

Prehľad farmakoterapie fibrilácie predsiení (aktualizácia pre všeobecných lekárov)

doc. MUDr. Ján Kmec, PhD.

Klinika kardiológie FNŠP J. A. Reimana, Prešov

Fibrilácia predsiení je supraventrikulárna tachyarytmia, ktorej prevalencia a incidencia stúpa s vekom. Fibrilácia predsiení je združená s dvojnásobným rizikom úmrtia, so zvýšeným rizikom cievnych mozgových príhod, tromboembolizmu a srdcového zlyhania. Pre manažovanie fibrilácie predsiení je potrebné identifikovať a liečiť pridružené a príčinné faktory arytmie, rozhodnúť o kontrole frekvencie alebo kontrole rytmu a zabezpečiť prevenciu tromboembolizmu. Kontrola frekvencie má byť iniciálnym prístupom u starších pacientov s fibriláciou predsiení a minimálnymi symptómami, kontrola rytmu ako iniciálny prístup sa má zväziť u mladých symptomatických pacientov. Antiarytmiká sú stále hlavným terapeutickým prostriedkom na liečbu pacientov s FP, substrát modifikujúca liečba, ktorá zabraňuje štrukturálnemu remodelačnému procesu, môže byť účinná v udržiavaní sínusového rytmu. V praxi je v manažovaní fibrilácie predsiení kritickým krokom zhodnotenie tromboembolického a hemoragického rizika.

Kľúčové slová: fibrilácia predsiení, tromboembolizmus, antiarytmiká, antitrombotiká, mortalita.

Overview of pharmacotherapy of atrial fibrillation (update for general practitioners)

Atrial fibrillation is a supraventricular arrhythmia which prevalence and incidence increases with age. Atrial fibrillation is associated with a twofold risk of death, with increased risk of stroke, thromboembolism and heart failure. For managing atrial fibrillation is necessary to identify and treat the associated and causal factors of arrhythmia, decide on rate control or rhythm control and to protect thromboembolism. Rate control should be the initial approach in elderly patients with atrial fibrillation and minimal symptoms and rhythm control as an initial approach should be considered in young patients. Antiarrhythmic drugs are still the main therapeutic agents for the treatment patients with atrial fibrillation that prevents the remodeling process, can be effective in maintaining sinus rhythm. In practice is in managing of atrial fibrillation critical step evaluation of thromboembolic and haemorrhagic risk.

Key words: atrial fibrillation, thromboembolism, antiarrhythmic drugs, mortality.

Via pract., 2012, 9(5): 190–196

Úvod

Fibrilácia predsiení (FP) (obrázok 1) je supraventrikulárna tachyarytmia charakterizovaná nekoordinovanou predsieňovou aktiváciou s následným zhoršením predsieňových mechanických funkcií. **Odporúčania ESC (2010) definujú FP** nasledovne:

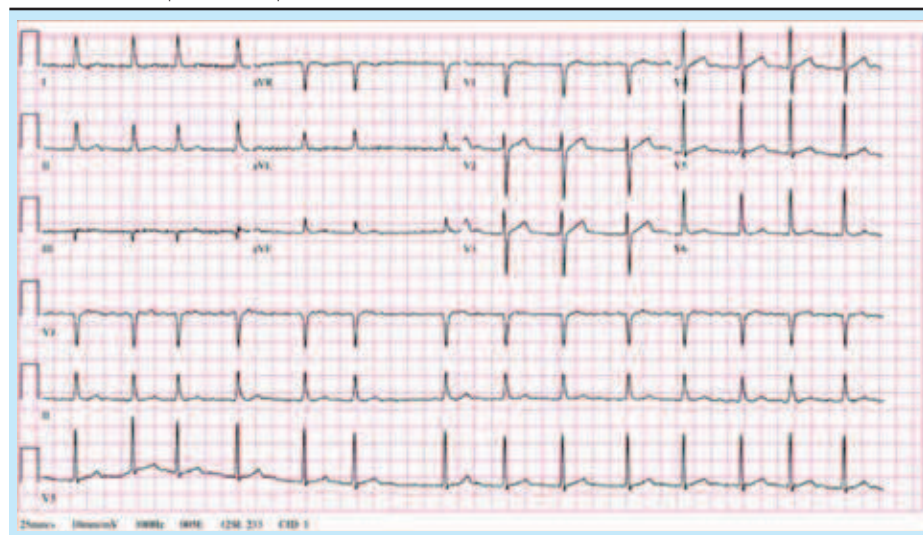
- na povrchovom EKG sú „absolútne“ iregulárne RR intervaly (FP je preto niekedy známa ako „arrhythmia absoluta“);
- na povrchovom EKG nie sú zreteľné P vlny. V niektorých EKG zvodoch, najčastejšie v zvode V1 možno vidieť neurčitú pravidelnú predsieňovú elektrickú aktivitu;
- dĺžka predsieňového cyklu (ak je viditeľná), napr. interval medzi dvoma predsieňovými aktiváciami, je zvyčajne premenlivá a < 200 ms (> 300 úderov/min.) (1).

Prevalencia FP sa v neselektovanej populácii pohybuje v rozmedzí 0,4 až 0,7 %. FP je arytmia postihujúca predovšetkým populáciu starších osôb, s vekom teda prevalencia signifikantne stúpa, u osôb starších ako 65 rokov dosahuje približne 6 % a po 80. roku života 8 – 9 % (2, 3).

Incidenca FP, podobne ako prevalencia, stúpa so zvyšujúcim sa vekom a pohybuje sa okolo 0,1 % za rok u osôb mladších ako 40 rokov,

po 80. roku presahuje 1,5 % za rok u žien a 2 % za rok u mužov. Vo všeobecnosti možno konštatovať, že incidencia FP sa po 55. roku života so stúpajúcim vekom každú ďalšiu dekádu približne zdvojnásobuje (4). V súčasnosti sa odhaduje, že paroxyzmálnou alebo perzistujúcou FP trpí v USA viac ako 2,2 milióna a v Európskej únii 4,5 milióna obyvateľov. Pri extrapolácii údajov z Európy a Spojených štátov môžeme odhadovať, že v našej krajine má FP najmenej 50 000 pacientov (5).

Obrázok 1. EKG pri fibrilácii predsiení







Odporúčania ESC pre manažment fibrilácie predsiení (2010) rozoznávajú päť typov FP založených na prezentácii a trvaní arytmie: prvýkrát diagnostikovaná, paroxyzmálna, perzistujúca, dlhodobá (*long standing*) perzistujúca a permanentná FP. Termínom „**lone**“ (**idiopatická**) **fibrilácia predsiení** sa označuje FP vyskytujúca sa u osôb mladších ako 60 rokov pri absencii kardio-pulmonálneho ochorenia (vrátane artériovej hypertenzie), ktoré sa nezistí pri fyzikálnom, elektrokardiografickom,

WARFARIN PMCS

nový

WARFARINUM NATRICUM CLATHRATUM

-  výhoda – balenie v blistri
-  100 tabliet po 2 mg a 5 mg
-  jednoduché poľenie
-  vyrobené na Slovensku



WARFARIN PMCS 2 mg, WARFARIN PMCS 5 mg

Zloženie: Warfarinum natriicum clathratum 2,17 mg zodpovedá warfarinumu natriicum 2 mg v 1 tablete. Warfarinum natriicum clathratum 5,40 mg zodpovedá warfarinumu natriicum 5 mg v 1 tablete. **Farmakoterapeutická skupina:** Antikoagulans, antagonista vitamínu K. **Indikácie:** Terapia a prevencia hlbokéj žilovej trombózy a pľúcnej embolizácie; sekundárna prevencia infarktu myokardu a prevencia trombo-embolických komplikácií (porážka alebo systémová embolizácia) po infarkte myokardu; prevencia trombo-embolických komplikácií u pacientov s fibriláciou predsení, s ochorením srdcových chlopní alebo s náhradami srdcových chlopní; liečba a prevencia tranzitórnych ischemických príhod (TIA) a porážky. **Kontraindikácie:** Precitlivosť na warfarín alebo pomocné látky; gravidita; hemoragická diatéza (von Willebrandova choroba, hemofília, trombocytopenia, poruchy funkcie krvných doštičiek); ťažká porucha funkcie pečene, cirhóza pečene; neliečená alebo nekontrolovaná hypertenzia; nedávno prekonané intrakraniálne krvácanie, alebo predispozícia k nemu, ako sú aneurizmy mozgových artérií; poruchy rovnováhy; operácia CNS alebo očí; predispozícia ku krvácaniu do tráviaceho (GIT) a uropoetického traktu, napríklad krvácanie do GIT v anamnéze, divertikulóza, alebo malignity; infekčná endokarditída alebo perikardiálny výpotok; demencie, psychózy, alkoholizmus a iné stavy s nízkou compliance, kedy sa nedá zaručiť bezpečnosť antikoagulačnej terapie. **Nežiaduce účinky:** Menšie alebo väčšie krvácanie, nauzea, vracanie, hnačka, reverzibilné zvýšenie pečeňových enzýmov, cholestatická hepatitída, kumarínová nekróza, syndróm purpurových prstov, alergické reakcie (väčšinou kožná vyrážka). **Interakcie:** Účinok warfarínu zvyšujú salicyláty, allopurinol, metronidazol, azitromycín, erytromycín, klaritromycín, tetracyklín, norfloxacin, ofloxacin, kotrimoxazol, sulfafurazol, flukonazol, itrakonazol, ketokonazol, mikonazol, amiodarón, propafenón, chinidín, digoxín, chinín, steroidné hormóny, tamoxifén, statíny, fibráty, disulfiram, fenylbutazón, interferón alfa a beta, tyroxín. Účinok warfarínu znižujú azatioprin, barbituráty, cyklosporín, dikloxacilín, disopyramid, grizeofulvín, chlórdiazepoxid, chlórtafidón, spironolaktón, karbamazepín, valporát sodný, kloxacilín, merkaptopurín, mesalazín, mitotan, nafcilín, primidón, rifampicín, izoniazid, rofekoxib, trazodón, vitamín C, potraviny bohaté na vitamín K. **Upozornenie:** Opatrnosť je potrebná u pacientov s renálnou alebo hepatálnou insuficienciou, s hypertyreózou alebo hypothyreózou, u starších pacientov. **Dávkovanie a spôsob podávania:** Dávkovanie je individuálne podľa protrombinového času. Pacienti s priemernou hmotnosťou (70 kg) a jedincom s hodnotou INR pred liečbou pod 1,2 sa v prvých dňoch podáva vyššia dávka warfarínu (najčastejšie 10 mg), ktorá sa spravídla znižuje na základe výsledku INR. Optimálne hodnoty INR sa pohybujú podľa závažnosti v rozsahu 2,0–3,5. **Balenie:** 50 a 100 tabliet po 2 mg alebo 5 mg. **Dátum revízie textu:** Apríl 2012. S podrobnejšími informáciami sa zoznámte v súhrne charakteristických vlastností lieku. **Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca:** PRO.MED.CS Praha a.s., Telčská 1, 140 00 Praha 4, Česká republika.

Zastúpenie v SR: PROM.MEDIC.SK spol. s r.o., Drevárska 3663/8, 058 01 Poprad, tel.: +421 527 723 048

Obchodné zastúpenie v SR: PROM.MEDIC.SK spol. s r.o., Heydukova 12, 811 08 Bratislava 1, tel.: +421 244 880 823

echokardiografickom a ani röntgenovom vyšetrení hrudníka. **Sekundárna FP** sa objavuje v prítomnosti akútneho infarktu myokardu, kardiochirurgického zákroku, perikarditídy, myokarditídy, hypertyreoidizmu, pľúcnej embólie, pneumónie či iného akútneho pľúcneho ochorenia, pretože je málo pravdepodobné, že po odstránení základnej príčiny a epizódy sa FP znova objaví. (1).

FP môže byť **symptomatická** alebo **asymptomatická**, pričom epizódy oboch sa môžu vyskytnúť u toho istého pacienta. Najbežnejšie symptómy zahŕňajú: palpitácie, únavu, dyspnoe a/alebo skrátený dych, závraty a potenie. Menej bežné sú bolesť na hrudníku, edém pľúc a synkopa. FP sa môže prvýkrát manifestovať embolickou komplikáciou alebo exacerbáciou kongestívneho zlyhávania srdca v spojení so základným srdcovým ochorením. U niektorých pacientov rýchla nekontrolovaná komorová odpoveď môže indukovať **tachykardickú kardiomyopatiu**. FP je najčastejšie spôsobená artériovou hypertenziou, ischemickou chorobou srdca (IChS), srdcovým zlyhaním (SZ), chlopňovými chorobami srdca, tyreotoxikózou, ale aj inými liečiteľnými príčinami (6). FP je združená s dvojnásobným rizikom úmrtia, so zvýšeným rizikom cievnych mozgových príhod (CMP), vrátane hemoragických CMP a cerebrálnych krvácaní, FP sa spája so závažnejším priebehom CMP, so zvýšeným rizikom iných tromboembolických príhod, srdcového zlyhania, hospitalizácií, so zníženou kvalitou života, zníženou kapacitou zátáže a dysfunkciou LK (1).

Terapeutická stratégia

Pre **strategické manažovanie FP** je potrebné.

- identifikovať a liečiť pridružené a príčinné faktory, ktoré môžu ukončiť arytmiu;
- rozhodnúť o „kontrolu frekvencie alebo kontrole rytmu“ a implementovať liečbu kontroly srdcovej frekvencie alebo dosiahnuť a udržať sínusový rytmus;
- prevencia tromboembolizmu, zväznenie rizika mozgovej príhody oproti riziku krvácania pri warfaríne (7).

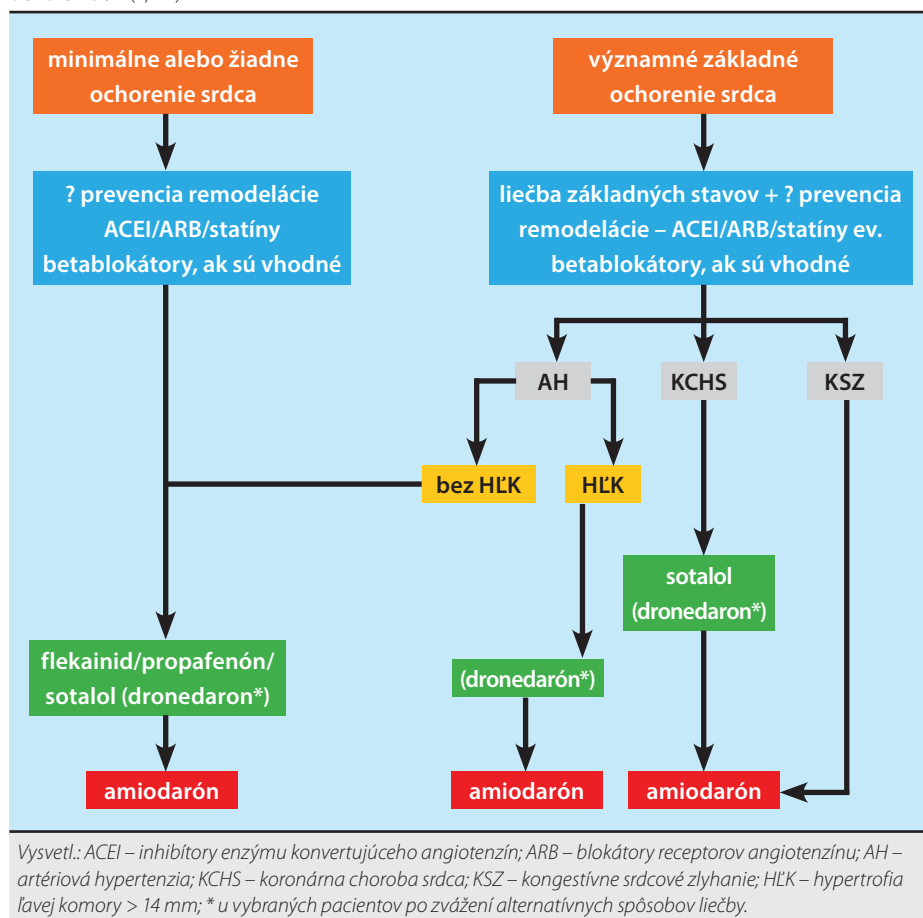
Manažment pacientov s FP je zameraný na redukciu symptómov a prevenciu závažných komplikácií združených s FP. Dané terapeutické ciele je potrebné sledovať paralelne, hlavne na základe iniciálnej prezentácie novozistenej FP. Táto liečba môže zmierniť symptómy, ale relíéf symptómov môže vyžadovať prídavnú liečbu kontroly rytmu kardioverziou, antiarytmikami alebo abláciou (1).

Tabuľka 1. Odporúčania ESC pre kontrolu rytmu a frekvencie pri fibrilácii predsiení (1)

Odporúčania	Trieda	Hladina dôkazov
Kontrola srdcovej frekvencie by mala byť úvodnou stratégiou liečby u starších pacientov s FP a malými symptómami (EHRA skóre 1).	I	A
V kontrole srdcovej frekvencie by sa malo pokračovať počas celého obdobia liečby kontrolou rytmu, aby sa zabezpečila adekvátna kontrola srdcovej frekvencie pri recidivách FP	I	A
Kontrola rytmu sa odporúča u pacientov so symptomatickou FP (EHRA skóre ≥ 2), napriek adekvátnej kontrole srdcovej frekvencie.	I	B
U pacientov s FP a srdcovým zlyháváním súvisiacim s FP by sa mala zväziť kontrola rytmu kvôli zlepšeniu symptómov.	IIa	B
Kontrola rytmu ako úvodný prístup by sa mala zväziť u mladých symptomatických pacientov, u ktorých sa nevylučuje liečba katérovou abláciou.	IIa	C
Kontrola rytmu by sa mala zväziť u pacientov s FP, spôsobenou sekundárnym spúšťačom alebo substrátom, ktorý sa už odstránil (napr. ischemia, hypertyreóza).	IIa	C

Vysvetl.: FP – fibrilácia predsiení; SZ – srdcové zlyhanie, EHRA – Európska asociácia pre srdcový rytmus.

Obrázok 2. Antiarytmická liečba na udržanie sínusového rytmu pri rôznych základných ochoreniach (1, 12)



1. Kontrola rytmu versus kontrola frekvencie

Na základe klinických štúdií, ktoré sa zaoberali otázkou **kontroly rytmu v porovnaní s kontrolou frekvencie** – **PIAF** (*Pharmacological Intervention in Atrial Fibrillation*), **HOT CAFÉ**, **STAF** (*Strategies of Treatment of Atrial Fibrillation*), **RACE** (*Rate Control versus Electrical cardioversion for persistent atrial Fibrillation*), **AFFIRM** (*Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm management*), **CHF-STAT** (*Congestive heart failure: survival trial of*

antiarrhythmic therapy), **DIAMOND CHF** (*The Danish Investigation of Arrhythmia and Mortality on Dofetilide*), **AFCHF** (*The Atrial Fibrillation and Congestive Heart Failure*) môžeme konštatovať (6), že kontrola srdcovej frekvencie je potrebná u väčšiny pacientov s FP, s výnimkou situácií, keď je srdcová frekvencia počas FP spontánne pomalá. Kontrola rytmu sa môže pridať ku kontrole srdcovej frekvencie, ak je pacient symptomatický napriek adekvátnej kontrole srdcovej frekvencie alebo ak sa kontrola rytmu zvolí na základe prítomnosti faktorov, akými sú

Tabuľka 2. Lieky a ich dávkovanie pri medikamentóznej kardioverzii (krátko trvajúcej) FP (upravené podľa 1, 10)

Liek	Dávkovanie	Udržiavacia dávka	Riziká
Amiodarón	5 mg/kg i. v. počas 1 hod.	50 mg/h	Flebitída, hypotenzia. Spomalenie srdcovej frekvencie. Neskoršia konverzia FP na sínusový rytmus.
Flekainid	2 mg/kg počas 10 min. alebo 200–300 mg p. o	NA	Nevhodný pre pacientov s významným štrukturálnym ochorením srdca; môže predĺžovať trvanie QRS a tiež QT intervalu; a môže neželane zvýšiť srdcovú frekvenciu pri konverzii FP na deblokovaný flutter predsieni s prevodom na komory 1 : 1.
Ibutilid	1 mg i. v. počas 10 min.	po 10 min. prestávke 1 mg i. v. počas 10 min.	Môže spôsobiť predĺženie QT intervalu a „torsades de pointes“; sleduj abnormálne T-U vlny alebo predĺženie QT intervalu. Spomalenie srdcovej frekvencie.
Propafenón	2 mg/kg i. v. počas 10 min. alebo 450–600 mg per os		Nevhodný pre pacientov s významným štrukturálnym ochorením srdca; môže predĺžovať trvanie QRS; mierne spomaľuje srdcovú frekvenciu, ale môže neželane zvýšiť srdcovú frekvenciu pri konverzii FP na deblokovaný flutter predsieni s prevodom na komory 1 : 1.
Vernakalant	3 mg/kg i. v. počas 10 min.	Druhá infúzia 2 mg/kg i. v. počas 10 min. po 15 min. prestávke	Dysgeusia, parestézie, kýchanie, kašeľ, hypotenzia, bradykardia. Nevhodný pre pacientov s flutterom predsieni.

Vysvetl.: NA – neaplikované.

napr. závažnosť symptómov, mladší vek alebo vyššia úroveň aktivity pacienta. Manažment permanentnej FP spočíva v kontrole srdcovej frekvencie, okrem prípadov, keď možno predpokladať úspešné nastolenie sínusového rytmu a FP sa prekategorizuje na „dlhodobu perzistujúcu“. Paroxysmálna FP sa častejšie manažuje stratégiou kontroly rytmu, osobitne ak je symptomatická a je prítomne len malé, respektíve žiadne základné ochorenie srdca.

Odporúčania ESC (Európska kardiologická spoločnosť) pre výber stratégie kontroly rytmu alebo frekvencie fibrilácie predsieni sú uvedené v tabuľke 1. Pre výber terapeutickú stratégiu pre konkrétneho pacienta s paroxysmálnou a perzistujúcou fibriláciou predsieni je rozhodujúci vplyv vybranej stratégie na kvalitu života a funkčné ukazovatele (1).

2. Kontrola rytmu – konverzia na sínusový rytmus

Kardioverziu možno vykonať farmakologicky použitím antiarytmik triedy I, III alebo látkami spomaľujúcimi repolarizáciu predsieni (vernakalant) alebo elektricky pri použití štandardnej transtorakálnej kardioverzie. Pri oboch typoch je nevyhnutné dodržať zásady prevencie tromboembolických komplikácií a vylúčiť sekundárne príčiny vzniku FP. Okamžitú kardioverziu uprednostňujeme, ak je pacient symptomatický, hemodynamicky nestabilný, fibrilácia predsieni netrvá dlhšie ako 48 hodín a nie je prítomný trombus v ľavej predsieni. Odložená kardioverzia sa vykonáva po 3-týždňovej príprave pacienta antikoagulačnou

terapiou a pokračuje sa v nej minimálne 4 týždne po úspešnej kardioverzii. Dlhodobá antikoagulačná liečba sa riadi prítomnosťou rizikových faktorov tromboembólie. Spôsob kardioverzie sa vyberá podľa stavu pacienta a predchádzajúcich skúseností s ukončením fibrilácie predsieni. Elektrická kardioverzia je relatívne jednoduchá a účinná metóda obnovenia sínusového rytmu. Indikuje sa u pacientov s rýchlou komorovou odpoveďou, sprievodnou ischémiou myokardu, angínou pectoris, symptomatickou hypotenziou a zhoršením srdcového zlyhávania, alebo ak ju preferuje pacient. Farmakologická kardioverzia sa používa častejšie, je menej účinná ako EKV, ale nevyžaduje sedáciu alebo anestéziu a uľahčuje výber antiarytmik pre prevenciu rekurencie FP. Väčšina pacientov, ktorí podstupujú farmakologickú kardioverziu, vyžaduje počas infúzie a po infúznej aplikácii antiarytmika kontinuálny medicínsky dohľad a monitorovanie EKG s cieľom detekovať proarytmie, ako je komorová proarytmia, sínus arrest a AV-blokáda. (1, 6).

Antiarytmiká sú stále hlavným terapeutickým prostriedkom na liečbu pacientov s FP. Ich účinnosť je zvlášť vysoká pri konverzii paroxysmálnej FP na sínusový rytmus a vo zvýšení úspešnosti nefarmakologickej liečby. Stále sú aktuálne otázky o účinnosti, tolerabilite a bezpečnosti týchto liekov. Niekoľko štúdií dokumentovalo veľmi vysokú účinnosť (> 80 %) pre rôzne antiarytmiká na nastolenie sínusového rytmu. Orálna profylaxia alebo katéetrová ablácia nie sú vždy najvhodnejšou prvotnou liečbou u pacientov s FP. Alternatívnym liečebným prístupom je **terapia „pill-in-the pocket“** (liečba

„tabletkou vo vrecku“), pri ktorej pacient zoberie v čase začiatku palpitácií jednotlivú dávku antiarytmika. Najviac sa využívajú antiarytmiká triedy IC flekainid a propafenón (8). V ostatnom období sa v klinickej praxi začína používať nové antiarytmikum – **vernakalant**, ktorý selektívne predlžuje predsieňové refraktérne periódy, frekvenčne-dependentne spomaľuje predsieňové vedenie, bez ovplyvnenia komorových refraktérnych periód. Mechanizmus jeho účinku spočíva v blokáde K⁺ kanálov (IKr, Ito, IKr a IKACH) s predominantným ovplyvňovaním predsieňovej repolarizácie, s frekvenčne dependentnou blokádou Na⁺ kanálov. Nemá efekt na Ca²⁺ kanály (štúdie ACT – *Atrial Arrhythmia Conversion Trial-I, II, III*, a ďalšie) (9). Lieky a dávky pre farmakologickú konverziu (krátko trvajúcej) fibrilácie predsieni sú uvedené v tabuľke 2 (1, 10).

3. Farmakologická liečba na udržanie sínusového rytmu

Po úspešnej kardioverzii na sínusový rytmus je dôležité pokračovať v antikoagulačnej liečbe a vhodnej antiarytmickej liečbe s cieľom udržať sínusový rytmus a zabrániť rekurencii arytmie. U pacientov s FP je udržanie sínusového rytmu jedným z najťažšie dosiahnuteľných cieľov, a to aj napriek všetkým klinickým nástrojom, ktoré máme k dispozícii. Mnoho štúdií s rôznymi antiarytmikami ukázalo počas 6 – 12 mesiacov podobné vysoké percentá rekurencie FP (50 – 60 %). Rozhodnutie týkajúce sa výberu antiarytmika na udržanie sínusového rytmu sa má zakladať na známych vlastnostiach lieku, jeho nežiaducich účinkoch a jeho bezpečnosti v prítomnosti štrukturálneho srdcového ochorenia. **Princípy antiarytmickej liečby na udržanie sínusového rytmu pri FP sú nasledovné:**

- liečba je motivovaná snahou redukovať symptómy spojené s FP;
- účinnosť antiarytmik pre udržanie sínusového rytmu je mierna;
- klinicky úspešná antiarytmická liečba môže skôr znížiť ako eliminovať rekurencie FP;
- ak zlyhá jedno antiarytmikum, klinicky akceptabilnú odpoveď možno dosiahnuť iným antiarytmikom;
- frekventované sú liekom navodené proarytmie alebo extrakardiálne nežiaduce účinky;
- primárny výber antiarytmika má byť vedený viac jeho bezpečnosťou ako účinnosťou (11, 1).

Odporúčania ESC pre výber antiarytmickej liečby na **udržanie sínusového rytmu pri rôznych základných ochoreniach** sú uvedené na obrázku 2. Prínosy a rizika podávania nového antiarytmika **dronedarónu** boli prehodnotené v septembri 2011 Európskou liekovou agentúrou (predovšetkým na základe **štúdií ATHENA** (*A Placebo-Controlled*,

Tabuľka 3. Stratifikácia podľa prítomnosti rizikových faktorov vyjadrená ako skórovací bodový systém, s akronymom CHA2DS2-VASc.

Rizikový faktor	Body v skóre
Kongestívne srdcové zlyhávanie/ dysfunkcia ľK (Cardiac failure)	1
Hypertenzia	1
Vek ≥ 75 (Age)	2
Diabetes mellitus	1
CMP/TIA/tromboembolizmus (Stroke)	2
Vaskulárne ochorenie*	1
Vek 65 – 74 (Age)	1
Ženské pohlavie (Gender)	1
Maximálne skóre	9

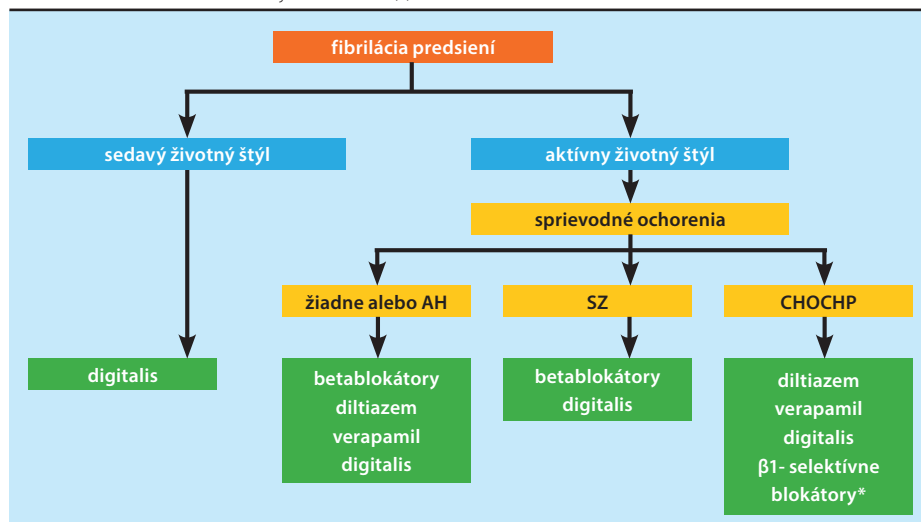
Vysvetl.: *Prekonanie infarktu myokardu, periférne artériové ochorenie, aterosklerotický plak v aorte.
Poznámka: maximálne skóre je 9, pretože vek môže prispievať žiadnym, 1 alebo 2 bodmi.

Double-Blind, Parallel Arm Trial to Assess the Efficacy of Dronedaron 400 mg bid for the Prevention of Cardiovascular Hospitalization or Death from Any Cause in Patients with Atrial Fibrillation/Atrial Flutter) a PALLAS (Permanent Atrial fibrillation outcome Study Using dronedarone on top of standard therapy) a použitie dronedarónu bolo obmedzené na pacientov s paroxyzmálnou alebo perzistujúcou (po úspešnej kardioverzii) FP, po zvážení alternatívnych možností liečby. Dronedarón nesmie byť podávaný chorým so srdcovým zlyhávaním alebo systolickou dysfunkciou ľavej komory, s permanentnou FP (trvajúcou ≥ 6 mesiacov) a u pacientov s prejavmi pečenej alebo pľúcnej toxicity v súvislosti s eventuálnym predchádzajúcim podávaním amiodarónu. Odporúča sa monitorovať stav pacienta, pri recidíve FP je odporúčané zvážiť prerušenie liečby (12, 1).

4. Kontrola srdcovej frekvencie

Hlavným cieľom stratégie kontroly srdcovej frekvencie je minimalizovať symptómy spojené so zrýchlením srdcovej frekvencie a zabrániť vzniku kardiomyopatie podmienenej tachykardiou. Pacienti s rýchlou komorovou odpoveďou zvyčajne vyžadujú akútnu kontrolu komorovej frekvencie. Stabilným pacientom možno perorálne podávať **betablokátory** alebo **non-dihydropyridínové blokátory vstupu kalcia**. U výrazne tachykardických pacientov môže byť pre spomalenie rýchleho AV-vedenia použitý i. v. verapamil alebo metoprolol. V akútnych situáciách je cieľová frekvencia komôr zvyčajne 80 – 100/min. U selektovaných pacientov, zvlášť so závažne zníženou funkciou ľK, môže byť použitý **amiodarón**. FP s pomalou komorovou frekvenciou môže odpovedať na podanie atropínu (0,5 – 2 mg i. v.), ale mnohí pacienti

Obrázok 3. Kontrola srdcovej frekvencie (1)



Protidoštičková liečba aspirín plus klopidogrel, alebo menej účinná – samotný aspirín – by sa mala zvážiť u pacientov, ktorí odmietajú akúkoľvek orálnu antikoagulačnú liečbu, alebo nemôžu tolerovať antikoaguláciu z dôvodu, ktorý nesusúvisí s krvácaním. Ak sú prítomné kontraindikácie na orálnu antikoagulačnú liečbu alebo na protidoštičkovú liečbu, má sa zvážiť oklúzia, uzáver alebo excízia uška ľavej predsieni.

Vysvetl.: CHOCHP – chronická obštrukčná choroba pľúc; SZ – srdcové zlyhanie; AH – artériová hypertenzia; *Ak kontrola frekvencie nie je adekvátna pri non-dihydropyridínových blokádach vstupu kalcia a digitalise, možno užívať pri CHOCHP malé dávky β 1-selektívnych blokádov. Amiodarón možno používať na kontrolu frekvencie u pacientov, ktorí neodpovedajú na liečbu glykozidmi, betablokátormi alebo non-dihydropyridínovými blokádami vstupu kalcia.

Tab. 4. Odporúčania pre prevenciu tromboembolizmu pri nevalvulárnej fibrilácii predsiení – nové antikoagulanciá (16)

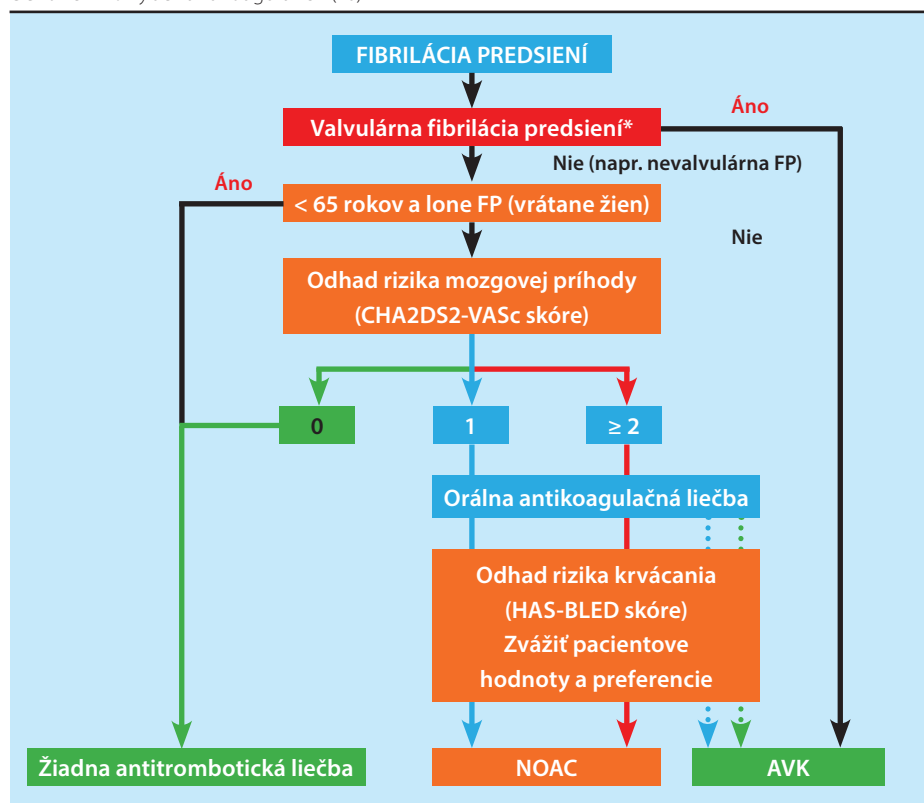
Odporúčania pre prevenciu tromboembolizmu pri nevalvulárnej fibrilácii predsiení – nové antikoagulanciá	T	HD
NOAC – priame inhibítory trombínu (dabigatrán) alebo orálne inhibítory faktora Xa (rivaroxaban, epixaban) sú odporúčané u pacientov s FP, u ktorých je odporúčaná OAL, nemôžu byť použité upravované dávky AVK, sú ťažkosti v udržaní terapeutickú úroveň antikoagulácie, očakávajú sa nežiaduce účinky AVK, alebo je neschopnosť zúčastňovať sa alebo vykonávať monitoring INR.	I	B
Ak sú odporúčané OAK, jedno z NOAC, priame inhibítory trombínu (dabigatran) alebo orálne inhibítory faktora Xa (rivaroxaban, epixaban) malo by byť zvažované pre väčšinu pacientov s nevalvulárnou FP na základe čistého klinického prínosu skôr, ako upravované dávky AVK (INR 2 – 3).	Ila	A
Ak sa odporúča dabigatran, pre väčšinu pacientov má byť zvažovaná dávka 2-krát 150 mg/deň v preferencii k dávke 2-krát 110 mg/deň, druhá dávka je odporúčaná u: starších pacientov, vek > 80 , konkomitantného užívania ovplyvňujúcich sa liekov (napr. verapamil), vysokého rizika krvácania (HAS-BLED skóre ≥ 3), stredne závažného renálneho poškodenia (CrCl 30 – 49 mL/min).	Ila	B
Ak sa používa rivaroxaban, pre väčšinu pacientov má byť zvažovaná dávka 20 mg jedenkrát denne v preferencii k dávke 15 mg jedenkrát denne, druhá dávka je odporúčaná u vysokého rizika krvácania (HAS-BLED skóre ≥ 3) a stredne závažného renálneho poškodenia (CrCl 30 – 49 mL/min).	Ila	C
U pacientov po začatí liečby novými antikoagulanciami je odporúčané základné/prvotné a následné pravidelné zhodnotenie renálnych funkcií (CrCl). Zhodnotenie by malo byť vykonané každoročne, častejšie u pacientov so stredne závažným renálnym poškodením, kde CrCl má byť zhodnotený 2 – 3-krát ročne.	Ila	B
U pacientov so závažným renálnym poškodením (CrCl < 30 mL/min) nové antiokogulanciá (dabigatran, rivaroxaban a apixaban) nie sú odporúčané.	III	A

Vysvetl.: NOAC – nové antikoagulanciá, OAL – orálna antikoagulačná liečba, FP – fibrilácia predsiení, AVK – antagonisty vitamínu K, INR – International Normalized Ratio, T – trieda, HD – hladina dôkazov, CrCl – clearance kreatinínu.

so symptomatickou bradyarytmiou vyžadujú buď urgentnú kardioverziu alebo dočasnú kardiostimuláciu (1). Za uspokojivú frekvenciu komôr pri dlhodobej kontrole srdcovej frekvencie bola doposiaľ považovaná frekvencia komôr v pokoji medzi 60 až 80/min. a počas záťaže 90 – 115/min. V nových odporúčaní sa na základe štúdie RACE II (Rate Control Efficacy in permanent atrial fibrillation) odporúča ako východiskový postup dosiahnutie pokojovej frekvencie pod 110/min. Táto je indikovaná aj v prípade, ak dochádza k zhoršovaniu funkcie ľavej

komory s možným podielom rýchlej odpovede komôr pri FP. Kontrola frekvencie komôr je založená na farmakologickom alebo intervenčnom spomalení (alebo prerušení) vodivosti cez átriovenrikulárny uzol. Výber liekov pre dlhodobú kontrolu frekvencie je uvedený na obrázku 3 (1). Vyvíjajú sa nové antiarytmiká zamerané na špecifické patofyziologické mechanizmy FP, vrátane látok, ktoré sú schopné zvrátiť remodeláciu iónových kanálov, a iných, ktoré regulujú homeostázu intracelulárneho kalcia a väzbu medzi bunkami (13).

Obrázok 4. Výber antikoagulancií (16)



*zahrňuje reumatické ochorenie chlopní a protetické chlopne.

Vysvetl.: NOAC – nové antikoagulanciá, AVK – antagonisty vitamínu K, FP – fibrilácia predsiení. Plná čiara – najlepšia voľba. Prerušovaná čiara – alternatívna voľba. CHA2DS2-VASc skóre: zelená = 0, modrá = 1, červená ≥ 2.

5. Substrát modifikujúca („upstream“) liečba fibrilácie predsiení

Substrát modifikujúca liečba je zameraná na prevenciu alebo oddialenie remodelácie myokardu spojenej s hypertenziou, srdcovým zlyhávaním alebo zápalom. Rôzne prospektívne a retrospektívne štúdie demonštrovali, že tzv. upstream-liečba, pozostávajúca z ACE inhibítorov, blokátorov angiotenzínového receptora, antagonistov aldosterónu, statínov, omega-3 nenasýtených mastných kyselín je združená s redukciami incidencie novovzniknutej FP (primárna prevencia) a s redukciami rekurencie FP (sekundárna prevencia) (1, 6).

6. Antitrombotická liečba fibrilácie predsiení

Väčšina prípadov morbidít a mortality pri FP je spôsobená tromboembolickými komplikáciami, ktoré postihujú cerebrovaskulárny systém a spôsobujú ischemickú mozgovú príhodu. Celkovo je riziko mozgovej príhody 4 – 5-násobne zvýšené u pacientov s FP. FP je zodpovedná za viac ako 15 % všetkých mozgových príhod a reprezentuje najdôležitejšiu príčinu ischemickej mozgovej príhody u žien starších ako 75 rokov (14). **Hartova metaanalýza (2007)**, do ktorej bolo zaradených 29 publikovaných randomizovaných štúdií pojala 28 044 pacientov s nechlopnovou FP. **Upravované dávky warfarínu** v porovnaní s **placebom alebo so žiadnou**

antitrombotickou liečbou boli združené s 64% redukciami MP. **Aspirín** v porovnaní s **placebom alebo so žiadnou antitrombotickou liečbou** bol združený s 19% redukciami incidencie MP a **upravované dávky warfarínu** v porovnaní so **samotnou antitrombotickou liečbou** boli združené s 37% redukciami MP. **V štúdiu ACTIVE-W** antikoagulačná liečba bola lepšia ako kombinácia klopidogrel plus ASA – RRR, 40 % (CI, 18 % – 56 %) (15).

Zhodnotenie tromboembolického a hemoragického rizika u pacientov s FP je v praxi kritickým krokom, ktorý je založený na rizikových stratifikačných schémach. Jednoduchou stratifikačnou schémou pre zhodnotenie tromboembolického rizika je **CHA2DS2 skóre**. Je skratkou anglických názvov nezávislých faktorov rizika: (Cardiac failure, Hypertension, Age > 75, Diabetes mellitus, Stroke or TIA). Každý z rizikových faktorov je ohodnotený jedným bodom, mozgová príhoda alebo TIA dvoma bodmi (číslica 2 skratky). Rozšírenou schémou je **CHA2DS2-VASc skóre** (tabuľka 3).

Krvácavé rizikové **skóre HAS-BLED** (skratky anglických názvov rizikových faktorov: hypertension, abnormal renal/liver function, stroke, bleeding history or predisposition, labile INR, elderly (>65), drugs/alcohol concomitantly), kde skóre ≥ 3 indikuje „vysoké riziko“ (1). Výber orálnej antikoagulačnej liečby pre prevenciu mozgovej príhody pri fibrilácii predsiení je znázornený na obrázku 4.

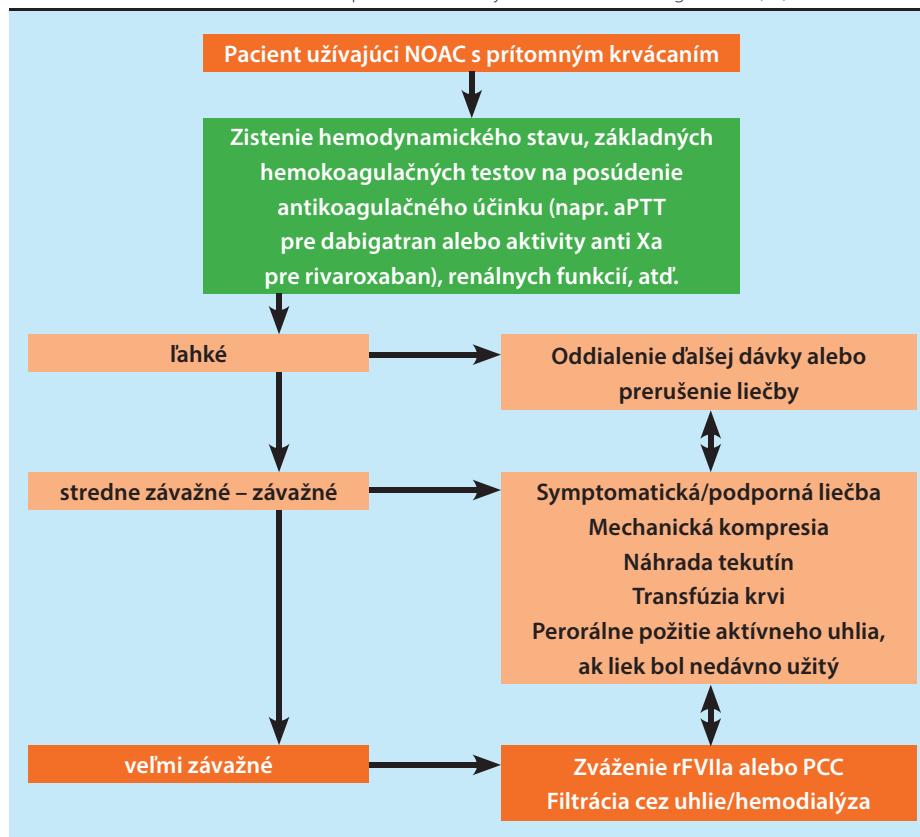
Pri užívaní antagonistov vitamínu K (AVK) balansujeme medzi prevenciou ischemickej mozgovej príhody a hemoragickými komplikáciami. Pre väčšinu pacientov cieľovou hodnotou je **INR 2,0 – 3,0** (1). Aj keď sú AVK účinné, majú početné limitácie (nepredpovedateľná odpoveď, úzke terapeutické okno – INR rozpätie 2 – 3, nutnosť rutinného monitorovania koagulácie, pomalý nástup/ústup účinku, častá úprava dávky, početné interakcie lieku s potravinami a inými liekmi, rezistencia na warfarín), ktoré komplikujú ich užívanie. Tieto limitácie podnietili vývoj **nových orálnych antikoagulancií (NOA)**, ktoré sú cieleňé na trombín a faktor Xa, kľúčové enzýmy koagulačného reťazca. NOA, ktoré môžu byť užívané vo fixných dávkach bez rutinného koagulačného monitoringu, prekonávajú mnohé problémy, ktoré sa vyskytovali pri liečbe AVK. **Priame inhibítory trombínu (gatran)** sa viažu na trombín a blokujú jeho schopnosť konvertovať fibrinogén na fibrín. Priame inhibítory trombínu inhibujú nielen voľný trombín, ale aj trombín viazaný na fibrín. Aktuálne, len **dabigatran etexilát** má ukončenú fázu III. klinického skúšania pre prevenciu mozgovej príhody pri fibrilácii predsiení (**štúdia RELY – Randomised Evaluation of Long term anticoagulant therapy**). Vo vývoji je veľká rada zlúčenín, ktoré sú priamo cieleňé na **faktor Xa (xabany)**, prevažná časť je orálne aktívnych. Len tri z nich majú ukončenú III. fázu klinického skúšania – **rivaroxaban (štúdia 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)** a **apixaban (ARISTOTLE – Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation, AVERROES – Apixaban Versus Acetylsalicylic Acid to Prevent Stroke in Atrial Fibrillation Patients Who Have Failed or are Unsuitable for Vitamin K Antagonist Treatment)**, alebo práve III. fáza klinického skúšania pre prevenciu mozgovej príhody (MP) pri fibrilácii predsiení u nich prebieha – **edoxaban (prebieha štúdia ENGAGE AF – Effective aNticoagulation with factor xA next GEneration in Atrial Fibrillation)** (17). NOA – dabigatran, rivaroxaban a apixaban, na základe publikovaných randomizovaných klinických štúdií, preukázali priaznivý účinok na ischemické mozgové príhody/tromboembolizmus a na krvácavé riziko. **Čistý klinický prínos (Net clinical benefit)** – vyvážená ischemickej mozgovej príhody oproti intrakraniálnemu krvácaniu je negatívny s warfarínom pri CHA2DS2-VASc skóre = 0, ktoré odráža „skutočne nízko rizikový“ stav týchto pacientov. U pacientov s CHA2DS2 = 0 s vysokým rizikom krvácania, apixaban a dabigatran v dávke 110 mg dvakrát denne majú pozitívny

čistý klinický prínos. Pri CHA₂DS₂-VASC skóre = 1 apixaban a obe dávky dabigatranu (110, 150 mg dvakrát denne) majú pozitívny čistý klinický prínos. U pacientov s CHA₂DS₂-VASC skóre ≥ 1 alebo CHA₂DS₂-VASC skóre ≥ 2, tri NOA (dabigatran, rivaroxaban a apixaban) sa zdajú byť lepšie ako warfarín pre čistý klinický prínos, a to bez ohľadu na riziko krvácania. Keď sú obe, riziko krvácania a riziko mozgovej príhody vysoké, všetky tri NOA zdajú sa mať väčší čistý klinický prínos ako warfarín (18). Postavenie nových antikoagulantov v Odporúčaniach ESC (2012) pre prevenciu tromboembolizmu pri nevalvulárnej fibrilácii predsiení je uvedené v tabuľke 4. Pacienti, ktorí užívajú nové antikoagulanty, môžu byť postihnutí akútnym koronárnym syndrómom a/alebo podstupujú perkutánnu koronárnu intervenciu. Konkomitantné užívanie protidoštičkovej terapie s novými antikoagulantami signifikantne zvyšuje riziko krvácania, ako je to v prípade kombinácie orálnych antikoagulantov s protidoštičkovou liečbou. U pacientov s fibriláciou predsiení s rizikom mozgovej príhody a bez ohľadu na HAS-BLED skóre orálne antikoagulanty stále poskytujú benefit (znižujú mortalitu a závažné kardiálne príhody), ale s výskytom zvýšeného krvácania (16). Manažment krvácania pacientov užívajúcich nové antikoagulanty je znázornený na obrázku 5 (16).

Záver

Fibrilácia predsiení je jednou z troch narastajúcich epidémii 21. storočia. Má značný vplyv na mortalitu, morbiditu, ako aj na socioekonomické náklady spoločnosti. Manažment pacientov s FP je zameraný na redukciu symptómov a prevenciu závažných komplikácií združených s FP. V terapeutickú stratégiu FP musíme identifikovať a liečiť pridružené a príčinné faktory, rozhodnúť o kontrole frekvencie alebo kontrole rytmu a zabezpečiť prevenciu tromboembolizmu. Indikáciou na obnovu sínusového rytmu je zlepšenie symptómov, hemodynamiky, zníženie rizika tromboembolických príhod a prevencia predsieňového remodelingu. Nežiaduce účinky perorálnej antikoagulačnej liečby (warfarín) sú dôvodom pre skúmanie alternatívnych farmakologických a nefarmakologických postupov redukujúcich tromboembolické komplikácie FP. Zlyhanie súčasnej farmakologickej liečby FP na udržanie sínusového rytmu je dôvodom pre vývoj nových antiarytmik a stále častejšie užívanie „upstream“ liečby. V poslednom čase sa do popredia v manažmente FP dostávajú aj nefarmakologické spôsoby liečby FP, predovšetkým ablačná, chirurgická a hybridná liečba fibrilácie predsiení.

Obrázok 5. Manažment krvácania u pacientov užívajúcich nové antikoagulanty (16)



*s dabigatranom.

Vysvetl.: aPTT – aktivovaný parciálny tromboplastínový čas, NOAC – nové orálne antikoagulanty, PCC – koncentrát protrombínového komplexu, PT – protrombínový čas, rFVIIa – aktivovaný rekombinantný faktor VII a.

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). Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA). Endorsed by the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *European Heart Journal* 2010; 31: 2369–2429.
2. Tsang TS, Petty GW, Barnes ME, et al. The prevalence of atrial fibrillation in incident stroke cases and matched population controls in Rochester, Minnesota: changes over three decades. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 93–100.
3. Go AS, Hylek EM, Phillips KA, et al. Implications of stroke risk criteria on the anticoagulation decision in nonvalvular atrial fibrillation: the Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) study. *Circulation* 2004; 102: 11–13.
4. Psaty BM, Manolio TA, Kuller LH, et al. Incidence of and risk factors for atrial fibrillation in older adults. *Circulation* 1997; 96: 2455–2461.
5. Hlívková P, Hatala R. Epidemiológia fibrilácie predsiení – posolstvo pre kliniku. *Kardiologický časopis* 2007; 5: 140–145.
6. Kmec J. Fibrilácia predsiení. Prešov, Coffin, a. s. 2010: 210s.
7. Medi C, Hankey GJ, Fredman SB. Atrial fibrillation. *MJA* 2007; 186: 197–202.
8. Alboni P, Botto GL, Baldi N, et al. Outpatient treatment of recent-onset atrial fibrillation with the „pill-in-the-pocket“ approach. *N Engl J Med* 2004; 351: 2384–2391.
9. Pratt CM, Roy D, Torp-Pedersen Ch. Usefulness of Vernakalant Hydrochloride Injection for Rapid Conversion of Atrial Fibrillation. *Am J Cardiol* 2010; 106: 1277–1283.
10. Stiell IG, Roos JS, Kavanagh KM and Dickinson G. A multicenter, open-label study of vernakalant for the conversion of atrial fibrillation to sinus rhythm. *Am Heart J* 2010; 159: 1095–1101.
11. Capucci A, Aschieri D. Antiarrhythmic drug therapy: what is certain and what is to come. *Eur Heart J* 2003; 5(Suppl): H8–H18.

12. Táborský et al. Fibrilace síní. Praha, Mladá fronta 2011: 286 s.

13. Savellieva I, Camm J. Anti-arrhythmic Drug Therapy for Atrial Fibrillation: Current Anti-Arrhythmic Drugs, Investigational Agents, and Innovative Approaches. *Europace* 2008; 10: 647–665.

14. Hohnloser SH, Duray GZ, Baber U and Halperin JL. Prevention of stroke in patients with atrial fibrillation: current strategies and future directions. *European Heart Journal Supplements* 2008; 10 (Supplement H): H4–H10.

15. 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: 857–867.

16. Camm AJ, Lip GYH, De Caterina R, et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: An update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *European Heart Journal* doi: 10.1093/eurheartj/ehs253.

17. De Caterina R, Husted S Wallentin L, et al. New Oral anticoagulants in Atrial Fibrillation and Acute Coronary Syndromes. *JACC* 2012; 59(16): 1413–1425.

18. Banerjee A, Lane DA, Torp-Pedersen Ch, Lip GYH. Net clinical benefit of new oral anticoagulants (dabigatran, rivaroxaban, apixaban) versus no treatment in a ‘real world’ atrial fibrillation population: A modelling analysis based on a nationwide cohort study. www.thrombosis-online.com on 2012-01-30 [ID: 1000494196]P: 148.188.1.60.

doc. MUDr. Ján Kmec, PhD.

Klinika kardiologie FNŠP J.A. Reimana
Prešov, Hollého 14, 081 81
Fakulta zdravotníckych odborov
PU v Prešove
kmcj@fnšppresov.sk

