

# Co by měl praktický lékař vědět o diagnostice a léčbě fibrilace síní

**doc. MUDr. Petr Heinc, Ph.D., MUDr. Monika Kamasová, MUDr. Jan Látal, MUDr. František Kováčík, MUDr. Aleš Smékal, Leo Rec**

I. interní klinika – kardiologická, Fakultní nemocnice Olomouc

V současné době se péče o nemocné s fibrilací síní bez chlopenní vady řídí našimi národními doporučeními z roku 2011 a dodatkem evropských doporučení ze srpna 2012. V diagnostice se snažíme o záchyt fibrilace síní na základě adekvátní symptomatologie nebo patologických nálezů suspektních z embolizačního původu. Antitrombotická léčba se hlavně řídí novou tromboembolizační rizikovou stratifikací, tzv. CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASC skórem. Pro antikoagulační léčbu jsou preferovaná nová antikoagulantia, pokud není optimální antikoagulace warfarinem. Uvedená antiarytmická léčba se zásadně nemění, radiofrekvenční ablace je preferována u symptomatické paroxysmální formy u nemocných bez strukturálního onemocnění srdce.

**Klíčová slova:** fibrilace síní, CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>Vasc skóre, antikoagulace, antiarytmická léčba, radiofrekvenční ablace.

## What should a general practitioner know about the diagnosis and treatment of atrial fibrillation

Management of nonvalvular atrial fibrillation is recommended by Guidelines for the management of Atrial Fibrillation of the Czech Society of Cardiology (2011) and 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation (august 2012). In diagnostics, we try to capture atrial fibrillation according to adequate symptoms or pathological findings suggestive of embolic origin. Antithrombotic therapy is mainly ruled by the new thromboembolic risk stratification, so called CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASC score. New anticoagulants are preferred for anticoagulant therapy unless optimal anticoagulation with warfarin. Presented antiarrhythmic therapy is essentially unchanged, radiofrequency ablation is preferred for symptomatic paroxysmal form in patients without structural heart disease.

**Key words:** atrial fibrillation, CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>Vasc score, anticoagulation, antiarrhythmic therapy, radiofrequency ablation.

## Úvod

Fibrilace síní (FS) je nejčastější setrvalou poruchou srdečního rytmu, která je diagnostikována u 1–2% populace a výskyt stále roste. Provází ji zvýšená morbidita a mortalita, přičemž nejobávanější komplikací, která zvyšuje morbiditu i mortalitu je cévní mozková příhoda (CMP), jejíž incidence v přítomnosti FS vzrůstá pětinašobně. Optimální léčba pacientů s FS je předmětem neutuchajícího výzkumu, který je dominantně zaměřen na antikoagulační léčbu a sekundárně současně na antiarytmickou léčbu. Zatímco antiarytmická léčba patří většinou do rukou specialistů, antikoagulační léčba, jako

primární a zásadní léčba k prevenci CMP, bude spíše v rukách praktických lékařů, byť u nás je zatím preskripce nových antikoagulancií vázaná na kardiology/internisty. Záchyt FS se bude vždy odehrávat především v ordinacích praktických lékařů, proto toto sdělení by mělo být návodem na praktický management pacientů s FS na základě posledních platných doporučení týkajících se pacientů s FS (1–4).

## Diagnostika

Diagnózu arytmiie je třeba stanovit před rozvojem komplikací, ale záchyt paroxysmu FS může být dosti obtížný. To pramení z toho, že

krátké epizody FS bývají často němé, nicméně i tyto epizody jsou spojeny se zvýšeným rizikem CMP. Pacienti s paroxysmální formou FS mají podobné riziko CMP jako pacienti s formou perzistentní či permanentní (5). U pacientů starších 65 let se proto doporučuje jako screening FS palpací tepu při každé kontrole u lékaře a při detekci nepravidelného tepu ověření diagnózy následným EKG záznamem. Diagnostika musí být založena na pečlivém pátrání po symptomech, které mohou být již také sekundárním projevem arytmiie. FS zhoršuje kvalitu života především snížením tolerance námahy, což bylo objektivizováno v několika studiích standardizo-

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

doc. MUDr. Petr Heinc, Ph.D., petr.heinc@fnol.cz

Fakultní nemocnice, I. interní klinika – kardiologická, I. P. Pavlova 6, 779 00 Olomouc

Cit. zkr.: Med. praxi 2016; 13(4): 160–167

Článek přijat redakcí: 31. 5. 2016

Článek přijat k publikaci: 20. 6. 2016

vanými dotazníky (6). Srdeční selhání a FS jsou provázaná onemocnění, což dokladuje signifikantně častější výskyt FS při srdečním selhání. Samotná FS může srdeční selhání zhoršovat nebo jej vyvolávat. U části pacientů se projevy srdečního selhání a dysfunkce levé komory vyskytují jen v důsledku FS.

## Klinický obraz

FS 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 arytmie, přítomnosti srdečního onemocnění a individuální vnímavosti pacienta. Obvyklé jsou palpitace, bolest na hrudi, snížená tolerance zátěže, dušnost, únava a závratě. Prvním projevem může být i CMP nebo zhoršení srdečního selhání. Hemodynamické důsledky FS souvisejí se třemi faktory: nepřiměřenou frekvencí komor, která je dána převodními vlastnostmi atrioventrikulárního 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 hypoperfúze mozku, jednak v důsledku opakovaných mozkových mikroembolizací. Nerozpoznané mikroembolizace jsou u některých nemocných s FS patrně příčinou předčasné demence. K posouzení symptomů vztažených k FS je navrhováno tzv. skóre EHRA I–IV, podobně jako je tomu u klasifikace symptomů při srdečním selhání (NYHA I–IV). Často je však obtížné přesně určit, zda symptomy patří čistě k FS, nebo se na nich podílí často přítomná, současná komorbidita. Proto se zdá být praktičtější uvedení, zda FS je asymptomatická, mírně symptomatická nebo výrazně symptomatická, případně typ symptomů popsat, pokud se nejedná o izolovanou FS.

## Vyšetření pacientů s fibrilací síní

Vstupní vyšetření pacientů s FS nebo s podezřením na FS by mělo být zaměřeno na symptomy arytmie a přídatná onemocnění, která jsou rizikovými faktory tromboembolie (TE) a potenciálním zdrojem zdravotních komplikací. Základními symptomy, po nichž pátráme, jsou palpitace, dušnost, únavnost, snížená tolerance

námahy, závratě, dyskomfort na hrudi, ev. synkopa. Při pátrání po přídatných onemocněních nás především zajímá hypertenze, diabetes mellitus, srdeční selhání, ischemická choroba srdeční, CMP, onemocnění periferních tepen, tyreopatie, či chronické plicní onemocnění. Na základě této anamnézy by měl být stanoven optimální vyšetřovací algoritmus.

Při podezření na přítomnost arytmie je základní vyšetřovací metodou 12svodové EKG, které slouží jak k záchytu a stanovení typu arytmie, tak k detekci změn v důsledku přítomných komorbidit. Dalším indikovaným vyšetřením je ambulantní monitorace EKG, která při podezření na FS slouží k záchytu FS a ke korelaci arytmií se symptomy. U pacientů s již zjištěnou FS ambulantní monitorace EKG slouží ke kvantifikaci FS (včetně asymptomatických epizod) a ke kontrole účinku léčby (frekvence komor při FS). U pacientů s opakovanými synkopami a/nebo po CMP s podezřením na kardioemboligenní příčinu ambulantní monitorace EKG slouží k záchytu FS. Podle účelu, za kterým ambulantní monitoraci EKG indikujeme, volíme vhodný typ monitorace (od 24 hodin, přes 1–2 týdny až po implantabilní biomonitory). Při 24hodinové monitoraci nám jde především o chování známé FS, při delší monitoraci spíše o detekci FS a u implantabilních biomonitorů sledujeme nejčastěji efekt ablační léčby pro jistotu trvalé přítomnosti sinusového rytmu a možnost bezpečného vysazení anti-koagulační léčby.

Zátěžovou ergometrii u pacientů s FS indikujeme ze 2 důvodů. Symptomatika hrudního dyskomfortu může být čistě v rámci samotné FS a vyloučení ischemického původu dyskomfortu je první indikací zátěžové ergometrie. Druhou indikací je kontrola komorové odpovědi na zátěž se stanovením tolerance zátěže k optimalizaci antiarytmické léčby.

Základní echokardiografické vyšetření je indikováno ke stanovení funkce levé komory, velikosti síní, tloušťky stěn levé komory a k vyloučení chlopenní vady.

Při laboratorním vyšetření se doporučuje provedení krevního obrazu se základním koagulogramem, stanovení hormonů štítné žlázy, koncentrace kreatininu, glykemie a lipidové spektrum.

Na základě těchto vyšetření by měla být pro daného pacienta stanovena klasifikace arytmie a strategie další léčby.

## Farmakoterapie fibrilace síní

Léčba FS je zaměřena na léčbu a prevenci onemocnění, která k FS vedou, na prevenci tromboembolických příhod a vlastní léčbu FS. Při antiarytmické farmakoterapii řešíme 2 okruhy zájmu – buď se snažíme o obnovení a udržení sinusového rytmu – strategie kontroly srdečního rytmu, nebo se snažíme o optimální srdeční frekvenci při perzistentní FS – strategie kontroly frekvence. Volba té či oné strategie je zcela individuální dle specifík každého nemocného. 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. Tyto informace jsou hlavním předmětem tohoto sdělení, které má sloužit k odborné výbavě praktického lékaře pro komunikaci s pacientem s FS.

## Stanovení rizika cévní mozkové příhody a rizika krvácení – zásadní význam pro antitrombotickou léčbu

Na základě mnoha studií byla v posledních letech zjištěna větší nehomogenost rizikových faktorů pro vznik CMP či TE, než se předpokládalo a současně se objevují nová účinná antikoagulantia při sníženém riziku krvácení. To vše vedlo k potřebě doplnění novinek do posledních doporučení pro diagnostiku a léčbu nemocných s FS z roku 2010 (3). Tato inovovaná/doplněná evropská doporučení pro FS z roku 2012 definují riziko tromboembolizace na základě klinicky relevantních rizikových faktorů a označují toto riziko akronymem CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>Vasc skóre (tabulka 1). V tomto novém stratifikačním schématu je kladen větší důraz na níže rizikové faktory, kterými jsou především věk, ženské pohlaví a cévní onemocnění (7). Začleněním těchto faktorů tato stratifikace získala výrazně lepší prediktivní hodnotu pro vznik CMP či TE proti všem dřívějším stratifikačním schématům a přitom velmi dobře identifikuje nemocné, kteří jsou skutečně v nízkém riziku. Při hodnocení dle nové stratifikace nedošlo u nemocných ve skutečně nízkém riziku TE (CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>Vasc skóre = 0) k žádné TE příhodě, proto u těchto nemocných je možné nepodávat jakoukoli antitrombotickou

**Tab. 1.** Riziko embolizační mozkové příhody u nemocných s fibrilací síní bez přítomné chlopňové vady pro stanovení antitrombotické léčby dle CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>Vasc skórovací stratifikace

Rizikové faktory dle CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> 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 – tranzitorní ischemická ataka

**Tab. 2.** Stanovení rizika krvácení dle rizikové stratifikace HAS-BLED

1. 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 INR hodnota	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 mmHg. Abnormální funkce ledvin je definována jako přítomnost chronické dialýzy, nebo stav po transplantaci ledviny, nebo hladina kreatininu v séru  $\geq 200 \mu\text{mol/l}$ . Abnormální funkce jater jsou definovány jako chronické onemocnění jater (např. cirhóza), nebo biochemické poškození jater ve smyslu signifikantně zvýšeného bilirubinu (dvojnásobek horního limitu normy ve spojení s trojnásobkem horního limitu normy u transamináz – AST/ALT/alkalická fosfatáza). Krvácení znamená krvácení v anamnéze, nebo přítomnost predispozice ke krvácení (krvácivá diatéza, anémie aj.). Jako kolísavá INR hodnota jsou nestabilní/vysoké hodnoty INR nebo časté hodnoty mimo terapeutické rozmezí (např. 60 %). Léky nebo alkoholem je míněna doprovodná léčba např. antiagregancii, nesteroidními antiflogistiky nebo nadměrné pití alkoholu.

léčbu. U všech ostatních nemocných, kteří jsou zařazení do vyššího rizika TE (CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>Vasc  $\geq 1$ ), by měla být podávána antikoagulační léčba.

V tabulce 1 si zaslouží vysvětlení termínu rizikového faktoru „srdeční selhání“, který sám o sobě není konzistentně definován. Srdeční selhání zde 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).

U rizikového faktoru ženského pohlaví je třeba vysvětlit, že ženské pohlaví zvyšuje riziko embolizační CMP jen v přítomnosti dalšího rizikového faktoru. Pokud je ženské pohlaví jediným rizikovým faktorem, antitrombotická léčba se nedoporučuje stejně jako u mužů.

Se stoupajícím rizikem TE se při antitrombotické léčbě zvyšuje také riziko krvácivých komplikací. V nových doporučeních je kromě rizikové stratifikace TE uvedena také riziková stratifikace krvácivých komplikací – tzv. **HAS-BLED skóre** (tabulka 2) (8). Při rozhodování

o trombopropylaxii musíme zvažovat riziko CMP proti riziku velkého krvácení, zejména intracerebrálního krvácení, což je nejobávanější komplikace antikoagulační léčby, spojená s vysokým rizikem úmrtí a invalidity. U všech pacientů s FS se tedy doporučuje formální stanovení rizika krvácení a u pacientů s větším rizikem krvácení, s HAS-BLED skórem  $\geq 3$ , je na místě opatrnost a pravidelné kontrolní vyšetření, současně se snahou korigovat potenciálně reverzibilní rizikové faktory krvácení (hypertenze aj.).

## Antikoagulační léčba

V současné době máme k dispozici pro antikoagulační léčbu warfarin (Warfarin PMCS® a Warfarin Orion®) a tzv. nová perorální antikoagulantia (NPA), jejichž zástupci na současném trhu jsou přímé inhibitory trombinu (dabigatran – Pradaxa®), nebo inhibitory faktoru Xa (rivaroxaban – Xarelto® a apixaban – Eliquis®). Nová antikoagulantia, testovaná ve velkých randomizovaných studiích, prokázala ve srovnání s warfarinem, že jsou nejmé-

ně tak účinná (noninferiorita), nebo účinnější (superiorita) v prevenci CMP a TE a přitom jsou bezpečnější, především z důvodu výrazně nižšího počtu krvácivých mozkových příhod (9–11). Na základě toho doporučují tato guidelines NPA jako vhodnější než warfarin u velké většiny pacientů s nevalvulární FS, pokud se podávají tak, jak byla testována v klinických studiích a jsou výhodná u většiny pacientů kromě těch, u nichž se velmi dobře daří kontrolovat INR (international normalized ratio). Doba v terapeutickém rozmezí (TR, INR = 2,0–3,0) při vlastní domácí monitoraci INR je velmi dobrá (kolem 70 %) a převyšuje dobu v TR v randomizovaných studiích (12). Výsledky analýz studií, registrů a databází ukázaly, že nová perorální antikoagulantia jsou vhodnou alternativou pro pacienty indikované k dlouhodobé antikoagulační léčbě, nicméně je třeba mít na paměti, že jejich určité výhody proti warfarinu se mění v závislosti na kvalitě monitorace INR při medikaci warfarinu (13). Další důkazy zdůrazňují, že prevence CMP warfarinem je účinná při dobrém průměrném času setrvání v TR, například v 70 % (14). Proto aktualizovaná evropská doporučení nabádají, aby se při antikoagulační léčbě warfarinem vyvinulo co největší úsilí k dosažení co nejvyšší kvality kontroly INR hodnocené pomocí doby v TR.

Nová antikoagulantia mají podobné indikační spektrum jako warfarin, nicméně v některých indikacích je warfarin nezastupitelný. Nezastupitelnou úlohu má v profylaxi trombotických a tromboembolických komplikací u nemocných po implantaci mechanických chlopenních náhrad (15), u dialyzovaných i nedialyzovaných pacientů s těžkou renální insuficiencí (16) a při léčbě nebo profylaxi trombotických komplikací od 2. trimestru gravidity, kde je warfarin alternativou nízkomolekulárních

**Tab. 3.** Indikační omezení pro léčbu novými antikoagulantii stanovené SÚKL (primární nedostatečná prevence warfarinem)

Indikační omezení pro léčbu novými antikoagulantii – SÚKL
nemožnost pravidelných kontrol INR
nežádoucí účinky při léčbě warfarinem
nemožnost udržet INR v rozmezí 2,0 – 3,0*
rezistence na warfarin = >10 mg/den

INR – mezinárodní normalizovaný poměr; \* – minimálně 2 ze 6 měření nejsou v uvedeném terapeutickém rozmezí; SÚKL – Státní ústav pro kontrolu léčiv

**Tab. 4.** Doporučení k prevenci tromboembolizmu u nevalvulární FS

Doporučení k prevenci tromboembolizmu u nevalvulární FS – všeobecně	Třída	Úroveň
Antitrombotická terapie se v prevenci tromboembolizmu 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/tromboembolizmu, riziku krvácení a čistém klinickém přínosu pro daného pacienta.	I	A
Skóre CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> VASc se doporučuje jako nástroj k hodnocení rizika CMP u nevalvulární FS.	I	A
U pacientů se skóre CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> 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 <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> 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) pokud nejsou přítomny kontraindikace.	I	A
U pacientů se skóre CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> 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) na základě stanovení rizika krvácivých komplikací a preference pacienta.	Ila	A
Ženy ve věku < 65 let s izolovanou FS (které mají skóre CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> VASc = 1 s jediným rizikovým faktorem pohlaví) mají nízké riziko a není u nich třeba zvažovat antitrombotickou léčbu.	Ila	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.	Ila	B

heparinů, které nelze nahradit NPA. Nepřímé srovnávací analýzy nesvědčí pro **zásadní** rozdíly v účinnosti mezi jednotlivými NPA. 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 (CrCl ≥ 1,33 ml/s) nebo s lehkou dysfunkcí ledvin (CrCl ≥ 0,67–1,32 ml/s) a asi dva až třikrát ročně u pacientů se střední dysfunkcí ledvin, tj. CrCl ≥ 0,5–0,67 ml/s.

Nová perorální antikoagulantia nevyžadují úpravu dávkování na základě konkrétního koagulačního testu (na rozdíl od INR u warfarinu). 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 trombinový čas, který přímo odráží inhibici trombinu, v naléhavých případech lze použít i aktivovaný parciální tromboplastinový čas (aPTT). K hrubému odhadu antikoagulačního účinku u inhibitorů faktoru Xa slouží stanovení protrombinového času (PT) a k přesnějšímu odhadu antikoagulačního účinku pak přímé stanovení hladiny anti Xa. Antikoagulační účinek se takto stanovuje především v případě krvácivých komplikací či před urgentní operací. Usilovný výzkum vedl k vývoji antidot pro NPA. Ke kli-

nickému použití máme již k dispozici idarucizumab (Praxbind®), jako antidotum dabigatranu a v poslední fázi výzkumu a před schválením je nyní také antidotum pro inhibitory faktoru Xa – andexanet alfa. Indikace použití antidot v urgentních situacích nebude v gesci praktických lékařů.

Dalším důležitým aspektem antikoagulace je perioperační léčba. Medikaci warfarinu je třeba 5 dnů před rizikovější operací vysadit a období do operace i po operaci překlenout nízkomolekulárním heparinem. Vzhledem k rychlému nástupu i ústupu účinků NPA není u většiny intervencí nutná překlenovací léčba nízkomolekulárním heparinem. Po operaci lze zahájit podávání NPA, jakmile je dosaženo účinné hemostázy.

Vedení antikoagulační léčby při akutních koronárních syndromech či akutní ischemické CMP rovněž není v gesci praktického lékaře.

Pokud je indikována elektivní kardioverze, lze ji bezpečně provést na NPA při požadavku tří týdnů antikoagulace před kardioverzí a čtyř týdnů po elektrické či farmakologické kardioverzi, podobně jako je tomu u warfarinu. U NPA je třeba si uvědomit, že compliance pacienta má u elektrické kardioverze klíčový význam, protože na rozdíl od warfarinu, u NPA neexistuje možnost změření dlouhodobé účinnosti antikoagulace (pouze aktuální hodnoty).

U NPA je obecně velmi důležité přísné dodržování léčby zejména proto, že tyto látky mají relativně krátký poločas a pokud pacient vynechá více než jednu dávku, zůstává de facto bez antikoagulační ochrany (3). Dobrá compliance pacienta má proto pro léčbu NPA zásadní význam. Na počátku je nezbytná pečlivá edukace pacienta, ale je třeba použít souběžně více postupů (edukace rodiny, brožurky, opětovné poučení při každé preskripci) a do sledování celkové adherence pacienta k léčbě by měl být zapojen také praktický lékař.

Výběr optimálního antikoagulantia se musí individualizovat, především na základě přítomných komorbidit, souběžné medikace a compliance nemocného (obrázek 1) (4), přitom je třeba respektovat souhrn údajů o léku (SPC) jednotlivých léčiv a národní regulační mechanismy (tabulka 3). Shrnující obecná doporučení antikoagulační léčby ukazuje tabulka 4 a shrnující doporučení pro antikoagulační léčbu NPA ukazuje tabulka 5.

## Antiaritmická léčba

Při volbě optimální antiarytmické léčby máme v současné době 3 možnosti při existenci 2 základních strategií, kterými jsou strategie kontroly frekvence nebo strategie kontroly rytmu. V případě strategie kontroly rytmu zvažujeme klasickou farmakologickou léčbu pomocí antiarytmik nebo invazivní léčbu pomocí radiofrekvenční katetrové ablace. Je třeba zmínit, že existuje také možnost kardiokirurgické torakoskopické ablace nebo kombinace torakoskopické a katetrizační ablace, nicméně indikace této varianty není v gesci praktického lékaře a z obsahové limitace tato problematika zde rozvedena nebude.

## Strategie kontroly frekvence

Studie, která porovnávala intenzivnější kontrolu frekvence s mírnější kontrolou frekvence, ukázala, že pacienti, u kterých byla intenzivnější snaha o dosažení komorové frekvence ≤ 80/min. oproti mírnější kontrole frekvence ≤ 110/min., neměli méně symptomů, nežádoucích účinků, ani neměli lepší kvalitu života, ale naopak byli častěji hospitalizováni (17). Na základě těchto nálezů nová guideline doporučují jako výchozí postup dosažení klidové frekvence 80–110/min. Pokud obtíže nemocného přetrvávají, zejména s lichením

**Tab. 5.** Doporučení k prevenci tromboembolizmu u nevalvulární FS

Doporučení k prevenci tromboembolizmu u nevalvulární FS – NPA	Třída	Úroveň
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) <sup>1</sup> .	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) <sup>1</sup> spíše než AVK s úpravou dávkování (k INR 2–3), na základě jejich čistého klinického přínosu.	Ila	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).	Ila	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).	Ila	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 2–3krát za rok	Ila	B
NPA (dabigatran, rivaroxaban, apixaban) se nedoporučují u pacientů s těžkým snížením funkce ledvin (CrCl < 30 ml/min)	III	A
<b>Doporučení k prevenci tromboembolizmu u nevalvulární FS – krvácení</b>		
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).	Ila	A
Riziko velkého krvácení při antiagregační léčbě (kyselinou acetylsalicylovou/clopidogrelem a zejména u starších také monoterapií kyselinou acetylsalicylovou) je podobné jako při léčbě PA.	Ila	B
<b>Doporučení k prevenci tromboembolizmu u nevalvulární FS – kardioverze</b>		
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 týdny 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 – antagonistu 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); CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>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 antikoagulancia; PA – perorální antikoagulancia  
<sup>1</sup> Apixaban (probíhá schvalování EMA a FDA); preskripční informace se očekává

**Tab. 6.** Obvyklé dávkování a vedlejší účinky orálně užívaných antiarytmik k dlouhodobé kontrole srdeční frekvence

Lék	Dávkování	Vedlejší účinky
verapamil	120–360 mg/den	Hypotenze, SAB či AVB, SS*
diltiazem	120–360 mg/den	Hypotenze, SAB či AVB, SS*
digoxin	0,125–0,25 mg/den	SAB, AVB, SB, digit. intoxikace
metoprolol	25–200 mg/den	Hypotenze, SB, SAB, AVB, SS*, bronchospasmus
bisoprolol	2,5–10 mg/den	Hypotenze, SB, SAB, AVB, SS*, bronchospasmus
atenolol	25–100 mg/den	Hypotenze, SB, SAB, AVB, SS*, bronchospasmus
carvedilol	12,5–50 mg/den	Hypotenze, SB, SAB, AVB, SS*, bronchospasmus
amiodaron	200 mg/den po nasycení	Fotosenzitivita, dysfunkce štítné žlázy, hepatotoxicita, plicní fibróza, řídce TdP, polyneuropatie

SAB – sinoatriální blokáda; AVB – atrioventrikulární blokáda; SS – progresivní srdeční selhání; \* – v závislosti na dávce; SB – sinusová bradykardie; TdP – torsades de pointes

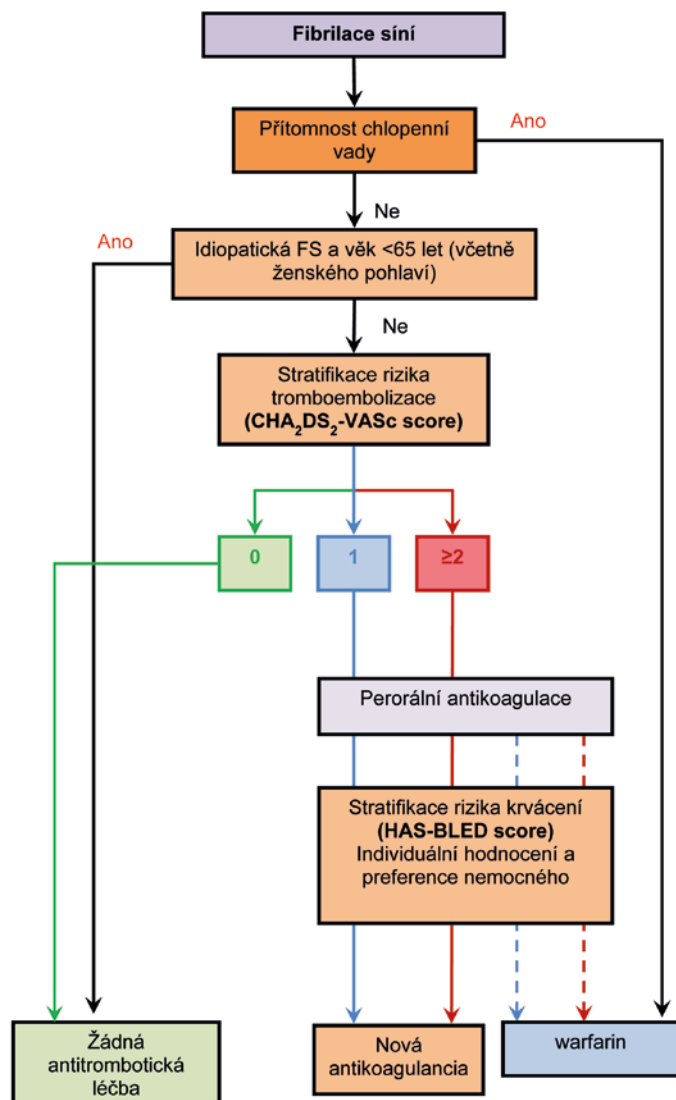
stále rychlé akce, je vhodná intenzivnější kontrola frekvence.

Ke kontrole frekvence jsou doporučovány tzv. bradykardizující uzlové blokátory, které představují betablokátory (BB), blokátory kalciových kanálů (BKK) nedihydropyridinového

typu (verapamil a diltiazem) a digoxin. Nejčastěji se primárně podávají BB a pokud dávka BB nestačí, nebo není tolerance optimální dávky, pak lze použít kombinace digoxinu s BB nebo digoxinu s BKK, ale při této kombinované léčbě je třeba počítat s potenciací bradykardizujících

účinků (tabulka 6). Je třeba si uvědomit, že digoxin může dobře kontrolovat frekvenci v klidu, ale nestačí kontrolovat frekvenci při zátěži, proto je kombinace digoxinu a BB výhodná a pokud přetrvávají námahové potíže, pak je třeba optimalizovat léčbu dle výsledku zátěžové ergometrie. Pokud maximální tolerovaná kombinovaná léčba (digoxin + BB nebo digoxin + BKK) nedosahuje uspokojivé kontroly frekvence, pak je indikována nefarmakologická léčba (ablace atrioventrikulárního uzlu + implantace kardiostimulátoru). Za určitých okolností (srdeční selhávání, nedostatečná kontrola frekvence výše uvedenou kombinovanou léčbou) lze ke kontrole frekvence vyzkoušet také amiodaron jako lék druhé volby. Dávkování a vedlejší účinky orálně používaných antiarytmik k dlouhodobé kontrole srdeční frekvence ukazuje tabulka 6.

**Obr. 1.** Výběr optimální antikoagulační léčby



**Tab. 7.** Udržovací dávky a vedlejší účinky perorálních antiarytmik používaných u nás k udržení sinusového rytmu

Lék	Dávkování		Vedlejší účinky
propafenon	450–900 mg	3× 150–3× 300 mg	KT, SS, konverze do flutteru síní s rychlou komorovou odpovědí
sotalol	160–320 mg	2× 80–2× 160 mg	TdP, SS, bradykardie, bronchospasmus
dronedaron	800 mg	2× 400 mg	GIT obtíže – možná jaterní toxicita, bradykardie, zvýšení hladiny digoxinu, elevace kreatininu bez ovlivnění renálních funkcí, zvýšení hladiny při podávání inhibitorů CYP3A4
amiodaron	200–400 mg	1× 200–1× 400 mg	Fotosenzitivita, dysfunkce štítné žlázy, hepatotoxicita, plicní fibróza, řidce TdP, polyneuropatie
flecainid	200–300 mg	2× 100–2× 150 mg	KT, SS, deblokovaný FLS

KT – komorová tachykardie; FLS – flutter síní; TdP – torsades de pointes; SS – srdeční selhání

## Strategie kontroly rytmu

Kontrola rytmu pomocí perorálních antiarytmik je indikována jako dlouhodobá léčba k potlačení symptomů spojených s recidivující FS a přitom obecně platí, že volba antiarytmika by se měla řídit více **bezpečností** léku než jeho účinností. Ke kontrole rytmu máme k dispozici tato antiarytmika: propafenon, sotalol, amioda-

ron, dronedaron, vernakalant a flecainid, který je však možno předepsat pouze v rámci specifického léčebného programu a nebude tedy v gesci praktického lékaře. V širší kardiologické praxi se dominantně používají první tři zmíněná antiarytmika. Indikace antiarytmické léčby patří spíše do rukou kardiologa, nicméně dávkování a vedlejší účinky antiarytmik patří k všeobecným

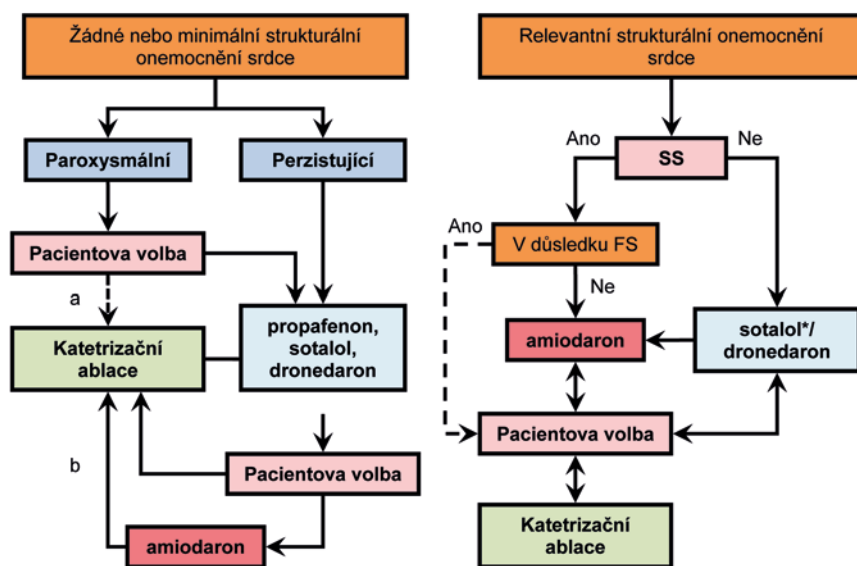
informacím a jsou uvedeny v tabulce 7. V tomto článku proto uvedu jen podstatná fakta o novějších antiarytmicích (dronedaron a vernakalant).

Dronedaron (Multaq®) je vhodný k udržení sinusového rytmu **pouze** u pacientů s **paroxysmální** formou FS nebo perzistující formou FS po elektrické kardioverzi. Dronedaron by rozhodně 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. Z uvedeného vyplývá, že může být indikován jen u velmi omezené skupiny nemocných.

Vernakalant (Brinavess®) je účinný lék určený k farmakologické kardioverzi u pacientů s čerstvou FS, která trvá maximálně 7 dnů, nebo maximálně 3 dny, pokud jde o FS vzniklou po kardiochirurgickém výkonu. Podává se v desetiminutové infuzi a trvá-li FS dále po 15 minutách, lze podat druhou infuzi v upravené dávce.

## Katetrizační ablace

V současné době existují důkazy, že u vybraných pacientů s FS je vhodné ke kontrole rytmu zvážit katetrizační ablací jako metodu léčby první volby. Jedná se o pacienty s paroxysmální formou FS, kteří preferují intervenční léčbu a mají nízký rizikový profil pro možné komplikace (bez závažných komorbidit, bez strukturálního onemocnění srdce). U těchto pacientů je předpoklad, že po ablací se udrží sinusový rytmus častěji než při antiarytmické léčbě a u těchto pacientů je i nižší počet komplikací výkonu (18). Efekt prvního ablačního zákroku se pohybuje u těchto pacientů mezi 70–80 %, u zbylých pacientů je předpoklad opakovaného ablačního zákroku. U perzistentní formy FS je efekt prvního ablačního zákroku nižší. Rozhodovací algoritmus antiarytmické versus ablační léčby v našich podmínkách ukazuje obrázek 2 (4). Katetrizační ablace FS je samozřejmě spojena s relevantním rizikem závažných komplikací. Praktický lékař by měl znát poměr efektivity obou léčebných metod, stejně jako možné komplikace katetrizačních ablací i vedlejší účinky farmakoterapie, aby erudovaně pacientovi vysvětlil výhody a nevýhody obou metod léčby, o kterých by měl být pacient informován již v okamžiku, než je odeslán k ablací na specializované pracoviště. Časová limitace na všech stranách je jasná, nicméně

**Obr. 2.** Antiarytmika nebo ablace ke kontrole rytmu u FS

FS – fibrilace síní; SS – srdeční selhání; \* – nedoporučuje se při hypertrofii levé komory

tyto informace by praktický lékař měl mít. Při iniciační ablacii se četnost komplikací pohybuje kolem 5 % (1–8 %) a počet hospitalizací ze všech příčin v prvním roce po ablacii je 35–40 % (19).

Závažné komplikace v souvislosti s katetrizační ablací jsou periferní cévní komplikace (1,3 %), srdeční tamponáda (1,3 %), akutní CMP (0,6 %) a perikarditida (2 %).

## LITERATURA

1. Camm AJ, Kirchhof P, Lipp 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.
2. Čihák R, Heinc P, Haman L, et al. Doporučení pro ... Fibrilace síní. Cor Vasa 2011; 53(1): 27–52.
3. Camm AJ, Lipp GY, De Caterina R, et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Eur Heart J 2012; 33: 2719–2747.
4. Čihák R, Haman L, Heinc P. 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.
5. 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.
6. 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.
7. Lip GYH, Halperin JL. Improving stroke risk stratification in atrial fibrillation. Am J Med 2010; 124: 111–114.
8. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaar R, et al. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess one-year risk of major bleeding

- in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. Chest 2010; 138: 1093–1100.
9. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, and the ROCKET AF Steering Committee for the ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. N Engl J Med 2011; 365: 883–891.
10. Granger CB, Alexander JH, et al. for the ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. N Engl J Med 2011; 365: 981–992.
11. Wallentin L, Yusuf S, Ezekowitz MD, et al. Efficacy and safety of dabigatran compared with warfarin at different levels of international normalised ratio control for stroke prevention in atrial fibrillation: an analysis of the RE-LY trial. Lancet 2010; 376: 975–983.
12. DeSantis G, Hogan-Schlienz J, Liska G, et al. STABLE results: Warfarin home monitoring achieves excellent INR control. Am. J. Managed Care 2014; 20: 202–209.
13. Adam SS, McDuffie JR, Ortel TL, et al. Comparative effectiveness of warfarin and new oral anticoagulants for the management of atrial fibrillation and venous thromboembolism: A systematic review. Ann Intern Med 2012; 157: 796–807.
14. Morgan CL, McEwan P, Tukiendorf A, et al. Warfarin treatment in patients with atrial fibrillation: observing

## Závěr

- Zásadní problematikou FS je její záchyt a v tom vždy bude nezastupitelná role praktického lékaře.
- Pacienti s paroxysmální formou FS mají podobné riziko CMP jako pacienti s formou perzistentní či permanentní.
- Antitrombotická léčba se řídí novou tromboembolizační rizikovou stratifikací, tzv. CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc skórem.
- Pro antikoagulační léčbu jsou preferovaná nová antikoagulantia, pokud není optimální antikoagulační warfarinem.
- Pro antiarytmickou farmakoterapii volíme strategii kontroly frekvence (optimální klidová frekvence 80–110/min.) nebo strategii kontroly srdečního rytmu.
- Při strategii kontroly srdečního rytmu je radiofrekvenční ablace preferovaná u symptomatické paroxysmální formy u nemocných bez strukturálního onemocnění srdce.

outcomes associated with varying levels of INR control. Thromb Res 2009; 124: 37–41.

15. Van de Werf F, Brueckmann M, Connolly SJ, et al. A comparison of dabigatran etexilate with warfarin in patients with mechanical heart valves: the Randomized, phase II study to Evaluate the sAFety and pharmacokinetics of oral dabigatran etexilate in patients after heart valve replacement (RE-ALIGN). Am Heart J 2012; 163: 931–937.
16. Winkelmayer WC, Liu Y, Setoguchi S, et al. Effectiveness and safety of warfarin initiation in older hemodialysis patients with incident atrial fibrillation. Clin J Am Soc Nephrol 2011; 6: 2662–2668.
17. Van Gelder IC, Groeneweld HF, Crijns HJ et al. RACE II Investigators. Lenient versus strict rate control in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2010; 362: 1363–1373.
18. Cosedis Nielsen J, Johannessen A, Raatikainen P, et al. A randomized comparison of radiofrequency ablation and antiarrhythmia drug therapy as first line treatment in paroxysmal atrial fibrillation. N Engl J Med 2012; 367: 1587–1595.
19. Shah RU, Freeman JV, Shilane D, et al. Procedural complications, rehospitalizations, and repeat procedures after catheter ablation for atrial fibrillation. J Am Coll Cardiol 2012; 59: 143–149.

## KNÍŽNÍ NOVINKA



DAVID FONTANA

### STRES V PRÁCI A V ŽIVOTĚ Jak ho pochopit a zvládat

Stručná a velmi praktická příručka na zvládání stresu v práci i v životě úspěšného autora, psychologa a pedagoga. Autor se nezaměřuje tolik na vnější zdroje stresu, jako na jeho vnitřní prožívání a zvládání. Zvládněte stres jako zenový mistr z úvodu knihy, který je tvář v tvář jisté smrti schopný najít potěšení z maličkosti, a tak stres zvládnout. Inspiraci a posilu budou i příběhy z autorovy praxe, které ilustrují jeho základní myšlenku: „Stres není dán tím, co se děje kolem nás, ale co máme v sobě.“

brož., 184 s., 299 Kč

Portál, s. r. o., Klapkova 2, 182 00 Praha 8, tel.: 283 028 111, fax: 283 028 112, www.portal.cz, e-mail: naklad@portal.cz