



Skríning fibrilácie predsiení

– zmysluplná cesta k zníženiu rizika cievnej mozgovej príhody?

Prof. MUDr. Robert **Hatala**, CSc., FESC, FACC

Klinika kardiológie a angiológie, Národný ústav srdcových a cievnych chorôb a.s. a Lekárska fakulta Slovenskej zdravotníckej univerzity v Bratislave

Fibrilácia predsiení je najčastejšou arytmiou dospelého veku. Pod latinským názvom „arrhythmia perpetua vera“ alebo expresívnejším „delirium cordis“ ju lekári na základe palpácie periférneho pulzu diagnostikovali už pred 400 rokmi – dávno pred objavením elektrokardiogramu (EKG). Vedeli tiež, že permanentne nepravidelný pulz sa spája s kratším prežívaním.

Kardiovaskulárna epidemiológia až do konca minulého storočia vychádzala z odhadov, že touto arytmiou trpí približne 0,5% dospeléj populácie.^(1,2) Tieto údaje sa opierali predovšetkým o dlhodobé pozorovania populácie sledovanej v tzv. Framinghamskej štúdii, ktorá sa začala v roku 1948 a potomkovia pôvodnej populácie sa sledujú už v tretej generácii dodnes⁽³⁾. Do pôvodnej štúdie bolo zahrnutých viac ako 5 000 obyvateľov malého amerického mesta Framingham neďaleko Bostonu v štáte Massachusetts.

Novšie epidemiologické analýzy priniesli však presvedčivé dôkazy, že pôvodné americké odhady sú minimálne 5-násobne podhodnotené. Analýza národného Švédskeho patientskeho registra za roky 2005-2010 identifikovala 307 476 pacientov s fibriláciou predsiení, čo predstavovalo v populácii staršej ako 20 rokov prevalenciu 2,9%⁽⁴⁾.

Dôvody epidemického nárastu incidence a prevalence fibrilácie predsiení sú komplexné, no v zásade ich môžeme zhrnúť do 3 faktorov vplyvu:

- starnutie populácie,
- nesprávny životný štýl s epidemickým nárastom obezity a artériovej hypertenzie,
- zlepšenie prežívania väčšiny chronických kardiovaskulárnych chorôb.

Fibrilácia predsiení je pri epidemických rozmeroch jej prevalence závažným medicínskym i sociálnym problémom najmä z nasledovných dôvodov:

- môže per se viesť k vzniku srdcového zlyhávania (tzv. arytmiou indukovanej kardiomyopatie) alebo je významným potencujúcim faktorom rozvoja chronického srdcového zlyhávania v kontexte takmer všetkých chorôb srdca;
- spôsobuje závažné tromboembolické komplikácie, predovšetkým náhle cievne mozgového príhody (NCMP). Riziko tromboembolických NCMP je u osôb s fibriláciou predsiení zvýšené 5-násobne a tromboembolické NCMP tvoria 20-30% všetkých prípadov mozgovej porážky. Fibrilácia predsiení je až v 70% asymptoma-

tická, a preto je NCMP nezriedka prvou dramatickou manifestáciou arytmie. Až 30% pacientov s AF ostáva nediodagnostikovaných až do vzniku potenciálne fatálnej komplikácie.

Správa WHO uvádza, že na svete zomiera každých 6 sekúnd 1 človek na následky mozgovej porážky⁽⁵⁾. Podľa britskej epidemiologickej štúdie OXVASC sa NCMP (dominantne ischemickej etiológie) stáva v ostatných rokoch v rozvinutých krajinách najčastejšou závažnou kardiovaskulárnou príhodou. Incidencia NCMP viac ako 2-násobne prevyšuje kombinovaný výskyt infarktu myokardu s eleváciami ST segmentu a prípadov náhlej kardiálnej smrti⁽⁶⁾. Epidemiologické údaje pritom potvrdzujú, že až 1/3 prípadov ischemických NCMP má tromboembolický charakter a je dominantne podmienená fibriláciou predsiení.

Na základe vyššie uvedených skutočností vzniká oprávnená otázka, či aktívne vyhľadávanie – skríning fibrilácie predsiení nepredstavuje efektívnu cestu k zníženiu rizika NCMP. Súčasné odporúčanie Európskej kardiologickej spoločnosti z roku 2016 odporúčajú palpačne vyšetriť pulz osobám starším ako 65 rokov pri každej návšteve lekára. V prípade zistenia nepravidelnosti je potrebné vyšetriť štandardný 12-zvodový EKG a v prípade potvrdenia fibrilácie predsiení kompletné kardiologické vyšetrenie vrátane echokardiografie⁽⁷⁾.

Fibrilácia predsiení ako syndróm spĺňa všetky predpoklady aby jej skríning bol zmysluplný:

- predstavuje závažný zdravotnícky problém,
- má vysokú prevalenciu,
- je často asymptomatická a
- máme k dispozícii nástroje na jej diagnostiku a liečbu na prevenciu tromboembolickej NCMP.

Základom diagnostiky fibrilácie predsiení je elektrokardiografický (EKG) nález arytmie s nepravidelnou, chaotickou činnosťou predsiení, čo vedie aj k nepravidelnými kontrakciám komôr a následne k nepravidelnému pulzu. V ostatných rokoch sme svedkami rýchleho rozvoja technológií schopných pri extrémnej miniaturizácii kontinuálne snímať a registrovať elektrokardiogram človeka počas viacerých dní až niekoľkých rokov. Tieto sledovania priniesli nespochybniteľné dôkazy, že fibrilácia predsiení je skutočnou epidémiou a je pravdepodobné, že aj prevalencia na úrovni 3% dospeléj populácie je významne podhodnotená. Až u 70% pacientov je totiž fibrilácia predsiení asymptomatická, a preto nevyhľadajú lekára. Pri tradičnom diagnostickom postupe sa fibrilácia predsiení diagnostikuje najmä u symptomatických pacientov, u pacientov s koexistujúcim kardiálnym ochorením, ako aj u tých, kde bola náhodným EKG nálezom pri registrácii elektrokardiogramu z iných dôvodov (preventívne, predoperačné vyš. a i.)

AK BY STE LIEČILI SEBA, VOLILI BY STE ÚČINNOSŤ ALEBO BEZPEČNOSŤ?



Zvoľte ELIQUIS pre oboje - účinnosť aj bezpečnosť

Eliquis je jediný inhibítor faktora Xa, ktorý u pacientov s NVAF preukázal oboje:

- Superioritu v redukcii CMP/ SE vs. warfarín¹
- Superioritu v redukcii závažného krvácania vs. warfarín¹

Eliquis[®]
apixaban

SKRÁTENÁ INFORMÁCIA O LIEKU

Eliquis 2,5 mg filmom obalené tablety, Eliquis 5,0 mg filmom obalené tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje 2,5 mg alebo 5 mg apixabanu. **Charakteristika:** Apixaban je silný, perorálny, reverzibilný, priamy a vysoko selektívny inhibítor faktora Xa. **Farmakoterapeutická skupina:** Antitrombotiká, priamy inhibítor faktora Xa, ATC kód: B01AF02. **Indikácie:** Prevencia venóznych tromboembolických príhod (VTE) u dospelých pacientov, ktorí absolvovali elektívny chirurgický výkon na nahradenie bedrového alebo kolenného kĺbu*. Prevencia mozgovej príhody a systémovej embólie u dospelých pacientov s nevalvulárnou fibriláciou predsienej (NVAF) s jedným alebo viacerými rizikovými faktormi, ako napríklad prekonalná cievná mozgová príhoda alebo tranzitný ischemický atak (TIA); vek \geq 75 rokov; hypertenzia, diabetes mellitus; symptomatické srdcové zlyhanie (NYHA trieda \geq II). Liečba hlbokéj venózne trombozy (DVT) a pľúcnej embólie (PE) a prevencia rekurentnej DVT a PE u dospelých. **Dávkovanie:** **Prevencia VTE (VTEp):** 2,5 mg apixabanu dvakrát denne perorálne, dĺžka liečby 32 až 38 dní po náhrade bedrového kĺbu a 10 až 14 dní po náhrade kolenného kĺbu. **Prevencia mozgovej príhody a systémovej embólie u pacientov s NVAF:** odporúčaná dávka apixabanu je 5 mg dvakrát denne perorálne. Zníženie dávky: u pacientov s NVAF a s minimálne dvoma nasledujúcimi charakteristikami: vek \geq 80 rokov, telesná hmotnosť \leq 60 kg alebo sérový kreatinín \geq 1,5 mg/dl (133 mikromol/l) je odporúčaná dávka apixabanu 2,5 mg užívaná perorálne dvakrát denne. Pacienti s klírensom kreatinínu 15-29 ml/min majú dostať dávku apixabanu 2,5 mg dvakrát denne, a liečba sa má používať s opatnosťou. Liečba má pokračovať dlhodobou. U pacientov s klírensom kreatinínu $<$ 15 ml/min alebo u dialyzovaných pacientov sa apixaban neodporúča. **Liečba DVT, liečba PE a prevencia rekurentnej DVT a PE (VTEr):** odporúčaná dávka apixabanu na liečbu akútnej DVT a liečbu PE je 10 mg užívaných perorálne dvakrát denne počas prvých 7 dní, po ktorých nasleduje 5 mg užívaných perorálne dvakrát denne, minimálne 3 mesiace. Odporúčaná dávka apixabanu na prevenciu rekurentnej DVT a PE je 2,5 mg užívaných perorálne dvakrát denne. Ak sa indikuje na prevenciu rekurentnej DVT a PE, dávka 2,5 mg dvakrát denne sa má začať podávať po ukončení 6-mesačnej liečby apixabanom dávkou 5 mg dvakrát denne alebo iným antikoagulantom. Zmena liečby z parenterálnych antikoagulantov na Eliquis (a naopak) sa môže uskutočniť pri ďalšej plánovanej dávke. Zmena liečby antagonistom vitamínu K (VKA) na Eliquis: Pri zmene liečby z antagonistu vitamínu K (VKA) na Eliquis sa má prerušiť liečba warfarínom alebo iná liečba VKA a liečba Eliquisom sa má začať vtedy, keď je medzinárodný normalizovaný index (INR) $<$ 2. Zmena liečby z Eliquisu na liečbu VKA: Pri zmene liečby z Eliquisu na liečbu VKA sa má pokračovať v podávaní Eliquisu minimálne 2 dni po začatí liečby VKA. Po 2 dňoch súčasného podávania Eliquisu s liečbou VKA, sa má vyšetriť INR pred ďalšou plánovanou dávkou Eliquisu. Súčasné podávanie Eliquisu a liečby VKA má pokračovať, pokiaľ sa nedosiahne hodnota INR \geq 2. Kardioverzia (NVAF): Pacienti môžu apixaban užívať aj počas kardioverzie. **Kontraindikácie:** Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok. Klinicky významné aktívne krvácanie. Ochorenie pečene spojené s koagulopatiou a klinicky významným rizikom krvácania. Liečia alebo ochorenie s významným rizikom závažného krvácania ako je súčasná alebo nedávna gastrointestinálna ulcerácia, prítomnosť

maligných novotvarov s vysokým rizikom krvácania, nedávne poranenie mozgu alebo chrbtice, nedávny chirurgický zákrok na mozgu, mieche alebo očiach, nedávna intrakraniálna hemorágia, známe alebo suspektné ezofagálne varixy, artériovenózne malformácie, vaskulárne aneurizmy alebo významné intraspinalné alebo intracerebrálne vaskulárne abnormality. Súbežná liečba s akoukoľvek inou antikoagulačnou látkou, napr. nefrakcionovaným heparínom, s heparínmi s nízkou molekulárnou hmotnosťou, derivátmi heparínu, perorálnymi antikoagulantami (warfarín, rivaroxaban, dabigatran atď.) s výnimkou okolností prechodu liečby na apixaban alebo z apixabanu, alebo keď sa UFH podáva v dávkach potrebných na udržanie permanentného centrálného žilového alebo arteriálneho katétra. **Osobitné upozornenia:** Riziko krvácania: pri podávaní Eliquisu je potrebné pacientov pozorne sledovať pre príznaky krvácania. V prípadoch, kde je zvýšené riziko krvácania sa odporúča opatnosť. Ak sa objaví závažné krvácanie, podávanie Eliquisu sa má prerušiť. Liečba apixabanom nevyžaduje pravidelné monitorovanie expozície. Z dôvodu zvýšeného rizika krvácania je súbežná liečba inými antikoagulantami kontraindikovaná. Súbežné používanie Eliquisu s protidoštičkovými liečivami zvyšuje riziko krvácania. Opatnosť je nutná, ak sú pacienti súbežne liečení nesteroidnými antiflogistikami (NSAIDs), vrátane kyseliny acetylsalicylovej. Hemodialýza nie je účinný prostriedok pri liečbe predávkovania apixabanom. Použitie Eliquisu sa neodporúča u pacientov s protetikými srdcovými chlopnami. **Interakcie:** Použitie Eliquisu sa neodporúča u pacientov, ktorým sa súbežne podáva systémová liečba silnými inhibítormi CYP3A4 a Pgp, ako azolové antimykotiká a inhibitory HIV proteáz. Súbežné používanie apixabanu so silnými induktormi CYP3A4 a P-gp môže viesť k zníženiu plazmatických koncentrácií apixabanu, nevyžaduje sa úprava dávky apixabanu, avšak tieto lieky sa majú podávať s opatnosťou. Antikoagulantia, inhibitory agregácie trombocytov a NSAIDs: z dôvodu zvýšeného rizika krvácania je súbežná liečba inými antikoagulantami kontraindikovaná. Po kombinovanom podaní enoxaparínu (v jednorazovej dávke 40 mg) s apixabanom (v jednorazovej dávke 5 mg) sa pozoroval aditívny účinok na aktivitu antifaktora Xa. Látky spájané s ťažkým krvácaním sa neodporúčajú užívať súbežne s Eliquisom: trombolýtiká, antagonisti receptora GPIIb/IIIa, tienopyridíny (napr. klopidoogrel), dipyrídamol, dextrán a sulfínpyrazón. **Gravidita a laktácia:** Neodporúča sa užívať apixaban počas gravidity. **Nežiaduce účinky:** časté: anémia, epistaxa, kontúzia, hematuria, hematóm, krvácanie do oka, nauzea, rektálne, gingiválne a gastrointestinálne krvácanie. **Uchovávanie:** Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie. Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis. Pred podaním lieku sa zoznámte s úplným znením Súhrnu charakteristických vlastností lieku (SPC). **Dátum aktualizácie skrátenej informácie o lieku:** Január 2016. **Držiteľ rozhodnutia o registrácii:** Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG, Bristol-Myers Squibb House, Uxbridge Business Park, Sanderson Road, Uxbridge, Middlesex UB8 1DH, Veľká Británia. **Miestne zastúpenie držiteľa rozhodnutia o registrácii:** PFIZER Luxembourg SARL, o.z., tel.: +42123355 5500. **Upravené podľa SPC schváleného agentúrou EMA:** 4. december 2017. ^{*týka sa iba Eliquisu 2,5 mg}

Literatúra: 1. Granger CB et al. N Engl J Med 2011; 365: 981–992.

NVAF = nevalvulárna atriálna fibrilácia



PFIZER Luxembourg SARL, Pribinova 25, 811 09 Bratislava
tel.: 02/33 55 55 00, fax: 02/33 55 54 99, www.pfizer.sk

Analýza súboru 1000 náhodne vybraných pacientov s incidentnou fibriláciou predsiení sledovaných pod dobu 6 rokov potvrdila, že pacienti s atypickou (t. j. inou ako palpitácie) symptomatológiou a asymptomatickí pacienti majú signifikantne horšie prežívanie s 3-násobným rizikom celkovej mortality a 3-násobným rizikom vzniku NCMP⁽⁸⁾.

Nie je preto prekvapujúce, že otázky skríningu fibrilácie predsiení sa venuje v ostatných rokoch v kardiológii veľká pozornosť. Tento trend vyplýva okrem iného aj z dostupnosti nových technológií schopných registrovať elektrokardiogram počas dlhých časových úsekov.

Na tohtoročnom prestížnom kongrese American College of Cardiology prezentovaná štúdia Apple Heart Study spôsobila najmä vo svetových nemedicínskych médiách značný (hoci striktné vedecky skôr neadekvátny) rozruch. Projekt vznikol v rámci spolupráce medzi koncernom Apple a Lekárskou fakultou Stanfordskej univerzity v Kalifornii⁽⁹⁾.

Pomocou inteligentných hodínok s použitím vstavaného pletyzmografického senzora sledovala pravidelnosť pulzu u 419 227 osôb s priemerným vekom 41 ± 13 rokov. Fibrilácia predsiení sa v konečnom dôsledku elektrokardiograficky potvrdila len u 0,04% sledovanej populácie, pričom ale 80% osôb, ktorí mali zistený nepravidelný pulz sa zo sledovania stratilo. Tieto výsledky ukazujú, že skríning relatívne mladej a zdravej populácie nie je medicínsky ani nákladovo efektívny. Vek je totiž najväčší rizikový faktor vzniku fibrilácie predsiení. Táto závislosť je kvantifikovaná v tabuľke (podľa 7):

VEK	RELATÍVNE RIZIKO VZNIKU FIBRILÁCIE PREDSIENÍ V JEDNOTLIVÝCH VEKOVÝCH KATEGÓRIÁCH	
50-59	1.00	(referencia)
60-69	4.98	(95% CI: 3.49-7.10)
70-79	7.35	(95% CI: 5.28-10.2)
80-89	9.33	(95% CI: 6.68-13.0)

Zásadne odlišná populácia sa podrobila EKG skríningu fibrilácie predsiení v švédskej štúdii STROKESTOP (voľne preložené „Stop porážke“)⁽¹⁰⁾. Cieľom štúdie bolo zistiť, či systematické vyhľadávanie neliečenej fibrilácie predsiení a následná iniciácia OAK zníži nákladovo efektívnym spôsobom riziko NCMP počas 5-ročného sledovania. Program STROKESTOP bol realizovaný v 2 švédskych okresoch spolu s 2,3 miliónom obyvateľov. Do štúdie bolo pozvaných všetkých 28 768 obyvateľov vo veku 75-76 rokov. Polovica bola randomizovaná do skrínovacieho ramena t. j. iníciaľne vyšetrenie s následným systematickým EKG monitorovaním, druhá polovica populácie bola štandardne sledovaná. Z viac ako 13 tisíc pacientov randomizovaných do skrínovacieho ramena sa nakoniec skríningu zúčastnilo 53%. Skríning pozostával zo vstupného EKG a následne intermitentného EKG záznamu v trvaní niekoľko desiatok minút denne po dobu 2 týždňov. Celková prevalencia fibrilácie predsiení bol 12%, fibrilácia

predsiení bez potrebnej tromboprofylaxie sa zistila u 5% osôb. Posolstvo štúdie STROKESTOP a jej viacerých subanalýz je preto jednoznačné: skríning fibrilácie predsiení v rizikovej populácii seniorov identifikuje významné percento populácie s neliečenou fibriláciou predsiení a je klinicky i ekonomicky veľmi efektívny. Exaktné údaje o epidemiológii fibrilácie predsiení na Slovensku nie sú dostupné. Z niektorých prierezoých štúdií realizovaných v ostatných rokoch z iniciatívy odborných spoločností (Slovenská kardiologická spoločnosť a Slovenská asociácia srdcových arytmií) však vyplýva, že prevalencia nediagnostikovanej fibrilácie predsiení je v rizikovej populácii vo veku >60 rokov pomerne vysoká. V súčasnosti sa preto v rámci programu pod gesciou Ministerstva zdravotníctva SR pripravuje preventívny projekt širokého EKG skríningu populácie seniorov s vysokým rizikovým profilom pre tromboembolickú NCMP. Tento sa v zmysle aktuálnych odporúčaní Európskej kardiologickej spoločnosti⁽⁷⁾ stanovuje na základe tzv. CHA2DS2-VASc skóre. Ide o skratku vytvorenú z anglických názvov jednotlivých rizikových kritérií, pričom každému kritériu je pridelený 1 bod a veku >75 rokov a prekonanej NCMP sú pridelené 2 body:

- C = Kongestívne srdcové zlyhávanie (Congestive heart failure)
- H = Hypertenzia (Hypertension)
- A = Vek >75 rokov (2 body) (Age)
- D = Diabetes mellitus
- S = Prekonaná NCMP/TIA (Stroke)
- V = Aterosklerotické artériové ochorenie (Vascular arterial disease)
- A = Vek 65-75 rokov (Age)
- S = Ženské pohlavie (Sex)

Muži s hodnotou skóre ≥2 body a ženy s ≥3 body sú v prípade, že majú akúkoľvek formu fibrilácie predsiení (paroxysmálnu, perzistujúcu, premanentnú), indikovanú na trvalú antikoagulačnú liečbu. Účinná antikoagulačná tromboprofylaxia znižuje riziko NCMP až o 70%. Kyselina acetylsalicylová sa v súčasnosti už nepovažuje za lege artis tromboprofylaxiu pri fibrilácii predsiení. Predpokladáme, že do štúdie budú zaradovaní seniori vo veku ≥ 65 rokov s hodnotou rizikového skóre ≥3 body. Primárnym cieľovým kritériom bude výskyt NCMP a závažného krvácania s potrebou hospitalizácie. Projekt počítá nielen s participáciou vybraných všeobecných lekárov, internistov a kardiológov, ale aj s aktívnou úlohou Regionálnych úradov verejného zdravotníctva. Bude využívať moderné, užívateľsky prívetivé možnosti dlhodobého EKG monitorovania. Tento pilotný projekt má potenciál byť zdrojom dôležitých klinických poznatkov nielen lokálneho, ale aj medzinárodného významu. V neposlednom rade je cieľom projektu prispieť k riešeniu problému pretrvávajúcej vysokej odvrátiteľnej úmrtnosti slovenskej populácie. Tromboembolické komplikácie nediagnostikovanej a neliečenej fibrilácie predsiení sú jedným z jej dôležitých príčin.

Použitá literatúra

1. Benjamin EJ et al. Circulation. 1998;98:946-52.
2. Lloyd-Jones DM et al. Circulation. 2004;110:1042-1046.
3. Schnabel RB et al. Lancet 2015;386:154-162.
4. Friberg L a Bergfeldt., J Intern Med 274, 2013: 461-468
5. WHO: The atlas of heart disease and stroke. Geneva, 2004).
6. Rothwell PM et al. Lancet 2005;366:1773-1783).
7. Kirchhof P et al. Eur Heart J 2016;37:2893-2962.
8. Siontis KC et al. Heart Rhythm. 2016;13:1418-1424.
9. Turakhia M et al. Am Heart J. 2019;207:66-75.
10. Svernlund E et al., Circulation. 2015;131: 2176-84).