment more difficult. This paper investigates the pathophysiology and clinical condition of these patients. It also contains a list of important steps in the treatment (according to the latest guidelines) of heart failure and atrial fibrillation (cardio-embolic prevention).

## Key words

heart failure – atrial fibrillation – pathophysiology of heart failure and atrial fibrillation – treatment of heart failure and atrial fibrillation

## ÚVOD

Srdcové zlyhávanie (SZ) dnes predstavuje epidémiu medzi kardiovaskulárnymi (KV) ochoreniami – výskyt v populácii sa odhaduje na 1,5–2,0 % a postihuje asi 100 000 osôb na Slovensku [1,2]. Vysvetlením tejto skutočnosti je lepšia liečba KV ochorení (infarkt myokardu revaskularizáciou, hypertenzie jej liečbou, operačnou liečbou – koronárne bypassy, chlopňové zákroky a podobne), ale aj predĺženie priemerného veku našich občanov. Ochorenie nevieme vyliečiť, ale dokážeme ho zmierňovať či stabilizovať. V takom prípade zlepšujeme kvalitu života pacientov a redukuje rehospitalizácie [3,4].

Ďalšou KV epidémiou, ktorá často doprevádza aj epidémiu SZ, je výskyt predsieňovej fibrilácie (PF) – tiež sa jej výskyt odhaduje asi na 1–1,5 % občanov Slovenska. Aj pri tomto ochorení (arytmii) zohráva úlohu predĺžovanie veku obča-

nov, nedobre (či neskoro) liečená hypertenzia, ale aj ďalšie KV ochorenia [5].

Veľmi často sa obe epidémie stretávajú u toho istého chorého. Sú často vzájomne prepojené a jedna z nich priťahuje vznik a pretrvávanie tej druhej. Registre i štatistické prehľady dokladujú u SZ, ak je pokročilé a dlhotrvajúce, až u polovice chorých so SZ aj prítomnosť PF. A vtedy je klinický stav i prognóza chorých značne zhoršená [6,7].

## PATAFYZIOLOGICKÉ DÔSLEDKY PRÍTOMNOSTI SRDCOVÉHO ZLYHÁVANIA I FIBRILÁCIE PREDSIENÍ

Obe ochorenia majú rovnaké či podobné rizikové faktory a KV ochorenia, ktoré sú potrebné pre ich vznik a tiež progresiu: vyšší vek (obvykle  $\geq 65$  rokov), arteriálna hypertenzia (pri jej skoršom vzniku, pri ťažkej forme ochorenia, ale hlavne pri ne-

dostatočnej liečbe s dlhodobou nekontrolovaným krvným tlakom), diabetes mellitus 2. typu (patrí k najsilnejším faktorom vzniku oboch ochorení, obvykle sú diabetici aj hypertonikmi s ťažšie kontrolovaným tlakom), obezita (centrálneho typu, významného faktora podpory vývoja PF). Spomedzi KV ochorení je to hlavne ischemická choroba srdca (IChS), ktorej vývoj podporujú práve spomínané rizikové faktory. Pripočítať ešte treba nedostatok pohybu, nesprávnu diétu a fajčenie. Mnohí pacienti so SZ trpia aj chronickou chorobou obličiek, a preto i renálnou insuficienciou (GF < 60 ml/min). I tento stav akceleruje jak vývoj SZ, tak aj vývoj PF [8,9].

## SRDCOVÉ ZLYHÁVANIE PODPORUJE VZNIK PREDSIEŇOVEJ FIBRILÁCIE

SZ je významným prediktorom vývoja PF s narastajúcou prevalenciou PF pri prog-

resii SZ (30 % chorých v NYHA triedach III–IV, ale až 50 % v NYHA triede IV) [10].

U SZ býva nárast diastolického tlaku v ľavej komore (ĽK). Prispievajú k tomu nasledovné faktory – zvýšenie tuhosti ĽK pri dlhotrvajúcej hypertenzii a vyššom veku, hypertrofia ĽK pri ťažkej hypertenzii, porucha relaxácie ĽK, ischémia myokardu ĽK (porucha relaxácie i kontraktility, asynergia v kontraktilite), diabetická „kardiomyopatia“ (pri diabete s poruchou funkcie ĽK). Zvýšený diastolický tlak ĽK narušuje átriálne funkcie i štruktúru – dilatuje ľavá predsieň, narušuje sa štruktúra jej steny (zvýšená fibróza, event. i hypertrofia). Sťažuje plnenie ĽK a narušuje sa i elektrická činnosť predsiení, vč. funkcie sínusového uzla. vyvíja sa častejšie tzv. sick sinus syndróm, kde je spoluúčasť vyššieho veku a ischemickej choroby srdca [11].

### FIBRILÁCIA PREDSEŇÍ PODPORUJE VÝVOJ SRDCOVÉHO ZLYHÁVANIA

Fibrilácia predsiení je v klinickej praxi najčastejšou formou arytmie, obvykle postihuje staršie ( $\geq 65$  rokov) osoby, pričom obvykle potvrdíme prítomnosť KV ochorenia. Najčastejším rizikovým faktorom je i tu arteriálna hypertenzia, ďalej aj diabetes mellitus 2. typu, ale nezriedka preukážeme i prítomnosť ICHS, a štruktúrne zmeny ľavého srdca. z tohoto hľadiska hlavne dilatáciu ľavej predsene (antero-posteriórny diameter ľavej predsene pri echokg vyšetrení býva  $\geq 50$  mm) [12,13].

Pri PF chýba výkon predsieňovej kontrakcie, čím sa sťažuje plnenie ĽK. Ak je PF sprevádzaná komorovou tachyarytmiou dostatočne (časovo) dlho, vzniká SZ z tejto arytmie [11].

Okrem toho PF prispieva k vzniku mikrotrombov v oblasti steny ľavej predsene (pre stázu krvi v tejto dutine, ale i pre fibrotické degeneratívne zmeny steny ľavej predsene). Tieto mikrotromby nebývajú pevne „prirastené“ k stene predsene a pri uvoľňovaní embolizujú cestou ĽK a aorty obvykle do mozgu (spôsobujú mozgové infarkty a ich dôsledky) [14].

Register REALISE-AF [15] prezentoval v tejto oblasti zaujímavé údaje ( $> 10\,500$  pacientov s PF, mnoho krajín

a centier). V poslednom roku pred zaradením do registra (podmienkou účasti na registri bolo, aby v polročnom časovom intervale zachytil lekár osoby s PF a zistil o nich klinické údaje, nezasahoval však do liečby pacientov) lekár zisťoval anamnestické či dokumentačné údaje o hospitalizáciách pacienta v poslednom roku pred zaradením do registra. Zistili sa zaujímavé skutočnosti. Príčinou hospitalizácie u chorých bol:

- a) výskyt dysrytmie s potrebou hospitalizácie (9,1 % prípadov),
- b) výskyt plnej cievnej mozgovej (6,1 %) (i tranzitórnej 2,8 %) príhody bol v 8,9 % príčinou hospitalizácie,
- c) výskyt akútneho koronárneho syndrómu v 7,8 %, ale
- d) výskyt akútneho SZ bol až v 11,3 % prípadov príčinou hospitalizácií – i to svedčí o veľkom prepojení PF a SZ. V registri malo 45,8 % chorých prítomné SZ – NYHA I (5,8 %), NYHA II (25 %), NYHA III/IV (15 %).

### KLINICKÉ PREJAVY SRDCOVÉHO ZLYHÁVANIA KOMPLIKOVANÉHO PRÍTOMNOSŤOU FIBRILÁCIE PREDSEŇÍ

Diagnostika SZ je vlastne klinická a stanovuje sa podľa symptómov (dušnosť, slabosť, nevykonnosť) a prejavov ochorenia (nález na pľúcach a srdci [tachykardia či tachyarytmia, šelest mitrálnej insuficiencie], opuchový stav) [16,17]. Ak má pacient aj PF, tak obvykle ide o ťažšie chorého s výraznými príznakmi i prejavmi. Niektorí chorí trpia palpitáciami, ktoré prispievajú k anxiете, poruchám spánku a pod. Prognóza týchto chorých býva horšia ako u SZ bez PF. Arytmia podporuje progresiu SZ a zvyšuje morbiditu i mortalitu chorých, zhoršuje ich kvalitu života a prispieva k rehospitalizáciám.

### LIEČEBNÝ PRÍSTUP U PACIENTOV SO SRDCOVÝM ZLYHÁVANÍM A FIBRILÁCIOU PREDSEŇÍ

Má svoje pravidlá a odporúčania (ESC 2016):

- a) prispôbiť telesnú aktivitu intenzite SZ a v diéte siahnuť po nižšom príjme soli (niekedy i vody),

- b) medikamentózna liečba – diuretiká (dominantne furosemid v dávke podľa intenzity SZ, event. i podľa úrovne sprievodnej renálnej insuficiencie), aby sme „prebytočné prehodnenie“ chorého odstránili.

Upravujeme stav hypertenzie a diabetu, odstraňujeme fajčenie, liečime základné ochorenie, ktoré je v pozadí vývoja SZ (obvykle ICHS). Antiremodelačná liečba SZ – ACE inhibítor (najvyššia dávka postupne up-titrovaná, testovaná v klinických štúdiách) a v prípade nežiaducich účinkov (kašeľ, iná alergia) je to sartan (testovaný u SZ). U systolického SZ (kde je ejekčná frakcia  $\leq 40$  %, alebo u chorých aj s ejekčnou frakciou 41 – 49 %) sú to betablokátoři (bisoprolol, metoprolol, karvedilol či nebivolol). Ich postupné dávkovanie sa končí, ak je srdcová frekvencia pod 70/min (optimálne okolo 60/min). Nemožno zabúdať na blokátor aldosterónu (obvykle spironolakton, event. eplerenon). V posledných 2 rokoch sa namiesto blokátorov renín angiotenzín aldosterónového systému začína uplatňovať liečivo ARNI (Angiotensin Receptor Neprilysin Inhibitor). Ivabradín indikujeme chorým so SZ a zachovaným sínusovým rytmom, ak je srdcová frekvencia chorého  $\geq 70 - 75$ /min. Ak predošlá liečba nestačí zlepšiť stav chorého, tak siahame po „prístrojovej liečbe“, event. po transplantácii srdca.

Aj liečba PF ide podľa pravidiel odporúčania – riešime liečbu hypertenzie, diabetu, ak je prítomná ICHS, tak liečime aj ju. Liečime i SZ podľa jeho intenzity a stavu. Prístup k PF závisí na tom, aký je to typ PF (paroxzmálna, perzistentná či permanentná), zohľadňujeme prítomnosť i dva skórovacie systémy (CHA2DS2 VASc, HAS-BLED) zasahujúce do liečby vlastnej arytmie [5]. U chorých so SZ býva obvykle permanentná PF. Vyžaduje skludnenie komorovej frekvencie, optimálne okolo 80–85/min, sme spokojní, ak je táto srdcová frekvencia  $< 100$ /min.

Osobitným problémom je prevencia kardioembólie do centrálného nervového systému (event. do inej lokalizácie). Klasicky ide o warfarinizáciu podľa hodnoty INR (2,0 – 3,0). V randomizovaných

klinických štúdiách a metaanalýzach warfarín demonštroval účinnosť v prevencii CMP u pacientov s PF, pričom donedávna to bola liečba štandardná [18]. Avšak je tu zvýšené riziko krvácania (intrakraniálne, gastrointestinálne). To obmedzuje jeho užívanie u chorých s vyšším rizikom krvácania, pričom jestvuje tu i problém s trvale dobrým nastavením účinnej dávky podľa monitorovania INR [19]. Dnes však máme v oblasti antikoagulačnej liečby novšie liečivá (non-vitamin K dependent – NOACs či direct oral anti-coagulants – DOACs) – dabigatran, apixaban, edoxaban a rivaroxaban. Majú rýchly nástup účinku, nevyžadujú rutinné monitorovanie úrovne koagulácie, a preto majú širšiu liečebnú aplikáciu. Je u nich preukázaná podobná a/alebo lepšia účinnosť oproti warfarínu a tiež ich lepšia bezpečnosť s nižším rizikom intrakraniálneho krvácania a podobným alebo nižším rizikom závažného krvácania [20–23]. Uskutočnili sa sekundárne analýzy jednotlivých štúdií s NOACs u chorých s PF v podskupinách pacientov so SZ (definovaných klinicky či ejekčnou frakciou  $\leq 40\%$ ). I keď tieto retrospektívne analýzy pacientov nemali dostatočnú silu a veľkosť, NOACs ako skupina mali (v porovnaní s warfarínom) významne lepšiu účinnosť (o 14 %) i významne lepšiu bezpečnosť (o 24 % nižší výskyt závažných krvácaní). V štúdiách RE-LY (dabigatran; 27 % chorých so SZ), ROCKET-AF (rivaroxaban; 63,7 % chorých so SZ), ARISTOTLE (apixaban – 35 % so SZ) a ENGAGE – AF (edoxaban – 58 % so SZ) sú uvedené proporcie chorých so SZ [24]. Teda pacienti so SZ a PF majú vysoké riziko vzniku CMP či systémovej embolizácie. Vyžadujú efektívnu antikoagulačnú liečbu k redukcii morbidity. NOACs sú účinnou a bezpečnou alternatívou k warfarínu. Vzhľadom k tomu, že mnohí chorí so SZ, a obzvlášť ak je prítomná i PF, trpia aj chronickým obličkovým ochorením – tu sa potom hodí NOAC, ktorý má nízku renálnu exkréciu, ako napr. apixaban, ktorý má potvrdenú zvýraznenú renálnu bezpečnosť u týchto chorých.

Len spomínanou komplexnou liečbou vieme zlepšiť stav týchto chorých – ide skôr o prevenciu hospitalizácií pre

akútne SZ, o prevenciu kardioembolickej mozgových príhod a o zlepšenie klinického stavu a kvality života chorých.

## Literatúra

- Mosterd A, Hoes AW. Clinical epidemiology of heart failure. *Heart* 2007; 93(9): 1137–1146. doi: 10.1136/hrt.2003.025270.
- Ceia F, Fonseca C, Mota T et al. Prevalence of chronic heart failure in Southwestern Europa: the EPICA study. *Eur J Heart Fail* 2002; 4(4): 531–539.
- McMurray JJ. Improving outcomes in heart failure: a personal perspective. *Eur Heart J* 2015; 36(48): 3467–3470. doi: 10.1093/eurheartj/ehv565.
- Chen J, Normand SL, Wang Y et al. National and regional trends in heart failure hospitalization and mortality rates for Medicare beneficiaries 1998–2008. *JAMA* 2011; 306(15): 1669–1678. doi: 10.1001/jama.2011.1474.
- Kirchhof P, Benussi E, Kotecha D et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J* 2016; 37(38): 2893–2962. doi: 10.1093/eurheart/ehw210.
- Swedberg K, Olsson LG, Charlesworth A et al. Prognostic relevance of atrial fibrillation in patients with chronic heart failure on long-term treatment with betablockers: results from COMET. *Eur Heart J* 2005; 26(13): 1303–1308. doi: 10.1093/eurheartj/ehi166.
- Hoppe UC, Casares JM, Eiskjaer H et al. Effect of cardiac resynchronization on the incidence of atrial fibrillation in patients with severe heart failure. *Circulation* 2006; 114(1): 18–25. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.614560.
- Damman K, Valente MA, Voors AA et al. Renal impairment, worsening renal function, and outcome in patients with heart failure: an updated meta-analysis. *Eur Heart J* 2014; 35(7): 455–469. doi: 10.1093/eurheartj/ehs386.
- Filippatos G, Farmakis D, Parissis J. Renal dysfunction and heart failure: things are seldom what they seem. *Eur Heart J* 2014; 35(7): 416–418. doi: 10.1093/eurheartj/ehs515.
- Maisel WH, Stevenson LW. Atrial fibrillation in heart failure: epidemiology, pathophysiology and rationale for therapy. *Am J Cardiol* 2003; 91(6A): 2D–8D.
- Smit MD, Moes ML, Maass AH et al. The importance of whether atrial fibrillation or heart failure develops first. *Eur J Heart Fail* 2012; 14(9): 1030–1040. doi: 10.1093/eurjhf/hfs097.
- Calvo N, Bisbal F, Guiu E et al. Impact of atrial fibrillation-induced tachycardiomyopathy in patients undergoing pulmonary vein isolation. *Int J Cardiol* 2013; 168(4): 4093–4097. doi: 10.1016/j.ijcard.2013.07.017.
- Morris PD, Robinson T, Channer KS. Reversible heart failure: toxins, tachycardiomyopathy and mitochondrial abnormalities. *Postgrad Med J* 2012; 88(1046): 706–712. doi: 10.1136/postgradmedj-2011-130698.
- Ruff CT, Guigliano RP, Braunwald E et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anti-coagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trial. *Lancet* 2014; 383(9921): 955–962. doi: 10.1016/S0140-6736(13)62343-0.
- Steg PG, Alam S, Chiang CE et al. Symptoms, functional status and quality of life in patients with controlled and uncontrolled atrial fibrillation: data from the RealiseAF cross sectional international registry. *Heart* 2012; 98(3): 195–201. doi: 10.1136/heartjnl-2011-300550.
- Davie F, Francis CM, Caruana L et al. Assessing diagnosis in heart failure: which features are of any use? *QJM* 1997; 90(5): 335–339.
- Oudejans I, Mostard A, Bloemen JA et al. Clinical evaluation of geriatric outpatients with suspected heart failure: value of symptoms, signs, and additional tests. *Eur J Heart Fail* 2011; 13(5): 518–527. doi: 10.1093/eurjhf/hfr021.
- Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2007; 146(12): 857–867.
- Schein JR, White CM, Nelson WW et al. Vitamin K antagonist use: evidence of the difficulty of achieving and maintaining target INR range and subsequent consequences. *Thromb J* 2016; 14: 14–23. doi: 10.1186/s12959-016-0088-y.
- Xiong Q, Lau YC, Senoo K et al. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants (NOACs) in patients with concomitant atrial fibrillation and heart failure: a systemic review and meta-analysis of randomized trials. *Eur J Heart Fail* 2015; 17(11): 1192–1200. doi: 10.1002/ejhf.343.
- Sardar P, Chatterjee S, Lavie CJ et al. Risk of major bleeding in different indications for new oral anticoagulants: insights from a meta-analysis of approved dosages from 50 randomized trials. *Int J Cardiol* 2015; 179: 279–287. doi: 10.1016/j.ijcard.2014.11.101.
- Sardar P, Chatterjee S, Lavie CJ et al. New oral anticoagulants in elderly adults: evidence from a meta-analysis of randomized trials. *J Am Geriatr Soc* 2014; 62: 857–864.
- Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365(11): 981–992. doi: 10.1056/NEJMoa1107039.
- Thomas I, EncisoSilva J, Schlueter M et al. Anticoagulation therapy and NOACs in heart failure and atrial fibrillation. In: Bauersachs J, Buttler J, Sandner P (eds). *Heart Failure*. Cham: Springer International Publishing AG 2017: 514–529.

prof. MUDr. Ján Murín, CSc.<sup>1</sup>  
MUDr. Michaela Macháčová<sup>2</sup>  
MUDr. Romana Compagnon<sup>3</sup>

<sup>1</sup> I. interná klinika LF UK a UN Bratislava

<sup>2</sup> MIMAD s.r.o., Ambulancia všeobecného lekára pre dospelých, Topoľčany

<sup>3</sup> 3MEDIROM s.r.o., Ambulancia všeobecného lekára pre dospelých, Bratislava

jan.murin@gmail.com