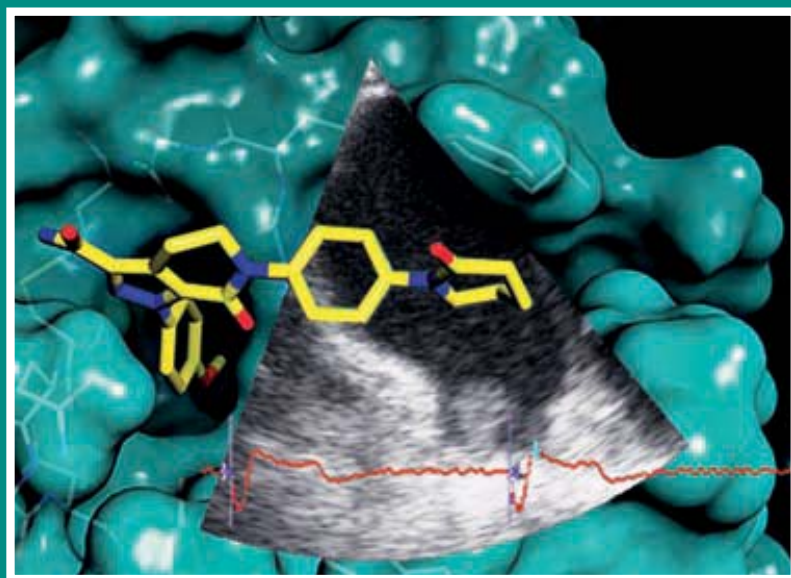


# Fibrilace síní

## *novinky v léčbě 2013*

Miloš Táborský  
a kol.



# Fibrilace síní

*novinky v léčbě 2013*

Miloš Táborský  
a kol.

# Obsah

|  |     |
|--|-----|
| Úvod.....  | 9   |
| 1 Fibrilace síní – jedna z kardiovaskulárních epidemií 21. století.....  | 11  |
| 2 Genetika fibrilace síní.....   | 21  |
| 3 Echokardiografie u pacientů s fibrilací síní.....  | 29  |
| 4 Novinky v léčbě fibrilace síní pohledem guidelines aktualizovaných v roce 2012.....                                      | 46  |
| 5 Nová antikoagulancia – přelom v prevenci tromboembolických komplikací fibrilace síní....                                 | 58  |
| 6 Farmakologický profil dabigatranu.....   | 66  |
| 7 Farmakologický profil rivaroxabanu.....  | 79  |
| 8 Farmakologický profil apixabanu.....   | 88  |
| 9 Farmakologický profil edoxabanu.....   | 104 |
| 10 Porovnání nových perorálních antikoagulancií<br>z pohledu farmakologických vlastností a výsledků klinických studií..... | 111 |
| 11 Monitorace antikoagulační léčby zaměřená na nová perorální antikoagulancia.....   | 124 |
| 12 Uzávěr ouška levé síně – prevence cévní mozkové příhody u nemocných s fibrilací síní.....                               | 137 |
| 13 Prevence tromboembolických komplikací pohledem neurologa.....   | 151 |
| 14 Antiarytmická léčba fibrilace síní.....   | 162 |
| 15 Katetrizační ablace fibrilace síní.....   | 176 |
| 16 Chirurgická ablace fibrilace síní.....  | 185 |
| 17 Příprava pacientů s antikoagulační terapií k chirurgickým a intervenčním výkonům.....                                   | 194 |
| 18 Farmakoekonomika nových antikoagulancií.....  | 205 |

## Miloš Táborský a kolektiv Fibrilace síní – novinky v léčbě 2013

### Vyloučení odpovědnosti

Autoři, recenzenti i vydavatel věnovali maximální možnou péči správnosti informací uvedených v této knize – všechny byly kontrolovány a uváděny do souladu s aktuálním stavem znalostí v době přípravy díla. Přesto však nelze s naprostou jistotou zaručit absolutní bezchybnost. Z těchto důvodů se vylučují jakékoliv nároky na úhradu přímých či nepřímých škod.

Tato kniha ani žádná její část nesmí být kopírována, rozmnožována ani jinak šířena bez písemného souhlasu vydavatele.

### Autoři:

- doc. MUDr. Miloš Táborský, CSc., FESC, MBA
- MUDr. Petr Budera • prof. MUDr. Jan Bultas, CSc.
- MUDr. Robert Čihák, CSc. • MUDr. Tomáš Doležal, Ph.D.
- doc. MUDr. Luděk Haman, Ph.D. • doc. MUDr. Petr Heinc, Ph.D.
- prof. MUDr. Jaromír Hradec, CSc., FESC • doc. MUDr. Debora Karetová, CSc.
- MUDr. František Kováčík • prof. MUDr. Jan Kvasnička, DrSc.
- MUDr. Marie Lazárová • MUDr. Albert Louis • doc. MUDr. Dan Marek, Ph.D.
- prof. MUDr. Petr Neužil, CSc. FESC • MUDr. Jana Petřková, Ph.D.
- MUDr. Jan Přeček • MUDr. Tomáš Skála, Ph.D.
- prof. MUDr. Zbyněk Straka, CSc. • MUDr. Aleš Tomek
- doc. MUDr. Karel Urbánek, Ph.D. • MUDr. Barbora Urbanová
- MUDr. Jan Václavík, Ph.D. • MUDr. Vladimíra Zdráhalová

### Recenzenti:

- prof. MUDr. Michael Aschermann, DrSc., FESC, FACC
- prof. MUDr. Jiří Vítovec, CSc., FESC

© Miloš Táborský, Petr Budera, Jan Bultas, Robert Čihák, Tomáš Doležal, Luděk Haman, Petr Heinc, Jaromír Hradec, Debora Karetová, František Kováčík, Jan Kvasnička, Marie Lazárová, Albert Louis, Dan Marek, Petr Neužil, Jana Petřková, Jan Přeček, Tomáš Skála, Zbyněk Straka, Aleš Tomek, Karel Urbánek, Barbora Urbanová, Jan Václavík, Vladimíra Zdráhalová, 2013

© Axonite CZ, s.r.o., 2013

Šéfredaktor a koordinátor projektu: Mgr. Jiří Široký

Grafická úprava: GES

Jazyková redakce: Jana Bláhová

Tisk: Tigris spol. s r. o.

Vydalo nakladatelství Axonite CZ ([www.axonite.cz](http://www.axonite.cz)) jako svou čtvrtou knihu

První vydání, Praha 2013

Vyšlo v edici Asclepius

ISBN 978-80-904899-3-6

# Úvod



## *Vážené kolegyně, vážení kolegové,*

dovolili jsme si pro vás připravit odbornou knihu s osmnácti kapitolami, která reflektuje aktuální vývoj v oblasti léčby fibrilace síní. Management pacientů s fibrilací síní je jedním z nejdynamičtější se vyvíjejících segmentů v současné kardiologii. Je to patrné na vývoji a rychlé aktualizaci guidelines Evropské kardiologické společnosti, jež jsou nyní akceptována v plném rozsahu i v České republice.

Po určité skepsi antiarytmické léčby, zejména v oblasti nově zaváděných molekul, a publikaci dlouhodobých výsledků katetrizační ablace fibrilace síní, je nejaktuálnějším tématem prevence tromboembolických komplikací fibrilace síní. Výsledky klinických studií s novými perorálními antikoagulancii a jejich zavedení do každodenní klinické praxe je revolučním zlomem v prevenci nejzávažnějších komplikací této arytmie. Koncem roku 2012 prezentovaná první metaanalýza studií se čtyřmi novými antikoagulancii (dabigatranem, rivaroxabanem, apixabanem a edoxabanem) jasně prokázala vyšší klinický benefit v prevenci cévních mozkových příhod a periferních embolizací, snížení celkové a kardiovaskulární mortality (viz tab. 0.1 na následující straně) a nepotvrdila vyšší výskyt akutního infarktu myokardu ve srovnání s antagonisty vitamínu K.

Přinášíme i pohled na možnou alternativu prevence tromboembolických komplikací tam, kde je antikoagulační léčba kontraindikována, katetrizační uzávěr ouška levé síně. Neopomíjíme ani aktuální otázky katetrizační a chirurgické ablace fibrilace síní. Praktické aspekty každodenní klinické reality přináší kapitola o přípravě pacientů na antikoagulační léčbě k chirurgickým a katetrizačním výkonům.

Pevně věřím, že vás publikace zaujme nejen v této klasické tištěné podobě, ale i v připravované elektronické verzi.

Váš  
Miloš Táborský  
Olomouc, březen 2013

**Tab. 0.1 – Výsledky první metaanalýzy studií se čtyřmi novými perorálními antikoagulancii.**

| <b>A – Celková mortalita</b> |             |               |             |               |                |                                       |
|------------------------------|-------------|---------------|-------------|---------------|----------------|---------------------------------------|
| Studie                       | NPA         |               | VKA         |               | Váha           | Poměr rizik (RR) M-H, Fixní, (95% CI) |
|                              | Případy     | Celkem        | Případy     | Celkem        |                |                                       |
| NCT01136408 (D)              | 0           | 104           | 0           | 62            |                | není odhadnutelný                     |
| PETRO                        | 0           | 166           | 0           | 70            |                | není odhadnutelný                     |
| RE-LY                        | 884         | 12 091        | 487         | 6022          | 41,1 %         | 0,90 (0,81–1,01)                      |
| WEITZ                        | 11          | 713           | 3           | 250           | 0,3 %          | 1,29 (0,36–4,57)                      |
| CHUNG                        | 1           | 159           | 1           | 75            | 0,1 %          | 0,47 (0,03–7,44)                      |
| YAMASHITA                    | 1           | 2260          | 1           | 125           | 0,1 %          | 0,48 (0,03–7,62)                      |
| ARISTOTLE-J                  | 0           | 148           | 0           | 74            |                | není odhadnutelný                     |
| ARISTOTLE                    | 603         | 9120          | 669         | 9081          | 42,4 %         | 0,90 (0,81–1,00)                      |
| NCT00973245 (R1)             | 0           | 75            | 0           | 227           |                | není odhadnutelný                     |
| NCT00973323 (R2)             | 0           | 50            | 0           | 26            |                | není odhadnutelný                     |
| J-ROCKET-AF                  | 7           | 637           | 5           | 637           | 0,3 %          | 1,4 (0,45–4,39)                       |
| ROCKET-AF                    | 208         | 7061          | 250         | 7082          | 15,8 %         | 0,83 (0,70–1,00)                      |
| <b>Celkem (95% CI)</b>       |             | <b>30 584</b> |             | <b>23 531</b> | <b>100,0 %</b> | <b>0,89 (0,83–0,96)</b>               |
| <b>Případy celkem</b>        | <b>1715</b> |               | <b>1416</b> |               |                |                                       |

Heterogenita:  $Cho^2 = 1,91$ ,  $df = 6$  ( $p = 0,93$ );  $I^2 = 0\%$   
 Celkový efekt:  $Z = 3,24$  ( $p = 0,001$ )

0,01 0,1 1 10 100  
 Vyhodnější NPA Vyhodnější VKA

| <b>B – Kardiovaskulární mortalita</b> |             |               |            |               |                |                                       |
|---------------------------------------|-------------|---------------|------------|---------------|----------------|---------------------------------------|
| Studie                                | NPA         |               | VKA        |               | Váha           | Poměr rizik (RR) M-H, Fixní, (95% CI) |
|                                       | Případy     | Celkem        | Případy    | Celkem        |                |                                       |
| NCT01136408 (D)                       | 0           | 104           | 0          | 62            |                | není odhadnutelný                     |
| PETRO                                 | 0           | 166           | 0          | 70            |                | není odhadnutelný                     |
| RE-LY                                 | 563         | 12 091        | 317        | 6022          | 43,8 %         | 0,88 (0,77–1,01)                      |
| WEITZ                                 | 6           | 713           | 2          | 250           | 0,3 %          | 1,05 (0,21–5,18)                      |
| CHUNG                                 | 1           | 159           | 0          | 75            | 0,1 %          | 1,43 (0,06–34,57)                     |
| YAMASHITA                             | 0           | 260           | 0          | 125           |                | není odhadnutelný                     |
| ARISTOTLE-J                           | 0           | 148           | 0          | 74            |                | není odhadnutelný                     |
| ARISTOTLE                             | 308         | 9120          | 344        | 9081          | 35,7 %         | 0,89 (0,77–1,04)                      |
| NCT00973245 (R1)                      | 0           | 75            | 0          | 227           |                | není odhadnutelný                     |
| NCT00973323 (R2)                      | 0           | 50            | 0          | 26            |                | není odhadnutelný                     |
| J-ROCKET-AF                           | 6           | 637           | 2          | 637           | 0,2 %          | 3,00 (0,61–14,81)                     |
| ROCKET-AF                             | 170         | 7061          | 193        | 7082          | 19,9 %         | 0,88 (0,72–1,08)                      |
| <b>Celkem (95% CI)</b>                |             | <b>30 584</b> |            | <b>23 531</b> | <b>100,0 %</b> | <b>0,89 (0,82–0,98)</b>               |
| <b>Případy celkem</b>                 | <b>1054</b> |               | <b>858</b> |               |                |                                       |

Heterogenita:  $Cho^2 = 2,36$ ,  $df = 5$  ( $p = 0,80$ );  $I^2 = 0\%$   
 Celkový efekt:  $Z = 2,50$  ( $p = 0,01$ )

*Adaptováno podle: Dentali F. Circulation 2012;DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.115410.*

0,01 0,1 1 10 100  
 Vyhodnější NPA Vyhodnější VKA

NPA – nová perorální antikoagulancia, VKA – antagonisté vitamínu K

# 1 Fibrilace síní – jedna z kardiovaskulárních epidemií 21. století

Jan Přeček

## 1.1 Úvod

Fibrilace síní (FS) je nejčastější klinicky relevantní poruchou srdečního rytmu, která se vyznačuje stále vzrůstající prevalencí a incidencí. Vzrůstající význam fibrilace síní má důsledek ve stárnutí populace a také v lepším přežívání jiných kardiovaskulárních onemocnění, např. akutních koronárních syndromů. Podle výsledků Framinghamské studie je pro jedince staršího 40 let celoživotní riziko rozvoje FS asi 25%.<sup>1</sup>

Přítomnost fibrilace síní nezávisle zvyšuje morbiditu i mortalitu pacientů, především v důsledku tromboembolických komplikací, srdečního selhání, dále ovlivňuje kvalitu života pacientů a je logicky spojená také s růstem nákladů na poskytování zdravotní péče. Fibrilace síní je zodpovědná za 1/3 všech hospitalizací pro poruchy srdečního rytmu.

## 1.2 Klasifikace fibrilace síní

Fibrilaci síní lze klasifikovat z řady hledisek. Klinické doporučené postupy Evropské kardiologické společnosti z roku 2010<sup>2</sup> a v souladu s nimi také doporučené postupy České kardiologické společnosti z roku 2011<sup>3</sup> doporučují následující klasifikaci fibrilace síní, která je založena především na délce trvání FS:

- **Prvně diagnostikovaná FS** – první záchyt FS nezávisle na délce trvání arytmie a přítomnosti symptomů
- **Paroxysmální FS** – epizody FS končící spontánně, obvykle během 48 hodin, nejvíce však trvající 7 dní
- **Perzistující FS** – arytmie trvající déle než 7 dní nebo vyžadující k ukončení kardioverzi (elektrickou či farmakologickou)
- **Dlouhodobě perzistující FS** – trvání je více než 1 rok, ale stále se snažíme o restituci sinusového rytmu (SR)
- **Permanentní FS** – fibrilace síní je akceptována lékařem i pacientem jako trvalý rytmus, kontrolována je pouze frekvence a nejsou činěny pokusy o verzi na SR

Uvedená doporučení vyžadují trvání epizod fibrilace síní alespoň v délce 30 sekund, klinický význam však mají většinou až delší epizody.

Fibrilace síní obvykle začíná jako paroxysmální a postupem času progreduje do perzistující či permanentní formy, a to u více než 50 % pacientů během 10 let navzdory antiarytmické terapii.<sup>4</sup> Za nezávislé prediktory progresu paroxysmální FS do setrvalejších forem je považováno srdeční selhání, věk nad 75 let, anamnéza CMP či TIA, chronická

obstrukční plicní nemoc a hypertenze (HATCH skóre). U pacientů s progresí FS je pozorováno také více nežádoucích kardiovaskulárních příhod a vyšší četnost hospitalizací<sup>5</sup>. Specifickým typem je tzv. **izolovaná („lone“) fibrilace síní**, tedy FS bez přítomnosti strukturálního onemocnění srdce. Primárně byl tento pojem používán pro pacienty mladší 60 let s nejnižším rizikem tromboembolických komplikací. Pacienti s izolovanou FS tvoří ovšem velmi heterogenní skupinu a FS u nich nelze *a priori* považovat za benigní arytmiu. Izolovaná fibrilace síní tvoří asi 25–45 % případů paroxysmální FS a zhruba 15–30 % případů permanentní FS.<sup>6,7</sup> Izolovaná FS postihuje častěji mladší jedince mužského pohlaví než FS u preexistujícího srdečního onemocnění. Izolovaná FS je také obvykle více symptomatická a lze identifikovat též spouštěče jednotlivých paroxysmů FS – např. spánek, fyzická zátěž, příjem alkoholu a potravy. U izolované FS lze rovněž často pozorovat familiární výskyt, a tedy i silnější genetickou predispozici, než je tomu u ostatních typů FS.<sup>6</sup> V literatuře se lze dále setkat s pojmem **nevalvulární fibrilace síní**, která označuje fibrilaci síní bez přítomnosti významné chlopní vady nebo náhrady chlopně.

Dalším typem je **sekundární fibrilace síní**, tedy arytmie vzniklá pouze v souvislosti s přítomností určitých podmínek, jako je infarkt myokardu, po kardiochirurgických operacích, perikarditida nebo myokarditida, plicní embolie, thyreopatie, pneumonie a některá další onemocnění.<sup>3</sup>

**Subklinická (asymptomatická) fibrilace síní** se může projevit až některou ze souvisejících komplikací (CMP, srdeční selhání v důsledku tachykardií indukované kardiomyopatie). Zcela bezpříznakově mohou probíhat všechny formy fibrilace síní. I u jinak symptomatických pacientů jsou časté i současné asymptomatické paroxysmy.

## 1.3 Epidemiologie

### 1.3.1 Prevalence

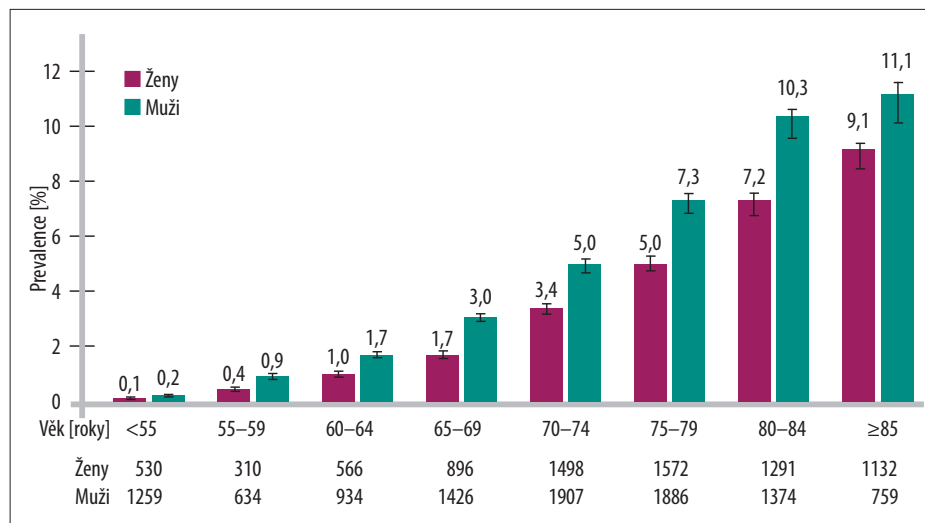
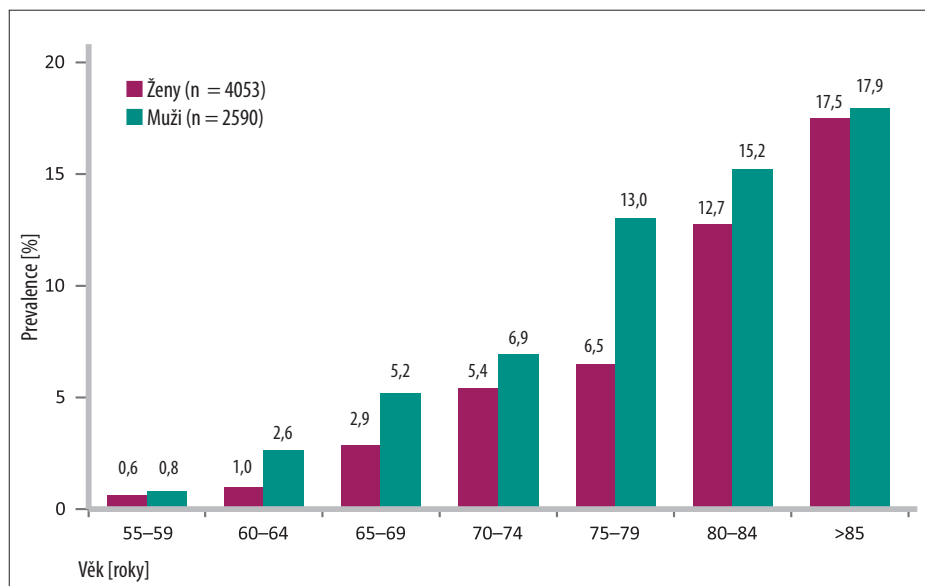
Údaje o prevalenci fibrilace síní se liší podle studované populace a také podle metod použitých k registraci arytmií. V minulosti publikovaných klinických studiích byl nejčastěji využíván jednorázový EKG záznam během jednotlivých ambulantních návštěv, mnohem vyšší záchyt paroxysmů FS lze ovšem získat použitím různých typů kontinuálního monitorování srdečního rytmu nebo pomocí implantabilních přístrojů.

Fibrilace síní je neobvyklá u dětí, pokud je přítomna, je obvykle spojena se závažným strukturálním onemocněním srdce nebo se vyskytuje u dětí po kardiochirurgických operacích. Studie ATRIA realizovaná na populaci téměř 1,9 milionů osob ve Spojených státech amerických zaznamenala celkovou prevalenci FS na úrovni 1 %, z čehož 70 % jedinců s FS bylo starších 65 let a 45 % bylo ve věku 75 let a více. Prevalence se pohybovala od 0,1 % u mužů mladších 55 let až po 11,1 % u žen v nejvyšší věkové kategorii (≥85 let). Prevalence byla v každé věkové kategorii vyšší u mužů než u žen (1,1 % vs. 0,8 %) (obr. 1.1). U jedinců starších 50 let byl také pozorován vyšší výskyt FS u bílé rasy oproti Afroameričanům (2,2 % vs. 1,5 %).<sup>9</sup>

V evropském prostředí byla provedena populační prospektivní kohortová studie na 6808 jedincích ve věku 55 let a více (Rotterdam study).<sup>10</sup> Prevalence fibrilace síní byla v této studii 5,5 % v rozpětí 0,7 % ve věkové skupině 55–59 let až po 17,8 % ve skupině ≥ 85 let (obr. 1.2). Opět byla zaznamenána vyšší prevalence u mužů než u žen (6,0 % vs. 5,1 %).

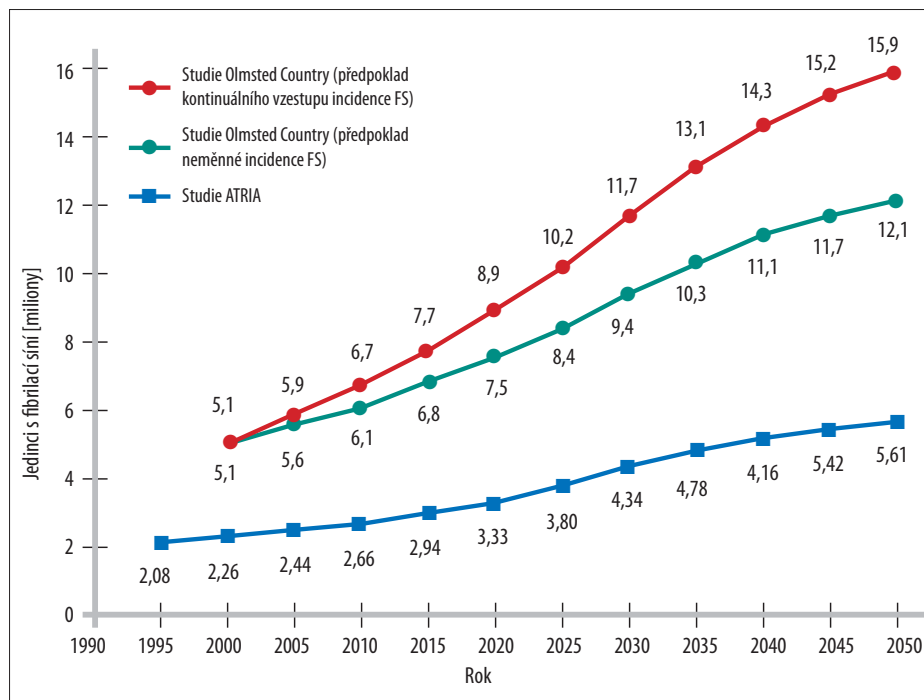
V souvislosti se stárnutím populace i vyšší prevalencí některých onemocnění, která jsou považována za rizikové faktory fibrilace síní, lze v příštích dekádách očekávat zdvojnásobení počtu pacientů s FS. Obrázek 1.3 ukazuje odhad počtu pacientů s fibrilací síní ve Spojených státech v roce 2050. Data vycházejí ze studie ATRIA<sup>9</sup> a Olmsted County<sup>8</sup>.



**Obr. 1.1 – Prevalence fibrilace síní v jednotlivých věkových skupinách podle studie ATRIA.<sup>9</sup>****Obr. 1.2 – Prevalence fibrilace síní v jednotlivých věkových skupinách v evropském prostředí podle Rotterdam study.<sup>10</sup>**

### Subklinická fibrilace síní

Jak již bylo uvedeno, prevalence fibrilace síní závisí na způsobu a délce monitorace a také senzitivitě a specifitě techniky použité k detekci FS. Studie ASSERT monitorovala

Obr. 1.3 – Odhad výskytu fibrilace síní v roce 2050 v USA.<sup>14</sup>

2580 pacientů ve věku  $\geq 65$  let s hypertenzí, bez anamnézy fibrilace síní za použití recentně implantovaného dvoudutinového kardiostimulátoru nebo ICD<sup>11</sup>. Během tříměsíčního sledování byla u 261 (10,1 %) jedinců dokumentována subklinická fibrilace síní (definovaná jako asymptomatická epizoda síňové frekvence  $> 190/\text{min}$  po dobu alespoň 6 minut). Během tohoto období byl medián počtu subklinických epizod FS 2 a medián detekce první epizody 35 dní. Během tohoto tříměsíčního období došlo k rozvoji klinicky vnímané fibrilace síní pouze u 7 (0,28 %) pacientů. Během následného 2,5letého sledování se u 35 % jedinců vyvinula subklinická fibrilace síní. K rozvoji klinicky vnímané FS došlo pouze u 16 % jedinců s dokumentovanou subklinickou FS. Riziko vzniku ischemické CMP nebo systémové embolizace bylo u pacientů se subklinickou FS signifikantně zvýšeno (hazard ratio 2,49; 95% CI: 1,28–4,85;  $p = 0,007$ ). Tato studie tedy poukázala na významný počet asymptomatických paroxysmů FS i jejich spojení s tromboembolickými příhodami.

### 1.3.2 Incidence

Incidence FS, stejně jako její prevalence, narůstá s věkem a přítomností dalších kardiovaskulárních onemocnění. V již zmíněné evropské populační studii (Rotterdam study) byla celková incidence fibrilace síní 9,9 případu/1000 obyvatel/rok. Opět byla zaznamenána stoupající incidence v jednotlivých věkových kategoriích, s výjimkou skupiny osob  $\geq 85$  let, a také vyšší incidence u mužů než u žen napříč celým věkovým spektrem (tab. 1.1).<sup>10</sup> Tato data byla v souladu s jinými studiemi jak z evropského, tak severoamerického prostředí.

**Tab. 1.1 – Incidence FS podle Rotterdam study [počet případů/1000 osob/rok].<sup>10</sup>**

| Věková skupina | Celkově    | Muži        | Ženy       |
|----------------|------------|-------------|------------|
| 55–59          | 1,1        | 2,6         | –          |
| 60–64          | 3,3        | 4,9         | 2,1        |
| 65–69          | 5,5        | 6,6         | 4,7        |
| 70–74          | 11,5       | 12,4        | 10,1       |
| 75–79          | 14,7       | 19,9        | 11,5       |
| 80–84          | 20,7       | 25,5        | 18,2       |
| ≥85            | 18,2       | 25,4        | 16,2       |
| <b>Celkově</b> | <b>9,9</b> | <b>11,5</b> | <b>8,9</b> |

1999, se fibrilace síní rozvinula u 10,7 % jedinců, celoživotní riziko rozvoje FS pro osoby ve věku 40–95 let bylo 26 % pro muže a 23 % pro ženy.<sup>1</sup>

## 1.4 Rizikové faktory

Za klasické rizikové faktory zvyšující riziko vzniku fibrilace síní je považován věk, pohlaví a přítomnost kardiovaskulárního onemocnění. Dále lze identifikovat některé „nové“ rizikové faktory, mezi které lze zařadit např. obezitu, obstrukční spánkovou apnoe, sportovní aktivity, příjem alkoholu a některé další.

**Věk.** Rostoucí věk je ze všech rizikových faktorů spojen nejsilněji s rostoucím výskytem fibrilace síní. Přibývajícím věkem je spojen s některými strukturálními změnami myokardu, které pomáhají udržet elektricko-anatomický substrát potřebný pro vznik a udržení FS. Stárnutí je spojeno např. se zvýšenou izolací kardiomyocytů v důsledku snížené exprese connexinů a zvýšené tvorby fibrózních sept mezi vlákny svaloviny srdečních síní.<sup>13</sup> Na druhou stranu, některé strukturální důsledky stárnutí myokardu jsou totožné se strukturálními změnami v důsledku probíhající FS. Strukturální změny při FS tedy mohou být formou „fibrilací síní indukovaného“ stárnutí myokardu síní.<sup>14</sup>

Na vyšší incidenci FS ve stáří má také podíl rostoucí výskyt dalších rizikových faktorů spojených s výskytem fibrilace síní (hypertenze, ICHS, chlopní vady, diabetes apod.).

**Pohlaví.** Fibrilace síní se vyskytuje 1,5× častěji u mužů než u žen, nicméně vzhledem k delšímu přežívání žen je nakonec absolutní prevalence této arytmie vyšší u žen, protože absolutní počet žen nad 75 let je téměř dvojnásobný. U žen vzniká FS průměrně ve vyšším věku než u mužů.<sup>15</sup>

**Arteriální hypertenze.** Jedná se o nejčastější kardiovaskulární onemocnění spojené s FS. Ve Framinghamské studii byla přítomna u 14 % jedinců s FS a identifikována jako nejsilnější rizikový faktor pro vznik FS.<sup>1</sup> Podle jednotlivých průzkumů je její přítomnost uváděna až u 2/3 všech pacientů s fibrilací síní. Neadekvátní kontrola krevního tlaku je spojena nejen s incidencí FS, ale také se samotnými komplikacemi FS (CMP, systémová embolizace).

**Ischemická choroba srdeční.** Výskyt ischemické choroby srdeční je pozorován až u 20 % pacientů s FS. Fibrilace síní je poměrně málo četná u pacientů se stabilní anginou pectoris a zachovalou systolickou funkcí levé komory srdeční, naproti tomu výskyt FS roste, pokud je ICHS komplikována rozvojem srdečního selhání nebo akutních koronárních syndromů. FS nastává přechodně u 6–10 % s infarktem myokardu, pravděpodobně

V kanadské studii sledující po dobu 44 let 3983 branců leteckých sil byla fibrilace síní zaznamenána u 7,5 % jedinců, incidence narůstala s věkem od 0,5 případu na 1000 obyvatel za rok u jedinců mladších 50 let, až po 9,7 případu na 1000 obyvatel za rok u osob starších 70 let. Jako nezávislé ukazatele zvyšující výskyt fibrilace síní v této studii byly identifikovány: infarkt myokardu (RR: 3,62), angina pectoris (RR: 2,84) a abnormality ST-T úseku bez přítomnosti ICHS (RR: 2,21).<sup>12</sup>

V proslulé Framinghamské studii, která sledovala 8725 pacientů v letech 1968 až

v důsledku ischemie srdečních síní a síňového přepětí při srdečním selhání. Fibrilace síní je u těchto pacientů ukazatelem horší prognózy, což je ovšem ovlivněno také komorbiditami a vyšším věkem.<sup>16</sup>

**Chlopní vady.** Prakticky každá významná chlopní vada může zvyšovat riziko rozvoje FS. Mitrální stenóza a regurgitace vedou k tlakovému nebo objemovému přetížení levé síně a tím indukují vznik fibrilace síní. Revmatické onemocnění srdečních chlopní je nyní ve vyspělých zemích prakticky neznámé, ale je rovněž spojeno s vysokou prevalencí FS. Na populaci 1100 pacientů s revmatickým srdečním onemocněním výskyt fibrilace síní kolísá podle typu chlopní vady: kombinace mitrální stenózy, mitrální regurgitace a trikuspidální regurgitace – 70% výskyt FS, mitrální stenóza a regurgitace – 52%, izolovaná mitrální stenóza – 29%, izolovaná mitrální regurgitace – 16%.<sup>17</sup>

**Srdeční selhání.** Vyskytuje se až u 30 % pacientů s fibrilací síní a zároveň fibrilaci síní nalézáme u 5–50 % pacientů se srdečním selháním. Prevalence FS narůstá s klinickou závažností srdečního selhání, ve funkční třídě NYHA IV je fibrilace síní přítomna téměř u 50 % pacientů.<sup>18</sup>

Srdeční selhání může být důsledkem FS (tachykardií indukovaná kardiomyopatie, dekompenzace chronického srdečního selhání při nově vzniklé FS) nebo příčinou arytmie (objemové a tlakové přetížení srdeční síně, chronická neurohumorální stimulace). U většiny pacientů se obě tyto klinické situace v různé míře prolínají. Nově vzniklá FS je u pacientů se srdečním selháním nezávislým faktorem progresu onemocnění, mortality, snížené funkční kapacity i doby pobytu na JIP.<sup>19</sup> Je důležité poznamenat, že část nezbytné farmakoterapie srdečního selhání působí také v prevenci negativní remodelace srdečních síní a tím i jako prevence vzniku FS („upstream“ terapie FS). S incidencí fibrilace síní koreluje nejen systolická, ale také diastolická dysfunkce LK.<sup>14</sup>

**Další kardiovaskulární onemocnění.** Fibrilace síní se vyskytuje u 10–28 % pacientů s hypertrofickou kardiomyopatií, prognostický význam je v těchto případech zatím nejasný.<sup>20</sup> U pacientů s defektem síňového septa je prevalence FS asi 20 %.<sup>21</sup> Vyšší výskyt FS je asociován také s některými dalšími vrozenými srdečními vadami (Ebsteinova anomálie, perzistující ductus arteriosus, stav po kardiochirurgických korekcích některých abnormalit – např. defekt komorového septa, Fallotova tetralogie, transpozice velkých cév). U pacientů s prokázanou plicní embolií je uváděn výskyt fibrilace síní mezi 10 a 14 %.<sup>22</sup>

**Obezita a nadváha.** Vliv nadváhy a obezity na vyšší riziko rozvoje fibrilace síní je nezávislý na ostatních kardiovaskulárních rizikových faktorech spojených tradičně s obezitou, jako je hyperlipidemie, hypertenze a diabetes. Hazard ratio (HR) vzniku fibrilace síní je u mužů s nadváhou (BMI 25–30 kg/m<sup>2</sup>) 1,75 a u žen s nadváhou 1,39 oproti jedincům s normální hmotností. Pro obezitu (BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>) je pro vznik fibrilace síní HR 2,35 v případě mužů a 1,99 u obézních žen. Přesný mechanismus, kterým obezita ovlivňuje incidenci fibrilace síní, není znám. Je však předpokládán vliv dilatace levé síně, která významně koreluje s rostoucím BMI, pravděpodobně v důsledku diastolické dysfunkce, zvýšeného objemu cirkulující plazmy a zvýšené neurohumorální aktivace.<sup>23</sup>

**Hyperfunkce štítné žlázy.** Fibrilace síní s rychlou komorovou odpovědí patří často mezi první klinické projevy zvýšené funkce štítné žlázy. Standardní spektrum odběrů na štítnou žlázu patří jednoznačně do základního screeningu FS.

**Obstrukční spánková apnoe.** Obstrukční spánková apnoe (OSA) vede k intermitentní hypoxemii, hyperkapnii, aktivaci sympatiku a ke změnám krevního tlaku. Navíc zvýšení nitrohrudního tlaku v důsledku inspirace proti obturovaným dýchacím cestám vede ke zvýšení transmuralního tlakového gradientu, který může vést k přetížení srdečních síní.

Intermitentní hypoxemie vede k plicní vazokonstrikci, jejímž výsledkem je elevace tlaku v a. pulmonalis. Konečně, OSA je spojena také s diastolickou dysfunkcí a autonomní dysbalancí. Všechny tyto uvedené faktory mohou vést ke zvýšené dispozici ke vzniku FS. Na druhou stranu, paroxysmy FS mohou současně přispívat ke vzniku obstrukční spánkové apnoe, pravděpodobně v důsledku náhlého snížení funkce LK, které způsobí zvýšení tlaku v zaklínění a následné stimulaci vagových receptorů v plicích.<sup>23</sup> Přítomnost OSA je silným predátorem rozvoje fibrilace síní (HR: 2,18),<sup>24</sup> současně pacienti s FS mají vyšší prevalenci OSA.

**Alkohol.** Spojitost excesivního nárazového příjmu alkoholu a paroxysmu FS nazývaná jako „holiday heart syndrome“ byla popsána Ettingerem v roce 1978.<sup>25</sup> Existuje několik možných mechanismů, kterými konzumace alkoholu ovlivňuje vznik FS – alkohol má přímý toxický efekt na kardiomyocyty, během konzumace alkoholu i jeho odnětí vzniká hyperadrenergní stav, alkohol snižuje tonus vagu.<sup>26</sup> Alkohol působí také snížení nitrosíňových převodních časů, což se projeví prodloužením vlny P.<sup>27</sup> Vyšší incidence FS je ovšem pozorována pouze u nadměrného příjmu alkoholu, střídá konzumace incidenci FS nezvyšuje.

**Kofein.** Existuje rozšířené povědomí o spojitosti nadměrného příjmu kofeinu a palpita-cemi. Navzdory teoreticky možnému vztahu neexistuje důkaz, že by kofein provokoval fibrilaci síní nebo jakoukoliv jinou setrvalou arytmií.<sup>28</sup> V animální studii provedené na psech dokonce intravenózně podaný kofein překvapivě snížil náchylnost ke vzniku fibrilace síní.<sup>29</sup>

**Sportovní aktivity.** Ačkoliv pravidelná fyzická aktivita snižuje kardiovaskulární morbiditu, byl nalezen také vztah mezi vytrvalostním sportem a vyšším rizikem rozvoje fibrilace síní. Možným mechanismem tohoto vztahu je nárůst hmoty LK a zvětšení objemu levé síně, dále zvýšený tonus vagu s následnou bradykardií a zkrácením síňové refrakterní periody, hypovolemie a změny v koncentracích elektrolytů, které ovlivňují fyziologii srdečních síní.<sup>30</sup>

## 1.5 Patogeneze

Mechanismus vzniku fibrilace síní je komplexní a multifaktoriální, svou složitostí převyšuje všechny ostatní supraventrikulární arytmie a je srovnatelný pouze s genézí fibrilace komor. Pro vznik a udržení fibrilace síní jsou nutné spouštěcí faktory a také anatomický substrát. Význam a uplatnění obou těchto složek kolísá podle jednotlivých forem a fází vývoje FS.

Vyvolávajícími faktory FS jsou ložiska ektopické aktivity, která vedou ke vzniku reentry okruhů. Ložiska ektopické aktivity se nejčastěji nalézají v ústích plicních žil, event. v některých dalších lokalizacích (koronární sinus, horní dutá žíla, ligamentum Marshali, crista terminalis). Příčinou vzniku ektopických ložisek je pokračování svaloviny ze síní do ústí plicních žil. Kromě myocytů byly v plicních žilách popsány také nodální buňky. Fibrilace síní je dále udržována setrvalou aktivací reentry okruhů.

Pro udržení setrvalejších forem fibrilace síní je po vyvolání FS spouštěčem předpokládána přítomnost určitých abnormalit ve svalovině srdečních síní. Prvním stupněm je elektrická remodelace srdečních síní související s délkou trvání refrakterity, heterogenitou depolarizací i rychlostí proudění kalciových iontů. Dalším stupněm jsou samotné anatomické změny, které zahrnují především fibrotizaci a ztrátu kontraktlní svaloviny, které ústí v nehomogenitu svaloviny srdečních síní. Fibrotizace je mimo jiné spouštěna dilatací síní, která je důsledkem řady jiných onemocnění (arteriální hypertenze, chlopenní vady, srdeční selhání). Na druhou stranu probíhající fibrilace síní přispívá také k dilataci srdečních síní vlivem porušené kontraktility srdečních síní a jejich zvýšené

compliance. Samotná fibrilace síní tedy přispívá k progresi změn, které FS udržují, čímž se uzavírá bludný kruh. Často nelze ani rozhodnout, které změny vedly ke vzniku FS, a které jsou již důsledkem přítomné arytmie. Z tohoto vyplývá nutnost léčit FS v časných stádiích, kdy jsou strukturální změny méně vyjádřeny.<sup>31,14</sup>

## 1.6 Prognóza

Fibrilace síní je spojena se zvýšenou mortalitou i morbiditou ve srovnání s pacienty se sinusovým rytmem. Ve Framinghamské studii byla fibrilace síní spojena s dvojnásobnou mortalitou u mužů i žen. Po korekci na preexistující kardiovaskulární onemocnění byla tato závislost o něco silněji vyjádřena u žen, u kterých FS zvyšovala riziko úmrtí 1,9násobně ve srovnání s 1,5násobným zvýšením u mužů.<sup>1</sup> Tuto závislost potvrzuje také studie Renfrew/Paisley na kohortě 15 000 jedinců ze Skotska, kde byla fibrilace síní shledána jako nezávislý prediktor celkové mortality s relativním rizikem 2,2 pro ženy a 1,5 pro muže.<sup>32</sup> Na zvýšené mortalitě jedinců s FS se podílí především srdeční selhání a tromboembolické komplikace. K embolizaci síňového trombu může dojít u všech forem (paroxysmální, perzistující, permanentní) FS a embolizační potenciál je u všech těchto forem obdobný. Klinicky nejvýznamnější a nejčastější embolizační příhody jsou ischemické cévní mozkové příhody. Periferní embolizace mimo CNS tvoří pouze 7 % embolizací u FS a podle autoptických studií probíhají z větší části subklinicky.<sup>33</sup>

Fibrilace síní a srdeční selhání spolu koexistují, ať již jako příčina, nebo následek základního strukturálního onemocnění myokardu, přítomnost FS je spojena s horším klinickým průběhem. Údaje o vlivu fibrilace síní jako nezávislého rizikového faktoru akutních koronárních syndromů jsou protichůdné, nicméně vznik FS u pacientů s akutním koronárním syndromem je spojen s horší prognózou. Jedinci s fibrilací síní mají také 1,5–3× vyšší riziko hospitalizací, ať již pro arytmiu jako takovou, nebo pro její komplikace.<sup>34</sup>

## 1.7 Souhrn

Fibrilace síní je považována za závažný socioekonomický problém. Výskyt fibrilace síní je uváděn na úrovni 1–2 % populace, nicméně vzhledem k často asymptomatickému průběhu je reálná prevalence ještě vyšší, což dokládají i údaje získané použitím dlouhodobého monitorování srdečního rytmu. Do roku 2050 dojde pravděpodobně ke zdvojnásobení prevalence, a proto je fibrilace síní označována jako jedna z kardiovaskulárních epidemií 21. století. Včasné zahájení terapie je rozhodující pro její úspěch a také pro prevenci závažných komplikací spojených s FS.

### Literatura

1. Lloyd-Jones DM, Wang TJ, Leip EP, et al. Lifetime risk for development of atrial fibrillation: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2004;110:1042.
2. Camm AJ, Kirchhof P, Lip 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.
3. Čihák R, Heinc P, Hamaň L, et al. Doporučené postupy u pacientů s fibrilací síní. *Cor Vasa* 2011;53(Suppl 1):27–52.
4. Wilber DJ. Pursuing sinus rhythm in patients with persistent atrial fibrillation: when is it too late? *J Am Coll Cardiol* 2009;54:796.
5. De Vos CB, Pison L, Pisters R, et al. Progression from paroxysmal to persistent atrial fibrillation clinical correlates and prognosis. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:725–731.
6. Kozłowski D, Budrejko S, Lip GYH, et al. Lone atrial fibrillation: what do we know? *Heart* 2010;96:498–503.
7. Potpara TS, Lip GYH. Lone atrial fibrillation: what is known and what is to come. *Int J Clin Pract* 2011;65:446–457.
8. Miyasaka Y, Barnes ME, Gersh BJ, et al. Secular trends in incidence of atrial fibrillation in Olmsted County, Minnesota, 1980 to 2000, and implications on the projections for future prevalence. *Circulation* 2006;114:119–25.

9. Go AS, Hylek EM, Phillips KA, et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA* 2001;285:2370.
10. Heeringa J, van der Kuip DA, Hofman A, et al. Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study. *Eur Heart J* 2006;27:949.
11. Healey JS, Connolly SJ, Gold MR, et al. Subclinical atrial fibrillation and the risk of stroke. *N Engl J Med* 2012;366:120.
12. Krahn AD, Manfreda J, Tate RB, et al. The natural history of atrial fibrillation: incidence, risk factors, and prognosis in the Manitoba Follow-Up Study. *Am J Med* 1995;98:476.
13. Spach MS, Heidlage JF, Dolber PC, et al. Mechanism of origin of conduction disturbances in aging human atrial bundles: experimental and model study. *Heart Rhythm* 2007;4:175–85.
14. Camm JA, Kirchhof P, Lip GYH. Atrial fibrillation. In: Camm JA, Lüscher TF, Serruys PW, editors. *The ESC Textbook of Cardiovascular Medicine* (2 ed.). New York: Oxford University Press, 2009:1069–1131.
15. Šedivá L. Epidemiologie a patofyziologie fibrilace síní. In: Táborský M et al. *Fibrilace síní*. Praha: Mladá fronta, 2011:21–36.
16. Goldberg RJ, Yarzebski J, Lessard D, et al. Recent trends in the incidence rates of and death rates from atrial fibrillation complicating initial acute myocardial infarction: a community-wide perspective. *Am Heart J* 2002;143:519–27.
17. Diker E, Aydogdu S, Ozdemir M, et al. Prevalence and predictors of atrial fibrillation in rheumatic valvular heart disease. *Am J Cardiol* 1996;77:96.
18. Savelieva I, Camm AJ. Atrial fibrillation and heart failure: natural history and pharmacological treatment. *Europace* 2004;5(Suppl.1):S5–19.
19. Rivero-Ayerza M, Scholte Op Reimer W, Lenzen M, et al. New-onset atrial fibrillation is an independent predictor of in-hospital mortality in hospitalized heart failure patients: results of the EuroHeart Failure Survey. *Eur Heart J* 2008;29:1618–24.
20. Robinson K, Frenneaux MP, Stockins B, et al. Atrial fibrillation in hypertrophic cardiomyopathy: a longitudinal study. *J Am Coll Cardiol* 1990;15:1279.
21. Berger F, Vogel M, Kramer A, et al. Incidence of atrial flutter/fibrillation in adults with atrial septal defect before and after surgery. *Ann Thorac Surg* 1999;68:75.
22. Goldhaber SZ, Visani L, De Rosa M. Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). *Lancet* 1999;353:1386.
23. Schoonderwoerd BA, Smit MD, Pen L et al. New risk factors for atrial fibrillation: causes of 'not-so-lone atrial fibrillation'. *Europace* 2008;10:668–673.
24. Gami AS, Hodge DO, Herges RM et al. Obstructive sleep apnea, obesity, and the risk of incident atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:565–71.
25. Ettinger PO, Wu CF, De La CC Jr, Weisse AB, Ahmed SS, Regan TJ. Arrhythmias and the 'Holiday Heart': alcohol-associated cardiac rhythm disorders. *Am Heart J* 1978;95:555–62.
26. Maki T, Toivonen L, Koskinen P, Naveri H, Harkonen M, Leinonen H. Effect of ethanol drinking, hangover, and exercise on adrenergic activity and heart rate variability in patients with a history of alcohol-induced atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1998;82:317–22.
27. Steinbigler P, Haberl R, König B, Steinbeck G. P-wave signal averaging identifies patients prone to alcohol-induced paroxysmal atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2003;91:491–4.
28. Frost L, Vestergaard P. Caffeine and risk of atrial fibrillation or flutter: the Danish diet, cancer, and health study. *Am J Clin Nutr* 2005;81:578–82.
29. Rashid A, Hines M, Scherlag BJ, Yamanashi WS, Lovallo W. The effects of caffeine on the inducibility of atrial fibrillation. *J Electrocardiol* 2006;39:421–5.
30. Mont L, Sambola A, Brugada J, Vacca M, Marrugat J, Elosua R, et al. Longlasting sport practice and lone atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2002;23:477–82.
31. Čihák R, Haman L. Fibrilace síní. In: Vojáček J, Kettner J. (ed.) *Klinická kardiologie*. Hradec Králové: Nukleus HK; 2012:288–310.
32. Stewart S. A population-based study of the long-term risks associated with atrial fibrillation: 20-year follow-up of the Renfrew/ Paisley study. *Am J Med* 2002;113:359–364.
33. Manning WJ, Singer DE. Risk of embolization in atrial fibrillation. In: *UpToDate*, Basow, DS (Ed), *UpToDate*, Waltham, MA, 2012.
34. Desai NH, Giugliano RP. Can We Predict Outcomes in Atrial Fibrillation? *Clin Cardiol* 2012;35(S1):10–14.



# 2 Genetika fibrilace síní

Jana Petřková

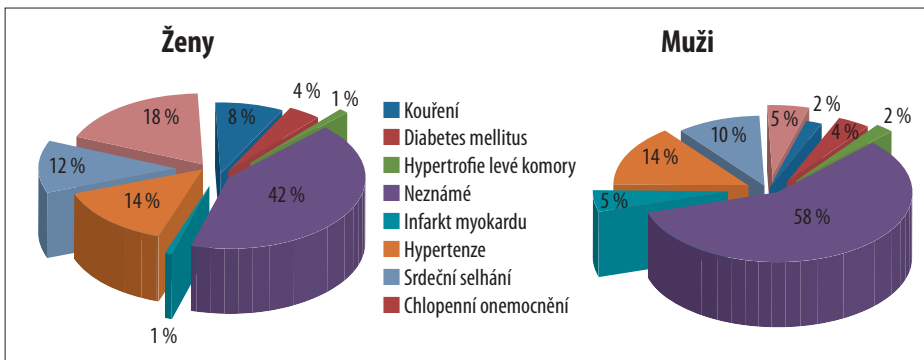
## 2.1 Úvod

Fibrilace síní je nejčastější supraventrikulární porucha srdečního rytmu. Je nezávislým rizikovým faktorem zvýšené morbidity a mortality. Závažným následkem onemocnění jsou srdeční selhání a cévní mozková příhoda, které mají zásadní vliv na kvalitu života. Onemocnění postihuje 1 % populace, výskyt ale progresivně narůstá ve vyšších věkových skupinách a u pacientů nad 80 let postihuje téměř 10 % jedinců; muži jsou postiženi častěji než ženy.

V posledních třiceti letech došlo k empirickému rozšíření spektra léčiv, která mají schopnost arytmií potlačit, ale nemáme k dispozici antiarytmikum, které je optimálně účinné a bezpečné. Účinek antiarytmik je individuální, obáváme se rizika proarytmie a nežádoucích účinků. Máme k dispozici sofistikované systémy umožňující mapování arytmiie s možností cílené ablační terapie, problémem ale zůstávají její recidivy. Je proto snaha rozvíjet nové strategie prevence a léčby této arytmiie.

Známe mnohé faktory, které disponují pacienta ke vzniku onemocnění. Řada z nich je ovlivnitelná léčbou. Naše poznatky ale dosud neumožňují cílené vyhledávání, cílenou prevenci a léčbu všech ohrožených jedinců. Teprve v poslední době jsou využívány poznatky genetiky, genomiky, metabolomiky a proteomiky. Především v posledních deseti letech je na základě rozvoje nových molekulárních metod a výsledků molekulárně patologických studií vyvíjena snaha k integraci získaných informací do klinické praxe. Cílem je přesněji charakterizovat molekulární substrát, který přispívá ke vzniku arytmiie. Integrace získaných informací přináší nové aspekty a přispívá k porozumění molekulárně biologickým mechanismům fibrilace síní. Pokroky v genetice a genomice rozšiřují naše možnosti identifikovat ohrožené jedince, přesněji charakterizovat molekulární substrát, který vede ke vzniku arytmiie, nabízí se i možnost cílené léčby.

Obr. 2.1 – Rizikové faktory fibrilace síní.





## 2.2 Etiologické faktory vzniku fibrilace síní

V mnoha studiích byla popsána řada populačních rizikových faktorů, které jsou spojovány s rizikem vzniku fibrilace síní. Vyšší výskyt arytmií u mužů je známý, příčinu rozdílného výskytu neznáme. Kumulativní riziko fibrilace síní je také populačně závislé, např. ve studii ARIC (the Atherosclerosis Risk in Communities) bylo popsáno vyšší riziko pro afroamerickou populaci.<sup>1</sup> Přehled základních rizikových faktorů u obou pohlaví je na obrázku 2.1. Znamé rizikové faktory nenalézáme u významné skupiny pacientů s diagnózou fibrilace síní.

Významným rizikovým faktorem je věk nemocných, průvodním jevem stárnutí je diastolická dysfunkce, s postupujícím věkem dochází ke strukturální remodelaci myokardu. U více než 70 % pacientů s fibrilací síní nalézáme srdeční onemocnění.<sup>2</sup> Nejčastěji hypertenzi, onemocnění srdečních chlopní, srdeční selhání a ischemickou chorobu srdeční.<sup>3</sup> Méně často nacházíme onemocnění peri- nebo myokarditidou a hypertrofickou kardiomyopatii.

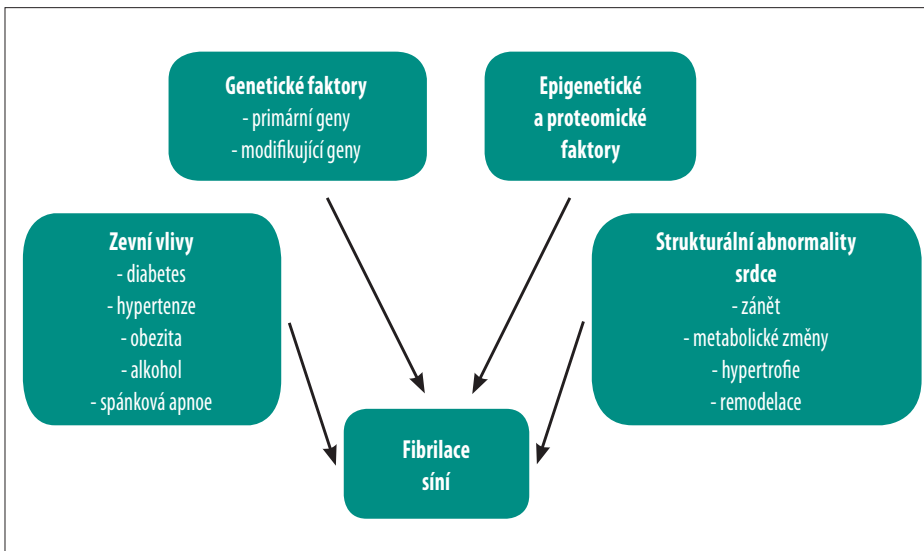
Vznik fibrilace síní podporují také „mimosrdeční“ faktory, např. vysoká spotřeba alkoholu,<sup>4</sup> diabetes mellitus nebo hypertyreóza. Rizikovým faktorem je obezita a spánková apnoe.<sup>5</sup> Prokázána je úloha autonomního nervového systému.<sup>6</sup>

## 2.3 Fibrilace síní je multifaktoriální a komplexní onemocnění

U většiny pacientů vzniká fibrilace síní jako důsledek souběžně působících mnohočetných faktorů. Uplatňují se faktory genetické, zevní vlivy i strukturální abnormality srdečního svalu (obr. 2.2). Je snahou objasnit, jakými patofyziologickými mechanismy tyto jednotlivé kategorie přispívají.

Před deseti lety bylo známo velmi málo informací o možném genetickém podkladu fibrilace síní. Nyní dochází k rychlému nárůstu informací. Bylo objeveno několik kauzálních

**Obr. 2.2 – Etiopatogeneze fibrilace síní.**



mutací fibrilace síní a jejich patofyziologická úloha je intenzivně analyzována.<sup>7</sup> Současně velký rozvoj celogenomových asociačních studií (GWAS) přináší nové poznatky o genetické predispozici ke vzniku fibrilace síní.<sup>8</sup> Tyto poznatky umožňují zpřesňovat naše znalosti o patofyziologii onemocnění.

Klinicky můžeme dělit fibrilaci síní do 3 základních kategorií: paroxysmální, perzistující nebo permanentní. U poslední kategorie už je přítomen substrát, který z důvodu strukturální remodelace není reverzibilní. Tyto fibrotické změny síně jsou velmi důležitým faktorem, který napomáhá udržovat arytmií.<sup>9</sup> Dobře charakterizovanou profibrotickou molekulou, která hraje velmi důležitou roli v patogenezi fibrilace síní, je angiotenzin II.<sup>10</sup> Nově se objevují data o možném profibrotickém působení dalších molekul, popsány jsou mikroRNA (nekódující RNA, které tlumí translaci), jmenovitě miR-29.<sup>11</sup> Tyto molekuly jsou navíc intenzivně zkoumány pro svůj možný terapeutický potenciál.<sup>12</sup>

## 2.4 Fibrilace síní je heterogenní onemocnění

Klinicky můžeme pacienty s fibrilací síní rozdělit do dvou základních skupin. První skupina je poměrně malá skupina obvykle mladších pacientů s idiopatickou (lone) fibrilací síní. Tito pacienti mají často pozitivní rodinnou historii onemocnění a nemají strukturální onemocnění srdce. Převážná většina pacientů spadá do skupiny druhé, většinou starších pacientů, s nálezem strukturálního postižení srdce.

## 2.5 Rodinná anamnéza fibrilace síní

Do nedávné doby jediné genetické údaje u pacientů s fibrilací síní představovaly rodinná anamnéza, rasa či etnická příslušnost. Praktikující lékaři ale vždy vnášeli do své rutinní denní praxe algoritmy rozvrstvující individuální riziko na základě anamnestických a klinických dat.

Anamnestická data dokládající možnou dispozici ke vzniku onemocnění byla nalezena v mnoha klinických studiích. Tak např. výzkumníci z Framingham Heart Study pozorovali u pacientů s alespoň jedním z rodičů s diagnózou fibrilace síní 1,8× vyšší riziko rozvoje tohoto onemocnění než u těch, kteří měli negativní rodinnou anamnézu.<sup>13</sup> Toto riziko bylo 3,2× vyšší, pokud byl jeden z rodičů postižen fibrilací síní do věku 75 let.

V populační islandské studii zahrnující více než 5000 pacientů s fibrilací síní měli potomci pacientů s fibrilací síní 1,77× vyšší riziko vzniku arytmiie než běžná populace. Pokud se fibrilace síní manifestovala u rodičů do 60 let, měli jejich potomci 4,67× vyšší riziko rozvoje fibrilace síní než běžná populace.<sup>14</sup>

## 2.6 Fibrilace síní je geneticky heterogenní onemocnění

Byly popsány mutace, které jsou kazuální/příčinné pro vznik familiárních forem fibrilace síní. U nefamiliární fibrilace síní, kde je mechanismus vzniku fibrilace síní komplexní a multifaktoriální, bylo popsáno několik genetických variant, které zvyšují riziko vzniku fibrilace síní.

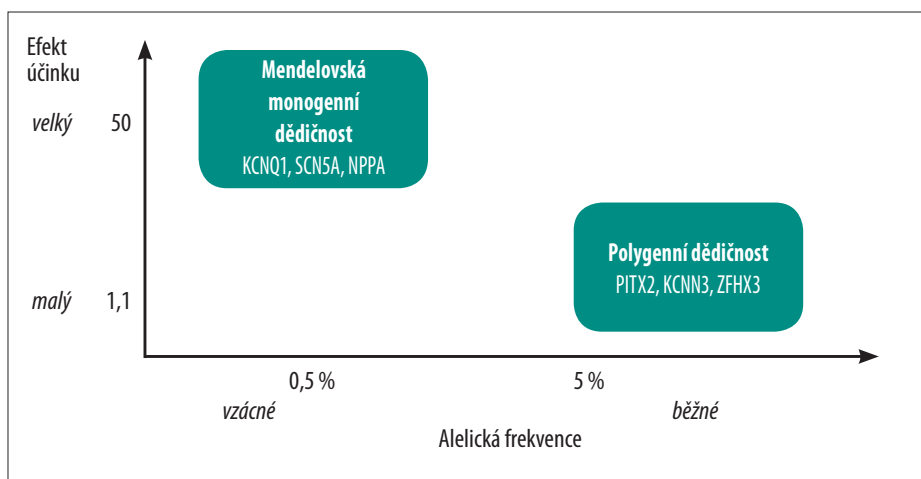
### 2.6.1 Familiární fibrilace síní

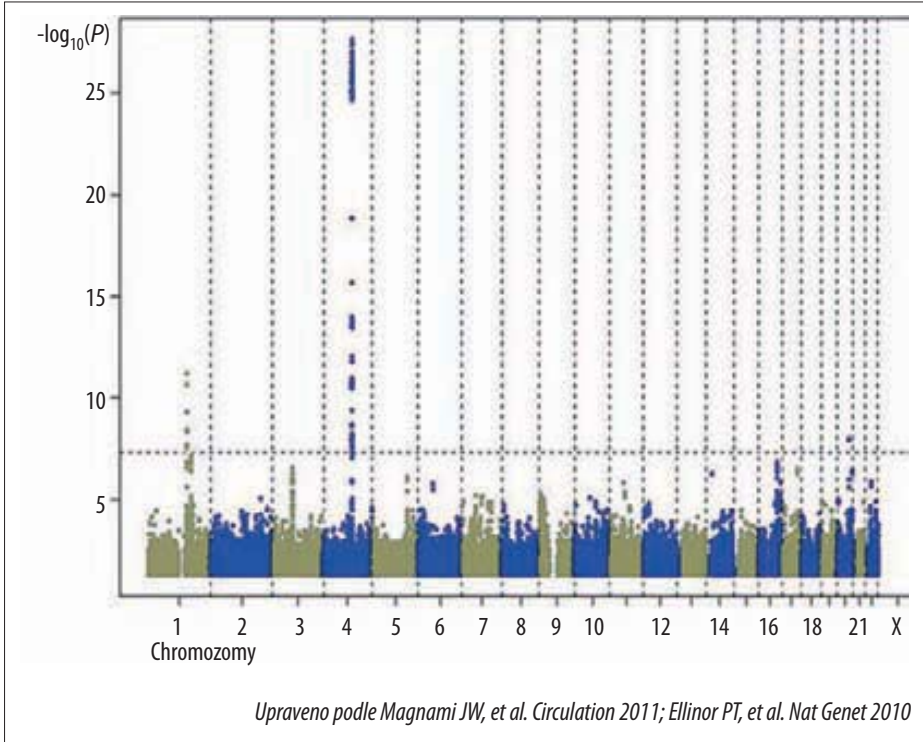
Rodinný výskyt fibrilace síní je především nápadný u pacientů s idiopatickou nebo tzv. lone fibrilací síní. Pacienti mají časný výskyt fibrilace síní. Nenalzáme strukturální onemocnění srdce. Více než 30 % pacientů má prvostupňové příbuzné s fibrilací síní.<sup>15,16</sup> Jako první kauzální gen pro fibrilaci síní byl určen gen KCNQ1 zodpovědný také za LQT1.<sup>17</sup> Mutace pro fibrilaci síní je aktivační (získání funkce) na rozdíl od mutace

**Tab. 2.1 – Geny, ve kterých byla nalezena kauzální mutace pro fibrilaci síní.**

| Gen    | Jeho význam                            | Lokus     |
|--------|--|-----------|
| ABCC9  | gen pro draslíkový kanál               | 12p12.1   |
| GJA1   | gen pro connexin                       | 6q22-q23  |
| GJA5   | gen pro connexin                       | 1q21.1    |
| KCNA5  | gen pro draslíkový kanál               | 12p13     |
| KCNE2  | gen pro draslíkový kanál               | 21q22     |
| KCNE3  | gen pro draslíkový kanál               | 11q13-q14 |
| KCNE5  | gen pro draslíkový kanál               | Xq22.3    |
| KCNH2  | gen pro draslíkový kanál               | 7q35-q36  |
| KCNJ2  | gen pro draslíkový kanál               | 17q23-q24 |
| KCNQ1  | gen pro draslíkový kanál               | 11p15     |
| NPPA   | gen pro axiální natriuretický peptid A | 1p36-p35  |
| NUP155 | gen pro nuclear pore complex           | 5p13      |
| RYR2   | gen pro ryanodinový receptor 2         | 1q43      |
| SCN1B  | gen pro sodíkový kanál                 | 19q13.1   |
| SCN2B  | gen pro sodíkový kanál                 | 11q23     |
| SCN5A  | gen pro sodíkový kanál                 | 3p21      |
| TBX5   | gen pro T-box transkripční faktor 5    | 12q24.1   |

vedoucí ke ztrátě genu (ztráta funkce) pozorované u pacientů s LQT1. Spojení mezi KCNE2, KCNE3, KCNJ2, KCNA5 a fibrilací síní potvrdila role mutací v kanálech zodpovědných za proudy draslíku. Dosud bylo popsáno 17 kauzálních mutací pro fibrilaci síní, jsou lokalizovány většinou v genech kódujících iontové kanály a méně často v genech pro neiontové kanály (tab. 2.1). Tyto monogenní mutace jsou v populaci vzácné, mají ale vysokou penetranci onemocnění (obr. 2.3). Penetrance není úplná, diskutuje se o úloze modifikujících genů. Monogenní formy onemocnění nalézáme u pacientů s familiární idiopatickou fibrilací síní. Mutace kódující srdeční iontové kanály, síňový natriuretický peptid byly popsány v izolovaných případech a u malých dětí.<sup>18</sup> Implementace genetických dat, identifikace těchto vzácných genových variant v postižených rodinách

**Obr. 2.3 – Monogenní a polygenní forma mutací.**

**Obr. 2.4 – Pozice tří lokusů asociovaných s fibrilací síní na chromozomech.**

umožňuje v časném období života vyhledat jejich nositele s rizikem rozvoje fibrilace síní, také by mohla být vodítkem k individualizaci terapie.

Penetrance onemocnění u nositelů mutace je různá. Jedním z možných vysvětlení tohoto fenoménu je koexistence alel modifikujících genů, možná běžných SNP (jednonukleotidový polymorfismus), které alterují zvýšenou senzitivitu ke vzniku fibrilace síní. Byla testována hypotéza, že běžná genetická mutace pro fibrilaci síní na chromozomu 4q25 ovlivňuje variabilitu penetrance fibrilace síní u pacientů s familiárním typem onemocnění a s fenotypem fibrilace síní.<sup>19</sup> V malé skupině pacientů byl výskyt dvou běžných alel spojen s klinickou manifestací poruchy iontových kanálů. To by podporovalo názor, že genetická stavba fibrilace síní je komplexní a může zahrnovat obojí, vzácné i běžné genetické mutace.

### 2.6.2 Nefamiliární fibrilace síní

Současný rychlý rozvoj celogenomových asoiačních studií (GWASs) je zdrojem informací o asociacích genových variant s fibrilací síní (obr. 2.4). U nefamiliární fibrilace síní bylo popsáno několik genetických variant, které zvyšují riziko vzniku fibrilace síní. Tyto varianty jsou v populaci běžné, přispívají malým rizikem ke vzniku fibrilace síní (obr. 2.3). V roce 2007 islandská celogenomová studie identifikovala lokus na chromozomu 4q25 asociovaný s fibrilací síní u subjektů všech věkových kategorií.<sup>20</sup> Byly popsány 2 nekódující

**Tab. 2.2 – Běžné varianty fibrilace síní.**

| Genová varianta | Lokus | Gen   |
|-----------------|-------|-------|
| rs2200733       | 4q25  | Pitx2 |
| rs2220464       | 4q25  | Pitx2 |
| rs17570669      | 4q25  | Pitx2 |
| rs3853445       | 4q25  | Pitx2 |
| rs7193343       | 16q22 | ZFHX3 |
| rs2106261       | 16q22 | ZFHX3 |
| rs13376333      | 1q21  | KCNN3 |

rs – referenční číslo genové sekvence

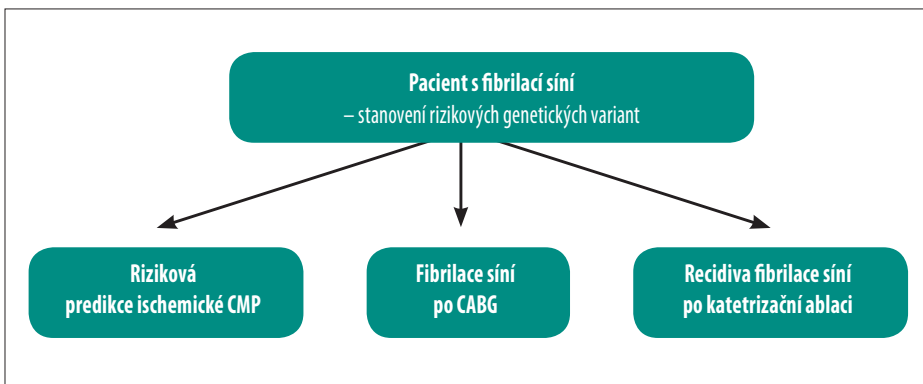
genových variant). Tak např. Gretarsdottir našel dvě rizikové alely pro fibrilaci síní, a to rs2200733 a rs10033464 v signifikantní asociaci s ischemickou cévní mozkovou příhodou a jako silné riziko kardioembolizační cévní mozkové příhody.<sup>22</sup> Body a spol. našli dvě běžné varianty na chromozomu 4q25, které mohou predikovat vznik fibrilace síní po aortokoronárním bypasu.<sup>23</sup> Husser a spol. genotypizovali 2 běžné rizikové varianty fibrilace síní, a to rs2200733 a rs10033464 u pacientů po katetrizační ablacii paroxysmální nebo perzistentní fibrilace síní. Přítomnost jakékoli rizikové varianty zvyšovala riziko epizod fibrilace síní, riziko časně rekurence 1,99× a riziko pozdní rekurence 4,18×.<sup>24</sup> Tyto informace by mohly modifikovat postablační strategii a management.

## 2.7 Souhrn

Fibrilace síní je významným problémem pro svůj narůstající výskyt v populaci. Současné terapeutické možnosti jsou limitované. Je snaha poskytovat terapii zasahující do patofyziologického mechanismu fibrilace síní. Jednou z možností, již v klinické praxi využívají, je prevence remodelace fibrotických změn užitím tzv. „upstream terapie“. V experimentálních

jednonukleotidové polymorfismy (SNPs), které byly nezávisle asociovány s fibrilací síní, a tento nález byl následně replikován ve dvou evropských populacích a jedné asijské. Jednonukleotidový polymorfismus (SNP) rs2200733 zvyšoval riziko vzniku fibrilace síní 1,71×, SNP rs10033464 zvyšoval riziko vzniku fibrilace síní 1,42×. Dosud popsané rizikové varianty v celogenomových asocičních studiích jsou uvedeny v tabulce 2.2. Například gen PITX2, který kóduje transkripční faktory, je klíčový pro vývoj srdce a formaci plicních žil.<sup>21</sup>

Práce některých autorů naznačují, že tyto rizikové genetické varianty mohou mít potenciál pro predikci rizika, prognózy a odpovědi na léčbu pacientů s fibrilací síní (obr. 2.5 – stratifikace podle

**Obr. 2.5 – Stratifikace rizika podle genových variant.**

modelech byla potvrzena prevence remodelace při použití statinů, omega-3 mastných kyselin, blokátorů renin-angiotenzinového systému. Jako potenciální terapeutická příležitost se v experimentech jeví supresory nebo látky podporující expresi mikroRNA.

Fibrilace síní je geneticky heterogenní onemocnění. Byly popsány mutace, které jsou kauzální/příčinné pro vznik familiárních forem fibrilace síní. U nefamiliární fibrilace síní, kde je mechanismus vzniku fibrilace síní komplexní a multifaktoriální, bylo popsáno několik genetických variant, které zvyšují riziko vzniku fibrilace síní. Implementace genetických dat do klinické praxe by mohla pomoci zvýšit časnou identifikaci pacientů s rizikem rozvoje fibrilace síní, pomoci k lepšímu porozumění molekulárních mechanismů, které vyústí ve vznik či působí vznik fibrilace síní, také by mohla upřesnit nebo individualizovat vhodnost terapie.

Genetické testování není v současnosti pro většinu pacientů doporučeno.<sup>25</sup> Vyšetření kandidátních genů se jeví přínosné pro pacienty s časným výskytlem idiopatické fibrilace síní, s důrazem tam, kde je silná rodinná historie výskytu arytmií. Identifikaci vzácných genetických variant u probandů s fibrilací síní umožní rodinný screening. Tato identifikace rodinných příslušníků, kteří jsou ohroženi rozvojem fibrilace síní, je velmi důležitá, protože může vyústit v doporučení použít terapii, která redukuje vznik fibrilace síní, jako jsou např. inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu.

Celogenomové asociační studie identifikovaly nové genetické varianty asociované s rizikem fibrilace síní, ale zatím vysvětlují pouze velmi malou část populačního rizika. Rozvoj molekulární biologie a nové studie integrující role epigenetických variací, genových regulačních mechanismů, translačních mechanismů jsou cestou pro identifikaci celulórního a patofyziologického mechanismu fibrilace síní. Integrace těchto dat nám umožní nový pohled na patogenezi, prevenci, predikci rizika a také na terapeutickou strategii pacientů s fibrilací síní.

## Literatura

1. Alonso A, Agarwal SK, Solimans EZ, Ambrose M, Chamberlain AM, Prineas RJ, Folsom AR. Incidence of atrial fibrillation in whites and African-Americans: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Am Heart J* 2009;158:111–117.
2. Kozłowski D, et al. Lone atrial fibrillation: What do we know? *Heart* 2010;96(7):498–503.
3. Allessie MA, et al. Pathophysiology and prevention of atrial fibrillation. *Circulation* 2001;103(5):769–777.
4. Mukamal KJ, Tolstrup JS, Friberg J, Jensen G, Gronbaek M. Alcohol consumption and risk of atrial fibrillation in men and women: the Copenhagen City Heart Study. *Circulation* 2005;112(12):1736–1742.
5. Schoonderwoerd BA, Smit MD, Pen I, Van Gelder IC. New risk factors for atrial fibrillation: causes of „not-so-lone atrial fibrillation“. *Europace* 2008;10(1):668–673.
6. Chou CC, Chen PS. New concepts in atrial fibrillation: neural mechanism and calcium dynamics. *Cardiol Clin* 2009;27(1):35–43, viii.
7. Mahida S, Lubitz SA, Rienstra M, Milan DJ, Ellinor PT. Monogenic atrial fibrillation as pathophysiological paradigm. *Cardiovasc Res* 2011;89(4):692–700.
8. Sinner M, Ellinor PT, Meitinger T, Benjamin EJ, Kaab S. Genome-wide association studies: past, present, and future. *Cardiovasc Res* 2011;89(4):701–709.
9. Burstein B, Nattel S. Atrial fibrosis: mechanism and clinical relevance in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2008;51(8):802–809.
10. Ehrlich JR, Hohnloser SH, Nattel S. Role angiotensin system and effects of its inhibition in atrial fibrillation: clinical and experimental evidence. *Eur Heart J* 2006;27(5):512–518.
11. Dawson K, et al. Potential role of Micro-RNA 29b in atrial fibrillation-promoting fibrotic remodelling. *Circulation* 2010;122A12545.
12. Seok HY, Wang DZ. The emerging role of micro-RNAs as a therapeutic target for cardiovascular disease. *Bio Drugs* 2010;24(3):147–155.

13. Fox CS, Parise H, D'Agostino RB Sr, et al. Parental atrial fibrillation as a risk factor for atrial fibrillation in offspring. *JAMA* 2004;291:2851–5.
14. Arnar DO, Thorvaldsson S, Manolio TA, et al. Familial aggregation of atrial fibrillation in Iceland. *Eur Heart J* 2006;27:708–12.
15. Ellinor PT, Yoerger DM, Ruskin JN, Macrae CA. Familial aggregation in lone atrial fibrillation. *Human Genet* 2005;30:813–9.
16. Marcus GM, Smith LM, Vittinghoff E, et al. A first degree family history in lone atrial fibrillation patients. *Heart Rhythm* 2008;5:826–30.
17. Chen YH, Xu SJ, Bendahhou S, et al. *KCNQ1* gain-of-function mutation in familial atrial fibrillation. *Science* 2003;299:251–254.
18. Darbar D. Genetics of atrial fibrillation: rare mutations, common polymorphism, and clinical relevance. *Heart Rhythm* 2008;5:483–6.
19. Ritchie MD, Rovnan S, Kucera G, Stubblefield T, Blair M, Carter S, Roden DM, Darbar D. Chromosome 4q25 variants are genetic modifiers of rare ion channel mutations associated with familial atrial fibrillation. *JACC* 2012;60(13):1173–81.
20. Gudbjardsson DF, Arnar DO, Helgadóttir A, et al. Variants conferring risk of atrial fibrillation on chromosome 4q25. *Nature* 2007;448:353–7.
21. Mommersteeg MT, et al. *Pitx2c* and *Nkx2-3* are required for the formation and identity of the pulmonary myocardium. *Circ Res* 2007;101(9):902–9.
22. Gretarsdóttir S, Thorleifsson G, Manolescu A, et al. Risk variants for atrial fibrillation on chromosome 4q25 associate with ischemic stroke. *Ann Neurol* 2008;64:402–409.
23. Body SC, Collard CD, Shernan SK et al. Variation in the 4q25 chromosomal locus predicts atrial fibrillation after coronary artery bypass graft surgery. *Circ Cardiovasc Genet* 2009;2:499–506.
24. Husser D, Adams V, Piorkowski C, Hindricks G, Bollman A. Chromosome 4q25 variants and atrial fibrillation recurrence after catheter ablation. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:747–53.
25. Ackerman MJ, Priori SG, Willems S, et al. HRS/EHRA expert consensus statement on the state of genetic testing for the channelopathies and cardiomyopathies. *Heart Rhythm* 2011;8:1308–39.



# 3 Echokardiografie u pacientů s fibrilací síní

*Dan Marek*

Mezi zobrazovacími metodami, které se používají pro vyšetření srdce – ultrazvuk, počítačová tomografie (CT) a magnetická rezonance (MR) – má echokardiografie dosti zásadní postavení. Každá z těchto metod je založena na jiném fyzikálním způsobu zobrazení, přináší poněkud jiný druh informace s jinou senzitivitou a specificitou závěrů. Z praktického pohledu je nejnáze realizovatelná echokardiografie, respektive jícnová – transezofageální – echokardiografie (TEE): má minimum kontraindikací a lze ji provést po adekvátním lačnění pacienta prakticky kdykoliv i u lůžka pacienta. Vzhledem k rychlosti náběru jednotlivých obrazů smyček (frame rate) je synchronizace se srdečním cyklem podle EKG u real time echokardiografie bezproblémová. Akvizice obrazů a smyček je totiž především snadno reprodukovatelná a co do kapacity bohatě dostačující – vyšetření je časově limitováno většinou jen u pacientů, kteří zavedenou jícnovou sondu špatně tolerují (což lze efektivně řešit farmakologickou sedací).

Fibrilace síní jako výraz úplné dezorganizace elektrické aktivity je typickou poslední arytmií při síňovém přetížení a selhání.

Z hlediska managementu FS je mnohem zásadnější zobrazování a intervenování levé síně než pravé, proto se následující text bude věnovat především levé síní, i když mnohá obecná tvrzení samozřejmě lze vztáhnout i na síň pravou.

U pacientů s fibrilací hraje echokardiografie dosti důležitou úlohu v několika směrech:

1. Přínos k určení etiologie síňového přetížení a fibrilace síní
2. Popis hemodynamiky při fibrilaci, respektive při ztrátě síňového příspěvku
3. Popis morfologie levé předsíně, její remodelace
4. Trombogeneze – echokardiografická diagnostika
5. Prognostická role v predikci výsledku intervencí a možnosti reverzní remodelace po intervenci (kardioverze, ablace)
6. Guiding intervencí

Zároveň je nutné si však uvědomit, že přítomná fibrilace síní dosti znesnadňuje provedení echokardiografického vyšetření. Kromě toho, že například pacient s kardiopatií provázenou rychlou fibrilací síní může být dušný a nemusí tolerovat polohu vleže při echo vyšetření, je především nejzávažnějším problémem nestejnost R-R intervalů – tedy délky jednotlivých srdečních cyklů. Tím je dáno, že naměřené hodnoty nemusí být zcela přesné, a to ani když se použije průměr z více cyklů.

## 3.1 Etiologie síňového přetížení

Přínos k určení etiologie síňového přetížení a fibrilace síní je neoddiskutovatelný. Pestrá směs nejrůznějších příčin tlakového nebo objemového přetížení se dá klasifikovat do



několika základních skupin (viz dále). Etiologických momentů je ovšem často u jednoho pacienta více a jejich vliv se násobí. Vzhledem k tomu, že porevmatické postižení má na mitrální chlopní typickou podobu odlišnou od degenerativního postižení, může echo v typických případech revmatickou etiologii odlišit a hrát tak určitou prognostickou roli. Revmatické postižení myokardu, které se často druzí s chlopenní vadou, je pravděpodobně nezávislým faktorem vedoucím k arytmií i při méně významné chlopenní vadě (mitrální stenóze). Nicméně revmatické postižení je v naší dnešní populaci již vzácné, a tak dominují následující mechanismy poškození:

#### **Základní etiologické skupiny vedoucí k přetížení síňi:**

*A. Vzestup preloadu pro síň.* (Příklady: akutní objemové přetížení, defekt septa síňi, regurgitace...)

*B. Vzestup afterloadu pro síň.* (Příklady: stenóza atrioventrikulární chlopně, poruchy atrioventrikulární synchronie, diastolická dysfunkce komory, kardiomyopatie se systolickou dysfunkcí, aortální vady...)

*C. Porucha kontraktility síňové svaloviny.* (Příklady: dilatační kardiomyopatie, tachykardická kardiomyopatie, fibrilace síňi, toxiny, revmatický proces, léčiva...)

*D. Ostatní příčiny přetížení levé síňě.* (Příklady: idiopatická dilatace síňě a aneurysmata, vytrvalostní sport...)

Blíže o etiologii síňového postižení pojednává naše recentní monografie (Marek D. Echokardiografie levé síňě. Galén; 2012). V praxi se různé příčiny u jednotlivců zhusta kombinují a stěží lze jeden faktor oddělit od druhého. Například může existovat dilema, zda se na dilataci levé síňě podílí především mitrální regurgitace (výhledem operace mitrální vady?), anebo fibrilace síňi (spíše indikována kardioverze + profylaxe recidivy fibrilace síňi?).

### **3.2 Hemodynamika - ztráta síňového příspěvku**

Z hemodynamického hlediska je pro pacienta kritická především rychlost převodu na komory, tedy komorová frekvence. Pro echokardiografistu – z hlediska diagnostického a dokumentačního – je nejzávažnějším problémem především nestejnost R-R intervalů – tedy délky jednotlivých srdečních cyklů. Každá srdeční revoluce pak má svou vlastní hemodynamiku, což se obráží v různorodosti výsledků morfologických a hemodynamických vyšetření. V každém cyklu můžeme naměřit jiné velikosti srdečních oddílů a jiné rychlosti a trvání proudění na chlopenních ústích, ve velkých cévách nebo na žilních přítocích. Dosáhnout věrohodných, a nikoliv náhodných čísel znamená průměrovat výsledky měření z nejméně 6 cyklů, ideálně až z 10 konsektivních cyklů (především jde-li o vědeckou práci). V praxi se postupuje spíše aproximativní metodou. Nicméně je třeba mít na mysli, že i v případě, kdy pro srovnání vybereme například 2 stejně průměrně dlouhé R-R intervaly, nemusí hemodynamika těchto cyklů vypadat úplně stejně: je totiž zřejmé, že každý dotyčný cyklus je ovlivněn cyklem předchozím.

Dalším faktorem, který ovlivňuje hemodynamiku u FS, je ztráta síňového příspěvku. Systolická a diastolická performance myokardu komor i síňi je odlišná než u sinusového rytmu a samozřejmě tvary hemodynamických křivek a jejich hodnoty jsou také odlišné. Je to dáno nejen tím, že diastolické plnění se odehrává jen v časně diastole, ale také následnou remodelací myokardu na subcelulární úrovni (tachykardická kardiomyopatie). I v případě, že dojde ke konverzi na sinusový rytmus, nelze hodnoty měřené bezprostředně poté považovat za definitivní (myokardiální stunning a reverzní remodelace, viz dále). Ztrátu síňového příspěvku k plnění komory oběh většinou kompenzuje nárůstem srdeční frekvence, zdravé srdce má i rezervu v kontraktilitě.

### 3.3 Morfologie síně, funkce, remodelace

Bez ohledu na příčinu přetížení reaguje předsíň na zvýšený intraatriální tlak dilatací. Ruku v ruce s morfológickou změnou ovšem probíhá také remodelace síňové svaloviny na celulární a subcelulární úrovni.

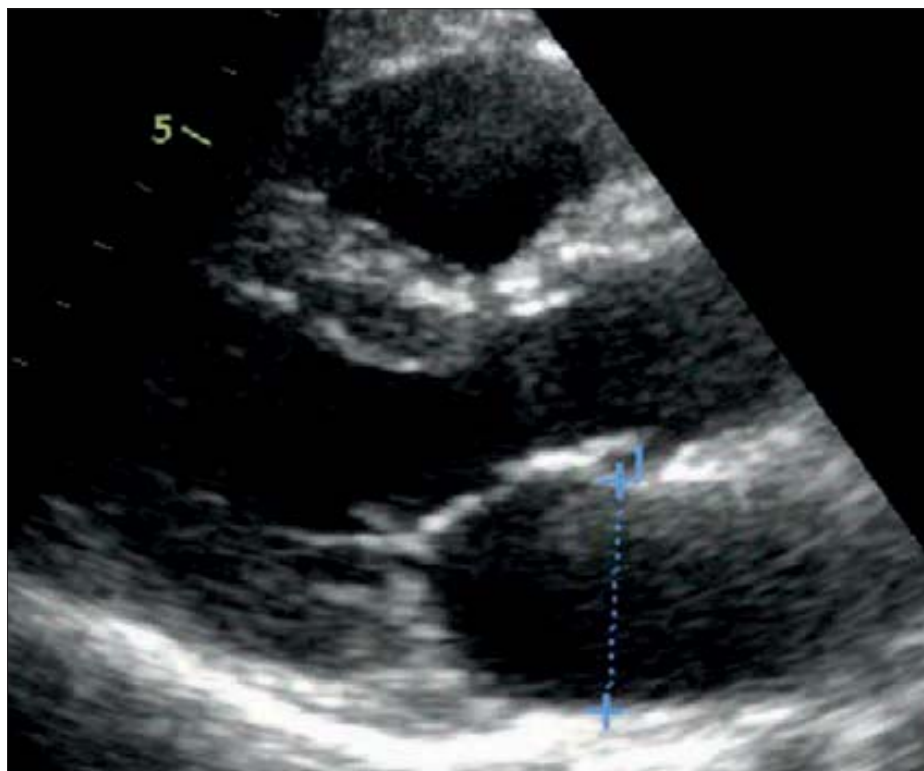
To se může projevit změnou elektrofyziologických vlastností myokardu; zkrácení efektivní refrakterní periody vede k předčasným síňovým stahům často dlouho před vznikem fibrilace, která bývá konečnou arytmií přetížené síně. Echokardiografie samozřejmě změny elektrické nepostihne, nicméně je (vedle CT a NMR) vděčným nástrojem pro:

- morfológický popis remodelovaných síní,
- popis funkčního stavu.

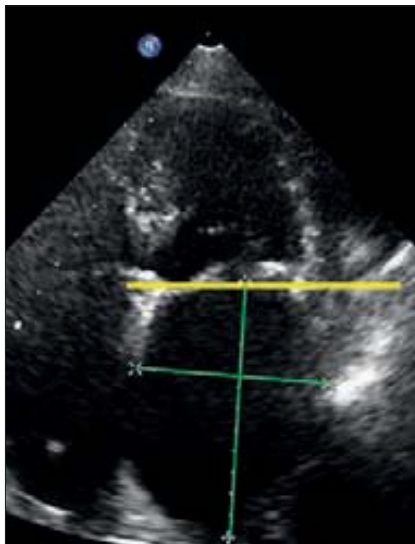
#### 3.3.1 Morfologie síní

Levou a pravou předsíň můžeme vizualizovat z více projekcí (parasternální dlouhá osa, krátká osa, apikální čtyřdutinová a dvoudutinová projekce, subxifoidální projekce). Nejčastějším způsobem stanovení velikosti síní v dvourozměrném obraze je manuální měření – kaliperem a tracingem ze záznamu on-line nebo off-line, a to v určitých standardizovaných projekcích, tak aby naměřené hodnoty mohly reprezentovat všeobecně přijímané veličiny a mohly být také interpretovány.

Obr. 3.1 – Základní rozměr levé síně (LA1).



**Obr. 3.2 – Měření rozměru levé síně ve čtyřdu-  
tinové projekci.** Zobrazena je dlouhá a příčná osa.  
Horní hranici tvoří rovina anulu mitrální chlopně  
(žlutá linie).



**Obr. 3.3 – Měření rozměru levé síně ve dvou-  
duťtinové projekci.**



### Měření rozměrů

Za standard se považuje měření „anteroposte-  
riorní“ v základní/první echokardiografické  
projekci – dlouhé ose, kdy tato dimenze (LA1)  
měřená na konci komorové systoly (v maximu)  
je všeobecně kardiologicky přijímána jako srozu-  
mitelný a reprezentativní rozměr levé síně, ve  
většině případů dobře korelující s jejím obje-  
mem (obr. 3.1). Tento parametr je u naprosté  
většiny pacientů relativně snadno měřitelný  
a reprodučibilní. Tradičně byl konsenzuálně  
měřen rozměr levé síně od nejsilnějšího odrazu  
(leading echo) aorto/atriálního rozhraní k nej-  
silnějšímu (leading) echu zadní stěny. Měření  
od poslední struktury aorto/atriálního roz-  
hraní (trailing echo) k vedoucímu echu zadní  
stěny má také své zastánce a objevuje se v od-  
borných doporučeních.<sup>1</sup> Ve čtyřduťtinové api-  
kální projekci (A4Ch) jsou měřeny rozměry  
pravolevý a předozadní, kdy za proximální  
hranici síně se považuje rovina mitrálního  
anulu. Měření rozměru ve čtyřduťtinové pro-  
jekci znázorňuje obrázek 3.2, ve dvouduťtinové  
obrázek 3.3. Ve čtyřduťtinové projekci také mě-  
říme rozměry, respektive objem síně pravé.

### Měření objemů

Objem levé síně (LAV) je kalkulován různými  
způsoby. **Metoda area-length (plocha-délka)**  
bere v úvahu rozměr v dlouhé ose (L) a plochu  
síně ve dvou na sebe kolmých rovinách – čtyř-  
duťtinové (A4Ch) a dvouduťtinové (A2Ch) – A1  
a A2. Dosazujeme je do vzorce:

$$LAV = (0,85 \times A1 \times A2) / L,$$

kde konstanta 0,85 je vyjádřením  $8/3\pi$  (viz  
obr. 3.4).

Jinou možností je výpočet metodou **elipsoidu**,  
kde dosazujeme 3 rozměry:

$$LAV = D1 \times D2 \times D3 \times 0,523.$$

V praxi se velmi často používá i **metoda disků  
podle Simpsona** (obr. 3.5), původně vypracova-  
vaná pro levou komoru. Je ovšem nutné mít na  
mysli nepravidelnost tvaru síně, takže řada kal-  
kulovaných disků nutně nemůže odpovídat je-  
jich skutečnému tvaru a objemu. Při jakémko-  
liv výpočtu objemu z transtorakálního nebo  
subxifoidálního echo obrazu nezahrnujeme do

výpočtu objem síňového ouška a ústí plicních žil, která jsou patrná většinou pouze transezofageálně. Ostatně jde o konsenzus, zahrnutí těchto struktur by nutně vedlo k nepřekonatelným metodologickým těžkostem.

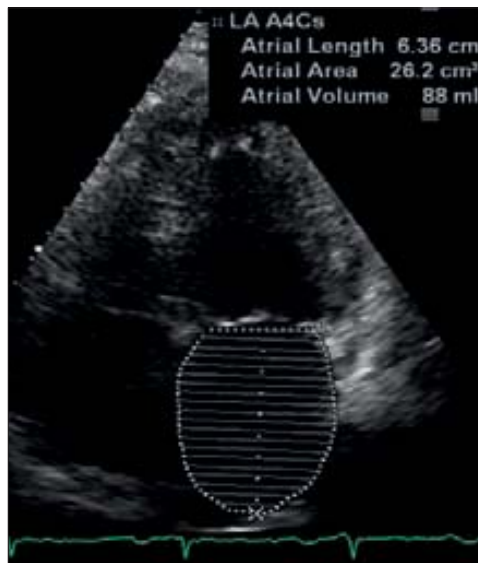
Velikost – respektive objem – předsíní lze vyšetřovat i více či méně automatizovanými metodami, například automatizovaným měřením objemů **automatickou kvantifikací** (obr. 3.6), jejímž principem je detekce rozdílu charakteru echa na rozhraní myokardu a krve. Ta je ovšem poměrně citlivá na adekvátní nastavení parametrů echo přístroje, zvláště gainu a komprese.

**Trojrozměrné real-time echo** nabízí možnost sledování pyramidální výšece a jejího ořezávání (cropping) z různých stran, takže je možné prostorově vidět do nitra síně. Znázornění trojrozměrného útvaru na ploše obrazovky (rendering) je umožněno stínováním obrazu do barevné škály. Automatický výpočet objemu trojrozměrných útvarů na komerčně dostupných ultrazukových přístrojích (obr. 3.7) je méně závislý na operátorem nastavených parametrech, nicméně se potýká se stejnou limitací jako dvourozměrný ultrazvuk – tedy s kvalitou zobrazení akustických rozhraní, zvláště těch položených paralelně se směrem ultrazukového paprsku (v našem případě endokard síně). Chyba je pak navíc umocněna dvakrát. Proto je i zde třeba dodržet určité zásady práce s kvantifikačním modulem.

### 3.3.2 Hodnocení funkce síně echokardiograficky

Síň má obecně funkci rezervoárovou, konduktivní a kontraktlní, přičemž aktivní kontraktlní funkce může být vyjádřena jako ejekční frakce síně – potažmo stroke volume, případně vypuzovací rychlost ouška, dopplerovský strain nebo dvoudimenzionální strain (speckle

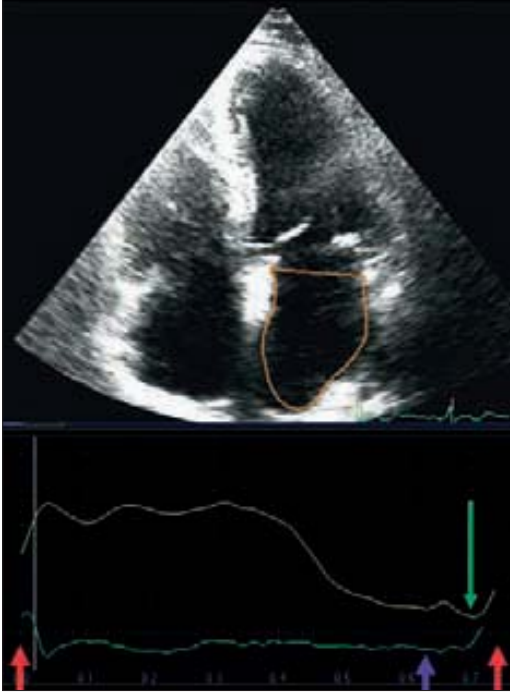
Obr. 3.4 – Objem levé síně metodou area-length.



Obr. 3.5 – Měření objemu podle Simpsona (součet objemu disků).



**Obr. 3.6 – Automatická detekce hranic endokardu levé síně.** Zelená křivka znázorňuje EKG, kde červené šipky indikují QRS komplex a fialová šipka vlnu P. Žlutá křivka objemu má své minimum po P vlně – při kontrakci síně.



tracking) síně. Z praktického hlediska je důležité, že fibrilující síň je v podstatě nefunkční, po kardioverzi či ablacii fibrilace je přítomen stunning síně a teprve po určité době dochází k reverzní remodelaci včetně návratu mechanické (nejen elektrické) funkce.

Ejekční frakci levé síně, jak již bylo výše zmíněno, stanovujeme nejčastěji podílem systolického (aktivního) vyprázdnění k předchozímu enddiastolickému objemu levé síně:

$LAEF = (LAEDV - LAESV) / LAEDV$ .  
Stroke volum levé síně (SV), potažmo pak ejekční frakci levé síně ale někteří autoři určují také například z hodnocení průtoku na mitrálním ústí dopplerovskými metodami. Nejčastěji jde o násobek časově-rychlostního integrálu vlny A a plochy průtočného ústí mitrální chlopně

$$SV_A = VTI_A \times MVA,$$

kde  $VTI_A$  je plocha pod křivkou dopplerovského spektra při aktivním vyprázdnění síně a  $MVA$  je mitral valve area – plocha mitrálního ústí. Možné jsou ale i jiné způsoby výpočtu.<sup>2</sup> Při této metodě však zase narážíme na problém přesného měření

průtočného ústí – konkrétně mitrálního, které má nepravidelný tvar, nikoliv kruhový, a navíc (na rozdíl od málo distenzibilního aortálního anulu) jeho velikost během průtoku v srdeční diastole mírně kolísá.

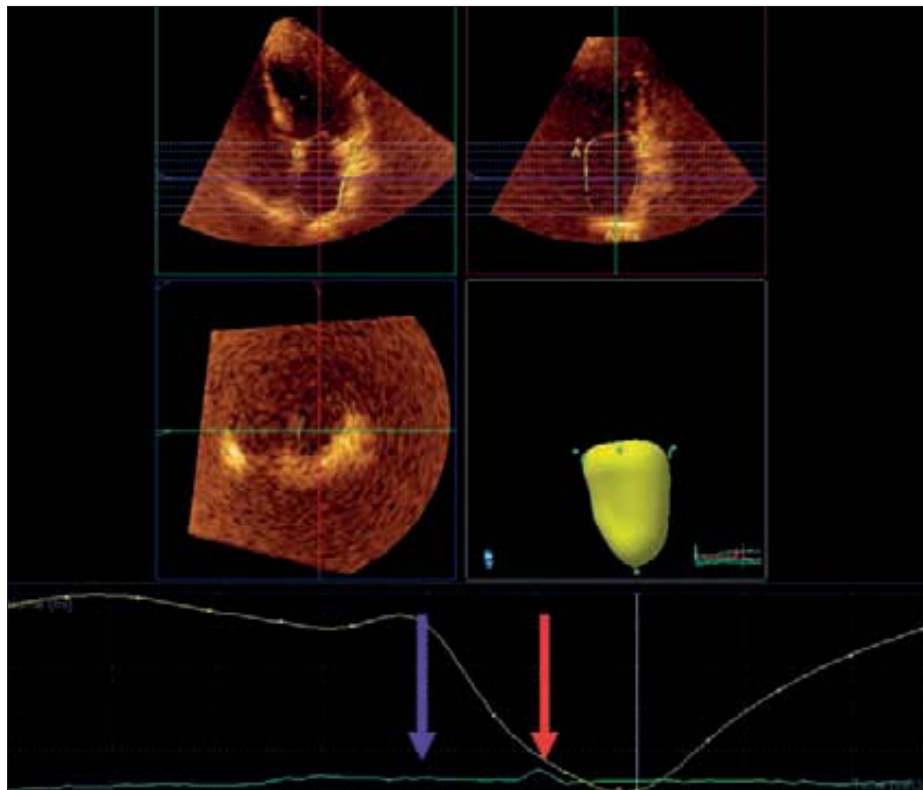
Ejekční frakce levé síně však nevypovídá o skutečné systolické síle a práci levé předsíně. Množství krve vypuzené do levé komory v pozdní diastole, respektive poměr, v jakém se síň vyprazdňuje pasivně a aktivně, je totiž závislé na diastolických parametrech levé komory a mnoha jiných hemodynamických veličinách. Správněji bychom měli uvažovat také o tlaku, který je síň schopna aktivní kontrakcí generovat, respektive o celkové energii, jak potenciální, tak kinetické, kterou by byla schopna síň při ejekci poskytnout. Tlakově-objemové křivky lze získat pouze invazivními metodami. O něco snazší je kombinace tlaku s plochou předsíně, kterou lze snadno odečíst ze zobrazovacích metod (echo, CT, NMR). Tyto „pressure-area“ křivky s PV diagramem dobře korelují.

Moderní echokardiografie užívá k popisu funkce myokardu také **tkáňovou dopplerometrii** a **dvoudimenzionální strain**. Spektrální analýza pohybu mitrálního prstence dává představu o rychlostech v jednotlivých fázích systoly a diastoly (obr. 3.8).

Vlna Am (resp. A') vypovídá o aktivní kontrakci síně. Velikost vlny Am (rychlost kontrakce) však je závislá – podobně jako vlna A průtoku – na mnoha hemodynamických



**Obr. 3.7 – Automatický výpočet objemu síně v trojrozměrném reálném zobrazení.** Objem síně prudce poklesne v aktivní fázi kontrakce – po vlně P (fialová šipka) a začne narůstat v systole komory po vlně QRS (červená šipka).



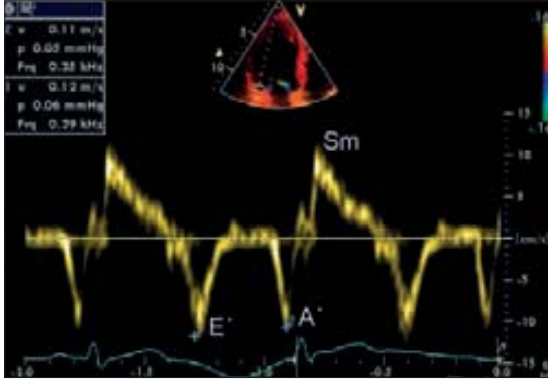
faktorech a patologických okolnostech. Z dopplerovské rychlostní tkáňové analýzy však můžeme také odvodit „strain“ – a tedy skutečnou deformaci svalového segmentu. To lze využít ke studiu nejen kontraktility komory, ale také síně (obr. 3.9).

Jiným funkčním parametrem může být frakční zkrácení vlákna a jeho průměrná rychlost ve fázi aktivní kontrakce.<sup>3</sup>

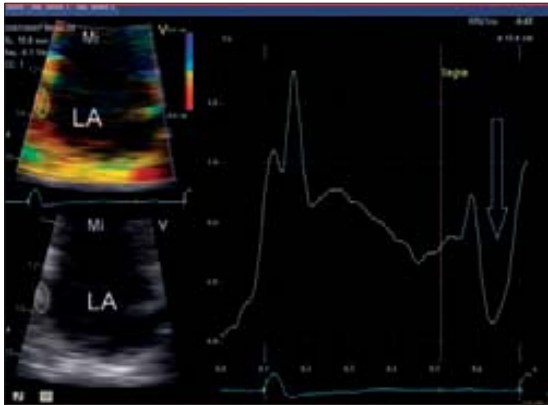
Snad ještě přesnější analýzu deformace svalových vláken představuje dvoudimenzionální strain, založený na sledování jednotlivých ultrazvukových charakteristických skvrn (speckle tracking) – obr. 3.10.

Strain a strain rate lze měřit v době, kdy síň slouží jako rezervoár (systola komory), v době pasivního plnění komory a v době aktivní kontrakce. Normální hodnoty<sup>4</sup> pro tyto veličiny (SR-LAs, SR-Lae, SR-LAa) byly zjištěny  $3,4 \pm 1,0 \text{ s}^{-1}$ ,  $-3,9 \pm 1,7 \text{ s}^{-1}$  a  $-3,1 \pm 1,0 \text{ s}^{-1}$ . Samozřejmě, k aktivnímu zkrácení (deformace vláken, negativní strain) dochází pouze v době aktivní kontrakce síně po P vlně, ve zbytku cyklu je síň pouze pasivním hráčem a její roztažení a stažení reflektuje aktuální intraatriální tlak. Nicméně nižší hodnoty strainu síně při systole komory (tedy nižší compliance síně) závisí nejen na pokročilém

**Obr. 3.8 – Pohyb mitrálního prstence ve spektrální analýze tkáňové dopplerometrií.** Pasivní (E') a aktivní (A') pohyb mitrálního anulu v diastole. Sm reprezentuje maximální dopřednou rychlost anulu v komorové systole.



**Obr. 3.9 – Strain myokardu zadní stěny levé síně odvozený z tkáňové dopplerometrie.** Pozitivní strain (vyšší hodnoty) znamenají roztažení svalového segmentu, negativní hodnoty znamenají smrštění. Maximální negativní strain lze dokumentovat při aktivní síňové kontrakci (šipka) po vlně P na elektrogramu.



platnými guidelines z důvodu eliminace rizika vzniku.<sup>8,9</sup> Nicméně existují situace, kdy paušální antikoagulace indikována není nebo je riziková, případně kdy rozhodnutí o antikoagulační léčbě závisí na potvrzení nebo vyloučení intrakardiální trombózy. Posouzení výskytu trombů v síni, resp. v oušku levé síně je indikováno například u pacientů s ischemickou cévní příhodou či jinou systémovou embolizací. Nutné je také u pacientů před plánovanou kardioverzí fibrilace síní, kteří nebyli dostatečnou dobu účinně léčeni antikoagulancii a u kterých by bylo vysoké riziko uvolnění existujícího trombu. Další indikací je vyloučení trombózy u pacientů před invazivními katetrizačními výkony, kde

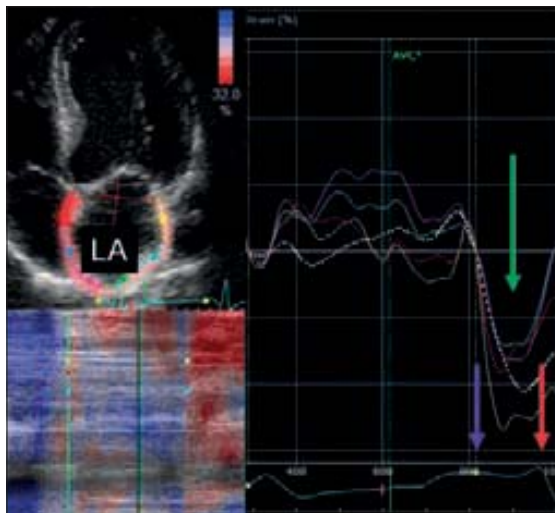
věku, ale korelují se stupněm fibrózy síně u pacientů s FS, jak bude komentováno níže. Compliance je nižší u pacientů s FS než u zdravých kontrol, a to jak u perzistující FS,<sup>4</sup> tak dokonce i u paroxysmální FS.<sup>5</sup> Měření stejných parametrů různými metodami (například strain metodou vector velocity imaging versus speckle tracking) spolu sice korelují, ale dávají různé výsledky.<sup>6</sup> Navíc se ukazuje, že ani stejné metody, instalované na přístrojích různých výrobců, nedávají identické absolutní hodnoty. Samozřejmě je třeba opět zdůraznit, že při FS není možné měřit morfologické a funkční parametry z náhodně vybraného cyklu, ale je nutné je průměrovat z více konsekutivních cyklů.

O patofyziologii síňového přetížení a sofistikovaných metodách popisujících morfologii a jednotlivé funkční parametry širěji pojednává naše recentní monografie.<sup>7</sup>

### 3.4 Trombogeneze u fibrilace síní, echokardiografická diagnostika

Problematik trombogeneze v síni je jednou ze zásadních situací, kde se echokardiografie významně uplatňuje. Antikoagulační, resp. antiagregační léčba – zejména u fibrilace síní – se řídí

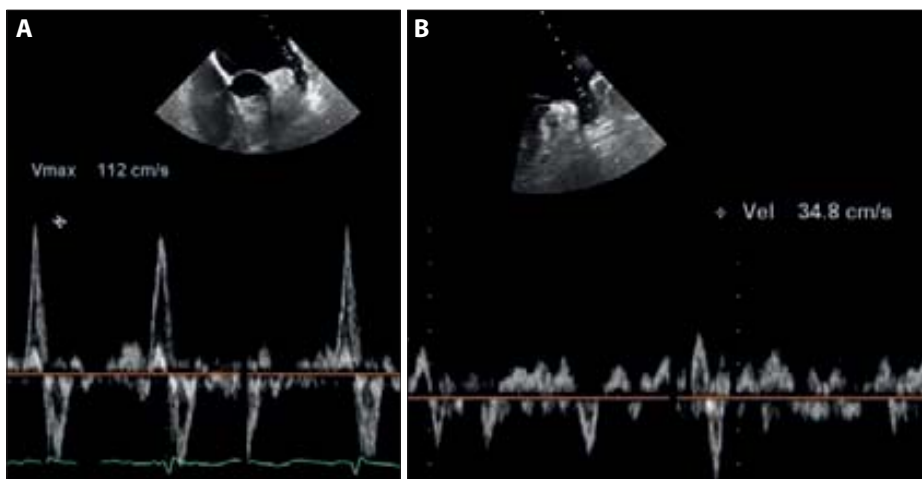
**Obr. 3.10 – Dvoudimenzionální strain (speckle tracking) myokardu levé síně.** Největší negativní strain (tedy zkrácení svalových segmentů – zelená šipka) je patrné po vlně P (modrá šipka), tedy ve fázi aktivní kontrakce síně. Červená šipka – QRS.



můžeme předpokládat nedokumentované paroxysmy fibrilace síní. Je známo, že antikoagulační léčba vede k resoluci trombu zhruba u 60–80 % případů a řada pacientů s prokázanými tromby znovu embolizuje i na účinné antikoagulaci.<sup>10</sup> Proto je na řadě pracovišť vyloučení přítomnosti trombu v síni vyžadováno před intervencí rutinně. Trombogenní potenciál však mají také stavy, u kterých detekujeme nikoliv trombus, ale tzv. spontánní echo-kontrast (erytrocytární řetízky na fibrinogenu stagnující krve). Ve studii SPAF měli pacienti s echo-kontrastem téměř 3× větší pravděpodobnost, že budou ve skupině s vysokým rizikem pro tromboembolii, resp. ischemickou embolizační mozkovou příhodu.<sup>11</sup>

**Obr. 3.11 – Měření vypuzovací rychlosti levého ouška.**

A – Normální stav. Pulzní dopplerovské měření v sinusovém rytmu dává typické hodnoty 50–100 cm/s, u mladých jedinců zpravidla i více. B – Měření vypuzovací rychlosti levého ouška u fibrilace síní. Dysfunkce síně s výdejovou rychlostí pod 30 cm/s obecně disponuje ke vzniku trombu v oušku. Chaotická kontrakce svaloviny u fibrilace síní způsobuje stázu krve v oušku, registrovány jsou nízké rychlosti.





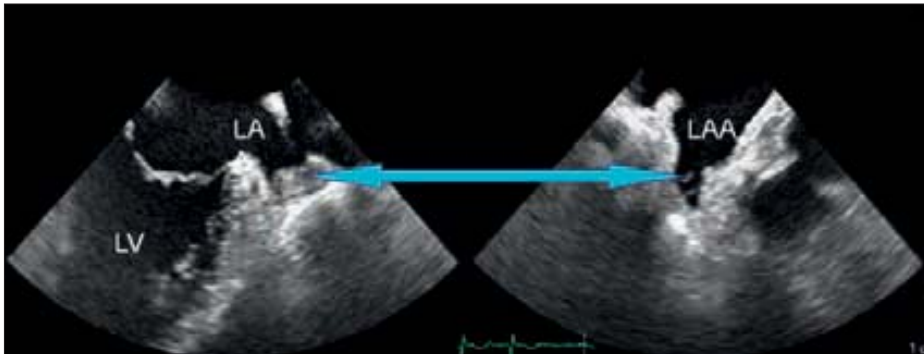
### 3.4.1 Jícnová echokardiografie a detekce trombů

K vyloučení trombu je jednoznačně nutné užít TEE (možnost užití vyšších frekvencí s lepší rozlišitelností, při TTE ouško navíc není dobře zobrazitelné). Kromě morfologického hodnocení a přímého zobrazení trombů však poskytuje TEE také další informace o funkčních parametrech, jakožto prediktorech tromboembolických komplikací. Snížená vypuzovací rychlost a trvání toku ouška<sup>12,13</sup> a nižší levosíňový strain<sup>14,15</sup> jsou nezávislými prediktory nejen pro vznik trombu, ale i embolizace (obr. 3.11).

I při užití TEE je posouzení přítomnosti trombů někdy obtížné. Obraz může být nekvalitní z důvodů různých artefaktů: například trabekulární fyziologické svalové struktury (musculi pectinati) jsou u některých pacientů tak masivní, že v dané rovině prostor ouška zcela vyplňují (možnost demaskování 3DE sondou, obr. 3.12). Ouško může být také stíněno výraznou hranou oddělující vstup do ouška a vstup do levé horní plicní žíly (obr. 3.13). Vyšetření je také obtížné, pokud pacient zavedenou sondu špatně toleruje, dává se anebo příliš často polyká. Při suboptimální kvalitě zobrazení je pak rozhodnutí obtížné. Pokusy zlepšit výtěžnost vyšetření kontrastní látkou byly sice publikovány, ale efekt také není spolehlivý. Důvodem falešného výpadku kontrastu může být především to, že ouško je dysfunkční, má nejen nízkou vypuzovací, ale i sací rychlost, a krev v něm prostě stagnuje, aniž by ještě došlo k trombóze. Navíc ultrazvuková energie průběžně mikrobubliny v srdci ničí. A tak v síni je kontrast stále znovu obnovován přítokem z plicních žil, zatímco destruované bubliny v oušku jsou obměňovány minimálně. Nicméně jícnová echokardiografie se stala v průběhu let zlatým standardem k diagnostice trombózy, který má pevné místo v současných guidelines.<sup>8,9</sup>

Flutter síni (s určitou organizovanou mechanickou aktivitou) s sebou nese rovněž podstatné riziko trombózy. Riziko embolizace u těchto pacientů dosahuje 1,7 % až 7 %, vysoká je i incidence spontánního echoktrastu. Po kardioverzi flutteru síni dochází také k omračení síni, stejně jako je tomu po kardioverzi FS. Riziko embolizace po elektrické kardioverzi pro flutter síni u pacientů, kteří nebyli dostatečně antikoagulováni, se udává průměrně 2,2 %, není tedy zanedbatelné. Tito pacienti před verzí nebo ablací tedy také zasluhují opatrnost. Diskutován je přínos 3D echokardiografie pro diagnostiku trombů. Fyzikální podstata emise ultrazvuku samozřejmě zůstává u trojrozměrné echokardiografie stejná jako

**Obr. 3.12 – Obraz musculi pectinati levého ouška ve dvou kolmých rovinách.** Současné zobrazení dvou na sebe kolmých rovin demaskuje projekční artefakt – svalovina v podélném řezu (šipka) připomíná trombus vyplňující distální část levého ouška (LAA).



**Obr. 3.13 – Artefakt stínění cristou v ústí levého ouška.** Vlevo dobře přehledné ouško. Vpravo akustický stín vytvářený vysoce echogenní hranou mezi ouškem a horní plicní žilou. Prázdná šipka ukazuje tmavý stín, zatímco ostatní prostor ouška je naopak vyplněn šumem vznikajícím neúměrným zesílením signálu (plné šipky). Oba artefakty znesnadňují hodnocení přítomnosti trombu.

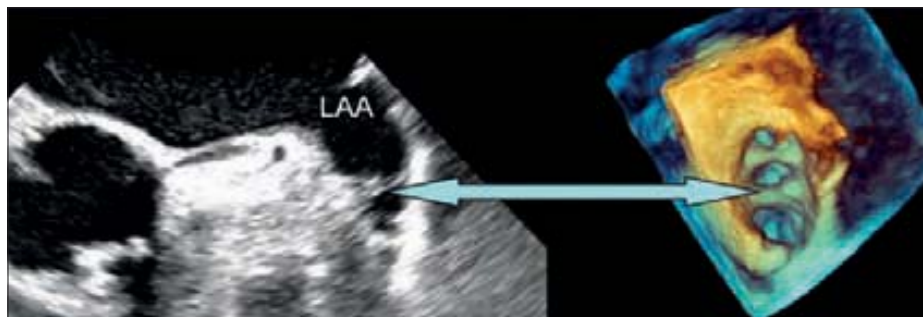


málo vyšetřovacích rovin, byly často právě muskulární struktury ouška chybně označovány za tromby. Příklad 2DE a 3DE obrazu trabekul síňového ouška je uveden na obr. 3.14.

### 3.4.2 Ostatní zobrazovací metody v detekci trombózy

Srovnání CT (včetně moderních multidetektorových strojů) s ultrazvukem ve větších studiích nevyznívá pro CT příliš příznivě – senzitivita kolem 30–40 % nebyla dostačující, naopak bylo poměrně mnoho falešně pozitivních nálezů. Problémem je vysoká interindividuální variabilita v hodnocení nálezů i zkušenými radiology, zatímco u echokardiografistů byla shoda interpretace zaslepených TEE nálezů ve stejné studii v 98 %. Problémem může být především falešná pozitivita, kdy multidetektorové CT nedokázalo ve studiích

**Obr. 3.14 – Obraz muskulárních trabekul levého ouška ve 2D a 3D echokardiografii.** Dvourozměrný a trojrozměrný obraz musculi pectinati levého ouška (LAA) téhož pacienta. Šipka označuje svalové trámce.



u dvourozměrné, nabízí se tedy, že řada limitací zobrazení bude podobná. Nicméně podle některých publikovaných studií je 3DE v zobrazení trombózy levého ouška výtěžnější, a to jak u špatně, tak i dobře vyšetřitelných pacientů.<sup>16–18</sup> Jediným přínosem 3DE je možnost změny úhlu pohledu, možnost nahlédnout do orificia ouška a vidět musculi pectinati plasticky (enfale pohled), které jsou velmi variabilní. To je ostatně dávno známo i ze studií nekroptických a dokumentováno jinými metodami.<sup>19–21</sup> Je pravděpodobné, že v raných dobách 2D TEE, kdy vyšetřující byl odkázán jen na jednu nebo několik