Přehledový článek | Review article

Fibrilace síní a její vztah k ostatním srdečním onemocněním a náhlé srdeční smrti

(Atrial fibrillation and its relation to cardiac diseases and sudden cardiac death)

Jiří Šmíd, Richard Rokyta*Kardiologické oddělení, Komplexní kardiovaskulární centrum, Lékařská fakulta Plzeň Univerzity Karlovy v Praze a Fakultní nemocnice Plzeň, Plzeň, Česká republika*

INFORMACE O ČLÁNKU

Historie článku:

Došel do redakce: 13. 3. 2017

Přepřacován: 8. 6. 2017

Přiját: 12. 6. 2017

Dostupný online: 4. 7. 2017

Klíčová slova:

Epidemiologie

Fibrilace komor

Fibrilace síní

Náhlá srdeční smrt

SOUHRN

Fibrilace síní je nejčastější arytmií vyskytující se v dospělé populaci. V řadě studií byla sledována spojitost mezi fibrilací síní a dalšími onemocněním srdce včetně náhlé srdeční smrti. V populaci dle dostupných prací narůstá prevalence i incidence této choroby a je spojována s vyšší morbiditou i mortalitou nemocných. Je také popisován vyšší výskyt u pacientů s ischemickou chorobou srdeční, srdečním selháním, arteriální hypertenzí, s nimiž sdílí i některé společné patofyziologické mechanismy a je i jedním z rizikových faktorů jejich výskytu. Tyto skutečnosti ve svém důsledku vedou k dvou- až čtyřnásobnému riziku úmrtí těchto osob. Zvýšená mortalita či vyšší výskyt komorových arytmií včetně fibrilace komor je popsán i v pracích u nositelů implantabilních kardioverterů-defibrilátorů (ICD), ale i v běžné populaci, kde byla FS prokázána jako nezávislý rizikový faktor spojený až s trojnásobným rizikem fibrilační zástavy oběhu. Mechanismus vlivu FS na srdeční úmrtí je přímým proarytmogenním vlivem FS, přes zvýšenou srdeční práci a tachykardií vyvolanou ischemií či srdeční selhání. Důležitou úlohu v péči o pacienty s fibrilací síní hraje riziková stratifikace nemocných s optimalizací terapie a pátrání po dosud subklinickém organickém onemocnění srdce.

© 2017, ČKS. Published by Elsevier sp. z o.o. All rights reserved.

ABSTRACT

Atrial fibrillation (AF) is the most common arrhythmia in adults. Many studies have reported an association between atrial fibrillation and other cardiac diseases including sudden cardiac death (SCD). According to the literature, the prevalence and incidence of atrial fibrillation have been increasing and AF is associated with higher mortality and morbidity. An increased incidence of AF has been described in patients with ischemic heart disease, heart failure, and arterial hypertension. These conditions share some pathophysiological mechanisms with atrial fibrillation, which is, reciprocally, one of their risk factors. As a result, mortality is 2–4-fold higher in individuals with AF. Increased mortality from, and a higher incidence of, ventricular arrhythmias, including ventricular fibrillation (VF), have been found in patients with implantable cardioverter-defibrillators (ICD), as well as in the general population where AF has been independently related to an up to 3-fold increased risk of cardiac arrest due to VF. The mechanism of action is based on a direct proarrhythmogenic effect of atrial fibrillation, increased cardiac workload, tachycardia-induced ischemia, or heart failure. Risk stratification, optimization of therapy, and screening for subclinical structural heart disease play an important role in the care of patients with atrial fibrillation.

Keywords:

Atrial fibrillation

Epidemiology

Sudden cardiac death

Ventricular fibrillation

Adresa: MUDr. Jiří Šmíd, Kardiologické oddělení, Komplexní kardiovaskulární centrum, Lékařská fakulta Plzeň Univerzity Karlovy v Praze a Fakultní nemocnice Plzeň, alej Svobody 80, 304 60 Plzeň, e-mail: smidjirka@seznam.cz

DOI: 10.1016/j.crvasa.2017.06.005

Úvod

Fibrilace síní (FS) je z jednou nejběžnějších arytmii vyskytující se jak u populace na strukturálně zdravém srdci, tak u populace s predisponujícím srdečním onemocněním. Jedná se o onemocnění, které je spojeno s nárůstem mortality i morbidity, například vznikem či progresí srdečního selhání, zvýšeným rizikem akutního infarktu myokardu (IM) a v neposlední řadě vznikem cévní mozkové příhody (CMP) jak tromboembolické, tak hemoragické etiologie při antikoagulační terapii. Řada studií se zabývala výskytem FS u pacientů po oběhové zástavě. Z těchto studií vyplývá zvýšené riziko oběhové zástavy u pacientů s přítomnou fibrilací síní, zejména u pacientů s již predispozičně sníženou funkcí LK a přítomnými známkami srdečního selhání a stavu po IM [1–4]. Riziko vzniku oběhové zástavy může být u pacientů s FS ve srovnání s běžnou populací dvakrát až třikrát zvýšeno. Tato práce má za cíl sumarizovat data potvrzující teorii o fibrilaci síní jako nezávislém rizikovém faktoru náhlé srdeční smrti (NSS) a fibrilace komor (FK), ať už v populaci s predisponujícím kardiálním onemocněním, nebo i v obecné populaci. Dále se snaží najít eventuelní společný ukazatel či mechanismus, který oba jevy spojuje.

Definice

Fibrilace síní je v níže uváděných studiích definována náletem na EKG. Řadí se mezi supraventrikulární arytmie, je charakterizována rychlou, nekoordinovanou aktivitou síní o frekvenci až > 300/min. Na EKG není přítomna vlna P, jsou přítomny rychlé fibrilační vlnky (nejlépe hodnocené ve svodu V₁). Frekvence komor závisí na převodních vlastnostech atrioventrikulárního (AV) uzlu, tonu sympatiku a vagu a na podávané medikaci. Obvykle je komorová akce zcela nepravidelná. Pro diagnózu FS je důležitá také doba trvání minimálně 30 sekund.

Náhlá srdeční smrt je definována jako náhlé, neočekávané úmrtí v souvislosti s náhlou zástavou srdečního oběhu v případě vyloučení zjevné extrakardiální příčiny úmrtí. Dále v případě známého vrozeného či získaného srdečního onemocnění, které bylo potenciálně smrtelné, nebo v případě zjištění kardiální etiologie úmrtí při pitvě.

Epidemiologie

Fibrilace síní je považována za epidemii 21. století. Vyskytuje se u 1–2 % obyvatel a se zvyšujícím se věkem incidence narůstá. Z dostupných dat vyplývá, že zatímco v roce 2010 byl počet osob s FS v USA odhadován mezi 2,7–6,1 milionu, do budoucna je očekáván výrazný nárůst s výskytem FS až na 12,1 milionu případů v roce 2050. Obdobně v Evropské unii je udávána prevalence FS u osob starších 55 let 8,8 milionu v roce 2010 a očekávaný nárůst výskytu je až na 17,9 milionu osob v roce 2060 (95% CI 13,6–23,7 milionu) [5]. Prevalence a incidence FS roste s věkem a je popisován její zvýšený výskyt v mužské populaci (prevalence 0,7 % u pacientů ve věku 55–59 let × 17,8 % u pacientů starších 85 let; incidence 1,1/1 000 osobo-roků, 55–59 let × 20,7/1 000 osobo-roků, 80–84 let, celková incidence 9,9/1 000 osobo-roků) [6,7].

Incidence mimonemocniční NSS v USA v roce 2015 u pacientů, které ošetřili pracovníci zdravotnické záchranné služby, byla 110,8 případu na 100 000 obyvatel (95% CI 108,9–112,6), což činí celkem 347 000 dospělých (95% CI 341 000–353 000). Z těchto pacientů mělo dle statistických ukazatelů pouze 23 % iniciálně defibrilovatelný rytmus, tedy FK nebo komorovou tachykardii (KT). Prognosticky lepší výsledky mají jak známo pacienti s FK jako úvodním rytmem, kdy 38,6 % (95% CI 35,4–41,8 %) bylo po zástavě propuštěno domů, oproti 12,0 % (95% CI 11,3–12,7 %) pacientů, kteří měli jiný vstupní rytmus [6].

Fibrilace síní je spojena s vyšší mortalitou a morbiditou. Pacienti bez FS mají v desetiletém horizontu o polovinu nižší mortalitu ve srovnání s pacienty s fibrilací síní. Za největší nebezpečí FS je často považováno riziko cévní mozkové příhody. Dle dostupných údajů je však CMP zodpovědná pouze za přibližně 7 % úmrtí u pacientů s fibrilací síní. Většina pacientů s FS přitom umírá náhlou srdeční smrtí (22,25 %), v souvislosti s ischemickou chorobou srdeční (ICHS) či akutním infarktem myokardu (IM) (15 %), srdečním selháním (15 %) a až 35,8 % má příčinu úmrtí udávanou jako nekardiální [8,9].

Ischemická choroba srdeční

V práci Solimana a spol. z roku 2014 byl sledován vztah FS a výskytu akutního IM u subpopulace ze studie REGARDS. Z této populace byli vyřazeni pacienti s anamnézou ICHS a pacienti, od kterých nebylo možné získat validní data. Takto byla získána data od 23 928 osob, z toho 1 631 osob mělo přítomnu fibrilaci síní. Během sledování trvajícího až 6,9 roku (medián 4,5 roku) se vyskytlo 648 případů infarktu myokardu. Výskyt IM v sociodemograficky adjustovaném modelu byl ve skupině s AF dvojnásobný (HR 1,96; 95% CI 1,52–2,52), a toto riziko výskytu zůstalo zvýšené (HR 1,70; 95% CI 1,26–2,30) i po adjustaci na klasické rizikové faktory ICHS. Naopak nebyl potvrzen rozdíl ve výskytu IM u pacientů s FS v různých věkových skupinách [6,10]. Tento zvýšený výskyt IM ve skupině pacientů s fibrilací síní byl potvrzen i v dalším sledování Solimana a spol. z roku 2015 ze skupiny pacientů ze studie ARIC. Během sledování (medián 21,6 roku) bylo zaznamenáno 1 374 případů IM u 14 462 sledovaných. Z toho bylo 829 infarktů myokardu bez elevací úseku ST (non-STEMI), 249 infarktů myokardu s elevací úseku ST (STEMI), 269 neklasifikovaných akutních koronárních syndromů. Fibrilace síní (n = 1 545) byla potvrzena jako rizikový faktor s až 63% zvýšením rizika výskytu IM (HR 1,63; 95% CI 1,32–2,02). Toto zvýšené riziko výskytu při fibrilaci síní bylo asociováno s non-STEMI (HR 1,8; 95% CI 1,39–2,31), nikoliv se STEMI (HR 0,49; 95% CI 0,18–1,34); $p = 0,004$ [7,11]. Fibrilace síní jako nezávislý rizikový faktor u fibrilační zástavy oběhu při akutním STEMI byla prokázána v práci dánských autorů Jabbari a spol. Do jejich sledování bylo zařazeno 219 pacientům, z nichž 182 (83 %) mělo oběhovou mimonemocniční zástavu a 37 (17 %) mělo zástavu na emergency před perkutánní koronární intervencí. Historie FS byla prokázána jako nezávislý rizikový faktor výskytu FK u pacientů se STEMI (OR 2,8; 95% CI 1,10–7,30). Jako další nezávislé rizikové faktory FK byly prokázány mladší věk (< 60 let), rodinná anamnéza NSS, chybějící preinfarktová angina pectoris, IM přední stěny a preprocedurální TIMI flow 0 [1].

Mechanismus, který spojuje IM s FS, není zcela znám. U většiny pacientů se STEMI je podkladem úplná okluze tepny oproti pacientům s non-STEMI, kde postižení není zcela okluzivní. Vzhledem k výše uvedeným zjištěním je tedy kardioembolizační etiologie IM při výskytu FS méně pravděpodobná. Některé práce poukazují na společné kardiovaskulární rizikové faktory (např. věk, arteriální hypertenzi, diabetes mellitus, obezitu). Tyto práce tedy potvrzují zvýšené riziko IM u pacientů s fibrilací síní, což může být zmíněným podkladem i zvýšeného výskytu maligních arytmií, fibrilačních zástav oběhu u pacientů s fibrilací síní, jak dokládá práce dánských autorů.

Srdeční selhání

Další skupinou nemocných ve vyšším riziku výskytu NSS a maligních arytmií včetně fibrilační zástavy oběhu jsou pacienti se srdečním selháním zejména se sníženou ejekční frakcí levé komory. Otázkou vztahu FS a výskytu srdečního selhání se zabývala řada studií. Jednou z nich byla práce Reinieriho a spol. v roce 2014, která vycházela z prospektivní studie The Oregon – SUDS (Sudden Unexpected Death Study). Z tohoto souboru bylo srovnáváno 652 případů s proběhlou NSS (ve věku $67,3 \pm 11,7$ roku, 65 % mužů) a 652 kontrolních pacientů (ve věku $67,2 \pm 11,4$ roku, 65 % mužů), u kterých byla přítomna ICHS bez historie srdeční zástavy či komorových arytmií před zařazením do sledování. Soubory byly srovnatelné co do výskytu ICHS či arteriální hypertenze. Ve skupině po zástavě bylo signifikantně více nemocných se srdečním selháním, po CMP a s diabetes mellitus ($45 \% \times 19 \%, 21 \% \times 10 \%, 44 \% \times 33 \%, p < 0,0001$) a také kuřáků ($38 \% \times 29 \%, p = 0,002$). Přítomnost FS byla zaznamenána ve 179 případech (27 %) ve srovnání se 120 (18 %) v kontrolní skupině ($p = 0,0001$). Nebyl nalezen významný rozdíl mezi skupinami v užívání diuretik, antikoagulační a antiarytmické terapie. Při srovnávání s adjustací mimo srdeční selhání byla FS statisticky významně spojena s výskytem NSS (OR 1,6; 95% CI 1,2–2,0; $p = 0,002$). V případě, kdy byla zařazena do porovnání výskytu FS u NSS přítomnost jakékoliv formy srdečního selhání, FS nebyla dále významně asociována s NSS (OR 1,1; 95% CI 0,8–1,5; $p = 0,45$). Srdeční selhání samo o sobě bylo významně asociováno s rizikem NSS (OR 3,1; 95% CI 2,4–4,1; $p < 0,0001$) [2]. K průkazu vyššího rizika NSS u pacientů s fibrilací síní zejména za přítomnosti srdečního selhání došli autoři analýz z velkých studií nových antikoagulancií ROCKET-AF, RE-LY, ENGAGE AF-TIMI 48 Trial. Z analýzy dat ROCKET-AF (17 171 účastníků) byl zjištěn výskyt úmrtí u 1 214 (8,6 %) nemocných. Z toho mělo 72 % příčinu kardiovaskulární, z čehož největší podíl 343 úmrtí (32 %) představovalo náhlé úmrtí či beze svědků, následováno úmrtím z důvodu srdečního selhání ($n = 157$; 15 %). Ischemická CMP či systémová embolizace

jako příčina úmrtí byla popsána u 6 % sledovaných. Srdeční selhání bylo spojeno s vyšším rizikem úmrtí ze všech příčin (HR 1,5; 95% CI 1,3–1,7, $p < 0,0001$) a úmrtí pacientů se srdečním selháním oproti úmrtím pacientů bez srdečního selhání (0,8 vs. 0,3 na 100 osobo-roků, $p < 0,001$) a zároveň srdeční selhání bylo nejsilnějším prediktorem NSS (HR 1,75; 95% CI 1,35–2,26). K obdobným výsledkům dospěli autoři analýzy studie RE-LY, kde taktéž bylo nejsilnějším prediktorem NSS u pacientů s FS srdeční selhání (HR 2,24; 95% CI 1,75–2,87) [3,4] (tabulka 1).

Nositelé ICD

Tato skupina pacientů je ve vysokém riziku náhlého úmrtí (výskytu maligních arytmií) kvůli svému stávajícímu srdečnímu onemocnění. Již v minulosti byl opakovaně sledován a prokázán vztah FS a výskytu adekvátních a neadekvátních výbojů, ale i zvýšené mortality u nositelů ICD. Již v analýze studie MADIT II autora Dauberta a spol. bylo prokázáno, že AF se podílí až ze 44 % na výskytu neadekvátních výbojů a FS byla největším rizikovým faktorem ve výskytu neadekvátních výbojů (HR 2,9; 95% CI 1,65–5,09, $p < 0,01$). Výskyt neadekvátních výbojů byl podroben regresní analýze, dle které byl asociován se zvýšenou mortalitou (HR 2,29; 95% CI 1,11–4,71, $p = 0,02$). Ještě významněji byla mortalita ovlivněna hospitalizací pro srdeční selhání v mezidobí a přítomností adekvátních i neadekvátních výbojů (HR 4,23; 95% CI 2,70–6,62, $p < 0,01$), resp. (HR 4,08; 95% CI 1,71–9,75, $p < 0,01$) [12]. V jiné práci Borleffs a spol. v roce 2010 sledovali prognostický význam FS u 913 po sobě následujících pacientů (79 % mužů, střední věk 62 ± 13 roků) po primoimplantaci ICD. Pacienti byli zařazeni do čtyř větví: bez FS, s permanentní FS, perzistující FS a paroxysmální fibrilací síní. Během sledování 833 ± 394 dní, 117 (13 %) pacientů zemřelo, 228 (25 %) prodělalo adekvátní výboj, 139 (15 %) pacientů neadekvátní výboj. Bylo zjištěno významně zvýšené (až 70%) riziko úmrtí u pacientů s permanentní FS (adjustované HR 1,7; 95% CI 1,0–2,7, $p = 0,033$). Toto zvýšené riziko nebylo nalezeno ve větvi s paroxysmální či perzistentní formou fibrilace síní. Obdobně bylo zjištěno vyšší riziko výskytu adekvátních i neadekvátních výbojů u pacientů s permanentní FS (adjustované HR 2,2; 95% CI 1,6–3,2, $p = 0,001$), resp. (adjustované HR 2,7; 95% CI 1,7–4,4, $p = 0,001$). Největší riziko neadekvátních výbojů bylo naopak zjištěno ve skupině s paroxysmální FS (adjustované HR 2,9; 95% CI 1,7–4,8, $p = 0,001$) [13].

Studie MADIT-RIT (Reduction in Inappropriate Therapy and Mortality through ICD Programming) autorů Moss a spol. potvrdila vliv FS a neadekvátních výbojů na mortalitu nositelů ICD. Do této studie bylo zařazeno 1 500 pacientů s implantovaným ICD v rámci primární prevence. Tito pacienti byli rozděleni do tří skupin s různou

Tabulka 1 – Riziko výskytu infarktu myokardu, ICHS a srdečního selhání ve spojitosti s fibrilací síní

	HR (95% CI)	p
Soliman a spol., 2014: riziko infarktu myokardu u FS	1,96 (1,52–2,52)	NA
Kim a spol., 2016: riziko koronární nemoci u FS	1,73 (1,39–2,16)	0,001
Kim a spol., 2016: riziko srdečního selhání u FS	2,94 (2,05–4,22)	0,001

NA – nedostupné.

konfigurací antitachykardické programace. 1. skupina s konvenčním nastavením, 2. skupina s „high-rate therapy“ (s 2,5sekundovým zpožděním před zahájením antitachykardické terapie při srdeční frekvenci $\geq 200/\text{min}$), 3. skupina s „delayed therapy“ (s 60sekundovým zpožděním při frekvenci 170–199/min, a 2,5sekundovým zpožděním při arytmi $\geq 250/\text{min}$). V případě těchto méně agresivních nastavení došlo přibližně k 75% snížení výskytu neadekvátní terapie a přibližně 50% snížení mortality ve srovnání s konvenční léčbou [14]. Lze tedy říci, že snížením rizika výskytu neadekvátní terapie, která je způsobena ze 44 % přítomnou FS, je možné snížit riziko úmrtí u nositelů ICD.

Běžná populace a populace s nízkým rizikem

Spojitosť FS a NSS u rizikových populací, jako jsou pacienti po IM, se srdečním selháním, byla prokázána v řadě prací. Zajímavá je otázka výskytu FS a její spojitost s NSS v běžné populaci zejména populaci bez přidružených onemocnění. Touto otázkou se zabývali Kim a spol. v práci publikované v roce 2016 vycházející z údajů Framinghamské studie, ve které z 10 311 osob byla zjištěna přítomnost FS u 1 961 osob a z nich 173 osob mělo zjištěnu FS bez přidružených onemocnění. Doba sledování činila 33 ± 12 let. Přidružená onemocnění byla definována jako anamnéza ICHS, srdečního selhání, chlopenní vady, kardiomyopatie, léčené arteriální hypertenze, diabetes mellitus, transitorní ischemické ataky nebo CMP, EKG známky hypertrofie LK a hyperthyroidismu. Tato skupina byla následně srovnávána se skupinou pacientů s typickou FS (tj. s přidruženými onemocněními) a se skupinou pacientů bez FS a kardiovaskulárních příhod v době zařazení. V průběhu sledování 137 osob (79,2 %) s FS bez přidružených onemocnění zemřelo a 141 (81,5 %) prodělalo kardiovaskulární příhodu. Mezi pacienty mladšími 60 let zemřelo 19 osob (61,3 %) a 20 (64,5 %) prodělalo kardiovaskulární příhodu. Ve srovnání s osobami ze skupiny s typickou FS měli pacienti s FS bez přidružených onemocnění o 33 % nižší riziko úmrtí ze všech příčin a o 34 % nižší riziko výskytu kardiovaskulární příhody. Ve srovnání se skupinou bez FS však skupina s FS bez přidružených onemocnění vykazovala významně vyšší riziko úmrtí z jakékoliv příčiny (HR 1,43; 95% CI 1,18–1,75, $p < 0,001$) a významně vyšší riziko vzniku kardiovaskulární příhody (HR 1,73; 95% CI 1,39–2,16, $p < 0,001$). Skupina s FS bez přidružených onemocnění vykazovala také třikrát vyšší riziko vzniku srdečního selhání (HR 2,94, $p < 0,001$) [15].

Obdobně se výskytem FS a NSS zabývali Chen a spol., kteří vycházeli z údajů dvou amerických kohortových studií Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) a Cardiovascular Health Study (CHS). ARIC čítala 15 439 účastníků ve věku 45–65 let, z 55 % se jednalo o ženy. CHS čítala 5 479 účastníků starších 65 let a z 58 % se jednalo o ženy. Incidence NSS se ve studii ARIC byla 2,89/1 000 osobo-roků u pacientů s FS oproti 1,30/1 000 osobo-roků u pacientů bez FS, ve studii CHS 12,00/1 000 osobo-roků u pacientů s FS oproti 3,82/1 000 osobo-rokům bez fibrilace síní. Ve studii ARIC i po adjustaci na rizikové faktory, které mohou být ve spojitosti s vyšším rizikem NSS, FS zůstala spojena s dvojnásobným rizikem výskytu NSS (HR 2,03; 95% CI 1,30–3,17; $p = 0,002$). Ve studii CHS bylo potvrzeno přetrvávající zvýšené riziko NSS u FS i po adjustaci na funkci

LK (< 45 %, 45–54 %, ≥ 55 %), kdy FS byla nadále taktéž spojena se signifikantním rizikem NSS (HR 2,07; 95% CI 1,52–2,82; $p < 0,001$) [16].

Práce autorů Bardai a spol. z roku 2014 potvrzuje, že FS je nezávislým rizikovým faktorem pro fibrilační zástavu oběhu u pacientů bez ohledu na přidružená onemocnění. Zde srovnávali 1 397 mimonemocničních fibrilačních zástav oběhu z registru ARREST s 3 474 kontrolami z nizo-zemského registru HAG-net-AMC v „community-based“ studii případů a kontrol. Fibrilace síní byla přítomna u 215 (15,4 %) zástav a 90 (2,6 %) kontrol. Ve studii bylo prokázáno, že FS je spojena s trojnásobným rizikem výskytu FK (adjustované OR 3,1; 95% CI 2,1–4,5), bez průkazu významného rozdílu mezi pohlavími či věkovými skupinami. Zajímavými výsledky studie bylo, že ani přítomnost srdečního selhání, užívání antiarytmik či léků prodlužujících interval QT a ani výskyt akutního IM nehrál významnou roli ve výskytu FS při fibrilační zástavě oběhu a zjištěné riziko výskytu fibrilační zástavy bylo nadále zvýšené pro pacienty s přítomnou FS [17].

Arteriální hypertenze

Další rizikovou populaci ve výskytu NSS tvoří pacienti s arteriální hypertenzí a již přítomnou hypertrofií levé komory. To bylo potvrzeno již v práci Okina a spol. v roce 2013, kdy sledoval 8 831 pacientů s hypertenzí po dobu $4,7 \pm 1,1$ roku. Během tohoto období se vyskytla FS u 701 pacientů (7,9 %) a NSS u 151 pacientů (1,7 %). Nově vzniklá FS byla spojena s více než čtyřnásobným rizikem NSS (HR 4,69; 95% CI 2,96–7,45; $p < 0,001$). Toto riziko zůstalo více než trojnásobné i po mnohorozměrné adjustaci na věk, pohlaví, rasu, diabetes mellitus, historii srdečního selhání, IM, ICHS, CMP, kouření, koncentraci cholesterolu, kreatininu, glukózy a na léčbu digoxinem, hodnotu systolického a diastolického tlaku, srdeční frekvenci, šíři QRS, voltážová kritéria hypertrofie levé komory [18]. Hypertenze a známky hypertrofie levé komory byly potvrzeny také jako rizikový faktor NSS u pacientů s FS i ve studii ENGAGE AF-TIMI 48 Trial (HR 1,25, 95% CI 1,04–1,50; $p = 0,02$), ve které 93,6 % osob s NSS mělo léčenou arteriální hypertenzi a 24,3 % mělo hypertrofii LK dle EKG [19] (tabulka 2).

Diskuse

Náhlá srdeční smrt vzniká téměř z 93 % mimo nemocniční zařízení a dle dostupných údajů z USA byla léčena zdravotní záchrannou službou v 60 % případů. Výskyt NSS jako primomaniestace bez předešlých symptomů je popisován u 25–66 % oběhových zástav. Fibrilace komor se vyskytla u 23–49 % zástav oběhu [6,17,19]. Jako známé rizikové faktory NSS jsou popisovány zejména ICHS, srdeční selhání se sníženou funkcí LK a arteriální hypertenze. Dle námi uvedených studií je možno akceptovat jako rizikovou skupinu pacientů i pacienty s fibrilací síní. Velká část těchto pacientů však již trpí jiným srdečním onemocněním, které může svým patofyziologickým mechanismem jít ruku v ruce s fibrilací síní.

Bylo prokázáno, že pacienti s FS jsou ve významně větším ohrožení akutního IM oproti pacientům bez fibrilace síní [10,11]. Podkladem může být již přítomná asymptomo-

Obr. 1 – Patofyziologie vztahu FS, IM, arteriální hypertenze (upraveno dle T.M. Seccia, a spol., 2016 [22]; R.A. Vermonda, a spol., 2015 [21]). LVH – hypertrofie levé komory; RAAS – systém renin-angiotensin-aldosteron.

matická ICHS a samotná subklinická ICHS může prostřednictvím diastolické dysfunkce a intermitentní ischemie komor přetěžovat srdeční síně a způsobovat atriální remodelaci a tím zvýšený výskyt FS. Ischemická choroba srdeční a akutní koronární syndrom jsou také kvůli změnám v excitabilitě, sympato-adrenálním systému, v převodním systému a při vývoji možné dysfunkce LK i zvýšené fibrózní aktivaci možnými spouštěči fibrilací síní. Stejně tak FS se sklonem k tachykardii se kvůli zvýšené srdeční práci, spotřebě kyslíku, aktivaci katecholaminů a zkrácení diastoly při tachykardii podílí na prohloubení srdeční ischemie. Při FS je také zvýšené riziko embolizací, jak do systémového, tak do koronárního řečiště (obr. 1). Společným jmenovatelem a rizikovým faktorem je také vývoj endoteliální dysfunkce a prozánětlivý a protrombotický účinek. Tyto jevy zvyšují riziko komorových arytmií, potažmo NSS v této skupině pacientů. Určitou roli ve vyšším výskytu IM u pacientů s FS určitě hraje i vysoká citlivost

dnes užívaných vysoce senzitivních troponinů a zvýšení jejich koncentrace např. při fibrilaci síní s rychlou odpovědí komor, což ve výsledku splňuje kritéria odpovídající IM 2. typu [10,11,20–22].

Pacienti se srdečním selháním a zejména s pokročilou dysfunkcí levé komory jsou jak známo ve vysokém riziku náhlé srdeční smrti a jsou i dle doporučených postupů kandidáty přístrojového zajištění. Námi uváděné studie s těmito pacienty poukazují na důležitost přítomnosti srdečního selhání ve vztahu k FS a NSS, ale zároveň poukazují i na jiná data podporující teorii FS jakožto nezávislého negativního prediktoru NSS na podkladě fibrilací síní spouštěné remodelace s možným rozvojem posttachykardické kardiomyopatie, tachykardií indukované komorové arytmie při zkrácení refrakterní periody komor anebo proarytmickým efektem short-long-short sekvencí během FS [2,11,21,23]. Otázkou u řady pacientů zůstává, zda FS je pouze následek již rozvinuté srdeční dysfunkce či se sama na vývoji této dysfunkce podílí. Ve výsledku řady studií je prokázáno srdeční selhání jako nejistější rizikový faktor NSS i mortality ze všech příčin.

Další společné patofyziologické mechanismy lze nalézt u pacientů s FS a arteriální hypertenzí. Byly identifikovány pouze vzácné genetické mutace predisponující k FS, ale ty byly popsány pouze u izolovaných rodin, bez přítomnosti typických rizikových faktorů a nebyla nalezena přímá vazba s výskytem arteriální hypertenze. Významnějším společným faktorem je tlakové přetížení při arteriální hypertenzi způsobující hypertrofii levé komory a zhoršené plnění LK, což má za následek zvýšené napětí a dilataci levé síně vedoucí k vyššímu riziku vzniku fibrilací síní. Atriální remodelace a fibrózní přestavba může dále potencovat výskyt fibrilací síní. Obdobně zvýšená aktivita systému renin-angiotensin-aldosteron (RAAS) při arteriální hypertenzi vede k hypertrofii a fibrózní přestavbě levé komory s elektrickou a mechanickou remodelací levé komory, s dilatací a zvýšeným napětím LS a zvýšeným výskytem FS (obr. 1).

Ze systému RAAS se na změnách podílí například angiotensin II, který cestou receptorů AT₁ podporuje syntézu růstových hormonů a přeměnu síňových fibroblastů v myofibroblasty, které mohou uvolňovat další růstové faktory a cytokiny (např. interleukin 6 [IL-6]), které mohou mít vliv na elektrickou aktivitu myocytů.

Tabulka 2 – Fibrilace síní a riziko náhlé srdeční smrti, fibrilace komor a celkové mortality

	OR (95% CI)/*HR (95% CI)	p
Reinieri a spol., 2014: srdeční selhání ^a	1,6 (1,2–2,0)	0,002
Chen a spol., 2013: populace ze studie ARIC ^a	*2,03 (1,30–3,17)	0,002
Chen a spol., 2013: populace ze studie CHS ^a	*2,07 (1,52–2,82)	0,001
Okin a spol., 2013: arteriální hypertenze ^a	*4,69 (2,96–7,45)	< 0,001
Eisen a spol., 2016: arteriální hypertenze ^a	*1,25 (1,04–1,50)	0,02
Bardai a spol., 2014: běžná populace ^b	3,1 (2,1–4,5)	NA
Jabbari a spol., 2015: pacienti se STEMI ^b	2,8 (1,10–7,30)	0,04
Borleffs a spol., 2010: pacienti s ICD ^c	*1,7 (1,0–2,7)	0,033
Kim a spol., 2016: běžná populace ^c	*1,43 (1,18–1,75)	0,001

^a Riziko náhlé srdeční smrti, ^b riziko fibrilace komor, ^c riziko mortality ze všech příčin.

Dalším důkazem vlivu RAAS je prokázaná vyšší koncentrace aldosteronu u pacientů s FS a její pokles po elektrické kardioverzi či při sinusovém rytmu. Tato zjištění jsou podporována snížením výskytu FS u pacientů ze studií srovnávajících terapii sartany s beta-blokátory nebo amlodipinem [22].

Vliv FS na zvýšenou mortalitu u nositelů ICD je multifaktoriální. Jedním z faktorů je jistě zvýšený výskyt FS u pacientů s pokročilejším strukturálním onemocněním srdce. Dále byl prokázán vztah mezi výskytem FS a neadekvátní terapií včetně výbojů, což ve svém důsledku může mortalitu zvyšovat. Další možností ovlivnění je přímý mechanický a hemodynamický účinek výbojů, které dle experimentálních studií mohou způsobovat myokardiální „stunning“, jenž může vést až k bezpulsové elektrické aktivitě po výboji [23]. Samotný výskyt komorových fibrilací/komorových tachykardií, adekvátních a neadekvátních výbojů při FS je také známkou pokročilosti onemocnění u pacientů se srdečním selháním. Samotné adekvátní či neadekvátní výboje mohou dále tento stav zhoršovat. V několika studiích na zvířatech a v populacích nositelů ICD byla také zjištěna snadnější indukce FK v populaci s fibrilací síní oproti populaci se sinusovým rytmem [2].

Specifickou skupinou pacientů zůstávají pacienti s dříve označovanou „lone“ FS, lépe řečeno pacienti s FS bez významných přidružených onemocnění či srdečního onemocnění. Studie potvrzují, že FS u této skupiny s sebou nese zvýšené riziko úmrtí a kardiovaskulárních příhod a až trojnásobně vyšší riziko srdečního selhání. Zvýšené riziko NSS u pacientů s FS se vyskytuje jak v mladším (< 65 let), tak starším věku (> 65 let) a i bez ohledu na funkci levé komory. Část těchto pacientů může mít jistě nerozpoznané/subklinické kardiovaskulární onemocnění. U skupiny pacientů s „lone“ AF a normální funkcí LK byla magnetickou rezonancí také prokázána difúzní remodelace komor s přítomnou myokardiální fibrózou ve srovnání s pacienty se sinusovým rytmem [24,25].

Jako hlavní společný znak charakteristický pro vznik FS i FK lze tedy považovat fibrózně změněnou tkáň z jakékoliv příčiny, která působí jako substrát pro vznik fibrilací jak v síní, tak komoře a má vliv i na přítomnost, spouštění rotorů, které se také uplatňují v patofyziologii fibrilací síní i fibrilací komor. Rotory jsou místa v oblasti srdeční tkáně, kolem kterých ve vysoké rychlosti krouží elektrická aktivita ve formě „spirálních vln“. Tato aktivita pak v závislosti na frekvenci a další organizaci vzruchu může spouštět jednak fibrilaci síní i komor nebo také reentry tachykardie. Fibrózně změněná tkáň má kromě úlohy substrátu pro arytmiie hlavní vliv na spouštění rotorů, které může také přerušovat. Další důležitou složkou kromě substrátu je úloha vstupních draslíkových kanálů, které jsou nejdůležitější ke stabilizaci rotorů a k udržení fibrilace jak v oblasti síní, tak komor [26].

Rozporuplná může být otázka farmakoterapie pacientů a jejího vlivu na výskyt NSS u pacientů s fibrilací síní. Ve studiích s novými perorálními antikoagulanty bylo užívání digitalisu spojeno se zvýšeným rizikem náhlé srdeční smrti. Ve studii s edoxabanem měl digitalis negativní vliv, ať už byl užíván při terapii srdečního selhání (adjustované HR 1,55; 95% CI 1,29–1,86, $p < 0,001$), či pouze ke kontrole srdeční frekvence u pacientů bez srdečního selhání (adjustované HR 1,56, 95% CI 1,14–2,11, $p = 0,005$) [19].

Stejně tak v subanalýze studie ROCKET AF bylo podávání digitalisu spojeno s vyšší mortalitou ze všech příčin (HR 1,17; 95% CI 1,04–1,32; $p = 0,0093$), úmrtím s kardiovaskulárními příčinami (HR 1,19; 95% CI 1,03–1,39, $p = 0,0201$) a náhlým úmrtím (HR 1,36; 95% CI 1,08–1,70, $p = 0,0076$) [27]. Oproti tomu v subanalýze Bardai a spol. neprokázali spojitost mezi užíváním antiarytmik a léků prodlužujících interval QT a vyšším výskytem FK u těchto pacientů. Avšak tyto údaje nemohly být relevantně porovnány s kontrolní skupinou pacientů, kteří tyto léky neužívali, a sami autoři nevylučují možné dodatečné riziko FK při této léčbě [17].

Prognostický význam zvolené strategie k udržení sinusového rytmu byl zkoumán v řadě studií a metaanalýz. Dle výsledků je katetrizační ablace (CA) superiorní oproti užívání antiarytmické medikace (AA) v redukci rekurence FS a zlepšení kvality života. Výsledky se však liší, pokud jde o snížení výskytu úmrtí ze všech příčin a cévních mozkových příhod [28–30]. V metaanalýze Shiha a spol. nebyly zjištěny žádné rozdíly ve výskytu mortality ze všech příčin a CMP mezi skupinami CA oproti AA [29]. Na druhé straně Di Biase a spol. ukázali ve své randomizované multicentrické studii významně nižší úmrtnost u skupiny s CA (8 % vs. 18 %, $p = 0,037$) u pacientů s městnavým srdečním selháním. Tyto studie však měly určité limitace, jako je doba trvání následného sledování, počet účastníků atd. [30]. Tyto limitace budou minimalizovány v probíhající multicentrické, randomizované studii srovnávající katetrizační ablací a antiarytmickou medikací pro fibrilaci síní (studie CABANA) (č. NCT00911508). Tato studie má za cíl zařadit více než 3 000 pacientů.

Závěr

Řada studií prokázala vliv FS na zvýšenou morbiditu i mortalitu pacientů. Bylo opakovaně prokázáno zvýšené riziko NSS a FK u pacientů s fibrilací síní. Tato spojitost byla prokázána jak u pacientů se srdečními přidruženými onemocněními, tak i v populačních studiích s nemocnými bez významných srdečních přidružených onemocnění. I přes rozšiřující se literární podklady o možném mechanismu spojitosti FS a NSS včetně FK není tento jev zcela jednoznačně patofyziologicky vysvětlen a do budoucna bude zapotřebí jistě dalšího výzkumu k objasnění této spojitosti. Z klinického hlediska mají tato zjištění vliv na důležitost rizikové stratifikace nemocných s FS, s nutností optimalizace užívání potenciálně rizikové medikace a pátrání po dalších, do té doby klinicky němých kardiálních onemocněních.

Prohlášení autorů o možném střetu zájmů

Autoři prohlašují, že žádný střet zájmů nenastal.

Financování

Tato práce byla podpořena projektem Ministerstva zdravotnictví ČR koncepčního rozvoje výzkumné organizace (FN Plzeň, 00669806) a programem podpory rozvoje vědy UK (Progres Q38).

Prohlášení autorů o etických aspektech publikace

Autoři prohlašují, že výzkum byl veden v souladu s etickými standardy Helsinské deklarace.

Informovaný souhlas

Prohlašuji, že požadavek informovaného souhlasu se zde popsané studie netýká.

Literatura

- [1] R. Jabbari, T. Engstrøm, C. Glinge, et al., Incidence and risk factors of ventricular fibrillation before primary angioplasty in patients with first ST-elevation myocardial infarction: a nationwide study in Denmark, *Journal of the American Heart Association* 4 (2015) e001399.
- [2] K. Reinier, E. Marijon, A. Uy-Evanado, et al., The association between atrial fibrillation and sudden cardiac death: the relevance of heart failure, *JACC: Heart Failure* 2 (2014) 221–227.
- [3] S.D. Pokorney, J.P. Piccini, S.R. Stevens, et al., Cause of death and predictors of all-cause mortality in anticoagulated patients with nonvalvular atrial fibrillation: data from ROCKET AF, *Journal of the American Heart Association* 5 (2016) e002197.
- [4] E. Marijon, J.Y. Le Heuzey, S. Connolly, et al., Causes of death and influencing factors in patients with atrial fibrillation: a competing-risk analysis from the randomized evaluation of long term anticoagulant therapy study, *Circulation* 128 (2013) 2192–2201.
- [5] B.P. Krijthe, A. Kunst, E.J. Benjamin, et al., Projections on the number of individuals with atrial fibrillation in the European Union, from 2000 to 2060, *European Heart Journal* 34 (2013) 2746–2751.
- [6] Writing Group Members, D. Mozaffarian, E.J. Benjamin, et al., Heart Disease and Stroke Statistics – 2016 Update: a report from the American Heart Association, *Circulation* 133 (2016) e38–e360.
- [7] J.A. Heeringa, D. van der Kuip, A. Hofman, et al., Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study, *European Heart Journal* 27 (2006) 949–953.
- [8] E. Marijon, J.Y. LeHeuzey, S. Connolly, et al., Causes of death and influencing factors in patients with atrial fibrillation: a competing-risk analysis from the randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy study, *Circulation* 128 (2013) 2192–2201.
- [9] Y. Miyasaka, M.E. Barnes, K.R. Bailey, et al., Mortality trends in patients diagnosed with first atrial fibrillation: a 21-year community-based study, *Journal of the American College of Cardiology* 49 (2007) 986–992.
- [10] E.Z. Soliman, M.M. Safford, P. Muntner, et al., Atrial fibrillation and the risk of myocardial infarction, *JAMA Internal Medicine* 174 (2014) 107–114.
- [11] E.Z. Soliman, F. Lopez, W.T. O'Neal, et al., Atrial fibrillation and risk of ST-segment-elevation versus non-ST-segment-elevation myocardial infarction: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study, *Circulation* 131 (2015) 1843–1850.
- [12] J.P. Daubert, W. Zareba, D.S. Cannom, et al., Inappropriate implantable cardioverter-defibrillator shocks in MADIT II: frequency, mechanisms, predictors, and survival impact, *Journal of the American College of Cardiology* 51 (2008) 1357–1365.
- [13] C.J. Borleffs, J.B. van Rees, G.H. van Welsenes, et al., Prognostic importance of atrial fibrillation in implantable cardioverter-defibrillator patients, *Journal of the American College of Cardiology* 55 (2010) 879–885.
- [14] A.J. Moss, C. Schuger, C.A. Beck, et al., Reduction in inappropriate therapy and mortality through ICD programming, *New England Journal of Medicine* 367 (2012) 2275–2283.
- [15] E.J. Kim, X. Yin, J.D. Fontes, et al., Atrial fibrillation without comorbidities: prevalence, incidence and prognosis (from the Framingham Heart Study), *American Heart Journal* 177 (2016) 138–144.
- [16] L.Y. Chen, N. Sotoodehnia, P. Bůžková, et al., Atrial fibrillation and the risk of sudden cardiac death: the atherosclerosis risk in communities study and cardiovascular health study, *JAMA Internal Medicine* 173 (2013) 29–35.
- [17] A. Bardai, M.T. Blom, D.A. van Hoeijen, et al., Atrial fibrillation is an independent risk factor for ventricular fibrillation: a large-scale population-based case-control study, *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology* 7 (2014) 1033–1039.
- [18] P.M. Okin, C.N. Bang, K. Wachtell, et al., Relationship of sudden cardiac death to new-onset atrial fibrillation in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy, *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology* 2 (2013) 243–251.
- [19] A. Eisen, C.T. Ruff, E. Braunwald, et al., Sudden cardiac death in patients with atrial fibrillation: insights from the ENGAGE AF-TIMI 48 Trial, *Journal of the American Heart Association* 5 (2016) e003735.
- [20] H.S. Lim, S.R. Willoughby, C. Schultz, et al., Effect of atrial fibrillation on atrial thrombogenesis in humans: impact of rate and rhythm, *Journal of the American College of Cardiology* 61 (2013) 852–860.
- [21] R.A. Vermond, I.C. Van Gelder, H.J. Crijns, M. Rienstra, Does myocardial infarction beget atrial fibrillation and atrial fibrillation beget myocardial infarction? *Circulation* 131 (2015) 1824–1826.
- [22] T.M. Seccia, B. Caroccia, M.L. Muiresan, G.P. Rossi, Atrial fibrillation and arterial hypertension: a common duet with dangerous consequences where the renin angiotensin-aldosterone system plays an important role, *International Journal of Cardiology* 206 (2016) 71–76.
- [23] A. Li, A. Kaura, N. Sunderland, et al., The significance of shocks in implantable cardioverter defibrillator recipients, *Arrhythmia & Electrophysiology Review* 5 (2016) 110–116.
- [24] T.G. Neilan, R.V. Shah, S.A. Abbasi, et al., The incidence, pattern, and prognosis value of left ventricular myocardial scar by late gadolinium enhancement in patients with atrial fibrillation, *Journal of the American College of Cardiology* 62 (2013) 2205–2214.
- [25] Z. Ling, H. Tandri, Left ventricular scar in atrial fibrillation: cause or the effect?, *Journal of the American College of Cardiology* 62 (2013) 2215–2221.
- [26] D. Filgueiras-Rama, J. Jalife, Structural and functional bases of cardiac fibrillation. Differences and similarities between atria and ventricles, *JACC: Clinical Electrophysiology* 2 (2016) 1–3.
- [27] J.B. Washam, S.R. Stevens, Y. Lokhnygina, et al., Digoxin use in patients with atrial fibrillation and adverse cardiovascular outcomes: a retrospective analysis of the Rivaroxaban Once Daily Oral Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation (ROCKET AF), *Lancet* 385 (2015) 2363–2370.
- [28] D.G. Jones, S.K. Haldar, W. Hussain, et al., A randomized trial to assess catheter ablation versus rate control in the management of persistent atrial fibrillation in heart failure, *Journal of the American College of Cardiology* 61 (2013) 1894–1903.
- [29] L.Z. Shi, R. Heng, S.M. Liu, et al., Effect of catheter ablation versus antiarrhythmic drugs on atrial fibrillation: a meta-analysis of randomized controlled trials, *Experimental and Therapeutic Medicine* 10 (2015) 816–822.
- [30] L. Di Biase, P. Mohanty, S. Mohanty, et al., Ablation versus amiodarone for treatment of persistent atrial fibrillation in patients with congestive heart failure and an implanted device: results from the AATAC Multicenter Randomized Trial, *Circulation* 133 (2016) 1637–1644.

Z anglického originálu online verze článku přeložil autor.