

## **Klasifikácia elektívnych chirurgických intervencií podľa rizika krvácania. Periintervenčný manažment NOAK.**

MUDr. Anna Vachulová, PhD., Kardiologická klinika Lekárskej fakulty UK a Národného ústavu srdcových a cievnych chorôb a.s., Bratislava

Fibrilácia predsiení (FP) je najčastejšia srdcová arytmia. Integrovaný manažment FP vyžaduje koordináciu a optimalizáciu starostlivosti o pacienta multidisciplinárnym tímom. Do interdisciplinárneho tímu sú zahrnutí všetci zdravotnícki pracovníci, ktorí sa starajú o pacienta (praktický lekár, internista, kardiológ, nefrológ, hematológ, endokrinológ, neurológ, chirurg, anesteziológ). V roku 2020 boli publikované odporúčania Európskej kardiologickej spoločnosti pre manažment FP, ktoré odporúčajú liečebný prístup „Atrial Fibrillation Better Care (ABC)“, ktorý zlepšuje manažment pacientov s FP (1). Bod A znamená antikoagulačná liečba, prevencia CMP (The Anticoagulation/Avoid Stroke). Zahŕňa manažment pacienta s FP v 3 bodoch: 1. Identifikácia pacientov s nízkym rizikom TE príhod  $CHA_2DS_2VaSc$  0 (muži), 1 (ženy), 2. Prevencia CMP ak je  $CHA_2DS_2VaSc \geq 1$  (muži), 2 (ženy). Stanoviť riziko krvácania, ovplyvnenie modifikovateľných rizikových faktorov krvácania. 3. Výber orálnej antikoagulačnej liečby (NOAK alebo VKA s dobre manažovaným TTR). Antikoagulačnej liečbe je v 2020 ESC odporúčaníach pre manažment FP venovaná kapitola 10: manažment pacienta ABC schéma. Pod bodom A (Anticoagulation/Avoid Stroke -antikoagulačná liečba, prevencia CMP) (1). NOAK máme k dispozícii aj v podmienkach Slovenskej republiky už takmer 10 rokov a neustále pribúdajú nové poznatky, výsledky štúdií a registrov. S príchodom NOAK neboli údaje z reálnej praxe ani prospektívne štúdie, ktoré by stanovili periintervenčný manažment liečby NOAK. Na zlepšenie manažmentu pacientov s NOAK EHRA pravidelne publikuje praktické odporúčania pre použitie NOAK u pacientov s FP. V roku 2021 bol publikovaný posledný EHRA dokument, ktorého hlavným autorom je prof Jan Steffel (2).

Pacienti na antikoagulačnej liečbe podstupujú rôzne elektívne chirurgické výkony. O tom, že je to častým klinickým problémom svedčí aj to, že až ¼ antikoagulovaných pacientov vyžaduje dočasné vysadenie antikoagulačnej liečby kvôli plánovanej intervencii v priebehu 2 rokov (3). Iné číselné vyjadrenie udáva, že každý rok 1 zo 6 pacientov s FP (odhadom 6 miliónov pacientov na celom svete) potrebuje plánovanú chirurgickú intervenciu a s ňou súvisiacu úpravu liečby NOAK. Rôzne plánované intervenčné a operačné výkony vyžadujú rôznu prípravu pacienta na intervenčný výkon. Je potrebné povedať, že príprava na intervenčný výkon sa líši aj v jednotlivých zdravotníckych zariadeniach, čo v praxi znamená veľkú nejednotnosť. EHRA praktické odporúčania podávajú jednotný návrh, ktorý je potrebné implementovať v klinickej praxi.

Pri príprave pacienta s FP na antikoagulačnej liečbe na intervenčný výkon musí lekár zohľadniť: vek pacienta, kardiovaskulárne riziko, tromboembolické riziko, riziko krvácania, typ operácie, renálne funkcie. Z hľadiska NOAK musí lekár zodpovedať na otázky: Ako dlho je potrebné prerušiť antikoagulačnú liečbu pred plánovaným výkonom? Je potrebné použiť premostenie (bridging) pomocou LMWH? Kedy reiniciovať antikoagulačnú liečbu? Zohľadnenie všetkých faktorov a správna odpoveď na tieto otázky je pre pacienta nesmierne dôležitá, pretože na jednej strane je potrebné predísť zvýšenému riziku periprocedurálneho krvácania na druhej strane pri neopodstatnenom včasnom vysadení NOAK je pacient ohrozený vznikom tromboembolických príhod.

S príchodom NOAK, pri dobrom poznaní ich farmakokinetiky (eliminácia polčas 5-17 hodín) je možné všetky plánované výkony realizovať jednoduchšie (1). Väčšina invazívnych chirurgických výkonov vyžadujú dočasné prerušenie liečby NOAK. Veľmi nápomocným pri príprave pacienta na elektívny výkon je rozdelenie výkonov podľa rizika krvácania, pretože mnohé invazívne výkony s minimálnym rizikom krvácania sa môžu realizovať na neprerušenom, resp. krátko prerušenom NOAK. 2021 EHRA konsenzuálny dokument o NOAK klasifikuje elektívne chirurgické intervencie podľa rizika krvácania nasledovne (2):

### 1. skupina

Intervencie s minimálnym rizikom krvácania (t.j. zriedkavé krvácanie s nízkym klinickým významom) - pri týchto intervenciách a pri intervenciách, pri ktorých je krvácanie ľahko kontrolovateľné, nie je vo väčšine prípadov nutné prerušovať antikoagulačnú liečbu:
Stomatologické zákroky: extrakcia zuba (1-3), paradontálna chirurgia, vsadenie zubného implantátu, subgingiválne ošetrovanie/čistenie
• Oftalmologické zákroky: zákrok pri katarakte alebo glaukóme
• Endoskopia bez biopsie alebo resekcie
• Povrchové chirurgické zákroky: incízia abscesu, malé kožné excízie, biopsia kože
• Implantácia pacemakera alebo ICD (implantovateľný kardioverter-defibrilátor) - okrem komplexných procedúr
• Elektrofyziológické vyšetrenie srdca alebo katérová ablácia - okrem komplexných procedúr
• Rutinná elektívna koronárna intervencia alebo intervencia na periférnej artérii - okrem komplexných procedúr
• Intramuskulárna injekcia (napr. vakcinácia)
Pri týchto intervenciách a pri intervenciách, pri ktorých je krvácanie ľahko kontrolovateľné, nie je vo väčšine prípadov nutné prerušovať antikoagulačnú liečbu. Spomenuté procedúry vo všeobecnosti môžu byť vykonané 12-24 hodín po užití poslednej dávky NOAK. Praktický prístup predstavuje naplánovanie intervencie 18-24 hodín po užití poslednej dávky NOAK a následne re-iniciovať antikoagulačnú liečbu po 6 hodinách.

## 2. skupina

Intervencie s nízkym rizikom krvácania (t.j. zriedkavé krvácanie alebo krvácanie s klinicky nezávažným priebehom) - posledná dávka NOAK by mala byť užitá $\geq 24$ hodín pred elektívnym zákrokom u pacientov s normálnou funkciou obličiek*:
Komplexné stomatologické zákroky
• Endoskopia s jednoduchou biopsiou
• Malé ortopedické operácie (na chodidle, na ruke, artroskopia, ...)
U pacientov užívajúcich dabigatrán a s klírensom kreatinínu (CrCl) $< 80$ ml/min by malo byť zvažované stupňované prerušenie. U pacientov užívajúcich inhibítora faktora Xa (apixabán, edoxabán alebo rivaroxabán) a s klírensom kreatinínu (CrCl) 15-29 ml/min by mala byť posledná dávka NOAK užitá $\geq 36$ hodín pred zákrokom. Bude iba v tbl.

## 3. skupina

Intervencie s vysokým rizikom krvácania (t.j. časté krvácanie alebo krvácanie s klinicky závažným priebehom a následkami) - posledná dávka NOAK by mala byť užitá $\geq 48$ hodín pred zákrokom. U pacientov s poruchou funkcie obličiek je nutné ešte dlhšie prerušenie*:
• Kardiochirurgia
• Cievna chirurgia na periférnych artériách (napr. aortálna aneurizma, bypass)
• Komplexné invazívne kardiologické intervencie, vrátane extrakcie elektród, ablácie komorovej tachykardie (epikardiálna), PKI chronického totálneho uzáveru a pod.
• Neurochirurgia
• Spinálna alebo epidurálna anestézia; diagnostická lumbálna punkcia
• Komplexná endoskopia (napr. viacpočetná/ rozsiahla polypektómia, ERCP so sfinkterektómiou a pod).
• Brušná chirurgia (vrátane biopsie pečene)
• Hrudná chirurgia
• Veľké urologické operácie/ biopsie (vrátane biopsie obličiek)
• Extrakorporálna litotripsia
• Veľké ortopedické operácie
* Rozhodnutie o dlhšom prerušení liečby by malo zohľadňovať všetky individuálne faktory súvisiace so zdravotným stavom pacienta a faktory súvisiace so zákrokom. U pacientov s poruchou funkcie obličiek sa odporúča ešte dlhší interval prerušenia antikoagulačnej liečby. Vo vybraných prípadoch je nutné zväziť vyšetrenie hladiny NOAK v krvnej plazme.

Ako už bolo uvedené, pri každom elektívnom výkone je potrebné na jednej strane zväžiť klinický stav pacienta ako aj typ chirurgického výkonu (2).

Pacient	Operačný výkon
• Vek	• Riziko krvácania
• Riziko tromboembolizmu (CMP)	• Následky krvávacích komplikácií (obzvlášť neurochirurgia, kardiochirurgia, veľké brušné a hrudné operácie)
• Riziko krvácania	
• Nedávna kardiovaskulárna príhoda ( $\leq 3$ mesiace)	• Plánovaná anestézia (celková, spinálna/epidurálna, lokálna a pod.)
• Komorbidity (obzvlášť renálne funkcie)	
• Súbežné užívanie liekov (napr. protidoštičkové lieky, NSAID)	• Plánovaná re-iniciácia antikoagulačnej liečby

Na základe zohľadnenia klinického stavu pacienta a typu operačného výkonu sa stanoví čas posledného užitia NOAK pred intervenciou.

EHRA odporúčania uvádzajú užitie poslednej dávky NOAK pred elektívnym výkonom s prihliadnutím na renálne funkcie (2).

Bude v transkripte tabuľka.

	Dabigatrán		Apixabán – Edoxabán – Rivaroxabán	
Bez perioperačného premostovania s LMWH / UFH				
Intervencie s malým rizikom krvácania: - realizovať výkon v čase najnižšej hladiny NOAK v krvi (na konci dávkovacieho obdobia „trough“), napr. 12 hod /24 hod po poslednom užití - reiniciácia NOAK v ten istý deň alebo najneskôr nasledujúci deň				
	nízke riziko	vysoké riziko	nízke riziko	vysoké riziko
CrCl $\geq 80$ ml/min	$\geq 24$ hod	$\geq 48$ hod	$\geq 24$ hod	$\geq 48$ hod
CrCl 50 – 79 ml/min	$\geq 36$ hod	$\geq 72$ hod		
CrCl 30 – 49 ml/min	$\geq 48$ hod	$\geq 96$ hod		
CrCl 15 – 29 ml/min	Neodporúča sa	Neodporúča sa	$\geq 36$ hod	
CrCl $< 15$ ml/min	Bez schválenej indikácie pre použitie NOAK			

Laboratorné vyšetrenia pred chirurgickými resp. invazívnymi výkonmi.

Pri liečbe NOAK v klinickej praxi nie je nutné rutinné monitorovanie antikoagulačnej aktivity. Taktiež pri liečbe NOAK pred elektívnym výkonom nie je štandardne odporúčané ani prínosné stanoviť plazmatickú hladinu NOAK, resp. reziduálnu hladinu NOAK. Ako ukázali výsledky klinických štúdií PAUSE (Perioperative Anticoagulation Use for Surgery Evaluation) (4, 5) alebo CORIDA (Concentration of Rivaroxaban, Dabigatran and Apixaban) (6) zvýšené hladiny NOAK nie sú nezávislým prediktívnym faktorom pre vznik krvácania. Vo všeobecnosti je odporúčané zvoliť manažment vysadenia NOAK v súlade s vyššie uvádzanými faktormi z hľadiska pacienta a operačného výkonu. Ak je prerušenie liečby NOAK na  $> 72$  hodín, pravdepodobnosť reziduálnej hladiny NOAK je veľmi nízka, výnimku tvoria pacienti s rizikom veľmi vysokej akumulácie NOAK (pacienti s veľmi ťažko redukovanou funkciou obličiek) (2).

Presný návod na prerušenie a reiniciáciu NOAK je veľmi prehľadne spracovaný v 2021 EHRA dokumente do tabuľky číslo 15, na ktorú odporúčame do pozornosti všetkých lekárov manažujúcich pacientov na NOAK v periintervenčnom období (2).

Tabuľka 15 (podľa 2)

	Day -4	Day -3	Day -2	Day -1	Day of surgery	Day +1	Day +2
<b>Minor risk</b>	Dabi						
	Apix						
	Edo / Riva (AM intake)						
	Edo / Riva (PM intake)						
				No bridging	Restart ≥ 6h post surgery		
<b>Low risk</b>	Dabi						
	Apix						
	Edo / Riva (AM intake)						
	Edo / Riva (PM intake)						
				No bridging			
<b>High risk</b>	Dabi						
	Apix						
	Edo / Riva (AM intake)						
	Edo / Riva (PM intake)						
			No bridging (heparin / LMWH)	Consider plasma level measurements (in special situations **)	No bridging	Consider prophylactic dose postoperative heparin as per hospital protocol	Restart ≥ 48h (-72h) post surgery

Important: Timing of interruption may require adaptation based on individual patient characteristics (Fig. 13)

## Bridging

Historicky pred érou NOAK bol bridging (LMWH alebo UFH) bežnou súčasťou prípravy pacienta na elektívny výkon. Avšak bridging pacientov (LMWH alebo UFH) na VKA je spojený so signifikantne vyšším rizikom veľkého krvácania, na druhej strane neznižuje riziko TE komplikácií (7).

Antikoagulačný efekt warfarínu aj po vysadení pretrváva ešte 5-7 dní. U pacientov na liečbe NOAK sa neodporúča bridging s LMWH alebo UFH vzhľadom na predikovateľnosť antikoagulačného účinku NOAK. Dôležité je vedieť, že bridging pacientov na NOAK je spojený so zvýšeným rizikom krvácania (8,9).

## Reštartovanie liečby NOAK po invazívnom výkone

Po výkone s okamžitou a úplnou hemostázou možno NOAK vo všeobecnosti reiniciovať 6–8 h po ukončení výkonu. Pri niektorých chirurgických výkonoch však podanie plnej dávky NOAK počas prvých 48–72 hodín po výkone môže viesť k zvýšenému riziku krvácania, ktoré prevažuje nad rizikom TE komplikácií v dôsledku FP. V takýchto prípadoch možno zvážiť pooperačnú tromboprofylaxiu s LMWH v profylaktickej dávke 6–8 h po operácii a oddialenie reiniciácie NOAK o ≥48–72 h. Podobne u pacientov, u ktorých nie je možný perorálny príjem (napr. v prípade umelej pľúcnej ventilácie, pooperačnej nauzey a zvracania, ileus atď.), by sa malo zvážiť podávanie heparínu. Otázkou je použitie redukovanej dávky NOAK u pacientov s FP podstupujúcich chirurgický zákrok v pooperačnom období, avšak neexistujú žiadne dáta o bezpečnosti a účinnosti pooperačného použitia redukovanej dávky NOAK (analogicky ako sa používa NOAK v ortopédii po náhrade bedrového / kolenného kĺbu) (1).

## Záver

V uvedenom prehľade sme sa pokúsili zhrnúť recentné poznatky príprave pacienta s FP na antikoagulačnej liečbe na elektívny chirurgický intervenčný výkon. Dôležité je poznať klasifikáciu elektívnych chirurgických intervencií a načasovať prerušenie liečby NOAK. Samotné načasovanie prerušenia liečby NOAK si môže vyžadovať adaptáciu na základe individuálnych charakteristík pacienta po zvážení pomeru risk/benefit. Na základe vyššie uvedených faktov sa odporúča vytvorenie

a používanie odporúčaní v každom zdravotníckom zariadení. U pacientov alebo v situáciách, pri ktorých hrozí riziko akumulácie NOAK (renálna insuficiencia, vyšší vek, súbežné užívanie liekov zvyšujúcich riziko krvácania) by malo byť zvážené prerušenie antikoagulačnej liečby NOAK včasnejšie o ďalších 12-24 hodín. Liečba NOAK by mala byť iniciovaná 24 hodín po výkone s nízkym rizikom krvácania a 48(-72) hodín po výkone s vysokým rizikom krvácania. Každý pacient pred plánovaným chirurgickým výkonom by mal mať písomné odporúčenie (chirurgovi, praktickému lekárovi, anesteziológovi a pacientovi) o presnom postupe. Dôležitou súčasťou perioperačného manažmentu NOAK je re-iniciácia NOAK, pretože vo väčšine prípadov nie je nutné premostovanie heparínom. V každodennej klinickej praxi by sme sa mali riadiť aktualizovanými odporúčaniami EHRA a implementovať ich do rutinného používania.

#### Literatúra:

1. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2020 Aug 29;ehaa612. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa612. Epub ahead of print. PMID: 32860505.
2. Steffel J, Collins R, Antz M et al. 2021 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the Use of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation, *EP Europace*, Volume 23, Issue 10, October 2021, Pages 1612–1676, <https://doi.org/10.1093/europace/euab065>
3. Healey JS, Eikelboom J, Douketis J et al. Periprocedural bleeding and thromboembolic events with dabigatran compared with warfarin: results from the Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy (RE-LY) randomized trial. *Circulation* 2012; 126: 343–8.
4. Douketis JD, Spyropoulos AC, Duncan J, et al. Perioperative Management of Patients With Atrial Fibrillation Receiving a Direct Oral Anticoagulant. *JAMA Intern Med*. 2019;179(11):1469–1478. doi:10.1001/jamainternmed.2019.2431
5. Shaw JR, Li N, Vanassche T, et al. Predictors of preprocedural direct oral anticoagulant levels in patients having an elective surgery or procedure. *Blood Adv*. 2020 Aug 11;4(15):3520-3527. doi: 10.1182/bloodadvances.2020002335. PMID: 32756938; PMCID: PMC7422107
6. Godier A, Dincq AS, Martin AC et al. Predictors of pre-procedural concentrations of direct oral anticoagulants: a prospective multicentre study, *European Heart Journal*, Volume 38, Issue 31, 14 August 2017, Pages 2431–2439.
7. Douketis JD, Spyropoulos AC, Kaatz S, et al. BRIDGE Investigators. Perioperative Bridging Anticoagulation in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2015 Aug 27;373(9):823-33.
8. Garcia D, Alexander JH, Wallentin L, et al. Management and clinical outcomes in patients treated with apixaban vs warfarin undergoing procedures. *Blood*. 2014 Dec 11;124(25):3692-8. doi: 10.1182/blood-2014-08-595496. Epub 2014 Oct 15. PMID: 25320240; PMCID: PMC4263979.
9. Beyer-Westendorf J, Gelbricht V, Förster K, et al. Peri-interventional management of novel oral anticoagulants in daily care: results from the prospective Dresden NOAC registry. *Eur Heart J*. 2014 Jul 21;35(28):1888-96. doi: 10.1093/eurheartj/eh557. Epub 2014 Jan 6. PMID: 24394381.

#### Kontakt:

MUDr. Anna Vachulová, PhD.

Kardiologická klinika Lekárskej fakulty UK a Národného ústavu srdcových a cievnych chorôb a.s., Bratislava

Pod Krásnou hôrkou 1

833 48 Bratislava

tel. č.: 02/59320264

e-mail: [anna.vachulova@nusch.sk](mailto:anna.vachulova@nusch.sk)

## Vyhlásenie o konflikte záujmov autora

Nemám potenciálny konflikt záujmov\*

Deklarujem nasledujúci konflikt záujmov\*

Forma finančného prepojenia	Spoločnosť
Participácia na klinických štúdiách/firemnom grante	
Nepeňažné plnenie (v zmysle zákona)	Servier, Berlin-Chemie/A. Menarini,
Prednášajúci	Servier, Amomed, Amgen, Bayer, Berlin-Chemie/A. Menarini, Boehringer Ingelheim, Merck, Pfizer, Viatris, Zentiva,
Akcionár	
Konzultant/odborný poradca	
Ostatné príjmy (špecifikovať)	

Podľa UEMS (upravené v zmysle slovenskej legislatívy)

MUDr. Anna Vachulová, PhD

.....  
Meno a priezvisko lekára

\* označiť príslušnú voľbu

## Detekcia fibrilácie predsiení pred alebo po ischemickej cievnej mozgovej príhode?

MUDr. Jozef Haring

Srdcové arytmie sú časté po ischemickej cievnej mozgovej príhode, môže sa jednať o abnormalitu T vlny, predĺženie QT intervalu, až po vážnejšie predsieňové tachykardie, fibrilácie predsiení a komorové arytmie. Práve u pacientov po ischemickej ACMP je fibrilácia predsiení najčastejšia novo diagnostikovaná arytmia postihujúca 4-21% pacientov počas prvých 28 dní po prekonaní iCMP v závislosti od spôsobu monitoringu. Lepší záchyt je v prípade kontinuálneho monitoringu porovnaní s konvenčným Holter-monitoringom. Novozistená fibrilácia predsiení po mozgovom infarkte zvyšuje riziko rekurencie a tým zhoršuje výsledný funkčný stav pacientov. Pod termínom **ново diagnostikovanej** fibrilácie predsiení rozumieme arytmiu, ktorá nebola potvrdená pred vznikom iCMP, a teda sa môže jednať tak o novo zachytenú arytmiu, alebo o pre-existujúcu, ale doteraz nedetegovanú arytmiu. Kľúčovým parametrom pri jej detekcii je tak spôsob monitoringu, favorizujúci kontinuálnu formu, ale aj načasovanie začiatku registrácie. Podľa analýz je zrejmé, že oneskorenie zahájenia monitoringu FiP na 33. a 77. deň od vzniku iCMP viedlo k poklesu prevalencie novo zachytenej FiP na 17% a 16%, kým iniciácia na 21. deň viedla k záchytu 23% FiP de novo.

Druhá strana problému je, že FiP nemusí byť len príčinou iCMP, ale môže byť aj jej následkom, tzv. **post-stroke FiP**. Táto môže byť detegovaná počas prvých 3 dní po iCMP a spontánne mizne. Trvanie a rekurencia post-stroke FiP sa objavuje v intervale 3-77 dní, priemerne 23 dní. Preto, čím skôr sa FiP objaví po iCMP, tým je väčší predpoklad, že sa jedná o následok iCMP a nie jej príčinu.

V patofyziológii post-stroke FiP sa uplatňuje niekoľko mechanizmov. Prvým je dysbalancia v autonómnom nervovom systéme, konkrétne hyperaktivácia tak parasymptiku ako aj sympatiky. Nadmerná aktivácia parasymptiku vedie ku skráteniu trvania akčného potenciálu bunky myokardu a skráteniu predsieňovej efektívnej refraktérnej periódy a jej väčšej disperzii, čo vedie ku priestorovej heterogenite a vzniku „re-entry“ v predsieni. Na druhej strane, sympatiková hyperaktivácia vedie ku nadmernému uvoľneniu katecholamínov, čím dochádza ku stimulácii  $\beta$ -adrenergných receptorov myokardu, podporujúc tým ektopickú aktivitu. Ďalším dôsledkom je tiež štrukturálna remodelácia myokardu v dôsledku bunkovej nekrózy, degenerácie myofibríl a vzniku fibrózy. Okrem toho, autonómna dysbalancia po iCMP môže spôsobiť tiež iné nefatálne, ale aj fatálne arytmie a štrukturálne poškodenie myokardu. Inzulárny kortex a subinzulárna biela hmota hrajú kľúčovú úlohu v regulácii autonómneho systému. Pacienti s infarktom v tejto oblasti majú 7-násobne vyššie riziko rozvoja post-stroke FiP. Samotná mozgová príhoda môže viesť k primárnemu poškodeniu myokardu aj u pacientov, ktorí netrpia ICHS. Až 34% pacientov má zvýšené hladiny TNI po iCMP, s preukázateľnou súvislosťou medzi vznikom post-stroke FiP a eleváciou Troponínu-I, a tento môže byť využitý ako prediktor rozvoja FiP u týchto pacientov. Všeobecne akceptovaným mechanizmom je preťaženie katecholamínmi v dôsledku hyperaktivácie sympatikového autonómneho nervového systému (ANS), čo vedie ku nadmernej aktivácii  $\beta$ -adrenergných receptorov, spôsobujúc poruchu relaxácie myocytov, metabolickej nerovnováhy a bunkovej smrti. To má za následok štrukturálnu remodeláciu, ako je nekróza myokardu, kardiálna hypertrofia, degenerácia myofibríl a fibróza, v konečnom dôsledku s poruchou prevodu vzruchu, čo má za následok rozvoj a fixáciu FiP.

Je preukázané, že inflamácia v myokarde alebo v periférnej cirkulácii vedie ku vzniku a rekurencii FiP. Zápalové molekuly vedú k poruche tvorby vzruchu v predsieni, ako aj k štrukturálnym zmenám. V dôsledku iCMP dochádza v mozgu k uvoľneniu zápalových mediátorov a zvýšeniu permeability hematoencefalickej bariéry (HEB). V dôsledku toho dochádza k uvoľneniu DAMPs (damage-associated molecular pattern molecules) a zápalových mediátorov do krvi, čo vedie k systémovému zápalu a tiež

lokálnemu zápalu v kardiomyocytoch, s následným ireverzibilným narušením elektrickej aktivity predsiene myokardu a štrukturálnou remodeláciou. To má za následok objavenie sa a udržiavanie FiP po iCMP. Ďalším faktorom pri vzniku FiP sú mikrovezikuly, ktoré sa uvoľňujú exocytózou do extracelulárneho kompartmentu a spolupodieľajú sa na inflamácii, koagulácii a progresii tumorov. Tieto sú významne elevované u pacientov s iCMP, tiež po intrakraniálnej hemorágii (ICH) a subarachnoidálnej hemorágii (SAH), a sú asociované so zlým výsledným funkčným stavom. Nedávne štúdie preukazujú, že ich hladiny v sére sú významne zvýšené tiež u pacientov s perzistentnou FiP, a teda predpokladá sa ich účasť aj pri vzniku post-stroke FiP. Mikro-RNA, ako súčasť mikrovezikúl, sa spolupodieľa na predsienej elektrickej a štrukturálnej remodelácii. Konkrétne miR-126 je významne znížená v sére pacientov s iCMP, a keďže bolo preukázaný vzťah medzi nízkou hladinou miR-126 a poškodením myokardu či rozvojom FiP, táto predstavuje kľúčový mediátor kardiálnych komplikácií po iCMP. Preto sa predpokladá účasť mikrovezikúl a mikro-mRNA pri vzniku post-stroke FiP a iných kardiálnych komplikácií, avšak presný patomechanizmus ostáva nateraz neobjasnený. Predstavujú však potenciálny nový biomarker alebo terapeutický cieľ pri post-stroke FiP a ďalších kardiálnych poškodení po iCMP.(1)

### **Otázkou ostáva ako detegovať FiP po iCMP a u ktorých pacientov.**

Odhaduje sa, že približne 25% pacientov s iCMP alebo TIA budú mať potvrdenú FiP v prípade systematického dlhodobého monitoringu. Preto sa odporúča skrining týchto pacientov 12-zvodovým EKG, EKG Holterom, telemetriou alebo implantovanými monitorujúcimi zariadeniami, avšak presné načasovanie a dĺžka skriningu nie je jednoznačná. Podľa odporúčaní Európskej kardiologickej spoločnosti (ESC) z roku 2020, minimálne 24 hodinový EKG monitoring je vhodný, nasledovaný kontinuálnym EKG monitoringom aspoň 72 hodín, a u selektovaných pacientov dlhodobý neinvazívny monitoring alebo monitoring implantovateľnými zariadeniami je odporúčaný. 4 klinické štúdie (Higgins et al., EMBRACE, CRYSTAL AF, FIND AF) preukázali väčší záchyt FiP pri prolongovanom monitoringu, avšak boli poddimenzované na to, aby preukázali signifikantnú redukciu TIA, iCMP alebo systémovej embolizácie napriek signifikantne vyššiemu záchytu FiP oproti bežnej praxi.

Chýba tiež jasný algoritmus ku selekcii pacientov vhodných na prolongovaný EKG monitoring. Pacienti s kryptogénnou iCMP a embolickým strokom neznámeho zdroja (ESUS) mali vyšší záchyt FiP, práve prolongovaným monitoringom. Pacienti s aterotrombotickou etiológiou iCMP postihujúcou veľké cievy a lakunárnymi infarktami majú rizikový profil, ktorý tiež zvyšuje pravdepodobnosť vzniku FiP. Systematický prehľad potvrdil 2,4 % výskyt FiP v prípade aterosklerózy malých ciev a 2,2% u pacientov s aterosklerózou veľkých ciev. Na druhej strane, záchyt FiP bol na úrovni 9,2% v štúdiách, ktoré nemali zadané etiologické subtypy iCMP. Iná situácia je v prípade TIA. Často títo pacienti nemajú monitoring vôbec, alebo nemajú taký prolongovaný monitoring ako pacienti s iCMP. Systematický prehľad štúdií potvrdil záchyt FiP u približne 4% TIA. Detekcia FiP bola obdobne vyššia v prípade prolongovaného monitoringu a pri TIA neznámej etiologie. Najvyšší záchyt FiP po iCMP alebo TIA je práve včasne po objavení sa symptómov, a u pacientov s kryptogénnou iCMP. Najbežnejšia stratégia je stupňovité EKG monitorovanie, kontinuálny EKG monitoring na JIS, nasledovaný prolongovaným 30 dňovým EKG monitoringom, a v prípade nejasnej etiologie iCMP je nasledovaný implantáciou tzv. slučkového rekordéra. V súčasnosti nie je však žiadna skriningová stratégia plne uspokojujúca. (2,6)

Okrem post-stroke FiP je problematická tzv. **subklinická FiP**. Jedná sa o nízkofrekvenčnú FiP, ktorá nebola identifikovaná pri úvodnej etiologickej diagnostike iCMP, avšak potvrdí sa na prolongovanom



monitoringu srdcového rytmu. Je známe, že prolongovaný monitoring vedie ku vyššiemu záchytu FiP a táto je asociovaná s vyšším rizikom iCMP. Toto riziko je proporčné ku frekvencii FiP a dĺžke jej trvania. Dve randomizované kontrolované štúdie (RCT) sledovali práve subklinickú FiP u pacientov s iCMP. Štúdia Stroke-AF (The Stroke of Known Cause and Underlying Atrial Fibrillation) sa zamerala na pacientov, ktorí mali preukázateľne inú etiológiu iCMP (aterosklerózu veľkých ciev, ochorenie malých ciev). Počas 12 mesačného sledovania prolongovaným monitoringom (ICM) bol signifikantne vyšší záchyt subklinickej FiP v skupine s ICM oproti konvenčnej detekcii (12,1% vs. 1,8%,  $p < 0,001$ ). U väčšiny pacientov sa FiP objavila po 30 dňoch od vzniku iCMP, medián trvania bol 88 minút, následná antikoagulačná liečba bola predpísaná 67% pacientom v skupine s ICM.

Štúdia PER DIEM (The Post-Embolic Rhythm Detection with Implantable vs. External Monitoring) si dala za cieľ porovnať 30 dňový externý monitoring oproti prolongovanému ICM, do šesť mesiacov od iCMP neasociovej s FiP (66% bolo kryptogénnych). U pacientov s ICM bol záchyt subklinickej FiP na úrovni 15,3% oproti 4,7% v skupine s 30 dňovým EKG monitoringom ( $p = 0,003$ ). Všetci pacienti s potvrdenou subklinickou FiP bol nastavení na antikoagulačnú terapiu bez ohľadu na randomizáciu. Tieto štúdie potvrdzujú, že prolongovaný ICM monitoring vedie ku vyššiemu záchytu subklinickej FiP oproti 30 dňovému konvenčnému monitoringu. Tým podporujú využitie ICM monitoringu aj u pacientov s tzv. non-FiP iCMP a non-ESUS.

Počet pacientov, potrebných na jednoročné monitorovanie ICM so záchytom jedného so subklinickou FiP je približne 10 v oboch štúdiách. Stále však chýba dôkaz, preukazujúci význam detekcie subklinickej FiP po iCMP a jej vplyvu na zlepšenie výsledného funkčného stavu pacientov. (3)

### **Biomarkery pre detekciu FiP?**

Súčasne dostupné diagnostické nástroje vo vzťahu ku FiP sú všeobecne nedostačujúce. Štandardné EKG je nespoľahlivé pre jeho nízku detekčnú schopnosť, najmä v prípadoch asymptomatických FiP. Prolongované EKG je zase nepraktické z dôsledku vysokých nákladov, nekomfortnosti a v končnom dôsledku aj nedostupnosti pre vysoký dopyt zo strany pacientov. Z tohoto aspektu by bolo prínosom mať jednoduchý presný a relatívne lacný spôsob diagnostiky, ako je napríklad biomarker v periférnej krvi. Takýmto markerom by mohol byť **apelín**. Je to endogénny regulačný peptid asociovaný s fyziologickými a patologickými procesmi. Má rôzny vplyv na kardiovaskulárny aparát, okrem iného apelín skraca akčný potenciál v predsieňových myocytoch vplyvom na viaceré iónové kanály. Tiež ovplyvňuje renín-angiotenzín-aldosterónový systém (RAA), funguje ako druhý katalytický substrát pre angiotenzín konvertujúci enzým 2 (ACE2) a funguje inotropne. To všetko sú procesy priamo alebo nepriamo asociované s FiP. Pacienti s FiP majú signifikantne nižšie hladiny apelínu oproti pacientom bez FiP s nízkym rizikovým profilom pre iCMP. Otázkou ostáva, či je hladina apelínu významná aj u pacientov vysoko rizikových pre iCMP a so závažnými kardiovaskulárnymi komorbiditami, vrátane FiP. Prahová hodnota koncentrácie apelínu podľa recentnej publikácie, analyzovaná z periférnej krvi bola 0,969 ng/ml, so senzitivitou 0,966 a špecificitou 0,467. U vysoko rizikových pacientov pre iCMP s FiP, je hodnota apelínu znížená. Stále však nie je jasné, ako sa mení hladina apelínu v periférnej krvi v dôsledku dlhodobej FiP a tiež nie sú známe všetky faktory, ktoré môžu ovplyvniť koncentráciu apelínu v periférnej krvi. Preto ďalší výskum v tejto oblasti je nevyhnutný. (4)

### **Záver:**

Fibrilácia predsiení je prítomná u cca 3% populácie nad 20 rokov a jej prevalencia sa

podstatne zvyšuje nad 65 rokov. Aj keď je asymptomatická u približne 40% pacientov, neznamená to benígny priebeh. Podľa Framinghamskej štúdie je iCMP prvou manifestáciou

FiP u 2-5% pacientov. FiP prispieva tiež ku rozvoju kognitívnych porúch a demencie. Identifikovanie FiP, a tým znižovanie rizika iCMP ešte pred jej vznikom, je kľúčovým cieľom. Podľa Európskej kardiologickej spoločnosti je príležitostný skrining nad 65 rokov meraním pulzu alebo EKG vyšetrením odporúčaný, u pacientov nad 75 rokov alebo s vysokým rizikom iCMP má byť zvažovaný systematický EKG skrining. Jedna štúdia potvrdila význam príležitostného skriningu palpáciou alebo EKG oproti masovému skriningu alebo skriningu cieľových rizikových populácií. Vďaka technologickému pokroku je možné skrinovať bežnú populáciu relatívne lacnými zariadeniami pripojenými ku smartfónu, kvalita záznamu zodpovedá jednozvodovému EKG a štúdie porovnávajúce tieto metódy detekcie FiP oproti konvenčnému 12-zvodovému EKG potvrdili 90-100% senzitivitu a 90-97% špecificitu. Teda tieto metódy umožňujú skrining už u lekárov prvého kontaktu. (2) Čo sa týka post-strokovej FiP, aktuálne je odporúčaný prolongovaný EKG monitoring (aspoň 30 dní) do 6 mesiacov od vzniku iCMP, ak nie je jasná etiológia (class IIa, LOE C). Predmetom diskusie však naďalej ostáva akou metódou a v akom poradí.(5)

1. Wang Y, Qian Y, Smerin D, Zhang S, Zhao Q, Xiong X. Newly Detected Atrial Fibrillation after Acute Stroke: A Narrative Review of Causes and Implications. *Cardiology* (2019) 144:112–121. doi:10.1159/000502971
2. Thijs V. Atrial Fibrillation Detection: Fishing for An Irregular Heartbeat Before and After Stroke. *Stroke* (2017) 48:2671–2677. doi:10.1161/STROKEAHA.117.017083
3. Tirschwell D, Akoum N. Detection of Subclinical Atrial Fibrillation After Stroke: Is There Enough Evidence to Treat? *JAMA* (2021) 325:2157. doi:10.1001/jama.2021.7429
4. Bohm A, Snopek P, Tothova L, Bezak B, Jajcay N, Vachalcova M, Uher T, Kurecko M, Kissova V, Danova K, et al. Association Between Apelin and Atrial Fibrillation in Patients With High Risk of Ischemic Stroke. *Front Cardiovasc Med* (2021) 8:742601. doi:10.3389/fcvm.2021.742601
5. Sposato LA, Cipriano LE, Saposnik G, Vargas ER, Riccio PM, Hachinski V. Diagnosis of atrial fibrillation after stroke and transient ischaemic attack: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol* (2015) 14:377–387. doi:10.1016/S1474-4422(15)70027-X
6. Hindricks G, Potpara T, Dagres N et al. *Eur Heart J* 2021;42:373-498

# Vyhlásenie o konflikte záujmov autora

- Nemám potenciálny konflikt záujmov  
 Deklarujem nasledujúci konflikt záujmov

Forma finančného prepojenia	Spoločnosť
Participácia na klinických štúdiách/firemnom grante	
Nepeňažné plnenie (v zmysle zákona)	BOEHRINGER INGELHEIM,
Prednášajúci	PFIZER, IPSEN
Akcionár	
Konzultant/odborný poradca	
Ostatné príjmy (špecifikovať)	
Podľa UEMS (upravené v zmysle slovenskej legislatívy)	MUDr. JOZEF HANIG 