

Farmakoterapie fibrilace síní

Petr Heinc

I. interní klinika Fakultní nemocnice Olomouc

Fibrilace síní je nejčastější setrvalou arytmií a nezávislým rizikovým faktorem pro vznik CMP v důsledku tromboembolizmu. Je podána strategie léčby a doporučení farmakologické léčby kontroly frekvence, kontroly rytmu a prevence tromboembolie.

Klíčová slova: fibrilace síní – rizikové faktory, strategie farmakologické léčby, kontrola frekvence, kontrola rytmu, prevence tromboembolie.

Practical guidelines for pharmacologic atrial fibrillation treatment

Atrial fibrillation is the most worldwide-sustained arrhythmia and independent risk factor for thromboembolic stroke. Treatment strategy and guidelines for pharmacologic approaches for control of rhythm, control of frequency and thromboembolic prevention are presented.

Key words: atrial fibrillation – risk factors, strategy of pharmacological treatment, control of rhythm, control of frequency, thromboembolic prevention.

Interv Akut Kardiolog 2009; 8(1): 28–33

Úvod

Fibrilace síní (FIS) je nejčastější setrvalá arytmie ze všech poruch rytmu, její výskyt roste s věkem a prevalence dále stoupá v souvislosti s prodlužováním věku populace (1). FIS je rovněž nezávislým rizikovým faktorem (RF) pro vznik cévní mozkové příhody (CMP) a tedy zvýšené mortality i morbiditu v důsledku tromboembolické nemoci (TEN) (2). U všech forem fibrilace síní je farmakoterapie metodou 1. volby a je základní léčbou při komplexní péči o pacienty s FIS.

Vlastní léčba fibrilace síní zahrnuje 3 základní léčebné principy:

1. kontrola rytmu – konverze na sinusový rytmus (SR) a udržení SR
2. kontrola komorové frekvence při trvající FIS
3. prevence TEN.

Základní léčebná strategie

Předmětem tohoto článku není detailní stanovení strategie léčby, nicméně základní pravidla při volbě farmakoterapie je třeba si uvědomit. Studie srovnávající kontrolu rytmu s kontrolou frekvence – AFFIRM – nenašla rozdíl v mortalitě či výskytu CMP (3). Studie RACE konstatovala, že kontrola frekvence není horší jak kontrola rytmu v mortalitě a v prevenci smrti (4). Bylo zjištěno, že klinicky němé paroxysmy FIS mohou u nemocných léčených kontrolou rytmu být odpovědné za embolické příhody po vysazení antikoagulace. Proto u nemocných s vysokým rizikem TEN je indikovaná antikoagulační léčba jak při strategii kontroly frekvence, tak i při strategii kontroly rytmu (5). V závislosti na symptomech je rozumné u starších nemocných s dalšími komorbiditami při perzistentní FIS zvolit strategii

kontroly frekvence a u mladších, především s paroxyzmální idiopatickou formou, kontrolu rytmu. Relativně často se používá kombinace medikace pro kontrolu rytmu i frekvence současně, přitom pokud selže farmakologická léčba, pak u symptomatických nemocných je indikovaná léčba nefarmakologická.

Obecná farmakologická léčba ovlivňující fibrilaci síní

Léky ovlivňující renin-angiotensin-aldosteronový systém

V posledních letech bylo zjištěno, že příznivý vliv nemají jen antiarytmika. Ve studiích se ukázalo, že inhibitory angiotensin konvertujícího enzymu (ACEI) a blokátory receptorů pro angiotensin (AT blokátory) snižují výskyt FIS (6). ACEI snižují síňový tlak, redukují počet síňových předčasných stahů, redukují fibrotizaci síňového myokardu a snižují počet recidiv FIS po elektrické kardioverzi. U nemocných po chirurgické revaskularizaci vede vysazení ACEI k častější recidivě FIS a v kombinaci s ACEI se daří při současné AA medikaci častěji udržet SR (7). Metaanalýza studií s ACEI a AT blokátory ukázala, že obě lékové skupiny jsou efektivní v prevenci FIS, přičemž tento efekt byl limitován na nemocné se srdečním selháním (SS) a/nebo s hypertrofií levé komory, proto role ACEI či AT blokátorů v dlouhodobém udržení SR bude vyžadovat dalších randomizovaných studií (8).

Statiny

V menších studiích se rovněž ukázalo, že statinová léčba snižuje recidivu fibrilace síní po efektivní elektrické kardioverzi (9). Jakým způsobem dosahují této efektivity, není jasné,

nicméně se předpokládá více mechanismů – protizánětlivý a antioxidační vliv na zpomalení progresu aterosklerotického procesu na koronárních tepnách i přímý antiarytmický účinek ovlivněním iontových toků přes buněčné membrány (10).

Kontrola rytmu – konverze na sinusový rytmus a udržení sinusového rytmu

Obecná rizika kardioverze fibrilace síní na sinusový rytmus

Pokud je potřeba kardioverzi provést bezprostředně, což je v případě, že je arytmie hlavním faktorem odpovědným za akutní srdeční slabost, hypotenzi nebo zhoršení anginy pectoris, pak se výhradně používá elektrická kardioverze. Nicméně kardioverze nese s sebou riziko tromboembolizace, pokud nebyla zahájena profylaxe, a toto riziko je stejné i v případě farmakologické kardioverze. Riziko je zvláště vysoké, pokud FIS trvá déle jak 48 hod. Na druhou stranu, velká část (50–60 %) pacientů s čerstvě vzniklou FIS se převede spontánně na SR během 48 hod (11). Pokud plánujeme kardioverzi FIS trvající déle jak 48 hodin, pak prospektivní randomizovaná studie ACUTE prokázala, že kardioverze po minimálně třítydenní účinné antikoagulaci je stejně bezpečná jako kardioverze bez antikoagulační přípravy při vyloučení trombu levé síně pomocí transezofageální echokardiografie (12). Nicméně je třeba si uvědomit, že riziko tromboembolie trvá i po nastolení sinusového rytmu, proto po úspěšné kardioverzi stále trvá potřeba antikoagulační léčby po dobu nejméně 4 týdnů. Po 7 dnech trvání FIS pravděpodobnost spontánní konverze na SR výrazně klesá. V případě

perzistující FIS je většina kardioverzí plánována. Plánované konverze na sinusový rytmus může být dosaženo farmakologicky podáním antiarytmik (AA), nebo elektrickou kardioverzí. Farmakologická kardioverze je i přes vznik nových AA stále méně účinná proti elektrické kardioverzi, navíc antiarytmika představují také potenciální riziko proarytmogenního efektu.

Farmakologická kardioverze

Farmakologická verze je nejúčinnější v prvních 7 dnech po vzniku FIS (13). Účinnost závisí však také na typu AA, jeho dávce a rychlosti podání. Nejúčinnější AA užívaná ke konverzi FIS na SR jsou AA třídy IC a třídy III. Z IC třídy je nejefektivnější a u nás používaný propafenon (11), který dokáže konvertovat FIS do SR v 70–93 % v závislosti na délce trvání FIS. Podobně AA III. třídy (Amiodaron) mají efektivitu až 88 % (14). Na druhou stranu je třeba počítat s proarytmogenním efektem všech AA (0–3,5 %), jehož výskyt je u jednotlivých AA různý a je signifikantně vyšší v přítomnosti strukturálního onemocnění srdce –ního (SOS). U některých AA (sotalol) roste také s dávkou podaného AA. Právě pro vyšší výskyt proarytmogenního účinku nejsou ke konverzi FIS na SR indikovaná AA třídy IA. Vzhledem k těmto vedlejším účinkům se doporučuje provádět farmakologickou verzi za monitorace EKG – tedy hospitalizačně. Ambulantly lze provést konverzi jen nižší dávkou amiodaronu (600 mg denně do celkové dávky 10 g per os), nebo v případě, že lze vyloučit přítomnost SOS, pak i propafenonem 450–600 mg jednorázově nebo 900 mg během 24 hod. (11). Doporučované dávky AA ke konverzi FIS na SR u nás ukazuje tabulka 1. Dávkování AA, které jsou uvedeny v tabulkách, vychází z evropských doporučení pro management nemocných s fibrilací síní (15) s minimální korekcí dle doporučených dávek daných výrobcem.

Farmakologická léčba k udržení sinusového rytmu

Před nasazením jakéhokoli AA je třeba zjistit přítomnost reverzibilního kardiovaskulárního (KV) onemocnění, které může být pokladem arytmie. AA obvykle nejsou nasazována po úpravě 1. zachyceného paroxysmu FIS. Podobně nemocní, kteří mají nečasté paroxysmy, které spontánně končí a navíc jsou asymptomatictí nebo oligosymptomatictí, nepotřebují nutně AA léčbu, nebo pokud ji již mají, pak ji není třeba měnit. V případě, že FIS vznikají jen při námaze, pak jsou indikované betablokátory jako lék 1. volby následovaný sotalolem a amiodaronem.

Tabulka 1. Doporučované dávky antiarytmik používaných ke konverzi fibrilace síní na sinusový rytmus za kontroly monitorace EKG

Amiodaron	1,2–1,8 g/den v dělených dávkách do 10 g celkem per os
	5–7 mg/kg/1 hod a 1,2–1,8 g/den do celkové dávky 10 g kontinuálně i. v.
Propafenon	1,5–2,0 mg/kg/10–20 min. i. v.

Tabulka 2. Udržovací dávky a vedlejší účinky antiarytmik používaných k udržení sinusového rytmu

Lék	Dávkování	Vedlejší účinky
Propafenon	450–900 mg 3 × 150–3 × 300 mg	KT, SS, deblokovaný FLS
Sotalol	160–320 mg 2 × 80–2 × 160 mg	TdP, SS, bradykardie, bronchospasmus
Amiodaron	100–400 mg 1 × 100–1 × 400 mg	fotosenzitivita, dysfunkce štítné žlázy, hepatotoxicita, plicní fibróza, řidce TdP, polyneuropatie
Vysvětlivky: KT – komorová tachykardie, FLS – flutter síní, TdP – torsades de pointes, SS – srdeční selhání		

Tabulka 3. Dávkování a vedlejší účinky antiarytmik používaných k urgentní parenterální kontrole srdeční frekvence

Lék	Dávkování	Vedlejší účinky
Verapamil	0,075–0,15 mg/kg během 3 min.	Hypotenze, SAB či AVB, SS
Diltiazem	0,25 mg/kg během 3 min	Hypotenze, SAB či AVB, SS
Digoxin	0,25 mg á 2 hod. do 1,5 g 0,5 mg á 4 hod. do 1,5 g	SAB, AVB, SB, digitalisová intoxikace
Metoprolol	2,5–5 mg bolus á 3 min. max. 3 ×	Hypotenze, SB, SAB, AVB, SS, astma b.
Esmolol	0,5 mg/kg během 1 min.	Hypotenze, SB, SAB, AVB, SS, astma b.
Vysvětlivky: SAB – sinoatriální blokáda, AVB – atrioventrikulární blokáda, SS – srdeční selhání, SB – sinusová bradykardie, b. – bronchiální Pozn. V případě použití amiodaronu (v této indikaci lék 2. volby), možno použít dávkování z tabulky 1.		

U nemocných s FIS bez přítomného SOS lze na počátku vyzkoušet betablokátory, i když propafenon nebo sotalol jsou podstatně efektivnější. Teprve u rezistentní formy lze nasadit amiodaron. Jiná antiarytmika nejsou doporučována především z důvodu poměru menší účinnosti a větších vedlejších účinků. Pouze v případě vagově zprostředkované FIS je propafenon relativně kontraindikován pro přítomnost určité vnitřní betablokující aktivity.

Všeobecně by se mělo začínat s AA, které má nejmenší vedlejší účinky a při jeho nedostatečném efektu přejít na účinnější AA, kdy je však třeba počítat s většími vedlejšími účinky. Pokud nestačí monoterapie, lze přistoupit ke kombinované léčbě více AA – nejčastěji se kombinují betablokátory nebo sotalol nebo amiodaron s AA třídy IC (u nás propafenon). Opatrnost při vyšších dávkách a kombinacích AA by měla narůstat se závažností SOS, především ischemické choroby srdeční (IČS) a SS. U nemocných bez rizikových faktorů platí při podání antiarytmik obecná pravidla, která jsou shrnuta v tabulce 2. Léčba AA by měla být sledována EKG parametry a to tak, že při podávání třídy IC by se měla sledovat šíře QRS, která by neměla přesáhnout 150 % původní šíře QRS komplexu. Při podávání AA III. třídy by neměl QT interval přesáhnout 520 ms, kde takové orientační stanovení QT intervalu je výhodné z praktického hle-

diska a pokud je na základě takto zhodnoceného intervalu podezření na patologické hodnoty QT intervalu, pak se pro upřesnění intervalu používá korigovaná hodnota QT intervalu – QTc, která je korigovaná na tepovou frekvenci. Základními sledovanými parametry by měla být hladina K⁺, Mg⁺, renální funkce a u nemocných se SOS funkce levé komory. Udržovací dávky a vedlejší účinky AA doporučených k udržení SR ukazuje tabulka 2.

Charakteristika léků s prokazatelným účinkem na kardioverzi fibrilace síní

Do této skupiny léků patří amiodaron, dofetilid, flecainid, ibutilid a propafenon, nicméně charakteristika účinků bude zde uvedena jen u AA, která jsou u nás běžně dostupná.

Amiodaron

Data o amiodaronu jsou smíšená, jelikož je podáván jak v perorální formě, tak i v žilní formě, a efektivita se mění i se způsobem podání. Ve srovnání s antiarytmiky třídy Ic byl méně účinný v prvních 8 hodinách, ale měl srovnatelný účinek po 24 hodinách (16). Meta-analýza 18 studií ukázala, že amiodaron je efektivní ve 34–69 % po podání bonusu (3–7 mg/kg) a v 55–95 % po podání bonusu s návaznou kontinuální infuzí (900–3 000 mg/den, 17). Prediktory úspěšné

Tabulka 4. Obvyklé dávkování a vedlejší účinky orálně užívaných antiarytmik k dlouhodobé kontrole srdeční frekvence

Lék	Dávkování	Vedlejší účinky
Verapamil	120–360 mg/den	hypotenze, SAB či AVB, SS
Diltiazem	120–360 mg/den	hypotenze, SAB či AVB, SS
Digoxin	0,125 mg–0,25 mg/den	SAB, AVB, SB, digitalisová intoxikace
Metoprolol	25–200 mg/den	hypotenze, SB, SAB, AVB, SS, astma b.
Atenolol	25–100 mg/den	hypotenze, SB, SAB, AVB, SS, astma b.
Amiodaron	200 mg/den po nasycení	fotosenzitivita, dysfunkce štítné žlázy, hepatotoxicita, plicní fibróza, řídké TdP, polyneuropatie

Vysvětlivky: SAB – sinoatriální blokáda, AVB – atrioventrikulární blokáda, SS – srdeční selhání, SB – sinusová bradykardie, b. – bronchiale, TdP – torsades de pointes

konverze bylo kratší trvání FIS, menší rozměr levé síně a vyšší dávka amiodaronu. Amiodaron nebyl účinnější v konverzi čerstvě vzniklé FIS proti ostatním antiarytmikům, ale byl relativně bezpečný u pacientů se strukturálním postižením srdce, především u pacientů s levokomorovou dysfunkcí, kde je podávání antiarytmik třídy Ic kontraindikováno. Ačkoli rychlost konverze může být rozdílná, účinnost amiodaronu, sotalolu a propafenonu na konverzi perzistentní FIS se zdá být přibližně stejná (16). Vedlejší účinky amiodaronu jsou uvedeny v tabulce 2 a 4.

Propafenon

Propafenon je efektivní na kardioverzi čerstvě vzniklé FIS a efekt se objevuje 2–6 hodin po perorálním podání a adekvátně dříve po nitrožilním podání. Po 600 mg perorálního podání se u čerstvě vzniklé FIS objevuje efekt v 56–83 % (18). Perorální podání propafenonu je stejně efektivní jak u flekainidu a je efektivnější proti amiodaronu i proti chinidinu s digoxinem (19). Menší efekt se ukazuje u perzistentní formy FIS, u flutteru síní a u pacientů se strukturálním srdečním onemocněním. Vedlejší účinky jsou uvedeny v tabulce 2 a 4. Zatím se sledují různá redukovaná dávkování propafenonu u pacientů se strukturálním srdečním onemocněním, nicméně pacientům se srdečním selháním nebo s výraznou plicní obstrukcí by propafenon neměl být podán (18, 20).

Obecná pravidla pro kontrolu frekvence během fibrilace síní

U nemocných s fibrilací síní může frekvence komor výrazně stoupat se zátěží i přesto, že v klidu byla frekvence komor přiměřená. Při vyšších frekvencích dochází ke zkrácení plnění komor v diastole a při trvale vyšších frekvencích komor může dojít k frekvenčně závislé ischemii, proto zpomalení frekvence komor má příznivý hemodynamický efekt. Ke zhodnocení optimální frekvence komor je vhodné provedení

zátěžového testu se submaximální zátěží, nebo 24hodinová Holterova monitorace. Kritéria pro optimální frekvenci komor se mění s věkem, ale za přiměřenou frekvenci komor se pokládá frekvence 60–80/min. v klidu a 90–115/min. při mírné zátěži. Déle trvající rychlá frekvence komor vede k tachykardické kardiomyopatii (KMP) se snížením ejekční frakce levé komory a následně vede k SS. Pokud frekvenci komor včas zpomalíme, pak může dojít k úpravě funkce levé komory do půl roku (21), z praxe však známe úpravu funkce levé komory i po 2–3 měsících.

Farmakologická léčba kontroly frekvence komor při fibrilaci síní

Doporučovány jsou betablokátory (BB), kalciové blokátory a digoxin, které se v akutní fázi podávají parenterálně. Parenterální podání digoxinu a amiodaronu je indikováno v případě současných známek srdečního selhávání, pokud není přítomna preexcitace. Digoxin je indikovaný ke kontrole rytmu v klidu a to především u nemocných se SS, nebo při špatné funkci levé komory. Kombinace digoxinu a betablokátoru či kalciového blokátoru je výhodné ke kontrole frekvence jak v klidu, tak i při námaze, ale dávka je individuální a její výše taková, aby nedocházelo k bradykardiím. Pokud ani kombinací farmakoterapie nedosahuje uspokojivé kontroly frekvence, lze se o toto pokusit amiodaronem, ale pokud ani tato léčba nevede k uspokojivé kontrole frekvence komor, pak je indikována nefarmakologická léčba. Digitalis by neměl být ke kontrole frekvence používán samotný u paroxysmálních forem FIS. Farmakologický efekt pro adekvátní kontrolu frekvence se dosahuje u 80 % nemocných (22), přitom nebývají přítomny žádné závažné dlouhodobé účinky na funkci levé komory. Pouze bradykardie či atrioventrikulární blokáda se mohou objevit především u starších nemocných a častěji u paroxysmální formy FIS. Někdy je k řádné kontrole frekvence třeba kombinací farmakoterapie, která však potřebuje

pečlivou titraci dávek a u některých nemocných i při precizní titraci se může vyvinout symptomatická bradykardie, která vyžaduje trvalou kardiostimulaci. Podobně, pokud nedosáhneme dostatečné kontroly frekvence komor ani maximalizovanou kombinací farmakologickou léčbou, je indikovaná nefarmakologická léčba, kterou představuje neselektivní radiofrekvenční ablace atrioventrikulárního uzlu s implantací trvalého kardiostimulátoru.

Betablokátory

Parenterální podání je efektivní ke kontrole frekvence především u nemocných se zvýšeným tonem sympatiku (často u pooperačních stavů). Při vyšších dávkách mohou mít nemocní klidovou bradykardii a mohou mít sníženou toleranci námahy. Efektivní je také Sotalol, který má neselektivní betablokující účinek a jeho použití je výhodné u paroxysmálních forem FIS, kdy je výhodou současně uplatnění kontroly frekvence i kontroly rytmu (23). Podobně je tomu také u carvedilolu, který částečně potlačuje i komorovou ektopii (24). BB se zdají být při kontrole frekvence efektivnější než kalciové blokátory (3).

Kalciové blokátory

Ze skupiny kalciových blokátorů se používají jen nondihydropyridinové blokátory, jejichž zástupci jsou verapamil a diltiazem. Kalciové blokátory jsou alternativní či doprovodnou léčbou k betablokátorům a jejich efekt je spojen se zlepšenou kvalitou života a se zlepšením tolerance při zátěži. Je třeba opatrnějšího podání u nemocných se srdečním selháním. Efekt diltiazemu a verapamilu je srovnatelný (25). Kalciové blokátory jsou preferovány před betablokátory u nemocných s chronickou obstrukční chorobou bronchopulmonální, resp. u nemocných kde je relativní kontraindikace betablokátorů.

Digoxin

Intravenózní podání je efektivní, ale efekt ne lze očekávat dříve jak za 1 hod. a vrchol působení má po 6 hodinách. Jeho vliv je omezený v případě zvýšené sympatikotonie. Digoxin je především indikován u perzistentních forem FIS v přítomnosti srdeční slabosti nebo při zhoršené funkci levé komory. Zpomaluje frekvenci komor v klidu, ale nezpomaluje frekvenci komor při zátěži (26), proto je vhodná kombinace s BB. Kombinace s BB je efektivnější než kombinace s kalciovými blokátory (27). Nejčastější vedlejší účinky jsou AV blokády a sinusové pauzy, které jsou závislé na dávce.

Antiarytmika

Intravenózní podání amiodaronu je považováno za vhodnou alternativu v případě, že při kontrole frekvence selže konvenční léčba, kterou představují betablokátory, kalciové blokátory a digoxin (28). Dlouhodobé podávání v indikaci kontroly frekvence je pro závažnost vedlejších účinků až metodou druhé volby. Žádná další antiarytmika zatím nejsou indikovaná ke kontrole frekvence komor při permanentní fibrilaci síní.

Dávkování a vedlejší účinky AA používaných k urgentní parenterální kontrole srdeční frekvence ukazuje tabulka 3. Obvyklé dávkování a vedlejší účinky orálně používaných AA k dlouhodobé kontrole srdeční frekvence ukazuje tabulka 4.

Prevence tromboembolie (TE)

Není pochyb o tom, že FIS je nezávislým RF pro vznik CMP, a to jak chronická, tak i paroxysmální forma (29). Nezávislými RF pro ischemickou CMP u pacientů s FIS v nepřítomnosti chlopňové vady je hypertenzní nemoc (HN), SS, věk nad 75 let a diabetes mellitus (29, 30). V přítomnosti kardiovaskulárního onemocnění se riziko vzniku CMP výrazně zvyšuje (29). Na druhé straně starší lidé mají vyšší riziko krvácení v důsledku antikoagulační léčby. To jsou důvody neustálého hledání optimální antikoagulační léčby u nemocných s FIS, která má maximálně chránit před vznikem CMP a přitom minimalizovat krvácivé komplikace. Doposud se míra rizika TEN udává tzv. CHADS skórem, které ukazuje tabulka 5. V posledních letech byla dále upřesněna míra rizika jednotlivých rizikových faktorů používaných v CHADS skóre, ale byla upřesněna i míra rizika dalších rizikových faktorů. Poslední rozdělení rizikových faktorů dle jejich závažnosti ve vztahu k TEN ukazuje tabulka 6. Doporučení pro prevenci tromboembolie dle rizikových faktorů ukazuje tabulka 7 a doporučení pro prevenci tromboembolie dle klinických stavů ukazuje tabulka 8.

Níže uvedená strategie antitrombotické léčby je stejná, ať se jedná o paroxysmální, perzistentní či permanentní formu FIS. Nejsilnějšími prediktory většího krvácení jsou věk a intenzita antikoagulace (31). Největší protekce proti CMP je pravděpodobně při INR 2–3. U nemocných s mechanickou protézou by hodnota INR měla být nejméně 2,5. INR 1,6–2,5 není úplně účinná (32), proto u nemocných ve věku 75 let a více při vyšším riziku krvácení, ale bez kontraindikace antikoagulační léčby a stejně tak u nemocných, kde udržení účinné antikoagulace není bezpečné, může být v primární prevenci TEN zvážena mírnější antikoagulace v rozmezí INR

Tabulka 5. Riziko mozkové příhody u nemocných s fibrilací síní bez přítomné chlopňové vady a bez antikoagulační léčby dle CHADS indexu

CHADS riziková kritéria	skóre
Prodělaná CMP nebo TIA	2
Věk > 75 let	1
Hypertenze	1
Diabetes mellitus	1
Srdeční slabost	1
Vysvětlivky: CMP – cévní mozková příhoda, TIA – tranzitorní ischemická ataka	

Tabulka 6. Rozdělení rizikových faktorů dle jejich závažnosti ve vztahu k TEN

Slabě rizikové faktory	Středně rizikové faktory	Vysoce rizikové faktory
■ ženské pohlaví ■ věk 65–74 let ■ ischemická choroba srdeční ■ tyreotoxikóza	■ věk ≥ 75let ■ hypertenze ■ srdeční slabost ■ ejekční frakce levé komory ≤ 35 % ■ diabetes mellitus	■ CMP, TIA nebo periferní embolizace v anamnéze ■ mitrální stenóza ■ náhrada chlopně umělou protézou
Vysvětlivky: CMP – cévní mozková příhoda, TIA – tranzitorní ischemická ataka		

Tabulka 7. Doporučení pro prevenci trombembolie dle rizikových faktorů

Rizikové faktory dle tabulky 6	Doporučená léčba
Žádný rizikový faktor	Kyselina acetylosalicylová 81–325 mg/den
1 středně rizikový faktor	Kyselina acetylosalicylová 81–325 mg/den nebo warfarin (INR 2,0–3,0, optimální hodnota 2,5)
Jákýkoliv vysoce rizikový faktor nebo více jak 1 středně rizikový faktor	warfarin (INR 2,0–3,0, optimální hodnota 2,5)
Vysvětlivky: INR – mezinárodní normalizovaný poměr	

Tabulka 8. Doporučení pro prevenci trombembolie dle klinických stavů

Klinický stav	Doporučená léčba
věk < 60 let, idiopatická fibrilace síní	kyselina acetylosalicylová 81–325 mg/den nebo žádná léčba
věk < 60 let, přítomné srdeční onemocnění bez rizikových faktorů	kyselina acetylosalicylová 81–325 mg/den
věk 60–74 let bez rizikových faktorů	kyselina acetylosalicylová 81–325 mg/den
věk 65–74 let s diabetes mellitus nebo s ischemickou chorobou srdeční	warfarin (INR 2,0–3,0)
ženy ve věku ≥ 75 let	warfarin (INR 2,0–3,0)
muži ve věku ≥ 75 let bez jiných rizikových faktorů	warfarin (INR 2,0–3,0) nebo kyselina acetylosalicylová 81–325 mg/den
věk ≥ 65 let, srdeční selhání	warfarin (INR 2,0–3,0)
ejekční frakce levé komory < 35 % nebo frakcionované zkrácení < 25 % a hypertenze	warfarin (INR 2,0–3,0)
revmatické onemocnění srdce (mitrální stenóza)	warfarin (INR 2,0–3,0)
náhrada chlopně umělou protézou	warfarin (INR 2,0–3,0 nebo více)
prodělaná trombembolická příhoda	warfarin (INR 2,0–3,0 nebo více)
perzistující síňový trombus při TEE	warfarin (INR 2,0–3,0 nebo více)
Vysvětlivky: TEE – transezofageální echokardiografie, INR – mezinárodní normalizovaný poměr	

1,6–2,5 (optimum 2,0). Kyselina acetylosalicylová má jen mírný vliv na prevenci CMP a selhává v prevenci TEN po kardioverzi (33), proto je doporučována v dávce 81–325 mg denně u nemocných s nízkým rizikem TEN, nebo u těch, kde je warfarin kontraindikován či netolerován. Nemocní s FIS, kteří podstoupili plastiku koronárních tepen se zavedením stentu, dostávají v pre-

venci restenózy společně s antikoagulací také kyselinu acetylosalicylovou (ASA) v malé dávce do 100 mg a/nebo klopido-grel v dávce 75 mg. Délka podávání klopido-grelu je 1 měsíc až 1 rok dle typu stentu. Tato strategie kombinované antiagregační a antikoagulační léčby spojená s vyššími krvácivými komplikacemi je všeobecně přijímána, přestože zatím není statisticky

vyhodnocena. Nicméně všeobecně vzhledem ke zvýšeným krvácivým komplikacím při kombinované léčbě ASA + klopido-grel + warfarin je doporučováno podávat klopido-grel co nejkratší dobu (1 měsíc) a preferenčně použít nepotahovaný stent. V případě plánované elektrické verze je nutná antikoagulační léčba 3–4 týdny před i po verzi, pokud je trvání FIS delší jak 48 hodin (antikoagulační léčba před kardioverzí není nutná v případě vyloučení trombů pomocí transezofageální echokardiografie).

Doporučení při nutnosti přerušení antikoagulace

Nemocní bez mechanické chlopně mohou v případě potřeby (operace) přerušit antikoagulaci max. na 1 týden. Pokud je třeba přerušit antikoagulaci déle, pak je vhodné toto období překrýt nízkomolekulárním heparinem (NMH). U nemocných s umělou chlopní náhradou je třeba následující den po vysazení antikoagulace nasadit NMH, který je výhodnější proti nefrakcionovanému heparinu (34).

Závěry

- Farmakoterapie je léčebnou metodou 1. volby u nemocných s fibrilací síní
- Z všeobecné farmakoterapie mají preventivní vliv na fibrilaci síní inhibitory angiotensin konvertujícího enzymu, blokátory receptorů pro angiotensin a statiny. Podávání statinů by však mělo být vyhrazeno jen pro nemocné, kde jsou indikovány z důvodu hyperlipidemie
- Ke kontrole rytmu se používají typická antiarytmika – propafenon, sotalol a amiodaron
- Ke kontrole frekvence se používají betablokátory, kalciové blokátory a digoxin
- U mladších symptomatických nemocných lze upřednostnit strategii kontroly rytmu, u starších nemocných s nevelkou symptomatikou spíše strategii kontroly frekvence. Hraniční případy mezi těmito skupinami je třeba řešit individuálně
- U nemocných se srdečním selháním se preferuje kontrola rytmu pomocí nefarmakologických metod (především radiofrekvenční ablace), pokud je indikována farmakoterapie, pak se upřednostňuje strategie kontroly frekvence
- Prevence tromboembolie musí být vždy součástí jakékoli léčby nemocných s fibrilací síní a to u všech jejich forem
- Intenzita antitrombotické léčby se řídí přítomností rizikových faktorů tromboembolické nemoci a klinickým stavem

- Při neúspěšné farmakoterapii nesmíme zapomínat na možnost nefarmakologického ovlivnění symptomatické fibrilace síní pomocí radiofrekvenční ablace, jejíž výsledky stále nabývají na efektivitě

Literatura

1. Lévy S, Breithardt G, Campbell RWF, et al. Atrial fibrillation: current knowledge and recommendations for management. *Eur Heart J* 1998; 19: 1294–1320.
2. Kraljic AD, Manfreda J, Tate RB, et al. The natural history of atrial fibrillation: Incidence, risk factors, and prognosis in the Manitoba Follow-Up Study. *Am J Med* 1995; 98: 476–484.
3. Olshansky B, Rosenfeld LE, Warner AL, et al. The Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) study: approaches to control rate in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 1201–1208.
4. Hagens VE, Ranchor AV, Van SE, et al. Effect of rate or rhythm control on quality of life in persistent atrial fibrillation. Results from the Rate Control Versus Electrical Cardioversion (RACE) Study. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 241–247.
5. Sherman DG, Kim SG, Boop BS, et al. Occurrence and characteristics of stroke events in the Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Sinus Rhythm Management (AFFIRM) study. *Arch Intern Med* 2005; 165: 1185–1191.
6. Pedersen OD, Bagger H, Kober L, et al. Trandolapril reduces the incidence of atrial fibrillation after acute myocardial infarction in patients with left ventricular dysfunction. *Circulation* 1999; 100: 376–380.
7. Komatsu T, Nakamura S, Suzuki O, et al. Long-term efficacy of combination therapy using antiarrhythmic agents and angiotensin converting enzyme inhibitor in patients with paroxysmal and persistent atrial fibrillation: importance of the timing of administration. *J Cardiol* 2003; 41: 73–80.
8. Healey JS, Baranchuk A, Crystal E et al. Prevention of Atrial Fibrillation With Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin Receptor Blockers. A Meta-Analysis. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45:1832–1839.
9. Siu CW, Lau CP, Tse HF. Prevention of atrial fibrillation recurrence by statin therapy in patients with lone atrial fibrillation after successful cardioversion. *Am J Cardiol* 2003; 92: 1343–1345.
10. Davignon J. Beneficial cardiovascular pleiotropic effects of statins. *Circulation* 2004; 109: III39–III43.
11. Azpitarte J, Alvarez M, Baun O, et al. Value of single oral loading dose of propafenone in converting recent-onset atrial fibrillation. Results of a randomized, double-blind, controlled study. *Eur Heart J* 1997; 18: 1649–1654.
12. Klein AL, Grim RA, Tseva IW, et al. Cardioversion guided by transesophageal echocardiography: the ACUTE Pilot Study: a randomized, controlled trial Assessment of Cardioversion Using Transesophageal Echocardiography. *Ann Int Med* 1997; 126: 200–209.
13. Suttrop MJ, Kingma JH, Jessurun ER, Lie All, van Hemel NM, Lie KI. The value of class IC antiarrhythmic drugs for acute conversion of paroxysmal atrial fibrillation or flutter to sinus rhythm. *J Am Coll Cardiol* 1990; 16: 1722–1727.
14. Lukl J, Řezáčová M, Černošek B, et al. Užití amiodaronu v léčbě mihání síní odolného proti digoxinu. I. Schopnost amiodaronu převést mihání síní na sinusový rytmus a jeho krátkodobé udržení. *Vnitř Lék* 1985; 31: 177–181.
15. Fuster V, Rydén LE, Cannom DS, et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation. *Europace* 2006; 8: 651–745.
16. Kochiadakis GE, Igoimenidis NE, Parthenakis FI, et al. Amiodarone versus propafenone for conversion of chronic atrial fibrillation: results of a randomized, controlled study. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 966–971.
17. Letelier LM, Udol K, Ena J, et al. Effectiveness of amiodarone for conversion of atrial fibrillation to sinus rhythm: a meta-analysis. *Arch Intern Med* 2003; 163: 777–785.

18. Khan IA. Single oral loading dose of propafenone for pharmacological cardioversion of recent-onset atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 542–547.

19. Di Benedetto S. Quinidine versus propafenone for conversion of atrial fibrillation to sinus rhythm. *Am J Cardiol* 1997; 80: 518–519.

20. Boriani G, Biffi M, Capucci A, et al. Oral propafenone to convert recent-onset atrial fibrillation in patients with and without underlying heart disease. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1997; 126: 621–625.

21. Kay GN, Ellenbogen KA, Giudici M, et al. The Ablate and Pace Trial: a prospective study of catheter ablation of the AV conduction system and permanent pacemaker implantation for treatment of atrial fibrillation. *APT Investigators. J Interv Card Electrophysiol* 1998; 2: 121–135.

22. Weerasooriya R, Davis M, Powell A, et al. The Australian Intervention Randomized Control of Rate in Atrial Fibrillation Trial (AIRCRAFT). *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 1697–1702.

23. Anderson JL, Prystowsky EN. Sotalol: an important new antiarrhythmic. *Am Heart J* 1999; 137: 388–409.

24. Agarwal AK, Venugopalan P. Beneficial effect of carvedilol on heart rate response to exercise in digitalised patients with heart failure in atrial fibrillation due to idiopathic dilated cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail* 2001; 3: 437–440.

25. Lundstrom T. Ventricular rate control and exercise performance in chronic atrial fibrillation: effects of diltiazem and verapamil. *J Am Coll Cardiol* 1990; 16: 86–90.

26. Tamariz LJ, Bass EB. Pharmacological rate control of atrial fibrillation. *Cardiol Clin* 2004; 22: 35–45.

27. Farshi R, Kistner D, Sarma JS, et al. Ventricular rate control in chronic atrial fibrillation during daily activity and programmed exercise: a crossover open-label study of five drug regimens. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 304–310.

28. Clemons HF, Wood MA, Gilligan DM, et al. Intravenous amiodarone for acute heart rate control in the critically ill patient with atrial tachyarrhythmias. *Am J Cardiol* 1998; 81: 594–598.

29. Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation. Analysis of pooled data from five randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 1994; 154: 1449–1457.

30. Hart RG, Pearce LA, McBride R, Rothbart RM, Asinger RW. Factors associated with ischemic stroke during aspirin therapy in atrial fibrillation: analysis of 2012 participants in the SPAF I-III clinical trials. The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation (SPAF) Investigators. *Stroke* 1999; 30: 1223–1229.

31. Gorter JW. Major bleeding during anticoagulation after cerebral ischemia: patterns and risk factors. *Stroke Prevention In Reversible Ischemia Trial (SPIRIT). European Atrial Fibrillation Trial (EAF) study groups. Neurology* 1999; 53: 1319–1327.

32. Optimal oral anticoagulant therapy in patients with nonrheumatic atrial fibrillation and recent cerebral ischemia. The European Atrial Fibrillation Trial Study Group. *N Engl J Med* 1995; 333: 5–10.

33. The efficacy of aspirin in patients with atrial fibrillation. Analysis of pooled data from 3 randomized trials. The Atrial Fibrillation Investigators. *Arch Intern Med* 1997; 157: 1237–1240.

34. Hirsh J, Warkentin TE, Shaughnessy SG, et al. Heparin and low molecular-weight heparin: mechanisms of action, pharmacokinetics, dosing, monitoring, efficacy, and safety. *Chest* 2001; 119: 645–945.

Článek přijat redakcí: 15. 11. 2008

Článek přijat po přepracování: 9. 2. 2009

Článek přijat k publikaci: 11. 2. 2009

doc. MUDr. Petr Heinc, Ph.D.

I. interní klinika FN Olomouc

I. P. Pavlova 6, 775 20 Olomouc

petr.heinc@fnol.cz