

FIBRILACE SÍNÍ V ROCE 2001 - NEFARMAKOLOGICKÉ ZPŮSOBY LÉČBY

MUDr. Jana Gandalovičová

Mount Sinai Hospital, New York, USA

Z materiálů prezentovaných během přednáškového cyklu Controversies in Cardiology při Cardiovascular Institute, The Mount Sinai Medical Center, NYU.

Úvod

Fibrilace síní (FS) je nejčastější arytmií s prevalencí 1,9 % u pacientů mladších 65 let a 5 až 6 % u pacientů starších 65 let (2). Počet nemocničních přijetí pro FS se v USA od r. 1984 do 1994 zdvojnásobil, z 111 000 na 270 000. Morbidita a mortalita FS je přisuzována hlavně 3 faktorům: tendenci k tvorbě trombu s následnou systémovou embolizací, ztrátě síňové systoly nutné k adekvátnímu plnění komor a nepravidelné a rychlé odpovědi komor vedoucí k palpitacím a zkrácení diastolického plnění komor. Je běžnou praxí obnovit sinusový rytmus, aby se zlepšila funkční kapacita, zredukovalo se nebezpečí embolizmu a aby se ulevilo nepříjemným subjektivním projevům FS. Faktem je, že FS recidivuje během 3 až 6 měsíců přinejmenším u jedné poloviny léčebných pacientů (15).

Farmakologická léčba se užívá po desetiletí k znovuoobnovení a udržení sinusového rytmu. Léčba antiarytmiky je spojována se závažnými nežádoucími efekty. Proto není překvapující, že byly vyvinuty nefarmakologické techniky k zvládnutí FS, jako externí a interní elektrická kardioverze, síňové pacemakery (7) k prevenci FS a několik chirurgických metod (5) a postupů používajících radiofrekvenční ablaci (6).

Pro každého pacienta s FS by měly být zváženy tři terapeutické cíle:

1. udržení sinusového rytmu
2. kontrola frekvence
3. prevence trombembolizmu.

Cílem tohoto článku je popsat současné nefarmakologické postupy v terapii FS a zabývat se problémem udržení normálního sinusového rytmu ve spojení s kontrolou srdeční frekvence.

Patofyziologie

Mnoho dat svědčí pro reentry jako primární patofyziologický mechanismus FS. Nedávné pozorování během intrakardiální radiofrekvenční ablace podporuje však spíše ektopicko-lokální teorii (10). Těmto autorům se podařilo ukončit FS aplikací diskrétních dávek energie hlavně do oblasti pulmonálních žil v levé síni.

Klíčová k pochopení mechanismu FS je Moeova hypotéza mnohočetných vlněk. Spočívá v teorii, že velmi nepravidelná vlna elektrického potenciálu se rozpadne a rozdělí se do ostrůvků nebo proudů refrakterní tkáně, každá z dceřinných vlněk je pak naprosto nezávislá, může zrychlit nebo zpomalit, jak naráží na tkáň v různých stádiích refrakterní fáze. Čím je přítomno více vlněk, tím má arytmie větší šanci se udržet. Počet vlněk závisí na atriální masě, refrakterní fázi a rychlosti vedení v různých částech síně.

Proto velká atriální masa s krátkou refrakterní fází a se zpožděným vedením bude mít za následek vznik mnoha vlněk a FS bude mít tendenci perzistovat. V práci dr. Moe a dalších může být FS udržena jen během stále vagální stimulace. To je konzistentní s jeho hypotézou, protože vagální stimulace zkracuje refrakteritu v mnoha atriálních buňkách, tzn. umožňuje vznik více vlnám.

Mechanismus vzniku FS v mnoha případech není jasný a je pravděpodobně multifaktoriální. Budeme-li předpokládat reentry jako mechanismus vzniku FS, jejího vznik podmiňuje oblast, kde je blok vedení a kde aktivací vlna je krátká natolik, aby umožnila vytvoření reentry okruhu v myokardu. Normální proces stárnutí přináší s sebou anatomické změny, které mohou vyústit ve vznik reentry. Tyto změny mohou být podstatně větší při přítomnosti nemoci, např. aterosklerózy koronárních tepen (16).

Nefarmakologické postupy v léčbě fibrilace síní

Většina pacientů, kteří se podrobují nefarmakologickému postupu, ve své minulosti vyzkoušela řadu léků, které nebyly účinné nebo měly závažné nežádoucí účinky. Proto byly vyvinuty nefarmakologické techniky k zvládnutí FS, mezi něž patří: externí a interní elektrická kardioverze, pacingové metody k prevenci FS, katetrizační radiofrekvenční ablace a chirurgické metody k léčbě FS. Nedávno začaly klinické studie s implantabilním síňovým defibrilátorem.

Intervenční techniky

Interní kardioverze, implantace síňového kardiostimulátoru-defibrilátoru

Pacienti, u kterých se nezdařila transtorakální kardioverze, představují terapeutické dilema a často jsou zařazeni s diagnózou trvalé FS. U nich by měla být zvážena interní kardioverze. Efektem vnitřní defibrilace za této situace je omezení vlivu extrakardiální tkáně na elektrický výboj. Tím se zmaximalizuje gradient uvnitř síně a zvýší se tak úspěšnost kardioverze. V současné době se vynakládá mimořádné úsilí k vyvinutí katetrů k atriální defibrilaci.

K dispozici jsou jedno nebo dvoudutinové defibrilátory. Prvním implantovaným síňovým defibrilátorem v klinické praxi byl Atrioverter, Metrix v r. 1995 (9). Tento přístroj má senzorovou a defibrilační schopnost v síni a senzorovou a stimulační schopnost v komoře. V klinické studii Metrix byl tento přístroj implantován 290 pacientům s FS. U každého z pacientů předtím selhala 4 antiarytmika, jejich průměrná ejekční frakce byla 50 %. Úspěšnost konverze na sinus byla 93 %.

Ačkoliv jsou tyto přístroje slibné, limitujícím faktorem pro jejich širší použití nejsou otázky efektivity a bezpečnosti, ale skutečnosti že nejsou dobře snášeny pacienti. Každý defibrilační šok větší než 1 J je pro pacienta nepřijatelný a průměrný defibrilační práh u pacientů v Metrix studii byl přibližně 3 J.

Síňová stimulace

Dříve byly kardiostimulátory implantovány pacientům s FS a velmi pomalou srdeční akcí k zajištění adekvátní komorové odpovědi. Několik studií popisuje, že síňová stimulace může mít příznivý efekt ve smyslu snížení paroxysmů FS. Byly studovány 2 způsoby: antibradykardická stimulace a vícemístná stimulace (tzv. multi-site pacing).

Pacienti se sick sinus syndromem běžně trpí supraventrikulárními tachykardiemi, hlavně FS (syndrom tachykardie-bradykardie). Neustále probíhají debaty, zda pro pacienty se sick sinus syndromem je lepší síňová nebo komorová stimulace. Retrospektivní studie vyhodnotily incidenci FS u pacientů s jednodutinovou komorovou stimulací oproti pacientům se síňovou nebo dvoudutinovou stimulací. Výsledky ukazují, že incidence FS byla snížena u pacientů se síňovou stimulací (8). U pacientů s VVI pacemakerem byla roční incidence FS 5–15 % oproti 1–3 % u pacientů s AAI nebo DDD pacemakerem. Byla také zachycena snížená incidence centrální mozkové příhody a srdečního selhání.

Multi-site pacing spočívá ve vícemístné stimulaci (pravá síň a koronární sinus) k úpravě intraatriální dyssynchronie. Další výzkum je potřebný k ověření efektu tohoto způsobu léčby.

Paliativní ablace

Z paliativních ablací se k léčbě FS používá ablace AV junkce a modifikace AV uzlu. Cílem ablace AV junkce je úplně přerušit atrioventrikulární vedení. Ve většině případů potom mají pacienti pomalý junkční rytmus, který vychází z vyšší oblasti Hisova svazku. Tento rytmus není dostačující k zajištění adekvátní srdeční frekvence, proto vždy musí následovat implantace trvalého pacemakeru. Bylo popsáno zlepšení snášení zátěže a kvality života (4). Technický úspěch ablace AV junkce se u zkušených operátorů pohybuje mezi 95 a 100 %. V nedávné multicentrické studii, the Ablate and Pace Trial (APT), popsali zvýšení ejekční frakce v průměru z 33 % na 61 % po 3 měsících u 14 ze 46 pacientů (11).

Jak bylo zmíněno výše, ablace AV junkce vyžaduje implantaci trvalého pacemakeru. Proto byla vyvinuta technika ke zpomalení komorové odpovědi u FS bez vytvoření úplného AV bloku. Podstatou je pozměnit vedení AV uzlem. Modifikace AV uzlu má úspěšnost asi 70 %. V ideálním případě má pacient adekvátní bazální frekvenci, ale zabráni se nežádoucí akceleraci během zátěže. I přes úspěšnou kontrolu srdeční frekvence mají pacienti nepravidelnou komorovou odpověď a tudíž trpí někdy palpitacemi. Proto ve většině případů je terapeutickou volbou ablace AV junkce s implantací pacemakeru (9).

Je nutné se zmínit, že FS přetrvává po paliativní ablaci i přes kontrolu srdeční frekvence a ústupu subjektivních obtíží. Protože pacienti jsou nadále ohroženi tromboembolizmem, doporučuje se trvalá warfarinizace.

Chirurgické metody

K léčení FS se používá několik chirurgických metod. Technika izolace levé síně a „corridor“ operace měly menší odezvu než technika MAZE (3). **MAZE operace** spočívá v provedení mnohočetných incizí v sinu, aby se vytvořila cesta pro sinusové impulzy k snadnému dosažení AV uzlu. Toto zabraňuje udržení fibrilace, ale zároveň zabezpečuje příslušnou síňovou kontraktilitu. Nejslibnější je MAZE technika vyvinutá Coxem (5). V jeho studii 139 pacientů (43 byla zároveň chirurgicky ošetřena mitrální chlopeč) se podařilo u všech FS zastavit a obnovit normální AV vedení. Pozdní FS se objevila u 7 %. V jiné studii měli s modifikovanou MAZE technikou úspěšnost 84 % (12). Přes uvedené jde o chirurgický výkon v mimotělním oběhu s prodlouženým trváním myokardiální ischemie. Proto snahou je použít radiofrekvenční energii k vytvoření mnohočetných stejně účinných intramurálních ablací během mnohem kratšího času.

Časné výsledky jsou optimistické, chybí však dlouhodobé sledování pacientů. U některých pacientů musel být následně implantován pacemaker. Výsledky chirurgických metod navíc ukazují, že k prevenci FS musí být elektricky izolovány velké oddíly síně.

Na základě teorie MAZE techniky, tj. vytvoření cesty impulzům, byly vyvinuty **radiofrekvenční ablační katetry**. Experimentální studie demonstrovaly, že vytvoření mnohočetných lineárních lézí v pravé a levé sinu může ukončit arytmiu.

V r. 1999 na zasedání North American Society of Pacing and Electrophysiology (NASPE) Haisaguerre prezentoval 224 pacientů s paroxysmální FS, u 45 z nich byla provedena lineární ablace v pravé sinu, u 44 byla provedena ablace v septu a pravé i levé sinu, u 135 fokální ablace v oblasti plicních žil. Nejzajímavější byla zkušenost s plicními žilami, kde úspěšnost byla 89 %. Celková úspěšnost byla 69 %.

Ablace v pravé sinu nedokázala ukončit FS, naopak ablace v levé sinu nebo kombinovaná ablace obou síní je velmi účinná v ukončení chronické fibrilace síní (28 z 30 pacientů) (6, 10).

Nyní se zkoušejí dva úplně nové postupy, které by měly mít výhody oproti radiofrekvenční ablaci. Jedna využívá lehké energie optických vláken, tzv. LightStics, bude testována v klinických studiích v Evropě během tohoto roku. Druhá využívá ultrazvuku k ablaci a už je klinicky testována jak v USA, tak v Evropě.

Pokusy o ablaci radiofrekvenční energií v oblasti pulmonálních žil byly úspěšné, ale také zaznamenaly závažný nežádoucí účinek, potencionální stenózu v plicních žilách blízko jejich napojení na levou síň. Je pravděpodobné, že stenóza je částečně následkem aplikace radiofrekvenční energie na povrch tkáně a může vést ke spálení a sražení

tkáně. Výhodou LightStics je, že může být vytitrována vlnová délka, která bude účinná v hloubce tkáně bez poškození povrchu. Tím by se mělo podstatně zredukovat riziko stenózy plicních žil.

Druhá nová metoda, která využívá ultrazvuku, se také zaměřuje na oblast plicních žil. Je známa jako „izolace plicní žíly cestou balónkové ultrazvukové ablace“ (anatomic pulmonary vein isolation with through-the balloon ultrasound ablation – TTB-USA). Je založená na principu, že kruhová léze kolem kořenu jedné nebo více plicních žil bude elektricky izolovat žíly od síně. Tak impuls z plicních žil není schopný dosáhnout síně a tudíž nenastartuje FS. Tato metoda nehledá specifický fokus, ale odblokuje celou žílu, popř. žíly (14). TTB-USA byla vyvinuta dr. Michaelem Leshem (University of California, San Francisco). Aby mohla být vytvořena kruhová léze, Lesh a kol. navrhli nový katetr, kde roztokem naplněný balónek obsahuje ultrazvukovou sondu. Balónek se zavede až do ústí plicní žíly, popř. žil, umožní tak ultrazvukovou ablaci úzkého kruhu tkáně v oblasti, kde se spojují plicní žíly se síní. V Evropě dosud touto metodou bylo ošetřeno 20 pacientů, zatím bez známek obávaných stenóz plicních žil.

Závěr

U každého pacienta by se měly zvážít 3 léčebné cíle: kontrola frekvence, udržení sinusového rytmu a prevence trombembolizmu. V této chvíli není jasné, která z léčebných strategií je prioritní, k jejich porovnání byla vytvořena velká klinická studie – Atrial Fibrillation Follow-up Investigation Of Rhythm Management, tzv. AFFIRM study.

Literatura

1. Atrial fibrillation follow-up investigation of rhythm management – the AFFIRM study design. The Planning and Steering Committees of the AFFIRM study for the NHLBI AFFIRM investigators. *Am J Cardiol.* (1997) 79(9): 1198–1202.
2. Ayers, G. M. (2000): New concepts in atrial defibrillation, *J Interv Card Electrophysiol*, 4 suppl 1: 155–161.
3. Banerjee, A. (1999): Evolution of strategies in non-pharmacologic management of atrial fibrillation: a review. *J Indian Med Assoc*, 97(10): 419–424.
4. Brignole, M. et al. (1998): Assessment of AV junction ablation and VVIR pacemaker versus pharmacological treatment in patients with heart failure and chronic atrial fibrillation. *Circulation*, 98(10): 953–960.
5. Cox, J. L., et al. (1995): Electrophysiologic basis, surgical development and clinical results of the maze procedure for atrial flutter and atrial fibrillation. *Adv Card Surg*, 6: 1–67.
6. Haisaguerre M., et al. (1998): Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in pulmonary veins. *A Engl J Med*, 339: 659–666.
7. Heisel, A. and Jung, J. (1999): The atrial defibrillator: a stand-alone device or part of a combined dual chamber system? *Am J Cardiol*, 83(5B): 218–226.
8. Hesselton, A. B., et al. (1992): Deleterious effects of long-term single-chamber ventricular pacing in patients with sick sinus syndrome: the hidden benefits of dual-chamber pacing. *J Am Coll Cardiol*, 19(7): 1542–1549.
9. Homoud, M., et al. (1996): Atrioventricular junctional ablation and modification for atrial fibrillation. *Cardiol Clin*, 14(4): 555–567.
10. Jais, P., et al. (1997): A focal source of atrial fibrillation treated by discrete radiofrequency ablation. *Circulation*, 95(3): 572–576.

Je sponzorována National Heart, Lung and Blood Institute při Natinal Institutes of Helth (Bethesda, Maryland). Studie je cílena k posouzení, zda udržení normálního sinusového rytmu či prostá kontrola srdeční frekvence vede k prodloužení života u pacientů s paroxysmální nebo perzistující FS. Bude poprvé testována hypotéza, zda udržení sinusového rytmu vede ke snížení rizika trombembolické centrální mozkové příhody. Studie poskytne lékařům relevantní informace k léčbě FS. Jde o velmi rozsáhlou studii, randomizováno je 4300 pacientů. První byli do studie zahrnuti v roce 1995, výsledky by měly být k dispozici v r. 2002 (1, 17).

Limitovaná účinnost a proarytmogenní efekt antiarytmik u FS vedl k vyvinutí nefarmakologických postupů. Mezi intervenční techniky, které jsou v současné době prováděny, patří: profylaktická síňová stimulace, implantabilní síňový defibrilátor, chirurgická technika MAZE, terapeutická ablace. Tyto vedou k prevenci či ukončení FS. Nefarmakologické intervenční techniky paliativní ablace, tj. ablace AV uzlu následovaná implantací pacemakeru či AV nodální modifikace, nabízejí pouze kontrolu odpovědi komor.

Zvažování léčebných možností u pacientů s FS by nemělo být omezeno jen na mnoho druhů antiarytmických léků, ale do úvahy by měly být zahrnuty i nefarmakologické postupy. K tomu nám může napomoci porozumění patofyziologie FS, vedle reentry (převážně v síních) i zdroj lokálně ektopický (plicní žíly). Proto léčebný plán by měl být kombinací farmak a intervenčního postupu tam, kde je tento indikován.

11. Kay, G. N., et al. (1998): The ablate and pace trial: a prospective study of catheter ablation of the AV conduction system and permanent pacemaker implantation for treatment of atrial fibrillation. *APT investigators. J Interv Card Electrophysiol*, 2(2): 121–135.
12. Kosakai, Y. et al. (1994): Cox maze procedure for chronic atrial fibrillation associated with mitral valve disease. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 108 (6): 1049–1054.
13. Fukunami, M., et al. (1991): Detection of patients at risk for paroxysmal atrial fibrillation during sinus rhythm by P wave triggered signal-averaged electrocyrdiogram. *Circulation*, 83(1): 162–169.
13. Levy, S., et al. (1998): Atrial fibrillation: current knowledge and recommendations for management. Working Group on Arrhythmias of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*, 19(9): 1294–1320.
14. Lesh, M. D., et al. (2000): Novel catheter technology for ablative cure of atrial fibrillation. *J Interv Card Electrophysiol*, 4 suppl 1: 127–139.
15. Sopher, S. M. and Camm, A. J. (1998): New trials in atrial fibrillation, *J Cardiovasc Electrophysiol*, 9: 211–215.
16. Spach, M. S. and Boineau, J. P. (1997): Microfibrosis produces electrical load variations due to loss of side-to-side cell connection: a major mechanism of structural heart disease arrhythmias. *Pacing Clin Electrophysiol*, 20: 397–413.
17. Waldo, A. L. (1999) Management of atrial fibrillation. The need for AFFIRMative action. AFFIRM investigators. Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management, *Am J Cardiol*, 84(6): 698–700.