

Katerizační ablace fibrilace síní a přímá antikoagulancia

J. Špinar, R. Lábrová

Interní kardiologická klinika LF MU a FN Brno

Souhrn

Přímá antikoagulancia (blokátory faktoru II nebo faktoru Xa) se v posledních letech dostaly do základní klinické praxe a v mnoha indikacích nahrazují blokátory kumarinu (warfarin) s větší bezpečností a účinností. Je to především nevalvulární fibrilace síní, hluboká žilní trombóza a plicní embolie. Nově se objevují informace o jejich nepřerušovaném použití při katetrizační ablací fibrilace síní. Studie VENTURE AF prokázala noninferioritu nepřerušovaného podání rivaroxabanu oproti nepřerušovanému podání warfarinu u 248 nemocných podstupujících ablací fibrilace síní. Studie RE-CIRCUIT srovnávala nemocné (n = 704) s nepřetržitou léčbou dabigatranem vs. warfarinem a podstupující ablací fibrilace síní a prokázala superioritu dabigatranu, především v oblasti bezpečnosti, protože u nemocných léčených dabigatranem bylo méně krvácení.

Klíčová slova

antikoagulace – fibrilace síní – ablace – bezpečnost

Catheter ablation in atrial fibrillation and direct anticoagulants

Abstract

Direct anticoagulants (blockers of factor II or factor Xa) have become a routine part of clinical practice and have replaced coumarine blockers (warfarin) in many indications, providing a more beneficial and safer effect. The main indications are non-valvular atrial fibrillation, deep venous thrombosis and lung embolism. New information are available in their uninterrupted use during catheter ablation of atrial fibrillation. The VENTURE AF study has shown non-inferiority of rivaroxaban vs. warfarin in 248 patients undergoing ablation of atrial fibrillation. The RE-CIRCUIT study compared the treatment with dabigatran and warfarin in 704 patients undergoing ablation of atrial fibrillation and has shown a superiority of dabigatran, especially in terms of its safety profile, as dabigatran treatment was associated with lower incidence of bleeding.

Keywords

anticoagulation – atrial fibrillation – ablation – safety

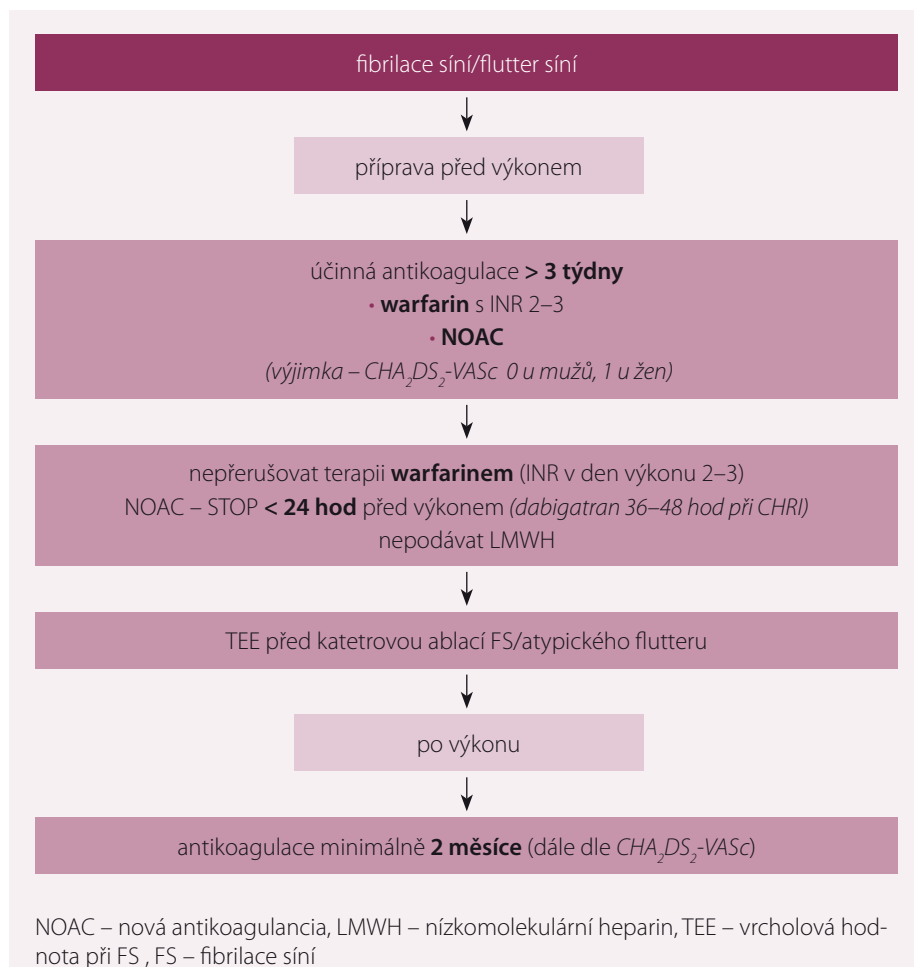
Tromboembolická onemocnění jsou jednou z hlavních příčin nemocnosti a úmrtnosti ve světě. Postihují ročně asi 6,5 milionu lidí. Terapeutické možnosti byly po celá desetiletí omezeny na nefrakcionovaný heparin a antagonisty vitamínu K (VKA). Teprve zavedení nízkomolekulárních heparinů koncem 80. let 20. století přineslo možnost zlepšit antikoagulační léčbu. Vývoj nových léků v posledním desetiletí zavedl do praxe nová antitrombotika (NOAC) – apixaban, dabigatran, edoxaban a rivaroxaban, působící na různé fáze koagulační kaskády. Přímá antikoagulancia mají několik zásadních výhod oproti warfarinu a o výsledcích s již v ČR registrovanými preparáty, jako je dabigatran, apixaban, rivaroxaban či edoxaban, jsme referovali již opakovaně [1–5]. V tomto článku se zaměříme na přímá antikoagulancia u ablace fibrilace síní.

Obecně platí, že katetrizační ablace představuje 2. linii léčby po selhání terapie antiaryt-

miky nebo při jejich intoleranci. Jako primární léčba jsou ablace indikovány u vybraných symptomatických pacientů, kteří dávají přednost léčbě invazivní.

Katetrizační ablace se během posledních let stala metodou volby pro pacienty s paroxysmální či perzistující fibrilací síní (FS), která vede k výrazným obtížím a je rezistentní na farmakologickou léčbu. Základním cílem výkonu je úplná elektrická izolace plicních žil od svaloviny levé síně, které je dosaženo vytvořením série lézí v proximálním segmentu plicních žil. U pacientů s perzistující či dlouhodobě perzistující formou arytmií bývá izolace doplněna o další linie s cílem větší modifikace arytmogenního substrátu. Účinnost výkonu v odstranění FS se pohybuje okolo 70–90 % v závislosti na studované populaci, použité technice a metodě sledování po zákroku.

Kdo je tedy vhodný ke katetrizační léčbě FS? Většina studií prozatím dokumentovala především zlepšení kvality života a odstranění symptomů vyplývajících z atak arytmií. Z tohoto důvodu by primárně měli být k ablací indikováni pacienti se symptomy, u kterých antiarytmická léčba není účinná či žádoucí. Jednoznačně není zatím zodpovězena otázka, zda má být katetrizační ablace prováděna jako metoda první volby bez předchozí antiarytmické léčby. V tomto smyslu byla doposud publikována randomizovaná studie, jejíž výsledky vyzněly pro ablací příznivě [6]. Dále prozatím neexistují důkazy o účinnosti katetrizační ablace u asymptomatických pacientů. Provedení ablace lze zvážit v případě, kdy se jedná o mladého pacienta a je podezření na tachykardickou kardiomyopatii. V případě srdečního selhání, dysfunkce levé komory srdeční a nekontrolovatelné odpovědi komor



Obr. 1. Antikoagulace u pacientů s plánovanou katetrovou ablací.

Tab. 1. Hlavní výsledky studie VENTURE-AF.

Příhoda (endpoint)	rivaroxaban n = 123	warfarin n = 121	celkem n = 244
jakákoliv předdefinovaná příhoda	26	25	51
jakékoliv krvácení	21	18	39
velké krvácení	0	1	1
malé krvácení	21	17	38
krvácení v místě punkce	1	1	2
vaskulární pseudoaneuryzma	3	1	4
trombotická příhoda	0	2	2
vaskulární úmrtí	0	1	1
ischemická CMP	0	1	1
perikardiální výpotek	0	1	1

CMP – cévní mozková příhoda

totiž dochází po katetrizační ablací a úpravě srdečního rytmu ke zlepšení až normalizaci ejekční frakce levé komory [7].

V klinické praxi je katetrizační ablace někdy vyhledávána pacienty, kteří jsou asymptomatictí a nechtějí dlouhodobě užívat

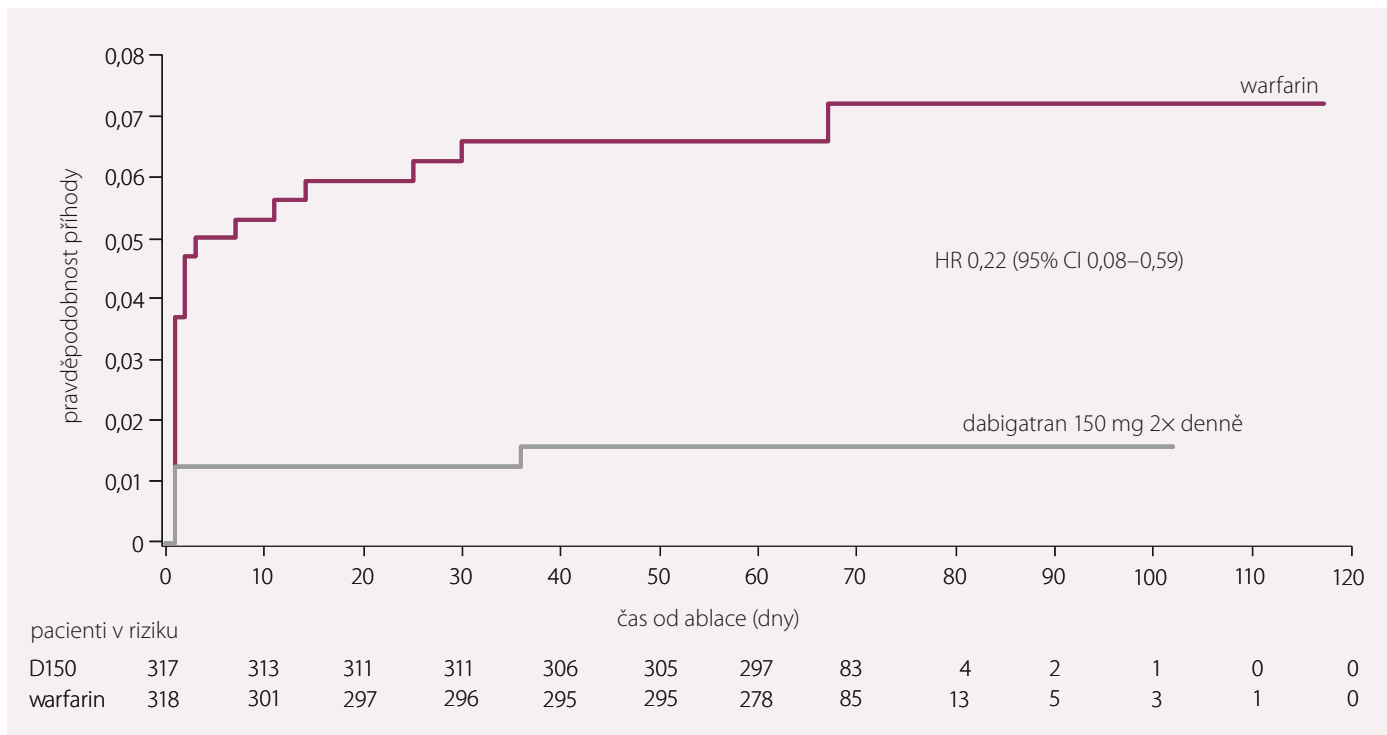
antikoagulační léčbu. Dosud však chybí data o účinnosti katetrizační ablace v prevenci tromboembolických příhod. Proto bylo pacientovo přání vysadit antikoagulační léčbu nemělo být bráno v potaz jako indikační kritérium. Ale některé observační studie nazna-

čují, že úspěšná katetrizační ablace příznivě ovlivňuje přežití nemocných na úroveň očekávanou u jedinců stejného věku bez FS, což se týká rizika tromboembolických komplikací. Užívání warfarinu je jednoznačně indikováno minimálně 2–3 měsíce po výkonu. Rozhodnutí, zda lze antikoagulační léčbu po tomto období nahradit antiagregací, by mělo být založeno na míře rizika tromboembolie (např. CHADS₂ skóre), nikoli na přítomnosti/absenci epizod FS po výkonu. Mezi parametry, které významně ovlivňují úspěšnost výkonu, patří především rozměr levé síně. Výrazná dilatace levé síně (obvykle nad 50–55 mm) je obvykle spojena s elektrickou a mechanickou remodelací, která snižuje šanci na dlouhodobé udržení sinusového rytmu [8]. Také anamnéza dlouhodobě se udržující perzistující FS zvyšuje riziko neúspěchu ablace (obvykle při trvání FS déle než 2 roky) [9,10].

V roce 2015 vyšla inovovaná Evropská doporučení pro používání antikoagulancií – non-vitamin K antagonistů – u pacientů s nonvalvulární FS, která přináší především jasné pokyny jak podávat tuto léčbu u pacientů s ischemickou chorobou srdeční a především jak doporučit či nedoporučit současné podávání antikoagulační a antiagregační léčby u pacientů s FS a ischemickou chorobou srdeční [11]. Tato doporučení byla ještě upravena v roce 2016 [12].

Guidelines uvádějí, že pacienti užívající VKA by měli v léčbě pokračovat i během ablace (s INR 2–3). Nepřerušované podávání NOAC se podle observačních dat jeví jako podobně bezpečné. Během ablace je namísto podávání heparinu. Studie uvádějí poměrně nízkou četnost cévní mozkové příhody v prvních letech po ablací, nicméně indikace OAC by se měla odvíjet od tromboembolického rizika (obr. 1) [11–13].

Již v roce 2015 byla v European Heart Journal publikována první randomizovaná studie srovnávající nepřerušované podání nového antikoagulancia rivaroxabanu s nepřetržitým podáním warfarinu u nemocných podstupujících ablací nevalvulární FS. Studie je známa pod akronymem VENTURE AF [14]. Studie randomizovala 248 nemocných s nevalvulární FS na léčbu rivaroxabanem nebo warfarinem po dobu minimálně 4 týdnů před katetrovou ablací. Primárním cílem bylo krvácení po katetrové ablací, sekundární cíl byl složen z cévní mozkové příhody, infarktu myokardu či vaskulární smrti a jakéhokoli krvácení. Průměrný věk nemocných byl 59,5 ± 10 let,



Graf 1. Krvácení ve studii RE-CIRCUIT.

71 % byli muži, 74 % mělo paroxysmální FS a CHA₂DS₂-VASc skóre bylo 1,6. Výskyt velkého krvácení byl velmi nízký (0,4 %) stejně jako výskyt tromboembolické příhody (0,8 %). Celkový počet příhod byl stejný v obou skupinách (tab. 1).

V roce 2017 na Americkém kardiologickém kongresu (ACC) ve Washingtonu byly prezentovány výsledky studie RE-CIRCUIT a simultánně publikovány v časopise New England Journal of Medicine [15]. Tato studie hodnotila nepřerušované podání warfarinu vs. nepřerušované podávání dabigatranu během ablace u nemocných s paroxysmální nebo perzistující nevalvulární FS. Na tomto klinickém hodnocení spolupracovalo 104 pracovišť z 11 zemí. Polovina nemocných při něm dostávala dabigatran etexilát v dávce 150 mg 2x denně, druhá polovina užívala warfarin v dávce cílené na INR v rozmezí 2,0–3,0. Zařazení mohli být nemocní nad 18 let s paroxysmální nebo perzistentní nevalvulární FS s plánovanou katetrovou ablací. Fibrilace síní musela být dokumentována během 24 měsíců před screeningem a nemocní museli být vhodní na léčbu dabigatranem 2 x 150 mg. Hlavním vylučovacím kritériem byla permanentní FS anebo valvulární typ FS. Nemocní byli randomizováni na 1 : 1 na 2 x 150 mg dabigatranu nebo na léčbu warfarinem (1, 3 nebo 5 mg, případně kombinace) s cílovým INR 2,0–3,0. Studie měla nejprve 0–2 týdny scree-

Tab. 2. Hlavní výsledky studie RE-CIRCUIT.

Příhoda (endpoint)	dabigatran 50 mg 2x denně n = 338	warfarin n = 338	celkem n = 676
jakákoliv nežádoucí příhoda	225 (66,6 %)	242 (71,6 %)	467 (69,1 %)
velmi závažná nežádoucí příhoda	11 (3,3 %)	21 (6,2 %)	32 (4,7 %)
nežádoucí příhoda vedoucí k přerušení léčby	19 (5,6 %)	8 (2,4 %)	27 (4,0 %)
závažná nežádoucí příhoda	63 (18,6 %)	75 (22,2 %)	138 (20,4 %)
• úmrtí	0	0	0
• život ohrožující	1 (0,3 %)	2 (0,6 %)	3 (0,4 %)
• významně snižující soběstačnost	0	1 (0,3 %)	1 (0,1 %)
• vyžadující hospitalizaci	26 (7,7 %)	34 (10,1 %)	60 (8,9 %)
• prodlužující hospitalizaci	13 (3,8 %)	22 (6,5 %)	35 (5,2 %)
• jiné	29 (8,6 %)	27 (8,0 %)	56 (8,3 %)

ningové a 4–8 týdnů léčby k dosažení cílového INR. Všichni pacienti měli před ablací provedeno transezofageální echo. Po ablací byli antikoagulováni a sledováni dalších 8 týdnů. Dabigatran byl podán ráno i v den ablace a následně večer v plánovanou hodinu, maximálně s 3hodinovým odložením. Nefrakcionovaný heparin byl podán těsně před transeptální punkcí nebo těsně po punkci. Dále se nefrakcionovaný heparin podává kontinuálně během výkonu s udržení aktivovaného koagulačního testu (ACT) 300–350 s.

Ablace byla provedena ve 4. až 8. týdnu nepřerušené antikoagulace a pokračovala minimálně 8 týdnů po zákroku. Ablaci za těchto podmínek podstoupilo celkem 635 pacientů (317 na dabigatranu a 318 na warfarinu).

Primárním cílovým ukazatelem byla incidence závažného krvácení během výkonu a 8 týdnů po něm. Mezi sekundární cíle patřily další krvácivé komplikace a tromboembolické příhody. Do studie bylo zařazeno 704 nemocných, z nichž 678 bylo randomi-

zováno a 635 podstoupilo ablaci. Adherence k dabigatranu byla kalkulována podle vybraných tabletek. Jako dobrá byla ohodnocena, pokud byla 80–120% adherence k warfarinu podle hodnot INR. V 66% byla kalkulovaná adherence k dabigatranu 97,6% a INR v rozmezí 2–3 (tab. 2).

Výsledky jednoznačně favorizují NOAC, resp. dabigatran. Celkem bylo zaznamenáno velké krvácení u 27 nemocných. Incidence závažného krvácení byla u dabigatranu statisticky významně nižší než u warfarinu ($p < 0,001$) (graf 1) [15]. Ve skupině s dabigatranem k němu došlo u pěti pacientů (5/317; 1,6 %), u warfarinu u 22 nemocných, tedy u 6,9 % (22/318) ($p < 0,001$). To znamená snížení relativního rizika o 77,2 %. U dabigatranu byl nižší především výskyt srdeční tamponády a také hematomů v oblasti třísla. Obě skupiny byly srovnatelné v incidenci menšího krvácení. Tromboembolická příhoda byla zaznamenána pouze jedna, a to u warfarinu – šlo o tranzitní ischemickou ataku.

Žádná nežádoucí krvácivá příhoda u nemocných léčených dabigatranem nevyžadovala trvalé přerušení léčby, což je plně v souladu s výsledky studie Randomised Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy (RE-LY) trial u 18 113 nemocných s FS [16], ale také s výsledky velkých celosvětových registrů s dabigatranem či jinými přímými antikoagulancii [17].

Výsledky studie RE-CIRCUIT jasně ukázaly, že ablační léčba fibrilace síní prováděná za nepřerušovaného podávání dabigatranu je su-

periorní v porovnání s nepřerušovaným podáváním warfarinu.

Práce byla podpořena projektem (Ministerstva zdravotnictví ČR) koncepčního rozvoje výzkumné organizace 65269705 (FN Brno).

Literatura

1. Špinar J. Dabigatran v klinických studiích a reálném životě. *Cor Vasa* 2013; 55(5): 202–206. doi: 10.1016/j.crvasa.2013.04.006.
2. Špinar J, Vitovec J. Antikoagulační léčba fibrilace síní. *Acta medicae* 2014; 9: 18–23.
3. Špinar J, Vitovec J, Špinarová L et al. Rivaroxaban v léčbě fibrilace síní. *Farmakoterapie* 2013; 1: 6–12.
4. Vitovec J, Špinar J. Antikoagulační léčba u srdečního selhání a hypertenze. In: *Widimský J jr. Arteriální hypertenze – současné klinické trendy XIII*. Praha: Triton 2016: 157–162.
5. Špinar J, Vitovec J. Edoxaban v klinických studiích a v klinické praxi. *Remedia* 2016; 26(4): 348–353.
6. Wazni OM, Marrouche NF, Martin DO et al. Radiofrequency ablation vs antiarrhythmic drugs as first-line treatment of symptomatic atrial fibrillation: a randomized trial. *JAMA* 2005; 293(21): 2634–2640.
7. Hsu LF, Jais P, Sanders P et al. Catheter ablation for atrial fibrillation in congestive heart failure. *N Engl J Med* 2004; 351(23): 2373–2383.
8. Arya A, Piorowski C, Sommer P et al. Ablation of atrial fibrillation: patient selection, techniques, and the results. *Herzschrittmacherther Elektrophysiol* 2008; 19(2): 68–72. doi: 10.1007/s00399-008-0003-8.
9. Lábrová R, Špinar J. Katetrizační ablace fibrilace síní. *Kardiologická revue* 2008; 10(3): 103–110.
10. Špinar J, Vitovec J, Špinarová L. Edoxaban v klinických studiích. *Cor Vasa* 2016; 58(6): 788–496.
11. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M et al. Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace* 2015; 17(10): 1467–1507. doi: 10.1093/europace/euv309.

12. Kirchov P, Benussi S, Dipak Kotecha D et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J* 2016; 37(38): 2893–2962. doi: 10.1093/eurheartj/ehw210.

13. Čihák R, Haman L, Táborský M. Doporučené postupy ESC 2016 pro léčbu fibrilace síní formulované ve spolupráci s EACTS. *Cor Vasa* 2016; 58: e636–e683. doi: 10.1016/j.crvasa.2016.11.005

14. Cappato R, Marchlinski FE, Hohnloser SH et al. Uninterrupted rivaroxaban vs. uninterrupted vitamin K antagonist for catheter ablation in non-valvular atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2015; 36(28): 1805–1811. doi: 10.1093/eurheartj/ehv177.

15. Calkins H, Willems S, Gerstenfeld EP et al. Uninterrupted dabigatran versus warfarin for ablation in atrial fibrillation. *NEJM* 2017; 376(17): 1627–1636. doi: 10.1056/NEJMoa1701005.

16. Eikelboom JW, Walentin L, Conolly SJ et al. Risk of bleeding with 2 doses of dabigatran compared with warfarin in older and younger patients with atrial fibrillation: an analysis of the randomised evaluation of long-term anticoagulation therapy (RE-LY) trial. *Circulation* 2011; 123(21): 2363–2372. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.004747.

17. Larsen TB, Skjoth F, Nielsen PB et al. Comparative effectiveness and safety of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and warfarin in patients with atrial fibrillation: propensity weighted nationwide cohort study. *BMJ* 2016; 353: i3189. doi: 10.1136/bmj.i3189.

Doručeno do redakce: 22. 6. 2017

Přijato po recenzi: 3. 7. 2017

prof. MUDr. Jindřich Špinar, CSc., FESC

www.fnbrno.cz

spinar.jindrich@fnbrno.cz

www.kardiologickarevue.cz