



Doporučené postupy vycházejí ze soudobých poznatků lékařské vědy a považují se za postupy lege artis. Jde však o doporučení, nikoli předpisy, proto je nutný individuální přístup ke každému nemocnému. Ošetřující lékař může použít jiný postup, musí však v dokumentaci řádně zdůvodnit, proč se od doporučeného postupu odchýlil.

Fibrilace síní

Doporučený diagnostický a léčebný postup České kardiologické společnosti vypracovaný Pracovní skupinou arytmií a trvalé kardiostimulace

Autorský kolektiv: Robert Čihák¹, Petr Heinc², Luděk Haman³, Martin Fiala⁴, Petr Neužil⁵, Ondřej Toman⁶

¹ Klinika kardiologie, IKEM, Praha; ² I. interní klinika FN, Olomouc; ³ I. interní klinika FN, Hradec Králové; ⁴ Nemocnice Podlesí, Třinec;

⁵ Kardiocentrum, Nemocnice Na Homolce, Praha; ⁶ Interní kardiologická klinika LF MU a FN, Brno

Adresa: MUDr. Robert Čihák, CSc., Klinika kardiologie, IKEM, Vídeňská 1958/9, 140 21 Praha 4, e-mail: robert.cihak@ikem.cz

1 Úvod

Fibrilace síní (FS) je nejčastější setrvalou poruchou srdečního rytmu. Je diagnostikována u 1–2 % populace a výskyt stále roste. Provází ji zvýšená morbidita a mortalita, například riziko cévní mozkové příhody (CMP) je pětinasobné. To je důvodem stálého hledání optimální léčby pacientů s FS.

Doporučené postupy u pacientů s fibrilací síní byly publikovány v letech 2001 a 2006¹. Šlo o společná guidelines Evropské kardiologické společnosti (European Society of Cardiology, ECS) a amerických kardiologických asociací (AHA, ACC). Od té doby bylo prezentováno mnoho důležitých studií a vyvstala potřeba inovace. V srpnu 2010 byla zveřejněna kompletně přepracovaná nová evropská guidelines, vypracovaná jen Evropskou kardiologickou společností.² Pro americký kontinent bylo na přelomu roku 2010–2011 zahájeno vydávání zatím jen velmi mírných aktualizací guidelines z roku 2006.^{3,4} Další aktualizace budou patrně následovat podle průběhu schvalování nových léčebných postupů.

V České republice byla doporučení pro léčbu pacientů s fibrilací síní oponována na podzim 2003.⁵ Vzhledem k výraznému rozvoji léčebných metod nyní předkládáme novou verzi. Ta vychází zejména z evropských guidelines, ale přihlíží i k americkým aktualizacím a dalším zdrojům a studiím, které byly od prezentace evropských guidelines zveřejněny. Protože vývoj poznatků o fibrilaci síní je velmi dynamický, zejména v oblasti prevence tromboembolických

příhod, lze předpokládat nutnost častějších inovací, patrně také formou doplňků.

2 Definice, klasifikace, etiologie

2.1 Definice fibrilace síní

Jde o supraventrikulární arytmií charakterizovanou rychlou nekoordinovanou akcí síní. Na elektrokardiografickém záznamu nejsou patrné jasné vlny P, někdy lze rozpoznat vlnění izoelektrické linie či rychlé fibrilační vlnky o frekvenci > 300/min, a to zejména ve svodu V₁. Vlnky se mohou místy do určité míry zpravidelnit a zvětšit (tzv. hrubovlnná FS, zaměňovaná někdy za flutter síní či síníové tachykardie nebo nesprávně popisovaná jako fibrilo-flutter síní). Frekvence práce komor je závislá na převodních vlastnostech AV uzlu, přítomnosti akcesorních drah, tonu sympatiku a vagu a velmi podstatně také na vlivu medikace. U neléčeného nemocného je zcela nepravidelný interval R-R („absolutní“ arytmií) a frekvence komor 100–160/min. Někdy je akce komor relativně vyrovnaná a kolísá v malém rozmezí, jindy je zcela nevyrovnaná. Při vyšším převodu na komory mohou být některé nebo všechny komplexy QRS aberované. Pravidelná akce komor je typická pro atrioventrikulární blokádu a náhradní junkční či komorový rytmus, aktivní náhradní rytmus a přechod fibrilace síní v jinou arytmií. Fibrilaci síní může maskovat také pravidelný stimulovaný rytmus. Jako fibrilace síní se označují epizody trvající ≥ 30 sekund,

za určitých okolností mohou mít význam i arytmie kratší, naopak klinický význam mívají většinou až delší epizody.^{2,6}

Pro stanovení diagnózy fibrilace síní jsou tedy důležitá následující kritéria:

- › nepravidelná akce komor s nepravidelnými intervaly R-R,
- › absence jednoznačných a pravidelných vln P, fibrilační vlnky jsou nejlépe hodnotitelné ve svodu V₁,
- › frekvence fibrilačních vln > 300/min (< 200 ms),
- › arytmie trvá minimálně 30 sekund.

2.2 Jiné arytmie, které se vyskytují s fibrilací síní

Fibrilace síní se může vyskytovat samostatně, nebo může být spojena s jinými supraventrikulárními arytmiemi. Častý je společný výskyt s flutterem síní, kdy se obě arytmie u téhož nemocného mohou střídát či přecházet jedna v druhou. Při léčbě antiarytmiky skupiny IC či III se síně mohou stabilizovat jen do určité míry a místo fibrilace síní dochází k atakám flutteru („flutter IC či III“). Typický flutter síní má definovaný reentry okruh kolem anulu trikuspidální chlopně. Šíří se nejčastěji proti směru hodinových ručiček (counterclockwise flutter), je charakteristický aktivitou síní připomínající v EKG zuby pily ve svodech II, III, aVF. Při opačném směru šíření (clockwise flutter) jsou vlny P ve svodech II, III, aVF pozitivní. Frekvence síní u neléčeného flutteru bývá obvykle 240–300/min, převod pak obvykle 2 : 1 nebo obecně n : 1. K ožřejnění síníové aktivity u arytmií s rychlou odpovědí komor lze využít farmaka či manévry zpomalující vedení v atrioventrikulárním (AV) uzlu (masáž karotického sinu, Valsalvův manévr, i.v. adenosin). Vzácně může při tzv. deblokaci flutteru dojít k převodu 1 : 1. Při reentry okruhu mimo trikuspidální anulus (např. kolem mitrálního anulu, jizvy nebo fibrotického ložiska v síních) hovoříme o atypickém flutteru. Fibrilace síní může být spojena i se síníovými tachykardiemi, s AV nodální a AV reentry tachykardií: tyto tachykardie ji dokonce mohou spouštět. Velmi často lze u pacientů s paroxysmální fibrilací síní při EKG monitoraci zachytit četné supraventrikulární extrasystoly nebo jejich salvy, které fibrilace síní spouštějí.

2.3 Klasifikace fibrilací síní

Fibrilace síní můžeme klasifikovat podle řady hledisek. Jako izolovaná („lone“) fibrilace síní je označována arytmie bez přítomného kardiovaskulárního onemocnění. Pojem idiopatická fibrilace síní vyjadřuje spíše skutečnost, že jsme nenalezli jasnou vyvolávající příčinu či známé onemocnění. V literatuře se lze často setkat s pojmem „nechlopenní“ („nonvalvular“) fibrilace síní, která popisuje arytmiie bez přítomnosti závažné chlopenní vady či náhrady a má význam v posuzování rizika tromboembolie. Jako sekundární fibrilace síní popisujeme příhody vzniklé při infarktu myokardu, po kardiochirurgických operacích, při perikarditidě či myokarditidě, plicní embolii, tyreopatii, pneumonii a dalších onemocněních. V současnosti se nejčastěji doporučuje dělení na fibrilace síní jako první dokumentovanou ataku, paroxysmální, perzistující, dlouhodobě perzistující a permanentní fibrilace síní (tabulka 1).

Tab. 1 Typy fibrilace síní

Typ fibrilace síní	
Poprvé diagnostikovaná	Prvně diagnostikovaná, nezávisle na trvání
Paroxysmální	Epizody končí spontánně, obvykle do 48 hodin
Perzistující	Epizody delší než 7 dní či vyžadující kardioverzi
Perzistující dlouhodobě	Trvání déle než 1 rok, ale stále plánována obnova sinusového rytmu (např. ablací)
Permanentní	Dlouhodobé trvání FS, akceptovaná lékařem i pacientem jako setrvalá

Poprvé zjištěná epizoda fibrilace síní u daného pacienta může být symptomatická i asymptomatická, spontánně končí i přetrvávající. Může jít o jedinou epizodu, nebo může v budoucnu recidivovat. Jako recidivující fibrilace síní se označuje případ, kdy má pacient dokumentovány alespoň dvě ataky. *Paroxysmální fibrilace síní* je pojmenování pro recidivy FS, které končí spontánně. Označujeme tak epizody trvající alespoň 30 sekund, i když za určitých okolností mají význam i epizody kratší. Pokud fibrilace přetrvává déle než sedm dní, hovoříme o *perzistující fibrilaci síní*. Epizody obvykle končí až po provedené kardioverzi, ať už medikamentózní, nebo po elektrokardioverzi. U jednoho pacienta se mohou současně vyskytovat kratší paroxysmy fibrilace síní i epizody perzistující formy. *Dlouhodobě perzistující fibrilace síní* trvá déle než rok, ale stále zvažujeme kontrolu rytmu. *Permanentní fibrilace síní* většinou přetrvává nebo časné recidivuje i po kardioverzích a přijali jsme ji již jako trvalý srdeční rytmus pacienta.²

Při posuzování FS u individuálního nemocného však musíme přihlídnout k řadě jiných faktorů, jako je symptomatologie, hemodynamický vliv, trvání fibrilace či frekvence atak, věk pacienta, přítomnost a závažnost kardiálního onemocnění a dalších přidružených chorob.

Fibrilace síní obvykle začíná jako paroxysmální, v průběhu let u většiny pacientů progreduje do setrvalějších forem. K této progresi nedochází pouze u minimálního počtu pacientů (2–3 %).⁷ Nezávislými prediktory progresu fibrilace síní jsou srdeční selhání, věk nad 75 let, předchozí CMP nebo transitorní ischemická ataka (TIA), chronická obstrukční plicní nemoc a hypertenze (tzv. skóre HATCH⁸). U nově zjištěné fibrilace síní je riziko rekurence v prvním roce 10 %, v dalších letech 5 %. Asymptomatické záchvaty fibrilace síní jsou četné i u symptomatických pacientů.

2.4 Příčiny a rizikové faktory vzniku fibrilace síní

Výskyt přibývá s věkem, patrně v důsledku fibrotizace myokardu a ztráty myocytů (tabulka 2). Z kardiovaskulárních onemocnění je nejčastějším rizikovým faktorem *hypertenze*. Jak s věkem, tak i s přítomností hypertenze také stoupá riziko tromboembolických komplikací. Další příčinou FS může být *srdeční selhání*. *Chlopenní vady* lze zjistit až u 30 % pacientů s fibrilací síní. Častěji se s ní setkáme u *kardiomyopatií*, ať již jde o primární onemocnění s porušenými elektrofyziologickými vlastnostmi při různých

Tab. 2 Remodelační změny v síních, spojené se vznikem a udržováním fibrilace síní

Remodelace síní

- Dilatace

Extracelulární změny

- Fibróza
- Zánětlivé změny
- Depozita amyloidu

Poruchy myocytů

- Apoptóza
- Nekróza
- Hypertrofie
- Dediferenciace
- Poruchy mezibuněčného spojení (gap junction)
- Nitrobuněčné změny

Mikrovaskulární změny

Remodelace endokardu (endomyokardiální fibróza)

mutacích elektrických kanálů, nebo o různé myopatie. U 10–15 % nemocných lze zjistit defekt síňového septa, který je také spojen s rizikem CMP. *Ischemická choroba srdeční* s postižením koronárních tepen je přítomna u 20 % pacientů s fibrilací síní. Z endokrinních chorob je nejčastější *porucha funkce štítné žlázy*, ať už ve formě manifestní, nebo subklinické. Četnost výskytu dysfunkce štítné žlázy zvyšuje antiarytmická medikace amiodaronem. Až 25 % pacientů s fibrilací síní je *obézních* – s tím je částečně spojen i výskyt *diabetes mellitus*, který představuje riziko pro vznik fibrilace síní i tromboembolismu. Z dalších rizikových faktorů je důležitá *chronická obstrukční plicní nemoc*, *spánková apnoe* a *chronické onemocnění ledvin*.^{9,10}

Existuje také *genetická predispozice* k fibrilaci síní. Vyskytuje se častěji u syndromu dlouhého i krátkého intervalu QT, syndromu Brugadaových, hypertrofické kardiomyopatie a dalších chorob s familiárním výskytem. Kromě toho existuje familiární výskyt i samotné izolované fibrilace síní – byly popsány rodiny s vyšším výskytem této arytmie.

2.5 Patofyziologie a mechanismus vzniku

2.5.1 Anatomický substrát

Fibrilace síní vzniká na podkladě strukturálně změněných, ale i poměrně zdravých srdečních síní. Strukturální změny síní jsou geometrické (dilatace) a anatomicko-histologické (vazivová přestavba, ukládání amyloidu apod.).^{11–14} Dominantním srdečním oddílem pro vznik fibrilace je levá síň, účast pravé síně je méně významná. Strukturální změny síní vznikají v důsledku primárních kardiovaskulárních onemocnění a stavů a současně jsou navozovány a zhoršovány vlastní fibrilací. Tato tzv. *arytmií indukovaná remodelace* se děje časně na elektrické úrovni a později i na strukturální a mechanické úrovni.^{15,16} Fibrilace síní tak uzavírá bludný kruh, ve kterém sama sebe dále zhoršuje. Čím déle trvá, tím více jsou strukturální změny zpravidla vyjádřeny. Všeobecně platí, že změny jsou výraznější u paroxysmální formy než u perzistentní, existují však časté výjimky.^{20,21}

Pokročilá remodelace síní je příčinou nižší úspěšnosti léčby, konkrétně kontroly rytmu u fibrilace síní, a to farmakologické i nefarmakologické (např. kardioverze, ablace).

Obnovení sinusového rytmu bývá spojeno s úplnou nebo jen částečnou úpravou těchto změn, tj. s tzv. *reverzní remodelací*.^{17–19} Některé změny, jako fibróza a jizvení v myokardu, však reverzibilní nejsou.

2.5.2 Mechanismus vzniku

Na mechanismu vzniku fibrilace síní se podílí ektopická i reentry aktivita. U žádné formy fibrilace síní neplatí uniformní mechanismus, i když ektopie je častější u paroxysmálních forem a reentry u forem perzistujících. Spouštěčem i udržovacím faktorem může být pokračující ektopická aktivita. Ektopická ložiska se většinou nacházejí v oblasti ústí plicních žil, ale také např. v koronárním sinu, Marshallově ligamentu, ústí horní duté žíly nebo ve volné stěně levé i pravé síně. Kromě toho může být fibrilace síní udržována setrvalou aktivací lokalizovaných reentry okruhů nebo velkých makro-reentry okruhů. Spektrum mechanismů vzniku fibrilace síní se tedy může individuálně pohybovat od izolovaného ektopického fokusu z plicní žíly až po kombinaci všech uvedených zdrojů. Dále se na jejím spouštění a udržování podílí autonomní nervový systém, a to prostřednictvím perikardiálních autonomních ganglií.

Fibrilace síní se často vyskytuje u pacientů se *srdečním selháním*. Mechanismem jsou zde strukturální změny, zejména vznik jizev a fibrotizace myokardu, dilatace a přetížení síní i vliv zvýšené neurohumorální regulace. Rychlá frekvence síní však sama o sobě zhoršuje jejich funkci a může vést k poklesu funkce levé komory (tzv. *tachykardická kardiomyopatie*). Kromě frekvence má svůj vliv i nepravidelná akce komor, případně medikace. Studie po ablaci AV junkce i po selektivní ablaci pro fibrilaci síní ukázaly, že část těchto změn je reverzibilních. Po ablaci se zlepší či v některých případech zcela normalizuje funkce levé komory. *Fibrilace síní tedy může být následkem i příčinou srdečního selhání.*

Zvýšené riziko tromboembolie u fibrilace síní se klasicky vysvětluje stagnací krve ve změněné levé síni a jejím oušku. Kromě toho je pravděpodobné, že fibrilace síní sama navozuje určitý hyperkoagulační stav. Současně je i markerem jiných chorob predisponujících k CMP, jako jsou ateroskleróza aorty, cerebrovaskulární onemocnění a kalcifikace mitrálního prstence.

3 Výskyt, prognóza, vyšetření

3.1 Epidemiologie fibrilace síní

Fibrilace síní bývá právem označována jako kardiovaskulární epidemie. Touto nejčastější poruchou srdečního rytmu je postiženo cca šest milionů Evropanů, odhadovaná prevalence v celkové populaci činí 1–2 %.² Mnoho dalších jedinců v populaci má formu asymptomatickou, nediagnostikovanou. V příštích 50 letech se zřejmě prevalence FS až zdvojnásobí, neboť vzrůstá s věkem – ve věku do 40–50 let < 0,5 %, ale ve věku nad 80 let dosahuje

5–15 %.²² Evropské populační studie udávají prevalenci 5,5 % u jedinců nad 55 let, incidenci 9,9/1 000 osobo-roků.²³ Častěji postihuje muže. Riziko onemocnění FS pro jedince staršího 40 let je cca 25 %.²⁴ To je pro srovnání více než např. pravděpodobnost onemocnění karcinomem prsu u žen (cca 11 %).

3.2 Prognóza

Pacienti s fibrilací síní mají zvýšenou morbiditu i mortalitu oproti pacientům se sinusovým rytmem. Mortalita pacientů s FS je dvojnásobná, nezávisle na ostatních faktorech.²⁵

Základní příčinou zvýšené morbidity při fibrilaci síní jsou tromboembolické příhody. *Riziko CMP* je zvýšeno přibližně pětikrát, v závislosti na faktorech rizikové stratifikace tromboembolismu. Přibližně každá pátá CMP je podmíněna fibrilací síní,²⁶ bývá navíc závažnější než CMP jiného původu. CMP spojené s fibrilací síní mají vyšší 30denní mortalitu, horší průběh, častější recidivy a dvakrát častěji jsou fatální. Rezidua po CMP při fibrilaci síní jsou výrazně horší než po CMP jiného původu. Pacienti s paroxysmální formou fibrilace síní mají podobné riziko CMP jako pacienti s formou perzistentní či permanentní.²⁷ Riziko periferní embolizace mimo CNS je u mužů s fibrilací síní vyšší 4krát, u žen až 5,7krát.²⁸

Fibrilace síní může být spojena se *zhoršením kognitivních funkcí* včetně vaskulární demence, zřejmě na podkladě asymptomatických cerebrálních mikroinfarktů.²⁹ Zhoršuje *kvalitu života*, snižuje toleranci námahy, což bylo objektivizováno v několika studiích standardizovanými dotazníky.³⁰ *Hospitalizace* při fibrilaci síní tvoří až třetinu všech hospitalizací pro arytmiie. Hlavními důvody jsou akutní symptomy vyžadující léčbu, dále tromboembolické příhody, srdeční selhání a další. *Srdeční selhání* a fibrilace síní jsou provázaná onemocnění. Výskyt fibrilace síní při srdečním selhání je častější, v závislosti na jeho stupni o 10–25 %. Samotná fibrilace síní však může srdeční selhání zhoršovat nebo vyvolávat. U části pacientů se projevy srdečního selhání a dysfunkce levé komory vyskytují jen v důsledku fibrilace síní.

3.3 Klinický obraz

Fibrilace síní může být symptomatická i asymptomatická. Obtíže kolísají i u téhož pacienta, asymptomatických atak může být až 70 %. Symptomy závisejí na frekvenci a pravidelnosti akce komor, trvání arytmiie, přítomnosti srdečního onemocnění a individuální vnímavosti pacienta. Obvyklé jsou palpitace, bolest na hrudi, snížená tolerance zátěže, dušnost, únava, závratě. Prvním projevem může být i cévní mozková příhoda nebo zhoršení srdečního selhání. Hemodynamické důsledky fibrilace síní souvisejí se třemi faktory: nepřiměřenou frekvencí komor, která je dána převodními vlastnostmi AV uzlu, nepravidelností akce komor a také ztrátou synchronizované akce síní. Pacienti s pomalejší a vyrovnanější akcí komor mají obtíže menší. Symptomatická bývá spíše paroxysmální FS, a to hlavně ve svých počátcích. U starších pacientů mohou být zhoršeny kognitivní funkce, a to jednak v důsledku

hypoperfuze mozku, jednak v důsledku opakovaných mozkových embolizací. Nerozpoznané mikroembolizace jsou u některých nemocných s fibrilací síní patrně příčinou předčasné demence. K posouzení symptomů u fibrilace síní je navrhováno tzv. *skóre EHRA I–IV*² podobné klasifikaci symptomů při srdečním selhání NYHA I–IV. V praxi je jednodušší *stupeň obtíží popsat jen slovně*. Lze např. uvést, zda je fibrilace síní asymptomatická, symptomatická mírně nebo výrazně, případně typ symptomů popsat.

Pacienti s fibrilací síní mají *sníženou kvalitu života*, především v závislosti na projevech arytmiie. Kvalitu života však výrazně ovlivňuje i léčba. Např. nutnost častých kontrol je důvodem nízké adherence k dlouhodobé antikoagulační léčbě. Přispívá k tomu i výskyt krvácivých komplikací či jejich riziko, které by nemocný měl vzít v úvahu při výkonu některých povolání či sportovních aktivit s rizikem úrazu.

3.4 Vyšetření pacientů s fibrilací síní

Vstupní vyšetření pacientů s fibrilací síní nebo se suspektní fibrilací síní by mělo být zaměřeno na symptomy arytmiie, přídatná onemocnění a event. komplikace fibrilace a rizikové faktory tromboembolie. Na základě těchto vyšetření by měla být pro daného pacienta stanovena klasifikace arytmiie a strategie další léčby.

3.4.1 Vstupní vyšetření u všech pacientů

- › Anamnéza: přítomnost fibrilace síní v rodině, základní symptomy (palpitace, dušnost, únava, snížená tolerance námahy, závratě, oprese na hrudi, synkopa), event. spouštěcí faktory arytmiie (zátěž, emoce, alkohol), přídatná onemocnění (hypertenze, diabetes mellitus, srdeční selhání, ICHS, cévní mozkové příhody, onemocnění periferních tepen, tyreopatie, chronické plicní onemocnění), předchozí a stávající farmakoterapie, abúzus alkoholu;
- › Fyzikální vyšetření včetně zjištění hodnoty krevního tlaku, hmotnosti a výšky;
- › 12svodové EKG: základní rytmus, ischemické změny, hypertrofie levé komory, raménkové blokády, preexcitace, převodní intervaly (PR, QRS, QT);
- › Transthorakální echokardiografie: funkce levé komory, velikost síní, tloušťka stěn, chlopenní vady;
- › Laboratorní vyšetření: hormony štítné žlázy, základní biochemie včetně iontů, koncentrace kreatininu, glykémie, lipidové spektrum, krevní obraz, základní koagulogram.

3.4.2 Vyšetření indikovaná u vybraných pacientů

- › Zátěžový test (ergometrie, běhátko): při podezření na ICHS, ke kontrole odpovědi komor při zátěži;
- › Ambulantní EKG monitorace:
 - › u jedinců s podezřením na fibrilaci síní: k záchytu fibrilace, korelace se symptomy, u pacientů s opakovanými synkopami, po cévní mozkové příhodě (včetně „kryptogenní“);
 - › u jedinců s již zjištěnou fibrilací síní: k záchytu fibrilace včetně asymptomatických epizod, kontrola

účinku léčby, kontrola odpovědi komor při FS. *Možnosti EKG monitorace*: kontinuální (holterovské) monitorování EKG (24 hodin až 7 dnů), transtelefonní epizodické záznamníky, externí smyčkové záznamníky (až několik týdnů), detekce síňových signálů z implantovaných kardiostimulátorů, defibrilátorů, implantabilní smyčkové záznamníky;

- › Transezofageální echokardiografie: k vyloučení intrakardiální trombózy před elektrickou kardioverzí či katetrovou ablací, upřesnění nálezu z transthorakální echokardiografie.

3.4.3 Vyšetření většinou neindikovaná u pacientů s fibrilací síní

- › Koronarografie: indikována dle platných doporučení pouze při symptomech či průkazu myokardiální ischemie, suspektní ICHS;
- › Elektrofyziologické vyšetření: indikováno pouze při zachytu jiných supraventrikulárních arytmií, které mohou fibrilaci síní spouštět a mohou být vyřešeny katetrovou ablací nebo jako součást vlastní katetrové ablace fibrilace síní.

3.4.4 Sledování pacientů s fibrilací síní

Vstupní vyšetření, klasifikaci a rozvahu o strategii léčby by měl zajistit kardiolog. Další sledování by mělo probíhat ve spolupráci kardiologa, internisty a praktického lékaře. Záleží na typu fibrilace, onemocnění srdce a dalších chorobách.

Kontrolní 12svodové EKG by mělo být sledováno v pravidelných intervalech, k ozřejmení aktuálního rytmu, vyloučení proarytmogenního vlivu antiarytmik atd. Při zhoršení stavu, změně charakteru onemocnění by měla být provedena kontrolní vyšetření, včetně např. EKG monitorace, echokardiografie atd.

Změny zdravotního stavu podmiňují nutnost opakovaně klasifikace stavu a rizik (tromboembolie, krvácivých komplikací, lékových interakcí, nežádoucích účinků léčiv apod.). Pacienti, u nichž je stávající terapie neúčinná, nebo je u nich zvažováno invazivní řešení fibrilace síní, by měli být odesláni do specializovaných kardiocenter.

3.4.5 Náklady na péči

Náklady na péči o pacienty s fibrilací síní jsou vysoké. Největší část z nich je spojena s hospitalizacemi (pro srdeční selhání, CMP, při provádění kardioverzí atd.) a dále s intervencí pro fibrilaci síní. Farmakoterapie se na všech vynaložených nákladech podílí asi 10 %, a to v zahraničí i v ČR.³¹ Podobnou finanční zátěž vyžaduje ambulantní sledování.

4 Farmakoterapie pro fibrilaci síní

Léčba fibrilace síní je zaměřena na léčbu a prevenci onemocnění, která k fibrilaci vedou, na prevenci tromboembolických příhod a vlastní léčbu fibrilace. Tou rozumíme dva směry: obnovení a udržení sinusového rytmu – kontrolu srdečního rytmu, a optimalizaci srdeční

frekvence – kontrolu frekvence. Rozhodnutí o konkrétním způsobu počáteční léčby vyžaduje zohlednění specifík individuálního nemocného, měla by tedy být „šitá na míru“ („patient-tailored therapy“). Zvolený postup pak musí být opakovaně aktualizován s ohledem na změny stavu pacienta a jeho reakce na dosavadní léčbu.

Pacient *musí být detailně a opakovaně informován* o individuálních možnostech terapie, její účinnosti a možných nežádoucích účincích, a to při použití všech způsobů léčby včetně antitrombotik, antiarytmik i postupů invazivních.

4.1 Antitrombotická léčba

Na základě mnoha studií byla v posledních pěti letech zjištěna větší nehomogenost rizikových faktorů pro vznik cévní mozkové příhody či tromboembolismu, než se předpokládalo. Ukázalo se, že existují možnosti přesnější predikce jejich rizika než dosud užívané skóre CHADS₂ (tabulka 3). Současně jsou objevována nová účinná antitrombotika při sníženém riziku krvácení. To vše vedlo k potřebě obnovy doporučení pro antitrombotickou léčbu nemocných s fibrilací síní.

4.1.1 Riziko tromboembolických komplikací

4.1.1.1 Riziková stratifikace

Všechna schémata rizikové stratifikace cévní mozkové příhody nebo tromboembolismu rozděluje nemocné do tří rizikových skupin – nízké rizikové, středně rizikové a vysoce rizikové. Dle míry rizika se doporučovala warfarinizace pro vysoce rizikovou skupinu a kyselina acetylsalicylová pro nízké rizikovou skupinu.³²

Nejjednodušším schématem pro hodnocení rizik je *skóre CHADS₂* (viz tabulku 3). CHADS₂ je zkratka vytvořená z prvních písmen názvů rizikových faktorů (srdeční selhání – cardiac failure, hypertenze, věk – age, diabetes mellitus, prodělaná cévní mozková příhoda – stroke ([dvojnásobná váha])). Skóre je index rizika vyvinutý na základě kritérií zjištěných při výzkumu fibrilace síní a prevence cévní mozkové příhody. Je založen na bodovém systému, v němž se za cévní mozkovou příhodu nebo transitorní ischemickou ataku v anamnéze přidělují dva body a po jednom bodu pak za každý z ostatních rizikových faktorů: věk vyšší než 75 let, vysoký krevní tlak v anamnéze, diabetes mellitus nebo nedávné srdeční selhání.^{33,34}

Řada studií sledovala nové rizikové faktory. Cílem je zvýšení prediktivní hodnoty rizikové stratifikace CMP či

Tab. 3 Kritéria rizikové stratifikace tromboembolie CHADS₂

Riziková kritéria CHADS ₂	Skóre
Prodělaná CMP nebo TIA	2
Věk ≥ 75 let	1
Hypertenze	1
Diabetes mellitus	1
Srdeční selhání	1
CMP – cévní mozková příhoda, TIA – transitorní ischemická ataka	

tromboembolismu. Kromě dosavadních rizikových faktorů se zjistilo, že riziko představuje věk již od 65 let, význam má také přítomnost aterosklerotického cévního postižení a ženské pohlaví.

4.1.1.2 Nové možnosti rizikové stratifikace

Modifikace přístupu hodnocení rizikových faktorů tromboembolie u pacientů s nevalvulární fibrilací síní lze vyjádřit zkratkou CHA₂DS₂-VASc (městnavé selhání srdce – chronic heart failure, hypertenze, věk ≥ 75 let – age [dvojnásobná váha], diabetes mellitus, mozková příhoda v anamnéze – stroke [dvojnásobná váha], cévní choroba – vascular disease, věk 65–74 let – age a ženské pohlaví – sex category).³⁵ Toto schéma je založeno na bodovacím systému, v němž se dva body přidělují za CMP či transitorní ischemickou ataku v anamnéze a za věk nad 75 let. Po jednom bodu se pak přiděluje za věk v rozmezí 65–74 let a předchozí výskyt hypertenze, diabetu, nedávného srdečního selhání, cévní choroby (infarktu myokardu, komplikovaného plátu v aortě a onemocnění periferních tepen, včetně předchozí revascularizace, amputace zaviněné onemocněním periferních tepen či angiograficky prokazaného onemocnění apod.) a ženské pohlaví (tabulka 4). Schéma charakterizované zkratkou CHA₂DS₂-VASc tedy rozšiřuje skóre CHADS₂.

Za rizikový faktor se pokládá neléčená hypertenze > 160/95 mm Hg nebo hypertenze korigovaná léčbou. Přítomnost závažnější systolické dysfunkce levé komory při echokardiografickém vyšetření (ejekční frakce levé komory [EFLK] ≤ 40 %) se ukázala jako jasný nezávislý rizikový faktor CMP. Riziko tromboembolismu u srdečního selhání při zachované systolické funkci levé komory není zatím přesně definováno.

Také přítomnost aterosklerotického cévního onemocnění představuje zvýšené riziko CMP. Závažnost jednotlivých cévních onemocnění však není stejná. Prodělaný infarkt myokardu zvyšuje riziko CMP/tromboembolismu,³⁶ ale diagnóza samotné anginy pectoris je nespolehlivá, jelikož část těchto nemocných nemusí mít sklerotické postižení koronárních tepen. Fibrilace síní značí špatnou prognózu také

u pacientů s onemocněním periferních tepen. Nezávislým rizikovým faktorem pro cévní mozkovou příhodu a tromboembolii je přítomnost komplikovaného plátu v sestupné části aorty zjištěná jícnovou echokardiografií. Analýza četných studií a registrů nově stanovila, že ženy mají vyšší riziko tromboembolismu, jako je tomu u rizikových faktorů věku a hypertenze. Při jícnovém echokardiografickém vyšetření jsou nezávislými indikátory hrozící cévní mozkové příhody a tromboembolie sraženina v levé síni (relativní riziko [RR] 2,5), komplikované pláty v aortě (RR 2,1), spontánní echokонтast (RR 3,7) a nízké rychlosti průtoku v oušku levé srdeční síně (< 20 cm/s). Jsou-li přítomny rizikové faktory u pacientů s paroxysmální fibrilací síní, mělo by u nich být riziko cévní mozkové příhody stejné jako při formě perzistující.

Při sledování dalších onemocnění u nemocných s fibrilací síní byly zjištěny i další faktory, které představují zvýšené riziko tromboembolismu. Je to např. chronické onemocnění ledvin. Nedávná analýza naznačuje, že proteinurie zvyšuje riziko tromboembolie o 54 %, přičemž zvýšené riziko cévní mozkové příhody nastává u odhadované úrovně glomerulární filtrace < 45 ml/min. Dalšími riziky mohou být hypertyreóza, hypertrofická kardiomyopatie, amyloidóza a řada dalších. Tyto faktory však současně zvyšují mortalitu a krvácivé komplikace a nebyly prospektivně sledovány, proto jejich závažnost ve vztahu k tromboembolii není stanovena.

4.1.2 Doporučení k antitrombotické léčbě podle rizikové stratifikace

Evropská doporučení navrhuji, aby se lékaři při stratifikaci rizika cévní mozkové příhody/tromboembolie nadále zpočátku řídili dle skóre CHADS₂. Tento návrh odůvodňují jednoduchostí a dobrou zapamatovatelností již vžitého skórovacího systému. Nová stratifikace rizika skóre CHA₂DS₂-VASc není proti původní stratifikaci rizika dle CHADS₂ výrazněji složitější, ale má podstatně větší prediktivní hodnotu pro stanovení rizika cévní mozkové příhody nebo tromboembolie.

Nové schéma velmi dobře identifikuje nemocné s fibrilací síní, kteří jsou skutečně v nízkém riziku (CHA₂DS₂-VASc = 0)³⁵, u nichž není nutná žádná prevence tromboembolie. Nové skóre také dobře vymezuje skupinu nemocných se středním rizikem tromboembolizace (CHA₂DS₂-VASc = 1) – v tom případě lze volit mezi léčbou antikoagulační a antiagregační, přičemž preferenční je léčba antikoagulační. Pacientů v tomto středním riziku s možností volby léčby je podle skóre CHA₂DS₂-VASc 15 %, tedy daleko méně než dřívejších 62 % podle skóre CHADS₂. U ostatních pacientů se skóre CHA₂DS₂-VASc ≥ 2 je doporučena léčba antikoagulační (tabulka 5).

U skupiny nemocných se skóre CHADS₂ = 0 byl roční výskyt CMP či embolizace 1,4 %. Při nové stratifikaci nedošlo u nemocných ve skutečně nízkém riziku (skóre CHA₂DS₂-VASc = 0) k žádné tromboembolické příhodě, proto se těmto nemocným nemusí podávat žádná antitrombotická léčba. Dopusud se u nemocných v nízkém riziku (skóre CHADS₂ = 0) doporučovalo podání kyseliny

Tab. 4 Riziko embolizační mozkové příhody u nemocných s fibrilací síní bez přítomné chlopňové vady pro stanovení antitrombotické léčby dle skórovací stratifikace CHA₂DS₂-VASc

Rizikové faktory dle CHA ₂ DS ₂ -VASc stratifikace	Body – skóre
Prodělaná CMP nebo TIA	2
Věk ≥ 75 let	2
Hypertenze	1
Diabetes mellitus	1
Srdeční selhání/levokomorová dysfunkce	1
Věk 65–74 let	1
Ženské pohlaví	1
Cévní onemocnění (prodělaný infarkt myokardu, periferní arteriální onemocnění, aortální sklerotický plát)	1
Maximum	9
CMP – cévní mozková příhoda, TIA – transitorní ischemická ataka	

Tab. 5 Doporučení pro prevenci tromboembolismu dle rizikových faktorů stratifikace CHA₂DS₂-VASc

Rizikové faktory dle tabulky 4	Doporučená antitrombotická léčba
Skóre = 0 Minimální riziko CMP/TE	Kyselina acetylsalicylová 75–325 mg/den, nebo žádná antitrombotická léčba Preference: žádná antitrombotická léčba
Skóre = 1 Střední riziko CMP/TE	Kyselina acetylsalicylová 75–325 mg/den nebo warfarin (INR = 2,0–3,0 – optimální INR = 2,5), případně dabigatran 2x 150 (2x 110) mg/den* Preference: warfarin (případně nová antitrombotika**)
Skóre > 1 Vysoké riziko CMP/TE	Warfarin (INR = 2,0–3,0 – optimální INR = 2,5), případně dabigatran 2x 150 (2x 110) mg/den* Preference: warfarin (případně nová antitrombotika**)

INR – mezinárodní normalizovaný poměr, CMP – cévní mozková příhoda, TE – tromboembolismus, * Podrobně dle SPC; ** viz kapitola 4.3.2.1.

acetylsalicylové, což vedlo k určitému množství krvácivých komplikací. Navíc kyselinu acetylsalicylovou dostávala také velká část nemocných v riziku středním (skóre CHADS₂ = 1), což při podhodnocení rizika vedlo k trombembolickým komplikacím.

Podle CHA₂DS₂-VASc stratifikace tromboembolismu má více než 90 % pacientů s fibrilací síní skóre ≥ 1. Lze tedy shrnout, že v současné době je antikoagulační léčba vhodná pro naprostou většinu pacientů s fibrilací síní, s výjimkou mužů mladších než 65 let věku a bez dalších rizikových faktorů. Také u žen mladších 65 let, u nichž se nevyskytují žádné další rizikové faktory, lze uvažovat spíše o použití kyseliny acetylsalicylové než o léčbě perorálními antikoagulanty.

4.1.3 Riziko krvácivých komplikací

Přínos antikoagulační léčby v prevenci CMP mnohonásobně převažuje nad rizikem intrakraniálního krvácení. Přesto je potřeba od počátku rizika krvácení zhodnotit. Antikoagulační léčba se dnes používá u starších pacientů s fibrilací síní, avšak procentuální výskyt nitrolebního krvácení je podstatně nižší než v minulosti a typicky se v současných výsledkových zprávách pohybuje v rozmezí 0,1–0,6 %. Příčinou může být nižší intenzita antikoagulační léčby, pečlivější úprava dávkování nebo lepší kontrola vysokého krevního tlaku. Výskyt nitrolebního krvácení stoupá až s hodnotami INR převyšujícími 3,5–4,0, hodnoty v rozmezí 2,0–3,0 nevykazují ve srovnání s nižšími hodnotami INR žádný nárůst rizika krvácení.

Lze předpokládat, že riziko závažného krvácení při podávání kyseliny acetylsalicylové je obdobné jako u antagonistů vitamínu K, zejména u starších osob.³⁷ Strach z pádů je patrně přeceňován, protože k tomu, aby riziko nitrolebního krvácení převážilo nad přínosem antikoagulační léčby, by musel pacient spadnout zhruba 300krát za rok.

Na základě zkušeností z praxe (studie EuroHeart čítající 3 978 nemocných s fibrilací síní) bylo vyvinuto nové

jednoduché skóre pro hodnocení rizika krvácení – skóre HAS-BLED. Název je odvozen opět od počátečních písmen rizikových faktorů krvácení (hypertenze, abnormální funkce ledvin/jater, mozková příhoda (stroke), krvácení (bleeding) v anamnéze nebo predispozice k němu, labilní INR, vyšší věk (elderly), tj. věk nad 65 let, užívání léčiv zvyšujících krvácení (drugs) a/nebo alkoholu současně s antikoagulační léčbou (tabulka 6).

Skóre ≥ 3 poukazuje na vysoké riziko. V takovýchto případech je tedy třeba po zahájení antitrombotické léčby, ať už antagonisty vitamínu K či kyselinou acetylsalicylovou, zvýšená opatrnost a pravidelná kontrola pacientova stavu. Neznamená to tedy, že antitrombotickou léčbu nemáme podávat. Perspektivně lze při vysokém riziku krvácení zvážit nová antitrombotika.

4.1.4 Optimální antikoagulační léčba

4.1.4.1 Antikoagulační léčba antagonisty vitamínu K vs. kontrolní skupina

V letech 1989–1992 byly uveřejněny výsledky pěti velkých randomizovaných studií, které hodnotily účinnost antagonistů vitamínu K zejména v primární prevenci tromboembolie u pacientů s nevalvulární fibrilací síní. Šestá studie byla zaměřena na sekundární prevenci u pacientů, kteří přežili neinvalidizující CMP či transitorní ischemickou ataku. Při metaanalýze bylo snížení relativního rizika užíváním antagonistů vitamínu K velmi významné, na úrovni 64 %, což odpovídá absolutnímu ročnímu snížení rizika všech typů cévních mozkových příhod o 2,7 %.⁹ Pokud byly brány v úvahu pouze ischemické mozkové příhody,

Tab. 6 Stanovení rizika krvácení dle rizikové stratifikace HAS-BLED

První písmeno rizikového faktoru	Rizikový faktor krvácení	Body – skóre
H – hypertension	Hypertenze	1
A – abnormal	Porucha ledvinových či jaterních funkcí (1 bod za každou)	1 nebo 2
S – stroke	Cévní mozková příhoda	1
B – bleeding	Krvácení	1
L – labile	Kolísavá hodnota INR	1
E – elderly	Věk > 65 let	1
D – drugs	Léky nebo alkohol (1 bod za každý)	1 nebo 2
Maximum		9

INR – mezinárodní normalizovaný poměr. Hypertenze je definována jako systolický tlak krve > 160 mm Hg. Abnormální funkce ledvin je definována jako přítomnost chronické dialýzy nebo stav po transplantaci ledviny nebo koncentrace kreatininu v séru ≥ 200 μmol/l. Abnormální funkce jater jsou definovány jako chronické onemocnění jater (např. cirhóza) nebo biochemické poškození jater ve smyslu signifikantně zvýšené sérové koncentrace bilirubinu (dvojnásobek horního limitu normy ve spojení s trojnásobkem horního limitu normy u aminotransferáz – AST/ALT/alkalická fosfatáza). Krvácení znamená krvácení v anamnéze nebo přítomnost predispozice ke krvácení (krvácivá diatéza, anémie aj.). Jako kolísavá hodnota INR jsou nestabilní/vysoké hodnoty INR nebo časté hodnoty mimo terapeutické rozmezí (např. 60 %). Léky nebo alkoholem je míněna doprovodná léčba např. antiagregancií, nesteroidními antiflogistiky nebo nadměrná konzumace alkoholu.

užívání antagonistů vitamínu K v kontrolovaném režimu vedlo k 67% snížení relativního rizika. Toto snížení bylo podobné u primární i sekundární prevence a u invalidizujících i neinvalidizujících mozkových příhod. Mnoho případů CMP, které se vyskytly u pacientů užívajících antagonisty vitamínu K, se přihodilo v době, kdy se nemocní neléčili nebo dostávali subterapeutické dávky antikoagulancií. Úmrtnost ze všech příčin se užíváním adjustovaných dávek antagonistů vitamínu K oproti kontrolní skupině významně snížila (o 26 %). Riziko mozkového krvácení bylo malé.

4.1.4.2 Protidestičková léčba

Ovlivnění rizika tromboembolie u nemocných s fibrilací síní podáváním protidestičkové léčby (převážně kyseliny acetylsalicylové) bylo ověřováno v osmi nezávislých randomizovaných kontrolovaných studiích, jichž se dohromady účastnilo 4 876 pacientů.⁹ V sedmi z nich, kdy bylo porovnáváno pouze užívání kyseliny acetylsalicylové a placebo, vykazovala léčba kyselinou acetylsalicylovou nevýznamné snížení výskytu cévních mozkových příhod. Snížení absolutního rizika v tomto případě bylo na úrovni 0,8 % za rok u studií primární prevence a 2,5 % za rok u studií prevence sekundární. Kyselina acetylsalicylová byla také spojována s 13% snížením výskytu invalidizujících mozkových příhod a s 29% redukcí výskytu mozkových příhod neinvalidizujících. Pokud byly uvažovány pouze ischemické mozkové příhody, vedlo užívání kyseliny acetylsalicylové k 21% snížení jejich výskytu. Teze o příznivých účincích kyseliny acetylsalicylové se z velké části opírá o výsledky jediné pozitivní studie SPAF-I, z níž vyplynulo 42% snížení rizika CMP při užívání 325 mg kyseliny acetylsalicylové ve srovnání s placebem. Význam této studie je patrně nadhodnocován. Míra snížení rizika cévní mozkové příhody léčbou kyselinou acetylsalicylovou oproti použití placeba je při metaanalýze přibližně stejná jako v případech, kdy je kyselina acetylsalicylová podávána pacientům s cévním onemocněním.

Podávané dávky kyseliny acetylsalicylové se u jednotlivých studií podstatně lišily, pohybovaly se od 50 mg po 1 300 mg za den. Z farmakologického hlediska se dosáhne téměř úplné inhibice destiček již při dávce 75 mg. Nízké dávky (< 100 mg) jsou navíc bezpečnější než vyšší (> 300 mg), při nichž stoupá výskyt krvácení. Pokud je tedy pacient léčen kyselinou acetylsalicylovou, je rozumné používat dávky pohybující se u dolní hranice povoleného dávkování (75–100 mg denně).

Vzhledem k mírnému či spornému účinku kyseliny acetylsalicylové na výskyt CMP provázené určitým rizikem krvácivých komplikací podobným riziku při léčbě antagonisty vitamínu K se dnes pacientům s nízkým rizikem tromboembolie spíše než užívání kyseliny acetylsalicylové doporučuje nepodávat léčbu žádnou. Postup je však jistě individuální.

4.1.4.3 Antikoagulační léčba antagonisty vitamínu K vs. protidestičková léčba

Přímé srovnání účinků antagonistů vitamínu K a kyseliny acetylsalicylové bylo provedeno v devíti studiích a bylo pro-

kázáno, že antagonisté vitamínu K jsou podstatně účinnější a snižují relativní riziko o 39 %. Studie BAFTA u pacientů s fibrilací síní starších 75 let ukázala, že antagonisté vitamínu K (cílová hodnota INR 2–3) byly při snižování rizika primárního výsledného ukazatele, tj. fatální nebo invalidizující cévní mozkové příhody (ischemické nebo hemoragické), nitrolebního krvácení nebo klinicky významné tepenné embolie, o 52 % účinnější než podávání kyseliny acetylsalicylové v dávce 75 mg denně. Rizikem závažného krvácení se užívání kyseliny acetylsalicylové nelišilo od podávání warfarinu.¹⁰ Podle studií provedených dříve bylo riziko nitrolebního krvácení při užívání warfarinu dvojnásobné oproti riziku spojenému s podáváním kyseliny acetylsalicylové, byť nárůst absolutního rizika byl malý (0,2 % ročně).

4.1.4.4 Kombinovaná antitrombotická léčba

Antikoagulační léčba je účinnější než duální antiagregační léčba (kyselina acetylsalicylová + clopidogrel). Ukázala to studie ACTIVE W. U nemocných se středním a vyšším rizikem (skóre CHADS₂ ≥ 1) má oproti duální antiagregaci statisticky významně větší přínos antikoagulační léčba,³⁸ výskyt krvácivých komplikací při této duální antiagregaci byl podobný.

Studie ACTIVE A ukázala, že duální antiagregační léčba je účinnější než užívání samotné kyseliny acetylsalicylové (relativní snížení CMP –28 %). Tato duální léčba oproti monoterapii kyselinou acetylsalicylovou ale také vede k signifikantnímu zvýšení velkých krvácivých komplikací (2 % versus 1,3 %).³⁹ V evropských i amerických doporučeních se u pacientů, kteří z nějakých důvodů nemohou užívat warfarin a nemají vysoké riziko krvácivých komplikací, uvádí možnost kombinaci kyseliny acetylsalicylové a clopidogrelu podávat. V současné době, kdy začínají být k dispozici přímé inhibitory trombinu nebo inhibitory faktoru Xa, uvedenou duální antiagregaci nelze doporučit ani u této skupiny nemocných.

Kombinace antikoagulační léčby s léčbou antiagregační nepřináší snížení výskytu tromboembolií, ale naopak zvyšuje výskyt krvácivých komplikací. Proto v případě, když k tromboembolii dojde při účinné antikoagulační léčbě (INR 2,0–3,0), nedoporučuje se přidat antiagregační léčbu, nýbrž zvýšit účinnost antikoagulace (INR 3,0–3,5), jelikož riziko závažného krvácení se zvyšuje až při hodnotě INR > 3,5.

4.1.5 Alternativy antikoagulační léčby

4.1.5.1 Nová antitrombotika

V současné době se vyvíjí nebo již postupně přichází na trh několik nových antikoagulačních léků, které spadají převážně do dvou kategorií:

1. perorální přímé inhibitory trombinu, tzv. „gatraný“ (např. dabigatran etexilát),
2. perorální inhibitory faktoru Xa, tzv. „xabany“ (rivaroxaban, apixaban, edoxaban, betrixaban, YM150 atd.).

Doposud byly publikovány tři srovnávací studie nových perorálních antitrombotik a warfarinu u pacientů s fibrilací síní (*tabulka 7*).

Tab. 7 Základní srovnávací charakteristiky průkazných studií s novými perorálními antitrombotiky

Charakteristika studií	RELY dabigatran	ARISTOTLE apixaban	ROCKET AF rivaroxaban
Mechanismus účinku	Faktor IIa	Faktor Xa	Faktor Xa
Počet pacientů	18 113	18 201	14 264
Dávkování	150 mg 2× denně 110 mg 2× denně	5 mg 2× denně (2,5 mg 2× denně)	20 mg 1× denně (15 mg 1× denně)
Průměr skóre CHADS ₂	2,1	2,1	3,5
Průměr TTR	64 %	62 %	55 %
Medián TTR	67 %	66 %	58 %
Přerušení léčby – studijní lék/warfarin	21,2 %/16,6 %	25,3 %/27,5 %	23,9 %/ 22,4 %
CHADS ₂ skóre – riziko tromboembolismu, TTR – doba v terapeutickém rozmezí			

Randomizovaná studie RE-LY⁴⁰ porovnávala dabigatran etexilát s warfarinem v prevenci tromboembolických příhod u nemocných s fibrilací síní a nejméně jedním rizikovým faktorem pro vznik cévní mozkové příhody. Studie se zúčastnilo přes 18 000 nemocných a ukázala, že ve skupině léčené warfarinem se CMP nebo systémové embolizace vyskytly u 1,71 % sledovaných/rok, zatímco ve skupině léčené dabigatranem v dávce 2× 110 mg denně u 1,54 % a ve skupině léčené dabigatranem v dávce 2× 150 mg denně u 1,11 % sledovaných/rok. Z výsledků vyplývá, že dabigatran v dávce 2× 110 mg nebyl v prevenci cévní mozkové příhody a systémové tromboembolie horší než warfarin ($p < 0,001$) a dabigatran v dávce 2× 150 mg byl účinnější než warfarin ($p < 0,001$). Výskyt krvácivých komplikací byl při dávce dabigatranu 2× 150 mg srovnatelný, při dávce 2× 110 mg nižší. Důležité je, že při použití obou dávek byl nižší výskyt závažných mozkových krvácení.

Studie ROCKET-AF⁴¹ byla dvojitě zaslepená randomizovaná studie, která porovnávala rivaroxaban v dávce 20 mg 1× denně s warfarinem v prevenci cévní mozkové příhody a tromboembolických příhod u nemocných s fibrilací síní ve zvýšeném riziku vzniku CMP. U více než 14 000 nemocných ukázala, že ve skupině léčené warfarinem byl výskyt cévní mozkové příhody nebo systémových embolizací u 2,2 % sledovaných/rok, zatímco ve skupině léčené rivaroxabanem u 1,7 % sledovaných/rok. Hodnocení výsledků závisí na způsobu analýzy. Rivaroxaban nebyl v prevenci cévní mozkové příhody a tromboembolizace horší než warfarin (analýza „intention-to treatment“), resp. naopak byl účinnější (analýza „on treatment“). Výskyt krvácivých komplikací byl 14,5 %/rok ve skupině léčené warfarinem a 14,9 % ve skupině léčené rivaroxabanem, tedy srovnatelný, výskyt závažných krvácivých komplikací (včetně krvácivých CMP) při podávání rivaroxabanu byl nižší. Naopak méně závažná krvácení a nutnost podávání transfúzí byla častější.

V srpnu 2011 byly prezentovány výsledky studie ARISTOTLE.⁴² Ta porovnávala apixaban v dávce 5 mg 2× denně s warfarinem v prevenci cévní mozkové příhody a systémových tromboembolických příhod u nemocných s fibrilací síní ve zvýšeném riziku vzniku CMP. Ve studii se u více než 18 000 pacientů prokázalo, že při podávání warfarinu byl výskyt CMP nebo systémových embolizací u 1,6 %/rok, zatímco ve skupině léčené apixabanem u 1,27 % sledovaných/rok. Z výsledků vyplývá, že apixaban byl účinnější než warfarin. V této studii také poprvé dosáhl významnosti rozdíl v ovlivnění celkové mortality, která byla při apixabanu nižší. Výskyt velkých krvácivých komplikací byl 3,09 %/rok ve skupině léčené warfarinem a 2,13 % ve skupině léčené apixabanem. Také výskyt závažných krvácivých komplikací byl nižší. Celkově tedy lze uzavřít, že v prevenci cévní mozkové příhody a systémové embolizace byl apixaban v dávce 2× 5 mg účinnější než warfarin a byl spojen s nižším výskytem krvácivých komplikací.

4.1.5.2 Postavení nových antitrombotik v rámci doporučení

V současnosti jsou k dispozici data, která již u tří nových antitrombotik prokazují srovnatelnou či vyšší účinnost oproti warfarinu u pacientů s fibrilací síní, a to s nižším nebo srovnatelným výskytem krvácivých komplikací. Evropská guidelines však ještě k antikoagulační léčbě u pacientů s fibrilací síní uvádějí pouze warfarin. Je tedy zřejmé, že bude třeba (v závislosti na průběhu schvalovacích procesů) vydávání dodatků k doporučením.

Evropská guidelines pouze předpokládají použití dabigatranu jako alternativu k warfarinu a navrhují i způsob dávkování. Evropská agentura pro léčiva (European Medicines Agency, EMA) vydala v srpnu 2011 doporučení pro užívání dabigatranu v prevenci cévní mozkové příhody a tromboembolie u nemocných s fibrilací síní bez chlopní vady. Doporučené dávky se zde od návrhu uvedeného v evropských guidelines liší. Doporučeno je dlouhodobé podávání dabigatranu v dávce 2× 150 mg denně, nižší dávka 2× 110 mg je nutná u osob ve věku ≥ 80 let a u pacientů užívajících současně verapamil. Nižší dávku je třeba zvážit také u nemocných ve věku 75–80 let, kteří mají vysoké riziko krvácení, u nemocných se středně závažnou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu 30–50 ml/min) a u osob s gastritidou, ezofagitidou nebo gastroezofageálním refluxem. U nemocných s těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu < 30 ml/min) je dabigatran kontraindikován. Všichni nemocní se zvýšeným rizikem krvácivých komplikací by měli být důkladně sledováni a dávka dabigatranu by měla být snížena podle úvahy lékaře. V souladu s doporučeními Evropské agentury pro léčiva lze upřesnit podávání dabigatranu za dalších klinických situací (postup dle SPC).

Podávání dabigatranu může být rovněž zváženo u nemocných, kteří jsou indikováni k antikoagulační léčbě, ale není pro ně z jakéhokoli důvodu vhodné užívání warfarinu. Doposud se v takovém případě jako alternativní léčba uváděla možnost podávání duální antiagregace (kyselina acetylsalicylová + clopidogrel).

Dabigatran jako prevence tromboembolie u pacientů s fibrilací síní byl schválen rovněž ve Spojených státech amerických, což vedlo k vydání dodatku ke guidelines. Proti evropským doporučením je v USA dávkování odlišné – byla schválena pouze dávka 2×150 mg, resp. u pacientů s renálním selháním dávka 2×75 mg (netestovaná ve studii RE-LY).

Další nová antitrombotika zatím (v době revize těchto doporučení) *pro prevenci tromboembolismu u pacientů s fibrilací síní nebyla schválena* (v USA doporučil poradní výbor FDA v září 2011 schválení rivaroxabanu, pozitivní doporučující stanovisko je vydáno také pro Evropskou agenturu pro léčiva [EMA]). Nová antitrombotika mají oproti antagonistům vitaminu K z hlediska praktického užití řadu výhod. Dávkování je fixní, není třeba rutinního monitorování léčby, nevyskytují se závažné interakce s potravinami, mají nízký potenciál pro interakce s léky. Účinek rychle nastupuje i odeznívá. Na rozdíl od antagonistů vitaminu K však zatím není dostupné antidotum. Všechna antikoagulantia inhibují koagulaci blokováním tvorby trombinu, trombinové aktivity nebo blokáci obojího.

Výsledky studií s dabigatranem, rivaroxabanem a apixabanem potvrzují antikoagulační funkci trombinu i faktoru Xa a zatím neexistuje žádný přesvědčivý důkaz, zda je lepší ovlivnění jednoho faktoru, či druhého. Bylo by třeba přímého vzájemného porovnání nových antikoagulantů, v nejbližší budoucnosti jsou však takové srovnávací studie nepravděpodobné. *Nepřímé srovnání nových antitrombotik napříč jednotlivými studiemi je problematické, jelikož může být zkresleno různou závažností onemocnění jednotlivých sledovaných skupin nemocných, různými kombinacemi doprovodných onemocnění, různými typy intervencí i způsoby hodnocení účinku léčby. Z toho pramení rozpaky při porovnávání rozdílných výsledků jednotlivých studií.*

4.1.6 Současné doporučení pro antitrombotickou léčbu

Schéma hodnocení rizika tromboembolie CHADS₂ by mělo být používáno jako jednoduchý výchozí a snadno zapamatovatelný nástroj pro odhad rizika cévní mozkové příhody, zejména pro praktické lékaře. Pokud se nevyskytnou kontraindikace, doporučuje se u pacientů se skóre CHADS₂ ≥ 2 dlouhodobá léčba antagonisty vitaminu K, při terapii warfarinem je doporučováno dosažení INR v rozmezí 2,0–3,0. U pacientů, kteří mají skóre CHADS₂ v rozpětí 0–1, se doporučuje použít komplexnější bodovací systém – skóre CHA₂DS₂-VAsC.

Za účinnou a optimální antikoagulační léčbu v prevenci cévní mozkové příhody a tromboembolie dnes lze pokládat jednoznačné udržení hodnot INR v rozmezí 2,0–3,0. Celkový počet hodnot v terapeutickém rozmezí by měl být co nejvyšší. Ze studií se ukázalo, že je velmi důležitá doba s hodnotami INR v terapeutickém rozmezí (time in therapeutic range, TTR). Ve studiích se pohybovala průměrně mezi 57–65 %. Čím nižší procento, tím nižší byl

terapeutický účinek. Při poklesu pod 60 % je preventivní účinek výrazně snížen.

U nemocných s umělou chlopenní náhradou by se hodnota INR měla držet minimálně na hodnotě INR $\geq 2,5$ v mitrální pozici a minimálně na hodnotě INR $\geq 2,0$ v pozici aortální. V případě, že dojde k tromboembolii při prokazatelně účinné antikoagulační léčbě (INR 2,0–3,0), je možno zvýšit účinnost antikoagulace na hodnoty INR 3,0–3,5.

U všech nemocných, kdy uvažujeme o použití perorálních antikoagulantů, je třeba výhody a nevýhody této léčby konzultovat s pacientem. Podstatné pro zahájení antikoagulační léčby je zhodnocení, nakolik je pacient schopen bezpečně snášet dlouhodobou antikoagulační léčbu s pravidelnými kontrolami protrombinového času.

4.1.6.1 Selfmonitoring INR u fibrilace síní

K optimalizaci antikoagulační léčby lze využít také monitorace INR pacientem (selfmonitoring). V tomto případě je třeba, aby nemocný tuto metodu preferoval, a přitom byl také schopen samostatně provádět testování INR (např. přístrojem CoaguCheck). Poučení a dobře spolupracující pacienti si v některých studiích na základě monitorace upravovali dávky warfarinu (selfmanagement). Zlepšení správné kontroly antikoagulace může pomoci také vyškolený pečovatel, např. v rámci péče „HomeCare“.

4.1.6.2 Riziko tromboembolismu u paroxysmální vs. perzistující fibrilace síní

Antitrombotická léčba je indikována u fibrilace síní paroxysmální, perzistující i permanentní. Riziko tromboembolismu je u všech typů pravděpodobně podobné. Je však známo, že pacientů s paroxysmální fibrilací bylo ve studiích s antitrombotickou léčbou méně. Přesné posouzení rizika krátkodobých atak fibrilace síní mohou přinést jen studie s kontinuální monitorací EKG u pacientů s implantovanými kardiostimulátory či defibrilátory s holterovskou funkcí. Tyto studie naznačují, že riziko tromboembolie u krátkých atak fibrilace síní (cca do 5 hodin) by mohlo být nižší.

4.1.6.3 Riziko tromboembolismu u flutteru síní

Riziko cévní mozkové příhody spojené s flutterem síní bylo zkoumáno retrospektivně u velkého množství starších pacientů a bylo podobné jako riziko spojené s fibrilací síní. Kromě toho je potřeba vzít v úvahu koincidenci obou uvedených síňových arytmií. Prevence tromboembolismu u pacientů s prokázaným flutterem síní by se tedy měla řídit stejnými principy jako u pacientů s fibrilací síní.

4.1.7 Zvláštní klinické situace

4.1.7.1 Perioperační antikoagulační léčba – dočasné přerušení antikoagulace

Před krvácivým operačním zákrokem je u nemocných s fibrilací síní často nutné ukončit antikoagulační léčbu. Většina chirurgů vyžaduje, aby hodnota INR před zákrokem

byla < 1,5 nebo zcela v normě. Riziko závažného krvácení by vždy mělo být porovnáváno s rizikem tromboembolie v průběhu změny antikoagulační léčby. Biologický poločas warfarinu je 36–42 hodin, antikoagulační účinek po ukončení podávání přetrvává 4–5 dní. Naopak při opětovném podání je nutno počítat s dvoudenní až třídní latencí nástupu účinku. Warfarin lze tedy vysadit pět dnů před plánovanou operací a invazivní zákrok by měl být proveden v době poklesu INR do subterapeutických hodnot. Subterapeutická hodnota by měla trvat maximálně 48 hodin, což je období nejnižšího rizika vzniku tromboembolické komplikace. Vystane-li potřeba operace či jiného zákroku v době, kdy je INR stále ještě zvýšeno (> 1,5), lze pro jeho normalizaci zvážit perorální podání nízké dávky (1–2 mg) vitamínu K.

Řadu menších zákroků je dnes možné provádět za nepřerušené antikoagulace. Platí to například pro implantace kardiostimulátorů a defibrilátorů, u nichž je riziko krvácivých komplikací během podávání warfarinu nižší než při užívání nízkomolekulárního heparinu. Záleží však na požadavcích konkrétního pracoviště.

Pokud se přerušuje antikoagulační léčba u nemocných s fibrilací síní a mechanickou srdeční chlopní nebo s vysokým rizikem tromboembolie, je třeba vysazení antagonistů vitamínu K překlenout podáváním nízkomolekulárního heparinu v preventivní dávce, a to den po ukončení antikoagulační léčby nebo při INR pod terapeutickým rozmezím. Po provedeném krvácivém zákroku, je-li stabilní hemostáza, je vhodné večer v den zákroku nebo následující den ráno podat udržovací dávku antikoagulancia (nikoli dávku nasycovací) a u nemocných se zvýšeným rizikem tromboembolie ještě překrýt periodu subterapeutické hodnoty INR nízkomolekulárním heparinem.

4.1.7.2 Perioperační antitrombotická léčba u nemocných indikovaných k duální či trojkombinační antitrombotické léčbě

Nemocným, u nichž je plánován chirurgický zákrok, hrozí po ukončení podávání duální či trojkombinační antitrombotické léčby vysoké riziko „in-stent“ trombózy s potenciálně fatálními důsledky (mortalita se pohybuje v rozmezí 2,5–21,4 %). Proto se u těchto vysoce rizikových nemocných s implantovaným stentem snažíme chirurgickému zákroku vyhnout (minimálně jeden měsíc u metalického stentu a jeden rok u stentů potahovaných – DES). Podobně by nemocným, u nichž je operace plánovaná v průběhu nejbližších 12 měsíců, neměl být implantován potahovaný stent.⁴³

U nemocných, kteří vyžadují provedení urgentního chirurgického zákroku, je třeba antitrombotickou léčbu individualizovat, a to na základě odhadu rizika krvácení provedeného chirurgem a rizika „in-stent“ trombózy. Při nízkém a středním riziku krvácení se u duální antitrombotické medikace doporučuje ponechat pouze podávání kyseliny acetylsalicylové a při vysokém riziku krvácení provést zákrok při úplném vysazení duální antiagregační léčby. Při vysokém riziku krvácení a subakutní urgenci operace, kdy je

třeba duální protidestičkovou léčbu zcela ukončit, se sedm dnů před operací ukončí podávání kyseliny acetylsalicylové, pět dnů před operací clopidogrelu a tři dny před operací se slábnoucí protidestičkový účinek nahradí inhibitorem glykoproteinu IIb/IIIa – integrilinem nitrožilně v dávce 2 µg/kg/min. Tato infuze se 6–8 hodin před plánovanou subakutní operací zastaví.⁴⁴ Pooperačně se vrátí původní protidestičková léčba, a to co nejdříve.

U nemocného s trojkombinační antitrombotickou léčbou je třeba zvážit poměr rizika tromboembolizace a „in-stent“ trombózy. Pokud se zdá vyšší riziko „in-stent“ trombózy, přecházíme na stejnou strategii jako u duální protidestičkové léčby. Zdá-li se vyšší riziko tromboembolie, je doporučeno ukončení antitrombotické léčby týden před operací a po celou dobu tuto léčbu nahradit nízkomolekulárním heparinem v léčebných dávkách s posledním podáním ráno den před operací. Po operaci při nekrvácivém průběhu podáváme co nejdříve nízkomolekulární heparin se znovuzavedením trojkombinační antitrombotické léčby. Je-li operace urgentní a riziko krvácení převyšuje riziko „in-stent“ trombózy (život ohrožující traumata či vitální indikace), jediným řešením je podat destičkový koncentrát.

4.1.7.3 Stabilní tepenné onemocnění

U nemocných s fibrilací síní a stabilním tepenným onemocněním (aterosklerotické postižení mozkových, koronárních či periferních tepen), u nichž je indikována antikoagulační léčba, není vhodné přidávat léčbu antiagregační. Tato přídatná léčba již riziko cévní mozkové příhody nebo tromboembolie ani infarktu myokardu dále nesnižuje, ale naopak zvyšuje riziko krvácivých komplikací.

4.1.7.4 Akutní koronární syndrom a/nebo provedená perkutánní koronární intervence

Současné doporučení pro léčbu akutního koronárního syndromu a/nebo po provedené perkutánní koronární intervenci s implantací stentu pokládají za optimální duální antiagregační léčbu kyselinou acetylsalicylovou s clopidogrelem (čtyři týdny po implantaci kovového stentu a 6–12 měsíců po implantaci stentů potahovaných). Má-li nemocný fibrilaci síní se současně zvýšeným rizikem tromboembolie, je třeba, aby mu za těchto okolností byla podávána trojkombinační antitrombotická léčba (warfarin + kyselina acetylsalicylová + clopidogrel). Prevalence závažného krvácení při této trojkombinační léčbě je 2,6–4,6 % během prvních 30 dnů a při medikaci po dobu 12 měsíců se zvyšuje na 7,4–10,3 %.

Nejlepšího poměru prospěšnosti a rizika krvácení při trojkombinační léčbě je dosaženo při jejím krátkém trvání, nejlépe po dobu jednoho měsíce. Potahovaným stentům bychom se měli u nemocných indikovaných k antiagregační léčbě vyhnout a trojkombinační léčba by se měla podávat jen po krátkou dobu s následnou protrahovanou kombinovanou léčbou warfarinem a jedním antiagregačním preparátem ve formě kyseliny acetylsalicylové nebo clopidogrelu (*tabulky 8 a 9*).

Tab. 8 Strategie antitrombotické léčby po zavedení koronárního stentu u nemocných s FS s více než jedním rizikovým faktorem dle stratifikace CHA₂DS₂-VASc (doporučená antikoagulační léčba) a současně s nízkým až středním rizikem krvácení dle stratifikace HAS-BLED – skóre 0–2.

Způsob intervence	Typ zavedeného stentu	Doporučená antitrombotická léčba
Elektivní	Metalický	1 měsíc: trojkombinační antitrombotická léčba (warfarin s INR 2,0–2,5, ASA ≤ 100 mg, clopidogrel 75 mg/den) Dlouhodobě: warfarin (INR 2,0–3,0)
Elektivní	Potahovaný (DES)*	3–6 měsíců: trojkombinační antitrombotická léčba (warfarin s INR 2,0–2,5, ASA ≤ 100 mg, clopidogrel 75 mg/den) Do 1 roku: duální léčba warfarin + clopidogrel, nebo ASA ve stejném dávkování Dlouhodobě: warfarin (INR 2,0–3,0)
Akutní	Metalický/potahovaný	6 měsíců: trojkombinační antitrombotická léčba (warfarin s INR 2,0–2,5, ASA ≤ 100 mg, clopidogrel 75 mg/den) Do 1 roku: duální léčba warfarin + clopidogrel, nebo ASA ve stejném dávkování Dlouhodobě: warfarin (INR 2,0–3,0)

ASA – kyselina acetylsalicylová

*Při použití DES uvolňujících sirolimus, everolimus, tacrolimus – trojkombinační léčba 3 měsíce; paclitaxel – trojkombinační léčba 6 měsíců.

4.1.7.5 Plánovaná koronární intervence

Při plánované koronární intervenci (PCI) by používání lékových stentů mělo být omezeno na klinické nebo ana-

tomické situace, jako jsou dlouhé léze, malé cévy, diabetes mellitus apod., kde se ve srovnání s běžnými kovovými stenty dá čekat významný přínos. Po čtyři týdny by měla probíhat léčba trojkombinací (antagonisté vitaminu K, kyselina acetylsalicylová a clopidogrel). Po provedení plánované koronární intervence s použitím běžných kovových stentů by pacienti s fibrilací síní a stabilním onemocněním koronárních tepen měli podstoupit dlouhodobou (12měsíční) léčbu perorálními antikoagulanty a k tomu buď denní dávku 75 mg clopidogrelu, nebo alternativně denní dávku 75–100 mg kyseliny acetylsalicylové. Trojkombinační léčba (antagonisté vitaminu K, kyselina acetylsalicylová a clopidogrel) by se měla podávat minimálně jeden měsíc po zavedení běžného kovového stentu, ale při zavedení lékového stentu podstatně déle (déle než 3 měsíce u stentu sirolimového, everolimového nebo tacrolimového a nejméně 6 měsíců u stentů vylučujících paclitaxel). Poté lze navázat léčbou antagonisty vitaminu K kombinovanou se 75 mg clopidogrelu denně, nebo se 75–100 mg kyseliny acetylsalicylové denně.

4.1.7.6 Infarkt myokardu

U nemocných s infarktem myokardu bez elevací úseku ST je doporučena duální antiagregační léčba kyselinou acetylsalicylovou s clopidogrelem, ale u nemocných s fibrilací síní se zvýšeným rizikem tromboembolie by měla být současně také podávána léčba antikoagulační. V akutním stadiu se v jejím rámci používá především nízkomolekulární heparin. Implantace potahovaných stentů by měla být limitována stejným způsobem, jako je tomu při plánované intervenci. V případě použití potahovaného stentu (vysoké klinické a/nebo anatomické riziko „in-stent“ trombózy) pro antitrombotickou léčbu platí stejná pravidla jako u plánované intervence.

Akutní infarkt myokardu s elevací úseku ST je primárně indikován k perkutánní intervenci, před níž je indikováno okamžité podání kyseliny acetylsalicylové, clopidogrelu a heparinu. Pokud je při akutním infarktu myokardu zjištěna výrazná trombotizace infarktové tepny, indikací je odsátí trombu a/nebo podání inhibitoru glykoproteinu IIb/IIIa. U nemocných, kteří jsou v té době v antikoagulační léčbě s INR > 2,0, by inhibitory glykoproteinu IIb/IIIa neměly být podány, jelikož tato kombinace antitrombotické léčby by výrazně zvýšila riziko krvácení. Po implantaci stentu by měla být podávána trojkombinační antitrombotická léčba (warfarin + kyselina acetylsalicylová + clopidogrel) s inhibitory protonové pumpy, nebo s blokátory H₂-receptorů po dobu nejméně 3–6 měsíců. U nemocných s nízkým rizikem krvácení (HAS-BLED skóre 0–2) by na tuto terapii měla navázat léčba duální (warfarin + clopidogrel/kyselina acetylsalicylová do 12 měsíců od implantace stentu), u nemocných s vysokým rizikem krvácení (HAS-BLED skóre ≥ 3) se po 3–6 měsících trojkombinační antitrombotické léčby pokračuje v antikoagulační léčbě samotným warfarinem.

Studie REDEEM ukázala, že dabigatran v maximální dávce 2× 150 mg společně s duální antiagregací vedl k absolutnímu zvýšení velkých krvácivých komplikací pouze do 1 % oproti placebo při zachovaném klinickém účinku

Tab. 9 Strategie antitrombotické léčby po zavedení koronárního stentu u nemocných s FS s více než jedním rizikovým faktorem dle stratifikace CHA₂DS₂-VASc (doporučená antikoagulační léčba) a současně s vysokým rizikem krvácení dle stratifikace HAS-BLED – skóre ≥ 3

Způsob intervence	Typ zavedeného stentu	Doporučená antitrombotická léčba
Elektivní	Metalický Potahované stenty by se neměly používat	2–4 týdny: trojkombinační antitrombotická léčba (warfarin s INR 2,0–2,5, ASA ≤ 100 mg, clopidogrel 75 mg/den) Dlouhodobě: warfarin (INR 2,0–3,0)
Akutní	Metalický Potahované stenty by se neměly používat	4 týdny: trojkombinační antitrombotická léčba (warfarin s INR 2,0–2,5, ASA ≤ 100 mg, clopidogrel 75 mg/den) Do 1 roku: duální léčba warfarin + clopidogrel, nebo ASA ve stejném dávkování Dlouhodobě: warfarin (INR 2,0–3,0)
	V případě použití potahovaného stentu (DES)	3–6 měsíců: trojkombinační antitrombotická léčba (warfarin s INR 2,0–2,5, ASA ≤ 100 mg, clopidogrel 75 mg/den) Dlouhodobě: warfarin (INR 2,0–3,0)

ASA – kyselina acetylsalicylová

v prevenci tromboembolie, což dokládá vysokou bezpečnost této trojkombinační antitrombotické léčby nemocných po akutním infarktu myokardu.

4.1.7.7 *Prevence gastrointestinálního krvácení při kombinované antitrombotické léčbě*

Výskyt krvácivých komplikací při kombinované antitrombotické léčbě je vhodné omezit doprovodnou ochranou žaludeční stěny pomocí inhibitorů protonové pumpy (IPP), blokátorů H_2 -receptorů nebo antacid. Inhibitory protonové pumpy mají rozdílné vlastnosti a lékové interakce. Některé z nich (omeprazol, lansoprazol, rabeprazol) patří k mohutným inhibitorům izoenzymu CYP 2C19, který přetváří clopidogrel na aktivní metabolit, čímž dochází ke snížení jeho účinku. V případě pantoprazolu a esomeprazolu podobný účinek jednoznačně prokázán nebyl. U prasugrelu, nového přípravku z řady thienopyridinů, je riziko těchto komplikací malé.

4.1.7.8 *Akutní cévní mozková příhoda*

Nemocní s akutní cévní mozkovou příhodou mají největší riziko tromboembolie v prvních dvou týdnech, ale antikoagulační léčba podaná v této době může vést k intrakraniálnímu krvácení. Pokud tito pacienti trpí fibrilací síní, měli by mít před podáním antikoagulační terapie řádně korigovanou hypertenzi. Vyšetření výpočetní tomografií či magnetickou rezonancí by mělo u cévní mozkové příhody vyloučit krvácivou etiologii. Při vyloučení mozkového krvácení může být antikoagulační léčba zahájena po dvou týdnech od vzniku akutní příhody.

Naopak u nemocných s fibrilací síní a přechodnou mozkovou ischemií by po vyloučení mozkového krvácení měla být antikoagulační léčba zahájena co nejdříve.

4.1.7.9 *Asymptomatická cévní mozková příhoda*

Cévní mozková příhoda u pacientů s fibrilací síní je primárně embolického původu, zjištění přítomnosti asymptomatických vmetků v mozku by proto pomohlo určit pacienty s vysokým rizikem tromboembolie. Studie mozkového snímkování (CT/MR) ukazují, že u pacientů s fibrilací síní je ve srovnání s kontrolní skupinou se sinusovým rytmem vyšší výskyt cévních mozkových příhod. U asymptomatických pacientů nebo pacientů s předchozí mozkovou příhodou, kteří jsou vystaveni vysokému riziku jejího opakování, lze ultrazvukovým transkraniálním dopplerovským vyšetřením zjistit aktivní zdroj embolického rizika.

4.1.8. Kardioverze

Před elektivní kardioverzí pro fibrilaci síní trvající déle než 48 hodin nebo neznámého trvání je indikována antikoagulační léčba. Na základě výsledků observačních kohortových studií by se léčba warfarinem (INR 2,0–3,0) měla podávat nejméně tři týdny před kardioverzí a ještě nejméně čtyři týdny po kardioverzi. Důvodem je riziko tromboembolie spojené s dysfunkcí levé síně nebo jejího ouška (tzv. „omráčením“ levé síně). Tromboprophylaxe se doporučuje shodně u elektrické i farmakologické kardioverze fibrilace síní.

U pacientů s rizikovými faktory tromboembolie je třeba pokračovat v léčbě warfarinem trvale – bez ohledu na to, zda se po kardioverzi sinusový rytmus obnovil.

U pacientů, u nichž je jasná doba vzniku fibrilace a její trvání nepřekračuje 48 hodin, lze kardioverzi elektivně provést při nitrožilním podávání nefrakcionovaného heparinu, po němž následuje infuze nebo subkutánní podávání nízkomolekulárního heparinu. U pacientů s rizikovými faktory pro cévní mozkovou příhodu je třeba po kardioverzi začít s perorální antikoagulační terapií a pokračovat v ní doživotně. Podávání nefrakcionovaného nebo nízkomolekulárního heparinu by mělo pokračovat, dokud se INR nedostane na terapeutickou úroveň (2,0–3,0). U pacientů bez rizikových faktorů tromboembolie není perorální antikoagulace zapotřebí.

U pacientů s fibrilací síní trvající déle než 48 hodin a hemodynamickou nestabilitou je třeba provést okamžitou kardioverzi a před ní podat nefrakcionovaný nebo nízkomolekulární heparin. Po kardioverzi by se mělo začít s perorální antikoagulací a heparin by měl být podáván, dokud se INR nedostane na terapeutickou úroveň (2,0–3,0). Trvání perorální antikoagulační léčby (4 týdny nebo celoživotně) bude záviset na přítomnosti, nebo absenci rizikových faktorů mozkové příhody.

4.1.8.1 *Kardioverze kontrolovaná jícnovou echokardiografií*

Obvykle třítydenní perorální antikoagulační terapii před kardioverzí lze zkrátit, pokud se při jícnové echokardiografii nezjistí žádná sraženina v levé síni ani v oušku levé síně (viz studie ACUTE). Kromě přítomnosti sraženiny v oušku nebo jiné části levé srdeční síně toto vyšetření prokazuje také tzv. spontánní echokонтast nebo tzv. komplexní plát v průběhu aorty. Je-li k dispozici zkušený personál a náležité vybavení, doporučuje se kardioverze za pomoci jícnové echokardiografie jako alternativa k třítydenní antikoagulační terapii před kardioverzí.

Pokud jícnová echokardiografie nezjistí sraženinu v levé síni, měl by být před kardioverzí podán nefrakcionovaný nebo nízkomolekulární heparin a po ní by se v jeho podávání mělo pokračovat, dokud není s perorální antikoagulací dosaženo cílové hodnoty INR. Jestliže jícnová echokardiografie přítomnost sraženiny odhalí, je třeba zahájit léčbu warfarinem (INR 2,0–3,0) a po nejméně třech týdnech této terapie echokardiografické vyšetření zopakovat. Pokud je zjevné, že se sraženina rozpustila, lze kardioverzi provést. Po ní je však třeba doživotně pokračovat v perorální antikoagulační léčbě. Je-li sraženina stále patrná, lze namísto kontroly srdečního rytmu zvolit strategii kontroly srdeční frekvence.

4.2 Kontrola srdečního rytmu

4.2.1 *Kontrola rytmu versus kontrola frekvence*

Kontrola srdeční frekvence je indikována jako terapie první volby u všech nemocných vyšetřovaných pro nově vzniklou fibrilaci síní, a to nejméně do doby, než můžeme provést

kardioverzi, popř. tam, kde je kardioverze neúspěšná nebo nevhodná. Při déletrvající fibrilaci je racionálním postupem učinit alespoň jeden pokus o nastolení sinusového rytmu, druhou možností je akceptovat fibrilaci síní jako permanentní stav s důrazem na antitrombotickou léčbu a kontrolu frekvence. Rozhodnutí učinit pokus o nastolení sinusového rytmu by mělo být založeno na tíži symptomů, přítomnosti strukturálního onemocnění a potenciálním riziku antiarytmické léčby. I v případě strategie kontroly rytmu je zapotřebí v medikaci kontrolující frekvenci pokračovat do nastolení stabilního sinusového rytmu (jako prevence vysoké tepové frekvence v případě rekurentní fibrilace).

Kontrola frekvence je dle posledních studií (AFFIRM 2002,⁴⁵ RACE 2002,⁴⁶ AF-CHF 2008⁴⁷) minimálně srovnatelný postup s kontrolou rytmu. Díky jejich vstupním kritériím (průměrný věk 70 let, nižší ejekční frakce levé komory jen u 25 % nemocných) ale tyto závěry nelze přenést na všechny pacienty. Zejména pacienti mladší, významně symptomatictí či se srdečním selháním mají výrazný prospěch ze sinusového rytmu. Antiarytmika u nich však většinou sinusový rytmus neudrží a je nutná nefarmakologická léčba. Naopak pro starší (> 70 let) a minimálně symptomatické pacienty je léčbou volby kontrola frekvence. Iniciálně zvolená strategie se však může ukázat jako neúspěšná, a poté je nutno přejít na alternativní přístup.

4.2.2 Akutní kontrola rytmu – konverze na sinusový rytmus

Ataky paroxysmální fibrilace síní často končí spontánně, až u 50 % se tak stane do 24 hodin. Na druhé straně časná léčba má vyšší pravděpodobnost úspěšnosti a nižší pravděpodobnost embolické komplikace. Pro zvládnutí akutní arytmie je důležitá léčba základního onemocnění, např. srdečního selhání, hypertyreózy, bronchopulmonální infekce, digitalisové intoxikace apod.

Konverze na sinusový rytmus lze dosáhnout použitím antiarytmik či elektrickým výbojem. Výběr metody záleží na posouzení výhod a nevýhod obou postupů. Elektrická kardioverze je účinnější a působí okamžitě, ale vyžaduje celkovou anestezii. U farmakoverze nelze predikovat čas verze, může se objevit proarytmický či negativně inotropní vliv antiarytmik.

Před provedením kardioverze je nutné dodržovat zásady prevence tromboembolie (viz kapitola 4.1.8).

4.2.2.1 Elektrická kardioverze

Elektrokardioverze v krátkodobé celkové anestezii je nejúčinnější a nejbezpečnější způsob restituce sinusového rytmu.

Indikace k výkonu lze rozdělit na akutní a elektivní:

- akutní: u pacientů s fibrilací síní, kdy rychlou komorovou odpověď nelze promptně potlačit farmakologicky, což vede k hemodynamické destabilizaci, tj. srdečnímu selhání, myokardiální ischemii, symptomatické hypotenzi; u pacientů s FS a preexcitací;
- elektivní: u pacientů s fibrilací síní jako součást léčby ke kontrole rytmu.

Před výkonem je třeba zkontrolovat, zda pacient splňuje předpoklady k výkonu: musí být nalačno, musí být provedeno fyzikální vyšetření, musí dát informovaný souhlas, musí u něj platit důkazy účinné antikoagulace (účinné INR), musí mít normální koncentraci iontů (kalium), musí být k dispozici monitorované lůžko s vybavením ke kardiopulmonální resuscitaci a intravenózní linka a krátkodobá celková anestezie by měla být vedena nejlépe anesteziologem. Elektrickou kardioverzi lze provést ambulantně, pacient by měl být monitorován minimálně tři hodiny.

Při provádění elektrické kardioverze preferujeme bifázický výboj o energii 100–150 J (druhý výboj 200 J) před výbojem monofázickým výbojem (energie 200 J, druhý výboj 360 J).⁴⁸ Nutná je dostatečná příprava kůže, těsný kontakt ke snížení nitrohrudní impedance, synchronizace defibrilátoru s vlnou R. Optimální velikost elektrod pro dospělé je 8–12 cm v průměru. Anteroposteriorní umístění elektrod (vpravo parasternálně – pod levou lopatkou) je účinnější než pozice anterolaterální (vpravo parasternálně – střední axilární čára).⁴⁹ Mezi jednotlivými výboji by měl být dodržen interval alespoň tři minuty. U pacientů, jimž byl implantován kardiostimulátor či kardioverter-defibrilátor (ICD), by elektrody měly být vzdáleny nejméně 8 cm od baterie přístroje, u nějž by po kardioverzi měla být zkontrolována správnost funkce. Elektrickou kardioverzi lze provést i speciální intrakardiální elektrodou, výkon se však dnes již provádí jen výjimečně.

Výskyt komplikací v souvislosti s výkonem je nízký. Riziko tromboembolie u adekvátně antikoagulovaných pacientů představuje 0–1 %.⁵⁰ Časté je popálení kůže. Maligní komorové arytmie (fibrilace komor, komorová tachykardie) se mohou vyskytnout obzvláště při intoxikaci digitalisem, hypokalemii, nesprávné synchronizaci výboje. Bradykardie se dostavují zejména u pacientů se sick sinus syndromem, sinusovou zástavou po výboji i s event. absencí náhradního rytmu.

Okamžitá *úspěšnost* se pohybuje mezi 85–95 %. K faktorům, které úspěšnost ovlivňují, patří délka trvání fibrilace před kardioverzí, věk pacienta, velikost levé síně a její dysfunkce, chlopenní vady. Rozlišujeme rekurenci fibrilace síní okamžitou (minuty po kardioverzi), časnou (během pět dnů po kardioverzi) a pozdní.

Vyšší úspěšnosti lze dosáhnout *premedikací antiarytmiky*.^{51,52} Tato premedikace také snižuje výskyt časných recidiv arytmií po úspěšné kardioverzi. Vhodná jsou stejná antiarytmika, jaká jsou indikována k farmakologické verzi (propafenon, flecainid, amiodaron, sotalol). U pacientů se závažnějším strukturálním onemocněním srdce má z bezpečnostních důvodů přednost před všemi ostatními přípravky podání amiodaronu. Vzhledem k riziku vzniku maligních komorových arytmií je elektrická kardioverze kontraindikována při intoxikaci digitalisem. Pokud je sérová koncentrace digoxinu v terapeutickém rozmezí, není nutno před elektivní kardioverzí terapii přerušovat.

4.2.2.2 Farmakologická kardioverze

Výhodou farmakologické verze proti elektroverzi je odpadnutí problému s anestezií. Farmakologická kardioverze by

měla být prováděna za hospitalizace a při EKG monitorování. Úspěšnost závisí na délce trvání fibrilace – u nově vzniklé se úspěšnost verze pohybuje okolo 70 %, u perzistentní formy okolo 35 %. Antiarytmika třídy IC účinkují rychleji, ale neměla by být podávána v případě srdečního selhání či akutní ischemie. Výhodou antiarytmik III. třídy je možnost podání i při strukturálním onemocnění a oběhové nestabilitě.

Nově lze k verzi fibrilace síní trvající méně než sedm dnů použít nový lék vernakalant, který selektivně zpomaluje vedení a prodlužuje repolarizaci v srdečních síních. Po intravenózní aplikaci má eliminační poločas kolem dvou hodin; po jeho podání nebyly zaznamenány žádné komorové proarytmické účinky. V publikovaných studiích dosáhl akutní konverze na sinusový rytmus v cca 50 % oproti placebo či amiodaronu, medián do konverze 12 minut, nízké procento rekurence, minimální nežádoucí účinky (nejčastěji poruchy chuti).^{53,54} Studie s perorálním vernakalantem probíhají. Antiarytmika doporučená pro farmakoverzi ukazují *tabulka 10*.

4.2.2.3 Jednorázové použití antiarytmika při obtížích (pilulka v kapse, „pill-in-the-pocket“)

U výrazně symptomatických nemocných, a přitom relativně málo častých obtížích (několikrát ročně až jednou měsíčně), lze zkusit podávání antiarytmik jen při obtížích. Byl popsán příznivý účinek jedné dávky propafenonu (300–600 mg, zpočátku je vhodná spíše nižší dávka) a flecainidu (200–300 mg). Pacienti by neměli mít výraznější strukturální onemocnění srdce. Je nutné ověřit bezpečnost léčiva nejprve podáním ve zdravotnickém zařízení za monitorace EKG. Parenterální podání není predikcí bezpečnosti následného perorálního podání. Protože jsou popsány následné bradykardie, měl by být vyloučen syndrom chorého sinu.

4.2.3 Dlouhodobá kontrola rytmu

Hlavní motivací antiarytmické kontroly rytmu je snížení symptomů. Úspěšnost antiarytmik v udržení sinusového rytmu je ale nízká a klinicky úspěšnou terapií může být jen redukce obtíží (eliminace dosáhneme jen vzácně). Proarytmické a extrakardiální nežádoucí účinky jsou časté a spíše než úspěšnost je třeba mít na zřeteli bezpečnost léčby. Před podáním jakéhokoli antiarytmika je třeba zjistit přítomnost kardiovaskulárního či jiného onemocnění, které může být podkladem vzniku arytmií. Pokud je to možné, má být vyvolávající příčina upravena nebo léčena. Po první

zjištěné epizodě fibrilace není obvykle nutná preventivní léčba. Podobně není prevence nutná u ojedinělých, málo symptomatických atak fibrilace síní. U těchto nemocných je také možné jednorázové podání antiarytmika (nejčastěji propafenonu) v případě vzniku obtíží.

K prevenci častých a symptomatických atak fibrilace síní využíváme podobně jako u farmakoverze antiarytmika tříd IC a III (*tabulka 11*). U tachyarytmií se spolupodílem aktivace sympatiku podáváme beta-blokátory. K udržení sinusového rytmu u osob bez organického srdečního onemocnění je využíván propafenon, sotalol, nověji i dronedaron. U nemocných s dysfunkcí levé komory a při organickém srdečním onemocnění (zvláště ischemické chorobě srdeční) má své výhody používání amiodaronu. Antiarytmickou terapií k udržení sinusového rytmu u různých základních onemocněních ukazuje *obrázek 1*. Amiodaron redukuje frekvenci recidiv fibrilací významněji než propafenon, sotalol a dronedaron, ale i tak se po prvním roce sledování daří udržet sinusový rytmus maximálně u 60 % a po čtyřech letech sledování u 30 % nemocných.

4.2.3.1 Nová antiarytmika

Na náš trh nově uvedený dronedaron (analog amiodaronu bez jodové skupiny) má dobrý bezpečnostní profil, jeho účinnost však nedosahuje amiodaronu, spíše se pohybuje na úrovni propafenonu a sotalolu. Byl testován v řadě klinických studií (*tabulka 12*) a jako první antiarytmikum ve studii ATHENA⁵⁵ redukoval coby primární výsledný ukazatel i mortalitu a hospitalizace z kardiovaskulárních příčin. V následné analýze studie byl v dronedaronové větvi prokázán i pokles rizika vzniku mozkové příhody (o 34 %, za standardní antitrombotické léčby).

Nejčastější nežádoucí účinek léčby dronedaronem představují gastrointestinální problémy (průjem, nevolnost, zvracení). Vzácně byla popsána plicní toxicita a případy akutního jaterního selhání vyžadující transplantaci.

Na základě provedených studií (hlavně studie ATHENA) byl dronedaron schválen americkou i evropskou lékovou agenturou k léčbě nepermanentní fibrilace síní u nemocných s ejekční frakcí levé komory > 35 % a v doporučeních Evropské kardiologické společnosti (ESC) pro léčbu fibrilací síní² získal díky vynikajícímu bezpečnostnímu profilu dominantní postavení v jejich antiarytmické terapii (lék první volby, mimo nemocné s těžkým srdečním selháním).

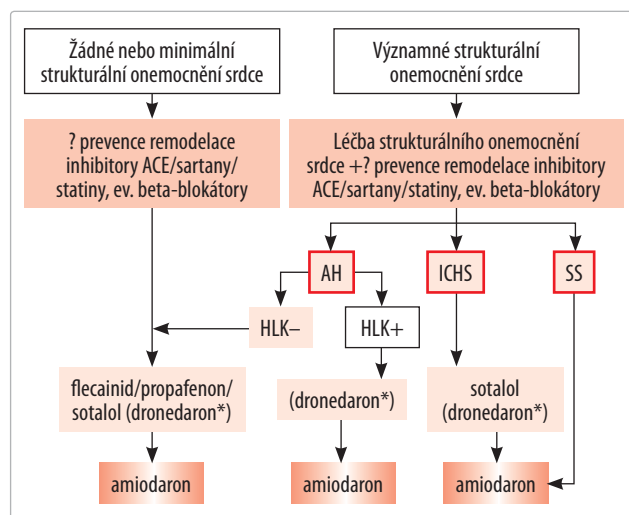
Po úspěchu dronedaronu ve studii ATHENA byla zahájena i studie PALLAS,⁵⁶ a to u pacientů s permanentní

Tab. 10 Účinná léčiva k farmakologické verzi fibrilace síní

Látka	Intravenózně	Perorálně
Amiodaron	5 mg/kg během 60 min, poté 50 mg/h	1,2–1,8 g/den do 10 g
Propafenon	2 mg/kg během 10–20 min	450–600 mg
Flecainid	2 mg/kg během 10–20 min	200–300 mg
Vernakalant	3 mg/kg i.v. během 10 min, při selhání – další dávka 2 mg/kg po 15 min	–

Tab. 11 Účinná léčiva k udržení sinusového rytmu

Látka	Dávka
Propafenon	150–300 mg 3× denně
Sotalol	80–160 mg 2× denně
Flecainid	100–200 mg 2× denně
Amiodaron	200 mg 1× denně
Dronedaron	400 mg 2× denně



Obr. 1 Antiarytmická léčba k udržení sinusového rytmu u různých základních onemocnění

AH – arteriální hypertenze; ICHS – ischemická choroba srdeční; SS – srdeční selhání; HLK – hypertrofie levé komory srdeční > 14 mm;

* U vybraných nemocných, po zvážení alternativních způsobů léčby

fibrilací a kardiovaskulárními rizikovými parametry. Tato studie byla však v červenci 2011 předčasně ukončena kvůli signifikantnímu nárůstu kardiovaskulárních příhod jak ve složených primárních ukazatelích (závažné kardiovaskulární příhody a kardiovaskulární hospitalizace nebo úmrtí), tak i ve výskytu srdečního selhání, mozkové příhody a kardiovaskulární hospitalizace.

Tab. 12 Klinické studie s dronedaronem

Název	Indikace	Výsledky
DAFNE	Ověření dávek, prevence recidiv fibrilace síní po kardioverzi	Optimální dávka 2x 400 mg denně, prodloužení doby do recidivy fibrilace síní z 5 na 60 dnů
ERATO	Kontrola frekvence u permanentní fibrilace	Snížení srdeční frekvence během 24 h monitorace o 12 tepů/min a frekvence při zátěži o 25 tepů/min
EURIDIS	Prevence recidiv fibrilace síní a flutteru	Snížení výskytu recidiv fibrilace o 22 %
ADONIS	Prevence recidiv fibrilace a flutteru	Snížení výskytu recidiv fibrilace o 27 %
ANDROMEDA	Srdeční selhání, ejekční frakce levé komory < 35 %	Předčasně ukončena, zvýšená mortalita v důsledku srdečního selhání
ATHENA	Hospitalizace z kardiovaskulární příčiny či úmrtí	Snížení rizika kardiovaskulární mortality i hospitalizací o 24 %
DIONYSOS	Srovnání s amiodaronem	Nižší účinnost, lepší bezpečnostní profil
PALLAS*	Účinnost u pacientů s permanentní fibrilací a dalšími rizikovými parametry	Předčasně ukončena, zvýšené riziko kardiovaskulárních nežádoucích účinků

* Předběžná data

Přínosy a rizika podávání dronedaronu byly v září 2011 Evropskou lékovou agenturou přehodnoceny a použití dronedaronu bylo omezeno na nemocné s paroxysmální nebo perzistentní (po úspěšné kardioverzi) fibrilací síní, navíc po zvážení alternativních možností léčby (viz obrázek 1). Nesmí být podáván nemocným se srdečním selháním či systolickou dysfunkcí levé komory, s permanentní fibrilací (trvajícím ≥ 6 měsíců) a u pacientů s projevy jaterní nebo plicní toxicity v souvislosti s eventuálním dřívějším podáváním amiodaronu. Doporučuje se monitorovat stav pacienta, při recidivě fibrilací je doporučeno zvážit přerušení terapie. Je pravděpodobné, že po podrobnějších analýzách uvedených studií bude indikace k podávání dronedaronu dále upřesněna.

4.2.3.2 Volba antiarytmika

Volba léku závisí také na riziku proarytmického vlivu a nežádoucích účincích antiarytmik (tabulka 13). Závažný proarytmický vliv je vzácný u pacientů s normální funkcí komor, bez bradykardie a prodloužení intervalu QT. U antiarytmik třídy IA a III (hlavně sotalolu) je možné prodloužení intervalu QT se vznikem komorových arytmií typu torsade de pointes. Délka intervalu QTc by při léčbě těmito léky neměla překročit 500 ms. U antiarytmik třídy IC by prodloužení intervalu QRS nemělo přesáhnout 25 %. Při

Tab. 13 Antiarytmika ke kontrole srdečního rytmu a jejich možné nežádoucí účinky

Antiarytmikum	Možné nežádoucí účinky	Hlavní kontraindikace
Amiodaron	Fotosenzitivita, dysfunkce štítné žlázy, plicní toxicita, polyneuropatie, bradykardie, TdP (vzácně), jaterní toxicita, oční komplikace	Hyperfunkce štítné žlázy Přecitlivělost na jód
Dronedaron	Gastrointestinální obtíže, bradykardie, zvýšení koncentrace při podávání inhibitorů CYP3A4, zvýšení koncentrace digoxinu. Elevace hodnoty kreatininu (bez ovlivnění renálních funkcí); možná jaterní a plicní toxicita	Srdeční selhání, systolická dysfunkce levé komory, permanentní fibrilace síní, clearance kreatininu < 30 mg/ml
Flecainid	Komorová tachykardie, srdeční selhání, konverze do flutteru síní s rychlou komorovou odpovědí	Clearance kreatininu < 50 mg/ml, ICHS, nízká ejekční frakce levé komory
Propafenon	Komorová tachykardie, srdeční selhání, konverze do flutteru síní s rychlou komorovou odpovědí	ICHS, nízká ejekční frakce levé komory
Sotalol	TdP, srdeční selhání, bradykardie, bronchospasmus	Významná hypertrofie levé komory, systolické srdeční selhání, preexistující prodloužení intervalu QT, clearance kreatininu < 50 mg/ml

TdP – torsade de pointes; ICHS – ischemická choroba srdeční.

podávání antiarytmik I. třídy by mělo být zvaženo současně podávání beta-blokátorů k prevenci rychlého atrioventrikulárního vedení při vzniku flutteru síní. Ve všech případech je nutno sledovat nežádoucí účinky léčby a pravidelně monitorovat koncentrace minerálů a renální funkce (renální insuficience vede k akumulaci léku a predisponuje k proarytmii), v případě léčby amiodaronem také funkce štítné žlázy (po 3–6 měsících). Vzhledem k nově popsaným možným rizikům dronedaronu je doporučeno monitorovat srdeční, jaterní a plicní funkce. Jaterní testy (ALT) je vhodné provádět před podáním a po podání dronedaronu a dále po měsíci, po půl roce užívání každé tři měsíce.

4.3 Kontrola frekvence

4.3.1 Akutní kontrola srdeční frekvence

Rychlá frekvence komor při fibrilaci síní může být příčinou obtíží či hemodynamické závažnosti arytmií. V těchto případech je vhodné rychlé zpomalení srdeční frekvence podáním bradykardizující medikace. V méně závažných případech lze podat beta-blokátory nebo verapamil perorálně a zpomalit srdeční frekvenci během několika hodin. Při výraznějších obtížích je vhodná intravenózní léčba. Cílem akutního zpomalení je obvykle dosažení klidové frekvence 80–100/min. Záleží na výchozí frekvenci, některým pacientům postačuje i mírnější zpomalení, jiní zůstávají symptomatictí i při popsaných hodnotách.

Při pravidelné akci komor a podezření na flutter síní s akcí komor 2 : 1 lze ke krátkodobému zpomalení podat adenosin (12–18 mg i.v. jako rychlý bolus). Dojde k rychlému zpomalení až zablokování atrioventrikulárního převodu na několik sekund, po tuto dobu jsou síňové vlny na záznamu EKG lépe patrné (tzv. „demaskování flutteru“). Ověření diagnózy je důležité před event. indikací nefarmakologické léčby (katetrizační ablace).

Pokud je frekvence komor při fibrilaci síní naopak příliš pomalá a pacient je symptomatický, lze dočasně podat atropin (0,5–2 mg i.v.). Za klidových podmínek však pacienti pomalejší akci většinou tolerují. Při výrazné bradykardii, at už se jedná o fibrilaci síní s pomalou akcí komor či úplnou AV bloádou s náhradním junkčním rytmem, bývá pak nutné zavedení dočasné komorové kardiostimulace.

Intravenózní kontrola frekvence je vhodná, pokud neindikujeme kardioverzi či medikamentózní verzi. Důvodem může být nevhodnost kardioverze zapříčiněná chybějící nebo nedostatečnou předchozí antikoagulační léčbou při nejasném trvání fibrilace či jejího trvání nad 48 hodin. Lze také kombinovat nejprve zpomalení komorové frekvence a následně provedení kardioverze. Je pak třeba mít na paměti případné nežádoucí účinky kombinované antiarytmické medikace.

4.3.2 Dlouhodobá kontrola srdeční frekvence

4.3.2.1 Intenzita kontroly srdeční frekvence

Základem léčby fibrilace síní je kontrola frekvence spolu s prevencí tromboembolických příhod. Kontrolou frekvence

léčbu začínáme. Používáme ji však i při kontrole rytmu, aby při recidivách fibrilací nebyla frekvence komor vysoká. Pokud pacient zůstává symptomatický i při méně intenzivní, případně intenzivní kontrole rytmu, máme zvážit kontrolu frekvence.

Stále není jasné, jaká frekvence komor by při fibrilaci síní měla být ta správná. Podle starších verzí guidelines byla doporučována klidová srdeční frekvence 60–80/min a při mírné zátěži 90–115/min.^{1,44} Tato doporučení však byla jen arbitrární a neopírala se o závěry studií. Nebylo také jasné, zda se máme řídit jen hodnotami zjištěnými na jednorázové křivce EKG, nebo zda máme dosažení frekvence ověřovat holterovskou monitorací EKG či ergometrií. Data ze studií porovnávajících kontrolu rytmu a kontrolu frekvence neprokázaly jasně, že by intenzivnější kontrola frekvence byla spojena s nižší morbiditou. Studie RACE II⁵⁷ porovnávala kontrolu frekvence intenzivní (strict control) s cílem dosáhnout klidové frekvence < 80/min a mírnější (lenient control), kde byla cílovou metou frekvence < 110/min. Primární kombinovaný výsledný ukazatel (úmrtí z kardiovaskulární příčiny, hospitalizace pro srdeční selhání, CMP, systémová embolizace, krvácení, život ohrožující arytmiie) se při obou postupech významně nelišil (třiletý výskyt 12,9 % při méně intenzivní vs. 14,9 % při intenzivní kontrole). Dosažení intenzivní kontroly však bylo podstatně obtížnější a vyžadovalo daleko častější kontroly.

Na základě těchto nálezů evropská guidelines doporučují jako výchozí postup dosažení klidové frekvence < 110/min. Pokud obtíže nemocného přetrvávají, zejména s lícením stále rychlé akce, je vhodná intenzivnější kontrola. Ta je indikována také v případě, kdy dochází ke zhoršování funkce levé komory s možným podílem rychlé akce komor při fibrilaci síní. Při intenzivní kontrole frekvence je vhodné sledovat účinek léčby pomocí holterovské monitorace EKG, při trvajících obtížích během zátěže pak pomocí ergometrie.

V amerických dodatcích k doporučením³ se uvádí, že výsledky studie RACE II u pouhých 614 pacientů s dosažením 81 příhod nemohou být dostatečné pro definitivní rozhodnutí. Na základě všech zatím dostupných dat se ukazuje, že dosažení hodnot klidové frekvence < 110/min není horším postupem než dosažení hodnot < 80/min. Hranice 110/min a 80/min je však poměrně široká. Existují případy vzniku dysfunkce levé komory i při srdečních frekvencích kolem 110/min. U pacientů, kteří na medikaci dobře reagují, je možné snažit se o dosažení frekvence mezi oběma hodnotami, spíše < 100/min.

4.3.2.2 Farmakologická kontrola frekvence

Pro kontrolu srdeční frekvence se využívají bradykardizující blokátory kalciových kanálů (verapamil, diltiazem), beta-blokátory, digoxin a při srdečním selhání také amiodaron. Nověji je možno využít i dronedaron, který však není vhodný pro permanentní fibrilaci síní. Výběr konkrétního přípravku a formy jeho aplikace záleží hlavně na formě fibrilace, naléhavosti snížení frekvence, komorbiditách a přítomnosti strukturálního srdečního onemocnění (tabulka 14). U paroxysmální fibrilace síní

Tab. 14 Antiarytmika ke kontrole srdeční frekvence při fibrilaci síní

Látka	Intravenózní podání	Perorální podání
Beta-blokátory		
Metoprolol SR/XL	2,5–5 mg	1× 100–200 mg
Bisoprolol	–	1× 2,5–10 mg
Atenolol	–	1× 25–100 mg
Esmolol	50–200 µg/kg/min	–
Propranolol	1 mg	2× 10–40 mg
Carvedilol	–	2× 3,25–25 mg
Blokátory kalciových kanálů		
Verapamil	5 mg	2× 40–1× 360 mg (SR)
Diltiazem	–	3× 60–1× 360 mg (SR)
Glykosidy		
Digoxin	0,5–1,0 mg	1× 0,125–0,5 mg (dle koncentrace)
Ostatní		
Amiodaron	5–50 mg/kg/h (udržovací)	1× 100–200 mg
Dronedaron	–	2× 400 mg

Lze využít antiarytmika, která umožňují kontrolu rytmu i frekvence (sotalol, dronedaron, amiodaron). U málo aktivních pacientů lze léčbu zahájit digoxinem. Ten však nekontroluje frekvenci při zátěži. Amiodaron je pro četné nežádoucí účinky možno použít ke kontrole frekvence jen u pacientů, kde není dostatečná jiná léčba. U permanentní fibrilace síní a selhání medikace digoxinem s beta-blokátory je třeba zvážit kontrolu frekvence nefarmakologickou.¹

U části pacientů je frekvence komor při fibrilaci síní nevyrovnaná a střídá se rychlá a pomalá akce. V těchto případech bývá nezbytné doplnit antiarytmickou medikaci zavedením kardiostimulátoru. Pokud nedosáhneme účinné kontroly frekvence ani při kombinované léčbě, je zapotřebí zvážit nefarmakologickou léčbu (neselektivní katetrizační ablace AV junkce s následnou implantací kardiostimulátoru). Střídání rychlé a pomalé akce při fibrilaci síní je třeba odlišit od paroxysmální formy fibrilace síní s rychlou akcí komor a pauzami po verzi na sinusový rytmus („posttachykardickými pauzami“). Zde je možné před implantací kardiostimulátoru zvážit selektivní katetrizační ablací fibrilace síní.

4.4 Upstream léčba

4.4.1 Teoretické předpoklady

Ke vzniku fibrilace síní vede celá řada onemocnění a stavů, které jsou spojeny s tzv. remodelací síní, tedy jejich dilatací, strukturální přestavbou a změnou elektrofyziologických vlastností. Sama fibrilace tyto změny dále udržuje a prohlubuje. Terapie zaměřená na vyvolávající onemocnění a prevenci vzniku remodelačních změn se

nazývá „upstream“ léčba. Její primárně preventivní použití může zabránit vzniku fibrilace síní, sekundární prevencí pak rozumíme použití této léčby u pacientů s již dokumentovanou arytmií, cílem je předejít dalším recidivám fibrilace síní.

4.4.2 Inhibitory ACE a blokátory receptorů AT₁ pro angiotensin II

Nejvíce údajů je zatím pro přípravky zasahující do systému renin-angiotensin-aldosteron, tedy inhibitory angiotensin-konvertujícího enzymu (ACE) a blokátory receptorů AT₁ pro angiotensin II.⁵⁸ Jejich mechanismem účinku je hlavně omezení vlivu angiotensinu. Ten vede ke vzniku fibrózy, hypertrofie, poruše mezibuněčného spojení, chybné funkci iontových kanálů a také k progresi zánětlivých změn.

Studie u pacientů se srdečním selháním ukazují, že podávání inhibitorů ACE a blokátorů receptorů AT₁ pro angiotensin II vede ke snížení výskytu nově diagnostikované fibrilace síní o 30–48 %.⁵⁸ Také u hypertenze tyto přípravky vedou k poklesu výskytu fibrilace síní o 25 %. Ve studii LIFE snížil losartan výskyt fibrilace síní více než atenolol. Mechanismem tedy není pravděpodobně jen kontrola krevního tlaku. V sekundární prevenci není vliv inhibitorů ACE a blokátorů receptorů AT₁ pro angiotensin II tak jasný.⁵⁹ V několika malých studiích došlo ke snížení výskytu fibrilací síní. Tyto studie také naznačují synergistický účinek antiarytmik (např. amiodaronu) a blokátorů receptorů AT₁ pro angiotensin II. Významné snížení recidiv fibrilací síní ukazují také metaanalýzy studií. V prospektivních studiích se však pozitivní vliv nepotvrdil, ať už šlo konkrétně o hodnocení výskytu FS (studie GISSI AF, ANTIPAF),⁵⁹ nebo kardiovaskulárních příhod při FS (studie ACTIVE-I s irbesartanem).⁶⁰ Vysvětlením je možné pozdní zahájení léčby u již vyjádřených remodelačních změn, kdy je k případnému účinku třeba delší doby, než byla lhůta sledování ve studiích.

Lze tedy shrnout, že časnou léčbou srdečního selhání a hypertenze pomocí inhibitorů ACE a blokátorů receptorů AT₁ pro angiotensin II lze výskyt fibrilací síní snížit. Uvedené přípravky jsou však v léčbě srdečního selhání a hypertenze stejně indikovány. U pacientů bez strukturálního onemocnění srdce a také v sekundární prevenci FS jsou data méně průkazná.

4.4.3 Statiny

Mechanismem působení je v tomto případě ovlivnění zánětlivých změn v myokardu, účinek je však patrně komplexní. Několik studií prokázalo příznivý vliv statinů na postoperační fibrilaci síní. V ostatních případech existují jen malé studie nebo jejich metaanalýzy. Ty prokazují snížení výskytu FS, zejména u pacientů se srdečním selháním, částečně také u hypertenze a ischemické choroby srdeční. V těchto případech a u postoperační fibrilace síní lze preventivní použití statinů zvážit.⁶¹ Upstream léčba s využitím inhibitorů ACE, blokátorů receptorů AT₁ pro angiotensin II či statinů není indikována v primární prevenci fibrilací síní u pacientů bez kardiovaskulárního onemocnění.

4.4.4 Ostatní látky v upstream léčbě

Studován byl rovněž vliv různých protizánětlivých léčiv, kortikosteroidů, vícenenasycených mastných kyselin a dalších látek, ovlivnění fibrilace síní však není konzistentněji prokázáno. Použití těchto látek v upstream léčbě fibrilace síní proto není indikováno.²

Beta-blokátory se používají v léčbě hypertenze, srdečního selhání i ischemické choroby srdeční. Ovlivněním těchto onemocnění mohou snížit výskyt fibrilací síní, jsou také vhodné ke kontrole srdeční frekvence.

5 Nefarmakologická léčba pro fibrilaci síní

K nefarmakologické léčbě samozřejmě patří i elektrokardioverze. Vzhledem k běžnému užívání byla uvedena společně s farmakoterapií. Dále jsou uvedeny postupy, používané ve více či méně specializovaných centrech.

5.1 Kardiostimulace

U pacientů po neselektivní ablaci AV junkce dochází ke vzniku atrioventrikulární blokady. Potom je nutné zajištění akce komor stimulací. Při chronické fibrilaci síní je indikována stimulace VVI(R), u paroxysmální formy pak stimulace DDD(R,P).^{62,63} V posledním případě se však často během několika let arytmie stává chronickou, což se vysvětluje nepříznivým vlivem stimulace komor na udržení sinusového rytmu. U pacientů s dysfunkcí levé komory je vhodné zvážit implantaci kardiostimulátoru nebo kardioverteru-defibrilátoru s možností resynchronizace funkce levé komory.⁶⁴

Implantace kardiostimulátoru je indikována rovněž při symptomatické fibrilaci síní s pomalou či nevyrovnanou akcí komor, nebo při vzniku atrioventrikulární blokady z jiných příčin než při ablaci (podrobně viz doporučení pro implantace kardiostimulátorů⁴⁴). Při vagově podmíněné arytmií lze před kardiostimulací zkusit disopyramid. U pacientů se sick sinus syndromem indikovaných k implantaci kardiostimulátoru je vhodnější fyziologická stimulace (DDD/R či AAI/R), protože při komorové stimulaci (VVI/R) se fibrilace síní vyskytují častěji nebo dochází k progresi paroxysmální formy do perzistující.⁶²

Kromě klasických způsobů stimulace se zkoušely novější způsoby, a to odlišná místa a odlišné algoritmy stimulace. V prvním případě lze ke zlepšení synchronizace aktivace síní použít dvě elektrody. Ty se zavádějí do pravé síně a k ostiu koronárního sinu, případně až do jeho větví, a to tak, aby bylo možné stimulovat také levou síň (tzv. biatriální stimulace). Pokud použijeme jen jednu elektrodu, lze synchronizaci síní zlepšit jejím zavedením do oblasti mezišíňového septa.

Z holterovských monitorací EKG se ukázalo, že vzniku fibrilace síní velmi často předchází zvýšená síňová ektopická aktivita či bradyarytmie. K potlačení těchto spouštěcích faktorů se používají specifické preventivní stimulační režimy. U některých přístrojů mohou být preventivní režimy doplněny o režimy terapeutické. Ty mají za cíl rychlou „overpace“ stimulací fibrilaci ukončit. To je možné za předpokladu

zpomalení a stabilizace fibrilace síní v určitých fázích jejího průběhu, případně při střídání fibrilace s flutterem síní či síňovými tachykardiemi. Účinek uvedené léčby je možné ověřit opět holterovskými funkcemi přístroje, které evidují počet, trvání a distribuci atak arytmiie.

I když některé studie při použití stimulace s novými algoritmy prokázaly snížení výskytu či zátěže („burden“) fibrilací, účinek preventivních režimů je celkově pouze malý. Uvedené postupy lze použít v případech indikace kardiostimulátoru z bradykardických příčin. Pro implantaci kardiostimulace jen z důvodů prevence fibrilací síní zatím chybějí dostatečná data.

5.2 Implantabilní síňové kardiovertery-defibrilátory

Úkolem síňových defibrilátorů byla detekce fibrilace síní a její verze nízkoeenergetickým výbojem. Úspěšnost výbojů byla vysoká (90–95 %), avšak i nízké energie kolem 1–3 J jsou vnímány bolestivě. Z těchto důvodů (kromě ekonomické náročnosti) síňové defibrilátory nikdy nedoznaly většího rozšíření.

5.3 Katetrizační ablace AV uzlu a kardiostimulace

Katetrizační ablaci lze provést jako paliativní léčebnou metodu (ablaci AV uzlu spojenou s trvalou kardiostimulací) nebo metodu kurativní (selektivní ablaci fibrilace síní).

5.3.1 Principy výkonu, klinický přínos

Ablace AV uzlu s následnou kardiostimulací je paliativní metodou ke kontrole frekvence komor. Spočívá v přerušení vedení elektrického vzruchu ze síní na komory, jejichž rytmus je následně řízen kardiostimulátorem. Fibrilace síní zůstává nedotčena. Poškození AV převodu a závislost na kardiostimulátoru jsou nevratné. Účinnost ablace AV uzlu se blíží 100 %. Tzv. modifikace AV převodu v oblasti tzv. pomalé dráhy s cílem snížení frekvence komor při fibrilaci síní bez nutnosti implantace kardiostimulátoru je v současné době pro svou nespolehlivost opuštěna.

Při srovnání ablace AV uzlu proti antiarytmické léčbě bylo pozorováno symptomatické zlepšení^{65,66} a zlepšení kvality života,^{66,67} ale žádná studie neprokázala nebo nehodnotila zlepšení přežívání, snížení výskytu cévní mozkové příhody, počtu hospitalizací nebo zlepšení funkční třídy, funkční kapacity a ani zlepšení ejekční frakce levé komory.

Při srovnání ablace AV uzlu s biventrikulární stimulací proti antiarytmické léčbě bylo pozorováno signifikantní zlepšení ejekční frakce levé komory pouze po ablaci.⁶⁸ Jiná studie ukázala, že při resynchronizační léčbě je mortalita pacientů s fibrilací síní stejná jako u pacientů se sinusovým rytmem.⁶⁹ Při srovnání ablace AV uzlu s pravokomorovou stimulací proti ablaci AV uzlu s biventrikulární stimulací byla sice zjištěna nadřazenost biventrikulární stimulace, ale nikoli zásadní absolutní zlepšení ejekční frakce levé komory.^{70–72} V jedné studii resynchronizační léčba dokonce pouze zabránila zhoršení ejekční frakce levé komory, které bylo zaznamenáno při stimulaci pravé komory.⁷³

Při přímém srovnání selektivní ablace a ablace AV uzlu s biventrikulární stimulací celkem u 81 pacientů se srdečním selháním a fibrilací síní rezistentní na antiarytmika se za šest měsíců po selektivní ablací sinusový rytmus udržoval u 81 % pacientů (71 % pacientů bez antiarytmik), zatímco po ablací AV uzlu nejenže fibrilace síní pokračovala u všech pacientů, ale většina jejich paroxysmálních forem přešla ve formu perzistentní. Ejekční frakce levé komory se po selektivní ablací zlepšila, zatímco po ablací AV junkce s biventrikulární stimulací se zhoršila (rozdíl $p < 0,001$). U pacientů po selektivní ablací se zlepšila i funkční kapacita a kvalita života.⁷⁴

5.3.2 Indikace ablace AV uzlu

Ablace AV uzlu vede k nevratnému poškození atrioventrikulárního převodu a závislosti na kardiostimulaci. Proto je třeba tuto indikaci důkladně zvážit. Kromě pacientů s fibrilací síní a rychlou frekvencí komor a již zavedenou biventrikulární stimulací by se měla ablace AV uzlu zvážit jen u symptomatických pacientů rezistentních na farmakologickou kontrolu rytmu či frekvence komor, u nichž nelze předpokládat užitek ze selektivní ablace, respektive proveditelnost selektivní ablace bez zvýšené zátěže a rizik, nebo *kde tato léčba selhala nebo byla odmítnuta*. Stratifikace pacientů k ablací AV junkce a implantaci kardiostimulátoru v těchto případech můžeme do značné míry považovat za doplněk primární stratifikace k selektivní ablací.

Indikace k ablací AV uzlu lze doporučit u symptomatických pacientů s farmakologicky nekontrolovatelnou rychlou frekvencí komor, kteří:

- › již mají naimplantovaný biventrikulární stimulační systém a u nichž pro rychlý/nepřavidelný převod na komory nelze dosáhnout převládající komorové stimulace;
- › mají závažné primární strukturální postižení srdce s preexistující systolickou dysfunkcí levé komory bez vyhlídky na její úpravu i při konverzi na sinusový rytmus (současně je po ablací obvykle indikována biventrikulární stimulace);
- › jsou polymorbidní se závažnými mimosrdečními nemocemi a stavy,
- › jsou starší 75–80 let (individuálně lze zvážit selektivní ablací).

Ablace AV junkce není indikována u mladších pacientů s arytmií indukovanou/zhoršenou systolickou dysfunkcí levé komory (systolická dysfunkce se rozvinula až se vznikem fibrilace síní, její závažnost se v čase mění v závislosti na střídání sinusového rytmu a fibrilací apod.). U těchto pacientů se má primárně zvážit selektivní ablaci, která může vést k uzdravení ad integrum.

5.4 Selektivní ablaci pro fibrilaci síní

5.4.1 Princip účinku

Základem ablační strategie je izolace plicních žil, jejímž cílem je trvalé přerušení výstupu ektopické aktivity z plicních žil

na volnou stěnu levé síně.⁷⁵ Ektopická aktivita z volné stěny síní se mapuje a eliminuje cíleně.⁷⁶ Vzácnější ektopická aktivita z koronárního sinu nebo Marshallova ligamenta může být řešena izolací koronárního sinu, aktivita z horní duté žíly její izolací.^{77–79} *Lokalizované reentry okruhy* mohou být při běžící fibrilaci síní odstraněny tzv. na elektrogramu založenou ablací (cílenou na místa s frakcionovanou aktivitu, nejrychlejší aktivitou nebo lokálním aktivačním gradientem),⁸⁰ respektive cílenou ablací po organizaci do síňové tachykardie.⁸¹ *Velké makro-reentry okruhy* se přerušují lineárními lézemi.⁸² Jako přínosná se považuje současná ablaci nervových ganglií a plexů, lokalizovaných blízko plicních žil, takže je často automaticky součástí obkružujících ablačních lézí.⁸³

5.4.2 Provedení výkonu a technologie

K ablací se používají *různé mapovací i ablační technologie*. Přístup do levé srdeční síně se řeší transseptálně. Ablaci se nejčastěji provádí říditelným katetrem pro mapování a aplikaci radiofrekvenční energie bod po bodu. Kromě aplikace energie bod po bodu se používají i cirkulární nebo polocirkulární katetry, umožňující aplikaci najednou kolem ústí plicní žíly. Dále se v praxi uplatňují balonové katetry s využitím mražení nebo laseru nebo cirkulární/síťové katetry s použitím radiofrekvenční energie s cílem dosáhnout izolace plicních žil jednou nebo několika málo aplikacemi ablační energie. Ablaci bod po bodu je použitelná na všechny zdroje. Balonové a cirkulární katetry narážejí na anatomickou různorodost plicních žil, doposud nepřekonaly účinnost izolace plicních žil metodou bod po bodu a nelze je použít na zdroje fibrilace síní mimo plicní žíly. Ablaci fibrilace síní lze provést s prostou skiaskopickou navigací nebo pomocí 3D mapovacích systémů, jejichž obrazy lze integrovat s 3D obrazy síní získanými z CT, MR, případně rotační angiografie. Provedení ablaci může být facilitováno použitím intrakardiálního ultrazvuku. Katétr může být naváděn přímo rukou operátora nebo pomocí dálkové navigace magnetickým polem nebo robotickou rukou s říditelným pouzdrem na katetry.

5.4.3 Cílové momenty ablačního výkonu

Zatím neexistují technologie spolehlivě zobrazující vznik myokardiální léze v průběhu ablaci. Individuální léze se v praxi hodnotí podle redukce nebo vymizení lokálního elektrického potenciálu. Izolace plicních žil se nejpřesněji hodnotí jejich mapováním uvnitř ústí plicních žil pomocí cirkulárního katetru.⁸⁴ Někteří autoři je nahrazují mapováním voltážovým.⁸⁵ Úplná izolace koronárního sinu se hodnotí multipolárním katetrem. Lineární léze přerušující velké makro-reentry okruhy (léze ve stropě levé síně, na laterálním mitrálním isthmu, respektive na kavo-trikuspidálním isthmu) se hodnotí podle změny aktivace síní a tzv. diferenční stimulace.⁸² Dalšími cílovými momenty celého výkonu může být ukončení fibrilace síní a obnovení sinusového rytmu (zvláště u perzistentní formy FS)^{81,86} nebo dosažení nevyvolatelnosti arytmiie rychlou stimulací síní, isoprenalinem nebo adenosinem.

5.4.4 Dlouhodobé udržení sinusového rytmu

Klinická účinnost ablace fibrilací síní je příznivá. Většina recidiv se projeví v průběhu prvních týdnů až měsíců, často v souvislosti s pozdějším vysazením antiarytmik. Pozdní recidivy jsou méně časté.⁸⁷ Je přirozený rozdíl mezi vysokou účinností referovanou renomovanými centry (> 90 %) a běžnou klinickou praxí.⁸⁸ Podle celosvětového registru je celková klinická úspěšnost ablace paroxysmální, perzistentní a dlouhodobé perzistentní fibrilace síní 84 %, 75 % a 71 %, respektive bez užívání antiarytmik 75 %, 65 % a 63 %.⁸⁸ Ačkoli je úspěšnost ablace perzistentní FS nižší, centra, která uplatňují komplexní ablační strategie, referují úspěšnost srovnatelnou s ablací paroxysmální FS. K takovému výsledku je nutná rozsáhlejší ablační strategie a častější opakované ablace pro reziduální zdroje fibrilací síní.

Příčinou recidiv fibrilace síní nebo síníové tachykardie je nedokončení izolace nebo zotavení izolační linie kolem arytmogenní plicní žíly, neodstranění/zotavení lokalizovaného zdroje mimo plicní žíly, nepřerušení/zotavení aktivního reentry okruhu, resp. vznik nového aktivního reentry okruhu nedokonalou ablační lézí (proarytmický účinek) a snad i přirozená progres substrátu. Všechny zdroje časných nebo pozdních recidiv lze odstranit opakovanou ablací.

5.4.5 Klinický přínos ablace fibrilace síní

Účinnost ablace při udržení sinusového rytmu je signifikantně vyšší než při léčbě antiarytmiky.^{89–92} Kvalita života se po ablací fibrilace síní zvyšuje a její zlepšení je signifikantně vyšší než při léčbě antiarytmiky.^{91–92} Toto zlepšení se jeví stabilní i dlouhodobě v závislosti na udržení sinusového rytmu.⁹³ Kvalita života se zlepšuje po úspěšné ablací paroxysmální i perzistentní fibrilace síní.⁹⁴

Velikost síní se po ablací konzistentně zmenšuje v důsledku jizvení i reverzní remodelace. Na rozdíl od některých chirurgických ablací dochází po katetrizační ablací k zachování nebo zlepšení funkce levé síně, a to i při použití extenzivní ablace.⁹⁵

Ablace fibrilace síní u pacientů se systolickou dysfunkcí je konzistentně spojena s jejím zlepšením nebo úplnou úpravou. Systolická dysfunkce se upravuje nejen u pacientů s rychlou, ale i tzv. přiměřenou frekvencí komor.⁹⁶

Některé recentní studie ukazují redukci incidence tromboembolických příhod po ablací i po ukončení antikoagulace u většiny pacientů na méně než 0,5 %/rok, tedy na úroveň populace bez fibrilace síní.^{97–99} Interpretace těchto výsledků musí být opatrná, neboť ablací podstupují pacienti se všeobecně nižším než průměrným přirozeným rizikem tromboembolie. Jedna nedávná studie ukazuje, že pacienti léčení ablací mají dlouhodobě podobný výskyt úmrtí, cévní mozkové příhody a demence jako pacienti bez fibrilace síní.¹⁰⁰ Zatím neexistují přímá data o vlivu ablace fibrilace síní na mortalitu. Výsledky prvních studií dávajících odpověď na tuto otázku lze očekávat nejdříve v roce 2015.

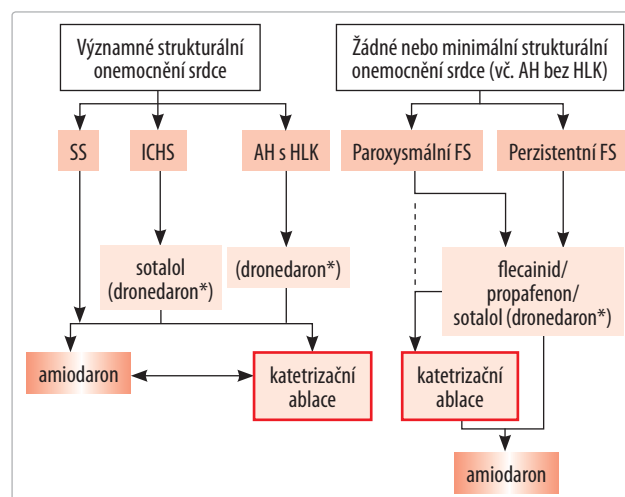
5.4.6 Komplikace výkonu

Komplikace výkonu se vyskytují asi v 5 % případů. Většinou jde o lokální cévní komplikace v místě vpichu. Jsou shrnuty

v recentním celosvětovém registru.⁸⁸ Nejčastější závažnou komplikací je srdeční tamponáda a embolická cévní mozková příhoda nebo transitorní ischemická ataka (v naprosté většině s frustním průběhem bez rezidu), incidence obou je kolem 1,2 %. Nejzávažnější komplikací, jejíž průběh je většinou fatální, je vznik atrio-ezofageální píštěle. Její riziko je podle registru 0,04 %. Komplikace se projevuje v odstupu několika dnů po ablací a začíná septickým stavem. Dříve častější stenózu plicních žil lze v současné době při použití širších periantrálních (místo ostiálních) lézí prakticky vyloučit. Paréza bráničního nervu se může vyskytnout zvláště při balonkové ablací, konkrétně pravostranných plicních žil, naštěstí je většinou přechodná. Mortalita v souvislosti s ablací fibrilace síní je výrazně < 0,1 %. Za komplikaci ablace pro fibrilace síní se někdy považuje i vznik nových síníových tachykardií, které vyžadují další ablací. Bez ohledu na jejich mechanismus a příčinu (proarytmický účinek nebo odkrytí preexistujícího reziduálního zdroje) lze na tyto síníové tachykardie místo jako na komplikaci pohlížet i jako na určitý „mezistupeň“ k obnově sinusového rytmu.

5.4.7 Indikace selektivní ablace

Indikace selektivní ablace fibrilace síní jsou založeny na symptomech, účinnosti a toleranci antiarytmik, systolické funkci levé komory, pracovním zařazení, individuálních aktivitách a postoji pacienta (obrázek 2). Ablace je sice účinnější než antiarytmická léčba, ale vzhledem k vysoké prevalenci fibrilace síní a také ekonomickým limitům není tento výkon dostupný pro všechny způsobilé pacienty. Existují jen omezená data, která by podle vstupních charakteristik předpovídala vyšší skupinovou rentabilitu ablace. A konečně není znám přínos z úspěšné ablace v horizontu mnoha let až desetiletí ani vliv na mortalitu. U pacientů s perzistentní FS bývá nutná složitější ablační strategie zasahující i mimo plicní žíly a pacienti musejí být připraveni



Obr. 2 Postavení katetrizační ablace v léčbě fibrilace síní

Ablace je indikována u symptomatických nemocných po selhání alespoň jednoho antiarytmika. U pacientů s paroxysmální fibrilací síní lze v odůvodněných případech zvážit ablací i jako metodu první volby před podáním antiarytmika. AH – arteriální hypertenze; ICHS – ischemická choroba srdeční; SS – srdeční selhání; HLK – hypertrofie levé komory srdeční > 14 mm.

* U vybraných nemocných, po zvážení alternativních způsobů léčby

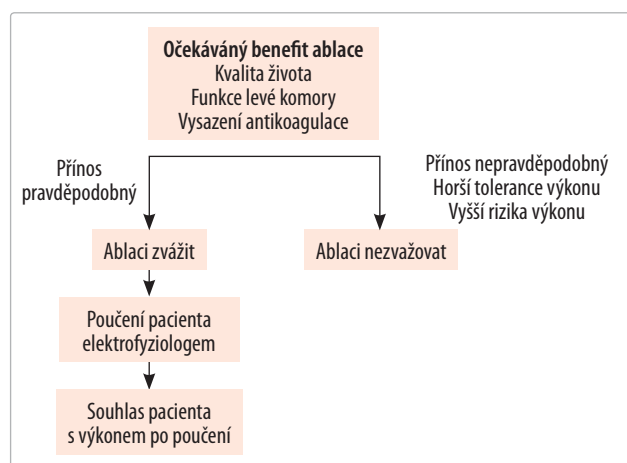
na častější opakované ablace. Arbitrární rozdělení perzistentní FS na podskupinu dlouhodobě perzistentní FS podle nepřetržitého trvání fibrilace déle než jeden rok neodráží spolehlivě individuální arytmogenní substrát či nezbytný rozsah ablace.⁹⁹

A) Ablace je indikována u pacientů, u nichž lze očekávat užitek z výkonu (obrázek 3). Jde o pacienty:

1. mladší (< 70–75 let, je vždy třeba individuální přístup) s paroxysmální FS, symptomatické, bez významných komorbidit, bez významného primárního strukturálního poškození srdce, zvláště při neúčinné antiarytmické léčbě;
2. mladší s perzistentní FS, symptomatické bez významných komorbidit, bez významného primárního strukturálního poškození srdce, zvláště při neúčinné antiarytmické léčbě; zkušenosti a úroveň důkazů je zde nižší než u paroxysmální FS;
3. se systolickou dysfunkcí levé komory, kde je předpoklad zlepšení funkce levé komory po obnově sinusového rytmu;
4. mladší, aktivní, u nichž lze ablací zvážit i před podáním antiarytmik;
5. u nichž byl před ablací pro fibrilaci síní nebo během výkonu zachycen flutter síní I. typu, je indikována současná ablace kavo-trikuspidálního isthmu; výkon lze provést i bez dokumentace flutteru síní I. typu.

B) Naopak *primárně rezervovaný postoj* k selektivní ablací je na místě u pacientů, u nichž lze očekávat minimální nebo žádný užitek z ablace, a naopak horší toleranci a vyšší riziko výkonu. *Individuální zvážení je možné, zvláště při rozhodování podle věku a přítomnosti primárního strukturálního poškození srdce.* Jde o pacienty:

1. polymorbidní se závažnými mimosrdečními nemocemi;
2. se závažným primárním strukturálním poškozením srdcem s preexistující systolickou dysfunkcí levé komory bez vyhlídky na její úpravu, respektive bez vyhlídky na zlepšení kvality života nebo ukončení podávání warfarinu při sinusovém rytmu;
3. starší (≥ 70 –75 let, je vždy třeba individuální přístup);



Obr. 3 Rozhodování o indikaci k selektivní katetrizační ablací pro fibrilaci síní

4. relativně starší s perzistentní fibrilací síní bez primárního strukturálního poškození srdce, ale asymptomatické, bez systolické dysfunkce levé komory, dobře tolerující antikoagulační léčbu a současně nemotivované k ablací.

Pacient by o výkonu měl být podrobně poučen včetně rizik, obvyklých klinických výsledků a možném opakování výkonu, a to nejlépe v centru, které ablace provádí. Následné rozhodnutí o indikaci výkonu pak respektuje názor poučeného pacienta. Rozsah strukturálních změn, arytmogenního substrátu a nezbytný rozsah ablační strategie (od pouhé izolace plicních žil po lineární léze a ablací dalších zdrojů fibrilací) může být stanoven až v průběhu samotného výkonu.

5.4.8 Sledování po ablací

Před výkonem se antagonisté vitamínu K většinou vysazují a nahrazují nízkomolekulárním heparinem (low molecular weight heparin, LMWH), i když některá centra při výkonu antikoagulaci nepřerušují. Při samotném výkonu se aplikuje nefrakcionovaný heparin intravenózně a ideálně se udržuje hodnota aktivovaného koagulačního času kolem 300–400 s. Po ablací je nutné pokračovat v antikoagulační léčbě minimálně 2–6 měsíců podle charakteru arytmiie a typu výkonu. Potom záleží na rizikové stratifikaci tromboembolie. Zatím převládá názor, že u pacientů s CHADS₂ skóre ≥ 2 se má trvalá antikoagulace spíše ponechat. Data o tomto postupu nejsou jednotná a v praxi ani všeobecně respektovaná (viz odstavec 5.4.5), jedná se o příklon k bezpečnější variantě.

Antiarytmika mohou být vysazena nebo mohou zůstat ponechána ke stabilizaci časného období hojení a reverzní remodelace. Případné recidivy arytmiie, zvláště po ablací perzistentní fibrilace síní, je vhodné co nejdříve ukončit např. elektrickou kardioverzí a proces reverzní remodelace takto podpořit. Období prvních tří měsíců po ablací se většinou v klinických studiích nehodnotí (tzv. blanking perioda). Případnou opakovanou ablací je až na výjimky vhodné plánovat ne dříve než po uplynutí prvních 3–6 měsíců po předchozí ablací.

5.5 Chirurgická léčba fibrilace síní

5.5.1 Úvod

Fibrilace síní je nezávislým rizikovým faktorem, který negativně ovlivňuje výsledek srdeční operace; je spojena s vyšší perioperační úmrtností, zejména u pacientů s ejekční frakcí levé komory ≥ 40 %. Ačkoli není jisté, nakolik fibrilace síní (nezávisle na dalších faktorech) ovlivňuje dlouhodobé přežití pacientů po operaci srdce, obnovení sinusového rytmu výsledky zlepšuje.¹⁰¹ Ve srovnání s katetrizačními metodami lze chirurgickou ablací snadno dosáhnout úplné elektrické izolace s dostatečně transmuralními lézemi. V indikovaných případech, kde se nepředpokládá obnovení sinusového rytmu, lze snesením ouška levé síně ovlivnit riziko následné tromboembolie.

5.5.2 Operace pro fibrilaci síní

Počátky operací pro fibrilaci síní byly paliativní, podobně jako počátky ablací (ablace AV uzlu). Izolovala se fibrilující levá síň od zbytku srdce se sinusovým rytmem. Základem moderní kurativní léčby bylo však až zavedení tzv. „operace MAZE“¹⁰² (bludiště). Cílem bylo narušení mnohočetných reentry okruhů u fibrilace síní. Při výkonu se provádí izolace plicních žil metodou řezů a opětovného sešití („cut and sew“), postupuje se k mitrálnímu prstenci, oušku pravé a levé síně srdeční a koronárnímu sinu. Dlouhodobá účinnost takto provedené operace MAZE je velmi vysoká; až 75–95 % nemocných nemá po dobu 15 let klinicky ověřenou recidivu fibrilace síní. U pacientů s postižením mitrální chlopně nedokáže samotná operace chlopně snížit riziko fibrilace síní ani mozkové tromboembolické příhody. Souběžné provedení operace MAZE vede k výsledkům srovnatelným s výsledky u pacientů, kteří podstoupí operaci mitrální chlopně a mají sinusový rytmus. Operace MAZE také příznivě ovlivňuje obnovení kontraktility levé síně.

Limitem výkonu MAZE je jeho náročnost a zatížení rizikem významných komplikací. Proto došlo k modifikaci operace s nahrazením nebo doplněním chirurgických řezů aplikací různých forem energie.

5.5.3 Technika výkonu a používané energie

Kromě samotné operace MAZE se dnes provádí spíše *perioperační ablace*, kde je vzniku lézí dosaženo vytvářením ablačních linií místo incizí. Jde o rychlejší a méně invazivní postup. Výkony jsou prováděny především ve spojení s dalším chirurgickým zákrokem (operace mitrální chlopně, aortální chlopně, aortokoronární bypass), kde prodlouží vlastní operaci jen o 10–20 minut. Výhodou je dobrý přístup k síním na otevřeném hrudníku a možnost vizuální kontroly lézí.

Pokud perioperační ablace není spojena s kardiochirurgickým zákrokem, lze výkon provádět na běžícím srdci a miniinvazivně (tj. thorakoskopicky nebo s podporou robotizace). Podobně jako u endovasálních ablací, i u paroxysmální fibrilace síní většinou postačuje izolace plicních žil, u perzistující fibrilace bývá třeba komplexnějšího výkonu.

K vytváření lézí lze použít různé energetické zdroje, nejčastěji kryoenergie, radiofrekvenci (unipolární, bipolární), ultrasonografii (HIFU, soustředěný ultrazvuk vysoké intenzity), mikrovlny nebo laser.^{103,104} Použité energie lze kombinovat, při operaci MAZE III jsou incize doplňovány vytvářením linií kryoenergií. Aplikace lze provádět endokardiálně či epikardiálně, případně postupy také kombinovat. K vytváření lézí lze používat různé sondy, které často umožní docílit dlouhé léze jednou aplikací. Také tvar a počet ablačních linií se liší. Výkony mohou zahrnovat i pravou síň, základem jsou však linie v levé síní. Zatím prakticky neexistují studie, které by srovnávaly výsledky při použití jednotlivých technik. Transmurálnost a kompletnost lézí je většinou nižší než při incizích a opětovném sešití.

Úspěšnost perioperačních ablací závisí na řadě faktorů. Kromě samotné techniky výkonu a zkušenostech centra je to hlavně délka trvání fibrilace a velikost levé síně. Negativní

vliv na úspěšnost zákroku může mít také vyšší věk pacienta, arteriální hypertenze a spánková apnoe.¹⁰⁵

5.5.4 Indikace chirurgické léčby

Pokud je u pacienta s fibrilací síní indikován kardiochirurgický výkon, doplnění o perioperační ablací lze provést většinou snadno. Proto by měla být *perioperační ablace zvažována u naprosté většiny pacientů s paroxysmální i perzistující fibrilací síní*. Je však třeba vzít v úvahu doprovodná onemocnění, trvání fibrilace, velikost síní a další faktory, které ovlivňují úspěšnost výkonu.¹⁰⁶ Při výrazném zvětšení levé síně a mnohaleté anamnéze fibrilace bývá remodelace síní velmi pokročilá a úspěšnost perioperačních ablací je nízká.

Indikace k provádění zákroku pro fibrilaci síní *jako samostatného výkonu* (minithorakotomie, thorakoskopie) není zdaleka tak jasně přijímána. Záleží většinou na zkušenosti daného pracoviště, a to jak v oblasti chirurgického řešení fibrilace, tak v oblasti provádění endovasálních ablací. Záleží i na typu fibrilace síní. Obecně je pro ni ve světě zatím *mnohem častěji prováděna endovasální ablace*.

5.5.5 Sledování po chirurgické ablaci

Po chirurgické ablaci probíhá reverzní remodelace síní, která je často komplikována časnou rekurencí FS a výskytem i jiných arytmií. Postup by měl být obecně podobný jako po endovasálních katetrizačních ablacích. Nejméně po dobu tří měsíců je nutno podávat současně antiarytmika a provádět účinnou antikoagulaci. Ukončení antikoagulační léčby u pacientů s vyšším rizikem tromboembolismu (skóre CHADS₂ ≥ 2) často není možné. Po třech měsících je vhodné echokardiografické vyšetření s posouzením srdeční hemodynamiky.

Podobně jako komplexní endovasální ablace pro fibrilaci síní provází vznik síňových tachykardií, i perioperační ablace jsou zatíženy tímto rizikem. Nedostatečným sledováním lze výskyt pooperačních recidiv fibrilací síní i síňových tachykardií přehlédnout. Arytmie lze pak řešit kontrolou rytmu či frekvence antiarytmiky, někdy je však třeba spolupráce s pracovištěm se zkušenostmi v provádění endovasálních ablací.

5.6 Nefarmakologické metody prevence mozkových příhod

Nejčastějším místem vzniku sraženin při fibrilaci síní je ouško levé síně. Uzavření ouška tedy může u pacientů s FS omezit formování sraženin a snížit výskyt cévních mozkových příhod. K uzavěru ouška se používají různé typy okluderů (Watchman, Amplatzer, Sentre Heart), které se zavádějí punkčně přes femorální žílu a následně transseptálně do ouška. Často je zatím uzavěr ouška nedokonalý. Dat o přínosu okluderů v porovnání s léčbou antitrombotiky je málo, výkony se zatím provádějí v rámci klinických studií. Největší zkušenosti jsou spojeny s okluderem Watchman. Studie PROTECT AF^{107,108} u 707 pacientů s fibrilací síní při jeho použití prokázala non-inferioritu účinku (parametrem byl kompozitní výskyt cévní mozkové příhody, úmrtí

v důsledku kardiovaskulárního onemocnění a systémové embolie) v porovnání s warfarinem. Ve skupině, která podstoupila zákrok, byl iniciálně vyšší výskyt nežádoucích příhod. Kromě okluderů se zkouší také podvaz ouška (thorakoskopicky nebo z minithorakotomie, případně i přes perikardiální punkci). Výhodou je možnost kombinace s ablací pro fibrilaci síní.

Žádný z uvedených postupů však dosud nebyl schválen pro rutinní klinické použití. K zavedení okluderu by měli být vhodní pacienti s vysokým rizikem tromboembolismu i krvácivých komplikací, případně s intolerancí či kontraindikací antitrombotické léčby.

Pokud je indikován kardiochirurgický výkon, většina pracovišť současně provádí excizi levého ouška. Některá pracoviště provádějí pouze podvaz ouška, jiná nechávají ouško zcela intaktní, což odůvodňují významem mechanické funkce ouška. Pokud je podvaz ouška nekompletní, může být výskyt tromboembolických komplikací vyšší. Celkově však přínos chirurgických zákroků na oušku z hlediska ovlivnění tromboembolických příhod stále není spolehlivě zhodnocen.

Literatura

- 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. *Europace* 2006;8:651–645.
- Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2010;31:2369–2429.
- Wann LS, Curtis AB, Craig TJ, et al. ACCF/AHA/HRS focused update on the management of patients with atrial fibrillation (updating the 2006 Guideline). *Circulation* 2011;123:104–123.
- Wann LS, Curtis AB, Ellenbogen KA, ACCF/AHA/HRS focused update on the management of patients with atrial fibrillation (updating on dabigatran). *J Am Coll Cardiol* 2011;15 [Epub ahead of print].
- Čihák R, Heinc P. Doporučení pro léčbu pacientů s fibrilací síní. *Cor Vasa* 2004;46:K67–K77.
- Kirchhof P, Auricchio A, Bax J, et al. Outcome parameters for trials in atrial fibrillation: executive summary. *Eur Heart J* 2007;28(22):2803–2817.
- Jahangir A, Lee V, Friedman PA, et al. Long-term progression and outcomes with aging in patients with lone atrial fibrillation: a 30-year follow-up study. *Circulation* 2007;115:3050–3056.
- De Vos CB, Pison L, Pisters R, et al. Progression from paroxysmal to persistent atrial fibrillation clinical correlates and prognosis. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:725–731.
- Nieuwlaet R, Capucci A, Camm AJ, et al. Atrial fibrillation management: a prospective survey in ESC member countries: the EuroHeart Survey on Atrial Fibrillation. *Eur Heart J* 2005;26:2422–2434.
- Nabauer M, Gerth A, Limbourg T, Schneider S, et al. The Registry of the German Competence NETwork on Atrial Fibrillation: patient characteristics and initial management. *Europace* 2009;11:423–434.
- Kostin S, Klein G, Szalay Z, et al. Structural correlate of atrial fibrillation in human patients. *Cardiovasc Res* 2002;54:361–379.
- Boldt A, Wetzell U, Lauschke J, et al. Fibrosis in the left atrial tissue of patients with atrial fibrillation with and without underlying mitral valve disease. *Heart* 2004;90:400–405.
- Spach MS, Boineau JP. Microfibrosis produces electrical load variation due to loss of side-to-side cell connections: A major mechanism of structural heart disease arrhythmias. *Pacing Clin Electrophysiol* 1997;20:397–413.
- Li D, Fareh S, Leung TK, et al. Promotion of atrial fibrillation by heart failure in dogs: Atrial remodeling of a different sort. *Circulation* 1999;100:87–95.
- Ausma J, Wjffels M, Thone F, et al. Structural changes of atrial myocardium due to sustained atrial fibrillation in the goat. *Circulation* 1997;96:3157–3163.
- Goette A, Staack T, Rocken C, et al. Increased expression of extracellular signal-regulated kinase and angiotensin-converting enzyme in human atria during atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:1669–1677.
- Li D, Shinagawa K, Pang L, et al. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibition on the development of atrial fibrillation substrate in dogs with ventricular tachypacing-induced congestive heart failure. *Circulation* 2001;104:2608–2614.
- Kumagai K, Nakashima H, Urata H, et al. Effects of angiotensin II type 1 receptor antagonist on electrical and structural remodeling in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:2197–2204.
- Boldt A, Scholl A, Garbade J, et al. ACE-inhibitor treatment attenuates atrial structural remodeling in patients with lone chronic atrial fibrillation. *Basic Res Cardiol* 2006;101:261–267.
- Fiala M, Wichterle D, Chovančík J, et al. Left atrial voltage during atrial fibrillation in paroxysmal and persistent atrial fibrillation patients. *Pacing Clin Electrophysiol* 2010;33:541–548.
- Kuppahally SS, Akoum N, Burgon NS, et al. Left atrial strain and strain rate in patients with paroxysmal and persistent atrial fibrillation. Relationship to left atrial structural remodeling detected by delayed-enhancement MRI. *Circ Cardiovasc Imaging* 2010;3:231–239.
- 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.
- Heeringa J, van der Kuip DA, Hofman A, et al. Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study. *Eur Heart J* 2006;27:949–953.
- Lloyd-Jones DM, Wang TJ, Leip EP, et al. Lifetime risk for development of atrial fibrillation: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2004;110:1042–1046.
- Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB, et al. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study. *Circulation* 1998;98:946–952.
- Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke* 1991;22:983–988.
- Friberg L, Hammar N, Rosenqvist M. Stroke in paroxysmal atrial fibrillation: report from the Stockholm Cohort of Atrial Fibrillation. *Eur Heart J* 2010;31:967–975.
- Frost L, Engholm G, Johnsen S, et al. Incident thromboembolism in the aorta and the renal, mesenteric, pelvic, and extremity arteries after discharge from the hospital with a diagnosis of atrial fibrillation. *Arch Intern Med* 2001;161:272–276.
- Knecht S, Oelschläger C, Duning T, et al. Atrial fibrillation in stroke-free patients is associated with memory impairment and hippocampal atrophy. *Eur Heart J* 2008;29:2125–2132.
- Thrall G, Lane D, Carroll D, et al. Quality of life in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Am J Med* 2006;119:448.e1–19.
- 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.
- Lip GY, Lim HS. Atrial fibrillation and stroke prevention. *Lancet Neurol* 2007;6:981–993.
- Hughes M, Lip GY. Guideline Development Group. National Clinical Guideline for Management of Atrial Fibrillation in Primary and Secondary Care, National Institute for Health and Clinical Excellence. Stroke and thromboembolism in atrial fibrillation: a systematic review of stroke risk factors, risk stratification schema and cost effectiveness data. *Thromb Haemost* 2008;99:295–304.
- Stroke in AF working group. Independent predictors of stroke in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Neurology* 2007;69:546–554.
- Lip GY, Nieuwlaet R, Pisters R, et al. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the Euro Heart Survey on atrial fibrillation. *Chest* 2010;137:263–272.
- Schmitt J, Duray G, Gersh BJ, et al. Atrial fibrillation in acute myocardial infarction: a systematic review of the incidence, clinical features and prognostic implications. *Eur Heart J* 2009;30:1038–1045.
- Mant J, Hobbs FD, Fletcher K, et al. Warfarin versus aspirin for stroke prevention in an elderly community population with atrial fibrillation (the Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study, BAFTA): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007;370:493–503.

38. Connolly S, Pogue J, Hart R, 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* 2006;367:1903–1912.
39. Connolly SJ, Pogue J, Hart RG, et al. Effect of clopidogrel added to aspirin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;360:2066–2078.
40. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361:1139–1151.
41. Patel MR, Mahafey KW, Garg J, et al.; for the ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:883–891.
42. Granger CHB, Alexander JH, McMurray JV, et al., for the ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *Engl J Med* 2011;365:981–992.
43. Grines CL, Bonow RO, Casey DE, et al. Prevention of premature discontinuation of dual antiplatelet therapy in patients with coronary artery stents: A science advisory from the American Heart Association, American College of Cardiology, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, American College of Surgeons, and American Dental Association, with representation from the American College of Physicians. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:734–739.
44. Brilakis ES, Banerjee S, Berger PB. Perioperative management of patients with coronary stents. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:2145–2150.
45. The Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Investigators. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002;347:1825–1833.
46. Van Gelder IC, Hagens VE, Bosker HA, et al. A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002;347:1834–1840.
47. 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.
48. Page RL, Kerber RE, Russell JK, et al. Biphasic versus monophasic shock waveform for conversion of atrial fibrillation: the results of an international randomized, double-blind multicenter trial. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:1956–1963.
49. Kirchhof P, Eckardt L, Loh P, et al. Anterior-posterior versus anterior-lateral electrode positions for external cardioversion of atrial fibrillation: a randomised trial. *Lancet* 2002;360:1275–1279.
50. Arnold AZ, Mick MJ, Mazurek RP, et al. Role of prophylactic anticoagulation for direct current cardioversion in patients with atrial fibrillation or atrial flutter. *J Am Coll Cardiol* 1992;19:851–855.
51. Manios EG, Mavrikas HE, Kanoupakis EM, et al. Effects of amiodarone and diltiazem on persistent atrial fibrillation conversion and recurrence rates: a randomized controlled study. *Cardiovasc Drugs Ther* 2003;17:31–39.
52. Bianconi L, Mennuni M, Lukic V, et al. Effects of oral propafenone administration before electrical cardioversion of chronic atrial fibrillation: a placebo-controlled study. *J Am Coll Cardiol* 1996;28:700–706.
53. Roy D, Pratt CM, Torp-Pedersen C, et al. Vernakalant hydrochloride for the rapid conversion of the atrial fibrillation: a phase 3, randomized, placebo-controlled trial. *Circulation* 2008;117:1518–1525.
54. Camm AJ, Capucci A, Hohnloser SH, et al. A randomized active-controlled study comparing the efficacy and safety of vernakalant to amiodaron in recent-onset atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:313–321.
55. 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.
56. Connolly SJ, Camm AJ, Halperin JL, for the PALLAS Investigators. Dronedrone in high-risk permanent atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011 (10.1056/NEJMoa1109867).
57. Van Gelder IC, Groeneweld HF, Crijns HJ, et al. Lenient versus strict rate control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2010;362:1363–1373.
58. Zhang Y, Zhang P, MuY, et al. The role of renin-angiotensin blockade therapy in prevention of atrial fibrillation: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Pharmacol Ther* 2010 Sept 1 (Epub ahead of print).
59. Disertori M, Latini R, Barlera S, Franzosi MG, et al. Valsartan for prevention of recurrent atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;360:1606–1617.
60. ACTIVE I Investigators, Yusuf S, Healey JS, Pogue J, et al. Irbesartan in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;364:928–938.
61. Savelieva I, Camm AJ. Statins and polyunsaturated fatty acids for treatment of atrial fibrillation. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2008;5:30–41.
62. Epstein AE, DiMarco JP, Ellenbogen KA, et al. ACC/AHA/HRS guidelines for device based therapy of cardiac rhythm abnormalities. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:e1–62.
63. Táborský M, et al. Zásady pro implantace kardiostimulátorů, implantabilních kardioverterů-defibrilátorů a systémů pro srdeční desynchronizační léčbu. *Cor Vasa* 2009;51(9):602–618.
64. Dickstein K, Vardas PE, Auricchio A, et al. 2010 focused update of ESC Guidelines on device therapy in heart failure: an update of the 2008 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure and the 2007 ESC Guidelines for cardiac and resynchronization therapy. Developed with the special contribution of the Heart Failure Association and the European Heart Rhythm Association. *Eur J Heart Fail* 2010;12:1143–1153.
65. Brignole M, Gianfranchi L, Menozzi C, et al. Influence of atrioventricular junction radiofrequency ablation in patients with chronic atrial fibrillation and flutter on quality of life and cardiac performance. *J Am Coll Cardiol* 1994;24:242–246.
66. Marshall HJ, Harris ZI, Griffith MJ, et al. Prospective randomized study of ablation and pacing versus medical therapy for paroxysmal atrial fibrillation: effects of pacing mode and mode-switch algorithm. *Circulation* 1999;97:1587–1592.
67. Weerasoorya R, Davis M, Powell A, et al. The Australian Intervention Randomized Control of Rate in Atrial Fibrillation Trial (AIRCRAFT). *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1697–1702.
68. Gasparini M, Auricchio A, Regoli F, et al. Four-year efficacy of cardiac resynchronization therapy on exercise tolerance and disease progression. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48:734–43.
69. Gasparini M, Auricchio A, Metra M, et al. Long-term survival in patients undergoing cardiac resynchronization therapy: the importance of performing atrio-ventricular junction ablation in patients with permanent atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2008;29:1644–1652.
70. Linde C, Leclercq C, Rex S, et al. Long-term benefits of biventricular pacing in congestive heart failure: results from the Multisite Stimulation in Cardiomyopathy (MUSTIC) study. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:111–118.
71. Leclercq C, Walker S, Linde C, et al. Comparative effects of permanent biventricular and right atrial pacing in heart failure patients with chronic atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2002;23:1780–1787.
72. Brignole M, Gammage M, Puggioni E, et al. Comparative assessment of right, left, and biventricular pacing in patients with permanent atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2005;26:712–722.
73. Doshi RN, Daoud EG, Fellows C, et al. Left ventricular-based cardiac stimulation post AV nodal ablation evaluation (the PAVE study). *J Cardiovasc Electrophysiol* 2005;16:1160–1165.
74. Khan MN, Jais P, Cummings JE, et al. Pulmonary-vein isolation for atrial fibrillation with heart failure. *N Engl J M* 2008;359:1778–1785.
75. Haïssaguerre 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.
76. Haïssaguerre M, Hocini M, Sanders P, et al. Localized sources maintaining atrial fibrillation organized by prior ablation. *Circulation* 2006;113:616–625.
77. Sanders P, Jais P, Hocini M, et al. Electrical disconnection of the coronary sinus by radiofrequency catheter ablation to isolate a trigger of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2004;15:364–368.
78. Hwang C, Wu TJ, Doshi RN, et al. Vein of Marshall cannulation for the analysis of electrical activity in patients with focal atrial fibrillation. *Circulation* 2000;101:1503–1505.
79. Chen PS, Wu TS, Hwang C, et al. Thoracic veins and the mechanism of nonparoxysmal atrial fibrillation. *Cardiovasc Res* 2002;54:295–301.
80. Nademanee K, McKenzie J, Kosar E, et al. A new approach for catheter ablation of atrial fibrillation: Mapping and the electrophysiologic substrate. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:2044–2053.
81. Haïssaguerre 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.
82. Jais P, Hocini M, Hsu LI, et al. Techniques and results of linear ablation at the mitral isthmus. *Circulation* 2004;110:2996–3002.
83. Scherlag BJ, Yamanashi W, Patel U, et al. Autonomically induced conversion of pulmonary vein focal firing into atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:1878–1886.
84. Haïssaguerre M, Jais P, Shah DC, et al. Electrophysiological endpoint for catheter ablation of atrial fibrillation initiated from multiple pulmonary venous foci. *Circulation* 2000;101:1409–1417.
85. Pappone C, Rosanio S, Oreto G, et al. Circumferential radiofrequency ablation of pulmonary vein ostia: a new anatomic approach for curing atrial fibrillation. *Circulation* 2000;102:2619–2628.

86. Fiala M, Chovančík J, Nevřalová R, et al. Termination of long-lasting persistent versus short-lasting persistent and paroxysmal atrial fibrillation by ablation. *Pacing Clin Electrophysiol* 2008;31:985–997.
87. Tzou WS, Marchlinski FE, Zado ES, et al. Long-term outcome after successful catheter ablation of atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2010;3:237–242.
88. Cappato R, Calkins H, Chen SA, et al. Updated worldwide survey on the methods, efficacy, and safety of catheter ablation for human atrial fibrillation. *Circulation* 2010;332–38.
89. 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.
90. 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.
91. Jais P, Cauchemez B, et al. Catheter ablation versus antiarrhythmic drugs for atrial fibrillation: the A4 study. *Circulation* 2008;118:2498–2505.
92. Wilber DJ, Pappone C, Neuzil P, et al. Comparison of antiarrhythmic drug therapy and radiofrequency catheter ablation in patients with paroxysmal atrial fibrillation: A randomized controlled trial. *JAMA* 2010;303:333–340.
93. Wokhlu A, Monahan KH, Hodge DO, et al. Long-term quality of life after ablation of atrial fibrillation: the impact of recurrence symptom relief, and placebo effect. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:2309–2316.
94. Bulková V, Fiala M, Haman L, et al. Zlepšení kvality života po ablaci dlouhodobě perzistentní versus paroxysmální fibrilace síní: výsledky dvouletého sledování. *Vnitř Lék* 2011, přijato k publikaci.
95. Takahashi Y, O'Neill MD, Hocini M, et al. Effects of stepwise ablation of chronic atrial fibrillation on atrial electrical and mechanical properties. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:1306–1314.
96. Hsu LF, Jais P, Sanders P, et al. Catheter ablation for atrial fibrillation in congestive heart failure. *N Engl J Med* 2004;351:2373–2383.
97. Oral H, Chugh A, Özyaydin M, et al. Risk of thromboembolic events after percutaneous left atrial radiofrequency ablation of atrial fibrillation. *Circulation* 2006;114:759–765.
98. Nademanee K, Schwab MC, Kosar EM, et al. Clinical outcomes of catheter ablation for high-risk patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:843–849.
99. Themistoclakis S, Corrado A, Marchlinski FE, et al. The risk of thromboembolism and need for oral anticoagulation after successful atrial fibrillation ablation. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:735–743.
100. Bunch TJ, Crandall BG, Weiss P, et al. Patients treated with catheter ablation for atrial fibrillation have long-term rates of death, stroke, and dementia similar to patients without atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2011;22:839–845.
101. Kernis SJ, Nkomo VT, Messika-Zeitoun D, et al. Atrial fibrillation after surgical correction of mitral regurgitation in sinus rhythm: incidence, outcome and determinants. *Circulation* 2004;110:2320–2325.
102. Cox JL, Boineau JP, Schuster RB, et al. Five-year experience with the Maze procedure for atrial fibrillation. *Ann Thorac Surg* 1993;56:814–824.
103. Melo J, Adragao P, Neves J, et al. Endocardial and epicardial radiofrequency ablation in the treatment of atrial fibrillation with a new intra-operative device. *Eur J Cardiothorac Surg* 2000;18:182–186.
104. Ghavidel AA, Javadpour H, Shafiee M, et al. Cryoablation for surgical treatment of chronic atrial fibrillation combined with mitral valve surgery: a clinical observation. *Eur J Cardiothorac Surg* 2008;33:1043–1048.
105. Calkins H, Brugada J, Packer DL, et al. EHRA/ECAS Expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation: Recommendation for personnel, policy, procedures and follow up: a report of the HRS task force on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation developed in partnership with the EHRA and ECAS in collaboration with the ACC, AHA. *Europace* 2007;9:335–379.
106. Pagé P, CCS Atrial Fibrillation Guidelines Committee. Canadian Cardiovascular Society Atrial Fibrillation Guidelines 2010: Surgical Therapy. *Can J Cardiol* 2011;27:67–73.
107. Holmes DR, Reddy VY, Turi ZG, et al. Percutaneous closure of the left atrial appendage versus warfarin therapy for prevention of stroke in patients with atrial fibrillation: a randomised noninferiority trial. *Lancet* 2009;374:534–542.
108. Reddy VY, Holmes D, Doshi SK, et al. Safety of percutaneous left atrial appendage closure: results from the Watchman Left Atrial Appendage System for Embolic Protection in Patients with AF (PROTECT AF) clinical trial and the Continued Access Registry. *Circulation* 2011;123:417–424.