Původní sdělení | Original research article

Profile of CZECH AF 2012. Profil pacientů s fibrilací síní užívajících antitrombotickou léčbu před zavedením nových antikoagulancií

(Profile of CZECH AF 2012. Profile of atrial fibrillation patients receiving antithrombotic therapy)

Jindřich Špinar^a, Jiří Vítovec^b, Lenka Špinarová^b, Viktor Musil^a^a Interní kardiologická klinika, Lékařská fakulta Masarykovy univerzity a Fakultní nemocnice Brno, Brno, Česká republika^b I. interní kardiologická klinika, Lékařská fakulta Masarykovy univerzity a Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně, Brno, Česká republika

INFORMACE O ČLÁNKU

Historie článku:

Došel do redakce: 18. 12. 2013

Přepřacován: 28. 3. 2014

Přijat: 7. 4. 2014

Dostupný online: 2. 5. 2014

Klíčová slova:

Fibrilace síní

Krvácení

Nová antikoagulancia

Riziko

Warfarin

SOUHRN

Profile of Czech AF 2012 je epidemiologický průzkum, jehož cílem bylo poskytnout komplexní pohled na pacienty s nevalvulární fibrilací síní v České republice zaměřený na prevenci cévní mozkové příhody (CMP) a kterého se zúčastnilo 197 českých lékařů – internistů a kardiologů.

Vyhodnocena byla data 982 nemocných, průměrný věk byl $69,9 \pm 10,04$ roku. V souboru mírně převažovali muži ($n = 543$, 55,3 %), především ve věkové skupině do 65 let. Naopak ve skupině pacientů nad 75 let převažovaly ženy (44,3 % mužů, 55,7 % žen).

Jedna čtvrtina nemocných (25,1 %) měla fibrilaci síní méně než dva roky, 23,2 % 2–5 let, 13,5 % 6–10 let a 8,6 % déle než deset let. Paroxysmální fibrilaci síní mělo 20,7 %, 58,5 % udávalo fibrilaci síní permanentní, tedy trvající déle než jeden rok. 58,7 % nemocných mělo medikaci regulující srdeční rytmus, 44,0 % mělo další antiarytmickou medikaci. 13,8 % nemocných udávalo, že užívá léky jednou denně, 55,1 % dvakrát denně a 29,6 % třikrát denně. Po kardioverzi bylo 38,7 % nemocných, po ablaci 7,9 %. 91,5 % nemocných užívalo warfarin samotný či duální terapii (1,4 %). Středně těžká a těžká porucha funkce ledvin byla uvedena jen u 8,7 % nemocných. Pouze 7,5 % sledovaných užívalo kyselinu acetylsalicylovou, 0,2 % mělo duální antiagregaci.

CHADS₂ 0 měla pouze 3,0 % nemocných, střední riziko (CHADS₂ 1–2) 55,8 % a vysoce rizikových nemocných (CHADS₂ > 2) bylo 41,2 %. Jedno přidružené onemocnění uvedlo 22,1 % nemocných, dvě přidružená onemocnění 27,5 %, tři přidružená onemocnění 19,8 %, čtyři a více přidružených onemocnění 28,7 % nemocných a žádné přidružené onemocnění uvedla či na tuto otázku neodpověděla pouze 2,0 % nemocných. Nejčastějším přidruženým onemocněním byla hypertenze v 90,2 %, následována ischemickou chorobou srdeční v 50,9 % a diabetes mellitus v 41,8 % případů.

U 95 (9,7 %) nemocných bylo uvedeno, že prodělali embolickou příhodu při užívání antitrombotické léčby. Klinicky významné krvácení u pacientů užívajících antitrombotickou léčbu bylo uvedeno u 102 (10,4 %) nemocných a k hospitalizaci vedlo u 51 nemocných.

Průměrný roční počet měření INR byl 10,2, u kardiologů 10,4, u internistů 10,1. Počet INR v terapeutickém rozmezí 2–3 dosahoval 61,6 %.

Závěr: Nemocní s fibrilací síní jsou často starší polymorbidní a vysoce riziková pacienty, kteří užívají dva- až třikrát denně farmakologickou medikaci. Kontrola INR se blížila úrovni popisované ve velkých mezinárodních studiích, v terapeutickém rozmezí byly téměř dvě třetiny nemocných.

© 2014, ČKS. Published by Elsevier Urban and Partner Sp. z o.o. All rights reserved.

Adresa: Prof. MUDr. Jindřich Špinar, CSc., FESC, Interní kardiologická klinika, Lékařská fakulta Masarykovy univerzity a Fakultní nemocnice Brno, Jihlavská 20, 625 00 Brno-Bohunice, e-mail: jspinar@fnbrno.cz

DOI: 10.1016/j.crvasa.2014.04.001

ABSTRACT

The profile of Czech AF 2012 is an epidemiological survey conducted by 197 Czech internal medicine and cardiology specialists who aimed to provide a comprehensive view of patients with non-valvular atrial fibrillation and their treatment in the Czech Republic. Each specialist had to include 5 consecutive patients.

It involved 982 patients with an average age of 69.9 ± 10.04 years. The population of men was slightly higher ($n = 543$, 55.3%), especially in the under 65 years age group; women were the majority in the age group above 75 years (44.3% of men, 55.7% of women).

One quarter (25.1%) of patients were diagnosed with atrial fibrillation for less than 2 years; 23.2% for 2–5 years; 13.5% for 6–10 years, and 8.6% for more than 10 years. 20.7% of patients had paroxysmal atrial fibrillation; 58.5% indicated permanent atrial fibrillation, i.e. lasting more than one year. 58.7% of patients received medication to regulate heart rhythm; 44.0% had another antiarrhythmic medication. 13.8% of patients used their medication once a day; 55.1% twice a day, and 29.6% three times a day. 38.7% of patients were after cardioversion, 7.9% were after ablation. 91.5% of patients received warfarin alone or as dual (1.4%) therapy. Only 8.7% of patients had medium or severe kidney impairment. Only 7.5% of patients used acetylsalicylic acid, 0.2% used dual antiplatelet treatment.

Only 3.0% of patients had CHADS₂ = 0; 55.8% were at a medium risk (CHADS₂ = 1–2), and 41.2% at a high risk (CHADS₂ > 2). 22.1% had one associated condition; 27.5% had two associated conditions; 19.8% had three associated conditions; 28.7% had four or more associated conditions; and only 2.0% indicated no associated condition or gave no answer. The most common associated condition was hypertension (90.2%), followed by ischemic heart disease (50.9%) and diabetes mellitus (41.8%).

95 patients (9.7%) had a history of embolism while receiving antithrombotic therapy. 102 patients (10.4%) had a clinically significant bleeding event while on antithrombotic therapy, 51 patients needed hospitalization.

The average frequency of INR measurements was 10.2 per year (10.4 by cardiologists, 10.1 by internal medicine specialists). 61.6% were within the INR therapeutic range of 2–3.

Conclusion: Atrial fibrillation patients are commonly elderly, polymorbid and high-risk patients on a pharmacological medication two to three times a day. INR monitoring was close to the level described in large international studies, almost 2/3 of patients were within the therapeutic range.

Keywords:

Atrial fibrillation

Bleeding

New anticoagulants

Risk

Warfarin

Úvod

Fibrilace síní (FS) je nejčastější setrvalou tachyarytmií u člověka [1] a rozhodně nepatří k benigním arytmiím. Její incidence a prevalence stále narůstá. Její prevalence exponenciálně roste s věkem a ve věku nad 70 let může dosáhnout až 10 % [2–4]. Nedávno publikované studie ukázaly trojnásobné zvýšení prevalence FS v posledních třech dekádách po úpravě na věk, pohlaví a přidružená onemocnění. Takže její nárůst nelze vysvětlit pouze stárnutím populace. Tyto údaje ještě mohou být podhodnoceny, protože až 70 % paroxysmů FS u jednotlivce může být asymptomatických. Předpokládá se, že v následujících padesáti letech se zvýší počet pacientů s FS 2,5– až pětkrát [5–8], což se stává velkým problémem nejen ve zdravotnictví, ale i v sociální a ekonomické oblasti. U pacientů s FS se nejen snižuje kvalita života, ale je zvýšená morbidita i mortalita [9–13]. Na dvojnásobné mortalitě u pacientů s FS se podílí převážně tromboembolické mozkové příhody a částečně i progres srdečního selhání. Riziko mozkové příhody je u pacientů s FS pětkrát vyšší než u zdravé populace. Fibrilace síní zhoršuje srdeční selhání u pacientů s již přítomným organickým postižením srdce, u pacientů s funkční skupinou NYHA IV je prevalence FS až 50 % [14]. Ale i sama FS může být příčinou srdečního selhání z důvodu elektrické, strukturální a mechanické remodelace myokardu [15]. Úspěšná léčba FS a obnovení sinusového rytmu potom vedou k částečnému zlepšení nebo úplné normalizaci funkce levé komory.

Hlavní komplikací FS je výskyt tromboembolických příhod, především ischemické cévní mozkové příhody, který významně ovlivňuje morbiditu i mortalitu těchto nemocných [9, 16, 17]. Údaje z mezinárodních registrů udávají, že

asi 30 % cévních mozkových příhod je kardioembolizací etiologie, především jako komplikace FS [18–20]. Celosvětově až tři miliony osob jsou ročně postiženy CMP způsobenou FS. Tyto příhody bývají zvláště závažné a invalidizující s tím, že polovina postižených umírá během jednoho roku [21–23].

Cíl a provedení průzkumu

Národní data o pacientech s fibrilací síní užívajících „tradici“ antitrombotickou léčbu (warfarin, kyselinu acetylsalicylovou) jsou velmi sporá. Proto si průzkum, jak ze samotného názvu vyplývá, vzal za cíl na základě sběru epidemiologických a anamnestických dat umožnit komplexní pohled na pacienty s nevalvulární fibrilací síní v České republice zaměřený na prevenci CMP. Do epidemiologického průzkumu se zařazovali nemocní sledovaní u internistů a kardiologů v České republice, přičemž každý lékař byl požádán, aby zařadil pět konsekutivních nemocných. Sběr dat se uskutečnil v období září až prosinec 2012 a cílem bylo popsat úroveň antikoagulační léčby warfarinem v České republice, ne popsat úroveň antikoagulační léčby celkově. Při zpracování dat byla použita popisná statistika se zpracováním četnosti statistických znaků a charakteristik polohy (aritmetický průměr, medián). Zpracování dat v rámci I. stupně třídění a II. stupně třídění probíhalo pomocí statistického softwaru SPSS. Hlavním vstupním kritériem byla anamnéza nevalvulární fibrilace síní léčené warfarinem nebo kyselinou acetylsalicylovou. Vylučovacími kritérii byly významná chlopenní vada, umělá chlopeň a jasné kontraindikace léčby warfarinem či kyselinou acetylsalicylovou.

Primárním cílem průzkumu bylo shromáždit relevantní data o nemocných s fibrilací síní léčených antikoagulační či antiagregační léčbou. Mezi sekundární cíle patřily mimo jiné informace o přidružených onemocněních, komitativní medikaci, úrovni kontroly INR, riziku CMP, výskytu embolických a krvácivých komplikací.

Sběr, kontrolu, zpracování a analýzu získaných dat zajistila společnost CEGEDIM CZ s.r.o. Průzkum byl podpořen odborným grantem společnosti Boehringer-Ingelheim s.r.o.

Výsledky

Průzkumu se zúčastnilo 197 kardiologů a internistů, přičemž rozložení odborností bylo rovnoměrné: kardiologickou praxi udávalo 103 (52,3 %) lékařů, ostatní praxi v interní medicíně (n = 94, 47,7 %). Naprostá většina (89,3 %) udávala praxi delší než deset let. Pouze jedna třetina (32,5 %) měla vlastní přístroj na měření INR a nebyl rozdíl mezi specializacemi (kardiologové 33,0 %, internisté 31,9 %).

Celkem byla hodnocena data 982 nemocných, data 513 (52,2 %) pacientů byla zadána kardiologem, data 469 (47,8 %) internistami. Průměrný věk byl $69,9 \pm 10,04$ roku u obou specializací.

Jedna čtvrtina nemocných (n = 258, 26,3 %) byla mladších 65 let, starších 75 let bylo 341 (34,7 %) nemocných. Rozložení podle věku ukazuje tabulka 1.

V souboru mírně převažovali muži (n = 543, 55,3 %) a nebyl rozdíl mezi specializacemi. Muži měli výraznou převahu ve věku do 65 let (64,7 % mužů, 35,3 % žen), naopak ve věku nad 75 let převažovaly ženy (44,3 % mužů, 55,7 % žen).

Jedna čtvrtina nemocných (25,1 %) měla fibrilaci síní méně než dva roky, 23,2 % dva až pět let, 13,5 % šest až deset let a 8,6 % déle než deset let. U 29,6 % nebyl tento údaj znám. 20,7 % udávalo fibrilaci síní jako paroxysmální (2,1 % udalo ojedinělou epizodu, 18,6 % paroxysmální FS, nadpoloviční většina ale udávala permanentní fibrilaci síní, tedy trvající déle než jeden rok (obr. 1).

Obrázek 2 ukazuje antiarytmickou léčbu fibrilace síní. První skupina antiarytmik jsou beta-blokátory a verapamil (skupina II a IV), druhá skupina zahrnuje antiarytmika I. a III. třídy (amiodaron, dronedaron, propafenon, flecainid) a digoxin. Ve 42,9 % případů užívali nemocní blokátory protonové pumpy nebo H₂-receptorů. Čtyřicet jedna procent pacientů podstoupilo elektrickou kardioverzi, 7,9 % ablaci.

Pouze 13,8 % nemocných udávalo, že užívá léky jednou denně, 55,1 % dvakrát denně a 29,6 % třikrát denně (1,4 % neuvedeno). Nebyl rozdíl podle specializace, užívání pouze jednou denně bylo častější u nemocných

Obr. 1 – Klasifikace fibrilace síní v registru Czech AF 2012

Obr. 2 – Antiarytmická medikace v registru Czech AF 2012

mladších 65 let (22,5 %), u nemocných nad 75 let dosahovalo pouze 8,8 %. Naopak třikrát denně užívali medikaci nemocní mladší 65 let ve 23,6 % a nemocní nad 75 let v 37,2 % případů.

Výskyt přidružených onemocnění ukazuje obrázek 3, jedno přidružené onemocnění uvedlo 22,1 % nemocných, dvě přidružená onemocnění 27,5 %, tři přidružená onemocnění 19,8 %, čtyři a více přidružených onemocnění

Tabulka 1 – Rozdělení podle věku (p = 0,843)

Věk (roky)	Celkem (n = 982)	Kardiolog (n = 513)	Internista (n = 469)
< 65	26,3 %	25,7 %	26,9 %
65–74	39,0 %	41,1 %	36,7 %
75–79	16,3 %	15,5 %	17,2 %
≥ 80	18,4 %	17,7 %	19,2 %

Obr. 3 – Přidružená onemocnění v registru Czech AF 2012.

CMP – cévní mozková příhoda; ICHS – ischemická choroba srdeční; NYHA – New York Heart Association; TIA – transitorní ischemická ataka.

28,7 % nemocných a žádné přidružené onemocnění uvedla či na tuto otázku neodpověděla pouze 2,0 % nemocných. Nejčastější kombinace přidružených onemocnění prezentuje obrázek 4. Normální renální funkce byly uvedeny u 62,9 % nemocných, renální insuficience u 37,1 %. Ve většině případů byla ale hodnocena jako lehká renální insuficience, tj. CrCl 50–80 ml/min, respektive 0,83–1,33 ml/s (28,3 %), středně těžkou poruchu renálních funkcí CrCl 30–50 ml/min, respektive 0,5–0,83 ml/s mělo pouze 7,7 % hodnocených. Těžká porucha funkce ledvin CrCl < 30 ml/min, respektive < 0,5 ml/s byla uvedena u 1 % hodnocených.

Na základě dat uvedených lékaři v dotaznících bylo statisticky zpracováno riziko podle CHADS₂. Bez rizika byla pouze 3,0 % nemocných, střední riziko (CHADS₂ 1–2) vykazovalo 55,8 % a vysoce rizikových nemocných (CHADS₂ > 2) bylo 41,2 % (obr. 5). Ve skupině pod 65 let CHADS₂ = 0

mělo 7,4 % nemocných, 2,6 % ve skupině 65–74 let a žádný nemocný starší 75 let. Vysoké riziko (CHADS₂ > 2) mělo 21,7 % nemocných do 65 let, 32,9 % nemocných ve věku 65–74 let a 65,4 % nemocných nad 75 let. Skóre CHA₂DS₂-VASc nebylo možné přesně stanovit, protože v dotazníku chyběla otázka na vaskulární onemocnění (konkrétně na ischemickou chorobu dolních končetin a přítomnost aortálního sklerotického plátu). Přesto i bez započítání těchto dvou rizikových faktorů v tomto skórovacím systému hodnocení 0 získalo pouze 1,4 % nemocných, 6,3 % mělo skóre 1 a 2 a více bodů mělo 92,3 % nemocných. Ve věkové kategorii do 65 let to bylo 5,4 %, 23,3 % a 71,3 %, ve věku 65–74 let skóre 0 neměl žádný pacient, jednoho bodu dosáhlo 0,5 % a dvou a více bodů 99,5 % a ve věkové kategorii nad 75 let 100 % nemocných mělo skóre 2 (samotný věk ≥ 75 let je za dva body).

Zjištění rizika krvácení (skóre HAS-BLED) sledované populace nebylo primárním cílem průzkumu.

Antikoagulační a antitrombotickou léčbu ukazuje obrázek 6. 91,5 % nemocných užívalo samotný warfarin či duální terapii (1,4 %). Pouze 7,5 % sledovaných užívalo

Obr. 5 – Hodnocení rizika CMP podle skóre CHADS₂

Obr. 4 – Přidružená onemocnění – kombinace.

CMP – cévní mozková příhoda; DM – diabetes mellitus; ICHS – ischemická choroba srdeční; TIA – transitorní ischemická ataka.

Obr. 6 – Antikoagulační a antitrombotická léčba. ASA – kyselina acetylsalicylová.

kyselinu acetylsalicylovou, 0,2 % mělo duální antiagregaci a v 0,8 % nebyl údaj uveden.

U 95 (9,7 %) nemocných bylo uvedeno, že prodělali embolickou příhodu při užívání antitrombotické léčby, tento údaj se zvyšoval s věkem, 6,2 % nemocných do 65 let, 8,1 % ve věku 65–74 let a 14,1 % ≥ 75 let. V 68,4 % byla příhoda při léčbě warfarinem, v 27,4 % při léčbě kyselinou acetylsalicylovou a ve 4,2 % nebyl údaj znám. V 78,9 % šlo o ischemickou CMP nebo transitorní ischemickou ataku (TIA), ve 12,6 % o systémovou embolii (SE), v 4,2 % o hemoragickou cévní mozkovou příhodu a v 6,3 % nebyl údaj uveden. Výskyt hemoragické CMP byl dvojnásobný u internistů než u kardiologů (5,9 % vs. 2,3 %) a hemoragická CMP byla častější v mladším věku (12,5 % do 65 let, žádný nemocný ve věku 65–74 let a 4,2 % nad 75 let).

Klinicky významné krvácení u pacientů užívajících antitrombotickou léčbu bylo uvedeno u 10,4 % nemocných (9,2 % u kardiologů, 11,7 % u internistů), u 9,3 % do 65 let, 8,9 % ve věku 65–74 let a u 12,9 % nad 75 let. Krvácení vedlo k hospitalizaci přesně u 50 % nemocných (51 nemocných ze 102 krvácení).

Průměrný roční počet INR měření byl $10,2 \pm 4,93$, u kardiologů 10,4, u internistů 10,1, u nemocných do 65 let 10,3, ve věku 65–74 let 10,5, nad 75 let 9,9. Nejvyšší počet měření INR u jednoho pacienta bylo 32 za rok.

U 46,1 % nemocných bylo uvedeno, že INR bylo měřeno více než desetkrát za poslední rok, u 36,4 % šest- až desetkrát, u 5,8 % tři- až pětkrát, u 1,8 % jednou až dva-

krát, u 6,3 % nebylo INR měřeno a 2,5 % nemocných údaj neuvedlo.

U 75,7 % nemocných byla za poslední rok měněna dávka warfarinu, z toho u 2,9 % více než desetkrát, u 22,5 % šest- až devětkrát, u 33,4 % tři- až pětkrát, u 21,8 % jednou až dvakrát a u 18,1 % nebyla upravována. Nebyl rozdíl v počtu úprav dávky mezi specializací lékaře ani ve věku pacientů a i počet INR v terapeutickém rozmezí 2–3 byl podobný (obr. 7).

Diskuse

Terapií první volby u pacientů s FS stále zůstává farmakoterapie, kterou můžeme rozdělit na antiarytmickou léčbu, antitrombotickou léčbu a „upstream“ terapii.

Účinnost antiarytmické léčby je většinou dočasná a nese s sebou řadu nežádoucích účinků včetně život ohrožující proarytmie [24]. Proarytmogenní efekt antiarytmika se pohybuje od 0 do 10 % a zvyšuje se podle závažnosti strukturálního poškození srdce. U neúčinnějšího antiarytmika amiodaronu se dají předpokládat nežádoucí účinky až u 20 % pacientů. Nová antiarytmika se v klinické praxi významně neuplatnila. Pokud jsou pacienti významně symptomatictí s paroxysmální či jinou formou FS nebo nelze dosáhnout při perzistentní či permanentní formě FS přiměřené frekvence komor, je nutné volit nefarmakologický přístup, katetrizační radiofrekvenční ablaci (RFA) [6,25,26]. V našem souboru bradykardizující medikaci užívala nadpoloviční většina nemocných, další antiarytmickou léčbu mělo 44 % nemocných, více než třetina nemocných byla po elektrické verzi, další třetina po farmakologické verzi a 7,9 % po ablaci.

V „upstream“ léčbě se nejvíce uplatňuje blokáda renin-angiotensin-aldosteronového systému (RAAS), a to především inhibitory enzymu konvertujícího angiotensin (inhibitory ACE) a blokátory receptoru AT_1 pro angiotensin II (ARB) [27,28]. U pacientů s kardiovaskulárním onemocněním a zvláště s přítomnou dysfunkcí levé komory se zvyšuje aktivace RAAS, který se podílí na regulaci rovnováhy vodního prostředí, minerálů a dále reguluje cévní odpověď na poškození a zánět. V poslední době řada mezinárodních multicentrických studií prokázala, že inhibitory ACE a ARB snižují kardiovaskulární morbiditu, mortalitu a zabráňují vzniku nové FS u pacientů se srdečním selháním, dysfunkcí levé komory a po srdečním infarktu, po mozkové příhodě a s přítomnou arteriální hypertenzí. Obě skupiny léků ovlivňují negativní působení angiotensinu II na buňky.

Cíl průzkumu byl zaměřen na profil pacienta s fibrilací síní užívajícího antitrombotickou léčbu warfarin nebo kyselinu acetylsalicylovou. Na základě zjištěných údajů lze konstatovat, že průměrný věk pacientů s fibrilací síní v České republice odpovídá věku těchto pacientů uváděnému v různých průzkumech a studiích celosvětově. Průměrný věk našich pacientů byl 69,9 roku. Z recentně publikovaných studií pacientů s FS to bylo 71,5 roku ve studii RE-LY, ve studii ROCKET 73 let a ve studii ARISTOTLE 70 let. K podobným závěrům dospěli i kolegové na Slovensku, kde v podobném epidemiologickém průzkumu byl průměrný věk mužů 65,4 roku a žen 70,5 roku. Můžeme tedy shrnout, že průměrný věk populace s fibrilací síní je kolem 70 let.

Obr. 7 – Počet úprav dávek warfarinu a počet INR v terapeutickém rozmezí

Většina nemocných (74,9 %) měla fibrilaci síní déle než dva roky a rovněž 79,2 % mělo perzistentní nebo permanentní FS, což potvrzuje jednak zákeřnost tohoto onemocnění, jednak neuspokojivou a problematickou odpověď na antiarytmickou léčbu. Protože značná část nemocných podstoupila kardioverzi, je pro klinickou praxi jistě důležitá možnost provádět kardioverzi při zvolené antikoagulační léčbě. V souvislosti se zaváděním nových antikoagulancií je často diskutovanou otázkou porucha renálních funkcí. V našem poměrně početném vzorku nemocných mělo střední a těžkou poruchu funkce ledvin minimum pacientů (8,7 %). Je sice potřeba renální funkce pacientů znát a sledovat, nicméně v reálné praxi se závažná porucha funkce ledvin, jak ukázal průzkum, zřejmě nevyskytuje tak často.

Důležitým ukazatelem úspěšnosti jakékoliv léčby je compliance a častokrát se v této souvislosti s podáváním nejen antikoagulační terapie uvádí výhoda dávkování jednou denně. Pokud se ale podíváme na náš poměrně obsáhlý vzorek pacientů s FS, zjistíme, že téměř 85 % užívalo léky dvakrát denně, a ve skupině nad 75 let dokonce přes 90 %.

Zajímavým zjištěním, které se liší od výsledků klinických studií i od různých sledování v rámci běžné klinické praxe, je skutečnost, že byl obdobný výskyt embolických (9,7 %) a krvácivých příhod (10,4 %). Ve velkých mezinárodních studiích s novými perorálními antikoagulancií (NPA) byl výskyt krvácivých komplikací přibližně o 30 % vyšší než výskyt CMP či systémové embolie a NPA oba typy příhod o 20–30 % snižovala [2,15,29–31].

Naopak bylo potvrzeno, že nejčastěji se vyskytující komorbiditou u pacientů s FS je hypertenze (90,2 %), což samozřejmě, pokud není korigována, zvyšuje riziko krvácení. Výskyt dalších komorbidit jako např. srdečního selhání, ICHS či CMP byl obdobný jako v recentně publikovaných studiích s NPA se srovnatelně rizikovou populací. Podobný výskyt komorbidit (90,0 %) ukázal i evropský průzkum mezi nemocnými s fibrilací síní v 35 evropských zemích u 5 333 nemocných [20].

Ještě v doporučeních ESC pro léčbu FS z roku 2010 byla jako alternativa k warfarinu u pacientů s nízkým a středním rizikem pro prevenci CMP/SE u pacientů s FS doporučována i kyselina acetylsalicylová [11,32,33]. Aktualizace doporučených postupů ESC pro léčbu FS z roku 2012 již kyselinu acetylsalicylovou staví na okraj terapeutického zájmu [12]. Je doporučena pouze pro pacienty, kteří odmítají jakoukoliv antikoagulační léčbu, a preferována je navíc v kombinaci s clopidogrelem. Za nejúčinnější terapii ve smyslu snížení morbidit a mortality je považována antikoagulační léčba. Důležitým a pozitivním výstupem průzkumu je skutečnost, že ve sledovaném vzorku byla kyselina acetylsalicylová užívána minimálně, pouze u 7,5 % sledovaných. Antikoagulační léčba fibrilace síní se řídí posouzením rizika cévní mozkové příhody a rizika krvácení při antikoagulační léčbě. Pravděpodobnost rizika CMP můžeme vypočítat z tzv. skóre CHADS₂, případně ještě přesněji z tzv. skóre CHA₂DS₂-VASc. Ve skórovacím systému CHADS₂ se přiděluje jeden bod za srdeční selhání, hypertenzi, věk ≥ 75 let a diabetes mellitus a dva body za předchozí CMP, takže maximální počet je šest bodů. Antikoagulační léčba je doporučena při jednom a více bodech a při léčbě warfarinem by cílové INR mělo být 2,0–3,0. Ri-

ziko krvácení se naopak odhaduje z tzv. skóre HAS-BLED, kde se po jednom bodu přičítá za hypertenzi, abnormální ledvinou funkci, abnormální jaterní funkci, CMP, předchozí krvácení, labilní INR, věk nad 65 let a pravidelné užívání alkoholu či léků zvyšujících riziko krvácení. Za nedostatek těchto skórovacích systémů je možné považovat, že např. věk, hypertenze a předchozí CMP zvyšují body jak nutnosti antikoagulace, tak rizika krvácení. Navíc je nutné upozornit, že ve skóre ke stanovení rizika krvácení HAS-BLED je za hypertenzi považován STK > 160 mm Hg, naopak pokud je hypertenze správně korigována léčbou, rizikový bod pacientovi nepřisluší. Podobně za abnormální funkci ledvin je považována až koncentrace kreatininu v séru ≥ 200 $\mu\text{mol/l}$, což by odpovídalo u většiny nemocných CrCl < 30 ml/min, respektive $< 0,5$ ml/s. Dříve se za nerizikového pacienta počítal nemocný se skóre CHADS₂ 0–1, poslední doporučení již udávají jako nerizikového pacienta, u kterého není třeba antikoagulační léčba, pouze nemocného se skóre CHA₂DS₂-VASc 0 [11,12,33,34].

V našem souboru skóre CHADS₂ 0 měla pouze 3 % nemocných a 55,8 % mělo skóre 1–2, kde je podle současných doporučení jasně indikována antikoagulační léčba, 41,2 % mělo skóre CHADS₂ > 2 ! Je zřetelné, že toto rozložení rizikovosti našich nemocných je standardní pro většinu zdravotnických zařízení a bylo optimálně zvoleno i pro zařazování nemocných do studie RE-LY s dabigatranem, kde průměr skóre CHADS₂ byl 2,1, stejně jako do studie ARISTOTLE s apixabanem, kde bylo skóre totožné [30]. Nově doporučované skóre CHA₂DS₂-VASc pro posuzování rizikovosti pacienta je ještě přísnější a pacientů neindikovaných k antikoagulační léčbě bude maximálně 1–2 %. V našem souboru mělo CHA₂DS₂-VASc 0 rovněž pouze 1,4 % pacientů, když nebyly započítány některé rizikové faktory, které nebyly součástí dotazování, jak bylo uvedeno v části Výsledky. Správně byla většina ve sledovaném vzorku nemocných léčena antikoagulační léčbou warfarinem (91,5 %).

V současnosti se ocitáme v důležitém zlomovém období prevence CMP u pacientů s FS, kdy žezlo warfarinu, dlouholetého, nicméně velmi nevyzpytatelného panovníka, začínají přebírat nová perorální antikoagulační léčba. Již v doporučeních z roku 2010 je uvedeno pro antikoagulační léčbu, že pokud bude schválen dabigatran pro prevenci CMP u pacientů s FS, může být zvažován místo warfarinu [11]. Doporučení vychází z výsledků studie RE-LY publikované v roce 2009, která srovnávala dabigatran etexilát v dávce 150 mg a 110 mg dvakrát denně s warfarinem u nemocných s fibrilací síní [15,29,35,36]. Do studie bylo zařazeno 18 113 nemocných. Na léčbu dabigatranem 110 mg bylo randomizováno 6 015 nemocných, průměrného věku 71,4 roku, na dabigatran 150 mg 6 076 nemocných průměrného věku 71,5 roku a na warfarin 6 022 nemocných průměrného věku 71,6 roku. Dvě třetiny nemocných ve všech větvích tvořili muži, podle skóre CHADS₂ měla jedna třetina 0–1, jedna třetina 2 a jedna třetina 3 a více. Studií RE-LY byla poprvé prokázána účinnější a bezpečnější antikoagulační léčba než warfarin. Dabigatran v dávce 150 mg dvakrát denně snížil riziko CMP a SE o 35 %, z toho ischemických o 25 % při srovnatelném výskytu závažných krvácení, ale při významně nižším výskytu obávaného intrakraniálního krvácení. Výsledky dalších publikovaných studií ROCKET AF a ARISTOTLE s NPA vyústily

v aktualizaci doporučených postupů ESC z roku 2012, kde jsou již NPA preferována pro většinu nemocných s FS před warfarinem [12,20,37].

Pro prognózu nemocného léčeného warfarinem má zásadní význam, jak se daří udržet INR v terapeutickém rozmezí. V našem souboru to bylo 61,6 % celkem, u kardiologů 63,5 %, u internistů 59,6 %, což je kontrola léčby, která je o něco vyšší, než se uvádí v různých obdobných sledováních v rámci běžné klinické praxe. Nicméně je nutné zdůraznit, že dle doporučení ESC pro léčbu FS z roku 2012 je za dobrou kontrolu warfarinem považována hodnota kolem 70 %. Při kontrole kolem 50 % se účinnost léčby téměř rovná placebu [38]. To, že je kontrola warfarinu velmi problematická, dokládají i velké klinické studie s velmi přísnou kontrolou INR. Ve studii ROCKET to bylo pouze 55 %, ve studii ARISTOTLE 62 % a ve studii RE-LY 64 %, přičemž kontrola warfarinu zjištěná průzkumem byla téměř identická s kontrolou INR ve studii RE-LY v České republice. Průměrný čas v požadovaném terapeutickém rozmezí INR 2–3 (TTR) byl 62 %. V epidemiologickém průzkumu na Slovensku bylo dosaženo kontroly v 56 % [18]. Pro udržení INR v terapeutickém rozmezí je velmi důležitá spolupráce pacienta, přičemž průzkum ve Spojených státech amerických ukázal jednoletou perzistenci na warfarinu pouze u 39 % nemocných a výrazně vyšší perzistenci na dabigatranu – 63 % [39].

Závěr

Fibrilace síní je nejčastější supraventrikulární arytmií. Za nerizikového je považován pouze pacient se skóre CHA₂DS₂-VASc 0, což je muž pod 65 let, a v našem epidemiologickém průzkumu tuto nízkou rizikovost mělo pouze 1,4 % nemocných. Tento průzkum na populaci pacientů s FS v České republice ukázal, že průměrný věk pacientů s FS (který zde byl 70 let) je srovnatelný s věkem pacientů s FS v klinických studiích a obdobných průzkumech celosvětově. Nejčastější komorbiditou pacientů s FS je hypertenze, středně těžká a těžká porucha renálních funkcí není častá a většina pacientů užívá léky více než dvakrát denně. Je všeobecně známo, že kontrola warfarinu je problematická a není optimální. Zjistili jsme kontrolu INR, která se blížila úrovni popisované ve velkých mezinárodních studiích. Bylo to však za cenu opakovaných měření INR, v průměru téměř jednou měsíčně (desetkrát za rok) a s poměrně častou úpravou dávky warfarinu. Většina nemocných s FS je na základě stratifikace rizika CMP indikována k antikoagulační léčbě. Proto je velkým přínosem možnost používání nových perorálních antikoagulancií. Od 1. 5. 2012 je v České republice schválena úhrada prvnímu z tzv. nových antikoagulancií – dabigatran etexilátu (Pradaxa), se kterým jsou jak u nás, tak celosvětově největší praktické zkušenosti [39] a postupně přicházejí další – rivaroxaban (Xarelto), apixaban (Eliquis). Registry pacientů s FS a obdobné průzkumy s NPA byly zahájeny po jejich uvedení do běžné klinické praxe a jejich široké užívání je otázkou velmi blízké budoucnosti.

Prohlášení autorů o možném střetu zájmů

Všichni autoři se podíleli na přípravě studie, souhlasí s podobou článku a prohlašují, že nemají žádný konflikt zájmů.

Financování

Průzkum byl podpořen odborným grantem společnosti Boehringer-Ingelheim s.r.o., Česká republika. Práce byla podpořena projektem (Ministerstva zdravotnictví ČR) koncepčního rozvoje výzkumné organizace 65269705 (FN Brno) a Evropským fondem pro regionální rozvoj – Projektem FNUSA-ICRC (No. CZ.1.05/1.1.00/02.0123).

Prohlášení autorů o etických aspektech publikace

Veškerá práce byla vedena v souladu s helsinskou deklarací a etické komise participujících center schválily protokol studie.

Informovaný souhlas

Pro tento průzkum nebyl písemný souhlas nutný.

Literatura

- [1] S. Lévy, G. Breithardt, R.W. Campbell, et al., Atrial fibrillation: current knowledge and recommendations for management. Working Group on Arrhythmias of the European Society of Cardiology, *European Heart Journal* 19 (1998) 1294–1320.
- [2] C.B. Granger, J.H. Alexander, J.J. McMurray, et al., Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation, *New England Journal of Medicine* 365 (2011) 981–992.
- [3] C.B. De Vos, L. Pison, R. Pisters, et al., Progression from paroxysmal to persistent atrial fibrillation clinical correlates and prognosis, *Journal of the American College of Cardiology* 55 (2010) 725–731.
- [4] A.S. Go, E.M. Hylek, K.A. Phillips, et al., Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults. National implications for rhythm management and stroke prevention: The Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study, *Journal of the American Medical Association* 285 (2001) 2370–2375.
- [5] R. Lábrová, Epidemiologie fibrilace síní, *Kardioforum* 5 (1) (2007) 6–10.
- [6] R. Lábrová, Léčba fibrilace síní v době katetrové ablace, *Vnitřní lékařství* 53 (9) (2007) 923–924.
- [7] T.S. Tsang, G.W. Petty, M.E. Barnes, et al., The prevalence of atrial fibrillation in incident stroke cases and matched population controls in Rochester, Minnesota: changes over three decades, *Journal of the American College of Cardiology* 42 (2003) 93–100.
- [8] P.A. Wolf, E.J. Benjamin, A.J. Belanger, et al., Secular trends in the prevalence of atrial fibrillation: the Framingham Study, *American Heart Journal* 131 (1996) 790–795.
- [9] Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation. Analysis of pooled data from five randomized controlled trials, *Archives of Internal Medicine* 154 (13) (1994) 1449–1457.
- [10] L. Calo, L. Bianconi, F. Colivicchi, et al., N-3 fatty acids for the prevention of atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery, *Journal of the American College of Cardiology* 45 (2005) 1723–1728.
- [11] A.J. Camm, P. Kirchhof, G.Y. Lip, et al., Guidelines for the management of atrial fibrillation, *European Heart Journal* 31 (2010) 2369–2429.
- [12] A.J. Camm, G.Y. Lip, R. De Caterina, 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, *European Heart Journal* 33 (2012) 2719–2747.
- [13] L.S. Wann, A.B. Curtis, K.A. Ellenbogen, ACCF/AHA/HRS focused update on the management of patients with atrial fibrillation (updating the 2006 guidelines), *Heart Rhythm* 8 (2011) 157–176.
- [14] R. Lábrová, J. Špinar, Srdeční selhání a fibrilace síní, *Cor et Vasa* 50 (10) (2008) 385–392.

- [15] M.D. Ezekowitz, S. Conolly, A. Pareth, et al., Rationale and design of RE-LY randomised evaluation of long term anticoagulant therapy, warfarin compared with dabigatran, *American Heart Journal* 157 (2009) 805–810.
- [16] W.B. Kannel, P.A. Wolf, E.J. Benjamin, et al., Prevalence, incidence, prognosis, and predisposing conditions for atrial fibrillation: population-based estimates, *American Journal of Cardiology* 82 (1998) 2–9.
- [17] R. Lábrová, J. Špinar, Antikoagulační terapie a fibrilace síní, *Kardiologická revue* 14 (2) (2012) 79–87.
- [18] R. Hatala, L. Urban, P. Hlivak, et al., Kvalita antikoagulačnej liečby warfarinom u chorých s nevalvulárnou fibriláciou predšien v podmienkach ambulantnej praxe na Slovensku, *Cardiology Letters* 21 (2) (2012) 113–123.
- [19] P.L. Kolominsky-Rabas, M. Weber, Epidemiology of ischemic stroke subtypes according to TOAST criteria: incidence, recurrence, and long-term survival in ischemic stroke subtypes: a population based study, *Stroke* 32 (2001) 2735–2740.
- [20] R. Nieuwlaet, A. Capucci, A.J. Camm, et al., Atrial fibrillation management: a prospective survey in ESC member countries. The Euro Heart Survey on atrial fibrillation, *European Heart Journal* 26 (2005) 2422–2434.
- [21] V. Fuster, L.E. Rydén, D.S. Cannom, et al., ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the management of patients with atrial fibrillation – executive summary, *Circulation* 114 (2006) 700–752.
- [22] C. Marini, F. De Santis, S. Sacco, et al., Contribution of atrial fibrillation to incidence and outcome of ischemic stroke: results from a population-based study, *Stroke* 36 (2005) 1115–1119.
- [23] P.A. Wolf, R.D. Abbott, W.B. Kannel, Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study, *Stroke* 22 (8) (1991) 983–988.
- [24] D. Roy, M. Talajic, P. Dorian, et al., Amiodarone to prevent recurrence of atrial fibrillation. Canadian Trial of Atrial Fibrillation Investigators, *New England Journal of Medicine* 342 (2000) 913–920.
- [25] D. Roy, M. Talajic, S. Nattel, et al., Rhythm control versus rate control for atrial fibrillation and heart failure, *New England Journal of Medicine* 358 (2008) 2667–2677.
- [26] The Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Investigators, A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation, *New England Journal of Medicine* 347 (2002) 1825–1833.
- [27] J. Dernellis, M. Panaretou, Relationship between C-reactive protein concentrations during glucocorticoid therapy and recurrent atrial fibrillation, *European Heart Journal* 25 (13) (2004) 1100–1107.
- [28] J.R. Ehrlich, S. Nattel, S.H. Hohnloser, Atrial fibrillation and congestive heart failure: specific considerations at the intersection of two common and important cardiac disease sets, *Journal of Cardiovascular Electrophysiology* 13 (2002) 339–405.
- [29] S.J. Conolly, M.D. Ezekowitz, S. Yusuf, et al., Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation, *New England Journal of Medicine* 361 (12) (2009) 1139–1151.
- [30] J. Oldgren, M. Alings, H. Darius, et al., Risks for stroke, bleeding, and death in patients with atrial fibrillation receiving dabigatran or warfarin in relation to the CHADS2 score: a subgroup analysis of the RE-LY trial, *Annals of Internal Medicine* 155 (2011) 660–667.
- [31] M.R. Patel, K.W. Mahafey, J. Garg, et al.; for the ROCKET AF Investigators, Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation, *New England Journal of Medicine* 365 (2011) 883–891.
- [32] S. Connolly, J. Pogue, R. Hart, et al., Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial Fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomised controlled trial, *Lancet* 367 (2006) 1903–1912.
- [33] R. Čihák, P. Heinc, L. Haman, et al., Fibrilace síní. Doporučený diagnostický a léčebný postup České kardiologické společnosti vypracovaný Pracovní skupinou arytmie a trvalé kardiostimulace, *Cor et Vasa* 53 (Suppl 1) (2011) 27–52.
- [34] H. Heidbuchel, P. Verhamme, M. Alings, et al., EHRA Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation: executive summary, *European Heart Journal* 34 (2013) 2094–3106.
- [35] J. Špinar, R. Lábrová, Antikoagulační léčba u fibrilace síní, *Remedia* 21 (2) (2011) 168–171.
- [36] M. Táborický, P. Heinc, Y. Hrková, Dabigatran-etexilát v klinické praxi pro prevenci tromboembolických příhod u nemocných s fibrilací síní, *Vnitřní lékařství* 58 (10) (2012) 769–778.
- [37] D. Karetová, J. Bultas, Nová perorální antitrombotika v prevenci a léčbě trombembolizmu, *Kardiologická revue* 14 (2) (2012) 88–92.
- [38] C.L. Morgan, P. McEvan, A. Tukiendorf, et al., Warfarin treatment in patients with atrial fibrillation: observing outcomes associated with varying levels of INR control, *Thrombosis Research* 124 (2009) 37–41.
- [39] M. Zalesak, K. Siu, K. Francis, et al., Higher persistence in newly diagnosed nonvalvular atrial fibrillation patients treated with dabigatran versus warfarin, *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes* 6 (5) (2013) 567–574.

Z anglického originálu přeložil autor.