

Fibrilácia predsiení v každodennej praxi – komplexný prístup internistu

E. Gašpar, M. Makovník, S. Hlinšťáková, A. Dukát, P. Poliak*, M. Fülleová

II. Interná klinika LFUK a FNsP Bratislava

*Klinika anesteziológie a intenzívnej medicíny LFUK a FNsP Bratislava

Súhrn

Manažment pacientov s fibriláciou predsiení zahŕňa tri hlavné ciele – kontrolu frekvencie, prevenciu tromboembólie a úpravu poruchy rytmu. Internista musí ku problematike pristupovať komplexne, najmä z aspektu poznania rizikových faktorov, metabolických abnormalít a funkčných i morfológických zmien v rámci polymorbidity staršieho človeka. Musí ovládať štandardné diagnostické a terapeutické postupy overené podľa zásad medicíny založenej na dôkazoch a poznať možnosti invazívneho rytmologického riešenia.

Kľúčové slová

Fibrilácia predsiení, prevencia tromboembolizmu, kontrola frekvencie, úprava arytmie

Atrial fibrillation in daily practice-complex approach of the internist

Summary

Management of patients with atrial fibrillation includes three main goals – rate control, prevention of thromboembolism and repair of rhythm disorder. The internist has to solve the problems in complexity, especially from the point of knowledge of risk factors, metabolic abnormalities and functional and morphological changes due to polymorbidity in the elderly. He has to know standard diagnosis process and treatment procedures in accordance with evidence based medicine and know the possibilities of invasive antiarrhythmic solutions.

Key words

Atrial fibrillation, thromboembolism prevention, rate control, arrhythmias treatment

Úvod

Fibrilácia predsiení (FP) je supraventrikulárna tachyarytmia charakterizovaná nekoordinovanou aktiváciou predsiení s následným zhoršením mechanickej funkcie. Je to najčastejšia pretrvávajúca porucha srdcového rytmu, ktorej prevalencia stúpa s vekom. Podmieňuje zvýšenú morbiditu, mortalitu a vysokú ekonomickú záťaž. Fibrilácia predsiení sa môže vyskytovať samostatne, alebo s inými supraventrikulárnymi arytmiami, obzvlášť s flutterom predsiení. Etiológia fibrilácie predsiení je multifaktoriálna vo väčšine prípadov s väzbou na organické kardiovaskulárne postihnutie. U časti pacientov sa ale vyskytuje idiopatická, izolovaná (tzv. „lone“) forma, ktorá zodpovedá za 30% - 45% prípadov paroxyzmálnej formy a 20% - 25% prípadov pretrvávajúcej arytmie (1,2). Väčšinou sa tento termín vzťahuje na mladších jedincov (vek menej ako 60 rokov) bez klinických alebo echokardiografických znakov kardiopulmonálneho ochorenia. Títo pacienti majú priaznivejšiu prognózu z aspektu tromboembólie a mortality (3,4). Teórie mechanizmu vzniku FP vychádzajú z existencie jedného alebo viacerých ektopických ložísk a prítomnosti jedného alebo viacerých mikroentry okruhov. Neustále ektopické impulzy spôsobujú remodeláciu predsiení na úrovni elektrickej, kontraktilnej a štrukturálnej. Pri pokročilej remodelácii klesá pravdepodobnosť obnovenia a udržania sínusového rytmu. Remodelácia ako i štrukturálne zmeny, najmä fibróza, umožňujú častejšie ataky FP a prechod arytmie do chronickej.

Klasifikácia FP

Podľa odporúčania ACC/AHA/ESC sa fibrilácia predsiení klasifikuje nasledovne (5):

- a) prvýkrát zaznamenaná fibrilácia predsiení
- b) rekurentná fibrilácia predsiení, ktorá sa delí na paroxyzmálnu a perzistujúcu
- c) permanentná FP

Ako sekundárna sa označuje fibrilácia predsiení, ku ktorej dochádza napríklad v kontexte akútneho IM, pri kardiochirurgickom výkone, perikarditíde a myokarditíde. Vyskytuje sa ale i pri hypertyreóze, akútnom pľúcnom ochorení vrátane tromboembolickej choroby, feochromocytóme alebo alkoholovom excese. Pravdepodobnosť rekurencie tejto arytmie je po odstránení vyvolávajúcej príčiny nízka (6).

Diagnostika FP

Diagnóza fibrilácie predsiení vyžaduje potvrdenie pomocou elektrokardiogramu, bed-side monitoringom počas hospitalizácie alebo pomocou ambulantného monitorovania EKG podľa Holtera. Vstupné zhodnotenie vrátane anamnézy a fyzikálneho vyšetrenia zahŕňa charakteristiku arytmie, či je paroxyzmálna alebo perzistujúca, určenie jej príčiny a definovanie pridružených etiologických kardiálnych a extrakardiálnych faktorov, tolerovateľnosti a manažmentu. Závažové EKG sa vykonáva na overenie adekvátnej kontroly rytmu, ďalej na vyvolanie záťažou navodenej fibrilácie predsiení a na potvrdenie resp. vylúčenie ischémie myokardu. Týmto vyšetrením možno tiež otestovať efekt liečby pri kontrole komorovej frekvencie počas záťaže. Ambulantné monitorovanie EKG (Holterovo monitorovanie) slúži na detekciu spúšťacích faktorov fibrilácie predsiení, zachytenie asymptomatických atakov a dokumentovanie frekvencie komôr, ischémie a iných foriem srdcovej dysrytmie. Pomocou neho je možné objektivizovať symptómy – palpitácie, závrat, synkopa - ktoré môžu byť spôsobené arytmiou. Hemodynamické zmeny pri FP súvisia so stratou mechanickej aktivity predsiení, stratou átrioventrikulárnej synchronizácie, nepravidelnou odpoveďou komôr, rýchlou frekvenciou srdca a zhoršeným koronárnym prietokom.

Stratou predsieňovej kontraktility a tým i predsieňového príspevku pri plnení komôr sa redukuje koncovdiastolický tlak a objem pravej a ľavej komory, stúpa stredný diastolický tlak v oboch predsieňach a redukuje sa interval na pasívne diastolické plnenie.

Transtorakálna echokardiografia slúži na identifikáciu chlopňového postihnutia, zhodnotenie morfológie a funkcie srdcových oddielov, zistenie prítomnosti trombov a ochorenia perikardu. Pri prvej epizóde FP je v rámci diferenciálnej diagnostiky k vylúčeniu sekundárnej fibrilácie žiadúce realizovať krvné testy tyreoidálnej, renálnej a hepatálnej funkcie ako i krvný obraz.

Manažment pacientov s FP

Hlavné ciele v manažmente pacientov s fibriláciou predsiení súvisia so samotnou arytmiou a prevenciou tromboembolizmu.

1. Manažment arytmie: U pacientov s perzistujúcou fibriláciou predsiení sú v zásade dve možnosti manažovania tejto arytmie a to nastolenie a udržanie sínusového rytmu, alebo pri pretrvávaní fibrilácie predsiení, zaistenie kontroly komorovej frekvencie. Obe stratégie môžeme realizovať farmakologicky alebo nefarmakologickým prístupom. Iniciálna stratégia liečby FP závisí od viacerých faktorov, ale obzvlášť hemodynamickej stability pacienta. Ak je pacient hemodynamicky nestabilný, napr. pri rýchlej frekvenčnej odpovedi komôr, urgentná elektrická kardioverzia, za dodržania smerníc prevencie tromboembolizmu, môže byť metódou voľby. Farmakologická kardioverzia je najúčinnější, ak sa začne do týždňa od

manifestácie FP. Kontrola rytmu je vhodnou úvodnou liečbou u mladších jedincov a v našom úsilí o nastolenie sínusového rytmu by sme sa nemali dať odradiť eventuálnym neúspechom prvého, nami ordinovaného antiarytmika.

Po úspešnej kardioverzii na sínusový rytmus je dôležité pokračovať v antikoagulačnej a antiarytmickej liečbe s cieľom udržať sínusový rytmus a zabrániť rekurencii arytmie.

V komplexnej liečbe sa uplatňujú tiež ACE inhibítory a sartany.

Blokáda tvorby alebo účinku angiotenzínu II môže predísť alebo oddialiť incidencia FP.

Oboje znižujú krvný tlak, frekvenciu predčasných predsieňových sťahov a redukujú celulárnu hypertrofiu a fibrózu. Terapeuticky sa uplatňujú predovšetkým u pacientov so srdcovým zlyhávaním. Ku liečbe pacientov s ICHS neodmysliteľne patria i statíny, ktoré taktiež môžu znižovať riziko incidencie a rekurencie FP (2).

Hlavným cieľom farmakologickej kontroly srdcovej frekvencie je znížiť srdcovú frekvenciu na normálnu fyziologickú úroveň ako v pokoji, tak i počas záťaže, čím sa zvyšuje samotná záťažová kapacita pacientov. Štúdia AFFIRM ako i ďalšie štúdie porovnávajúce stratégiu kontroly frekvencie a kontroly rytmu preukázali porovnateľné výsledky z aspektu celkovej mortality, kvality života, kognitívnych funkcií a výskytu NCMP (16,17,18). Ukázalo sa, že kontrola frekvencie je postup porovnateľný s kontrolou rytmu. Kontrola frekvencie môže byť vhodnou iniciálnou terapiou u starších pacientov s perzistujúcou FP, artériovou hypertenziou alebo organickým ochorením srdca (19,20).

Okrem kontroly frekvencie antiarytmikami, betablokátormi alebo nondihydropyridinovými blokátorami kalciového kanála je dôležité ovplyvňovať všetky rizikové faktory ICHS, pričom treba myslieť obzvlášť na komponenty metabolického syndrómu (MS). Z koncepcie MS vyplýva, že ovplyvnenie jeho nepriaznivého kumulatívneho rizika na vznik kardiovaskulárnych ochorení a ďalších asociovaných metabolických abnormalít si vyžaduje liečbu všetkých modifikovateľných rizikových faktorov – ako sú zníženie telesnej hmotnosti, zlepšenie inzulínovej senzitivity, ovplyvnenie dyslipidémie a liečbu hypertenzie. Selektívnu rádiovfrekvenčnú katérovú abláciu (RFKA) s cieľom udržania sínusového rytmu treba zvažovať u vybraných pacientov, ktorí neodpovedajú na liečbu antiarytmikami. Dôležitá je interdisciplinárna konziliárna spolupráca s kolegami z kardiocentier. Neselektívna RFKA AV uzla je rezervovaná najmä pre polymorbídnych pacientov v staršom veku, u ktorých sa vyčerpali ostatné terapeutické možnosti a u ktorých je vysoké riziko periprocedurálnych komplikácií kuratívnej RFKA. Ablácia AV junkcie definitívne preruší prevod vzruchov na komory s potrebou trvalej kardiostimulácie. Z tejto metódy profitujú najmä symptomatickí pacienti s tachykardiou, u ktorých farmakologicky nie je možné dosiahnuť optimálnu komorovú frekvenciu (2).

2. Prevencia tromboembolizmu: FP môže byť symptomatická aj asymptomatická, pričom u toho istého pacienta sa môžu obidve formy striedať. Symptomatickou býva najmä paroxyzmálna fibrilácia predsiení. Symptómy závisia od frekvencie a stupňa nepravidelnosti komorovej činnosti, trvania arytmie, prítomnosti srdcového ochorenia a individuálnej vnímavosti pacienta. K bežným symptómom patria palpitácie, bolesť na hrudníku, dýchavica, závrate, únava. Prvým prejavom však môže byť náhla cievná mozgová príhoda alebo manifestácia srdcového zlyhávania. FP zvyšuje morbiditu a mortalitu pacientov viacerými spôsobmi.

Mortalita pacientov s FP je približne dva krát vyššia než u pacientov so sínusovým rytmom a závisí aj od prítomnosti kardiálneho ochorenia. Hlavnou príčinou zvýšenej morbidity a mortality je vyšší výskyt tromboembolických príhod.

Pri fibrilácii predsiení u pacienta s chlopňovou chybou môže byť riziko NCMP zvýšené až sedemnásťnásobne oproti zdravým jedincov a päťnásobne oproti pacientom s FP bez chlopňovej chyby (7,8). Riziko NCMP stúpa s vekom. Podľa Framinghamskej štúdie ročné

riziko ischemickej NCMP podmienené FP stúpalo z 1,5% vo vekovej dekáde 50 až 59 ročných na 23,5% vo vekovej dekáde 80-89 ročných.

Fibrilácia predsieni je signifikantný marker tak pre vyššiu incidenciu mozgovej príhody ako aj pre zvýšenú mortalitu. Vo Framinghamskej kohortovej štúdií bolo riziko NCMP 5,6x vyššie u pacientov s fibriláciou predsieni než u vekovo porovnateľnej skupiny pacientov so sínusovým rytmom (9).

Antikoagulačná liečba je indikovaná u všetkých pacientov s FP, ktorí nemajú kontraindikácie a majú:

1. FP podmienenú chlopňovými chybami
2. Vysoké alebo stredné riziko tromboembolických komplikácií
3. U pacientov s vysokým rizikom cievnej mozgovej príhody sa odporúča chronická antikoagulačná liečba s antagonistom vitamínu K. Medzi faktory spojené s najvyšším rizikom cievnej mozgovej príhody u pacientov s fibriláciou predsieni patrí predošlá cievna mozgová príhoda, TIA alebo systémový embolizmus, reumatická mitrálna stenóza a mechanická chlopňová protéza

4. Antikoagulačná liečba sa odporúča i u pacientov s flutterom predsieni

Pre klinické využitie warfarinu v prevencii tromboembolickej choroby (TECH) je dôležité vylúčenie možných kontraindikácií jeho medikácie, kam patrí aj akútny vred gastroduodena a rôzne gastropatie. Z týchto dôvodov je obzvlášť u pacientov s údajom žalúdočnej dyspepsie a a anamnézy vredovej choroby gastroduodena vhodné pred začatím antikoagulačnej liečby realizovať gastrofibroskopické vyšetrenie.

Gastrofibroskopia (GFS) je dnes rutinnou vyšetrovacou metódou, ale u pacientov s ICHS a fibriláciou predsieni, vzhľadom ku možnému výskytu i komplexnej formy srdcovej dysrytmie (Lown III – V) a ischemie myokardu, potencionálne rizikovým výkonom, čo platí obzvlášť pri urgentných endoskopických výkonoch. V nami publikovanej práci u pacientov s nálezom fibrilácie predsieni sme pred zahájením antikoagulačnej liečby warfarinom realizovali GFS vyšetrenie s EKG monitorovaním podľa Holtera. Počas endoskopického vyšetrenia sme zistili početné nálezy komplexnej formy srdcovej dysrytmie a signifikantnej ischemie myokardu (11). Táto skupina pacientov si preto vyžaduje zvýšenú odbornú pozornosť s interdisciplinárnou spoluprácou a pripravenosť i ku zvládnutiu akútnych kardiálnych komplikácií.

Liečba antikoagulanciami redukuje riziko tromboembolických príhod pri FP, avšak zvyšuje riziko krvácajúcich komplikácií.

Kontrola antikoagulačnej liečby warfarinom so stanovením INR je rozhodujúcim mechanizmom zníženia nežiadúcich krvácajúcich komplikácií.

Pacienti s FP a chlopňovými chybami, najmä mitrálnou stenózou, majú podstatne väčšie riziko ischemickej mozgovej príhody. Prítomnosť mitrálnej stenózy je najväčším rizikovým faktorom. Na stratifikáciu rizika u ostatných pacientov s FP sa najčastejšie používa stratifikačné schéma CHADS2. Je to skratka anglických názvov nezávislých faktorov rizika: Kongestívne zlyhávanie srdca (C), hypertenzia (H), vek viac ako 75 rokov (A), diabetes mellitus (D), ischemická mozgová príhoda alebo tranzitórny ischemický atak (S) (12). Popri klinických faktoroch rizika sa používajú aj echokardiografické parametre. Pre pacientov bez chlopňovej chyby sú nezávislým rizikovým faktorom tieto: stredne alebo závažne porušená funkcia ľavej komory, trombus v ľavej predsieni, spontánny echokонтast v ľavej predsieni, komplexné aortálne plaky a spomalená rýchlosť v ľavom ušku pri transezofageálnej echokardiografii (13).

Viaceré randomizované štúdie potvrdili, že warfarin v porovnaní s placebom redukuje riziko ischemickej mozgovej príhody alebo systémovej embolizácie o 64% a redukuje celkovú mortalitu o 30 % (10,14,15).

Internista ako v ambulantnej, tak i nemocničnej praxi pri lôžku pacienta, bezprostredne spolupracuje so zdravotnou sestrou. Jej práca nadobúda stále väčší odborný rozmer a význam. Musí byť schopná rozoznať závažnosť klinickej situácie a realizovať neodkladné opatrenia ku obnove a stabilizácii životných funkcií. V súčinnosti s lekárom sa podieľa na diagnostickom, terapeutickom a ošetrovateľskom procese. Aj v koordinácii tejto práce s cieľom maximálnej účinnosti v starostlivosti o pacienta sa manifestuje komplexnosť problematiky a význam internistu.

FP u onkologických ochorení

U pacientov s onkologickým ochorením, ktorí sú liečení chemoterapiou, je popisovaný zvýšený výskyt srdcových arytmií vrátane fibrilácie predsiení. Tieto sa pripisujú arytmogénnemu efektu podávaných chemoterapeutík napr. Doxorubicínu alebo Docetaxelu. Nesmieme opomenúť i problematiku súvislosti medzi venóznym tromboembolizmom a malignitou. Z výsledkov kohortových i klinických štúdií vyplýva, že pri idiopatickej pľúcnej embólii, sa v priebehu 5 až 10 rokov zistí asi u 10 % týchto prípadov malignita. Riziko trombózy je u pacientov s nádorovým ochorením 4-krát vyššie ako u ostatnej populácie a toto riziko ďalej narastá na asi 6,7-násobok pri chemoterapeutickej liečbe (21,22). Srdcová dysrytmia – vrátane fibrilácie predsiení – obzvlášť ak je spojená s kardiocirkulačnou instabilitou, hypotenziou alebo šokom, nás vždy musí viesť k úvahe o možnej tromboembolickej chorobe ako príčine symptomatiky pacienta.

Predoperačné vyšetrenie u pacientov s FP

V rámci interných predoperačných vyšetrení sa často môžeme stretnúť s pacientmi, ktorí majú poruchy srdcového rytmu.

Arytmie a poruchy srdcového vedenia sú nezávislým faktorom peroperačných komplikácií, ich závažnosť je podmienená základným kardiologickým nálezom a funkčným stavom. Perorálny betablokátor sa odporúča v neprítomnosti kontraindikácie na prevenciu pooperačnej fibrilácie predsiení u pacientov po kardiochirurgickom výkone. Predoperačné podanie amiodaronu znižuje incidenciu fibrilácie predsiení u týchto pacientov a predstavuje vhodnú profylaktickú liečbu.

V rámci interného predoperačného vyšetrenia treba odlišovať, či operačný výkon je urgentný, neodkladný alebo plánovaný, elektívny (23).

Plánované operácie umožňujú optimálnu predoperačnú prípravu pacienta i z hľadiska kompenzácie pridružených ochorení a voľby anestézie.

V týchto prípadoch je časový priestor na určenie kardiovaskulárneho funkčného stavu pomocou doplnujúcich vyšetrení – napríklad echokardiografie, ergometrie, longitudinálneho monitorovanie EKG podľa Holtera a AMTK. Dôležité je ovplyvniť nielen základné kardiovaskulárne ochorenie, často i s príznakmi kongestívneho zlyhávania srdca, ale i ostatné sprievodné metabolické abnormality, poruchy vnútorného prostredia, diabetes mellitus a iné.

Záver: Vzhľadom ku výskytu a klinickému významu fibrilácie predsiení i s rizikom tromboembolických príhod, má internista dôležité postavenie v manažmente týchto pacientov. Ku diagnostike, ako i liečbe musí pristupovať komplexne, najmä z hľadiska klasifikácie FP, ale i s poznaním potreby individualizácie pri voľbe terapeutických stratégií. Nelieči diagnózu, ale človeka, preto poznanie rizikových faktorov, metabolických abnormalít, funkčných a morfológických zmien i v rámci polymorbidity staršieho človeka a interpretácia výsledkov kardiovaskulárnej funkčnej diagnostiky, sú tiež atribútom dobrého internistu.

Literatúra

1. Čihák R. Fibrilace síní. In: Aschermann M, Vidimský P, Veselka J. eds. Kardiologie. Praha: Galén, 2004:1146-1157.
2. Fuster V, Ryden LE, Cannom DS, et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: full text: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation) developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Europace* 2006; 8(9):651-745.
3. Kopecky SL, Gersh BJ, McGoon MD, et al. The natural history of lone atrial fibrillation. A population-based study over three decades. *N Engl J Med* 1987; 317(11):669-674.
4. Levy S, Camm AJ, Saksena S, et al. International Consensus on Nomenclature and Classification of Atrial Fibrillation: A Collaborative Project of the Working Group on Arrhythmias and the Working Group of the Cardiac Pacing of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Europace* 2003; 5: 119-122.
5. Fuster V, Ryden LE, Asinger RW, et al. ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: executive summary. A Report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines and Policy Conferences (Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation): developed in Collaboration With the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *J Am Coll Cardiol* 2001;38(4):1231-66.
6. Lip GYH. History of atrial fibrillation. In: *Atrial Fibrillation in clinical Practice*. London; Martin Dunitz Ltd. 2001:3-9.
7. Marini C, De Santis F, Sacco S, et al. Contribution of atrial fibrillation to incidence and outcome of ischemic stroke. Results from a population study. *Stroke* 2005; 36:1115-19.
8. Wolf PA, Dawber TR, Thomas HE, Jr., Kannel WB. Epidemiologic assessment of chronic atrial fibrillation and risk of stroke: the Framingham study. *Neurology* 1978;28(10):973-7.
9. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke*. 1991;22(8):983-8.
10. Khand AU, Rankin AC, Kaye GC, et al. Systematic review of management of atrial fibrillation in patients with heart failure, *Europ.Heart.J.*, 2000;21:614-632.
11. Gašpar L, Makovník M, Hliněšáková S, et al. Holter EKG nálezy počas gastroscopie u pacientov s fibriláciou predsiení. *Cardiol* 2008; 17(Suppl. 2):13S.
12. Gage BF, Waterman AD, Shannon W, et al. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA* 2001; 285:2864-70.
13. Kaliská G. Fibrilácia predsiení a mozog. *Kardiol. Prax* 2007; 5(4):226-229.
14. Mant J, Hobbs R, Fletcher K, et al. Warfarin versus aspirin for stroke prevention in an elderly community population with atrial fibrillation (the Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study, BAFTA). a randomised controlled trial *Lancet* 2007; 370:493-503.
15. Kmec J. Farmakoterapia supraventrikulárných arytmií. *Via pract.* 2008;5(6):237-240.

16. Sherman DG, Kim SG, Boop BS, et al. Occurrence and characteristics of stroke events in the Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Sinus Rhythm Management (AFFIRM) study. *Arch Intern Med* 2005;165(10):1185-91.
17. Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP, et al. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002;347(23):1825-33.
18. Hagens VE, Ranchor AV, Van Sonderen E, et al. Effect of rate or rhythm control on quality of life in persistent atrial fibrillation. Results from the Rate Control Versus Electrical Cardioversion (RACE) Study. *J Am Coll Cardiol* 2004;43(2):241-7.
19. Gronefeld GC, Lilienthal J, Kuck KH, Hohnloser SH. Impact of rate versus rhythm control on quality of life in patients with persistent atrial fibrillation. Results from a prospective randomized study. *Eur Heart J* 2003;24(15):1430-6.
20. Hohnloser SH, Kuck KH, Lilienthal J. Rhythm or rate control in atrial fibrillation-Pharmacological Intervention in Atrial Fibrillation (PIAF): a randomised trial. *Lancet* 2000;356(9244):1789-94.
21. Kilickap S, Barista I, Akgul E, et al. Early and late arrhythmogenic effects of doxorubicin. *South Med J*. 2007;100(3):262-5.
22. Leizorovicz A. et al. for the PREVENT Medical Thromboprophylaxis Study Group Randomized, placebo-controlled trial of dalteparin for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. *Circulation* 2004, 110: 874-879.
23. Skalická H, et al. Předoperační vyšetření. Návody pro praxi. Praha: Grada, 2007:21-22.

Adresa pre korešpondenciu:

doc. MUDr. Ľudovít Gašpar, CSc.
II. interná klinika LFUK a FNŠP Bratislava
Mickiewiczova 13
813 69 Bratislava

Čestné prehlásenie:

Čestne prehlasujem, že práca nebola v tejto forme publikovaná a ani ponúknutá inej redakcii na publikovanie.

V Bratislave, 12. januára 2009

doc. MUDr. Ľudovít Gašpar, CSc.