

# FIBRILÁCIA PREDSIENÍ: AKCEPTOVAŤ ARYTMIU, ALEBO BOJOVAŤ O SÍNUSOVÝ RYTMUS?

Peter Hlivák, Robert Hatala

Oddelenie arytmií a kardiostimulácie, Národný ústav srdcový a cievnych chorôb, a. s., Bratislava

Fibrilácia predsiení (FP) a srdcové zlyhávanie reprezentujú v súčasnosti dve epidémie kardiovaskulárnych ochorení. FP je najčastejšou pretrvávajúcou arytmiou, s ktorou sa stretávame v každodennej praxi, pričom jej výskyt s vekom exponenciálne stúpa. Fibrilácia predsiení signifikantne ovplyvňuje morbiditu aj mortalitu. Z klinického hľadiska je mimoriadne dôležitý optimálny manažment pacientov s FP a zameriava sa na tri dôležité oblasti: kontrolu rytmu, kontrolu komorovej odpovede a antikoagulačnú liečbu. Dlhú dobu sa preferovala stratégia kontroly rytmu nad kontrolou komorovej odpovede, a to vo viere, že sa tým zmierni symptomatológia, zlepši kvalita života, eliminuje sa potreba užívania antikoagulačnej liečby a zlepši sa prežívanie pacientov. Nedávno boli publikované výsledky niekoľkých randomizovaných štúdií (AFFIRM, RACE, STAF, PIAF), ktoré porovnávali práve obe spomínané stratégie. Ukázali, že z hľadiska prežívania je liečba zameraná na kontrolu srdcového rytmu rovnocenná s liečbou zameranou na kontrolu komorovej odpovede. V článku podrobnejšie analyzujeme spomínané liečebné stratégie a uvádzame argumenty pre aj proti. V posledných rokoch sa efektívnou metódou voľby v liečbe FP stáva katérová ablačná liečba, ktorá rešpektuje najnovšie poznatky z patofyziológie FP. Bolo by však zásadnou chybou generalizovať jednu stratégiu na všetkých pacientov s FP. Za optimálnu prax sa považuje individuálny postup s liečbou „ušíť na mieru“ pre konkrétneho pacienta.

**Kľúčové slová:** fibrilácia predsiení, sínusový rytmus, kontrola komorovej odpovede.

**Kľúčové slová MeSH:** fibrilácia predsieňová – patofyziológia, terapia.

## ATRIAL FIBRILLATION: TO ACCEPT THE ARRHYTHMIA OR TO PUSH FOR SINUS RHYTHM?

Two epidemics of cardiovascular disease are recognized nowadays: heart failure and atrial fibrillation (AF). AF is the most common sustained arrhythmia in clinical practice and is strongly age-dependent in prevalence. AF has a significant impact on morbidity and mortality. The optimal management of atrial fibrillation is of considerable clinical importance and involves three areas: rate control, rhythm control, and anticoagulation. In the past, rhythm control of atrial fibrillation was generally preferred over rate control, in the belief that it offered better symptomatic relief, quality of life, eliminated the need for anticoagulation, and improved mortality. Several recent randomized trials (AFFIRM, RACE, STAF, PIAF) comparing rate control and rhythm control strategies for the treatment of patients with AF have shown no difference in mortality between these approaches. This article further analyzes the pros and cons of both treatment modalities. With the recent advances in the understanding of the mechanisms of atrial fibrillation, radiofrequency catheter ablation has emerged as an effective therapeutic modality for patients with AF. However, it would be a mistake to utilize one management strategy for all patients with atrial fibrillation. The optimal approach needs to be individually tailored for each patient.

**Key words:** atrial fibrillation, sinus rhythm, control of ventricular response.

**Key words MeSH:** atrial fibrillation – physiopathology, therapy.

Via pract., 2006, roč. 3 (9): 404–408

Fibrilácia predsiení (FP) a srdcové zlyhávanie reprezentujú v súčasnosti dve epidémie kardiovaskulárnych ochorení (1). Z tohto dôvodu je veľmi pravdepodobné, že sa s pacientmi so spomínanými diagnózami budú praktickí lekári v ambulanciách stretávať takmer denne. Fibrilácia predsiení je charakterizovaná nekoordinovanou aktiváciou predsiení s následnou poruchou ich mechanickej funkcie. Predstavuje najčastejší typ pretrvávajúcej arytmie (2), pričom výskyt FP s vekom exponenciálne stúpa. FP je arytmia staršieho veku – až 85 % pacientov s FP je starších ako 65 rokov (3). Kým v detstve je arytmia skôr výnimočná (okrem prípadov po operáciách srdca), neskôr sa prevalencia pohybuje od 0,1 % u osôb mladších ako 55 rokov do 3,8 % u osôb starších ako 60 rokov, a u osôb starších ako 80 rokov dosahuje takmer 10 %.

Nakoľko sa zistilo, že v prítomnosti FP stúpa morbidita aj mortalita, začala sa manažmentu FP v posledných rokoch venovať mimoriadna pozornosť. Aj keď v centre záujmu modernej kardiológie je

aktuálne najmä katérová ablačná liečba tejto arytmie, pre väčšinu pacientov s FP nie je reálne táto nefarmakologická liečba dostupná. Na Slovensku sa táto nová liečebná metóda realizuje od r. 2003 na jedinom pracovisku – NÚSCH v Bratislave – a je vyhradená pre selektovanú populáciu vysoko symptomatických pacientov.

**Z pohľadu praktického vedenia liečby pacientov s fibriláciou predsiení je najpodstatnejšie rozhodnutie medzi 2 základnými terapeutickými stratégiami:**

- **kontrolou rytmu** – pokus o nastolenie sínusového rytmu (nefarmakologicky alebo farmakologicky) a jeho následné udržiavanie (prevažne farmakologicky), alebo
- **kontrolou komorovej odpovede** – ponechať fibriláciu predsiení a liečbu orientovať smerom k optimalizácii frekvencie komôr (tiež farmakologicky alebo nefarmakologicky).

Bez ohľadu na to, pre ktorú alternatívu sa rozhodneme, **indikovanie antitrombotickej liečby by sa malo riadiť nezávisle od charakteru fibrilácie predsiení (paroxyzmálna vs. chronická) stratifikáciou rizika tromboembolizmu.**

## Fibrilácia predsiení vs. sínusový rytmus vo svetle medicíny dôkazov

Pri zvažovaní rozhodnutia, či budeme u pacienta s FP kontrolovať rytmus alebo komorovú odpoveď, nám môžu pomôcť výsledky randomizovaných klinických štúdií z posledného obdobia. Za najvýznamnejšie, ktoré sa touto problematikou zaoberali sa považujú štúdie s týmito akronymami: AFFIRM, RACE, STAF a PIAF. Môžeme konštatovať, že istým spôsobom priniesli prekvapivé a neočakávané výsledky. Aby si čitateľ mohol vytvoriť objektívny názor, nakoľko sa často citujú len ich strohé závery, je vhodné sa týmto štúdiám venovať podrobnejšie a uviesť aj informácie „písané medzi riadkami“.

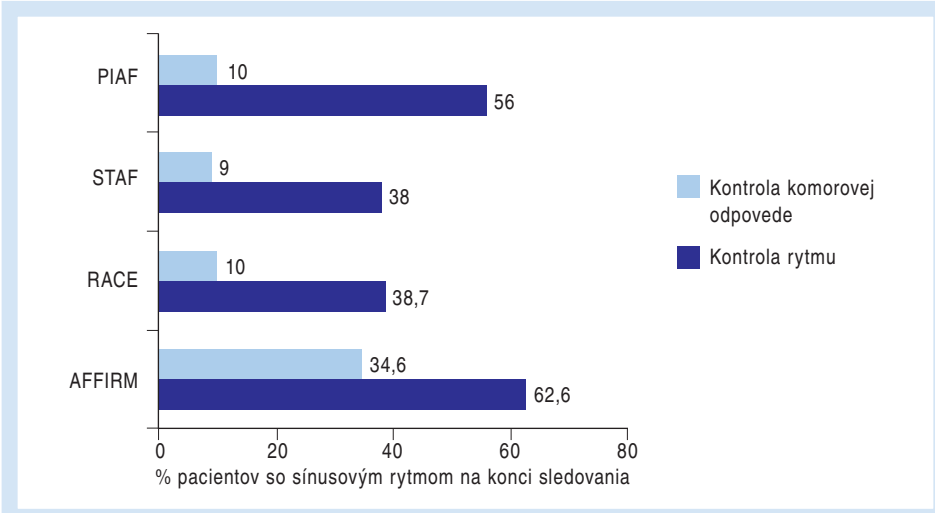
Štúdiá AFFIRM (*The Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management*), uskutočnená v Severnej Amerike, si za primárny cieľ stanovila porovnať mortalitu u pacientov s fibriláciou predsiení pri konfrontácii dvoch liečebných stratégií: kontroly srdcového rytmu verus kontroly komorovej odpovede (4, 5). Do štúdie bolo zapojených 4 060 pacientov (priemerný vek  $69,7 \pm 9$  rokov) s fibriláciou predsiení a s vysokým rizikom cievnej mozgovej príhody alebo smrti (t. j. pacienti boli buď starší ako 65 rokov, alebo mali prítomný aspoň jeden z rizikových faktorov CMP: anamnézu artériovej hypertenzie, diabetes mellitus, kongestívne srdcové zlyhanie, CMP v minulosti, tranzitórny ischemický atak v minulosti, anamnézu systémovej embolizácie, veľkosť ľavej predsene  $\geq 50$  mm, ejekčnú frakciu ľavej komory  $< 40\%$  alebo frakčné skrátenie LK  $< 25\%$ ). Pacienti boli randomizovaní:

- do ramena s kontrolou rytmu (2 027 pacientov), v ktorom ošetrujúci lekári mohli podľa vlastného uváženia zvoliť liečbu antiarytmikami (amiodaron, sotalol, propafenon, prokainamid, chinidín, flekainid, disopyramid, moricizín a dofetilid) s cieľom nastoliť a udržať sínusový rytmus; v prípade potreby sa mohla realizovať elektrická kardioverzia;
- alebo do ramena s kontrolou komorovej odpovede (2 033 pacientov) prostredníctvom užívania digoxínu, betablokátorov a/alebo kalciových blokátorov verapamilu a diltiazemu.

Antikoagulačnú liečbu užívali pacienti v oboch skupinách, pričom warfarín bol odporúčaný aj v prípade pretrvávania sínusového rytmu. Po zvážení ošetrujúcim lekárom mohla byť liečba v ramene s kontrolou rytmu ukončená, ak sínusový rytmus pretrvával minimálne 4 (ideálne 12) konzekutívnych týždňov. V ramene s kontrolou frekvencie komôr bolo užívanie warfarínu povinné. Východiskové charakteristiky pacientov boli v oboch skupinách porovnateľné. Priemerný čas sledovania predstavoval 3,5 roka, maximum 6 rokov. Výsledok z hľadiska dosiahnutia primárneho sledovaného ukazovateľa bol takýto: celková mortalita sa v oboch skupinách významne nelíšila – 356 úmrtí medzi pacientmi v skupine s kontrolou rytmu a 310 úmrtí u pacientov v skupine s kontrolou komorovej odpovede (mortalita po piatich rokoch 23,8 % vs. 21,3 %; hazard ratio 1,15 [95 % interval spoľahlivosti, 0,99 – 1,34];  $p = 0,08$ ).

Ďalšia významná štúdiá RACE (*Rate Control versus Electrical Cardioversion*) bola síce menšou štúdiou ako AFFIRM (522 pacientov), no odlišovala sa od nej prakticky len tým, že do nej boli zahrnutí pacienti s perzistujúcou FP (6). Na zaradenie do štúdií sa za vhodných považovali pacienti, ktorí mali v minulosti vykonanú kardioverziu a FP u nich recidivovala a bola prítomná v čase randomizácie. Osoby

Graf 1. Počet pacientov so sínusovým rytmom na konci sledovania v štúdiách AFFIRM, RACE, STAF a PIAF v oboch ramenách (s kontrolou rytmu aj kontrolou komorovej odpovede). Odkazy na jednotlivé štúdie sú uvedené v texte. Upravené podľa Verma a spol. (11)



boli náhodne rozdelené do dvoch skupín s odlišnými modalitami liečby. Stratégia zameraná na udržanie sínusového rytmu spočívala v zopakovaní kardioverzie (prípadne kardioverzií) a podávaní antiarytmickej liečby. V druhej skupine sa terapia orientovala na kontrolu komorovej odpovede, pričom išlo takmer výhradne o farmakologickú liečbu. Primárny sledovaný ukazovateľ bol zložený z kardiovaskulárnej smrti, srdcového zlyhanie, tromboembolických príhod, krvácania, implantácie kardiostimulátora alebo závažných nežiaducich účinkov antiarytmík. Po dlhodobom sledovaní, ktoré trvalo 2,3 roka, sa uvedený kombinovaný cieľ medzi oboma skupinami štatisticky nelíšil. Významné rozdiely sa nezistili ani pri porovnaní kvality života (sekundárny cieľ).

Rovnako aj v dvoch menších štúdiách sa porovnávala kontrola rytmu s kontrolou komorovej odpovede: STAF (*Strategies of Treatment of Atrial Fibrillation*) a PIAF (*Pharmacological Intervention in Atrial Fibrillation*) (7, 8). Obidve pilotné štúdie boli navrhnuté s cieľom otestovať realizovateľnosť väčších štúdií. Obe priniesli podobné výsledky medzi stratégiami s kontrolou rytmu a kontrolou komorovej odpovede, no vo svetle výsledkov štúdií AFFIRM a RACE ani jedna z nich nepokročila do uskutočnenia rozsiahlej veľkej štúdie.

Na základe doteraz uvedených faktov by sa dalo konštatovať, že z hľadiska prežívania pacientov s FP liečba stratégiou kontroly srdcového rytmu neprináša žiadne výhody nad liečbou zameranou na kontrolu komorovej odpovede. **Pri interpretácii výsledkov spomínaných štúdií je však potrebná opatrnosť a klinické uvažovanie. Bolo by záväzujúce tvrdiť, že sínusový rytmus nemá žiadne výhody v porovnaní s fibriláciou predsiení, a teda nie je potrebné vyvíjať žiadne terapeutické úsilie na udržiavanie sínusového rytmu u našich pacientov.**

Dôvody, pre ktoré nie je možné akceptovať výsledky uvedených štúdií pre celú populáciu chorých s FP sú:

- Autori štúdie AFFIRM priznávajú, že pacienti s častými alebo závažnými symptómami mohli byť považovaní za nevhodných a neboli zaradení do štúdie. (5). Zo štúdií boli vo veľkej miere vylúčení symptomatickí pacienti, ktorí predstavujú minimálne tretinu všetkých pacientov s FP (9). Veľmi pravdepodobne teda pacienti v spomínaných štúdiách nie sú reprezentatívni pre reálne spektrum chorých z klinickej praxe, pretože sa sústredili predovšetkým na starších, relatívne asymptomatických chorých.
- Uvedené štúdie neporovnávali sínusový rytmus s fibriláciou predsiení, ale porovnávali liečebné stratégie zamerané buď na kontrolu rytmu alebo na kontrolu komorovej odpovede (frekvencie srdca).
- Účinnosť stratégie kontroly rytmu bola v skutočnosti aj u pacientov zaradených štúdie obmedzená (graf 1). V závere štúdií bolo v ramenách zameraných na kontrolu rytmu v sínusovom rytme od 38 % (STAF) po 63 % (AFFIRM) pacientov. Z toho vyplýva, že úspešnosť tejto stratégie bola nízka. Na druhej strane počet pacientov so sínusovým rytmom v ramene s kontrolou komorovej odpovede pri ukončení štúdií bol 10 % v štúdiách RACE a STAF až 35 % v AFFIRM (11).
- Mortalitný benefit stratégie kontroly rytmu sa veľmi pravdepodobne stratil aj v dôsledku prerušenia antikoagulačnej liečby u chorých, ktorí boli v sínusovom rytme, no napriek tomu mali tromboembolickú komplikáciu. Aj tieto výsledky ukazujú, že **tromboembolické riziko nie je závislé od charakteru fibrilácie, ale od klinických ukazovateľov rizika** (vek nad 65 rokov, anamné-

za NCMP alebo TIA, artériová hypertenzia, srdcové zlyhávanie, diabetes mellitus).

### Praktické aspekty kontroly komorovej odpovede

Pred voľbou liečebnej stratégie u pacienta s fibriláciou predsiení by malo byť samozrejmosťou dôkladné zhodnotenie anamnézy, fyzikálneho vyšetrenia, klinických ukazovateľov, pátranie po etiológii, prítomnosti štrukturálneho ochorenia srdca a komorbidity. Dôležitým momentom z hľadiska pacienta je to, či vyhľadal lekársku starostlivosť práve z dôvodu symptómov vyvolaných fibriláciou predsiení, alebo či táto arytmia predstavuje náhodný EKG nálezh. Ak je to možné, treba sa zamyslieť aj nad tým, čo je u daného pacienta s FP najpravdepodobnejšou príčinou symptómov. Najčastejšou príčinou symptómov sú:

- samotná arytmia spôsobujúca palpitácie alebo opresie,
- dôsledky tromboembolizmu,
- hemodynamické dôsledky straty predsieňového príspevku k plneniu komôr,
- rýchla komorová odpoveď so zhoršovaním funkcie ľavej komory.

Frekvencia srdca pri fibrilácii predsiení závisí najmä od elektrofyziologických vlastností AV uzla a aktivity sympatikového a parasympatikového nervového systému. Ak pacient neužíva lieky blokujúce AV prevod, priemerná frekvencia komôr pri FP v pokoji sa udáva okolo 110 – 125/min. Tieto hodnoty sa samozrejme môžu značne zvyšovať pri fyzickej aktivite. So zvyšujúcou sa frekvenciou komôr klesá trvanie diastoly. Diastolická dysfunkcia sprevádza mnohé ochorenia, ktoré sa spájajú s výskytom FP. Preto nekontrolovaná frekvencia komôr počas FP môže urýchliť alebo zhoršiť prejavy srdcového zlyhania. V krajnom prípade spôsobuje tzv. tachykardiomyopatiu, t. j. rýchly vznik klinického obrazu dilatačnej kardiomyopatie, kde však arytmia nie je dôsledkom, ale primárnou príčinou zlyhania srdcového svalu. Zástancovia kontroly komorovej odpovede v liečbe fibrilácie predsiení uvádzajú, že aj z vyššie spomínaného dôvodu by mala táto stratégia zohrávať kľúčovú úlohu v manažmente pacientov s FP. Dokážu sa tým zmierniť (odstrániť) symptómy vyplývajúce z percepcie tachykardie a palpitácií pri rýchlej frekvencii komôr, vďaka predĺženiu diastoly aj symptómy srdcového zlyhania a zníži sa tiež pravdepodobnosť vzniku tachykardiou mediovanej systolickej dysfunkcie ľavej komory. Pri použití niektorých liekov, ako napr. diltiazemu alebo verapamilu (12) môže dôjsť nielen k spomaleniu srdcovej frekvencie, ale aj k jej „spravidleniu“. Táto istým spôsobom imituje absolútnu regularizáciu komorovej odpovede nastupujúcej po neselektívnej ablácii AV

junkcie. Ako sa ukázalo, ablácia a následná implanácia trvalého kardiostimulátora zohráva určitú rolu v zlepšení hemodynamiky a poskytuje pocit „celkovo lepšieho zdravotného stavu“ (13).

Otázkou je, čo znamená dosiahnuť optimálnu frekvenciu komôr, ak sa rozhodneme manažovať pacienta s fibriláciou predsiení stratégiou zameranou na kontrolu komorovej odpovede. Je potrebné si uvedomiť, že frekvencia by nemala byť kontrolovaná len v pokoji, ale aj pri vykonávaní bežných denných aktivít a fyzickej záťaži. Za uspokojivú frekvenciu komôr sa vo všeobecnosti akceptuje 60 – 80 tepov za minútu v pokoji a 90 – 115/min pri strednej záťaži (2). V porovnaní s pacientmi so sínusovým rytmom majú pacienti s FP väčšie maximá a minimá srdcovej frekvencie v priebehu dňa. Pri určovaní optimálnej frekvencie je ešte nutné vziať do úvahy fakt, že títo pacienti potrebujú o niečo vyššiu frekvenciu v pokoji ako pacienti so sínusovým rytmom, nakoľko sa u nich stráca príspevok predsiení k plneniu komôr.

Na kontrolu komorovej odpovede sa v našich podmienkach používa digoxín, rôzne betablokátory a kalciové antagonisty nondihydropyridínového typu – diltiazem a verapamil. Na základe mnohých štúdií uskutočnených s viacerými liekovými skupinami (bližšie v prehľadovej štúdiu 14) sa zistilo, že nie všetky preparáty sú rovnako účinné za rôznych okolností. Betablokátory a verapamil alebo diltiazem sú účinnejšie ako digoxín, a to obzvlášť počas fyzickej aktivity. Digoxín má však zaujímavý synergický efekt v kombinácii s každým preparátom z inej liekovej skupiny.

Vo vyššie spomínanej štúdiu AFFIRM bola ako adekvátne kontrolovaná odpoveď komôr definovaná frekvencia  $\leq 80$ /min. v pokoji a buď ako frekvencia  $< 10$ /min. počas 6-minútového testu chôdzou po rovine alebo ako priemerná frekvencia srdca počas 24-hodinového monitorovania  $< 110$ /min, pričom žiadna z hodnôt neprekročila  $> 110$  % maximálnej prediktívnej hodnoty počas záťaže stanovenej pre daný vek. Pri takto definovaných kritériách sa celková úspešnosť kontroly komorovej odpovede pohybovala od 38 % pri užívaní kalciových blokátorov po 76 % pri užívaní kombinácie betablokátorov, kalciových blokátorov a digoxínu. Celková úspešnosť kontroly srdcovej frekvencie bola 2 mesiace po vstupe do štúdie AFFIRM 63 % u pacientov, u ktorých bola prítomná v tomto čase FP a kontrola sa postupne zlepšovala v priebehu štúdie až do maxima 86 % v pokoji, 90 % počas záťaže a 78 % celkovo po 5 rokoch sledovania (15). Niektorí by mohli namietajú, že tieto čísla nedosiahli 100 %. Treba však spomenúť, že výsledok vychádza z vopred presne definovaných kritérií a je možné, že to boli kritériá „príliš tvrdé“. S cieľom zistiť, či sa líšil osud pacientov v závislosti od frekvencie srdca, rozdelili Cooper a spol. (15) pacientov z ra-

mena s kontrolou komorovej odpovede, ktorí boli vo FP na začiatku štúdie a aj po 2 mesiacoch, podľa jednotlivých kvartilov srdcovej frekvencie (v pokoji 44 – 69, 70 – 78, 79 – 87 a 88 – 148/min; pri záťaži 53 – 82, 83 – 92, 93 – 106, 107 – 220/min). Nenašli sa žiadne rozdiely v prežívaní bez potreby hospitalizácie z kardiálnych príčin a ani v celkovom prežívaní. To naznačuje, že udržiavanie frekvencie srdca v istom rozmedzí je pravdepodobne dôležitejšie z dlhodobého hľadiska.

Vo všeobecnosti možno konštatovať, že v súčasnosti dostupné negatívne chronotropné lieky vedú k pomerne solídnej kontrole komorovej odpovede u prevažnej väčšiny pacientov s fibriláciou predsiení. U malej časti pacientov, kde ani kombinácia preparátov nevedie k uspokojivej kontrole srdcovej frekvencie, kde sa strieda veľmi rýchla s veľmi pomalou frekvenciou, kde sú prítomné patologicky dlhé pauzy (či už počas FP alebo po skončení FP), možno uvažovať o kombinácii farmakologickej liečby s implantáciou kardiostimulátora.

### Kontrola rytmu: úskalia antiarytmickej liečby

To, že štúdie AFFIRM, RACE a STAF priniesli rovnaké výsledky z hľadiska primárnych aj sekundárnych cieľových ukazovateľov pri porovnávaní kontroly rytmu s kontrolou komorovej odpovede v liečbe FP možno tiež interpretovať rôznym spôsobom. Jeden z pohľadov hovorí ani nie tak o pozitívnom efekte kontroly komorovej odpovede ako skôr o neúčinnosti a zlyhaní metód použitých na kontroly rytmu. Vzhľadom na to, že išlo predovšetkým o farmakologický manažment udržiavania sínusového rytmu (nepočítame elektrickú kardioverziu realizovanú s cieľom obnovy sínusového rytmu), možno inými slovami povedať, že ide vlastne o dôsledok neúčinnosti antiarytmík.

Na nastolenie a udržanie sínusového rytmu je k dispozícii viacero antiarytmík. Ich používanie sa však spája s viacerými úskalia, ktoré vychádzajú z toho, že žiadne antiarytmikum nemá 100 % účinnosť a všetky majú nežiaduce účinky (aj keď s nízkou incidenciou, ale potenciálne fatálne). Preto ich podanie si vyžaduje dôkladné zhodnotenie a zváženie pomeru úžitku a rizík u konkrétneho pacienta, pričom výber antiarytmika musí byť prísne individualizovaný a mal by ho realizovať kardiológ.

Snáď najväčšia obava pred podaním antiarytmika súvisí s možným výskytom nežiaducich účinkov. U väčšiny v súčasnosti dostupných antiarytmík bol popísaný celý rad kardiálnych aj nekardiálnych nežiaducich účinkov. Najobávanejšia je vyvolanie inej arytmie podaním antiarytmika – tzv. proarytmia. To, že proarytmia nevznikne v skorom období po začatí podávania antiarytmika ešte neznamená, že ne-

môže vzniknúť neskôr (16). Medzi faktory, ktoré sa môžu spolupodieľať na jej indukcii patria poruchy vnútorného prostredia (hypokaliémia), bradykardia alebo zhoršenie renálnych funkcií.

Na základe výsledkov štúdie CAST (17) sa antiarytmiká triedy IC (napr. propafenon) nepodávajú chorým s organickým ochorením srdca, osobitne so zlou funkciou ľavej komory. Za určitých okolností môžu antirarytmiká vyvolať organizáciu fibrilácie predsieni do flutteru predsieni, ktorý sa potom môže prevádzať veľmi rýchlo na komory (vedenie 1 : 1 s frekvenciou srdca aj cez 200/min.). Aby sa predišlo tomuto stavu, je vhodné pri preskripcii antiarytmik triedy IC zvážiť súčasné podávanie liekov blokujúcich AV prevod – najlepšie betablokátorov.

Užívanie najúčinnšieho antiarytmika – *amiodaronu* – sa tiež spája s klinicky relevantnými nežiaducimi účinkami. Kumulatívna toxicita v priebehu viacerých rokov je dôvodom potreby ukončenia dlhodobej liečby u signifikantného počtu pacientov. Aj pri podávaní amiodaronu sa môže predlžovať QT interval, riziko vzniku torsade de pointes je však relatívne malé. Medzi jeho najčastejšie nežiaduce účinky patria poruchy činnosti štítnej žľazy (hypo- aj hypertyreóza), pľúcna fibróza, hepatotoxicita, rôzne kožné afekcie, fotosenzitivita, ale aj interakcie so súčasne podávanými inými liečivami. Vznik korneálnych depozitov nie je však dôvodom na prerušenie liečby – ide o zákonitý dôsledok nasýtenia tkanív amiodaronom. V súvislosti s mnohokrát indikovanou konkomitantnou antikoagulačnou liečbou u pacientov s FP stoja za zmienku interakcie s warfarínom. Vo všeobecnosti možno konštatovať, že **amiodaron znižuje celkovú potrebnú dávku warfarínu (t. j. zvyšuje účinnosť antikoagulácie)**, no vzhľadom na komplexnú farmakokinetiku sa môže aj po niekoľko týždňov trvajúcich ustálených hladinách protrombínového času náhle hodnota INR (*international normalized ratio*) zvýšiť (18).

V porovnaní s tým majú lieky používané na kontrolu komorovej odpovede, t. j. betablokátor, digoxín a kalciové blokátory relatívne dobrý bezpečnostný profil pri rešpektovaní všeobecne známych zásad. Dávku digoxínu treba redukovávať pri znížení obličkových funkcií a vo vyššom veku, kalciovým blokátorm sa vzhľadom na negatívne inotropný efekt vyhýbame pri dekompenzovanom srdcovom zlyhaní. Na druhej strane betablokátor majú dokázaný kardioprotektívny účinok a ich užívanie u pacientov s fibriláciou predsieni a dysfunkciou ľavej komory môže v niektorých prípadoch viesť dokonca k zvýšeniu ejekčnej frakcie (19).

Spomedzi u nás dostupných antiarytmik je najefektívnejší pre udržanie sínusového rytmu amiodaron. Najväčšou randomizovanou štúdiou, ktorá perspektívne porovnávala účinnosť amiodaronu s inými antiarytmikami bola štúdia CTAF (*Canadian Trial of*

*Atrial Fibrillation*) (20). Po 16 mesiacoch sledovania sa zaznamenala rekurencia FP u 35 % pacientov užívajúcich amiodaron (polovica počtu rekurencií u chorých liečených inými antiarytmikami).

Dôležitým argumentom zástancov stratégie kontroly rytmu bola viera, že nastolenie a udržiavanie sínusového rytmu užívaním antiarytmik u pacienta eliminuje riziko jednej z najobávanejších komplikácií FP, t. j. tromboembolických príhod, a teda pacienti nebudú musieť pokračovať v užívaní antikoagulačnej liečby. Súhrnnou analýzou údajov zo štúdií porovnávajúcich kontrolu rytmu s kontrolou komorovej odpovede v liečbe fibrilácie predsieni (AFFIRM, RACE, PIAF, STAF) – kde bolo povolené v ramenách s kontrolou rytmu pri udržiavaní sínusového rytmu antikoagulačnú liečbu prerušiť – sa zistilo, že riziko cievnej mozgovej príhody/tromboembolizmu bolo v oboch skupinách porovnateľné (16).

Tieto fakty hovoria o tom, že aj u pacientov manažovaných taktikou kontroly rytmu antiarytmikami, u ktorých sa zdanlivo udrzuje sínusový rytmus, pokračuje riziko tromboembolických príhod. Z tohto dôvodu je potrebné u nich pokračovať v antikoagulačnej liečbe dlhšie, ako sa pôvodne usudzovalo. Jedno z vysvetlení spočíva v rekurencii veľkého počtu asymptomatických paroxysmov FP. Títo pacienti môžu mať v ambulancii pri každej kontrole potvrdený sínusový rytmus, dokonca aj pri opakovaných 24-hod. záznamoch EKG. Tak napr. v štúdiu PAFAC (*Prevention of Atrial Fibrillation after Cardioversion*) prebiehala rekurencia FP zistená transtelefonickým monitorovaním EKG asymptomaticky u 70 % pacientov (21), v štúdiu SOPAT (*Suppression of Paroxysmal Atrial Tachyarrhythmias*) bola menej ako polovica epizód FP spojená so symptómami (22).

### Kontrola rytmu: máme efektívne riešenie?

Široké spektrum nežiaducich účinkov a obmedzená účinnosť antiarytmik predstavujú vážne limity farmakologickej liečby FP zameranej na kontrolu rytmu. Otázkou ostáva, či by nastolenie a udržiavanie sínusového rytmu bez použitia antiarytmik neprineslo lepšie výsledky v porovnaní s kontrolou komorovej odpovede. V posledných rokoch sa atraktívnou metódou voľby v liečbe FP stáva katérová ablačná liečba. Aj keď existuje niekoľko techník jej realizácie podľa jednotlivých svetových pracovísk (aj z historického hľadiska od fokálnej ablácie spúšťačov, cez segmentálne izolácie pľúcnych žíl, cirkumferenčné ablácie až po kombinácie uvedených techník s RF líniami v ľavej predsieni), v podstate ide katérovú izoláciu pulmonálnych vén. Táto liečba vychádza z najnovších poznatkov o patofyziológii FP, a teda, že kľúčovú úlohu v iniciácii a spúšťaní FP zohrávajú práve spojenia ľavej predsieni s pľúcny-

žilami. Vo všeobecnosti sa akceptuje, že ide o veľmi úspešnú liečbu ak je vykonávaná skúseným operátorom v centre s veľkým počtom realizovaných výkonov. Výsledky týkajúce sa dlhodobej úspešnosti však zatiaľ nie sú konzistentné. Pappone a spol. napríklad porovnávajú výsledky u 589 pacientov, ktorí podstúpili RFKA FP s 582 pacientmi užívajúcimi farmakologickú liečbu. Autori uvádzajú, že prežívanie pacientov po RFKA bolo v porovnaní s pacientmi liečenými farmakologicky lepšie ( $p < 0,001$ ) a prakticky sa neodlišovalo od očakávaného prežívania zdravých ľudí rovnakého pohlavia a veku (23).

V dnešnej dobe nesmieme zabúdať ani na ekonomickú stránku liečby. Na základe ekonomických analýz štúdie AFFIRM sa stratégia kontroly komorovej odpovede ukazuje lacnejšou, s menšími celkovými nákladmi (vyjadrené prostredníctvom počtu dní hospitalizácií, procedúrami implantácie kardiostimulátorov, kardioverziami, krátkodobými pobytmi v nemocnici a vyšetreniami na pohotovosti). V štúdiu AFFIRM sa odhadované úspory na pacienta liečeného kontrolou komorovej odpovede pohybovali medzi 2 189 a 5 481 dolárov/osobu (24), v štúdiu RACE boli úspory nákladov na predídenej cieľový ukazovateľ (príhodu) vypočítané na cca 25 000 eur (25).

### Záver

V súčasnosti poznáme niekoľko mechanizmov uplatňujúcich sa pri vzniku a udržovaní fibrilácie predsieni, a preto aj výber optimálnej liečebnej stratégie nie je jednoduchý. Situáciu ďalej komplikuje fakt, že ak fibrilácia predsieni pretrváva určitý čas, dochádza na úrovni predsieni ku komplexným zmenám známym ako remodelácia, ktoré ďalej prehĺbujú proarytmogénne milieum.

Veľké randomizované klinické štúdie ukázali, že stratégia založená na pokusoch o udržanie sínusového rytmu antiarytmikami neprinesla morbi-/mortalitné výhody voči kontrole komorovej odpovede. Prežívanie pacientov s fibriláciou predsieni jednoznačne zlepšuje antitrombotická liečba (osobitne na báze warfarínu), čo neplatí pre antiarytmickú farmakoterapiu. Tá sa nespája so zlepšením prežívania pacientov.

Trvalé udržanie sínusového rytmu nepredstavuje jednoduchý cieľ liečby a nie je ani možné ho dosiahnuť u všetkých pacientov. Súčasná antiarytmiká sú pomerne málo účinné a majú potenciál výskytu závažných kardiálnych aj nekardiálnych nežiaducich účinkov. V porovnaní s tým majú lieky používané na kontrolu komorovej odpovede relatívne dobrý bezpečnostný profil, v prípade betablokátorov aj kardioprotektívny efekt. Bolo by však veľkou chybou generalizovať jednu stratégiu na všetkých pacientov s fibriláciou predsieni.

ní. Snaha o nastolenie a udržiavanie sínusového rytmu má zmysel predovšetkým u vysoko symptomatických pacientov. Najperspektívnejšou metódou liečby v súčasnosti sa ukazuje katérová

ablačná liečba zameraná na izoláciu pľúcnych žíl. Za optimálnu prax sa však naďalej považuje individuálny postup s liečbou „ušitou na mieru“ pre konkrétneho pacienta.

**MUDr. Peter Hlivák**

Oddelenie arytmií a kardiostimulácie  
Národný ústav srdcový a cievnych chorôb, a.s.,  
Pod Krásnou Hôrkou 1, 833 48 Bratislava  
e-mail: hlivak@susch.sk

#### Literatúra

- Braunwald E. Shattuck lecture – cardiovascular medicine at the turn of the millenium: triumphs, concerns and opportunities. *N Engl J Med* 1997; 337: 1360–1369.
- Hatala R. Patofyziologické základy klinického manažmentu arytmií. In: Ďuriš I, Hulín I, Bernadčík M (eds). *Princípy internej medicíny*. Bratislava: SAP 2001: 672–697.
- Čihák R. Supraventrikulárny arytmie. In: Aschermann M (ed). *Kardiologie*. Praha: Galén 2004: 1126–1157.
- The AFFIRM Investigators. Baseline characteristics of patients with atrial fibrillation: the AFFIRM Study. *Am Heart J*. 2002; 143: 991–1001.
- The Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Investigators. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2002; 347: 1825–1833.
- Van Gelder IC, Hagens VE, Bosker HA, Kingma JH, Kamp O, Kingma T, et al. A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2002; 347: 1834–40.
- Carlsson J, Miketic S, Winderler J, Cuneo A, Haun S, Micus S, Walter S, Tebbe U, for the STAF Study Investigators. Randomized trial of rate-control versus rhythm-control in persistent atrial fibrillation: the Strategies of Treatment of Atrial Fibrillation (STAF) study. *J Am Coll Cardiol*. 2003; 41: 1690–1699.
- Hohnloser SH, Kuck KH, Lilienthal J. Rhythm or rate control in atrial fibrillation (PIAF): a randomized trial. *Lancet*. 2000; 356: 1789–1794.
- Wijffels MC, Crijns HJ. Rate versus rhythm control in atrial fibrillation. *Cardiol Clin*. 2004; 22: 63–69.
- The AFFIRM Investigators. Relationships between sinus rhythm, treatment, and survival in the Atrial Fibrillation Follow-Up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Study. *Circulation*. 2004; 109: 1509–1513.
- Verma A, Natale A. Why atrial fibrillation ablation should be considered first-line therapy for some patients. *Circulation* 2005; 112: 1214–1231.
- Klein GJ, Twum-Barima Y, Gulamhusein S, Carruthers SG, Donner AP. Verapamil in chronic atrial fibrillation: variable patterns of response in ventricular rate. *Clin Cardiol*. 1984; 7: 474–483.
- Wood MA. Trials of pacing to control ventricular rate during atrial fibrillation. *J Intervent Card Electrophysiol*. 2004; 10: 63–70.
- Bjerregaard P, Bailey WB, Robinson SE. Rate control in patients with chronic atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 2004; 93: 329–332.
- Cooper HA, Bloomfield DA, Bush DE, Katcher MS, Rawlins M, Sacco JD, Chandler M, for the AFFIRM Study Investigators. Relation between achieved heart rate and outcomes in patients with

atrial fibrillation (from the Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management [AFFIRM] Study.) *Am J Cardiol*. 2004; 93: 1247–1253.

16. Falk RH. Is rate control preferable to rhythm control in the majority of patients with atrial fibrillation. *Circulation*. 2005; 111: 3141–3175.

17. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST) Investigators. Preliminary report: effect of encainide and flecainide on mortality in a randomized trial of arrhythmia suppression after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1989; 321: 406–412.

18. Kurnick D, Loebeinstein R, Farfel Z, Ezra D, Halkin H, Olchovsky D. Complex drug-drug-disease interactions between amiodarone, warfarin and the thyroid gland. *Medicine (Baltimore)*. 2004; 83: 107–113.

19. Meng F, Yoshikawa T, Baba A, Moritani K, Suzuki M, Satoh T, Yokozuka H, Murayama A, Oga-va S. Beta-blockers are effective in congestive heart failure patients with atrial fibrillation. *J Card Fail*. 2003; 9: 398–403.

20. Roy D, Talajic M, Dorian P, Connolly S, Eisenberg MJ, Green M, Kus T, Lambert J, Dubuc M, Gagne P, Nattel S, Thibault B. Amiodarone to prevent recurrence of atrial fibrillation: Canadian Trial of Atrial Fibrillation Investigators. *N Engl J Med*. 2000; 342: 913–920.

21. Fetsch T, Bauer P, Engberding R, Koch HP, Luki J, Meinertz T, Oeff M, Seipel L, Trappe HJ, Treese N, Breinhardt G. Prevention of atrial fibrillation after cardioversion: results of the PAFAC trial. *Eur Heart J*. 2004; 25: 1385–1394.

22. Patten M, Mass R, Bauer P, Luderitz B, Sonntag F, Dlugniewski M, Hatala R, Opolski G, Muller H, Meineretz T. Suppression of paroxymal atrial tachyarrhythmias: results of the SOPAT trial. *Eur Heart J*. 2004; 25: 1395–1404.

23. Pappone C, Rosanio S, Augello G, Gallus G, Vicedomini G, Mazzone P, Gulletta S, Gugliotta F, Pappone A, Santinelli V, Tortorelli V, Sala S, Zangrillo A, Crescenzi G, Benussi S, Alfi-eri O. Mortality, morbidity, and quality of life after circumferential pulmonary vein ablation for atrial fibrillation: outcomes from a controlled nonrandomized long-term study. *J Am Coll Cardiol*. 2003; 42: 185–197.

24. Marshall DA, Levy AR, Vidaillet H, Fenwick E, Slee A, Blackhouse G, Greene HL, Wyse DG, Nichol G, O'Brien BJ, and the AFFIRM and CORE Investigators. Cost-effectiveness of rhythm versus rate control in atrial fibrillation. *Ann Intern Med*. 2004; 141: 653–661.

25. Hagens VE, Vermeulen KM, Ten Verget EM, Van Veldhuisen DJ, Bosker HA, Kamp O, for the RACE Study group. Rate control is more cost-effective than rhythm control for patients with persistent atrial fibrillation: results from the Rate Control versus Electrical cardioversion (RACE) study. *Eur Heart J*. 2004; 25: 1542–1549.

Jiří Beran, Jiří Havlík

## PNEUMOKOKOVÉ NÁKAZY a možnosti očkování proti nim

Pneumokoky jsou mikroby, tvořící s mnoha dalšími v ústech i celém nosohltanu zdravých dětí i dospělých součástí normálního bakteriálního společenství. Infekce způsobené pneumokoky patří mezi nejčastější bakteriální nákazy, které postihují člověka a právě proto, že zdraví je pro většinu lidí v hierarchii hodnot na prvním místě, je tato kniha určena nám všem, kteří o své zdraví pečují a chtějí poznat, jak přemoci tyto naše neviditelné nepřátele.

Maxdorf, edícia Medica, 2006, ISBN: 80-7345-091-7, s. 136.

**Objednávejte – písomne:**

Maxdorf, Na Šejdru 247, 142 00 Praha 4, telefonicky: 004202 4101 1681 alebo e-mailom: knihy@maxdorf.cz.

[www.maxdorf.cz](http://www.maxdorf.cz)



## Zdravotnícke pomôcky z vysoko čistého kolagénu

HEMOSTATIKÁ • BIOLOGICKÉ OBVÄZY • KOŽNÉ KRYTY • MEMBRÁNY PRE RIADENÚ TKANIVOVÚ A KOSTNÚ REGENERÁCIU  
Hypro Otrokovice, s.r.o. Přístavní 568, cz-765 02 Otrokovice, TEL +420577159727 E-MAIL [hypro@hypro.cz](mailto:hypro@hypro.cz) WWW [www.hypro.cz](http://www.hypro.cz)

