

# Správy z odborných akcií

## 76. výročný kongres American Heart Association, 9.–12. 11. 2003 Orlando, Florida, USA

J. Murín

### SEKCIA PREDSEŇOVÁ FIBRILÁCIA

#### J. Olgin (Indianapolis, USA): Mechanizmy vzniku predsieňovej fibrilácie.

Experimentálne práce a skúsenosti patológov preukázali, že významnú úlohu pri vzniku, udržiavaní a recidíve po úspešnej liečbe má fibróza predsiení. Predstavuje arytmogénny substrát. Viaceré kardiovaskulárne ochorenia (hypertenzia, diabetes, ateroskleróza, ischemická choroba srdca a pod.) prispievajú k vzniku a k progresii fibrózy srdca (včítane predsiení). Vek hrá úlohu a predstavuje vlastne trvanie fibrózy. Zdá sa, že k progresii predsieňovej fibrózy prispieva aj samotná predsieňová fibrilácia. Liečba rizikových faktorov (hypertenzie, diabetu a pod.) a liečba kardiovaskulárnych ochorení teda prispieva k prevencii predsieňovej fibrilácie aj prostredníctvom prevencie vzniku a prevencie progresie predsieňovej fibrózy.

#### I. van Gelder (Gröningen, Holandsko): Čo nám priniesli výsledky klinických štúdií o prístupe k liečbe predsieňovej fibrilácie?

K dispozícii máme hlavne výsledky štyroch štúdií (AFFIRM, RACE, PIAF, STAF). Donedávna bolo cieľom liečby pacienta s predsieňovou fibriláciou upraviť arytmiu so vznikom sínusového rytmu. Predpokladalo sa, že pacient so sínusovým rytmom má menej symptómov ochorenia, nižší výskyt náhlych cievnych príhod mozgových (NCPM), nepotrebuje antikoagulačnú liečbu, má vyššiu kvalitu života a oddaľuje sa u neho vznik/progresia srdcového zlyhania. Zistilo sa však, že u väčšiny týchto pacientov veľmi ťažko dosahujeme obnovu a dlhodobé udržanie

sínusového rytmu. Viaceré štúdie a sledovania preto analyzovali klinické parametre dvoch skupín pacientov - skupiny s kontrolou srdcového rytmu (sínusový rytmus) a skupiny s kontrolou komorovej frekvencie (pacienti majú ďalej predsieňovú fibriláciu, ale kontrolujeme u nich komorovú frekvenciu): (a) štúdia AFFIRM (zahrnula > 4 000 pacientov s predsieňovou fibriláciou a porovnávala klinické parametre skupiny pacientov s kontrolou rytmu [KR] so skupinou pacientov s kontrolou komorovej frekvencie [KF]). Mortalita (primárny cieľ) bola nižšia v podskupine osôb s KF (bolo to pôvodne prekvapivé zistenie, ale s dôležitými dôsledkami pre rutinnú klinickú prax). Kvalita života pacientov (hodnotená 6-minútovým testom chôdze, NYHA klasifikáciou a dotazníkmi o symptómoch) bola rovnaká v oboch skupinách pacientov (s kontrolou srdcovej frekvencie i s kontrolou rytmu). Ďalej sa hodnotila tzv. cost-efektivita: v skupine s kontrolou frekvencie bolo menej kardioverzií, bola nižšia spotreba antiarytmík, bolo menej rehospitalizácií pre symptómy ochorenia. (b) Štúdia RACE (zahrnula 266 pacientov v skupine s kontrolou rytmu a 256 pacientov v skupine s kontrolou frekvencie). Výsledky sledovania: 1) výskyt príhod (kardiovaskulárna mortalita, srdcové zlyhanie, krvácanie) bol 17,2 % (skupina s KF) verus 22,6 % (skupina s KR). 2) Jednotlivé príhody primárneho cieľa boli častejšie v skupine pacientov s KR. 3) Tromboembolické príhody boli v 5,5 % (skupina s KF) verus 7,9 % (skupina s KR); 4) nežiaduce príhody v 0,8 % (skupina s KF) v. 4,5 % (skupina s KR). (c) Štúdia PIAF (Nemecko) sledovala 252 pacientov s predsieňovou fibriláciou po dobu 1 roka (rameno: diltiazem + digoxín v. amiodaron

+ digoxín). Výsledky: 1) Medzi skupinou pacientov s KF a s KR nebol v symptómoch ochorenia rozdiel. 2) Výskyt NCPM: skupina s KF (5,0 %) v. skupina s KR (6,4 %). Záver týchto štyroch štúdií (o štúdií STAF sa pre nedostatok času nereferevalo): menej kardiovaskulárnych príhod a lepšiu kvalitu života vykazuje liečebný prístup ku kontrole komorovej frekvencie než prístup ku kontrole rytmu (sínusového). Zaujímavá bola tiež analýza podskupín pacientov: (a) Platí to pre pacientov s ischemickou chorobou srdca (ICHS), pre pacientov bez srdcového zlyhania a pre starých pacientov (> 65 r.). (b) Osobitnú skupinu tvoria hypertonici. V prípade podskupiny s KR mali 30,8 % príhod (v. podskupina s KF so 17,3 % príhod). U normotonicov rozdiel nebol. Druhou osobitnú skupinu tvoria ženy: podskupina s KR (32 % príhod) v. podskupina s KF (10,5 % príhod). Vo všetkých spomínaných štúdiách však aj v podskupine pacientov s kontrolou rytmu (sínusového) sa darilo len okolo 40 % pacientov trvalo udržať v sínusovom rytme (dôležité poznanie pre rutinnú prax).

Osobitnú zmienku si na tomto mieste vynucuje prístup k orálnej antikoagulačnej liečbe (OAL). V štúdií AFFIRM (už spomínanej) bol výskyt tromboembolických príhod v podskupine s KF 5,5 % (až 70 % týchto pacientov s príhodami malo INR < 2,0, teda v neúčinnom pásme). Na druhej strane výskyt krvácania sa zaznamenal v podskupine pacientov s KF 4,7 % (všetci mali INR > 3,0, teda v nevýhodnej hodnote) a v podskupine s KR u 3,7 % chorých. V inej klinickej štúdií (SPORTIF II: 12-týždňové trvanie, potreba udržať INR 2–3 v dobrých centrách, len 34–57 % pacientov však malo dobrú hodnotu INR) - je

teda OAL v rutinej praxi problematická (neúčinnosťou i komplikáciami, t.j. krvácaním). Na obzore je nová látka „ximelagatran“ (priamy trombínový inhibítor) s dobrým antikoagulačným efektom a bez potreby laboratórnej kontroly INR, nakoľko liečba touto látkou je účinná a bezpečná.

Zaujímavá je informácia z klinickej štúdie LIFE: losartan u hypertonikov s predsieňovou fibriláciou a hypertrofiou ľavej komory (ĽK) znižoval výskyt NCPM. Dobrou antihypertenzívnou liečbou a azda aj súčasťou blokádou renín-angiotenzín-aldosterónového systému (RAAS) je teda možné prispieť k lepšej prognóze hypertonikov s predsieňovou fibriláciou.

### **B. N. Singh (Los Angeles, USA): Kontrola predsieňovej fibrilácie pomocou medikamentov.**

Pripomenul mnohé informácie z predošlej prednášky, a preto sa sústredím len na dodatočné poznatky: (a) Ak sa nastolí sínusový rytmus liečbou, zlepší sa u pacientov ejekčná frakcia ľavej komory. (b) Používame obvykle viaceré antiarytmiká (ich výber závisí od skúseností s tým-ktorým liekom, rôzne pracoviská využívajú rôzne schémy a rôzne antiarytmiká). Amiodaron v sólo terapii prispieje asi v 60 % k nastoleniu sínusového rytmu, ostatné antiarytmiká „len“ v 45 – 50 % prípadov. (c) Verapamil významne prispieva k udržaniu sínusového rytmu po verzii fibrilácie predsiení. Podobné platí i pre kombináciu verapamil + propafenon. (d) ACE inhibítory a sartany prispievajú k verzii fibrilácie na sínusový rytmus a oddávajú vznik predsieňovej fibrilácie. (e) Výsledok štúdie SAFE-T (pacienti s predsieňovou fibriláciou, elektricky defibrilovaní s nastolením sínusového rytmu, tri podskupiny: amiodaronová s 267 pacientmi, sotalolová s 261 pacientmi a placebo s 137 pacientmi): (1) Spontánna verzia predsieňovej fibrilácie na sínusový rytmus nastala v 25 % prípadov (amiodaron aj sotalol) a u 5 % pacientov (placebo). (2) Udržanie sínusového rytmu: najúčinnejší bol amiodaron (len pri ICHS bola

účinnosť amiodaronu a sotalolu podobná, asi sa tu uplatnil betablokátorový vplyv sotalolu). U pacientov s ICHS je preto vhodné pridať k amiodaronu betablokátor a udržať tým dostatočne dlho sínusový rytmus.

### **KARDIOVASKULÁRNE RIZIKO PREDSIEŇOVEJ FIBRILÁCIE**

#### **1. J. Halperin (N. York, NY, USA): Účinnosť a bezpečnosť liečby ximelagatranom (priamy trombínový inhibítor) v porovnaní s warfarínom pri prevencii NCPM a iných embolizačných príhod u pacientov s fibriláciou predsiení.**

Predsieňová fibrilácia je najčastejšou arytmiou v rutinej klinickej praxi. Pri anti-koagulačnej liečbe je výskyt NCPM u pacientov s predsieňovou fibriláciou o 38 % nižší než bez nej. V rutinej klinickej praxi praktických lekárov (výskum v USA) až 65 % pacientov liečbu nemá, v 6 % je INR > 3,0 pacienti (pacienti sú vystavení riziku hemorágie), 15 % pacientov má správnu dávku warfarínu (INR: 2,0 – 3,0) a 13 % pacientov nedostatočnú úroveň antikoagulácie (INR < 2,0). Problémom klinickej praxe je teda skutočnosť, že warfarín sa nedáva často, snáď pre náročnosť monitorovania pacienta (jeho liečby), riziko hemorágie (INR > 3,0) a mnohé liekové interakcie (warfarín je liekom s úzkym účinným pásmom, čo sa týka vzťahu medzi dávkou lieku a jeho účinkom).

Nedávno vyvinuli novú účinnú látku - ximelagatran. Je to priamy inhibítor trombínu, je terapeuticky účinný (vdaka antikoagulačnému vplyvu), bezpečný, má rýchlo nastupujúci a dlhotrvajúci efekt, netreba meniť jeho dávkovanie a nevyžaduje laboratórne kontroly účinnosti liečby. Možno ho bezpečne pridať k aspirínu. Podáva sa per os v dávke 36 mg dvakrát denne.

Autor prezentoval výsledky štúdie SPORTIF V (pacienti s nonvalvulárnou predsieňovou fibriláciou a prídavným rizikovým faktorom vzniku NCPM; ran-

domizovaná, dvojito slepá štúdia porovnávajúca ximelagatran a warfarín, zabezpečená neurológmi; každý pacient bol sledovaný aspoň po dobu 1 roka od zaradenia do štúdie; princíp štúdie bol „intention to treat“; do štúdie zahrnuli pacientov s NCPM ischemického i hemoragického typu; sledovala sa aj bezpečnosť liečby). Pacienti trpeli buď paroxyzmálnou alebo chronickou fibriláciou predsiení, ich priemerný vek bol 65 rokov, v štúdiu bolo viac mužov ako žien. Asi 25 % pacientov už prekonal v minulosti NCPM, asi 40 % bolo vo veku nad 70 r., 40 % trpelo srdcovým zlyhaním, 80 % pacientov boli hypertonici a až 75 % pacientov malo jeden alebo viac rizikových faktorov vzniku NCPM. Vo warfarínovom ramene liečby bola priemerná hodnota INR 2,4 a až 83 % pacientov bolo v INR pásme 1,8 – 3,2, čo v rutinej praxi nikdy nie je. Výsledky: (a) Výskyt príhod (NCPM) bol 1,2 %/rok vo warfarínovom ramene (n = 37) a 1,6 %/rok v ximelagatranovom ramene (n = 56), pričom tento rozdiel nebol signifikantný. (b) Potvrдила sa „non-inferiorita“ ximelagatranu v prevencii NCPM a NCPM spolu s mortalitou. (c) Výskyt prípadov intrakraniálnej hemorágie bol nízky (len 0,06 % v oboch liečebných ramenách, výskyt veľkých krvácaní bol 3,1 % (warfarín) a 2,4 % (ximelagatran), všetky krvácania vykazovali pomer 47 % warfarín a 37 % ximelagatran. (d) Nežiaduce účinky: vzostup ALT nad 3-násobnú hodnotu: 6 % ximelagatran a 0,8 % warfarín. ALT sa i pri pokračujúcej liečbe do pol roka normalizuje. Vzostup bilirubínu (nad dvojnásobok normy) bol zaznamenaný v 0,3 % prípadov (ximelagatran). Záver - ide o veľmi nádejny liek a javí sa aspoň tak účinný ako warfarín. Zdá sa, že i jeho bezpečnosť bude dobrá.

**prof. MUDr. Ján Murín, CSc.**

1. LF UK a I. interná klinika FN, Bratislava