

ПРЕДСЪРДНО МЪЖДЕНЕ

Епидемиология, патофизиология, лечение



проф. д-р **Нина
Гочева**

УМБАЛ „Софиямед“,
гр. София

Предсърдното мъждане (ПМ) е най-често срещаната сърдечна аритмия, която се свързва със значителна морбидност и смъртност. Счита се, че между 6 и 12 млн. индивиди ще бъдат засегнати от този вид аритмия до 2050 г. в САЩ, 17.9 млн. жители на Европейския съюз – до 2060 г. и 70 млн. азиатци – до 2050 г.^[1,2,4] Нарастването на броя на лицата с предсърдно мъждане, освен в резултат от застаряване на населението, е и във връзка с нарастване тогава на рисковите фактори, наложени от живота в усъвършенстване на цивилизационни изменения. Това увеличение на броя пациенти с ПМ несъмнено ще доведе до по-голям товар върху здравноосигурителните системи и по-високи икономически цени^[3,4].

Патогенезата на ПМ е комплексна по своята същност, свързана с околната среда (начин на живот, хранене, движение, коморбидности) и с определени генетични фактори^[5]. От гледна точка на съвременните проучвания се допускат влиянията на поне три генетични връзки, които сами по себе си могат да не играят самостоятелна роля, но определено взаимно си влияят, с което да допринесат за поява на ПМ^[4]. Публикувани са анализи върху фамилии с прояви по схемата на Мендел форми на ПМ. Проучвания, свързани с геномни ана-

ПРЕДСЪРДНОТО МЪЖДЕНЕ (ПМ) е най-често срещаната сърдечна аритмия, особено във възрастта над 65 години. Свързва се със значима морбидност и смъртност, основани на базата на периферни емболични инциденти. Честотата на проява на ПМ в световен мащаб, включително и в България, нараства прогресивно поради застаряване на населението и цивилизационни промени. Същевременно, кардиологичната наука направи значим прогрес в лечението на това ритмично нарушение – навлизане в клиничната практика на нови антиаритмични медикаменти, нови перорални антикоагуланти (НОАК), катетърни аблационни техники. Необходимо е обаче по-системно провеждане на профилактични действия за осъществяване на контрол върху рисковите фактори, съдействащи за появата на ПМ.

лизи (ГА или GWAS), използват генотипизирани данни (според широк обзор – Genetics of Atrial Fibrillation, 2020, Kiselli C et al.). С развитието на генотипизирането се идентифицират множествени локуси за ПМ^[4].

Последни изследвания показват специфични, базирани върху геномни или екзомно-свързани анализи, идентифицират TTN като най-честият ген, асоцииран с мутации, очертаващи се като базисни за възникване на ПМ. Бъдещи проучвания ще имат за цел да уточнят приложението на полигенни рискови индекси (скорове) в клиничната практика. Възможно е въз основа на данните от тези проучвания да се постигне идентифициране на тъкани и клетки, свързани с появата на ПМ, което от своя стра-

на ще позволи формулирането на нови терапевтични таргети, както и осъществяването на една по-прецизна рискова стратификация^[4].

Известно е, че четири основни патофизиологични механизми^[5,6,8] допринасят за електрическото моделиране, свързано с ПМ, за поява на структурно ремоделиране в автономната нервна система, за промени в калциевия метаболизъм. Тези механизми се пораждат във връзка със сърдечна болест, което улеснява възникването на този вид аритмия. Същевременно, индуцираното от ПМ предсърдно ремоделиране, повишава сърдечната чувствителност към индукция и поддържа на аритмията (Табл. 1)^[6].

Ключови думи:

предсърдно
мъждане,
патофизиология,
фармакология,
антикоагулантно
лечение,
катетърна
аблация

таблица 1

ПАТОФИЗИОЛОГИЧНИ МЕХАНИЗМИ ЗА ВЪЗНИКВАНЕ НА ПМ			
Електрическо ремоделиране	Структурно ремоделиране	Автономна нервна система	Ca ²⁺ абнормности
Дозо-регулация на ICaI	Предсърдна дилатация – ключова за поддържащо се ПМ	Адренергична активация – риск от забавена следдеполяризация	Ca ²⁺ роля в електрическото ремоделиране
Активация на IKI	Предсърдна фиброза, промотираща ПМ	Автономна хиперинервация – следствие от свързано с ПМ ремоделиране	Активацията на CaMKII промотира забавена деполяризация/тригерирана активация на CaMKII фосфолиране промотира също ефекторите на ремоделирането
IKACH медуира ацетилхолиновите ефекти и подтиква способността на вагусовата активация да промотира ПМ	ПМ промотира развитие на предсърдна фиброза, която допринася за резистентност на ПМ към терапия		Протеинкиназа С се стимулира чрез повишен интраклетъчен Ca ²⁺ и индуцира сигнална каскада (фибробластна активация, кардиомиоцитна хипертрофия, възпаление)
ПМ потиска IKACH, но активира конститутивната форма (IKACHc), промотираща поддържането му			Ca ²⁺ сигнализиране играе роля в структурното ремоделиране, данни сочат ключовата роля на Ca ²⁺ за предсърдното структурно ремоделиране
Активация на каналите Ca ²⁺ -K ⁺			CaMKII хиперфосфорилация на RyR2, води до освобождаване на Ca ²⁺ от плазматичния ретикулум; блокадата предотвратява структурното ремоделиране и появата на ПМ
Промяна във функцията на празнината във връзката допринася за индуцирано от ПМ ремоделиране			

Налице са множество данни за това, че появата и поддържането на предсърдното мъждене включва ектопични предсърдни тригери и субстрати, които индуцират разгръщането на реентри феномен. Белодробните вени (БВ) играят централна роля, от една страна, като ектопичен източник и от друга – като зони за поява на реентри. Нарушенията в проводимостта, свързани с тъканна фиброза и/или

с конексин-абнормности, от друга страна играят роля като предиспозиращ фактор за поява на реентри. Скъсената рефрактерност също е потенциален контрибутор за появата на този електрически феномен. Ключов регулатор за това е автономният тонус. При пациенти със структурно сърдечно заболяване, най-типично проявление на пароксизмите се наблюдава по време на симпатикусово доминиране^[8].

Експериментални животински модели демонстрират, че поддържащо се ПМ се наблюдава най-често след бързо предсърдно пейсиране. Данните показват, че за да се индуцира поддържащо се ПМ, е необходимо намаление на деснопредсърдния рефрактерен период успоредно с нарастване на предсърдната площ с поне 40%. Фразата „ПМ създава ПМ“, е въведена през 1995 г. Въз основа на резултати от изследвания вър-



Фигура 1:
Фармакологично
лечение и
диетични
препоръки

Легенда към фигура 1

- Amiodarone
- ACE Inhibitors
- Angiotensin receptor blockers (ARBs)
- Mineralocorticoid receptor antagonists (MRAs)
- SGLT2 inhibitors
- Omega 3 fatty acids + Vitamin D3
- Vitamin D3
- Omega 3 fatty acids
- Statins
- Ivabradine
- β-blockers

ху животински модели. Началната индукция на ПМ продуцира епизоди, продължаващи секунди^[7]. Изкуственото поддържане на ПМ чрез бързо пейсирание води до подчертано скъсяване на предсърдния ефективен рефрактерен период (ПЕРП) и до поява на самоподдържащи се епизоди. Авторите на тези изследвания отбелязват, че наличието на мно-

жествени електрически вълни, необходими за поддържане на ПМ, корелират със степента на нарастване на предсърдната площ, тъй като броят на електрическите кръгове в предсърдията нараства пропорционално на площта на предсърдния диаметър.

Счита се, че рисковите фактори и възможни причини за поява на ПМ включват: напреднала възраст, мъжки пол, левокамерна дисфункция/сърдечна недостатъчност (СН), хипертрофични кардиомиопатии, левокамерна хипертрофия, исхемична болест на сърцето (ИБС), ревматична клапна болест, артериална хипертензия (АХ), захарен диабет, тютюнопушене, белодробни болести. Затлъстяването има също определяща роля за поява на ПМ^[10]. Известно е, че обезните индивиди имат 51% по-висок риск за поява на ПМ в сравнение с тези с нормално тегло. Сънната апнея, вродени сърдечни малформации, използването на диуретици, хипертиреозидизъм, перикардит, консумация на алкохол, дисфункция на синусовия възел, пациенти с допълнителни връзки, са фактори, които имат пряка връзка с ПМ. Най-честите подлежащи заболявания, отговорни за поява на ПМ, са ИБС и АХ^[9,13,14].

Честотата на ПМ се удвоява за всяка декада от живота, нараства от 2 до 3 нови случая за всеки 1000/индивиди/година за възраст под 64 год. до 19.2 за 1000 индивиди/години при хора от 64 до 74 години, като достига честота от 31-38 при индивиди над 80 години. Проучване за оценка на атеросклеротичния риск (ARIC Risk) между 15 343 участници (възраст 45-64 години) без ПМ при включването и проследени за 25 години показва, че рискът за възникване на ПМ нараства с 1 до 3 пъти с

възрастта при бели и с 1 до 5 пъти при афроамериканци^[10].

Ръководството за диагностика и лечение на ПМ на Европейското кардиологично дружество^[4] и Фармакотерапевтичното ръководство за България (2023 г.) препоръчват прилагането на скринингови методи за оценка на риска в популациите, застрашени от възникване на епизодично или поддържащо се ПМ. Скрининговите методи за идентифициране на ритъмното нарушение са: палпиране на пулса при пациенти над 65 години, използване на смартфони, часовници за измерване на сърдечната честота, телеметрия. При индивиди, за които се допуска, че е налице ПМ, продължаващо повече от 30 секунди, се препоръчва провеждане на ЕКГ (електрокардиографско) изследване или Холтер мониториране на сърдечния ритъм. Въз основа на получените резултати от моментните изследвания и клиничното представяне на пациентите, ПМ се класифицира по следния начин. Първият епизод, продължил по-малко от 48-72 часа се определя като новопоявило се ПМ. Ако при пациентите се откриват поне два епизода от аритмията, ПМ се определя като рецидивиращо (рекурентно ПМ). Епизодите, които се прекъсват спонтанно (в период от 7 дни) се определят като пароксизмално или персистиращо ПМ, ако за конверсия в синусов ритъм е необходимо използване на електрически шок или медикаменти. Успешното прекъсване на ПМ не променя класифицирането на ПМ като персистиращо. Продължителното персистиращо ПМ (над 1 година), когато прилагането на различни методи за регулация са неуспешни, се класифицира като перманентно^[4].

При пациенти с различни форми на ПМ задължително се препоръчва

оценка на риска от възникване на периферен емболичен инцидент, тежест на симптомите, тежест на ПМ товар, наличие на органично сърдечно-съдово заболяване. Въз основа на съвкупността от тези данни се изгражда и терапевтичната схема (Фиг. 2), както и решението за това да се избира между контрол на ритъма или контрол на сърдечната честота^[12]. Най-често за контрол на ритъма се използват флекаинид, следван от соталол, пропафенон, дронедазон. Амиодарон в момента се прилага само като втора или трета опция.

Рано, през първата декада на 21 век, са проведени няколко проучвания, сравняващи двете стратегии – контрол на честотата или контрол на ритъма^[15]. Резултатите от тези изследвания предполагат, че контролът на честотата може да се приеме за първична цел за пациенти с рецидивиращо персистиращо ПМ и да се прилага като първа стъпка в лечението му. Ритъмният контрол чрез известните антиаритмични медикаменти обикновено е по-скъп и се свързва с проява на повече странични ефекти, но не е по-ефективен в сравнение със стратегията за контрол на честотата за превенция на усложнения. По-нови данни демонстрират, че ползата от ранна интервенция (фармакологична или аблативна), както и стратегията за контрол на честотата трябва да са избор в случаи, когато е очевидно, че аритмията има неизбежен характер и намесата би била ефективна^[15].

Все повече се налага мнението, че прилагането на катетърна аблация за лечение на ПМ като първа линия терапия носи по-голяма полза за пациентите в сравнение с използване на фармакотерапия^[15]. Ползата се изразява в значимо по-продължителен период за възникване на нов

епизод на ПМ в сравнение с прилагането на антиаритмици (60% срещу 48%, $p < 0.001$). Значимостта в разликите от вида терапия се поддържа обикновено в продължение на 1 до 2 години от проследяването. Важно е също така, че качеството на живота при пациентите, подложени на аблационно лечение, е по-добро в сравнение с това при пациенти на продължителна лекарствена терапия. Общото мнение на изследователите е, че решението за терапия, насочена към контрол на ритъма, трябва да бъде бързо приложено, преди момента когато ПМ да се превърне в персистиращо. Стратегиите за контрол на ритъма трябва да се използват след добро обмисляне, когато става дума за перманентно ПМ^[15].

Трябва да се напомни, че инсултът и системният тромбоемболизъм са най-честите усложнения, наблюдавани при пациенти с ПМ^[14]. Тези две клинични обстоятелства са в основата на морбидността и смъртността. Следователно, провеждането на адекватна антикоагулантна терапия, е от изключителна важност за постигане на по-голяма продължителност на живота. С успешното въвеждане на първия перорален невитамин Кантагонист (дабигатран, 2009 г.) и след това появата на други лекарствени средства от същата група (ДОАК) се постигна драматично намаление на исхемичните емболични усложнения. Успешното им прилагане е безспорно и е доказано в множество клинични изследвания.

Възприетата в момента абривиатура ABC (AF Better Care) синтезира клиничния алгоритъм: превенция на инсулт, по-добър контрол на симптоматиката и диагностика на коморбидностите^[4,16].

В заключение трябва да се отбеле-

жи още веднъж, че ПМ е ритъмно нарушение с нарастваща честота в модерния свят, свързано с влиянието на множество рискови фактори. Проспективни изследвания демонстрират, че модифицирането на рисковите фактори, може да редуцира клиничния товар на това състояние. С други думи, необходими са не само нови терапевтични и технически опции, но и спазване на превантивни стратегии както за първична, така и за вторична профилактика. Тези стратегии ще повишат ефективно и честотата на успешното прилагане на различните катетърни аблационни техники. Възприемането на тези стратегии, заедно с ранна диагностика и лечение на ПМ, са есенциални за удължаване живота на пациентите. ■

книгопис:

- Krujthe BP, Kunst A, Benjamin EJ, Lip GYH et al. Projection on the number of individuals with atrial fibrillation in the European Union from 2000 to 2060. *Eur H J.*, 2013, 34:2746-51.
- Kornej J et al. Epidemiology of atrial fibrillation in the 21st century: novel methods and new insight. *Circ Res.* 2020, 127, 1:4-20
- Velleca M/ Costa G, Goldstein L et al. A review of the burden of atrial fibrillation: understanding the impact of the new millennium epidemic across Europe. *EMJ Cardiol.*, 2019, 7: 110-8.
- Hindricks G, Potpara T, Dagres N et al. ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation. *Eur H J.*, 2021, 42, 5:373-498.
- Kannel WB, Wolf PA et al. Prevalence, incidence, prognosis and predisposing conditions for atrial fibrillation: population-based estimates. *Am J Cardiol.*, 1998, 82 : 2n-9n.
- Nattel S, Harada M. Atrial remodeling and atrial fibrillation: recent advances and international perspectives. *JACC.* 2014, 63:2335-45.
- Wijffels MC, Kirchhoff CJ, Dorland R, Allessie MA. Atrial fibrillation begets atrial fibrillation. *Circulation.* 1995, 92, 7: 1954-68.
- Andrade J et al. The clinical profile and pathophysiology of atrial fibrillation: relationship among clinical features, epidemiology, and mechanisms. *Circ Res.*, 2014, 114, 9 : 1453 – 68.
- Chung MK, Eckhardt LL, Chen LY et al. Lifestyle and risk factors modification for reduction of atrial fibrillation: a scientific statement from AHA. *Circulation*, 2020, 141, 16:e750-72.
- Huxley RR, Lopez FL et al. Absolute and attributable risks of atrial fibrillation in relation to optimal and borderline risk factors: the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study. *Circulation*, 2011, 123:1501-8.
- Frost L, Vestergaard P. n-3 fatty acids consumed from fish and risk of atrial fibrillation or flutter: the Danish Diet, Cancer, and Health Study. *Am J Clin Nutr.*, 2005, 81, 1: 50-4.
- Hohnloser SH, Kuck KH, Lilienthal J. Rhythm or rate control in atrial fibrillation-pharmacological intervention in atrial fibrillation (PIAF): a randomized trial. *Lancet.* 2000, 356:1789-94.
- Heeringa J, Kors JA, Hofman A et al. Cigarette smoking and risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study. *Am Heart J.*, 2008, 156, 6 : 1163-9.
- Linz D, Nutt S, Kalman JM, Snders P. Sleep apnea and atrial fibrillation. *Card Electrophysiol Clin.* 2021, 13, 1: 87-94.
- Khouri B, Simpson TF et al. Ablation versus antiarrhythmic drugs as first line treatment of paroxysmal atrial fibrillation: a meta-analysis of randomized trials. *Circ Arrhythm Electrophysiol.*, 2021, 14, 8 : e009692.
- Guo Y, Imberti JR, Wang Y, Lip GYH et al. CHiOEA Registry Investigators. 4S-AF Scheme and ABC pathway guided management improves outcomes in atrial fibrillation patients. *Eur J Clin Invest.* 2022, 52:6: e13751.