

RACIONÁLNÍ POSTUP PŘI FIBRILACI SÍNÍ – TERAPEUTICKÝ KONCEPT VE SVĚTLE MEDICÍNY ZALOŽENÉ NA DŮKAZECH

MUDr. Jan Galuszka, Ph.D.

I. interní klinika, FN a LF UP, Olomouc

Fibrilace síní (FS) je nejčastěji se vyskytující klinicky významná srdeční arytmie, jejíž prevalence narůstá s věkem. Z toho důvodu je FS přirovnávána k epidemii moderní doby a v posledních desetiletích na sebe poutá stále větší pozornost. Prudký nárůst znalostí týkajících se etiopatogeneze a terapeutických priorit FS spolu s technologickými pokroky v oblasti katetrových ablací vyústil v potřebu revize doporučených postupů z roku 2001. Inovované doporučené postupy kardiologických společností ACC/AHA/ESC, týkající se zásad péče o pacienty s FS, byly publikovány v roce 2006. Léčebná strategie péče o nemocné s fibrilací síní zahrnuje prevenci tromboembolie, kontrolu srdeční frekvence při arytmií nebo kontrolu srdečního rytmu. Komplexní léčba FS kombinuje farmakologické a nefarmakologické léčebné postupy. Farmakologické léčebné možnosti zahrnují: antikoagulaci nebo antiagregaci, léky s negativním chronotropním účinkem na síňokomorový uzel, antiarytmika, léky modulující systém renin-angiotenzin-aldosteron, statiny. Mezi nefarmakologické postupy patří elektrická kardioverze, katetrová ablace, kardiostimulace, kardiokirurgické výkony, endokardiální implantace aurikulárních okludérů. V článku jsou popsány zásady terapeutické rozvahy, farmakologická prevence tromboembolie, farmakologická kontrola komorové frekvence, farmakologická kardioverze a farmakologické postupy k udržení sinusového rytmu a farmakologické ovlivnění remodelace srdečních předsíní.

Klíčová slova: fibrilace síní, kontrola srdečního rytmu, kardioverze, tromboembolie, doporučené postupy.

ATRIAL FIBRILLATION MANAGEMENT – THERAPEUTIC CONCEPT IN THE LIGHT OF EVIDENCE-BASED MEDICINE

Atrial fibrillation (AF) is the most common clinically important cardiac arrhythmia with increasing prevalence with age. That is why AF is compared to epidemic of modern age and why AF encourages increasing attention during last decades. Expansion of knowledge targeting etiopathogenesis of AF and therapeutical priorities together with advances in catheter-based ablation technologies extorted need of revision of practice guidelines from 2001. New ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with atrial fibrillation were published in 2006. Therapeutic strategy in patients with AF involves prevention of thromboembolism, rate control of arrhythmia or rhythm control. Complex therapy of AF combines pharmacological and nonpharmacological treatment modalities. Pharmacological therapeutic options include: anticoagulation or antiaggregation, medicaments with negative chronotropic influence on atrioventricular node, antiarrhythmics, drugs modulating the renin-angiotensin-aldosterone system, statins. Nonpharmacological procedures include: direct-current cardioversion, catheter ablation, cardiac pacing, surgical ablation, percutaneous left atrial appendage transcatheter occlusion. The article describes basic principles of therapeutic strategies, antithrombotic therapy for prevention of thromboembolism, pharmacological rate control during atrial fibrillation, pharmacological cardioversion, pharmacological therapy for maintenance of sinus rhythm as well as pharmacological modulation of atrial remodeling.

Key words: atrial fibrillation, rate control, rhythm control, cardioversion, thromboembolism, guidelines.

Interní Med. 2007; 9(12): 558–563

ÚVOD

Fibrilace síní (FS), nejčastější klinicky významná porucha srdečního rytmu, je přirovnávána k moderní epidemii. Odhaduje se, že v Evropské unii má paroxysmální nebo perzistentní FS 4,5 milionu osob. V posledních 20 letech došlo k 66 % nárůstu hospitalizací pro FS. Obecně se roční náklady na jednoho nemocného odhadují na 3000 euro. Prevalence FS v celé populaci je 0,4–1 %, s věkem významně narůstá. Průměrný věk pacienta s FS je 75 let. Incidence do 40 let věku je méně než 0,1 % ročně, zatímco ve věku nad 80 let činí 1,5 % za rok u žen a 2 % u mužů (1).

Tato porucha srdečního rytmu poutá zájem klinické medicíny již po staletí a zatímco názory na její etiopatogenezi přibývaly v průběhu minulého století relativně plynule, přístupy k léčbě této arytmie se s rozvojem diagnostických možností významně vyvíjely zejména v posledním desetiletí.

Názorný je padesát let starý citát z učebnice vnitřního lékařství: „Při léčbě síňového mihání usilujeme o odstranění této poruchy a o zpomalení a zesílení komorové činnosti. Léky k tomu vhodné jsou dva, chinidin a náprstník...“ (6). Naproti tomu dnešní léčebné modalitě a jejich kombinace, přesahující desítku možných variant, jsou dříve nepředstavitelné: paleta medikamentů, u kterých máme dokumentovaný mechanismus působení i nežádoucí účinky, invazivní kardiologické léčebné postupy a mezioborová spolupráce s kardiokirurgy, jež mimochodem vedla k zavedení termínu arytmiická chirurgie (7).

Rozvoj katetrizačních technik v posledních desetiletích přinesl prudký nárůst poznatků z oblasti experimentální i klinické medicíny do té míry, že si situace vynutila sumarizaci poznatků o této arytmií ve formě doporučených postupů. Vzhledem k závažnosti problému vydala v srpnu 2006 expertní

komise pro doporučené postupy Evropské kardiologické společnosti a amerických kardiologických společností (ESC/AHA/ACC) „Guidelines for the management of patients with atrial fibrillation“, které jsou revizí obdobného textu z roku 2001. Zatímco Doporučení pro léčbu pacientů s fibrilací síní České kardiologické společnosti z roku 2004 obsahuje 11 stran textu (4), aktualizované evropské a americké guidelines, shrnující aktuální literaturu za pětileté mezidobí, dosahují již 95 stran textu s devíti stovkami citací (1). Tato doporučení jsou v několika třídách a úrovních. U třídy I a IIa jednoznačně převažuje benefit nad rizikem; doporučení třídy I by měla být provedena, doporučení IIa je racionální provést. Třída IIb zahrnuje doporučení, která by měla být zvážena, benefit však nemusí převyšovat riziko. Třída III obsahuje postupy, které by neměly být použity, poněvadž jejich přínos nebyl prokázán, ba navíc, pro převahu rizika mohou být škodlivé.

Váha jednotlivých doporučení má rozdílnou úroveň důkazů: A – data získaná z mnohočetných randomizovaných klinických studií nebo metaanalýz; B – data vycházejí z jedné randomizované studie nebo nerandomizovaných studií; C – konsenzus odborníků, kazuistiky a nebo standardy péče.

ROZVAHA TERAPEUTICKÉHO POSTUPU

Při rozvaze o léčebné strategii vycházíme z anamnézy, fyzikálního vyšetření, ekg nálezu, výsledků komplementárních vyšetření krve a zobrazovacích metod. Je nutno se rozhodnout na základě: typu a trvání FS, závažnosti symptomatologie, kardio-vaskulárních komorbidit (hypertrofie levé komory, ischemická choroba srdeční, přítomnost přidatné dráhy – preexcitace, atrioventrikulární nodální reentry tachykardie), potenciálních reverzibilních příčin FS, věku nemocného, přidružených okolností (například obezita), farmakologických a nefarmakologických možností a jejich limitací, pacientovy volby.

Klasifikace fibrilací síní:

1. první zjištěná epizoda
2. paroxysmální (spontánně končící)
3. perzistentní (ukončena kardioverzí)
4. permanentní.

S délkou trvání FS přibývá následků této arytmie shrnutých v tabulce 1.

Kaskáda následků směřuje k uzavření bludného kruhu. Anatomický substrát, ve kterém se FS může uplatnit, se formuje dvěma způsoby schematicky znázorněnými v tabulce 2.

Tabulka 1. Hemodynamické a kardiální konsekvence fibrilace síní (1)

1. ztráta síňové mechanické aktivity
2. remodelace levé síně (potenciálně reverzibilní)
3. dilatace levé síně
4. hyperkoagulační stav v důsledku poruchy krevního toku v oušku levé síně
5. nepravidelná kontrakce srdečních komor
6. tachykardie
7. pokles srdečního výdeje, zejména při diastolické dysfunkci levé komory (mitrální stenóza, hypertenze, hypertrofická kardiomyopatie, restriktivní kardiomyopatie)
8. pokles koronárního průtoku v důsledku vzestupu koronární vaskulární rezistence zprostředkované sympatikotonii, částečně také na vrub nepravidelné srdeční akce
9. dlouhodobě zvýšená srdeční frekvence při FS nad 130/min. může vést k tachykardií – indukované kardiomyopatii
10. tachykardie může být spojena s frekvenčně dependentní poruchou intraventrikulárního vedení zhoršující synchronizaci levé komory
11. zhoršení mitrální insuficience při dilataci srdečních oddílů.

Na vzniku a udržování FS se podílí řada obtížně uchopitelných faktorů, jako je ischemie nebo zánět předsíní, aktivita autonomního nervového systému, strukturální změny v důsledku stárnutí. Přibývá také důkazů o souvislosti FS a syndromu obstrukční spánkové apnoe. Vzhledem k potenciální kombinaci etiologických a predisponujících faktorů, shrnutých v tabulce 3, nastává v klinické praxi řada odlišných situací, které musíme zohlednit v péči o jednotlivé nemocné.

Při hodnocení patofyziologických mechanismů, které se podílejí na vzniku fibrilace síní, je obtížné oddělit příčinu od následku. Na jejím vzniku se podílejí vlastnosti svaloviny předsíní, ale i vlastnosti sinoatriálního a atrioventrikulárního uzlu v kombinaci s aktivitou kardiálního autonomního nervového systému. Patologickoanatomické nálezy prokázaly významný úbytek síňové svaloviny, nejčastěji v důsledku buněčné apoptózy a fibrotizace tkáně. Vznik fibrózy síňové svaloviny může být způsoben genetickou mutací, ale i zánětem, dilatací síní, ischemií, strukturálními změnami vlivem stárnutí. V důsledku těchto pochodů se mění i elektrické vlastnosti síňové svaloviny. Vlastní mechanismus vzniku fibrilace síní je vysvětlován teoriemi automatického ložiska

a mnohočetných vlněk, u kterých dochází k frakcionaci čelní vlny a vzniku dceřiných vlněk, které mají tendenci k udržování na principu mikoreentry.

Cíle léčby fibrilace síní:

1. minimalizovat symptomy
2. předcházet tromboembolickým komplikacím
3. předejít vzniku či usilovat o reverzi tachykardiace kardiomyopatie.

Těchto cílů dosahujeme následujícími **postupy**:

1. kontrolou komorové frekvence
2. prevencí tromboembolizmu (TE)
3. obnovou a udržením sinusového rytmu.

O prevenci TE usilujeme téměř vždy, o frekvenční kontrolu komor při běžící FS se snažíme také v každém případě. Zda usilovat o obnovení sinusového rytmu, pokud tato potřeba není vynucena emergentně oběhovou nestabilitou, je třeba v dlouhodobém horizontu zvážit na základě komplexního zhodnocení výše uvedených skutečností, neboť v určitých situacích by taková taktika mohla přinést více škody než užítu.

Tabulka 2. Vznik arytmogenního substrátu podporujícího vznik a udržení fibrilace síní (1)

EKG při remodelaci síní	Sinusový rytmus	FS (tachykardie)
mechanismus	napětí a dilatace, aktivace RAAS, TGF-beta, CTGF	downregulace Ca kanálu, retence Ca
příklady nemocí	hypertenze, srdeční selhání, ICHS, chlopenní vady	fokální FS, flutter síní
anatomický substrát	dilatace síní, dilatace plicních žil, fibróza	dilatace síní, plicních žil, svalové rukávce v plicních žilách, ↓ kontraktilita, fibróza
buněčný substrát	myolýza, apoptóza, nekróza, změna exprese iontových kanálů	downregulace Ca kanálu a konexinu, myolýza, adrenergní přecitlivělost, změna sympatické inervace
elektrofyzilogický substrát	poruchy vedení, disperze ERP, ektopická aktivita	ektopická aktivita, mikoreentry, krátká ERP, disperze ERP, zpomalení vedení

Legenda: RAAS = systém renin-angiotenzin-aldosteron, TGF-beta = transformující růstový faktor beta, CTGF = růstový faktor pojivové tkáně, Ca = vápník, ERP = efektivní refrakterní perioda ICHS = ischemická choroba srdeční, FS = fibrilace síní

Tabulka 3. Etiologické a predisponující faktory fibrilace síní (1)

elektrofyzilogické odchylky	zvýšená automatice (fokální FS), abnormality vedení (reentry)
zvýšení síňového tlaku	chlopenní vady, nemoci myokardu, systémová nebo plicní hypertenze, intrakardiální nádory a tromby
ischemie předsíní	ischemická choroba srdeční
zánětlivé a infiltrativní nemoci	perikarditis, myokarditis, amyloidóza, senilní fibrotizace
konzumace alkoholu a kofeinu	
endokrinní nemoci	hypertyreóza, feochromocytom
dysbalance autonomního nervového systému	
nádorové postižení	primární nebo metastatické
pooperační stavy	operace srdce, plic, jícnu
vrozené srdeční vady	
neurogení	subarachnoideální krvácení, rozsáhlá cévní mozková příhoda
syndrom obstrukční spánkové apnoe	
familiární FS	
idiopatická FS (lone atrial fibrillation) – nenalezen rizikový faktor, kardiopatie, ani vyvolávající příčina	

Legenda: FS = fibrilace síní

Klady a zápory frekvenční kontroly v porovnání s kontrolou rytmu byly předmětem zkoumání několika studií. Například ve studii AFFIRM u pacientů s FS nebyly mezi strategiemi frekvenční kontroly a kontrolou srdečního rytmu nalezeny statisticky významné rozdíly v mortalitě, CMP, kvalitě života nebo rozvoji srdečního selhání. Mezi oběma skupinami byla kontrola srdečního rytmu spojena se statisticky nevýznamným trendem k vyšší mortalitě a hospitalizacím. Studie RACE: frekvenční kontrola není méněcenná oproti kontrole rytmu z hlediska prevence mortality a morbidity.

Po stránce kvality života nebyly shledány rozdíly mezi kontrolou rytmu a frekvence ve studiích AFFIRM, RACE, PIAF, STAF.

Ve studii HOT CAFÉ byla při kontrole srdečního rytmu lepší tolerance zátěže. Studie SAFE-T zjistila, že restaurace a udržení sinusového rytmu zlepšily v určitých oblastech kvalitu života, což však bylo provázáno poklesem funkcí duševního zdraví u pacientů léčených amiodaronem proti sotalolu a placebu.

Kvalitu života ovlivňují na jedné straně symptomy působené FS, na druhé straně pak mnohočetné lékové interakce plynoucí z podávání antiarytmik nebo antikoagulace.

Ve vztahu FS a srdečního selhání je nutno si uvědomit, že srdeční selhání může vzniknout nebo se zhoršit v průběhu léčby FS buď progresí základní kardiopatie, nedostatečnou kontrolou komorové frekvence a nebo v důsledku toxicity podávaných léků. V prozatím provedených klinických studiích AFFIRM, RACE, HOT CAFÉ, STAF nebyla prokázána výhodnost strategie kontroly srdeční frekvence nebo srdečního rytmu. V současné době probíhá na toto téma studie AF-CHF (The Atrial Fibrillation and Congestive Heart Failure) (1).

Shrnutí farmakologických a nefarmakologických intervencí ve vztahu k FS

A. Farmakoterapie:

1. farmakologická prevence tromboembolie

2. farmakoterapie s negativně chronotropním vlivem na atrioventrikulární uzel – kontrola srdeční frekvence
3. farmakologická kardioverze pomocí antiarytmik
4. farmakologické působení na remodelaci arytmogenního substrátu.

B. Nefarmakologické postupy:

1. elektrická kardioverze
2. ablační metody:
 - a) katetrová ablace levé síně a izolace plicních žil
 - b) katetrová ablace přídavné dráhy, katetrová ablace flutteru síní
 - c) katetrová modifikace atrioventrikulárního uzlu (AVU)
 - d) katetrová ablace AVU + kardiostimulace.
3. Nefarmakologické antitrombotické postupy: endokardiální implantace okludérů ouška levé síně, thorakoskopická obliterace ouška levé síně.
4. Kardiochirurgické výkony:
 - a) resekce levého ouška
 - b) modifikace arytmogenního substrátu: MAZE.

(Některé postupy jsou t. č. ve stadiu klinického výzkumu, některé jsou dostupné jen na specializovaných pracovištích.)

Hybridní terapie: tento princip znamená kombinaci kvalitativně rozdílných způsobů léčby, jež v kombinaci mají synergický účinek – například eliminace antiarytmiky vyvolané bradykardií pomocí kardiostimulace (2).

TERAPIE FIBRILACE SÍNÍ

A. Farmakoterapie

A.1 Prevence tromboembolie (TE)

Rozdílnou míru rizika TE u nemocných s FS lze stratifikovat například dle skórovacího systému vyjádřeného anglickým akronymem CHADS₂ (cardiac failu-

re, hypertension, age ≥ 75 , diabetes mellitus, stroke), v němž každá diagnóza znamená 1 bod; 2 body pak prodělaná CMP/TIA (= S₂). Roční adjustované riziko vzniku CMP u osob, které neužívají aspirin (při 95% confidence intervalu) narůstá dle velikosti zmíněného skóre následovně: skóre 0...1,9%, skóre 1...2,8%, skóre 2...4,0%, skóre 3...5,9%, skóre 4...8,5%, skóre 5...12,5%, skóre 6...18,2%. Riziko CMP je hodnoceno jako nízké, střední, vysoké podle rozmezí roční predikce CMP: 0–2%, 3–5%, 6% a více (3).

Při výběru antitrombotické léčby v primární prevenci zvažujeme riziko tromboembolie, riziko krvácení, možnosti bezpečného dávkování a pacientovy preference.

Indikaci antitrombotické léčby je třeba periodicky přehodnocovat.

Rozhodovací algoritmus (doporučení třídy I a II) je shrnut v tabulkách 4 a 5.

Další doporučení

Třída I

Antitrombotická léčba je indikována u všech nemocných s FS, s výjimkou idiopatické FS či kontraindikací této terapie. Během iniciační fáze antikoagulační léčby INR vyšetřovat nejméně 1x týdně, při stabilní antikoagulaci je doporučeno vyšetřovat INR 1x měsíčně (**úroveň znalostí A**). U pacientů s mechanickou chlopní je cílové INR nejméně 2,5 dle typu chlopně (**úroveň znalostí B**).

U nemocných s flutterem síní je doporučena antitrombotická léčba tak jako u nemocných s FS (**úroveň znalostí C**).

Třída II

Antitrombotickou terapii volíme bez ohledu na typ FS (paroxysmální, perzistentní, permanentní) (**úroveň znalostí B**).

V případech potřeby chirurgického zákroku spojeného s rizikem krvácení je u pacientů s FS bez mechanické chlopní náhrady možno přerušit antikoagulaci do 1 týdne bez náhrady heparinem. Pokud je nutno z důvodů chirurgického zákroku přerušit antikoagulaci na dobu 1 týdne a déle, u vysoce rizikových pacientů lze aplikovat s.c. nefrakcionovaný heparin nebo nízkomolekulární heparin (**úroveň znalostí C**).

Pro primární prevenci tromboembolie u nemocných nad 75 let se zvýšeným rizikem krvácení, ale bez jasných kontraindikací k p. o. antikoagulaci, a ostatních pacientů se středním rizikem TE, kteří nejsou schopni bezpečně tolerovat antikoagulaci ve standardní intenzitě (INR 2,0–3,0), je možno se spokojit s méně intenzivní antikoagulací – cílové INR 2,0 (1,6–2,5).

Při perkutánní koronární intervenci (PCI) lze p. o. antikoagulaci přerušit k prevenci krvácení v místě arteriální punkce, ale podávání warfarinu by mělo

Tabulka 4. Stratifikace rizikových faktorů (RF) tromboembolie při fibrilaci síní (1)

Nízké riziko	Střední riziko	Vysoké riziko
ženské pohlaví věk 65 až 74 let ICHS tyreotoxikóza	věk 75 let a více hypertenze srdeční selhání EF LK 35 % a méně cukrovka	stp. CMP, TIA nebo tromboembolií mitrální stenóza chlopní náhrada

Legenda: ICHS = ischemická choroba srdeční, EF LK = ejekční frakce levé komory, stp. = status post, CMP = cévní mozková příhoda, TIA = tranzitorní ischemická ataka

Tabulka 5. Antitrombotická léčba nemocných s fibrilací síní (1)

Kategorie rizika	Doporučená léčba
žádný RF	aspirin (81–325 mg)
1 RF středního významu	aspirin nebo warfarin (INR 2,0–3,0, cílové INR 2,5)
1 RF vysoce nebo > 1 RF středně významný	warfarin (INR 2,0–3,0, cílové INR 2,5)

Legenda: RF = rizikový faktor

pokračovat co nejdříve. Dočasně lze během hiátu podávat aspirin. K prevenci myokardiální ischemie u pacientů s FS po PCI nebo revaskularizační operaci lze, za cenu zvýšení rizika krvácení, podávat současně s antikoagulační nízkou dávkou aspirinu (méně než 100 mg denně) a nebo clopidogrel 75 mg denně. Udržovací režim by měl sestávat z kombinace clopidogrelu 75 mg denně plus warfarin (INR 2,0–3,0). Clopidogrel by měl být podáván minimálně 1 měsíc po implantaci metalického stentu, nejméně 3 měsíce po implantaci sirolimem-potahovaného stentu a nejméně 6 měsíců u paclitaxelem-potahovaného stentu a 12 měsíců nebo déle u vybraných pacientů s navazující warfarinizací jako monoterapií, pokud nedošlo k následné koronární příhodě (**úroveň znalostí C**).

U pacientů s FS, kteří prodělali ischemickou CMP nebo systémovou embolizaci v průběhu antikoagulace o nízké intenzitě (INR 2,0–3,0), se doporučuje maximalizovat intenzitu antikoagulace na cílové INR 3,0–3,5 spíše než kombinovat s antiagregační léčbou (**úroveň znalostí C**).

A.2 Farmakologická kontrola komorové frekvence

Hodnocení tepové frekvence při FS vyžaduje sledovat pacienta během submaximální a maximální zátěže, nebo během delšího časového období (24 hod. Holter). Kritéria frekvenční kontroly obvykle zahrnují

dosažení komorové frekvence mezi 60 a 80/min. v klidu a 90–115/min. při střední zátěži, tato kritéria však nejsou pevně stanovena. Ve studii AFFIRM byla dostatečná frekvenční kontrola definována frekvencí do 80/min. v klidu a buď průměrná frekvence do 100/min. během nejméně 18 hodin trvajících Holtera, kdy žádná frekvence nepřekročí 100 % maximální frekvence predikované s ohledem na věk, nebo maximum 110/min. při 6minutovém testu chůze.

Ve studii RACE byla frekvenční kontrola definována do 100/min. v klidu.

Smysl frekvenční kontroly dokládají údaje ze studie APT (Ablate and Pace Trial), kde 25 % pacientů s FS, kteří měli EF pod 45 %, dosáhlo po ablaci atrioventrikulárního uzlu (AVU) více než 15 % vzestup EF. Tachykardická kardiomyopatie může vymizet během 6 měsíců při kontrole srdečního rytmu.

Hlavní determinanty komorové odpovědi během FS představují vnitřní charakteristiky vodivého systému a sympatovagální rovnováha. Neexistují důkazy, že by farmakologická frekvenční kontrola měla nežádoucí efekt na funkci levé srdeční komory. Nutná je titrace dávek podávaných léků!

Doporučení:

Třída I

Kontroly srdeční frekvence u pacientů s perzistentní a permanentní FS dosahujeme pomocí

betablokátorů a nondihydropyridinových kalciových antagonistů (verapamil, diltiazem), které lze v akutních situacích, pokud není přítomna preexcitace, aplikovat i. v. **Cave!**: srdeční selhání a hypotenze.

U nemocných se srdečním selháním a FS bez akcesorní dráhy se doporučuje i. v. digoxin, nebo amiodaron (**úroveň znalostí B**).

Digoxin p. o. je účinný ke kontrole klidové frekvence při FS u pacientů se srdečním selháním, dysfunkcí LK nebo je vhodný pro osoby se sedavým zaměstnáním (**úroveň znalostí C**).

Digoxin není lékem první volby k rychlému zpomalení srdeční frekvence, po i. v. aplikaci se účinek dostaví až po 60 minutách, s vrcholem po 6 hodinách. (Účinek digoxinu na konverzi FS v sinusový rytmus je srovnatelný s placebem.)

Třída IIa

Amiodaron i. v. lze podat ke kontrole srdeční frekvence, pokud jiná farmaka nebyla v kontrole frekvence úspěšná nebo jsou kontraindikována. Pokud farmakoterapie není efektivní, má vedlejší účinky nebo je podezření na tachykardií indukovanou kardiopatii, doporučuje se k dosažení frekvenční kontroly zvážit provedení ablace atrioventrikulárního uzlu nebo přidatné dráhy (**úroveň znalostí B**).

Ke kontrole srdeční frekvence při FS v klidu a při zátěži je vhodné kombinovat digoxin s betablokáto-

Tabulka 6. Medikamenty vhodné k akutní kontrole srdeční frekvence

Lék	EBM	Sycení	Účinek	Udržovací dávka	Vedlejší účinky
pacient bez přidatné dráhy					
esmolol	IC	500 µg/kg/1 min. i. v.	5 min.	60–200 µg/kg/min. i. v.	↓TK, ↓TF, SAB/AVB, astma, SS
metoprolol	IC	2,5–5 mg i. v./2 min. max. 3x	5 min.		↓TK, ↓TF, SAB/AVB, astma, SS
propranolol	IC	0,15 mg/kg i. v.	5 min.		↓TK, ↓TF, SAB/AVB, astma, SS
diltiazem	IB	0,25 mg/kg i. v./2 min.	2–7 min.	5–15 mg/hod. i. v.	↓TK, SAB/AVB, SS
verapamil	IB	0,075–0,15 mg/kg i. v./2 min.	3–5 min.		↓TK, SAB/AVB, SS
pacient s přidatnou dráhou					
amiodaron	IIaC	150 mg/10 min.	dny	0,5–1 mg/min. i. v.	↓TK, SAB/AVB, plicní toxicita, kožní změny, tyreopatie, korneální depozita, neuropatie zrakového nervu, sinusová bradykardie, interakce s warfarinem
pacient se srdečním selháním bez přidatné dráhy					
digoxin	IB	0,25 mg i. v. a 2 hod až do 1,5 mg	60 min.	0,125–0,375 mg denně i. v./p. o.	digitalisová toxicita, ↓TF, SAB/AVB
amiodaron	IIaC	150 mg/10 min.	dny	0,5–1 mg/min. i. v.	↓TK, SAB/AVB, plicní toxicita, kožní změny, tyreopatie, korneální depozita, neuropatie zrakového nervu, sinusová bradykardie, interakce s warfarinem

Tabulka 7. Medikamenty vhodné k neakutnímu podání a chronické kontrole srdeční frekvence

Lék	EBM	Sycení	Účinek	Udržovací dávka	Vedlejší účinky
metoprolol	IC	2,5–5 mg i. v./2 min. max. 3x	4–6 hod.	25–100 mg 2x denně p. o.	↓TF, ↓TK, SAB/AVB, astma, SS
propranolol	IC	0,15 mg/kg i. v.	60–90 min.	80–240 mg denně rozdělené p. o.	↓TF, ↓TK, SAB/AVB, astma, SS
diltiazem	IB	0,25 mg/kg i. v./2 min.	2–4 hod.	120–360 mg/den rozdělené p. o.	↓TK, SAB/AVB, SS
verapamil	IB	0,075–0,15 mg/kg i. v./2 min.	1–2 hod.	120–360 mg/den rozdělené p. o.	↓TK, SAB/AVB, SS, interakce s digoxinem
pacient se srdečním selháním bez přidatné dráhy					
digoxin	IC	0, 5 mg/den p. o.	2 dny	0,125–0,375 mg/den p. o.	digitalisová toxicita, ↓TF, SAB/AVB
amiodaron	IIbC	800 mg/den p. o. 1 týden 600 mg/den 1 týden p. o. 400 mg/den 4–6 týdnů p. o.	1–3 týdny	200 mg/den p. o.	↓TK, SAB/AVB, plicní toxicita, kožní změny, tyreopatie, korneální depozita, neuropatie zrakového nervu, sinusová bradykardie, interakce s warfarinem

Legenda: SAB = sinoatriální blok, AVB = atrioventrikulární blok, TK = tlak krve, TF = tepová frekvence, p. o. = per os, i. v. = intravenózně, SS = srdeční selhání

Tabulka 8. Výběr antiarytmik k farmakologické kardioverzi FS dle účinnosti (1)

Lék	FS < 7 dnů 1. volba	FS < 7 dnů 2. volba	FS > 7 dnů 1. volba	FS > 7 dnů 2. volba
	podání//EBM	podání//EBM	podání//EBM	podání//EBM
dofetilid	p. o.//IA		p. o.//IA	
flecainid	p. o./i. v.//IA			p. o.//IIbB
ibutilid	i. v.//IA		i. v.//IIaA	
propafenon	p. o./i. v.//IA			p. o./i. v.//IIbB
amiodaron	p. o./i. v.//IIaA		p. o./i. v.//IIaA	
disopyramid		i. v.//IIbB		i. v.//IIbB
procainamid		i. v.//IIbB		i. v.//IIbC
chinidin		p. o.//IIbB		p. o.//IIbB

Legenda: EBM = evidence based medicine, 1. volba = lék s prokázanou účinností, 2. volba = lék s menší účinností, p. o. = perorální, i. v. = intravenózní

Tabulka 9. Dávky antiarytmik s prokázaným efektem doporučené k farmakologické kardioverzi fibrilace síní (1)

Lék	Aplikace	Dávka	Možné vedlejší účinky
amiodaron	p. o.	V nemocnici: 1,2–1,8 g/den v dělených dávkách do celkové dávky 10 g, pak udržovací dávky 200–400 mg denně nebo 30 mg/kg v jedné dávce Ambulantně: 600–800 mg denně rozdělené do celkové dávky 10 g, potom 200–400 mg denně udržovací dávka	hypotenze, bradykardie, prodloužení QT, torsades de pointes, nevolnost, zácpa, flebitis (i. v.)
	i. v./p. o.	5–7 mg/kg během 30–60 min., potom 1,2–1,8 g denně kontinuálně i. v. nebo rozdělené p. o. do celkové dávky 10 g, pak udržovací 200–400 mg denně	
dofetilid	p. o.	kreat. clearance (ml/min.) dávka (μg 2x denně) > 60 500 40–60 250 20–40 125 < 20 kontraindikován	prodloužení QT, torsades de pointes, dávku upravit dle renálních funkcí, tělesného povrchu a věku
flecainid	p. o.	200–300 mg	hypotenze, flutter síní s rychlou odpovědí komor
	i. v.	1,5–3,0 mg/kg/během 10–20 min.	
ibutilid	i. v.	1 mg během 10 min.; v případě nutnosti opakovat 1 mg	prodloužení QT, torsades de pointes
propafenon	p. o.	600 mg	hypotenze, flutter síní s rychlou odpovědí komor
	i. v.	1,5–2,0 mg/kg/během 10–20 min.	
chinidin	p. o.	0,75–1,5 g rozdělené během 10–12 hod. obvykle s lékem zpomalujícím srdeční frekvenci	prodloužení QT, torsades de pointes, žaludeční nevolnost, hypotenze

Legenda: p. o. = perorální, i. v. = intravenózní, kreat = kreatinin, QT = QT interval na ekg

Tabulka 10. Faktory podporující medikamentózně navozené komorové proarytmie (1)

Léky skupiny IA a III dle VW	Léky skupiny IC dle VW
dlouhý interval QT (QTc 460 ms a více) syndrom dlouhého QT strukturální onemocnění srdce, výrazná hypertrofie LK deprese funkce levé komory* hypokalemie/hypomagnesiemie* ženské pohlaví renální dysfunkce* bradykardie:*	QRS širší než 120 ms konkomitanti komorová tachykardie strukturální onemocnění srdce deprese funkce levé komory*
1. léky navozený SSS nebo AVB 2. léky navozená konverze FS na sinus 3. ektopie vyvolávající sekvence krátký-dlouhý R-R rychlé navýšení dávky vysoké dávky (sotalol, dofetilid), kumulace léků* konkomitanti terapie:*	rychlá frekvence komorové odpovědi* 1. během zátěže 2. během rychlého AV vedení rychlé navýšení dávky vysoké dávky, kumulace léků*
1. diuretika 2. jiná antiarytmika prodlužující QT 3. neantiarytmické léky uvedené na http://www.torsades.org/	konkomitanti terapie:*
předcházející proarytmie po nasazení léku excesivní prodloužení QT	1. negativně inotropní léky
	po nasazení léku excesivní rozšíření QRS (nad 150 %)

Legenda: VW = Vaughan Williams, QTc = korigovaný interval QT, AV = atrioventrikulární, SSS = sick sinus syndrom, AVB = atrioventrikulární blok, * = některé z těchto faktorů mohou nastat až v průběhu léčby

rem nebo s nondihydropyridinovými kalciovými antagonisty (**úroveň znalostí B**).

Třída IIb

Pokud nelze dosáhnout adekvátní frekvenční kontroly FS použitím digoxinu, betablokátoru a příslušných kalciových antagonistů v monoterapii či kombinaci, lze dodat perorálně amiodaron (**úroveň znalostí C**). U hemodynamicky stabilních nemocných s FS a vedením přes přídavnou dráhu lze užít: i. v. procainamid, disopyramid, ibutilid, amiodaron (**úroveň znalostí B**).

Pokud nelze dosáhnout frekvenční kontroly medikamentózně nebo při podezření na tachykardií indukovanou kardiopatii, je třeba zvážit provedení ablace AVU (**úroveň znalostí C**).

Dávkování a možné vedlejší účinky léků užívajících k frekvenční kontrole při FS uvádí tabulky 6 a 7.

Digitalis je nevhodný k monoterapii u pacientů s paroxysmální FS (**úroveň znalostí B**).

Ablaci AVU musí nejprve předcházet testování medikace k dosažení frekvenční kontroly.

U FS při dekompenzovaném srdečním selhání nepodáváme i. v. kalciové antagonisty.

U FS s preexcitací jsou kontraindikovány i. v. digitalis a kalciové blokátory, které mohou paradoxně zvýšit komorovou frekvenci (1).

A.3 Farmakologická kardioverze (FKV)

Při výběru antiarytmik musíme postupovat přísně individuálně s přihlédnutím na základní kardiopatii, přidružené nemoci a kontraindikace a vedlejší účinky jednotlivých medikamentů.

Třída I

Mezi vhodná antiarytmika k farmakologické kardioverzi patří flecainid, dofetilid, propafenon nebo ibutilid (**úroveň znalostí A**).

Třída IIa

Amiodaron je racionální volbou k provedení farmakologické kardioverze FS (**úroveň znalostí A**).

Výběr antiarytmik a jejich dávkování přehledně shrnuje tabulka 8 a 9.

U vybraných pacientů lze podat k ukončení perzistentní FS ambulantně jednorázový p. o. bolus propafenonu nebo flecainidu („pohotovostní tableta v kapse“), pokud již byla efektivita tohoto postupu dříve ověřena v nemocnici (pacienti bez dysfunkce sinusového uzlu, bez dysfunkce AV uzlu, bez raménkové blokady, bez prodloužení QT, bez Brugadaova syndromu, nebo strukturálního onemocnění myokardu). Před podáním antiarytmika by měl být aplikován betablokátor nebo vhodný kalciový antagonist k prevenci rychlého AV převodu v případě transformace FS ve flutter síní.

Tabulka 11. Doporučené dávky léků k udržení sinusového rytmu (1)

Lék*	Denní dávka	Možné vedlejší účinky
amiodaron**	100–400 mg	fotosenzitivita, plicní toxicita, polyneuropatie, nevolnost, bradykardie, torsades de pointes, hepatotoxicita, tyreopatie, oční depozita
disopyramid	400–750 mg	torsades de pointes, srdeční selhání, glaukom, močová retence, sucho v ústech
dofetilid***	500–1000 µg	torsades de pointes
flecainid	200–300 mg	komorová tachykardie, srdeční selhání, konverze na flutter síní s rychlým AV převodem
propafenon	450–900 mg	komorová tachykardie, srdeční selhání, konverze na flutter síní s rychlým AV převodem
sotalol	160–320 mg	torsades de pointes, srdeční selhání, bradykardie, exacerbace chronické obstrukční bronchopulmonální nemoci

Legenda: AV = atrioventrikulární, *Léky jsou uvedeny dle abecedního pořádku, **Sytící dávka 600 mg je obvykle podávána po dobu 1 měsíce nebo 1 000 mg denně po dobu 1 týdne, ***Dávky je nutno upravovat podle renálních funkcí a reakce QT intervalu během počáteční fáze při hospitalizaci

Pokud není nezbytné rychlé obnovení sinusového rytmu, lze u nemocných s paroxysmální nebo perzistentní FS s výhodou podat ambulantně amiodaron (**úroveň znalostí C**).

Třída IIb

Prospěšnost aplikace chinidinu nebo procainamidu k FKV nebyla dostatečně prokázána (**úroveň znalostí C**).

Třída III

Digoxin a sotalol se k FKV nedoporučují, mohou být škodlivé (**úroveň znalostí A**).

Podávání preparátů: chinidin, procainamid, disopyramid a dofetilid k FKV by nemělo být zahajováno ambulantně (**úroveň znalostí B**) (1).

A.4 Farmakologické postupy k udržení sinusového rytmu

CAVE: Antiarytmická terapie FS jednotlivými preparáty k udržení sinusového rytmu není doporučena u nemocných, kteří mají rizikové faktory proarytmie shrnuté v tabulce 10 (**úroveň znalostí A**).

Další doporučení

Třída I

Před zahájením antiarytmické terapie léčit vyvolávající nebo reverzibilní příčiny (**úroveň znalostí C**).

Třída IIa

Ambulantní zahájení antiarytmické léčby je racionální u pacientů bez srdečního onemocnění a při dobré toleranci preparátu (**úroveň znalostí C**).

U pacientů s paroxysmální idiopatickou FS může být ambulantně zahájena terapie propafenonem, flecainidem u nemocných, kteří mají v době nasazení léku sinusový rytmus (**úroveň znalostí B**).

Sotalol může být prospěšný v ambulantní léčbě u nemocných se sinusovým rytmem a minimálním srdečním onemocněním se sklonem k paroxysmální FS, pokud základní nekorigované QT je kratší než 460 ms, pokud jsou normální hodnoty mineralogramu a nejsou přítomny rizikové faktory proarytmické účinku léků skupiny III (**úroveň znalostí C**).

Katetrová ablace je vhodnou alternativou farmakoterapie k prevenci rekurentní symptomatické FS u pacientů s minimální dilatací levé síně (**úroveň znalostí C**).

Farmakoterapie k udržení sinusového rytmu se nedoporučuje u lidí se sick sinus syndromem nebo dysfunkcí AV uzlu, pokud nemají implantovaný funkční kardiostimulátor (**úroveň znalostí C**).

Možné proarytmické působení antiarytmik používaných k léčbě fibrilace síní shrnuje tabulka 12.

A.5 Farmakoterapie k ovlivnění remodelace předsíní–primární prevence FS

Souhrn více než 11 klinických studií zahrnujících více než 56 000 pacientů s různými kardiovaskulár-

Tabulka 12. Typy proarytmických účinků léků používaných k léčbě FS nebo flutteru síní podle Vaughan Williamsovy klasifikace (1)

A) Komorové proarytmie

- torsades de pointes (léky skupiny IA a III)
- setrvalá monomorfni komorová tachykardie (léky skupiny IC)
- setrvalá polymorfni komorová tachykardie/fibrilace komor bez prodloužení QT (léky skupiny IA, IC, III)

B) Síniové proarytmie

- provokace rekurence FS (léky skupiny IA, IC, III)
- konverze FS na flutter síní (léky skupiny IC)
- zvýšení defibrilačního prahu (léky skupiny IC)

C) Abnormality vedení nebo tvorby vzruchu

- zrychlení komorového rytmu při FS (léky skupiny IA, IC)
- zrychlení převodu přes akcesorní dráhu (digoxin, i. v. verapamil nebo diltiazem; opatrnost se doporučuje i u betablokátorů)
- dysfunkce sinusového uzlu, AV blokáda (všechny léky)

ními nemocemi prokázal, že inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (ACEI) nebo blokátory angiotenzinového receptoru mohou snižovat výskyt a rekurenci FS.

ACEI snižují síniový tlak, redukuje frekvenci síňových extrasystol, fibrózu, snižují frekvenci relapsů FS po kardioverzi.

Rovněž u statinů se předpokládá protektivní efekt proti FS. Statiny snižují riziko rekurence po kardioverzi, bez ovlivnění defibrilačního prahu. Mechanismus působení není jasný, ale zahrnuje inhibiční efekt na progresi ICHS, efekt pleiotropní (protizánětlivý a antioxidační) a přímé antiarytmické působení zahrnující změny na úrovni membránových iontových kanálů (1). Rutinní podávání statinů a ACEI při fibrilaci síní vyžaduje další výzkum. Vzhledem k časté koincidenci FS s hyperlipidemií a hypertenzí či srdečním selháním je vhodné zohlednit potenciální benefit těchto preparátů při volbě hypolipidemika nebo antihypertenziva.

Dokončení a literatura v příštím čísle.

MUDr. Jan Galuszka, Ph.D.

I. interní klinika, FN a LF UP, Olomouc
I. P. Pavlova 6, 775 20 Olomouc
e-mail: jan.galuszka@fnol.cz