



Doporučení pro... | Guidelines

Souhrn Aktualizace doporučených postupů ESC pro léčbu fibrilace síní z roku 2012. Připraven Českou kardiologickou společností



(Summary of the 2012 focused update of the ESC Guidelines
for the management of atrial fibrillation.
Prepared by the Czech Society of Cardiology)

ČESKÁ KARDIOLOGICKÁ SPOLEČNOST
THE CZECH SOCIETY OF CARDIOLOGY

Robert Čihák^a, Luděk Haman^b, Petr Heinc^c

^a *Klinika kardiologie, Institut klinické a experimentální medicíny, Praha, Česká republika*

^b *I. interní kardiologická klinika, Lékařská fakulta Univerzity Karlovy v Hradci Králové a Fakultní nemocnice Hradec Králové, Hradec Králové, Česká republika*

^c *I. interní klinika – kardiologická, Lékařská fakulta Univerzity Palackého a Fakultní nemocnice Olomouc, Olomouc, Česká republika*

**Autoři originálního textu ESC update [1]: A. John Camm, Gregory Y. H. Lipp
jménem pracovní skupiny ESC s přispěním European Heart Rhythm Association**

INFORMACE O ČLÁNKU

Dostupný online: 15. 11. 2012

Klíčová slova:

Aktualizace doporučených
postupů
Česká kardiologická společnost
Evropská kardiologická
společnost
Fibrilace síní

© 2012 European Society of Cardiology. All rights reserved.
Published by Elsevier Urban & Partner Sp. z o.o. on behalf of the Czech Society of Cardiology.
For permissions: please e-mail: guidelines@escardio.org

Adresa: MUDr. Robert Čihák, Klinika kardiologie, Institut klinické a experimentální medicíny, Vídeňská 1958/9, 140 21 Praha 4, e-mail: roci@medicon.cz

DOI: 10.1016/j.crvasa.2012.11.008

Tento článek prosím citujte takto: R. Čihák, L. Haman, P. Heinc, Summary of the 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Prepared by the Czech Society of Cardiology, Cor et Vasa 54 (2012) e341–e351, jak vyšel v online verzi Cor et Vasa na <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0010865012001257?v=s5>

Obsah

- 1 Úvod
- 2 Stanovení rizika cévní mozkové příhody a krvácení
- 3 Nová perorální antikoagulancia
 - 3.1. Praktické úvahy
- 4 Uzávěr ouška levé síně
- 5 Farmakologická kardioverze
- 6 Terapie perorálními antiarytmiky
 - 6.1 „Upstream“ terapie
 - 6.2 Principy léčby antiarytmiky
 - 6.3 Nová data o dronedaronu
- 7 Katetrizační ablace fibrilace síní
 - 7.1 Nové důkazy pro katetrizační ablaci
 - 7.2 Katetrizační ablace u pacientů se srdečním selháním
 - 7.3 Periablační antikoagulační léčba
 - 7.4 Bezpečnost především
 - 7.5 Nové úvahy o katetrizační ablaci FS

1 Úvod

Doporučení shrnují a hodnotí všechna dostupná data o jednotlivých onemocněních. Jejich cílem je pomoci lékařům s volbou nejlepšího léčebného postupu pro konkrétního pacienta s určitým onemocněním. Od srpna 2010, kdy byla publikována doporučení ESC pro léčbu fibrilace síní, bylo Evropskou lékovou agenturou schváleno několik nových perorálních antikoagulancií, jejichž účinek byl ověřen velkými klinickými studiemi, a předčasně byla ukončena jedna studie s antiarytmikem. Proto byla připravena aktualizace posledních doporučení ESC. Tento dokument tedy není míněn jako kompletní nová doporučení, ale je dodatkem k doporučením ESC z roku 2010.

Prevalence fibrilace síní (FS) v rozvinutých zemích se nyní odhaduje na 1,5–2 %. Epizody FS jsou často němé. Diagnózu arytmiie je třeba stanovit před rozvojem komplikací. Nová data od pacientů s implantovanými přístroji podpořila předpoklad, že i krátké epizody němé FS jsou spojeny se zvýšeným rizikem cévní mozkové příhody (CMP). Proto se u pacientů nad 65 let doporučuje jako screening FS palpací tepu a k ověření diagnózy následný záznam EKG.

2 Stanovení rizika cévní mozkové příhody a krvácení

Termín „chlopenní“ (valvulární) FS se používá pro FS spojenou s revmatickou chlopenní vadou (především mitrální stenózou) nebo chlopenními protézami. Stratifikace rizika CMP navržená v těchto doporučeních je více zaměřena na identifikaci pacientů se skutečně nízkým rizikem, kteří nepotřebují antitrombotickou léčbu, a dále na nová perorální antikoagulancia (NPA, viz níže) jako alternativu léčby antagonisty vitamínu K (AVK) s pravidelnou úpravou dávkování (např. warfarin, mezinárodní normalizovaný poměr [INR] 2,0–3,0).

Vzhledem k dostupnosti NPA by měla být antiagregační léčba (tj. kyselina acetylsalicylová-clopidogrel nebo méně účinná monoterapie kyselinou acetylsalicylovou) k prevenci CMP u FS vyhrazena jen ojedinělým pacien-

tům, kteří odmítají jakákoli perorální antikoagulancia (PA). U pacientů s FS neexistují důkazy pro snížení celkové nebo kardiovaskulární mortality kyselinou acetylsalicylovou (nebo antiagregancii). Pacientům s FS, kteří mají ≥ 1 rizikový faktor, se doporučuje účinná prevence CMP, což obecně představuje perorální antikoagulační léčba: buď dobře kontrolovaná léčba AVK (INR 2–3, s vysokým procentem doby v terapeutickém rozmezí, např. v 70 %), nebo NPA.

Skóre CHADS₂ (srdeční selhání – Congestive heart failure, Hypertenze, věk – Age, Diabetes mellitus, prodělaná cévní mozková příhoda – Stroke [2dvojnásobná váha]) je sice jednoduché, většina autorů se však shoduje na tom, že má určitá omezení a nezahrnuje některé časté rizikové faktory CMP. Například onemocnění periferních tepen (nezařazená do skóre CHADS₂) je nezávislým rizikovým faktorem CMP při FS a významně zlepšuje prediktivní hodnotu CHADS₂. Mnozí pacienti zařazení dle skóre CHADS₂ do skupiny s „nízkým rizikem“ (skóre = 0) mají výskyt CMP 1,5 %/rok. Skóre CHADS₂ = 0 neodliší spolehlivě pacienty s FS se „skutečně nízkým rizikem“.

Doporučení ESC pro FS z roku 2010 omezují význam umělé stratifikace na nízké, střední a vysoké riziko a doporučují přístup založený na rizikových faktorech, které definují jako „hlavní“ a „vedlejší, ale „klinicky relevantní“ a lze je vyjádřit akronymem CHA₂DS₂-VASc (městnavé srdeční selhání – Chronic heart failure, Hypertenze, věk ≥ 75 let – Age [2násobná váha], Diabetes mellitus, cévní mozková příhoda v anamnéze – Stroke [2násobná váha], cévní choroba – Vascular disease, věk 65–74 let – Age a ženské pohlaví – Sex category). Antitrombotická léčba se nedoporučuje pacientům s FS (nezávisle na pohlaví) ve věku < 65 a s izolovanou („lone“) FS (tj. se skutečně nízkým rizikem), protože jejich absolutní riziko příhod je velmi nízké.

Skóre CHA₂DS₂-VASc zahrnuje většinu nejčastějších rizikových faktorů CMP v každodenní klinické praxi. Na rozdíl od starších sporných (a slabých) dat není onemocnění štítné žlázy (hypertyreóza) v multivariátní analýze považováno za nezávislý rizikový faktor CMP. Anamnéza „jakéhokoli srdečního selhání“ sama o sobě není konzistentně definována jako rizikový faktor. Srdeční selhání ve skóre CHA₂DS₂-VASc odpovídá dokumentované střední až těžké systolické dysfunkci (tj. srdeční selhání se sníženou ejekční frakcí levé komory) nebo nedávnému dekompenzovanému srdečnímu selhání, které vyžadovalo hospitalizaci (nezávisle na ejekční frakci levé komory).

Ženské pohlaví nezávisle zvyšuje riziko CMP; to však neplatí, pokud je jasně splněno kritérium „věk < 65 a izolovaná FS“. Výskyt CMP u pacientů s rizikem „věk < 65 a izolovaná FS“ je u mužů i u žen tak nízký, že se antitrombotická léčba nedoporučuje. Ženy bez dalších rizikových faktorů tedy nepotřebují antikoagulaci. Skóre CHA₂DS₂-VASc zlepšuje hodnocení rizika CMP u nízkorizikových pacientů s FS po ablaci.

Pacienti s FS a těžkým selháním ledvin mají vysoké riziko CMP, ale mají také zvýšené riziko úmrtí, koronárních příhod a závažného krvácení. Tito pacienti nebyli dostatečně zkoumání, naopak byli vylučováni z klinických studií a hodnocení rizika je u nich složité.

Rozhodování o tromboprophylaxi musí vyvážit riziko CMP versus riziko velkého krvácení, zejména intracereb-

rálního krvácení (ICH), což je nejobávanější komplikace antikoagulační léčby, spojená s vysokým rizikem úmrtí a invalidity. Doporučení ESC pro FS z roku 2010 navrhla použití jednoduchého skóre hodnocení rizika krvácení, skóre HAS-BLED, které zdůrazňuje rizikové faktory, jejichž aktivní léčbou lze snížit riziko krvácení. Skóre HAS-BLED bylo hodnoceno v několika nezávislých souborech a dobře koreluje s rizikem intracerebrálního krvácení. Je zajímavé, že výskyt intracerebrálního krvácení (a velkých krvácení) u pacientů léčených kyselinou acetylsalicylovou je při stejném skóre HAS-BLED podobný jako u pacientů léčených warfarinem.

U všech pacientů s FS se tedy doporučuje formální stanovení rizika krvácení a u pacientů se skóre HAS-BLED ≥ 3 je namísto opatrnost a pravidelné kontrolní vyšetření, současně se snahou korigovat potenciálně reverzibilní rizikové faktory krvácení. Skóre HAS-BLED by samo o sobě nemělo sloužit k vyloučení pacientů z léčby PA, umožňuje však klinickým specialistům učinit informované stanovení rizika krvácení (spíše než spoléhat na odhad) a zejména nutí přemýšlet o korigovatelných rizikových faktorech krvácení: jakými jsou například nekontrolovaný krevní tlak, současné podávání kyseliny acetylsalicylové nebo nesteroidních antirevmatik, kolísavé INR apod. Nedávno byly revidovány poznatky z používání skóre $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$ a HAS-BLED ve smyslu praktického rozhodování o tromboprofylaxi u nevalvulární FS.

Při analýze klinického přínosu – poměr ischemické CMP a intracerebrálního krvácení dle Olesena a spol. – byl u pacientů s vysokým skóre HAS-BLED vyšší klinický přínos z podávání warfarinu. Toto je dáno tím, že u jedinců s vysokým rizikem krvácení bylo při léčbě warfarinem mnohem vyšší absolutní snížení rizika CMP, které převáží malý absolutní nárůst velkých krvácení.

Další důkazy zdůrazňují, že prevence CMP AVK je účinná při dobrém průměrném času setrvání v terapeutickém rozmezí (TTR), například v 70 %. Při použití AVK je tedy nutné zlepšit kvalitu kontroly INR a dosáhnout vyššího TTR.

3 Nová perorální antikoagulancia

Nová perorální antikoagulancia v prevenci CMP u FS spadají do dvou skupin: přímé inhibitory trombinu (např. dabigatran) a přímé inhibitory faktoru Xa (např. rivaroxaban, apixaban atd.). Na rozdíl od AVK, které blokuji tvorbu několika aktivních koagulačních faktorů závislých na vitaminu K (faktory II, VII, IX a X), blokuji tyto léky aktivitu jediného kroku v procesu koagulace. Dalším perorálním inhibitorem faktoru Xa, u kterého probíhá velká studie ve fázi III, je edoxaban. Data mají být k dispozici v roce 2013.

3.1 Praktické úvahy

U všech NPA, která byla dosud zkoušena v klinických studiích, byla prokázána non-inferiorita ve srovnání s AVK, s lepší bezpečností a konzistentním snížením ICH. Na základě toho doporučují tato guidelines NPA jako vhodnější než AVK u velké většiny pacientů s nevalvulární fibrilací síní, pokud se podávají tak, jak byla testována v klinických

studiích. Protože zkušenosti s těmito látkami jsou dosud velmi omezené, důrazně se doporučuje držet se schválených indikací a provádět pečlivý postmarketingový dohled.

Protože přímé srovnávací studie neexistují a dosavadní studie jsou velmi heterogenní, není namísto definitivně určovat, které z NPA je nejlepší. Nepřímé srovnávací analýzy nesvědčí pro zásadní rozdíly v účinnosti mezi NPA, avšak výskyt velkých krvácení se jeví nižší s dabigatranem 110 mg dvakrát denně a s apixabanem. Při volbě NPA jsou důležité charakteristiky pacientů, snášenlivost léku a náklady. U dabigatranu byla publikována také data o efektivitě z hlediska vynaložených nákladů v různých podmínkách zdravotní péče a zdá se, že dabigatran je výhodný u většiny pacientů kromě těch, u nichž se velmi dobře daří kontrolovat INR. Žádné z NPA nemá specifické antidotum.

Klinický přínos AVK dle současných výsledků klinických studií, který je dán poměrem ischemické CMP a ICH u pacientů s nevalvulární FS, byl podobně modelován v Dánské národní kohortní studii také pro dabigatran, rivaroxaban a apixaban. Při skóre $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc} = 1$ měl apixaban a obě dávky dabigatranu (110 mg dvakrát denně a 150 mg dvakrát denně) pozitivní klinický přínos srovnatelný s AVK, zatímco u pacientů se skóre $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc} \geq 2$ představovala všechna tři NPA větší pozitivní klinický přínos než warfarin, a to nezávisle na riziku krvácení. Při přechodu z AVK na NPA by mělo INR před zahájením podávání NPA klesnout alespoň na 2,0, protože všechna mají rychlý nástup antikoagulačního účinku. Při změně z NPA na AVK je nutný přesah s AVK 2–3 dny, protože tak dlouho trvá nástup terapeutické antikoagulace AVK.

Klíčové je dodržování léčby, zejména proto, že tyto léky mají relativně krátký poločas, takže při vynechání více než jedné dávky se pacienti ocitají bez antikoagulační ochrany. Funkci ledvin je třeba hodnotit jednou ročně u pacientů s normální funkcí ledvin ($\text{CrCl} \geq 80 \text{ ml/min}$) nebo s lehkou dysfunkcí ledvin ($\text{CrCl} \geq 50\text{--}79 \text{ ml/min}$) a asi dva- až třikrát ročně u pacientů se střední dysfunkcí ledvin, tj. $\text{CrCl} \geq 30\text{--}49 \text{ ml/min}$. Dabigatran může způsobovat také dyspepsii, což lze zmírnit podáváním léku s jídlem nebo podáváním inhibitoru protonové pumpy.

Nová perorální antikoagulancia nevyžadují úpravu dávkování na základě konkrétního koagulačního testu (na rozdíl od INR u AVK). K testování antikoagulačního účinku (spíše než samotné antikoagulační intenzity) lze použít nespecifické antikoagulační testy; neměly by se však užívat k úpravě dávkování. U dabigatranu lze užít ekarínový test nebo trombinový čas, které přímo odrážejí inhibici trombinu, avšak zejména v naléhavých případech lze použít i aktivovaný parciální tromboplastinový čas (aPTT), ačkoli korelace zejména při vyšších koncentracích není lineární. Rivaroxaban prodlužuje protrombinový čas (PT) a toho lze využít k hrubému odhadu antikoagulačního účinku. Lepším odhadem antikoagulačního účinku perorálních inhibitorů faktoru Xa je stanovení anti Xa.

Tyto nové léky nemají specifická antidota a jejich poločas je relativně krátký (5–17 hodin). Léčba krvácení je tedy hlavně podpurná. Jedna malá studie našla normalizaci koagulačních testů koncentrátem neaktivovaného protrombinového komplexu Cofact (Sanquin Blood Supply, Amsterdam, Nizozemsko) po podání zdravým a relativně mladým osobám, které užívaly rivaroxaban, avšak u dabi-

gatraru účinek pozorován nebyl. Další studie ukázala, že nízkodávkovaná Feiba (Baxter AG, Vídeň, Rakousko) zrušila antikoagulační aktivitu rivaroxabanu a dabigatranu.

Dalším důležitým aspektem je perioperační léčba. Při rychlém nástupu a ústupu účinku dabigatran-etexilátu není u většiny intervencí nutná překlenovací léčba nízkomolekulárním heparinem. Po operaci lze zahájit podávání NPA, jakmile je dosaženo účinné hemostázy.

Dostupná data ukazují, že elektivní kardioverzi lze bezpečně provést na dabigatranu při požadavku tří týdnů terapeutické antikoagulace před kardioverzí a čtyři týdny po kardioverzi. Pro antikoagulační léčbu před kardioverzí a po ní má klíčový význam compliance pacienta, protože na rozdíl od INR u AVK neexistuje snadný způsob měření terapeutické antikoagulace. U rivaroxabanu a apixabanu zatím nebyla publikována data o kardioverzi.

Data z několika sérií kasuistik ukazují, že správná léčba dabigatranem po ablaci je spojena s nízkým rizikem embolických nebo krvácivých komplikací, ačkoli krátké přerušení podávání dabigatranu je spojeno s více tromboembolickými i krvácivými komplikacemi.

Pacienti léčení NPA mohou mít akutní koronární syndrom (AKS) nebo mohou vyžadovat urgentní provedení perkutánní koronární intervence (PCI). Současné použití antiagregační léčby s NPA významně zvyšuje riziko krvácení, stejně jako kombinace jakéhokoli PA s protidestičkovou léčbou.

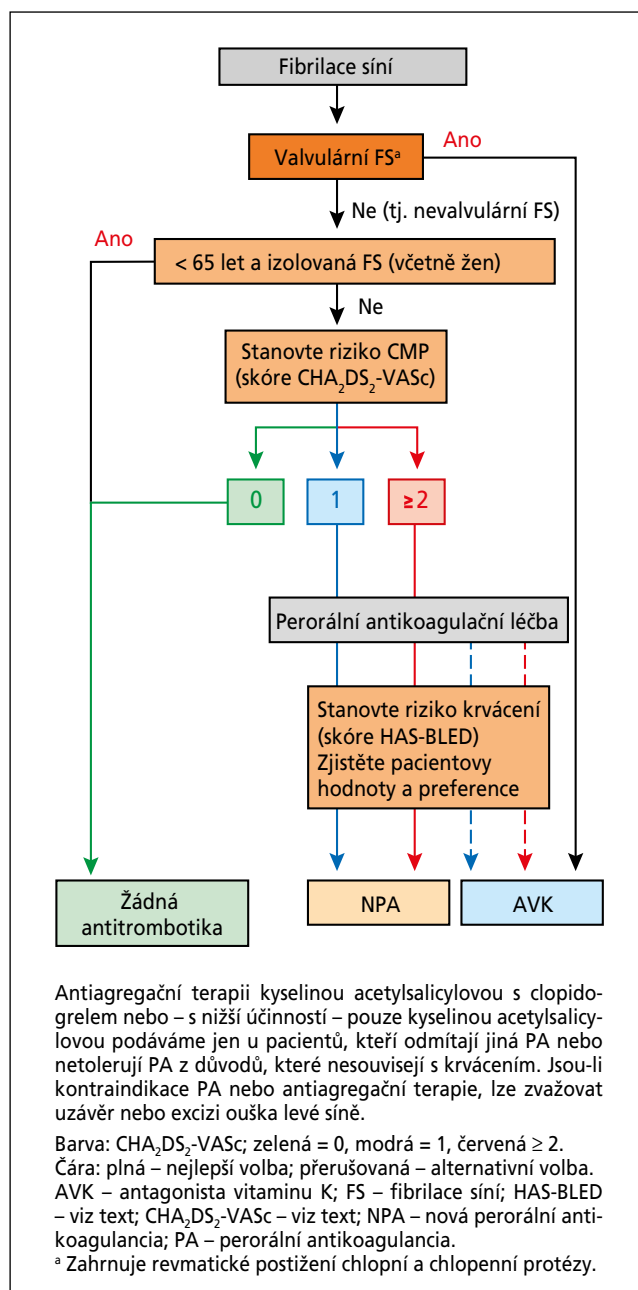
Jediná studie, v níž nebylo kontraindikováno podávání ní clopidogrelu, byla RE-LY, takže data o trojkombinační léčbě NPA (v dávkování k prevenci CMP u pacientů s FS) jsou omezená. Pacienty s FS a stabilní nemocí tepen (tj. žádná akutní příhoda nebo revaskularizace v posledních 12 měsících, ať už koronárních, nebo periferních tepen) lze léčit pouze PA, ať už AVK s úpravou dávkování, nebo NPA. U těchto stabilních pacientů není třeba současně podávat kyselinu acetylsalicylovou, která by mohla zvyšovat riziko závažného krvácení včetně ICH.

Pacienti léčení NPA mohou mít akutní ischemickou CMP. Je-li u pacienta léčeného dabigatranem aPTT prodloužený (nebo PT při rivaroxabanu), je třeba předpokládat, že pacient je antikoagulován, a nepodávat trombolýzu. Vzhledem k tomu, že dabigatran 150 mg dvakrát denně vedl k významnému snížení jak ischemických, tak hemoragických CMP, může klinický specialista při vzniku CMP při léčbě rivaroxabanem nebo apixabanem zvážit převedení na dabigatran 150 mg dvakrát denně (rivaroxaban ani apixaban totiž v klinických studiích nesnižoval významně riziko ischemické CMP ve srovnání s warfariem). Algoritmy volby antitrombotické léčby a léčby krvácení u pacientů užívajících NPA s FS uvádějí obr. 1 a 2. Ačkoli NPA lze preferovat na základě dat z klinických studií, je třeba mít na paměti, že klinické zkušenosti s těmito látkami jsou dosud omezené a že je třeba zvýšené pozornosti a více informací o jejich účinnosti v klinické praxi.

Klíčové body

- Účinnost prevence CMP kyselinou acetylsalicylovou je nízká a podávání může být i relativně škodlivé, protože se riziko velkého krvácení (ICH) při medikaci kyselinou acetylsalicylovou významně neliší od PA, zejména u seniorů.

- Užívání antiagregancií (jako je kombinace kyseliny acetylsalicylové s clopidogrelem nebo méně účinná monoterapie samotnou kyselinou acetylsalicylovou pro ty, kteří netolerují kombinovanou léčbu) v prevenci CMP při FS by měla být omezena jen na ty, kteří jakoukoli formu PA odmítají.
- Skóre $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$ lépe identifikuje pacienty s FS se skutečně nízkým rizikem CMP a je stejně dobré a možná lepší než skóre CHADS₂ při identifikaci ostatních pacientů ohrožených CMP a tromboembolismem.
- Skóre HAS-BLED umožňuje stanovit riziko krvácení, a navíc nutí myslet na korigovatelné rizikové faktory krvácení. U pacientů se skóre HAS-BLED ≥ 3 je namístě opatrnost a pravidelné kontroly se snahou o korekci potenciálně reverzibilních rizikových faktorů krvácení.



Obr. 1 – Volba antikoagulační léčby

Tabulka – Doporučení k prevenci tromboembolismu u nevalvulární FS		
Doporučení	Třída	Úroveň
Doporučení k prevenci tromboembolismu u nevalvulární FS – všeobecně		
Antitrombotická terapie se v prevenci tromboembolismu doporučuje všem pacientům s FS kromě těch (mužů i žen), jejichž riziko je nízké (věk < 65 let a izolovaná FS), nebo existují-li kontraindikace.	I	A
Výběr antitrombotické léčby by měl být založen na absolutním riziku CMP/tromboembolismu, riziku krvácení a čistém klinickém přínosu pro daného pacienta.	I	A
Skóre CHA ₂ DS ₂ -VASc se doporučuje jako nástroj k hodnocení rizika CMP u nevalvulární FS.	I	A
U pacientů se skóre CHA ₂ DS ₂ -VASc = 0 (tj. věk < 65 let a izolovaná FS), kteří mají nízké riziko a nemají žádný z rizikových faktorů, se antitrombotická léčba nedoporučuje.	I	B
U pacientů se skóre CHA ₂ DS ₂ -VASc ≥ 2 se doporučuje terapie PA: • AVK s úpravou dávky k dosažení INR 2–3 nebo • přímým inhibitorem trombinu (dabigatran) nebo • perorálním inhibitorem faktoru Xa (např. rivaroxaban, apixaban)^a ..., pokud nejsou přítomny kontraindikace.	I	A
U pacientů se skóre CHA ₂ DS ₂ -VASc = 1 je třeba zvážit terapii PA: • AVK s úpravou dávky (k dosažení INR 2–3) nebo • přímým inhibitorem trombinu (dabigatran) nebo • perorálním inhibitorem faktoru Xa (např. rivaroxaban, apixaban)^a ... na základě stanovení rizika krvácivých komplikací a preference pacienta.	IIa	A
Ženy ve věku < 65 let s izolovanou FS (které mají skóre CHA ₂ DS ₂ -VASc = 1 s jediným rizikovým faktorem pohlaví) mají nízké riziko a není u nich třeba zvažovat antitrombotickou léčbu.	IIa	B
Jestliže pacient jakékoli PA odmítá (AVK i NPA), je třeba zvážit antiagregační terapii kombinací kyseliny acetylsalicylové 75–100 mg plus clopidogrel 75 mg denně (při nízkém riziku krvácení) nebo – s nižší účinností – samotnou kyselinou acetylsalicylovou 75–325 mg denně.	IIa	B
Doporučení k prevenci tromboembolismu u nevalvulární FS – NPA		
Nelze-li použít AVK s úpravou dávkování (k INR 2–3) u pacienta s FS, kde jsou doporučena PA, při problémech s udržení terapeutické antikoagulace, při nežádoucích účincích AVK nebo neschopnosti dodržovat sledování INR, se doporučuje některé z NPA: • přímý inhibitor trombinu (dabigatran) nebo • perorální inhibitor faktoru Xa (např. rivaroxaban, apixaban)^a	I	B
Je-li doporučena léčba PA, je třeba u většiny pacientů s nevalvulární FS zvážit některé z NPA: • přímý inhibitor trombinu (dabigatran) nebo • perorální inhibitor faktoru Xa (např. rivaroxaban, apixaban)^a ... spíše než AVK s úpravou dávkování (k INR 2–3), na základě jejich čistého klinického přínosu.	IIa	A
Při preskripci dabigatranu je třeba u většiny pacientů preferovat dávku 150 mg 2x denně před 110 mg 2x denně. Tato nižší dávka se doporučuje: • u starších pacientů, věk ≥ 80 let; • při současném podávání interagujících léků (např. verapamil); • při vysokém riziku krvácení (skóre HAS-BLED ≥ 3); • při středním snížení funkce ledvin (CrCl 30–49 ml/min).	IIa	B
Při preskripci rivaroxabanu má být u většiny pacientů zvažována preferenčně dávka 20 mg jednou denně před 15 mg jednou denně. Tato nižší dávka se doporučuje: • při vysokém riziku krvácení (skóre HAS-BLED ≥ 3); • při středním snížení funkce ledvin (CrCl 30–49 ml/min).	IIa	C
Výchozí a následné pravidelné kontroly renálních funkcí (CrCl) se doporučují u pacientů po zahájení léčby kterýmkoliv NPA; mají se provádět jednou ročně, u pacientů se středním snížením funkce ledvin však častěji – CrCl má být kontrolována dva- až třikrát za rok.	IIa	B
NPA (dabigatran, rivaroxaban, a apixaban) se nedoporučují u pacientů s těžkým snížením funkce ledvin (CrCl < 30 ml/min).	III	A

Tabulka – Doporučení k prevenci tromboembolismu u nevalvulární FS – pokračování

Doporučení	Třída	Úroveň
Doporučení k prevenci tromboembolismu u nevalvulární FS – krvácení		
Při preskripci antitrombotické léčby (ať už AVK, NPA, kyseliny acetylsalicylové/clopidogrelu, kyseliny acetylsalicylové) se doporučuje stanovit riziko krvácení.	I	A
Ke stanovení rizika krvácení by se mělo vypočítat skóre HAS-BLED, kdy skóre ≥ 3 indikuje vysoké riziko, a proto je třeba po zahájení antitrombotické léčby ať už PA, nebo antiagregační léčbou opatrnosti a pravidelných kontrol (úroveň důkazů = A). Je třeba řešit korigovatelné rizikové faktory krvácení (např. nekontrolovaná hypertenze, labilní INR při léčbě AVK, doprovodná medikace [kyselina acetylsalicylová, nesteroidní antirevmatika], alkohol atd.) (úroveň důkazů = B). Skóre HAS-BLED slouží k identifikaci modifikovaných rizik krvácení, není určeno k vyloučení z léčby PA (úroveň důkazů = B).	IIa	A B
Riziko velkého krvácení při antiagregační léčbě (kyselinou acetylsalicylovou/clopidogrelem a zejména u starších také monoterapií kyselinou acetylsalicylovou) je podobné jako při léčbě PA.	IIa	B
Doporučení k prevenci tromboembolismu u nevalvulární FS – kardioverze		
U pacientů s FS o trvání ≥ 48 hod nebo není-li doba trvání známa, se doporučuje terapie PA (např. AVK s INR 2–3 nebo dabigatran) po dobu ≥ 3 týdnů před kardioverzí a ≥ 4 týdnů po kardioverzi jakoukoli metodou (elektrická, perorální/i.v. farmakologická).	I	B
U pacientů s rizikovými faktory CMP nebo recidivou FS má být terapie PA, ať už AVK (s úpravou dávky k INR 2–3), nebo NPA celoživotní bez ohledu na zjevné udržení sinusového rytmu po kardioverzi.	I	B

AVK – antagonisty vitamínu K; CrCl – clearance kreatininu; FS – fibrilace síní; HAS-BLED – hypertenze, abnormální funkce ledvin/jater (1 bod za každou), CMP, tendence ke krvácení nebo predispozice, labilní INR při léčbě warfarinem, stáří (věk > 65), léky (kyselina acetylsalicylová, nesteroidní antirevmatika atd.)/alkohol současně (za každý faktor 1 bod); CHA₂DS₂-VASc (městnavé selhání srdce, hypertenze, věk ≥ 75 let [dvojnásobná váha], diabetes mellitus, cévní mozková příhoda v anamnéze [dvojnásobná váha], cévní choroba, věk 65–74 let – věk a ženské pohlaví); INR – international normalized ratio; i.v. – intravenózní; NPA – nová perorální antikoagulační; PA – perorální antikoagulační.

^a Apixaban (probíhá schvalování EMA a FDA): preskripční informace se očekává.

Vysoké skóre HAS-BLED samo o sobě nemá sloužit ke kontraindikaci léčby PA.

- *NPA mají lepší účinnost, vyšší bezpečnost a komfort užívání v porovnání s AVK. Je-li indikace k PA, je třeba u většiny pacientů s FS zvažovat spíše některé z NPA než optimální dávku AVK (INR 2–3) – buď přímý inhibitor trombinu (dabigatran), nebo orální inhibitor faktoru Xa (rivaroxaban, apixaban).*
- Neexistují dostatečné důkazy pro preferenční doporučení některého z NPA. Některé charakteristiky pacientů, dodržování léčebného postupu, tolerabilita i náklady jsou důležité faktory, které budou hrát roli při volbě konkrétní látky.

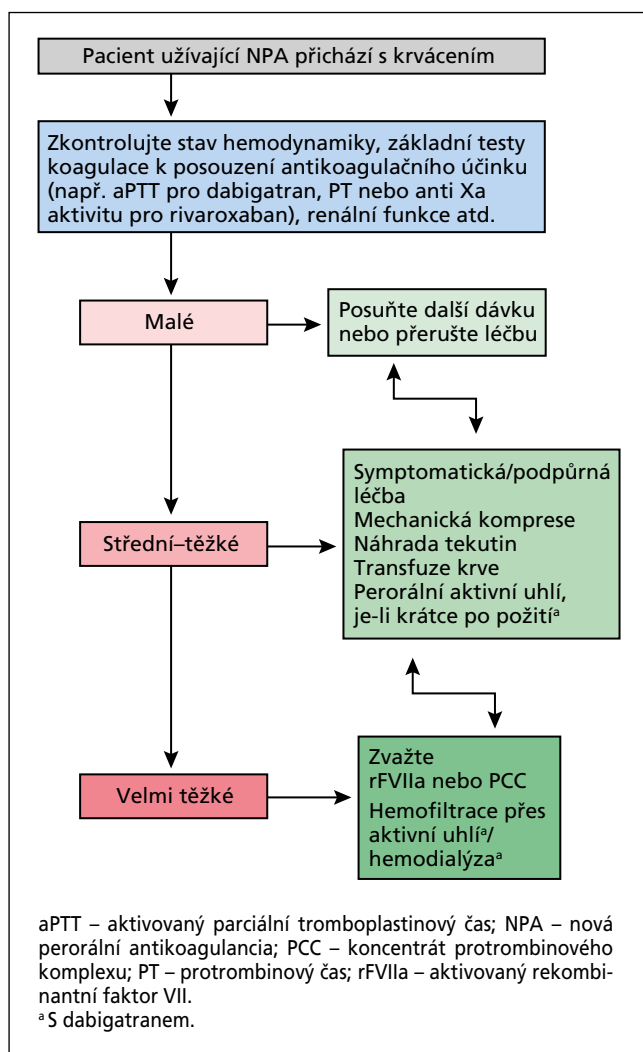
4 Uzávěr ouška levé síně

Ouško levé síně (left atrial appendage – LAA) je považováno za hlavní, avšak nikoli jediné místo tvorby trombu, který vyvolává ischemickou CMP u pacientů s FS. Jícnová echokardiografie detekuje většinu trombů v LAA a u pacientů s chirurgickou excizí ouška je popisován nízký výskyt CMP. Chirurgická excize nebo uzávěr ouška jsou běžně prováděné doprovodné výkony při operacích srdce. Nověji byly vyvinuty minimálně invazivní epikardiální techniky i intervenční transeptální nebo také epikardiální metody uzávěru ústí ouška ke snížení rizika CMP.

Ačkoli se metoda užívá již několik desítek let, neexistují definitivní data o tom, zda chirurgická excize nebo uzávěr ouška snižuje riziko CMP u pacientů s FS. Neexi-

stují velké kontrolované studie se systematickým sledováním. Navíc některá data ukazují, že ne všechny CMP u FS jsou kardioembolické nebo způsobené FS a že ouško pravděpodobně není jedinou oblastí levé síně, kde mohou tromby vznikat. To znamená, že i po odstranění nebo uzávěru ouška může být u FS zapotřebí antitrombotická léčba. Data z retrospektivních a observačních studií různých populací ukázala nejednoznačné výsledky chirurgické excize nebo okluze ouška. Navíc neexistují definitivní data o tom, která z chirurgických metod uzávěru ouška je nejlepší. Riziky chirurgické excize jsou velké krvácení a neúplný uzávěr ouška s reziduálním rizikem CMP. Nerandomizované observační studie s poměrně malými počty pacientů prokázaly schůdnost perkutánního uzávěru ouška. V současné době jsou v Evropě k použití v klinické praxi dva typy samoexpandibilních okluderů, WATCHMAN (Boston Scientific, Natick, MA, USA) a Amplatzer Cardiac Plug (St. Jude Medical, St. Paul, MN, USA).

Ve studii WATCHMAN pro prevenci embolií u pacientů s FS (PROTECT AF) bylo randomizováno 707 pacientů k perkutánnímu uzávěru ouška levé síně pomocí okluderu WATCHMAN nebo k antikoagulaci PA (cílová hodnota INR 2–3). Účinnost, hodnocená jako výskyt příhod (složený ukazatel CMP, kardiovaskulárních úmrtí a systémové embolizace), ve skupině s uzávěrem LAA nebyla vyšší než u pacientů léčených antikoagulancii. V intervenované skupině byl vysoký výskyt nežádoucích účinků, zejména v důsledku periprocedurálních komplikací. Mnohé z nežádoucích účinků v intervenované skupině se vyskytly časně v průběhu studie, a naznačovaly tedy vliv výukové křivky. Druhá randomizo-



Obr. 2 – Léčba krvácení u pacientů léčených novými perorálními antikoagulancii

vaná studie PREVAIL v současné době nabírá pacienty. Jiná studie s okluderem Amplatzer (Amplatzer Cardiac Plug) byla zaměřena na posouzení proveditelnosti a bezpečnost. Uzávěru ouška bylo dosaženo u 137 ze 143 pacientů, úspěšnost byla 96%. Randomizovaná prospektivní studie s tímto nástrojem nyní probíhá (Amplatzer Cardiac Plug Trial).

Ačkoli koncept uzávěru ouška vypadá logicky, umožňují současné důkazy pro jeho účinnost a bezpečnost použití jen u pacientů, kteří mají kontraindikace k dlouhodobé léčbě perorálními antikoagulancii nebo u nichž není tato léčba účinná. Uzávěr ouška tedy v současné době není indikován jako prostá alternativa léčby antikoagulací ke snížení rizika CMP. Pokud se v budoucnu účinnost uzávěru ouška prokáže, mohl by nahradit dlouhodobou antikoagulační léčbu. Bude však zapotřebí nových studií, které srovnají intervenční/perkutánní/chirurgický uzávěr ouška s NPA.

5 Farmakologická kardioverze

Od posledních doporučení ESC bylo schváleno nové intravenózní antiarytmikum pro farmakologickou kardioverzi, vernakalant.

Vernakalant působí preferenčně na síně blokádou několika iontových kanálů, což vede k prodloužení refraktivity síní a frekvenčně závislému zpomalení vedení v síních. Iontové kanály působící v depolarizaci komor ovlivňuje vernakalant minimálně. Vernakalant má rychlý nástup účinku a eliminační poločas tři až pět hodin.

Klíčové body

- Vernakalant je účinný lék ke kardioverzi pacientů s FS o trvání ≤ 7 dní nebo ≤ 3 dny po kardiochirurgickém výkonu; má rychlý antiarytmický účinek: asi u 50 % pacientů dojde ke kardioverzi do 90 minut po začátku léčby; medián verze je 8–14 minut.
- Vernakalant se podává v desetiminutové infuzi 3 mg/kg; trvá-li po 15 minutách FS, lze podat druhou infuzi 2 mg/kg.
- Vernakalant má uspokojivý bezpečnostní profil u pacientů s minimálním nebo středně těžkým onemocněním srdce včetně ICHS. Opatrnosti je třeba u hemodynamicky stabilních pacientů se srdečním selháním ve třídě NYHA I a II vzhledem k vyššímu riziku hypotenze a nesetralých komorových arytmií.
- Vernakalant je kontraindikován u pacientů s hypotenzí < 100 mm Hg, nedávným akutním koronárním syndromem (< 30 dní), srdečním selháním NYHA III a IV, těžkou aortální stenózou a prodloužením intervalu QT (QT > 440 ms).

Začlenění vernakalantu do celkového schématu farmakologické a elektrické kardioverze ukazuje obr. 3.

6 Terapie perorálními antiarytmiky

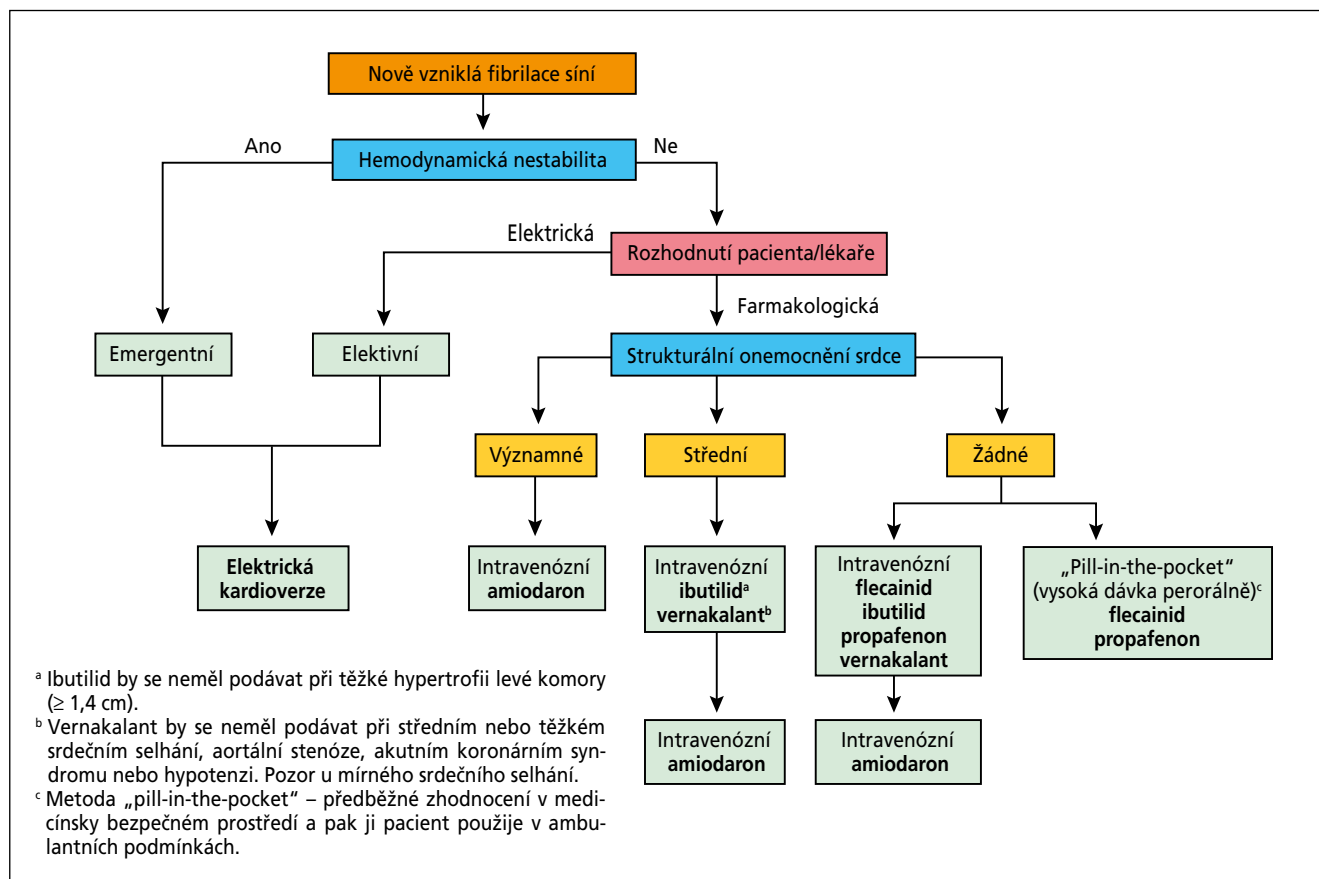
6.1 „Upstream“ terapie

Žádná z nových placebem kontrolovaných, dvojité zaslepených studií s blokátory receptorů AT_1 pro angiotensin II (ARB) a většina studií s polynenasycenými mastnými kyselinami neprokázala přesvědčivé výsledky. Je proto velmi málo důvodů doporučovat tuto léčbu jako prevenci FS u pacientů se žádným či nevýznamným preexistujícím srdečním onemocněním. Může být namísto předepsat ARB nebo inhibitor ACE současně s antiarytmikem ke zvýšení pravděpodobnosti udržení sinusového rytmu po kardioverzi.

6.2 Principy léčby antiarytmiky

Perorální antiarytmika lze podávat v léčbě recidivující FS. Je třeba zdůraznit, že antiarytmika by měla být podávána ke kontrole rezistentních symptomů při recidivující FS, přičemž je zapotřebí mít na zřeteli především bezpečnost léčby.

Antiarytmika u FS se obecně podávají jako dlouhodobá léčba. Krátkodobé podávání (čtyři týdny) po kardioverzi by nemělo být základním způsobem léčby a nemělo by být zvažováno u amiodaronu. Může však být namísto u pacientů, kteří mají buď vysoké riziko polékových nežádoucích účinků, nebo u pacientů s málo častými recidivami FS.



Obr. 3 – Indikace elektrické a farmakologické kardioverze a volba antiarytmik k farmakologické kardioverzi u pacientů s nově vzniklou FS

6.3 Nová data o dronedaronu

Podle výsledků studie PALLAS (Permanent Atrial fibrillation outcome Study, předčasně ukončené pro zvýšený výskyt kardiovaskulárních příhod včetně kardiovaskulární mortality v dronedaronové větvi) by pacienti s permanentní FS neměli být léčeni dronedaronem, zejména ti s významným kardiovaskulárním onemocněním. Lék lze nadále podávat pacientům s paroxysmální nebo perzistující FS po kardioverzi. Lék je kontraindikován u pacientů s hemodynamickou nestabilitou, s anamnézou nebo probíhajícím srdečním selháním nebo dysfunkcí levé komory (aktualizované doporučení EMA). Podávání dronedaronu jako antiarytmika u pacientů s recidivující FS a méně těžkým srdečním selháním (NYHA třídy I–II) je namístě pouze tehdy, pokud neexistuje vhodná alternativa.

Ze studie PALLAS také vyplynulo, že dronedaron je spojen se zvýšeným rizikem náhlé smrti u pacientů léčených současně digoxinem. Proto se kombinace těchto dvou léků nedoporučuje. Dronedaron byl také spojen v několika případech se závažnou hepatotoxicitou, proto je u pacientů dlouhodobě léčených dronedaronem doporučena monitorace jaterních testů. Protože dronedaron je inhibitor P-glykoproteinu, zvyšuje plazmatickou koncentraci dabigatranu. Současné podávání těchto dvou léků se proto také nedoporučuje.

Klíčové body

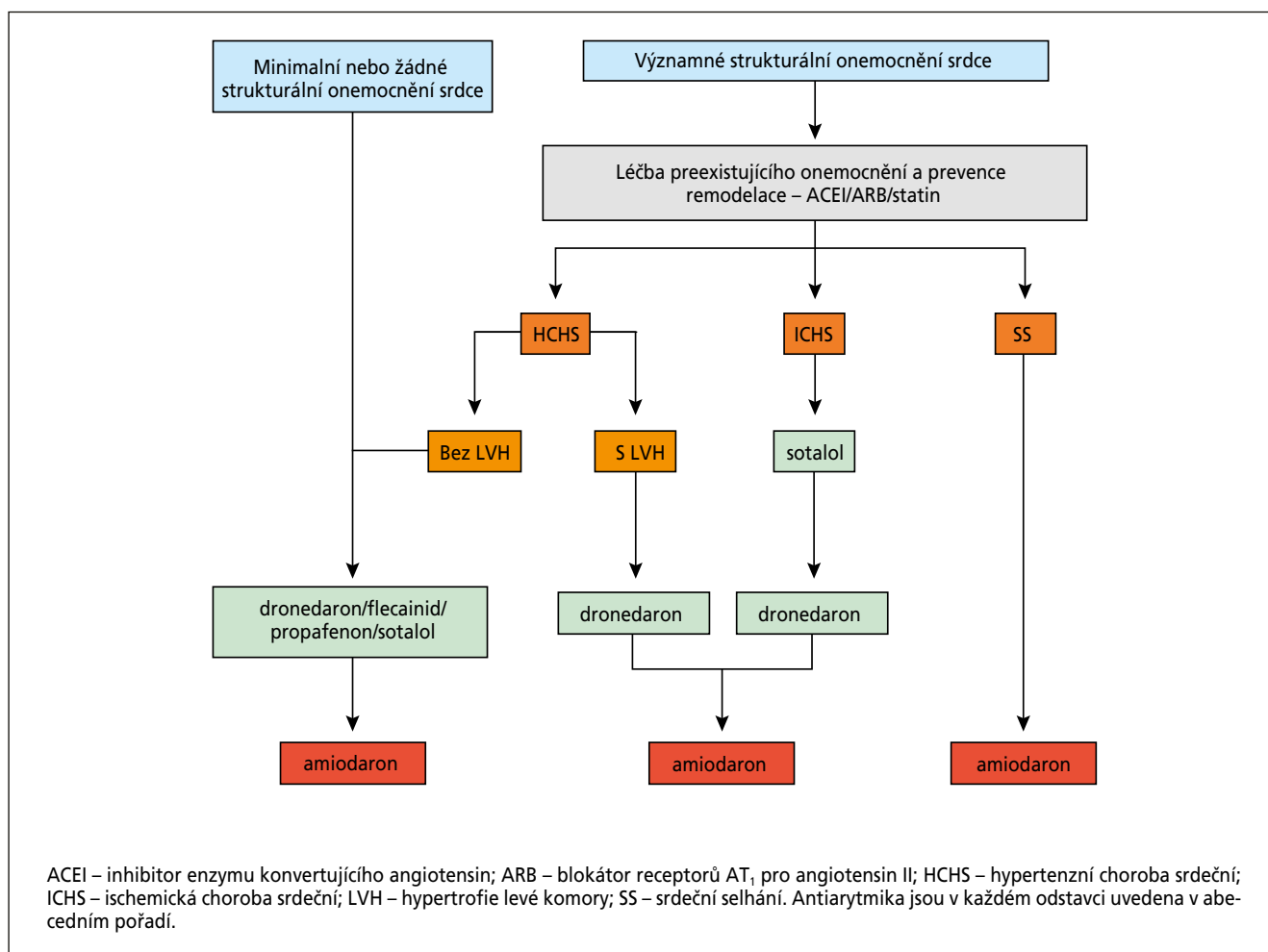
- Kontrola rytmu je indikována k potlačení symptomů spojených s FS.
- Antiarytmika lze používat ke kontrole frekvence u pacientů s permanentní FS pouze při selhání standardních léků ke kontrole frekvence.
- U vybraných pacientů můžeme zvýšit bezpečnost, omezíme-li léčbu antiarytmiky na čtyři týdny po kardioverzi.
- Volba antiarytmika by se měla řídit bezpečností léku více než jeho účinností.
- Dronedaron je vhodný k udržení sinusového rytmu u pacientů s paroxysmální nebo perzistující FS.
- Dronedaron by neměl být podáván pacientům se středním nebo těžkým srdečním selháním, a je třeba se mu vyhnout i u pacientů s méně závažným srdečním selháním, pokud existují vhodnější alternativy.

Současné volby antiarytmik podle preexistující patologie ukazuje obr. 4.

7 Katetrizační ablace fibrilace síní

7.1 Nové důkazy pro katetrizační ablaci

Od publikování doporučení ESC pro FS v roce 2010 se objevila některá nová data.



Obr. 4 – Volba antiarytmika podle preexistující patologie

Tato data dále podporují doporučení z roku 2010, podle nichž je vhodné zvážit katetrizační ablaci jako léčbu první volby v kontrole rytmu u vybraných pacientů s FS. Jsou to pacienti s paroxysmální FS, kteří preferují intervenční léčbu a mají nízký rizikový profil. Ukazuje se také, že u pacientů bez významného strukturálního onemocnění srdce se častěji udrží sinusový rytmus po katetrizační ablaci než při léčbě antiarytmiky. Katetrizační ablace tedy je sice účinnější než antiarytmika, ale počet recidiv FS během dlouhodobého sledování se zdá být významný. Nejvýznamnějším prediktorem pozdních recidiv se jeví časná rekurence FS po ablaci. Další příčinou některých pozdních recidiv FS může být progresse poškození síní.

Katetrizační ablace FS je spojena s relevantním rizikem závažných komplikací. To dokresluje nedávno zveřejněná pilotní studie ablaci FS v rámci EURObservational Research Programme, na němž se podílí také pět českých center. V tomto přehledu je uveden výsledek více než 1 000 ablací provedených v centrech s velkým objemem výkonů po celé Evropě. K závažným komplikacím patřil výskyt CMP u 0,6 % pacientů, tamponáda srdeční u 1,3 %, periferní cévní komplikace u 1,3 % a perikarditida u 2 % případů. Ve zcela nové analýze medicínské databáze 4 156 pacientů, kteří podstoupili iniciační ablaci v letech 2005–2008, byla četnost komplikací 5 % a počet hospitalizací ze všech příčin v prvním roce po ablaci byl 38,5 %. Na-

víc některé zprávy ukazují, že katetrizační ablaci mohou být příčinou němých infarktů, detekovatelných při magnetické rezonanci mozku. Klinický význam těchto němých mozkových infarktů je nejasný, jejich riziko je však třeba brát v úvahu při volbě technologie použité k ablaci.

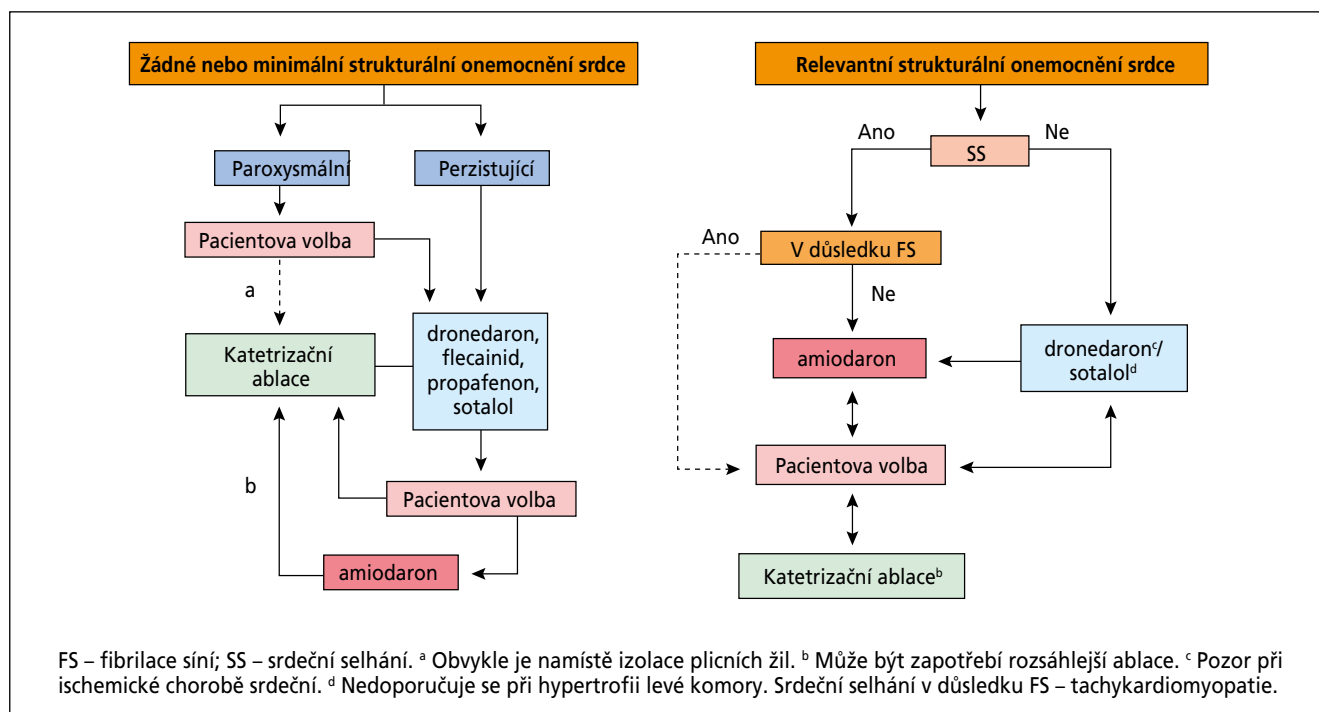
7.2 Katetrizační ablaci u pacientů se srdečním selháním

Doporučení antiarytmické medikace ponechávají amiodaron jako jediné dostupné antiarytmikum u pacientů s těžkým srdečním selháním. Pokud dochází k symptomatickým recidivám FS při léčbě amiodaronem, je katetrizační ablaci jedinou další možností kontroly srdečního rytmu. U pacientů se srdečním selháním je pravděpodobnost udržení sinusového rytmu po ablaci nižší a rizika spojená s výkonem mohou být vyšší.

7.3 Periablační antikoagulační léčba

Panuje shoda, že PA jsou účinná v prevenci tromboembolických komplikací spojených s ablačními výkony.

Několik prací ukázalo, že katetrizační ablaci FS lze provést s méně komplikacemi, pokud se pokračuje v terapii PA (obvykle AVK). Tyto zprávy také dospívají k závěru, že kontinuální PA během ablaci je bezpečná. V současné



Obr. 5 – Antiarytmika nebo ablace ke kontrole rytmu u FS

době proto u pacientů s PA a AVK doporučujeme provést katetrizační ablací FS při nepřerušené antikoagulační léčbě. Intenzitu léčby je třeba během ablace udržovat v rozmezí INR 2–2,5.

Zkušenosti s NPA jsou omezené. Prvotní zprávy ukazují, že riziko CMP může být lehce zvýšené. Přesné relativní riziko nepřerušené léčby PA pomocí NPA periablačně není známo. U pacientů, u kterých byla léčba NPA ukončena před ablací, je zahájení antikoagulace krátce po ablací pravděpodobně možné.

7.4 Bezpečnost především

Zvýšení bezpečnosti katetrizační ablace má být hlavním cílem dalšího rozvoje této léčby.

Patofyziologické úvahy však ukazují, že kontrolu rytmu bude patrně nejvhodnější provádět časně po stanovení diagnózy, protože toto období může představovat vhodnou příležitost k účinné kontrole rytmu.

7.5 Nové úvahy o katetrizační ablací FS

Vezmeme-li v úvahu výsledky randomizovaných studií porovnávajících účinek katetrizačních ablací a antiarytmické medikace a data z dalších nedávno publikovaných randomizovaných a nerandomizovaných studií je odůvodněné aktualizovat doporučení k ablací do třídy I. Katetrizační ablací je třeba zvažovat u pacientů s vysoce symptomatickou paroxysmální FS a nízkým rizikovým profilem výkonu (obr. 5). Tato doporučení jsou omezena na: (i) vysoce zkušená centra/operatéry provádějící ablací; (ii) vhodný výběr pacientů; (iii) pečlivé posouzení alternativ léčby

a (iv) preference pacienta. U pacientů s perzistující a dlouhodobě perzistující FS rezistentní na léky se doporučení nemění. V současné době neexistují důkazy pro to, aby katetrizační ablací FS byla doporučována u asymptomatických pacientů.

Klíčové body

- Katetrizační ablací se doporučuje jako alternativa antiarytmik u pacientů se symptomatickou recidivující paroxysmální FS při léčbě antiarytmiky, pokud je výkon prováděn zkušeným operátorem.
- Je třeba zvažovat ponechání perorální léčby AVK periprocedurálně, avšak průkazná data pro NPA chybějí.
- U vybraných pacientů s paroxysmální FS a bez strukturálního onemocnění je ablací levé síně rozumnou léčbou první volby.

Literatura*

- [1] 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. An update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. Authors/Task Force Members: A. John Camm, Gregory Y.H. Lip, Raffaele De Caterina, Irene Savellieva, Dan Atar, Stefan H. Hohnloser, Gerhard Hindricks, Paulus Kirchhof. Originální verze je volně dostupná na webu ESC: <http://www.escardio.org/guidelines-surveys/esc-guidelines/Pages/atrial-fibrillation.aspx> a vyšla v časopise European Heart Journal 33 (2012) 2719–2747, doi:10.1093/eurheartj/ehs253.

* Pro další literaturu odkazujeme na tento originální dokument ESC v jeho plném znění.