



Katetrizační ablace fibrilace síní – lepší než farmakoterapie?

Alan Bulava

Kardiocentrum, Nemocnice České Budějovice, a. s., České Budějovice, Česká republika

Bulava A. **Katetrizační ablace fibrilace síní – lepší než farmakoterapie?** *Cor Vasa* 2010;52:9–16.

Fibrilace síní je nejčastější supraventrikulární arytmii, jejíž incidence v celé populaci podle novějších odhadů dosahuje až 5 %. Z tohoto pohledu je fibrilace síní spolu se srdečním selháním považována za jednu z „epidemií“ 21. století. Přítomnost této arytmie zdvojnásobuje mortalitu a kvůli predispozici k tvorbě trombů je zodpovědná za více než jednu třetinu kardioembolizačních epizod, což má nezanedbatelný socioekonomický dopad. Léčba fibrilace síní antiarytmiky je svízelná. V poslední dekádě se objevily nové technologie využívané při nefarmakologické léčbě této arytmie, u nichž bylo prokázáno, že jsou v udržení sinusového rytmu účinnější než konvenční léčba antiarytmiky.

Klíčová slova: Fibrilace síní – Radiofrekvenční katetrizační ablace – Úspěšnost – Farmakoterapie

Bulava A. **Is catheter ablation for atrial fibrillation superior to pharmacotherapy?** *Cor Vasa* 2010;52:9–16.

Atrial fibrillation is the most common supraventricular arrhythmia. The incidence of atrial fibrillation in overall population reaches 5% according to some recent estimates. Based on these data, atrial fibrillation together with congestive heart failure is considered to be one of the 21st century epidemics. The presence of this arrhythmia doubles overall mortality and, due to predisposition to thrombus formation, it is responsible for more than one third of embolisation episodes, with a non-negligible socioeconomic impact. Antiarrhythmic therapy for atrial fibrillation is a most challenging issue. Novel non-pharmacological technologies for arrhythmia management have emerged during the last decade with strong evidence of being superior to conventional pharmacotherapy.

Key words: Atrial fibrillation – Radiofrequency catheter ablation – Success rate – Pharmacotherapy

Adresa: doc. MUDr. Mgr. Alan Bulava, Ph.D., Kardiocentrum, Nemocnice České Budějovice, a. s., B. Němcové 585/54, 370 01 České Budějovice; I. interní klinika, FN Olomouc a Lékařská fakulta Univerzity Palackého v Olomouci, I. P. Pavlova 6, 775 20 Olomouc, e-mail: alanbulava@seznam.cz

Fibrilace síní (FS) je bezesporu nejčastější supraventrikulární arytmii. Většina starších prací uvádí její incidenci v celé populaci kolem 1 %, přičemž novější odhady hovoří až o 5–6% výskytu této arytmie.^{1–4} Z tohoto pohledu bude jistě fibrilace síní spolu se srdečním selháním považována za jednu z mnoha „epidemií“ 21. století. Přítomnost této arytmie zdvojnásobuje mortalitu a je zodpovědná za více než jednu třetinu kardioembolizačních epizod,⁵ což má nezanedbatelný socioekonomický dopad. Cílem tohoto článku je přehledně informovat o radiofrekvenčních katetrizačních ablacích (RFA) pro FS a o postavení této léčby v komplexním managementu pacientů s FS.

Historie radiofrekvenčních ablací

Podobně jako tomu bylo u jiných supraventrikulárních arytmii, také zrodu ablační léčby FS předcházela chirurgická

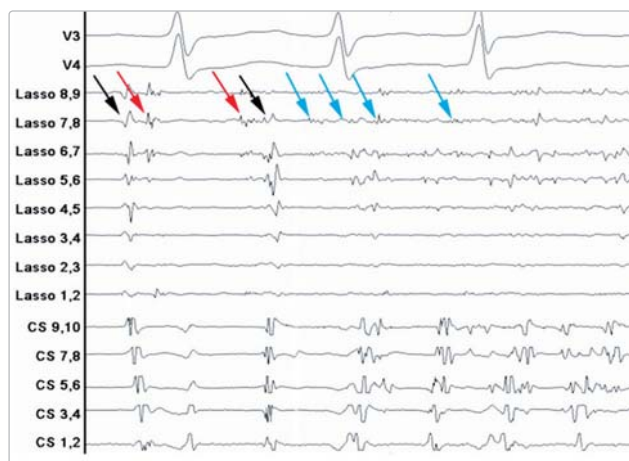
technika. V 90. letech 20. století experimentovali Cox a spol. s prováděním chirurgických lézí v síních s cílem eliminovat FS. Finální produkt jeho výzkumu, operace MAZE III (z angl. maze = *bludiště*), byl založen na modelu FS, v němž zachování arytmie vyžaduje určité množství síňové svaloviny schopné udržet kritický počet reentrantních vln.⁶ Hlavním principem této metody je provedení série transmurálních řezů v pravé i levé síni, které rozdělí síně na dostatečně malé, elektricky izolované okrsky, jež nemohou udržet fibrilaci bez ohledu na způsob jejího vzniku. Postupem času bylo zjištěno, že léze v levé síni jsou pro udržení sinusového rytmu (SR) dostatečné, přičemž izolace zadní stěny levé síně a plicních žil byla vždy součástí výkonu. Tímto přístupem byl Cox schopen dosáhnout 93% úspěšnosti udržení SR bez nutnosti užívat antiarytmika v mnohaletém sledování, přičemž transportní funkce síní zůstala u drtivé většiny

pacientů zachována.⁷ Bohužel, žádné jiné kardiochirurgické pracoviště nedokázalo tuto úspěšnost zopakovat a nezanedbatelná morbidita a operační riziko spojené se sternotomií vedly k tlaku na hledání alternativ provedení výkonu perkutánní cestou.

Pokus zopakovat úspěchy procedury MAZE katetrizační cestou na počátku 90. let 20. stol. skončil nezdarem – úspěšnost v udržení SR byla nízká, procento komplikací vysoké a procedurální a skiaskopické časy excesivní.⁸ Významným průlomem v metodologii radiofrekvenčních katetrizačních ablací pro FS byla práce Haissaguerreho a spol. z Bordeaux publikovaná v r. 1998.⁹ Autoři na souboru 45 pacientů ukázali, že 94 % fokusů spouštějících FS je lokalizováno právě v plicních žilách (viz *obrázek 1*) a že po ablaci těchto fokusů může být 62 % pacientů bez rekurence arytmie během zhruba půlročního sledování.

Současné techniky katetrizační ablace

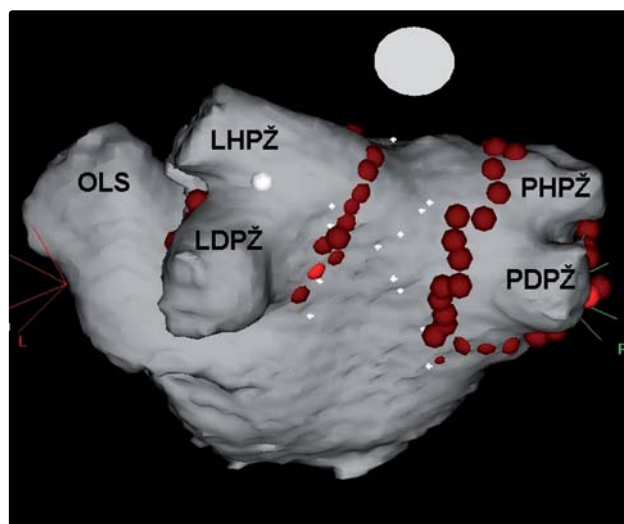
Rozvoj radiofrekvenčních katetrizačních ablací přinesl do oblasti poznání patofyziologie FS obrovský pokrok. *Fokální radiofrekvenční ablace triggerů v plicních žilách* byla brzy jako metoda opuštěna, a to především pro svá omezení a relativně nízkou úspěšnost. V prvé řadě je kriticky závislá na přítomnosti ektopie během samotného výkonu, protože jinak se nedá efektivně mapovat a zacílit. Dále nelze vyloučit možnou přítomnost jiných fokálních zdrojů, v době ablační procedury klinicky němých, které však mohou být zodpovědné za opakované paroxysmy FS v postablačním období. V neposlední řadě fokální ablace, které byly zaměřeny na ektopické ložisko v plicní žíle, byly zodpovědné za relativně vyšší procento žilních stenóz pozorovaných v tehdejší „pionýrské“ době.¹⁰



Obrázek 1 Fokální elektrická aktivace pocházející z plicní žíly spouští a udržuje v síních relativně organizovanou fibrilační aktivitu; signály Lasso 1,2–8,9 pocházejí z cirkulárního katetru Lasso umístěného v levé horní plicní žíle, v sinusovém rytmu předchází síňový potenciál (černá šipka) potenciál z plicní žíly (červená šipka), fibrilace je spuštěna depolarizací z plicní žíly (červená šipka) a teprve poté následuje potenciál síní (černá šipka), salva předčasných síňových depolarizací z fokusu v plicní žíle pokračuje (modré šipky) a udržuje arytmiu běžící (signály CS 1,2–9,10 pocházejí z koronárního sinu)

Poznání limitů fokálních RFA vedlo k rychlému rozšíření techniky *kompletní elektrické izolace všech plicních žil*. Do plicní žíly je v místě venoatriální junkce nebo těsně za ní umístěn cirkulární mapovací katetr, který nahrazá elektrickou aktivitu z plicní žíly, a kolem ústí plicní žíly je ze síňové strany vytvořena řada ablačních lézí s cílem eliminace těchto potenciálů. Léze se dříve umísťovaly do oblasti junkce plicní žíly s levou síní, nyní je zřetelná snaha zahrnout v cirkulární lézi kolem plicních žil co nejvíce antrální svaloviny síňového myokardu s cílem eliminovat eventuelní proximálnější fokusy a vyhnout se potenciálnímu riziku stenózy plicní žíly (metoda „*wide atrial circumferential ablation*“ – WACA, viz *obrázek 2*). Výhodou této procedury je jasný cíl: vytvoření bidirekčního bloku vedení, tj. elektrické izolace. Potenciální nevýhodou zůstává absence identifikace extrapulmonálních fokusů, horší identifikace místa venoatriální junkce bez pomoci dalších zobrazovacích metod (např. intrakardiální echokardiografie, 3D zobrazovací techniky s možností integrace CT obrazu levé síně nebo 3D rotační angiografie) a dále fakt, že anatomie plicních žil je značně variabilní, což činí výkon náročným a závislým na zkušenosti operátora. Výsledky těchto technik shrnuje *tabulka 1*.

Jiný přístup k radiofrekvenčním katetrizačním ablacím pro fibrilaci síní byl uplatněn americkými autory Nademanem a spol.²³ Autoři za použití 3D elektroanatomického systému (CARTO) zmapovali v obou síních ložiska tzv. komplexních frakcionovaných síňových potenciálů (CFAE). Frakcionované potenciály jsou definovány jako 1) potenciály, jež se skládají ze dvou nebo více deflexí anebo mají kontinuální deflexe odchylovající se variabilně od bazální linie, nebo 2) jako síňové potenciály s velice krátkou délkou cyklu (≤ 120 ms) ať již s přítomností vícenásobných poten-



Obrázek 2 Příklad cirkumferenční izolace plicních žil (pohled na levou síň zezadu, integrace 3D CARTO mapy s CT obrazem levé síně); ústí ipsilaterálních žil je obkrouženo jednou obkružující lézí situovanou antrálně (červené tečky), cílem je dosažení bidirekčního bloku vedení do cirkulární ablační léze a z ní LHPŽ – levá horní plicní žíla, LDPŽ – levá dolní plicní žíla, PHPŽ – pravá horní plicní žíla, PDPŽ – pravá dolní plicní žíla, OLS – ouško levé síně

Tabulka 1 Přehled klinických studií a úspěšnost levosíňových cirkumferenčních ablačních lézí kolem plicních žil

Hlavní autor	Popis studie			Úspěšnost			Komplikace			
	Rok	n	Doba sled. (měsíce)	Celk.	PaFS	PeFS	SPŽ	CMP	TMP	LST nebo jiné
Pappone ⁽¹¹⁾ (a)	2001	251	10 ± 5	75 %	85 %	68 %	0	2 (0,8 %)	0	0
Kanagaratnam ⁽¹²⁾ (b)	2001	71	29 ± 8	21 %	–	21 %	19 (36 %)	0	0	11 (15 %)
Oral ⁽¹³⁾ (a)	2003	40	6	88 %	88 %	–	0	0	0	1 (2,5 %)
Kottkamp ⁽¹⁴⁾ (a)	2004	100	12	37 %	43 %	15 %	0	0	0	4 (5 %)
Khaykin ⁽¹⁵⁾ (b)	2004	336	11 ± 5	93 %	–	–	3 (0,9 %)	2 (0,6 %)	4 (1,2 %)	0
Vasamreddy ⁽¹⁶⁾ (a)	2005	70	6 ± 3	56 %	63 %	53 %	2 (2,8 %)	1 (1,4 %)	1 (1,4 %)	0
Karch ⁽¹⁷⁾ (a)	2005	50	6	66 %	–	–	6 (12 %)	0	0	0
Ouyang ⁽¹⁸⁾ (b)	2005	40	8 ± 2	95 %	–	95 %	0	0	0	0
Oral ⁽¹⁹⁾ (a)	2006	77	12	74 %	–	74 %	0	0	0	5 (6,5 %)
Pappone ⁽²⁰⁾ (a)	2006	99	12	93 %	93 %	–	0	1 (1 %)	1 (1 %)	0
Nakagawa ⁽²¹⁾ (c)	2007	27	12	59 %	–	–	0	0	0	2 (7,4 %)†
Kanj ⁽²²⁾ (b)	2007	180	6	76 %	–	–	0	1 (0,5 %)	2 (1,1 %)	0
Celkově		1 147		70 %	77 %	54 %	2,6 %	0,6 %	0,7 %	2 %

PaFS – paroxysmální fibrilace síní, PeFS – perzistující/permanentní fibrilace síní, SPŽ – stenóza plicní žíly, CMP – tromboembolická cévní mozková příhoda, TMP – tamponáda, LST – levosíňové makroreentry tachykardie, n – počet pacientů ve studii, † – komplikace zahrnují jednu parézu nervus phrenicus a jedno krvácení z větve horní plicní žíly

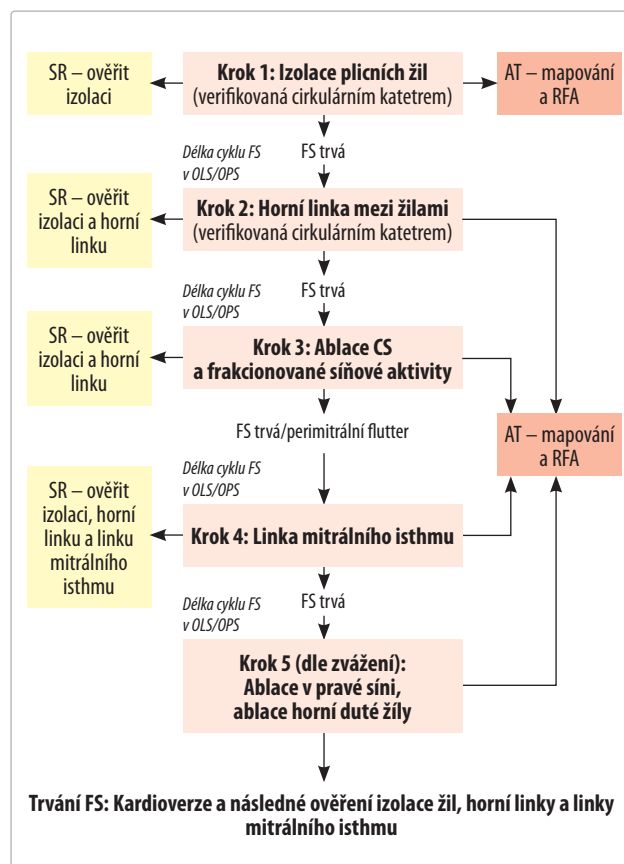
(a) – cirkumferenční levosíňová ablace

(b) – cirkumferenční izolace plicních žil

(c) – k izolaci plicních žil byl použit vysokoenergetický fokusovaný ultrazvukový balonový katetr (HIFU-BC)

ciálů, nebo bez ní. Takovéto frakcionované potenciály jsou považovány za pivotální body, kolem nichž se otáčejí reen-trantní fibrilační vlny a jejichž přítomnost je kritická k udržení arytmie. Nademanee a spol. testovali hypotézu, že identifikace a následná ablace těchto kotevních bodů by mohla zabránit rekurenci arytmie. Studie zahrnovala 121 pacientů (57 s paroxysmální a 64 s chronickou formou fibrilace síní). Komplexní frakcionované síňové potenciály byly nalezeny především na interatriálním septu, v plicních žilách, horní stěně levé síně, kolem mitrálního anulu v levé posteroseptální oblasti a v koronárním sinu. Ablace těchto míst pak vedla k 91 % úspěšnosti po 12 měsících sledování (70 % pacientů bez nutnosti podávání antiarytmik). Komplikace byly srovnatelné s ostatními přístupy: jedna moz-ková příhoda, dvě perikardiální tamponády a jeden kompletní AV blok.

U pacientů s permanentní FS byl v nedávné době publi-kován novější postup tzv. sekvenční ablační techniky.²⁴ Při výkonu jsou postupně ablačně zacíleny struktury, které jsou odpovědné za spuštění i udržení fibrilace síní, a účinek zákroku je hodnocen pomocí délky cyklu FS pozorované většinou v oušku pravé či levé síně (tedy daleko od míst ablace).²⁵ Postupně jsou cirkumferenčními lézemi izolovány všechny plicní žíly, eventuálně jsou izolovány i další hrudní žíly (horní dutá žíla, koronární sinus), provedena linie na horní stěně levé síně mezi žilami, linie mitrálního isthmu a dále jsou zacílena místa s kontinuální nebo komplexní frakcionovanou elektrickou aktivitou (viz obrázek 3). Kumulativně s nárůstem ablačních lézí je u většiny pacientů možno pozorovat nárůst délky cyklu FS až k organizaci do pravidelné síňové tachykardie nebo terminace arytmie přímo



Obrázek 3 Sekvenční ablační strategie pro permanentní fibrilaci síní (upraveno podle citace 25)

AT – síňová tachykardie, CS – koronární sinus, FS – fibrilace síní, OLS – ouško levé síně, OPS – ouško pravé síně, RFA – radiofrekvenční katetrizační ablace, SR – sinusový rytmus

do sinusového rytmu bez nutnosti zevní elektrické kardioverze. Síňové tachykardie je pak možno dále mapovat, nalézt kritická místa a aplikací radiofrekvenční energie ukončit. Je nutné zdůraznit, že tento přístup vyžaduje excesivní ablační léze, rizikovitost výkonu je vyšší a v indikaci je nutné individualizovat jednotlivá rizika vzhledem k přínosu.

Ablace FS doprovází v posledních letech neuvěřitelný technologický pokrok. Především novější možnosti integrace obrazu levé síně a plicních žil získaného z magnetické rezonance nebo spirální výpočetní tomografie s elektroanatomickou mapou z 3D navigačních systémů (CARTO, NavX) dovolují lepší a rychlejší pochopení anatomických variant a preciznější a bezpečnější zacílení ablačních lézí. Nové robotické možnosti (tzv. magnetická navigace – stereotaktický systém Niobe nebo robotický systém Hansen Medical) ve spojení s těmito technologiemi pak může radiofrekvenční ablace pro fibrilaci síní učinit méně závislými na zkušenosti operátora či elektrofyziologického centra. Konečně jsou v klinickém testování další zdroje ablační energie (laser, kryodestrukce).

Komplikace radiofrekvenčních katetrizačních ablací pro fibrilaci síní

Katetrizační ablace pro fibrilaci síní jsou výkony prováděné v levém srdci, tedy v systémovém oběhu. Jsou to výkony poměrně dlouhé a náročné jak pro operátora, tak i pro pacienta, u něhož jsou během zákroku v levé síni vytvořeny extenzivní ablační léze. Pro hodnocení poměru rizika a přínosu je proto vždy nutné znát potenciální komplikace (viz tabulku 2). Některé komplikace, např. stenóza plicní žíly, se dnes již s novými technologiemi použitými při RFA a s narůstající zkušeností pracovišť vyskytují velice vzácně (méně než 0,5 % případů). Navíc většina ze stenóz žil zůstává asymptomatická a v průběhu času mohou dokonce regredovat.²⁶

Antiarytmika v léčbě fibrilace síní

Jakákoli léčba FS měla až donedávna jasný cíl: verze FS a následné udržení normálního sinusového rytmu. Tento

postup byl založen na předpokladu, že sinusový rytmus je lepší než fibrilace síní. Domnívali jsme se tedy, že podávání antiarytmik za účelem udržení SR je lepší než pouhá kontrola tepové frekvence. Tento postup byl do značné míry zpochybněn výsledky pěti velkých randomizovaných studií: PIAF (Pharmacological Intervention in Atrial Fibrillation),²⁸ AFFIRM (Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management),²⁹ RACE (Rate Control versus Electrical Cardioversion for Atrial Fibrillation),³⁰ STAF (Strategies for Treatment of Atrial Fibrillation)³¹ a AFCHF (Atrial Fibrillation and Congestive Heart Failure).³² Všechny tyto studie (celkově přes 6 000 pacientů) shodně ukázaly, že kontrola rytmu pomocí antiarytmik není co do mortality a morbidit lepší než pouhá kontrola frekvence. Vzhledem k tomu, že příroda nás stvořila se sinusovým rytmem – a jistě věděla proč – pokusíme se v následujícím textu zamyslet nad interpretací na první pohled iracionálních výsledků těchto studií.

Jedním z klíčových momentů pro pochopení, proč v těchto studiích nebyla kontrola rytmu výhodnější než kontrola tepové frekvence (a tedy ponechání arytmiie „svému osudu“), je skutečnost, že tyto práce ve svých závěrech jednoduše zaměňují prostředek a cíl. K dosažení a udržení sinusového rytmu bylo použito antiarytmik, ale méně než dvě třetiny pacientů randomizovaných ve studii AFFIRM do větve kontroly rytmu ve skutečnosti normálního rytmu dosáhlo. Ve studii RACE byl SR udržitelný jen u necelých 40 % pacientů.³⁰ Tato i ostatní studie představují tedy spíše porovnání *dvou strategických léčebných postupů*, tedy podání antiarytmických léčiv se suboptimální účinností (a nikoli skutečného udržení SR) oproti frekvenčně kontrolované FS. Subanalýza studie AFFIRM ukázala jasně, že pacienti, u nichž se normální sinusový rytmus udržel, měli signifikantně lepší přežívání než pacienti s fibrilací síní.³³

Příčina dramatického rozvoje katetrizační léčby FS v posledních letech spočívá v nízké účinnosti antiarytmické léčby. Za neúčinnější antiarytmikum je dnes již tradičně považován amiodaron, přesto při jeho podávání např. ve studii CTAF arytmiie recidivovala u 35 % pacientů po šestnáctiměsíčním sledování. Při podání propafenonu to bylo dokonce u 63 % (!) pacientů.³⁴ Navíc asi 30 % pacientů randomizovaných v těchto studiích ke kontrole tepové frekvence mělo nakonec SR (spontánní verze), což ještě více deklasuje léčebný účinek antiarytmické léčby,²⁹ která je navíc spojena s celou řadou nežádoucích účinků. Ve studii AFFIRM byla pro nežádoucí účinky antiarytmika třídy I dle Vaughan-Williamse vysazena po jednom roce až u 28 % pacientů³⁵ a i amiodaron, lék s relativně nejbezpečnějším kardiálním profilem, musí být během dlouhodobého sledování vysazen u třetiny pacientů.³⁶ Ještě znepokojivější byla pozorování, že pacienti ve studii AFFIRM léčení antiarytmiky vykazovali vyšší výskyt úmrtí na plicní onemocnění a karcinomy ve srovnání s pacienty randomizovanými ke kontrole tepové frekvence.

K dokreslení celé problematiky mizivé účinnosti antiarytmik v dlouhodobějším sledování je také zapotřebí po-

Tabulka 2 Možné komplikace při katetrizačních ablacích fibrilace síní

Komplikace	Výskyt
Srdeční tamponáda	0,8–3 %
Tromboembolické příhody	0–7 %
Stenóza plicních žil	0,5–2 %
Paréza bráničního nervu	0,1–0,5 %
Atrioezofageální píštěl	~ 0,25 %
Periezofageální vagové poškození	1 %
Lokální vaskulární komplikace	0–13 %
Uzávěr arteria circumflexa	0,002 %
Uvznutí katetru v aparátu mitrální chlopně	0,01 %

(Upraveno podle citace 27)

drobně prostudovat metodiku hodnocení účinnosti těchto léčiv. V již citované studii AFFIRM (66% úspěšnost amiodaronu v udržení SR, 23% úspěšnost antiarytmik třídy I dle Vaughan-Williamse) *nebyla recidiva FS spontánně se vertující do sinusového rytmu považována za selhání antiarytmika!*³⁵ Neexistovalo dlouhodobější snímání rytmu a EKG bylo dle protokolu prováděno ve 4. a 12. měsíci nebo incidentálně dle klinické potřeby. V ostatních studiích byla metodika hodnocení účinnosti antiarytmik podobná a nejčastěji se zaznamenával jen čas do první recidivy fibrilace síní. Naopak současným standardem pro hodnocení recidiv fibrilace síní po RFA je opakovaný týdenní monitoring, opakované snímání EKG pomocí záznamníku v případě klinických potíží, či dokonce implantabilní monitor. Zatímco tedy metaanalýza lékových studií (3 186 pacientů ve 32 léčebných větvích) uvádí průměrnou účinnost antiarytmik, definovanou většinou jako „vymizení arytmií či symptomů během doby sledování“, 52 % (95% CI 47 %–57 %),³⁷ skutečná účinnost nebude pravděpodobně ani poloviční.

Z výše uvedených skutečností je zřejmé, že k dosažení cíle (tedy udržení SR) potřebujeme lepší prostředky, než jsou v současné době dostupná antiarytmika. Ani nově registrovaný dronedaron nevykazuje lepší účinnost v udržení SR než amiodaron (studie DIONYSOS),³⁸ pouze má méně nežádoucích účinků a dokládán je pozitivní dopad na morbiditu i mortalitu léčených pacientů (studie ATHENA).³⁹

Katetrizační ablace versus antiarytmika

V nedávné době byla publikována řada studií srovnávajících účinnost antiarytmické léčby s katetrizační ablací. První studie byla retrospektivní nerandomizovaná a srovnávala klinické výsledky u skupiny 589 pacientů podstupujících radiofrekvenční cirkumferenční ablací plicních žil a skupiny 582 pacientů léčených antiarytmiky.⁴⁰ Ukázalo se, že celková mortalita pacientů podstupivších RFA je po mediánu 900 dnů sledování výrazně nižší než u pacientů léčených antiarytmiky (redukce relativního rizika smrti o 54 %, $p < 0,001$) a neliší se od srovnatelné zdravé populace. Morbidita zvláště ve spojitosti se srdečním selháním a cerebrovaskulárními příhodami byla snížena o 55 % ($p < 0,001$) a rekurence FS byla pak snížena o 70 % ($p < 0,001$). Hlavní komplikací invazivního přístupu byla perforace s tamponádou u čtyř pacientů (0,7 %). Ve světle těchto výsledků autoři navrhli uspořádání prospektivních randomizovaných studií srovnávajících tyto léčebné postupy.

Pilotní randomizovaná studie (Randomized Trial of Radiofrequency Ablation versus Antiarrhythmic Drugs as First-Line Treatment of Symptomatic Atrial Fibrillation, RAAFT Pilot Study) byla publikována už v roce 2005.⁴¹ Celkem 33 pacientů bylo randomizováno k provedení izolace plicních žil za podpory intrakardiálního ultrazvuku a 37 pacientů k farmakoterapii. Téměř všichni pacienti měli paroxysmální fibrilaci síní. Po jednom roce sledování bylo 87 % pacientů v ablační větvi bez recidivy symptomatické arytmiie ve srovnání jen s 37 % pacientů léčených medika-

mentózně ($p < 0,001$). U dvou pacientů v ablační větvi byla zjištěna asymptomatická mírná stenóza plicní žily, jiné komplikace nebyly přítomny.

Stabile a spol. publikovali v následujícím roce multicentrickou prospektivní randomizovanou studii zkoumající přídatnou roli RF katetrizační ablace u pacientů s paroxysmální nebo perzistující FS.⁴² Celkem 137 pacientů bylo randomizováno na skupinu léčenou pouze antiarytmiky a na skupinu léčenou katetrizační ablací a antiarytmiky. Pacientům v ablační skupině byla provedena cirkumferenční ablace plicních žil (elektrická izolace plicních žil nebyla nutně cílem) doplněná ablací kavotrikuspidálního a mitrálního isthmu. Primárním cílem byl výskyt setrvalé FS dokumentovaný každodenním transtelefonickým přenosem EKG po dobu jednoho roku počínaje měsíčním odstupem od výkonu. Ve skupině léčené pouze farmakologicky byla alespoň jedna recidiva FS zaznamenána u 91 % pacientů, zatímco u pacientů podstupivších RFA byla recidiva arytmiie jen u 44 % pacientů ($p < 0,001$). U tří pacientů se vyskytly závažné komplikace: jedna mozková příhoda, jedna přechodná paréza bráničního nervu a jedna tamponáda. Poněkud menší úspěšnost invazivní léčebné strategie než v předchozí studii Wazniho a spol.⁴¹ může být vysvětlena přísnějším sledováním pacientů po výkonu a větším počtem pacientů s perzistující fibrilací síní.

Pappone a spol. publikovali největší soubor pacientů s paroxysmální fibrilací síní.²⁰ Do skupiny léčené maximálními tolerovatelnými dávkami antiarytmik ($n = 99$) a do skupiny léčené cirkumferenční ablací plicních žil ($n = 99$) bylo randomizováno 198 pacientů. Po dvanáctiměsíčním sledování bylo 94 % pacientů v ablační větvi bez arytmiických epizod, zatímco ve větvi léčené antiarytmiky bylo těchto pacientů jen 35 % ($p < 0,001$). Podle analýzy „intention-to-treat“ měli pacienti v RFA skupině signifikantně menší fibrilační zátěž (14 % recidiv FS) ve srovnání s léčbou antiarytmiky (78 % recidiv FS). Do skupiny léčené ablací však v průběhu studie přešlo 42 z 99 pacientů (42 %) léčených antiarytmiky a 86 % z nich pak mělo po zákroku stabilní sinusový rytmus. Komplikací ablačního přístupu byla jedna transitorní mozková příhoda a jedna perikardiální efuze bez nutnosti provedení perikardiocentézy. Na druhé straně nepříznivé účinky antiarytmické léčby s nutností ukončit podávání antiarytmik byly pozorovány u 23 % pacientů.

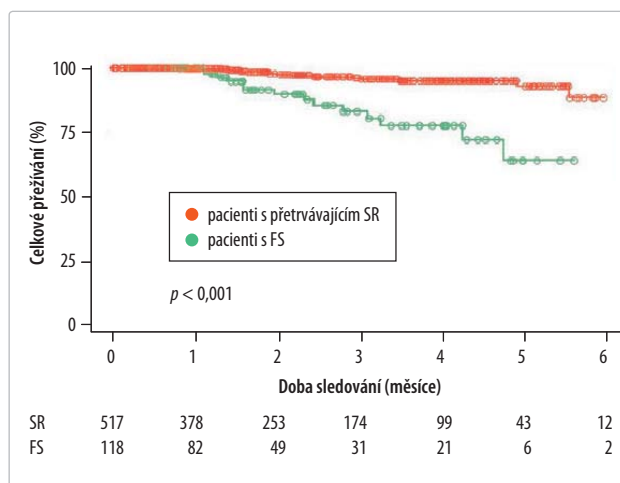
Zatímco předchozí práce se zaměřovaly především na pacienty s paroxysmální fibrilací síní, Oral a spol. publikovali výsledky radiofrekvenční ablace u pacientů s chronickou fibrilací síní.¹⁹ Celkem 146 pacientů bylo randomizováno k léčbě amiodaronem doplněné maximálně dvěma elektrickými kardioverzemi v případě recidivy fibrilace síní (kontrolní skupina) a léčbě cirkumferenční ablací plicních žil (ablační skupina). Pacienti byli požádáni o selfmonitoraci alespoň pět dnů v týdnu a EKG křivky byly hodnoceny zaslepeně. Asi třetina pacientů v ablační skupině si vyžádala opakování zákroku pro rekurenci fibrilace nebo flutteru síní. Naopak 77 % pacientů v kontrolní skupině se nakonec rozhodlo podstoupit radiofrekvenční

ablaci (cross-over). Po dvanáctiměsíčním sledování mělo sinusový rytmus bez antiarytmické léčby nakonec 74 % pacientů v ablační skupině a 58 % pacientů v kontrolní skupině ($p = 0,05$; analýza „intention-to-treat“). Podle skutečně aplikovaného léčebného postupu pak bylo 74 % pacientů v ablační skupině a jen 4 % pacientů v kontrolní skupině bez recidivy arytmie ($p < 0,001$).

V roce 2006 byla ve formě abstraktu prezentována jiná multicentrická prospektivní práce, která porovnávala katetrizační ablací ($n = 53$) a antiarytmickou léčbu ($n = 59$) u pacientů s paroxysmální fibrilací síní.⁴³ Katetrizační léčba zahrnovala elektrickou izolaci plicních žil doplněnou podle potřeby o lineární léze (horní linka, linka mitrálního isthmusu). Po dvanáctiměsíčním sledování bylo 75 % pacientů v ablační skupině a jen 6 % v medikamentózně léčené skupině bez recidivy arytmie ($p < 0,001$). Komplikací RFA byla jedna tamponáda a jedna stenóza plicní žíly.

Randomizovaná multicentrická studie A4 ve shodě s předchozími pracemi ukázala, že RFA paroxysmální fibrilace síní má signifikantně vyšší úspěšnost než podávání antiarytmik.⁴⁴ Primárním cílem byla absence rekurence FS mezi 3. a 12. měsícem po radiofrekvenční ablací. Během tzv. blanking periody (zde první tři měsíce po zákroku) se eventuální recidivy FS nezapočítávaly a byla povolena až dvě opakování ablačního zákroku. Po jednom roce sledování bylo bez rekurence arytmie, definované jako FS trvající alespoň tři minuty, 46 z 52 pacientů (89 %) v ablační skupině a jen 13 z 55 pacientů (23 %) ve skupině léčené antiarytmiky. Ve skupině léčené RFA byla po 12 měsících dokumentována signifikantně vyšší kvalita života, tolerance fyzické zátěže a nižší skóre symptomů než ve skupině léčené konzervativně. RFA však musela být opakována u 23 z 52 pacientů (44 %). Komplikací RFA byly dvě tamponády, dva větší hematomy v tříslech a jedna stenóza plicní žíly. Pacient se stenózou plicní žíly prodělal následně dilataci plicní žíly s implantací stentu a další průběh byl bez komplikací. Ve skupině léčené antiarytmiky byla pozorována jednou hyperfunkce štítné žlázy a dvě úmrtí (jedno nekardiální, další na akutní infarkt myokardu).

Dosud publikované práce zahrnovaly především mladší symptomatické pacienty bez dalších rizikových faktorů. Kritici intervenční léčby FS tedy do jisté míry oprávněně namítali, že populace pacientů v těchto studiích neodráží typický profil pacientů zahrnutých do studie AFFIRM, RACE a dalších a že pro tyto vážnější pacienty stále platí ekvita „rate control = rhythm control“. I tento poslední mýtus byl vyvrácen prací Nademaneeho a spol.⁴⁵ Autoři provedli komplexní RFA frakcionovaných potenciálů v levé síni u 674 vysoce rizikových pacientů s fibrilací síní. Pacienti museli být starší než 65 let nebo mít alespoň jeden z následujících rizikových faktorů: hypertenzi, diabetes, předchozí CMP nebo TIA, srdeční selhání a ejekční frakce levé komory srdeční < 40 %. Po téměř 28měsíčním průměrném sledování mělo stabilní SR 81 % pacientů. Hlavní determinantou přežití pacientů v tomto souboru bylo právě udržení SR (viz obrázek 4).

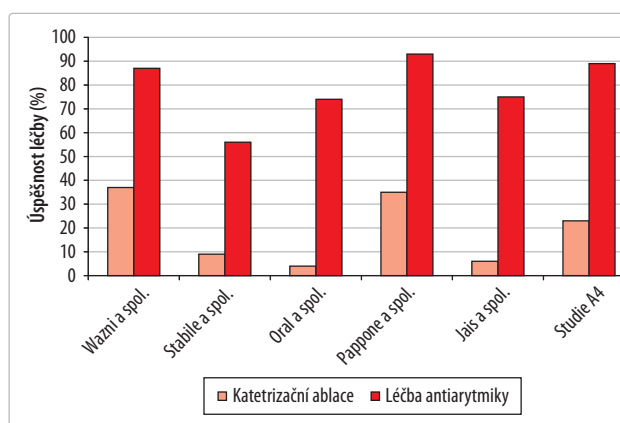


Obrázek 4 Srovnání přežití u pacientů s úspěšnou radiofrekvenční ablací (udržujících SR během doby sledování) s přežitím pacientů, u nichž dlouhodobě SR po ablací restaurován nebyl (upraveno podle citace 45)

Pokud bychom tedy sumárně analyzovali výsledky všech šesti randomizovaných prací (viz obrázek 5), pak během dvanáctiměsíčního sledování mělo sinusový rytmus bez recidivy arytmie 301 z 381 pacientů podstupujících radiofrekvenční katetrizační ablací (tj. 79 %). Naopak bez recidivy arytmie zůstalo jen 74 z 386 pacientů léčených antiarytmiky (tj. 19 %). To potvrzuje naše původní přesvědčení (viz výše), že reálná účinnost antiarytmik, pokud aplikujeme rigorózní metody sledování tak jako u RFA, nedosahuje ani 25 %.

Ekonomické hledisko

Analýza dat RAAFT Pilot Study ukázala, že cena RFA fibrilace síní je v podmínkách USA porovnatelná s léčbou antiarytmiky po dvou letech, přičemž do analytického modelu byla zahrnuta data o recidivách FS, rehospitalizacích, použití antiarytmik a nutnosti přechodu do jiné léčebné skupiny (cross-over).⁴⁶ V ČR stojí konzervativní léčba jednoho průměrného pacienta asi 50 000 Kč ročně.⁴⁷ Při



Obrázek 5 Výsledky šesti prospektivních randomizovaných studií porovnávajících radiofrekvenční katetrizační ablací a léčbu antiarytmiky

Tabulka 3 **Příklady některých studií probíhajících v současné době**

Název studie	n	Místo studie	Uspořádání a cíl	Zdroj
RAAFT	400	USA, Kanada	Pacienti randomizovaní do větve léčené RFA a antiarytmiky. Čas do první rekurence symptomatické epizody FS.	http://www.clinicaltrials.gov NCT00392054
CACAF-2	130	Evropa	Účinnost RFA ve srovnání s nejlepší farmakoterapií u pacientů s perzistující FS, u nichž selhalo jedno předchozí antiarytmikum. Ekonomická analýza prospěšnosti RFA.	Europace 2007;9:182–185; doi:10.1093/europace/eum004
CABANA	3 000	USA	Cílem je prokázat, že RFA FS v levé síni vykazuje lepší výsledky v celkové mortalitě a morbiditě (kompozitní cíl) než kontrola rytmu nebo kontrola frekvence.	http://www.clinicaltrials.gov NCT00911508

současné ceně katetrizační ablace se tak náklady na jednoho pacienta začínají v našich podmínkách vracet přibližně po čtyřech letech.

Čas k přepsání guidelines?

Zatímco dříve byli pacienti indikováni k radiofrekvenční ablaci teprve po selhání alespoň dvou antiarytmik a katetrizační léčba byla považována za experimentální metodu, poznání patofyziologie fibrilace síní a rozvoj ablačních technik a technologií současně s narůstajícími klinickými důkazy a zkušenostmi center poskytujících tuto léčbu dovolují indikaci dřívejší. Podle současných doporučených postupů⁴⁸ jsou k této léčbě indikováni symptomatictí pacienti, u nichž selhalo alespoň jedno antiarytmikum, přičemž optimální výběr antiarytmika se řídí přítomností (resp. absencí) dalšího kardiálního onemocnění. Výsledky výše uvedených randomizovaných studií však dávají tušit, že brzy bude muset dojít (přes mnohé skeptické hlasy) k přepsání doporučených postupů a pro mladší symptomatické pacienty se stane RFA při zvážení rizik metodou první volby, nebo alespoň alternativou k užívání antiarytmik. Potvrzením entuziasmu pro ablační léčbu FS budou výsledky dalších, v této chvíli probíhajících studií (viz *tabulku 3*).

Na druhé straně je však nutné dodat, že vynikající výsledky RFA pro fibrilaci síní ve srovnání s antiarytmickou léčbou byly získány v centrech s obrovskou erudicí, a tak i léčba FS katetrizační ablací by měla být rezervována pro centra, která mají možnost provádět ročně dostatek výkonů (nikoli jen několik desítek). Nárůst počtu RFA pro fibrilaci síní bude zásadní, protože jen tak bude moci být udržována erudice operujících lékařů. Chceme-li zásadně změnit epidemiologickou, zdravotní a socioekonomickou charakteristiku populace našich padesátníků či šedesátníků trpících FS, bude zapotřebí, aby se tyto výkony prováděly v daleko větší míře a s akceptovatelnou čekací dobou. O prospěchu léčby bude nutné v nejbližší době přesvědčit nejen kardiology, ale i plátce zdravotní péče.

Literatura

- Go AS, Hylek EM, Phillips KA, 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. JAMA 2001;285:2370–2375.

- Furberg CD, Psaty BM, Manolio TA, et al. Prevalence of atrial fibrillation in elderly subjects (the Cardiovascular Health Study). Am J Cardiol 1994;74: 236–241.
- Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. Stroke 1991;22:983–988.
- Phillips SJ, Whisnant JP, O'Fallon WM, et al. Prevalence of cardiovascular disease and diabetes mellitus in residents of Rochester, Minnesota. Mayo Clin Proc 1990;65:344–359.
- Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation: a major contributor to stroke in the elderly. The Framingham Study. Arch Intern Med 1987;147: 1561–1564.
- Moe GK, Abildskov JA. Atrial fibrillation as a self-sustaining arrhythmia independent of focal discharge. Am Heart J 1959;58:59–70.
- Cox JL, Schuessler RB, Lapps DG, et al. An 8 1/2-year clinical experience with surgery for atrial fibrillation. Ann Surg 1996;224:267–273.
- Schwartz JF, Pellersels G, Silvers J. A catheter-based curative approach to atrial fibrillation in humans. Circulation 1993;90:335 (abstract).
- Haissaguerre M, Jais P, Shah DC, et al. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. N Engl J Med 1998;339:659–666.
- Saad EB, Rossillo A, Saad CP, et al. Pulmonary vein stenosis after radiofrequency ablation of atrial fibrillation: functional characterization, evolution, and influence of the ablation strategy. Circulation 2003;108:3102–3107.
- Pappone C, Oreto G, Rosanio S, et al. Atrial electroanatomic remodeling after circumferential radiofrequency pulmonary vein ablation: efficacy of an anatomic approach in a large cohort of patients with atrial fibrillation. Circulation 2001;104:2539–2544.
- Kanagaratnam L, Tomassoni G, Schweikert R, et al. Empirical pulmonary vein isolation in patients with chronic atrial fibrillation using a three-dimensional nonfluoroscopic mapping system: long-term follow-up. Pacing Clin Electrophysiol 2001;24:1774–1779.
- Oral H, Scharf C, Chugh A, et al. Catheter ablation for paroxysmal atrial fibrillation: segmental pulmonary vein ostial ablation versus left atrial ablation. Circulation 2003;108:2355–2360.
- Kottkamp H, Tanner H, Kobza R, et al. Time courses and quantitative analysis of atrial fibrillation episode number and duration after circular plus linear left atrial lesions: trigger elimination or substrate modification: early or delayed cure? J Am Coll Cardiol 2004;44:869–877.
- Khaykin Y, Marrouche NF, Saliba W, et al. Pulmonary vein antrum isolation for treatment of atrial fibrillation in patients with valvular heart disease or prior open heart surgery. Heart Rhythm 2004;1:33–39.
- Vasamreddy CR, Dalal D, Eldadah Z, et al. Safety and efficacy of circumferential pulmonary vein catheter ablation of atrial fibrillation. Heart Rhythm 2005;2:42–48.
- Karch MR, Zrenner B, Deisenhofer I, et al. Freedom from atrial tachyarrhythmias after catheter ablation of atrial fibrillation: a randomized comparison between 2 current ablation strategies. Circulation 2005;111:2875–2880.
- Ouyang F, Ernst S, Chun J, et al. Electrophysiological findings during ablation of persistent atrial fibrillation with electroanatomic mapping and double Lasso catheter technique. Circulation 2005;112:3038–3048.
- Oral H, Pappone C, Chugh A, et al. Circumferential pulmonary-vein ablation for chronic atrial fibrillation. N Engl J Med 2006;354:934–941.
- Pappone C, Augello G, Sala S, et al. A randomized trial of circumferential pulmonary vein ablation versus antiarrhythmic drug therapy in paroxysmal atrial fibrillation: the APAF Study. J Am Coll Cardiol 2006;48:2340–2347.

21. Nakagawa H, Antz M, Wong T, et al. Initial experience using a forward directed, high-intensity focused ultrasound balloon catheter for pulmonary vein antrum isolation in patients with atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2007;18:136–144.
22. Kanj MH, Wazni O, Fahmy T, et al. Pulmonary vein antral isolation using an open irrigation ablation catheter for the treatment of atrial fibrillation: a randomized pilot study. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:1634–1641.
23. Nademanee K, McKenzie J, Kosar E, et al. A new approach for catheter ablation of atrial fibrillation: mapping of the electrophysiologic substrate. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:2044–2053.
24. Haissaguerre M, Sanders P, Hocini M, et al. Catheter ablation of long-lasting persistent atrial fibrillation: critical structures for termination. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2005;16:1125–1137.
25. O'Neill MD, Jais P, Takahashi Y, et al. The stepwise ablation approach for chronic atrial fibrillation – evidence for a cumulative effect. *J Interv Card Electrophysiol* 2006;16:153–167.
26. Dill T, Neumann T, Ekin O, et al. Pulmonary vein diameter reduction after radiofrequency catheter ablation for paroxysmal atrial fibrillation evaluated by contrast-enhanced three-dimensional magnetic resonance imaging. *Circulation* 2003;107:845–850.
27. Cappato R, Calkins H, Chen SA, et al. Worldwide survey on the methods, efficacy, and safety of catheter ablation for human atrial fibrillation. *Circulation* 2005;111:1100–1105.
28. Hohnloser SH, Kuck KH, Lillenthal J. Rhythm or rate control in atrial fibrillation – Pharmacological Intervention in Atrial Fibrillation (PIAF): a randomized trial. *Lancet* 2000;356:1789–1794.
29. Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP, et al. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002;347:1825–1833.
30. Van Gelder IC, Hagens VE, Bosker HA, et al. A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002;347:1834–1840.
31. Carlsson J, Miketic S, Windeler J, et al. Randomized trial of rate-control versus rhythm-control in persistent atrial fibrillation: the Strategies of Treatment of Atrial Fibrillation (STAF) study. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1690–1696.
32. Roy D, Talajic M, Nattel S, et al. Rhythm control versus rate control for atrial fibrillation and heart failure. *N Engl J Med* 2008;358:2667–2677.
33. Corley SD, Epstein AE, DiMarco JP, et al. Relationships between sinus rhythm, treatment, and survival in the Atrial Fibrillation Follow-Up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Study. *Circulation* 2004;109:1509–1513.
34. Roy D, Talajic M, Dorian P, et al. Amiodarone to prevent recurrence of atrial fibrillation. Canadian Trial of Atrial Fibrillation Investigators. *N Engl J Med* 2000;342:913–920.
35. AFFIRM First Antiarrhythmic Drug Substudy Investigators. Maintenance of sinus rhythm in patients with atrial fibrillation: an AFFIRM substudy of the first antiarrhythmic drug. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:20–29.
36. Chun SH, Sager PT, Stevenson WG, et al. Long-term efficacy of amiodarone for the maintenance of normal sinus rhythm in patients with refractory atrial fibrillation or flutter. *Am J Cardiol* 1995;76:47–50.
37. Calkins H, Reynolds MR, Spector P, et al. Treatment of atrial fibrillation with antiarrhythmic drugs or radiofrequency ablation: two systematic literature reviews and meta-analyses. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2009;2:349–361.
38. Piccini JP, Hasselblad V, Peterson ED, et al. Comparative efficacy of dronedarone and amiodarone for the maintenance of sinus rhythm in patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:1089–1095.
39. Hohnloser SH, Crijns HJ, van Eickels M, et al. Effect of dronedarone on cardiovascular events in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;360:668–678.
40. Pappone C, Rosanio S, Augello G, et al. Mortality, morbidity, and quality of life after circumferential pulmonary vein ablation for atrial fibrillation: outcomes from a controlled nonrandomized long-term study. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:185–197.
41. Wazni OM, Marrouche NF, Martin DO, et al. Radiofrequency ablation vs antiarrhythmic drugs as first-line treatment of symptomatic atrial fibrillation: a randomized trial. *JAMA* 2005;293:2634–2640.
42. Stabile G, Bertaglia E, Senatore G, et al. Catheter ablation treatment in patients with drug-refractory atrial fibrillation: a prospective, multi-centre, randomized, controlled study (Catheter Ablation For The Cure Of Atrial Fibrillation Study). *Eur Heart J* 2006;27:216–221.
43. Jais P, Cauchemez B, Macle L. Atrial fibrillation ablation vs antiarrhythmic drugs: a multicenter randomized trial. *Heart Rhythm* 2006;3:1126 (Abstract).
44. Jais P, Cauchemez B, Macle L, et al. Catheter ablation versus antiarrhythmic drugs for atrial fibrillation: the A4 study. *Circulation* 2008;118:2498–2505.
45. Nademanee K, Schwab MC, Kosar EM, et al. Clinical outcomes of catheter substrate ablation for high-risk patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:843–849.
46. Khaykin Y, Wang X, Natale A, et al. Cost comparison of ablation versus antiarrhythmic drugs as first-line therapy for atrial fibrillation: an economic evaluation of the RAAFT pilot study. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2009;20:7–12.
47. Bulková V, Fiala M, Chovančík J, et al. Analýza nákladů na léčbu u pacientů s fibrilací síní v České republice. *Cor Vasa* 2008;50:23–27.
48. Fuster V, Ryden LE, Cannom DS, et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: full text: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation) developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Europace* 2006;8:651–745.

*Došlo do redakce 8. 12. 2009
Přijato 3. 1. 2010*