

Nová doporučení pro léčbu fibrilace síní

doc. MUDr. Petr Heinc, Ph.D., MUDr. František Kováčík, MUDr. Ondřej Moravec, MUDr. Jan Přechek,
doc. MUDr. Miloš Táborský, CSc., FESC, MBA

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, dodatkem evropských doporučení ze srpna 2012 a dalšími národními limitacemi. V oblasti antiarytmické farmakoterapie je nově možno použít vernakalant pro verzi fibrilace síní na sinusový rytmus a dronedaron k udržení sinusového rytmu po verzi fibrilace síní na sinusový rytmus. Antitrombotická léčba se řídí novou rizikovou stratifikací, tzv. CHA_2DS_2VASC skórem. Pro antikoagulační léčbu je u většiny nemocných místo warfarinu preferována léčba dabigatranem, nebo rivaroxabanem s přesně danými limitacemi.

Klíčová slova: fibrilace síní, vernakalant, dronedaron, CHA_2DS_2Vasc skóre, dabigatran, rivaroxaban.

New guidelines for 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), 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation (august 2012) with other national limitations. Vernakalant is newly available and recommended for pharmacological cardioversion of atrial fibrillation and dronedarone rhythm-control after cardioversion of paroxysmal or persistent atrial fibrillation. Dabigatran and rivaroxaban are preferred instead of warfarin for anticoagulant therapy in vast majority of patients with its specific limitations.

Key words: atrial fibrillation, vernakalant, dronedarone, CHA_2DS_2Vasc score, dabigatran, rivaroxaban.

Interní Med. 2013; 15(2): 52–58

Prudký rozvoj poznatků zejména v oblasti nefarmakologické léčby fibrilace síní (FS), nový pohled na antitrombotickou léčbu, zavedení zcela nových antiarytmik a výsledky řady nově prezentovaných studií si v roce 2010 vynutily publikaci inovovaných evropských guidelines (1) a v roce 2011 i našich národních doporučení (2). I po vydání těchto inovovaných doporučení došlo v roce 2012 k dalším našim národním specifikacím, ale také k vydání dodatku evropských guidelines (3), a to především z důvodu pokroku v oblasti farmakoterapie. V tomto pojednání se budeme věnovat jen největším změnám, které se týkají praktických dopadů v oblasti antiarytmické a antikoagulační léčby.

Nový pohled na kontrolu rytmu a kontrolu frekvence FS

Základní léčebná strategie spočívá ve 2 základních principech antiarytmické léčby, kterými jsou:

1. kontrola rytmu spočívající v konverzi na sinusový rytmus (SR) a v udržení SR
2. kontrola komorové frekvence při trvající FS

Studie RACE II (4) porovnávala intenzivní kontrolu frekvence s cílem dosáhnout klidové frekvence pod 80/min a mírnější kontrolu frekvence s cílem dosáhnout klidové frekvence pod 110/min. Pacienti, u kterých byla snaha o dosažení komorové frekvence ≤ 80 /min, neměli oproti cílové frekvenci ≤ 110 /min méně symptomů,

nežádoucích účinků, ani neměli lepší kvalitu života, ale naopak byli častěji hospitalizováni. Na základě těchto nálezů nová guidelines doporučují jako výchozí postup dosažení klidové frekvence pod 110/min. Pokud obtíže nemocného přetrvávají, zejména s lícením stále rychlé akce, je vhodná intenzivnější kontrola.

Krátkodobé či okamžité řešení FS z pohledu léčebné strategie

Pokud je pacient symptomatický, pak se většinou dostaví k řešení FS do 48 hodin od vzniku FS a u těchto nemocných je možno provést elektrickou či farmakologickou kardioverzi bez rizika tromboembolizace i bez antikoagulační přípravy. U všech ostatních nemocných, kde není jistá doba trvání FS, nebo FS evidentně trvá déle jak 48 hod., pak z pohledu krátkodobého řešení volíme jako metodu první volby kontrolu srdeční frekvence s nasazením antikoagulační léčby až do té doby, než je provedena kardioverze ve strategii kontroly rytmu.

Dlouhodobé řešení FS z pohledu léčebné strategie

Z pohledu dlouhodobého řešení je antiarytmická léčebná strategie dána formou FS. V případě prvního záchytu paroxysmu FS, ať se jedná o symptomatickou či asymptomatickou ataku, se nedoporučuje žádná antiarytmická léčba, ať již skončila FS spontánně, nebo vyžadovala elektrickou či farmakologickou verzi. V případě

koincidujících onemocnění (hypertenze, ischemická choroba srdeční) je po první atace FS optimální volbou tzv. „upstream terapie“, kde nedošlo nově k žádným změnám. V případě paroxysmální a perzistentní FS volíme jako metodu 1. volby kontrolu rytmu. V případě dlouhodobě perzistující FS a permanentní FS volíme jako metodu 1. volby kontrolu frekvence. Při detekci déletrvající FS by měl být před nastolením strategie kontroly frekvence učiněn alespoň jeden pokus o nastolení sinusového rytmu. Při posuzování FS u individuálního nemocného je třeba přihlédnout k řadě jiných faktorů, jako je symptomatologie, hemodynamický vliv, trvání FS či frekvence atak, věk pacienta, či přítomnost a závažnost kardiálního i jiného onemocnění a dle těchto faktorů je možno současně kombinovat kontrolu rytmu s kontrolou frekvence. V závislosti na symptomech je obecně rozumné u starších nemocných (> 70 let) při perzistentní formě FS zvolit strategii kontroly frekvence a naopak u mladších, především s paroxysmální idiopatickou formou FS, volit kontrolu rytmu.

Princip kontroly srdečního rytmu

Kontrola srdečního rytmu spočívá v konverzi FS na SR a následně v dlouhodobém udržení SR. Dávkování antiarytmik používaných k farmakologické konverzi FS na SR ukazuje tabulka 1. K udržení sinusového rytmu se používá propafenon, sotalol, dronedaron a amiodaron a jejich dávkování a vedlejší účinky ukazuje tabulka 2.

Tabulka 1. Dávkování antiarytmik k farmakologické verzi FS

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

* Dominantně používán v USA

Tabulka 2. Udržovací dávky a vedlejší účinky perorálních antiarytmik používaných u nás k udržení sinusového rytmu

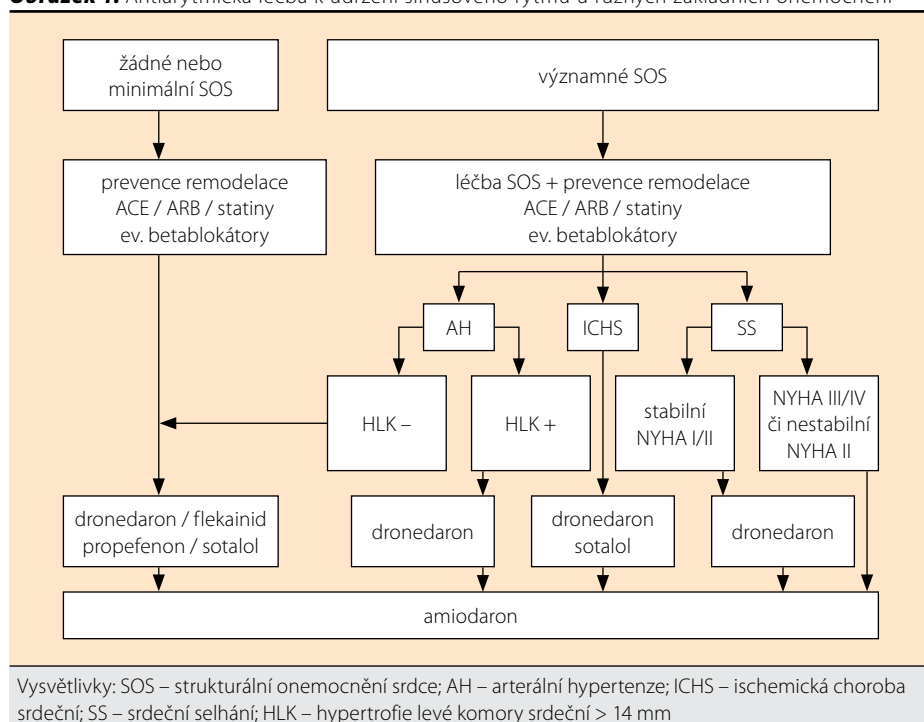
Lék	Dávkování	Vedlejší účinky
Propafenon	450–900 mg 3× 150 – 3× 300 mg	KT, SS, konverze do flutteru síní s rychlou komorovou odpovědí.
Sotalol	160–320 mg 2× 80 – 2× 160 mg	TdP, SS, bradykardie, bronchospasmus
Dronedaron	800 mg 2× 400 mg	GIT obtíže – možná jaterní toxicita, bradykardie, zvýšení hladiny 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, řídce TdP, polyneuropatie

Vysvětlivky: KT – komorová tachykardie, FLS – flutter síní, TdP – torsades de pointes, SS – srdeční selhání

Tabulka 3. Hlavní kontraindikace antiarytmik používaných u nás k udržení sinusového rytmu

Lék	Hlavní kontraindikace
Amiodaron	Hyperfunkce štítné žlázy, přecitlivělost na jód
Dronedaron	Srdeční selhání NYHA III-IV, clearance kreatininu <30 mg/ml
Propafenon	Ischemická choroba srdeční, nízká ejekční frakce levé komory
Sotalol	Významná hypertrofie LK, systolické srdeční selhání, preexistující prodloužení QT, clearance kreatininu < 50 mg/ml.

LK – levá komora

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

Zásady farmakologické léčby k udržení sinusového rytmu

Před nasazením jakéhokoli antiarytmika je třeba zjistit přítomnost reverzibilního kardio-vaskulárního či jiného onemocnění, které může být podkladem arytmiie. Antiarytmika obvykle nejsou nasazována po úpravě 1. zachyceného paroxysmu FS. Podobně nemocní, kteří mají nečetné paroxysmy, které spontánně končí, a navíc jsou asymptomatictí nebo oligosymptomatictí, nepotřebují nutně antiarytmickou léčbu, nebo pokud ji již mají, pak ji není třeba měnit. V případě, že FS vznikají jen při námaze, pak jsou indikovány betablokátory jako lék 1. volby, následované sotalolem a amiodaronem. U nemocných s FS bez přítomného strukturálního onemocnění srdce (SOS) je prvotně indikováno podání čistých antiarytmik (propafenon, dronedaron, sotalol). Teprve u rezistentních forem FS, kde nejsou výše uvedené antiarytmika účinná, lze nasadit amiodaron, pokud pacient není indikován k nefarmakologické léčbě FS (katetrová či chirurgická ablace). U pacientů s paroxysmální či perzistentní formou FS v přítomnosti SOS je amiodaron indikován jako lék 1. volby, pokud pacient není indikován ke katetrové či chirurgické ablaci jako léčebné metodě 1. volby. V případě vagově spouštěné FS je propafenon relativně kontraindikován pro přítomnost určité vnitřní betablokující aktivity.

Všeobecně by se mělo začínat antiarytmikem, které má nejméně vedlejších účinků a přitom se má začít nižší doporučenou dávkou a až při její nedostatečné účinnosti přejít na dávku vyšší. Pokud nestačí monoterapie, lze přistoupit ke kombinované léčbě více antiarytmiky – nejčastěji se kombinují betablokátory, sotalol nebo amiodaron s antiarytmiky třídy IC (u nás propafenon). Opatrnost při vyšších dávkách jednoho antiarytmika a při kombinacích antiarytmik by měla narůstat se závažností SOS, především s ischemickou chorobou srdeční (ICHS) a se srdečním selháním (SS). Kontraindikace antiarytmik k udržení sinusového rytmu ukazuje tabulka 3. Strategii antiarytmické léčby k udržení sinusového rytmu u různých základních onemocnění ukazuje obrázek 1.

Farmakologická léčba kontroly frekvence komor při fibrilaci síní

Doporučovány jsou betablokátory, blokátory vápníkových kanálů (verapamil a diltiazem) a digoxin, které se v akutní fázi podávají parenterálně. Parenterální podání digoxinu a amiodaronu je indikováno v případě současných známek srdečního selhávání. Digoxin dokáže kontrolovat

frekvenci jen v klidu, proto by neměl být podáván samostatně, ale v kombinaci s betablokáto-rem či s blokátorem vápníkových kanálů, které dokáží kontrolovat frekvenci i při námaze. Pokud maximální tolerovaná kombinovaná léčba (digoxin + betablokátor + blokátor vápníkových kanálů) 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. Nové antiarytmikum, dronedaron, které se používá k současné kontrole rytmu i frekvence po úspěšné kardioverzi, není indikován pro samotnou kontrolu frekvence při permanentní FS. Dávkování a vedlejší účinky antiarytmik používaných k urgentní parenterální kontrole srdeční frekvence ukazuje tabulka 4 a obvyklé dávkování a vedlejší účinky orálně používaných antiarytmik k dlouhodobé kontrole srdeční frekvence ukazuje tabulka 5.

Nová antiarytmika v léčbě FS

Vernakalant (BRINAVESS)

Vernakalant je nové selektivní síňové antiarytmikum, které selektivně zpomaluje vedení vzruchů v síních, prodlužuje repolarizaci síní a má krátkodobý eliminační poločas (2 hod). Na konverzi FS na sinusový rytmus je výrazně účinnější než amiodaron. Medián do konverze na sinusový rytmus je 8 minut s nízkým procentem rekurence FS, po jeho podání nebyly zaznamenány komorové proarytmické účinky a má minimální nežádoucí účinky (5, 6). Je určen k intravenóznímu podání k rychlé konverzi čerstvé fibrilace síní trvající ≤ 7 dní a ke konverzi čerstvé fibrilace síní trvající ≤ 3 dny u pacientů po chirurgickém zákroku na srdci. Dávkování vernakalantu je uvedeno v tabulce 1 a kontraindikace v tabulce 3. Intravenózní podání antiarytmik (třídy I a III) je kontraindikováno během 4 hodin před i po podání vernakalantu.

Dronedaron (MULTAQ 400 mg tbl.)

Dronedaron (analog amiodaronu bez jodové skupiny) má výborný bezpečnostní profil, ale jeho efektivita nedosahuje amiodaronu a spíše dosahuje úrovně ostatních antiarytmik. Ve studii ATHENA (7) redukoval mortalitu a počet hospitalizací z kardiovaskulárních příčin a při jeho medikaci byl prokázán i pokles rizika vzniku mozkové příhody (8). Příznivý efekt dronedaronu na kardiovaskulární morbiditu a mortalitu není zatím

Tabulka 4. Dávkování a vedlejší účinky antiarytmik používaných k urgentní parenterální kontrole srdeční frekvence

Lék	Dávkování	Vedlejší účinky
Verapamil	0,075–0,15 mg/kg během 3 min	Hypotenze, SAB či AVB, SS
Diltiazem	0,25 mg/kg během 3 min	Hypotenze, SAB či AVB, SS
Digoxin	0,25 mg á 2 hod. do 1,5 g 0,5 mg á 4 hod. do 1,5 g	SAB, AVB, SB, digitální intoxikace
Metoprolol	2,5–5 mg bolus á 3 min max. 3x	Hypotenze, SB, SAB, AVB, SS, astma b.
Esmolol	0,5 mg/kg během 1 min	Hypotenze, SB, SAB, AVB, SS, astma b.
Amiodaron	5–50 mg/kg/h	Hypotenze, SB, SAB, AVB, bronchospasmus
Vysvětlivky: SAB – sinoatriální blokáda, AVB – atrioventrikulární blokáda, SS – srdeční selhání, SB – sinusová bradykardie, b. – bronchiale		

Tabulka 5. 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 mg – 0,25 mg/den	SAB, AVB, SB, digit. intoxikace
Metoprolol	25–200 mg/den	Hypotenze, SB, SAB, AVB, SS, astma b.
Bisoprolol	2,5–10 mg/den	Hypotenze, SB, SAB, AVB, SS, astma b.
Atenolol	25–100 mg/den	Hypotenze, SB, SAB, AVB, SS, astma b.
Carvedilol	12,5–50 mg/den	Hypotenze, SB, SAB, AVB, SS, astma b.
Amiodaron	200 mg/den po nasycení	fotosenzitivita, dysfunkce štítné žlázy, hepatotoxicita, plicní fibróza, řídce TdP, polyneuropatie
Vysvětlivky: SAB – sinoatriální blokáda, AVB – atrioventrikulární blokáda, SS – srdeční selhání, SB – sinusová bradykardie, b. – bronchiale, TdP – torsades de pointes		

zcela jasný, vysvětluje se nízkým výskytem nežádoucích účinků, mírným snížením krevního tlaku a zpomalením tepové frekvence. Dronedaron má proti amiodaronu, podobně jako propafenon a sotalol, nižší schopnost zabránit recidivám fibrilace síní, ale na rozdíl od amiodaronu má nižší počet nežádoucích účinků a nebyl u něj zatím prokázán proarytmický efekt.

Dronedaron lze použít k současné kontrole rytmu i frekvence po úspěšné kardioverzi, nicméně jeho podání je kontraindikované u nemocných se srdečním selháním, kde jeho medikace vedla k vyšší mortalitě (9). Není schválen ani pro samotnou kontrolu frekvence při permanentní FS. Dronedaron je tedy indikován ke kontrole rytmu jen u nemocných bez SOS, nebo u hypertoniků bez hypertrofie levé komory, či u nemocných s ICHS, ale jen při oběhové stabilitě ve funkční třídě NYHA II-III.

Během léčby se doporučuje pečlivé monitorování srdečních, jaterních, ledvinových a plicních funkcí. Pokud FS recidivuje nebo se stane permanentní, je třeba léčbu dronedaronem ukončit. Podobně musí být léčba dronedaronem ukončena, objeví-li se srdeční selhání nebo systolická dysfunkce levé komory, při zvýšení hodnot jaterního enzymu ALT nad trojnásobek horní hranice normy a v případě výskytu intersticiál-

ního plicního onemocnění včetně pneumonie a plicní fibrózy. Dronedaron zvyšuje plazmatické koncentrace digoxinu, proto by měla být dávka digoxinu snížena přibližně na polovinu s průběžnou kontrolou EKG, podobně jako při medikaci betablokátorů. Při medikaci statinů dronedaron potencuje klinické známky svalové toxicity, proto je třeba zvážit snížení počínající či udržovací dávky statinů. Dronedaron se podává s jídlem a u pacientů s mírnou až středně závažnou poruchou funkce jater nebo ledvin není nutná úprava dávkování, které ukazuje tabulka 2.

Stratifikace rizika tromboembolických komplikací FS s novou alternativní antikoagulační léčbou

Až do roku 2010 se ke stanovení rizika cévní mozkové příhody (CMP) a tromboembolizmu (TE) používalo stratifikační schéma – tzv. CHADS₂ skóre. Od publikace evropských doporučení se antitrombotická léčba řídí novým schématem, které je pojmenováno CHA₂DS₂-Vasc skóre. V tomto novém stratifikačním schématu je kladen větší důraz na níže rizikové faktory, kterými jsou především věk, ženské pohlaví a cévní onemocnění (tabulka 6, 10). Začleněním těchto faktorů tato stratifikace získala výrazně lepší pre-

Tabulka 6. Riziko embolizační mozkové příhody u nemocných s fibrilací síní bez přítomné chlopňové vady pro stanovení antitrombotické léčby dle CHA₂DS₂Vasc skórovací stratifikace

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

diktivní hodnotu pro vznik CMP či TE proti všem doposud známým stratifikačním schémátům a přitom velmi dobře identifikuje nemocné, kteří jsou skutečně v nízkém riziku. Při hodnocení dle nové stratifikace nedošlo u nemocných ve skutečně nízkém riziku trombembolizace (CHA₂DS₂Vasc skóre = 0) k žádné trombembolizační příhodě, proto u těchto nemocných je možné nepodávat jakoukoli antitrombotickou léčbu. U všech ostatních nemocných, kteří jsou zařazení do vyššího rizika trombembolizace (CHA₂DS₂Vasc > 1), by měla být podávána antikoagulační léčba (tabulka 7). Se stoupajícím rizikem TE se při antitrombotické léčbě zvyšuje také riziko krvácivých komplikací. V nových doporučeních se poprvé objevila i riziková stratifikace krvácivých komplikací – tzv. **HAS-BLED skóre** (tabulka 8, 11).

U pacientů po perkutánní intervenci na koronárních tepnách s implantací stentů nová doporučení podrobně upravují indikace trojkombinační léčby (aspirin + clopidogrel + warfarin) v závislosti na způsobu intervence, použitém typu stentu, typu akutní koronární příhody a také na riziku krvácení dle HAS-BLED skóre (tabulka 9 a 10). Nedávno provedená prospektivní randomizovaná studie WOEST potvrdila hypotézu, že pro nemocné s nezbytnou antikoagulační léčbou, kteří podstoupili implantaci koronárního stentu, je dostatečná duální antitrombotická léčba (antikoagulační + clopidogrel – stejné množství ischemických příhod, ale méně krvácivých komplikací) ve srovnání s dosud doporučovanou trojitou antitrombotickou léčbou (antikoagulační + clopidogrel + aspirin). Tyto vý-

Tabulka 7. Doporučení pro prevenci tromboembolie dle rizikových faktorů CHA₂DS₂Vasc stratifikace

Rizikové faktory dle tab. 1	Doporučená antitrombotická léčba
Žádný rizikový faktor Minimální riziko CMP/TE	Žádná antitrombotická léčba
Počet rizikových faktorů = 1* Střední riziko CMP/TE	Warfarin (INR = 2,0–3,0), nebo Dabigatran 2x110 mg/den s limitacemi**, nebo Rivaroxaban s limitacemi**, výhledově Apixaban s limitacemi**
Počet rizikových faktorů > 1 Vysoké riziko CMP/TE	Warfarin (INR = 2,0–3,0 – optimální INR = 2,5), nebo Dabigatran s limitacemi**, nebo Rivaroxaban s limitacemi**, výhledově Apixaban s limitacemi**
Vysvětlivky: * – pokud jediným rizikovým faktorem není ženské pohlaví, ** – limitace u nás jsou dány Souhrnným údajem o léku (SPC) a Rozhodnutím Státního ústavu pro kontrolu léčiv (SÚKL), INR – mezinárodní normalizovaný poměr, CMP – cévní mozková příhoda, TE – tromboembolizmus	

Tabulka 8. Stanovení rizika krvácení dle rizikové stratifikace HAS-BLED

1. písmeno rizikového faktoru	Rizikový faktor krvácení	Body – skóre
H Hypertension	Hypertenze	1
A Abnormal	Porucha ledvinných 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
Vysvětlivky: 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 ≥200 μmol/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.		

Tabulka 9. Strategie antitrombotické léčby po zavedení koronárního stentu u nemocných s FS s > 1 rizikovým faktorem dle CHA₂DS₂Vasc stratifikace (doporučená antikoagulační léčba) a současně s nízkým až středním rizikem krvácení dle HAS-BLED stratifikace – skóre 0–2

Způsob intervence	Typ zavedeného stentu	Doporučená antitrombotická léčba
Elektivní	Metalický	1 měsíc: Trojkombinační antitrombotická léčba (warfarin s INR 2,0–2,5, ASA ≤ 100 mg, clopidogrel 75 mg/den) Dlouhodobě: Warfarin (INR 2,0–3,0)
Elektivní	Potahovaný (DES)	3–6 měsíců: Trojkombinační antitrombotická léčba (warfarin s INR 2,0–2,5, ASA ≤ 100 mg, clopidogrel 75 mg/den) Do 1 roku: Duální léčba warfarin + clopidogrel, nebo ASA ve stejném dávkování Dlouhodobě: Warfarin (INR 2,0–3,0)
Akutní	Metalický/potahovaný (DES)	6 měsíců: Trojkombinační antitrombotická léčba (warfarin s INR 2,0–2,5, ASA ≤ 100 mg, clopidogrel 75 mg/den) Do 1 roku: Duální léčba warfarin + clopidogrel, nebo ASA ve stejném dávkování Dlouhodobě: Warfarin (INR 2,0–3,0)
Vysvětlivky: DES – potahované stenty, sirolimus, everolimus, tacrolimus – trojkombinační léčba 3 měsíce, paclitaxel – trojkombinační léčba 6 měsíců, INR – mezinárodní normalizovaný poměr, ASA – kyselina acetylsalicylová		

sledky zatím čekají na začlenění do oficiálních doporučení, nicméně u rizikových nemocných je lze v praxi uplatnit již nyní.

V současné době jsou k dispozici nová antikoagulantia ze skupiny přímých inhibitorů trombinu (dabigatran), nebo ze skupiny inhibitorů

faktoru X (rivaroxaban, apixaban). Nová antikoagulantia testovaná ve velkých randomizovaných studiích prokázala ve srovnání s warfarinem, že jsou nejméně tak účinná (noninferiorita), nebo účinnější (superiorita) v prevenci CMP a TE a přitom jsou bezpečnější, především z důvodu

Tabulka 10. Strategie antitrombotické léčby po zavedení koronárního stentu u nemocných s FS s > 1 rizikovým faktorem dle CHA₂DS₂-Vasc stratifikace (doporučená antikoagulační léčba) a současně s vysokým rizikem krvácení dle HAS-BLED stratifikace – skóre ≥ 3

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

Vysvětlivky: INR – mezinárodní normalizovaný poměr, ASA – kyselina acetylsalicylová

Tabulka 11. Základní srovnávací charakteristiky průkazných studií s novými perorálními antikoagulanty

Charakteristika studií	RELY dabigatran		ARISTOTLE apixaban	ROCKET AF rivaroxaban
Mechanismus účinku	faktor IIa		faktor Xa	faktor Xa
Počet pacientů	18 113		18 201	14 264
Průměr CHADS ₂ skóre	2,1		2,1	3,5
Průměr TTR	64 %		62 %	55 %
Přerušení léčby – studijní lék/warfarin	21,2 %/16,6 %		25,3 %/27,5 %	23,9 %/22,4 %
Dávkování	150 mg 2× denně	110 mg 2× denně	5 mg 2× denně	20 mg 1× denně
Superiorita prevence CMP/TE proti warfarinu	P < 0,001	-	P = 0,01	-
Noninferiorita prevence CMP/TE proti warfarinu	-	P < 0,001	P < 0,001	P < 0,001
Superiorita prevence velkých krvácivých příhod proti warfarinu	-	P < 0,003	P < 0,001	P < 0,003
Noninferiorita prevence velkých krvácivých příhod proti warfarinu	P < 0,005	-	-	-
Vysvětlivky: CHADS2 skóre – riziko tromboembolizace, TTR – doba v terapeutickém rozmezí, CMP – cévní mozková příhoda, TE – tromboembolizace				

Vysvětlivky: CHADS₂ skóre – riziko tromboembolizace, TTR – doba v terapeutickém rozmezí, CMP – cévní mozková příhoda, TE – tromboembolizace

výrazně nižšího počtu krvácivých mozkových příhod (12–14). Proto nová doporučení preferují podávání těchto nových antikoagulantů před warfarinem u převážné většiny pacientů s FS bez chlopňové vady. Základní srovnání těchto studií ukazuje tabulka 11. Indikace a limitace jsou dány souhrnem údajů o léku (SPC), který vycházel z výsledků těchto studií a v každé zemi mohou být další specifická omezení daná národními doporučeními i dalšími institucemi (u nás Státní ústav pro kontrolu léčiv – SÚKL).

Dabigatran se také ukázal proti warfarinu jako rentabilnější (cost-effective) u většiny nemocných, s výjimkou pacientů na warfarinu s velmi dobře kontrolovanou hladinou INR. Při srovnání ischemických CMP a krvácivých CMP se ukázalo, že klinický prospěch ve srovnání

s warfarinem je při CHA₂DS₂-VASC skóre = 1 větší u obou dávek dabigatranu a u apixabanu a při CHA₂DS₂-VASC skóre ≥ 2 je klinický prospěch větší u všech nových antikoagulantů. Vzhledem k heterogenitě uvedených studií nebude pravděpodobně nikdy stanovena všeobecná preference některého z uvedených antikoagulantů (15). Žádné z nových antikoagulantů zatím nemá antidotum a při výběru budou rozhodovat některé lékové interakce, farmakokinetika a metabolismus jednotlivých preparátů. Výběr optimální antikoagulační léčby ukazuje obrázek 3.

Přechod z warfarinu na nová antikoagulantia by měl následovat až po poklesu INR na hodnotu ≤ 2. Opačně při přechodu z nových antikoagulantů na Warfarin by se tato

Tabulka 12. Monitorace antikoagulačního efektu léčby dabigatranem s hraničními hodnotami, které mohou být spojeny se zvýšeným rizikem krvácení

Test (hodnota při minimální koncentraci)	Hranice účinné antikoagulace
Hemodot (dTT – ng/ml)	> 200
ECT (x-násobek horní hranice normálního rozmezí)	> 3
aPTT (x-násobek horní hranice normálního rozmezí)	> 2
INR	neměl by být prováděn

Vysvětlivky: INR – mezinárodní normalizovaný poměr, ECT – ecarinový srážecí čas, aPTT – aktivovaný parciální tromboplastinový čas

Tabulka 13. Současné indikace léčby dabigatranem nebo rivaroxabanem

Prevence	Zdravotní indikace
Sekundární prevence	Stp. CMP/TIA/SE
Primární prevence	EF LK < 40 % srdeční selhání NYHA II-IV věk ≥ 75 let věk (65 – 74 let) + DM nebo věk + ICHS nebo věk + HN

Vysvětlivky: Stp. – stav po, CMP – cévní mozková příhoda, TIA – tranzitorní ischemická ataka, SE – systémová embolizace, EF LK – ejekční frakce levé komory, DM – diabetes mellitus, ICHS – ischemická choroba srdeční, HN – hypertenzní nemoc

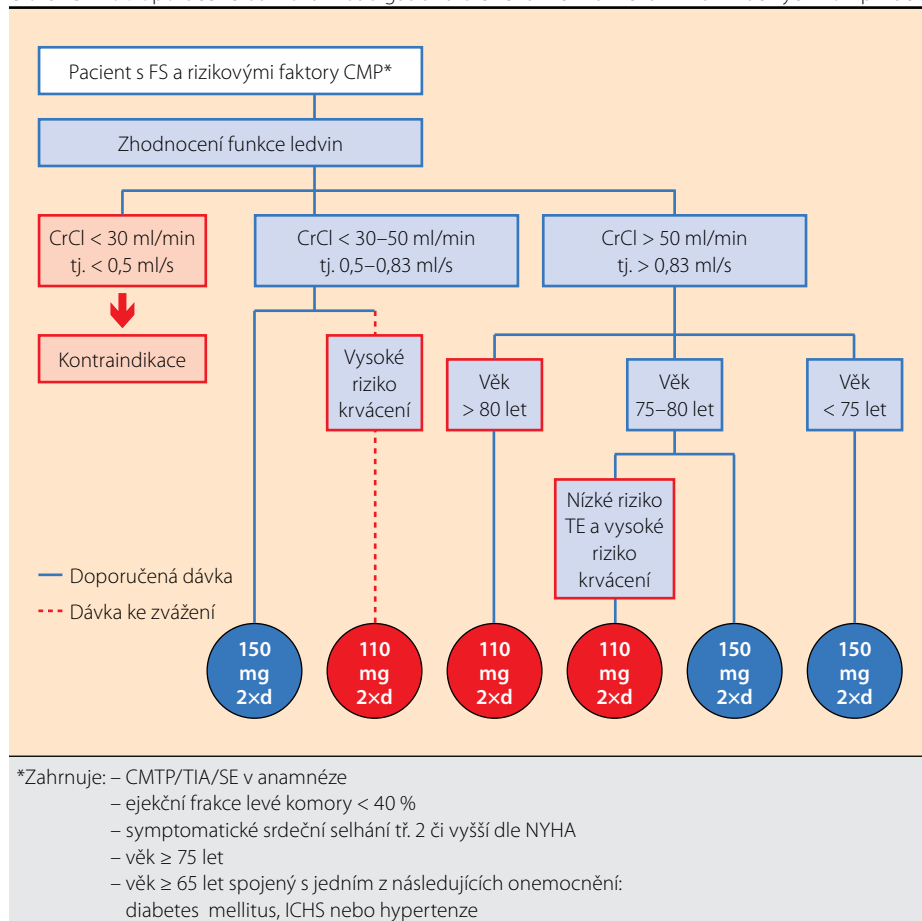
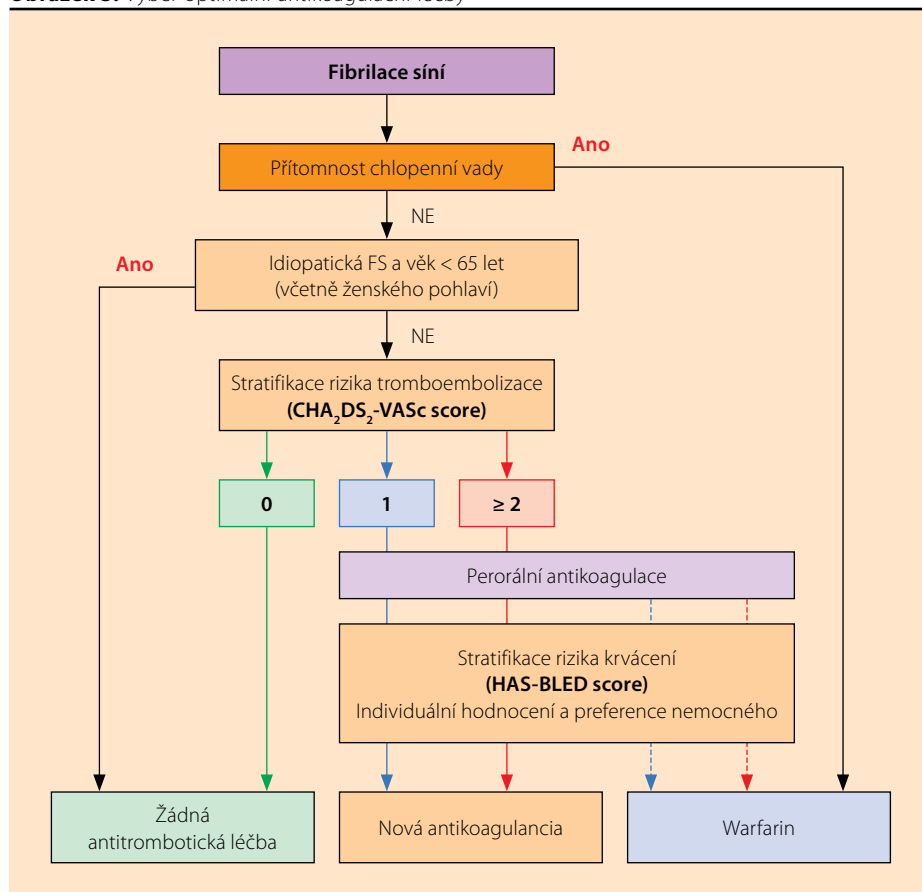
Tabulka 14. Limitace léčby dabigatranem nebo rivaroxabanem

Limitace 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

Vysvětlivky: INR – mezinárodní normalizovaný poměr, * – 2 ze 6 měření nejsou v uvedeném terapeutickém rozmezí, SÚKL – Státní ústav pro kontrolu léčiv

antikoagulační léčba měla 2 – 3 dny překrývat. Nová antikoagulantia nevyžadují žádný specifický koagulační test pro kontrolu dávkování. Ke stanovení antikoagulačního efektu (nikoliv ke kontrole dávkování) lze v případě dabigatranu orientačně použít aktivovaný parciální tromboplastinový čas (aPTT, 16) a přesněji lze stanovit dilutovaný trombinový čas (Hemodot), který přímo odráží inhibici trombinu (tabulka 12, 17).

Současné indikace a limitace léčby dabigatranem (Pradaxa) nebo rivaroxabanem (Xarelto) ukazují tabulky č. 13 a 14 a doporučené dávkování dabigatranu dle renálních funkcí a rizika krvácivých komplikací ukazuje obrázek 2.

Obrázek 2. Doporučené dávkování dabigatranu dle renálních funkcí a rizika krvácivých komplikací**Obrázek 3.** Výběr optimální antikoagulační léčby**Závěr**

Klíčové body farmakologické léčby fibrilace síní v nepřítomnosti chlopenní vady:

- Prevence CMP kyselinou acetylosalicylovou je nedostatečná a potenciálně škodlivá.
- Kombinovaná antiagregační léčba v prevenci CMP by měla být vymezena jen pro ojedinělé pacienty, kteří netolerují, nebo odmítají, jakoukoli formu antikoagulační léčby.
- Ke stanovení rizika tromboembolizace má být používáno tzv. CHA₂DS₂-VASc skóre.
- Ke stanovení rizika tromboembolizace má být používáno tzv. HAS-BLED skóre.
- V případě indikované antikoagulační léčby by mělo být zváženo některé nové perorální antikoagulans místo dosavadní léčby warfarinem, pokud není limitace rozhodnutím Státního ústavu pro kontrolu léčiv.
- K farmakologické kardioverzi fibrilace síní na sinusový rytmus a ke kontrole sinusového rytmu máme k dispozici nová antiarytmika – vernakalant, resp. dronedaron.
- Ke kontrole rytmu se používají typická antiarytmika – propafenon, sotalol, dronedaron a amiodaron.
- Ke kontrole frekvence se používá digoxin, betablokátory a blokátory vápníkových kanálů. V ojedinělých případech lze k farmakologické kontrole frekvence, jako lék druhé volby, vyzkoušet také amiodaron (srdeční selhávání, nedostatečná kontrola frekvence výše uvedenou kombinovanou léčbou – digoxin + betablokátory + blokátory vápníkových kanálů).
- U mladších symptomatických nemocných a u nemocných s projevy srdečního selhání je lépe upřednostnit strategii kontroly rytmu, u starších nemocných s nevelkou symptomatikou spíše strategii kontroly frekvence.

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, doi: 10.1093/eurheartj/ehs253.
4. 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.
5. Roy D, Pratt CM, Torp-Pedersen C, et al. Vernakalant hydrochloride for the rapid conversion of the atrial fibrillation: a phase 3, randomized, placebo-controlled trial. Circulation 2008; 117: 1518–1525.
6. Camm AJ, Capucci A, Hohnloser SH, et al. A randomized active-controlled study comparing the efficacy and safety of

vernakalant to amiodaron in recent-onset atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57: 313–321.

7. Hohnloser SH, Crijns HJ, van Eickels M, et al. Effect of dronedarone on cardiovascular events in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 360: 668–678.

8. Connolly SJ, Camm AJ, Halperin JL, for the PALLAS Investigators. Dronedaron in high-risk permanent atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365: 2268–2276.

9. Kober L, Torp-Pedersen C, McMurray JJ, et al. Increased mortality after dronedarone therapy for severe heart failure. *N Engl J Med* 2008; 358: 2678–2687.

10. Lip GYH, Halperin JL. Improving stroke risk stratification in atrial fibrillation. *Am J Med* 2010; 124: 111–114.

11. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaet R, et al. A novel userfriendly 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.

12. 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.

13. 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.

14. 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.

15. Lip GYH, Larsen TB, Skjoth F, Rasmussen LH. Indirect comparisons of new oral anticoagulant drugs for efficacy and safety when used for stroke prevention in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60: 738–746.

16. Huisman MV, et al. Dabigatran etexilate for stroke prevention in patients with atrial fibrillation: resolving uncertainties in routine practice. *Thromb Haemost* 2012; 107(5), 838–847.

17. van Ryn J, Stangier J, Haertter S, et al. Dabigatran etexilate a novel, reversible, oral direct thrombin inhibitor: interpretation of coagulation assays and reversal of anticoagulant activity. *Thromb Haemost* 2010; 103: 1116–1127.

Článek přijat redakcí: 1. 10. 2012
Článek přijat k publikaci: 29. 10. 2012

doc. MUDr. Petr Heinc, Ph.D.

*Fakultní nemocnice, I. interní klinika
I. P. Pavlova 6, 775 20 Olomouc
petr.heinc@fnol.cz*
