

Cele leczenia migotania przedsionków – zmniejszenie ryzyka nawrotu, kontrola częstości rytmu komór czy poprawa rokowania?

Management of atrial fibrillation – what is better: rate or rhythm control therapy?

Tomasz Sondej, Danuta Czarnecka

Streszczenie

Migotanie przedsionków odpowiada za 1/3 hospitalizacji z powodu zaburzeń rytmu. Arytmia ta istotnie upośledza jakość życia, może nasilać objawy niewydolności serca oraz zwiększa ryzyko udaru mózgu. Po wyeliminowaniu modyfikowalnych przyczyn migotania przedsionków do wyboru pozostają dwie strategie: dążenie do utrzymania rytmu zatokowego oraz akceptacja obecności arytmii i optymalna kontrola częstości rytmu komór. Utrzymywanie rytmu zatokowego wiąże się z poprawą jakości życia, wymaga jednak częstszych kardiowersji oraz naraża chorego na niepożądane działania leków. Za najskuteczniejszy lek w kontroli rytmu uważany jest amiodaron, choć trwają intensywne badania nad jego pochodną niezawierającą jodu w swej strukturze – dronedaronem. W licznych badaniach (EURIDIS, ADONIS, ATHENA) udowodniono jego skuteczność w zapobieganiu napadom arytmii przy znacznie mniejszej liczbie działań niepożądanych. Jest on również użyteczny w kontroli częstości rytmu komór w utrwalonym migotaniu przedsionków. Strategia kontroli częstości rytmu komór znajduje coraz większe uznanie głównie dzięki podważeniu teorii o większej śmiertelności w tej grupie chorych. Kolejne badania (STAF, HOT-CAFE, AC-CHF) potwierdzają, że wybór tej metody jest optymalnym postępowaniem w wybranej grupie chorych.

Słowa kluczowe: migotanie przedsionków, utrzymanie rytmu zatokowego, kontrola częstości rytmu komór.

Abstract

Atrial fibrillation is the most common sustained arrhythmia. It may cause symptoms, heart failure and stroke. The available pharmacological interventions for AF can broadly be divided into rhythm-based and rate-based approaches, although some agents, such as amiodarone and sotalol, have therapeutic benefits for both rhythm and rate control. Early management of AF focuses on the restoration and maintenance of the sinus rhythm. Safe and effective control of atrial rhythm remains a therapeutic ideal for most patients, but rate control is especially useful in older patients with persistent or permanent AF. Recent studies have established that morbidity and mortality rates are comparable between rhythm control and rate control therapy, although the restoration of sinus rhythm is associated with both short- and long-term improvements in quality of life. Clinicians can safely use the far less invasive and usually less expensive rate-control approach in a particularly high-risk subset of AF patients for whom the best method is still an open question. Amiodarone is the most effective in prevention of AF of all class I, II and III antiarrhythmic drugs (EURIDIS, ADONIS, ATHENA). There are no differences between episodic and continuous treatment with amiodarone. Unfortunately, amiodarone causes many adverse events. A new agent, dronedarone, is thought to have the therapeutic potential to replace amiodarone. What is more, because it has no iodine group and is less lipophilic than the parent compound, dronedarone is believed to have fewer side effects and less pulmonary and thyroid toxicity.

Key words: atrial fibrillation, rhythm control, rate control.

Migotanie przedsionków (*atrial fibrillation* – AF) jest najczęstszą arytmia obserwowaną w praktyce klinicznej. Odpowiada za 1/3 hospitalizacji z powodu zaburzeń rytmu serca. Liczba hospitalizacji zwiększyła się w ostatnich kilku dekadach, co związane jest z wydłużeniem średniej długości życia oraz częstszym rozpoznawaniem arytmii. Częstość występowania AF w populacji ogólnej wynosi 0,4–1% (wg różnych źródeł do 6,5%), zwiększa się z wiekiem i powyżej 80. roku życia sięga 8–10%.

Migotanie przedsionków to jednostka chorobowa, która wiąże się z licznymi, w tym bardzo poważnymi powi-

knięciami. Same objawy arytmii, takie jak: duszność, uczucie kołatania serca, niewielka tolerancja wysiłku fizycznego, bóle w klatce piersiowej, zawroty głowy i omdlenia, istotnie upośledzają funkcjonowanie chorego. Występowanie tych objawów może obniżać jakość życia w stopniu porównywalnym z niewydolnością serca lub z przebytym zawałem serca. Zaburzenia przepływu krwi w nieczynnych mechanicznie przedsionkach oraz zmiany w układzie krzepnięcia i fibrynolizy towarzyszące chorobie sprzyjają tworzeniu się skrzeplin, co zwiększa ryzyko udaru mózgu w mechanizmie zatorowo-zakrzepowym. Zapadal-

Tab. 1. Klasyczne leki antyarytmiczne i mechanizm ich działania w zależności od celu farmakoterapii

Utrzymanie rytmu zatokowego		Kontrola częstości rytmu komór		
hamowanie szybkiego prądu sodowego	hamowanie prądu potasowego	hamowanie kanałów wapniowych	blokowanie receptorów beta-adrenergicznych	blokowanie pompy sodowo-potasowej
amiodaron propafenon flekainid	amiodaron sotalol	diltiazem werapamil	metoprolol sotalol	naparstnica

ność na udar w grupie chorych z AF bez wady zastawkowej wynosi ok. 5% i jest 2–7 razy większa niż w grupie osób bez arytmii. Nieregularna i często nadmiernie szybka czynność komór powoduje zmniejszenie rzutu serca, utrzymując się dłużej może zaś prowadzić do rozwoju kardiomiopatii tachyarytmicznej. Współczynnik umieralności jest dwukrotnie wyższy w grupie chorych z AF w porównaniu z grupą bez arytmii.

Ze względu na czas trwania AF zwykło się dzielić na napadowe – trwające do 7 dni, i przetrwałe – utrzymujące się powyżej 7 dni. Jeżeli arytmia nie jest przerywana kardiowersją lub nawraca w ciągu 24 godz., wtedy jest określana jako utrwalone AF. Jeżeli chory nie zgadza się na kardiowersję lub jest ona przeciwwskazana, AF określana jest jako utrwalone akceptowane.

Etiologia AF jest różnorodna i może być złożona. Nawet 1/3 przypadków arytmii może mieć niejasną przyczynę i wtedy migotanie określa się jako izolowane – u chorych bez wykrytej choroby serca, lub idiopatyczne – u chorych bez jakiegokolwiek choroby. W większości przypadków AF wiąże się jednak z występowaniem innych chorób i czynników ryzyka sercowo-naczyniowego. W rejestrze *Euro Heart Survey* wykazano, że wśród pacjentów z AF nadciśnienie tętnicze występuje u ok. 65%, choroba wieńcowa u ok. 30%, niewydolność serca u ok. 30%, a cukrzyca u ok. 20% z nich [1]. Podobne wyniki uzyskano w opublikowanym niedawno rejestrze oceniającym niemal 10 tys. pacjentów z AF w Niemczech [2].

Strategia leczenia AF obejmuje identyfikację modyfikowalnych czynników zwiększających ryzyko wystąpienia arytmii, takich jak źle kontrolowane nadciśnienie tętnicze, nadczynność tarczycy, wada zastawkowa, infekcja, zawał serca, zapalenie osierdzia lub mięśnia sercowego, zatorowość płucna czy stosowanie środków stymulujących. Po ich skorygowaniu pozostają do wyboru dwa zasadnicze kierunki postępowania. Pierwszy to przywrócenie i utrzymywanie rytmu zatokowego, drugi to kontrola częstości rytmu komór bez dążenia do przerwania arytmii.

Wydaje się, że pierwsza metoda, czyli przywrócenie rytmu zatokowego, przynosi więcej korzyści. Powrót mechanicznej czynności przedsionka zwiększa pojemność minutową, wydolność wysiłkową i obniża klasę NYHA. Przerwanie arytmii wiąże się również z ustąpieniem dokuczliwych objawów. Nie wszyscy chorzy kwalifikują się jednak do takiego postępowania. Przyjmuje się, że arytmia nie powinna trwać dłużej niż 2 lata, nie zaleca się również wykonywania kardiowersji przy istotnie powiększonym lewym przedsionku, obecności materiału zatorowego

w przedsionkach, a przy chorym węźle zatokowym wskazane jest zabezpieczenie pacjenta stymulacją czasową.

Duża liczba chorych potencjalnie zagrożonych poważnymi powikłaniami zaowocowała coraz większą liczbą informacji korygujących dotychczasowe poglądy na najskuteczniejszą terapię chorych z AF. W 2001 r. opublikowano wytyczne ACC i AHA oraz ESC porządkujące dotychczasową wiedzę na temat AF. Od tego czasu pojawiły się również wyniki kilku ważnych badań klinicznych, które mimo iż nie rozstrzygnęły jednoznacznie wszystkich spornych kwestii, przyniosły kolejne ważne informacje.

Utrzymanie rytmu zatokowego

Najskuteczniejszą metodą przywrócenia rytmu zatokowego jest kardiowersja elektryczna. Utrzymanie rytmu można osiągnąć metodami farmakologicznymi, jednak ich ograniczona skuteczność spowodowała rozwój metod inwazyjnych, do których można zaliczyć terapię resynchronizującą na poziomie przedsionków, defibrylator przedsionkowy, ablację przezskórną, postępowanie chirurgiczne oraz połączenie dwóch ostatnich metod w terapii hybrydowej. Jeśli epizody AF występują rzadko, trwają krótko, są dobrze tolerowane, a pacjent doskonale rozpoznaje początek i koniec arytmii – można rozważyć rezygnację z jakiegokolwiek leczenia antyarytmicznego. W innych sytuacjach mogą być stosowane wszystkie cztery klasy antyarytmików. Za najskuteczniejszy uważa się amiodaron, co udowodniono w badaniach STAF (*The Strategies of Treatment of Atrial Fibrillation*) [3] oraz AFFIRM Substudy (*Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management*), w którym amiodaron był skuteczniejszy od sotalolu oraz leków klasy pierwszej. Istotne jest również, że amiodaron ma najsłabszy w porównaniu z innymi lekami efekt proarytmii komorowej. Według różnych doniesień przyjmuje się, że jest on w stanie utrzymać rytm zatokowy u 45–70% pacjentów od 12 do 54 miesięcy. Stosowanie tego preparatu związane jest jednak z dużą liczbą działań niepożądanych, których występowanie nasila się przy większych dawkach i przedłużonej terapii. Zadało sobie pytanie, czy różny sposób dawkovania leku może mieć wpływ na jego skuteczność i bezpieczeństwo. W jednym z badań porównywano te parametry przy doraźnym i przewlekłym stosowaniu amiodaronu [4]. Określano wpływ leku na główne zdarzenia związane z jego stosowaniem oraz z współtowarzyszącymi schorzeniami kardiologicznymi, a w drugim rzędzie na śmiertelność ogólną i hospitalizacje z przyczyn kardiologicznych. Za-

Tab. 2. Zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem amiodaronu

nadczynność, niedoczynność tarczycy
toksyczność płucna (objawy lub nowe zmiany w RTG klatki piersiowej)
toksyczność wątrobowa (trzykrotnie ponad normę zwiększone stężenie enzymów)
zmiany dermatologiczne (wysypka niewrażliwa na światło, sinawe przebarwienia)
zmiany oczne
zmiany neurologiczne (drżenie, ataksja, parestezje, bezsenność)
objawy żołądkowo-jelitowe (nudności, wymioty, biegunka, zaparcia)
zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem amiodaronu – wpływ na serce
bradykardia < 40/min
pauzy > 4 s
zaburzenia przewodnictwa przedsionkowo-komorowego wymagające stymulacji
proarytmia komorowa
zdarzenia niepożądane związane ze współistniejącymi chorobami serca
niewydolność serca
powikłania zakrzepowo-zatorowe (udar, TIA, zatorowość obwodowa i/lub płucna)
krwawienia
epizody niestabilności wieńcowej, zawał serca
zgon

TIA – przemijający napad niedokrwienia mózgu

łożono, że epizodyczne stosowanie amiodaronu wiąże się z mniejszą liczbą działań niepożądanych i jest równie skuteczne w utrzymaniu rytmu zatokowego. Pacjenci byli wysycani lekiem w dawce 600 mg/dobę przez 4 tyg., następnie wykonywano kardiowersję elektryczną, chyba że wcześniej uzyskano kardiowersję farmakologiczną. W przypadku nawrotu arytmii pacjenta ponownie wysycano amiodaronem, w zależności od stężenia odpowiednio przez 4 lub 2 tyg., i ponownie wykonywano kardiowersję. Po pierwszej kardiowersji pacjenci byli randomizowani do dwóch grup – leczonych przewlekłe, otrzymujących amiodaron w dawce 200 mg/dobę, oraz leczonych epizodycznie, u których podawanie amiodaronu w tej dawce przerywano 4 tyg. po kardiowersji i ponownie rozpoczynano 4 tyg. przed kolejną kardiowersją w razie nawrotu arytmii, w dawce 600 mg/dobę. W sytuacji utrzymywania się tachyarytmii przy prawidłowym stężeniu amiodaronu w surowicy zaprzestawano dążenia do uzyskania rytmu zatokowego. Wszyscy pacjenci byli optymalnie leczeni przeciwzakrzepowo, z uwzględnieniem wpływu amiodaronu na zmniejszenie siły działania przeciwzakrzepowego acenokumarolu.

Pierwotnym punktem końcowym były poważne zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem amiodaronu lub współistniejącymi chorobami serca (tab. 2.). Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały śmiertelność ze wszystkich przyczyn oraz hospitalizacje z przyczyn sercowo-naczyniowych, w tym w celu wykonania kardiowersji z powodu AF, zaostżenia towarzyszących chorób serca oraz z powodu wystąpienia działań niepożądanych amiodaronu.

Efekty uboczne związane ze stosowaniem amiodaronu w małych dawkach występują wg różnych doniesień

u 5–25% pacjentów. W cytowanym badaniu częstość zdarzeń niepożądanych wynosiła 18% w grupie leczonej epizodycznie i 38% w grupie leczonej przewlekłe. Średnia obserwacja trwała 2,1 roku. Łączna dawka amiodaronu wynosiła 48 g w grupie leczonej epizodycznie i 123 g w grupie leczonej przewlekłe. W grupie leczonej epizodycznie zanotowano 132 nawroty AF w porównaniu z 77 epizodami w grupie leczonej przewlekłe. W grupie leczonej epizodycznie większy był odsetek chorych nieużywających amiodaronu w czasie wystąpienia pierwszego epizodu AF (66 vs 32%). W momencie zakończenia obserwacji 48% chorych w grupie leczonej epizodycznie miało rytm zatokowy w porównaniu z 62% w grupie leczonej przewlekłe. Pierwotny punkt końcowy wystąpił u 35% pacjentów w grupie leczonej epizodycznie w porównaniu z 33% w grupie leczonej przewlekłe. Głównym zdarzeniem niepożądanym związanym ze stosowaniem amiodaronu była dysfunkcja tarczycy (55 vs 40% w grupie leczonej przewlekłe). Hospitalizacje z przyczyn niezwiązanych z kontrolą rytmu były częstsze w grupie leczonej epizodycznie (21 vs 12%).

Wyniki badania nie potwierdziły założenia pierwotnego. Nie stwierdzono zmniejszenia śmiertelności w grupie leczonej epizodycznie, taki schemat podawania amiodaronu związany był natomiast z większą liczbą nawrotów AF, częstszymi kardiowersjami i mniejszym odsetkiem osób z rytmem zatokowym. Częstsze kardiowersje wiązały się z kolei z większą liczbą okresów wysycania amiodaronem w zwiększonej dawce oraz z częstszymi epizodami asystolii po kardiowersji, co wpłynęło na większą liczbę kardiostymulatorów wszczepionych w tej grupie. U chorych w grupie leczonej epizodycznie stwierdzono istotnie

Tab. 3. Roczne ryzyko udaru i innych punktów końcowych w badaniu ATHENA po 21 miesiącach i ryzyko względne dla dronedaronu vs placebo

Punkt końcowy	Placebo (%/rok)	Dronedaron (%/rok)	Ryzyko względne (95% CI)
udar	1,79	1,19	0,66 (0,46–0,96) 0,027
udar lub TIA	2,05	1,37	0,67 (0,47–0,94) 0,020
udar zakończony zgonem	0,54	0,36	0,67 (0,34–1,32) 0,247
udar, ostry zespół wieńcowy lub zgon sercowo-naczyniowy	5,52	3,8	0,68 (0,55–0,84) < 0,001
udar, ostry zespół wieńcowy, zgon z innych przyczyn	6,7	5,06	0,75 (0,62–0,90) 0,002

TIA – przemijający napad niedokrwienia mózgu

większy odsetek śmiertelności ogólnej oraz hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych. Podsumowując, epizodyczne podawanie amiodaronu nie powinno być rekomendowane u chorych z przetrwałym AF, jednak może być rozważane w szczególnej grupie chorych, np. u młodych pacjentów, u których nie występują choroby współtowarzyszące lub są one nieznacznie zaawansowane.

Wy tłumaczenia powyższych wyników można doszukiwać się też w innych właściwościach amiodaronu, takich jak zwalnianie częstości rytmu komór w czasie epizodu AF oraz wpływ na niedokrwienie mięśnia sercowego, które było odpowiedzialne za zaostrzenie niewydolności serca. Większą częstość krwawień należy wiązać z wpływem amiodaronu na stężenie antykoagulantu oraz z wahaniami nasilenia jego działania przy epizodycznym podawaniu amiodaronu.

Badaniem, które jednoznacznie podkreśla korzyści z utrzymywania rytmu zatokowego, jest badanie SAFE-T (*The double-blind Sotalol Amiodarone Atrial Fibrillation Efficacy Trial*), w którym uczestniczyło 665 chorych. Byli oni randomizowani do 3 grup – otrzymujących amiodaron, sotalol lub placebo. Jeśli po 28 dniach od rozpoczęcia leczenia nie nastąpiła konwersja do rytmu zatokowego, wykonywano kardiowersję elektryczną. Badanie to wykazało, że pacjenci, u których dąży się do utrzymania rytmu zatokowego, mają lepszą jakość życia ogólną oraz związaną z chorobami współistniejącymi. Efekt ten był szczególnie widoczny u chorych z nasilonymi objawami arytmii. W badaniu tym stwierdzono również, że zarówno amiodaron, jak i sotalol mają podobną siłę, jeśli chodzi o przerwanie napadu AF, jeśli ich dawkowanie jest rygorystycznie przestrzegane. Amiodaron okazał się skuteczniejszy w utrzymywaniu rytmu zatokowego – czas do pierwszego nawrotu AF był ok. 4–6 razy dłuższy w porównaniu z sotalolem. W badaniu tym stwierdzono również poprawę jakości życia oraz wydolności wysiłkowej dzięki utrzymywaniu rytmu zatokowego, co było stawiane na pierwszym miejscu jako powód do utrzymywania rytmu

Tab. 4. Wyniki badania EURIDIS u chorych z migotaniem i trzepotaniem przedsionków

Pacjenci	Średni czas do nawrotu arytmii (dni)	Względne ryzyko (dronedaron vs placebo)
placebo (n = 155)	41	
dronedaron (n = 272)	96	0,78

Tab. 5. Wyniki badania ADONIS u chorych z migotaniem lub trzepotaniem przedsionków

Pacjenci	Średni czas do nawrotu arytmii (dni)	Względne ryzyko (dronedaron vs placebo)
placebo (n = 146)	59	
dronedaron (n = 246)	158	0,72

zatokowego, z przesunięciem takich punktów, jak udar czy śmiertelność, na dalszy plan [5].

Amiodaron uważa się obecnie za najskuteczniejszy lek antyarytmiczny, jednak jego profil bezpieczeństwa pozostawia wiele do życzenia, stąd też ustawicznie poszukuje się leku o podobnej skuteczności i mniejszej liczbie działań niepożądanych. Jednym z najbardziej obiecujących preparatów jest dronedaron – wielokanałowy antagonistą mający właściwości wszystkich czterech klas leków antyarytmicznych. W ostatnim czasie jego skuteczność zarówno w utrzymywaniu rytmu zatokowego, jak i kontroli częstości rytmu komór w czasie trwania arytmii była przedmiotem kilku badań.

W badaniu ATHENA (*A placebo-controlled, double-blind, parallel arm Trial to assess the efficacy of dronedarone 400 mg bid for the prevention of cardiovascular Hospitalization or death from any cause in patients with Atrial fibrillation/atrial flutter*), w którym oceniano skuteczność dronedaronu u ponad 4600 pacjentów z napadowym lub przetrwałym AF występującym wraz z innymi czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego, wykazano 24-procentowe zmniejszenie ryzyka wystąpienia pierwszorzędnego punktu końcowego (hospitalizacje z przyczyn sercowo-naczyniowych lub zgon z dowolnej przyczyny). Stwierdzono również 24-procentowe wydłużenie czasu do pierwszej hospitalizacji z powodu AF, zmniejszenie śmiertelności sercowo-naczyniowej (29%), liczby hospitalizacji z powodów sercowo-naczyniowych (25%) i zgonu arytmicznego (45%). W analizie *post hoc* zaobserwowano również 34-procentową redukcję udarów mózgu w grupie leczonej dronedaronem. Podobnego efektu nie obserwowano przy stosowaniu innych antyarytmików [6].

Z kolei w badaniach EURIDIS (*European Trial in Atrial Fibrillation or Flutter Patients Receiving Dronedaron for the Maintenance of Sinus Rhythm*) i ADONIS (*American-Australian-African Trial with Dronedaron in Atrial Fibrillation or Flutter Patients for the Maintenance of Sinus Rhythm*) wykazano wydłużenie czasu do wystąpienia nawrotu AF

oraz lepszą kontrolę częstości rytmu komór podczas nawrotu migotania w grupie dronedaronu w porównaniu z placebo u pacjentów z nieutrwalonym AF. Grupy badanych liczyły po ok. 600 chorych, dronedaron był podawany 2 razy dziennie w dawce 400 mg. Obserwacja trwała rok. W chwili randomizacji wszyscy chorzy mieli rytm zatokowy. Obecność AF musiała być potwierdzona przynajmniej jednym zapisem EKG. Pierwszorzędnym punktem końcowym był epizod AF trwający co najmniej 10 min, drugorzędowym punktem końcowym – średnia częstość rytmu komór w czasie pierwszego nawrotu arytmii. Dronedaron zmniejszał ryzyko pierwszego nawrotu AF o ok. 20–30% (22% w badaniu EURIDIS i 28% w badaniu ADONIS) w porównaniu z placebo. Wyniki analizy wykazały, że śmiertelność i liczba hospitalizacji były mniejsze w grupie dronedaronu. Nie zaobserwowano istotnych różnic w liczbie zdarzeń niepożądanych między grupami, częstszym zjawiskiem w grupie dronedaronu było jedynie zwiększone stężenie kreatyniny [7].

Niedawno zakończono badanie DIONYSOS, w którym porównywano dronedaron z amiodaronem u 504 pacjentów z przetrwałym (> 72 godz.) AF, kwalifikowanym do kardiowersji. Pacjenci otrzymywali dronedaron (2 razy 400 mg) lub amiodaron (600 mg przez pierwsze 28 dni, następnie 200 mg raz dziennie) co najmniej przez 6 miesięcy. W grupie otrzymującej dronedaron obserwowano częstsze występowanie pierwszorzędnego punktu końcowego, którym było wystąpienie nawrotu AF lub przedwczesne odstawienie leczenia, i obserwowano mniej poważnych działań niepożądanych [8].

Przekonanie o dużej korzyści utrzymywania rytmu zatokowego skierowało uwagę badaczy na inne metody, które mogą być pomocne. Obejmują one zarówno metody farmakologiczne, jak i nefarmakologiczne.

W kilku badaniach przeprowadzanych głównie wśród chorych na niewydolność serca stwierdzono zmniejszenie liczby epizodów AF u chorych przyjmujących inhibitory konwertazy angiotensyny. W badaniu TRACE (*The TRAndolapril Cardiac Evaluation*) chorzy przyjmujący trandolapril mieli mniejszą liczbę epizodów arytmii w porównaniu z przyjmującymi placebo [9]. Podobnie w badaniu SOLVD (*The Studies of Left Ventricular Dysfunction*) zażywanie enalaprilu istotnie zmniejszyło liczbę epizodów AF. Stosowanie irbesartanu 6 tyg. przed kardiowersją również wpływało na zmniejszenie liczby nawrotów arytmii. Retrospektywne analizy chorych na nadciśnienie tętnicze przyjmujących preparaty inhibitorów konwertazy angiotensyny wykazały, że napady AF występują u nich rzadziej [10].

Drugą grupą leków, która ma udowodniony wpływ na częstość nawrotów oraz występowanie AF, są statyny.

Oprócz metod farmakologicznych wykorzystana może być jeszcze stała stymulacja, ablacja RF (ogniskowa lub liniowa) oraz zabiegi chirurgiczne. Do niedawna ablację wykorzystywano jedynie do zablokowania przewodzenia w węźle przedsionkowo-komorowym w celu lepszej kontroli częstości rytmu komór, co z kolei wymagało wszczęcia stymulatora. Obecnie do wyboru jest kilka metod.

Tab. 6. Czynniki ryzyka powikłań zatorowo-zakrzepowych u chorych z AF

małe czynniki ryzyka	pleć żeńska wiek 65–74 lata choroba wieńcowa tyreotoksykoza
umiarkowane czynniki ryzyka	wiek ≥ 75 lat nadciśnienie tętnicze niewydolność serca EF lewej komory ≤ 35% cukrzyca
duże czynniki ryzyka	przebyty udar mózgu, TIA lub zator zwężenie ujścia mitralnego proteza zastawkowa serca

TIA – przemijający napad niedokrwienia mózgu

Początkowo zabiegi ograniczały się do prawego przedsionka ze względu na łatwiejszy dostęp i brak konieczności nakłucia transseptalnego. Prace Haissaguerrea jednoznacznie wskazały jednak na lewy przedsionek jako źródło arytmii, a dokładniej – na miejsce ujścia żył płucnych, w których tkanka przedsionka przeplata się ze ścianą żył i które mogą być źródłem aktywności wzbudzonej. Metodą leczenia jest izolacja żył płucnych przez wykonanie linii ablacyjnej, która niekoniecznie musi obejmować cały obwód – w celu ograniczenia ryzyka zwężenia ujścia linia może dotyczyć jedynie fragmentu obwodu żyły. Skuteczność metody sięga 73%, jednak po 4 miesiącach u 44% chorych arytmia nawraca, co pociąga za sobą konieczność wielokrotnego powtarzania zabiegów. Modyfikacja w metodzie Pappone’a polega na zwiększeniu dystansu linii ablacyjnej od ujścia żyły do minimum 5 mm. Skuteczność zabiegów, wykonywanych również w przypadku utrwalonego AF, jest określana przez autorów w granicach 83–85%.

Utrwalone migotanie przedsionków

W kontroli częstości rytmu komór stosować można farmakoterapię lub ablację łączy przedsionkowo-komorowej, w tej ostatniej sytuacji licząc się z niekorzystnymi efektami długotrwałej stymulacji prawej komory. Ocena skuteczności kontroli częstości rytmu powinna się opierać zarówno na wartościach spoczynkowych, jak i po obciążeniu wysiłkiem. Obecnie zaleca się, by średnia częstość rytmu w 24-godzinym monitorowaniu EKG nie przekraczała 80/min i by nie występowały przyspieszenia powyżej 100–110/min.

Celem badania ERATO (*The Efficacy and safety of dronedArone for The cOntrol of ventricular rate during atrial fibrillation*) – przeprowadzonego metodą podwójnie ślepej próby i z randomizacją – było określenie skuteczności i bezpieczeństwa dronedaronu w utrwalonym AF w porównaniu z terapią standardową. W tej próbie lek podawano 2 razy dziennie w dawce 400 mg przez 6 miesięcy, w połączeniu z wcześniej stosowaną, rutynową terapią AF. Punktem końcowym była zmiana częstości rytmu komór rejestrowana w 14. dniu, określana za pomocą 24-godzinnego monitorowania EKG metodą Holtera. Określano też częstość rytmu komór w czasie maksymalnego i sub-

maksymalnego wysiłku. Stwierdzono, że dronedaron istotnie zmniejszał częstość rytmu komór w czasie AF – o ok. 11,7/min, a efekt ten – mierzony po 2 tyg. od rozpoczęcia podawania leku – utrzymywał się podczas 6-miesięcznej obserwacji. W czasie wysiłku redukcja tętna wynosiła 24,5/min, bez wpływu na tolerancję i czas trwania wysiłku. Dronedaron wykazywał addytywny efekt do innych leków kontrolujących częstość rytmu komór, takich jak beta-adrenolityki, blokery kanałów wapniowych i naparstnica. Lek był dobrze tolerowany, nie wykazano toksyczności narządowej ani proarytmii [11].

Do starszych, ale jednych z najważniejszych badań porównujących skuteczność obu strategii należy badanie AFFIRM, którego wyniki opublikowano w 2000 r. Badana populacja liczyła 4060 osób z napadowym i przetrwałym AF i zwiększonym ryzykiem udaru mózgu. U chorych albo starano się utrzymać rytm zatokowy, albo jedynie kontrolowano częstość rytmu komór. Oprócz farmakoterapii stosowano również ablację łącza przedsionkowo-komorowego, ablację przedsionka, leczenie chirurgiczne oraz implantację stymulatora. Obserwacja – stosunkowo długa – trwała 3,5 roku. Badanie to wykazało, że kontrola częstości rytmu komór w czasie AF jest co najmniej tak samo skuteczna jak utrzymywanie rytmu zatokowego. Śmiertelność w grupie utrzymywania rytmu zatokowego była nieco większa, ale nieznamienne statystycznie [12]. W badaniu tym nie osiągnięto jednak optymalnej częstości rytmu komór. Było to spowodowane głównie ograniczeniami leków starszej generacji – beta-adrenolityków i blokerów wapniowych, wynikającymi z działań niepożądanych uniemożliwiających stosowanie pełnej dawki leków.

W badaniach STAF i HOT-CAFE (*How to Treat Chronic Atrial Fibrillation Study*) nie wykazano przewagi strategii w grupie chorych, w której starano się utrzymać rytm zatokowy. Stwierdzono ponadto małą skuteczność leków antyarytmicznych w utrzymywaniu rytmu zatokowego. W badaniu RACE (*RATE Control versus Electrical cardioversion for persistent atrial fibrillation*) rytm zatokowy utrzymywało 39%, w badaniu STAF tylko 23% chorych. Objawy niepożądane związane ze stosowanymi lekami antyarytmicznymi występowały u 4,5% chorych dążących do utrzymania rytmu zatokowego i tylko u 0,8% pozostałych badanych [13].

W 2008 r. opublikowano wyniki badania AF-CHF dotyczącego chorych z AF i niewydolnością serca. Wyniki sugerują, że stosowanie mniej inwazyjnej i tańszej metody kontroli rytmu komór w czasie arytmii jest akceptowalną metodą postępowania u chorych podwyższonego ryzyka, u których wybór postępowania pozostaje kwestią dyskusyjną. Dotychczasowe obawy wynikały z przypisywania tej grupie chorych większej śmiertelności, jednak m.in. to badanie tego nie potwierdza – śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych w grupie z kontrolą częstości rytmu wynosiła 25%, w grupie kontroli rytmu – 27%. Hospitalizacje były częstsze w grupie kontroli rytmu, co było związane z koniecznością wykonywania kardiowersji i korygowania leczenia antyarytmicznego [14].

Zapobieganie powikłaniom

Jednym z najpoważniejszych powikłań AF jest udar mózgu. Podawanie doustnych antykoagulantów zmniejsza ryzyko udaru o 68%, w porównaniu z tylko 21% przy stosowaniu samego kwasu acetylosalicylowego. Dlatego też wszyscy chorzy z dużymi i umiarkowanymi czynnikami ryzyka udaru powinni otrzymywać leczenie doustnym antykoagulantem z docelowym INR 2,0–3,0 (lub większym w przypadku sztucznej zastawki), natomiast chorzy z jednym umiarkowanym czynnikiem ryzyka, słabymi czynnikami ryzyka, z izolowanym AF lub z przeciwwskazaniami do leczenia przeciwzakrzepowego mogą otrzymywać kwas acetylosalicylowy.

Podsumowanie

Duża liczba badań wykonanych w ostatnim czasie pozwoli systematyzuje wiedzę na temat postępowania z chorymi z AF. Na podstawie tych wyników łatwiej jest zakwalifikować chorego do określonego sposobu leczenia. Pomimo że strategia kontroli częstości rytmu komór wydaje się być coraz bardziej popularna, to wciąż pozostaje pewna grupa chorych, u których niewątpliwie więcej korzyści przynosi dążenie do utrzymania rytmu zatokowego. Poszukiwanie nowych, bezpieczniejszych i skuteczniejszych leków również przynosi obiecujące wyniki, jednak na przykładzie dronedaronu można zauważyć, że wciąż nie ma pełnych danych dotyczących bezpieczeństwa odległego, np. powikłań płucnych, a redukcja nawrotów AF w porównaniu z placebo wciąż nie jest zadowalająca. Za strategią kontroli rytmu przemawiają również przypadki pacjentów, u których w wyniku wyładowania wszczepionego kardiowertera-defibrylatora powraca rytm zatokowy, co wiąże się z istotną poprawą jakości życia oraz wpływem na wydolność wysiłkową. Ostatecznie wydaje się, że pytanie postawione w tytule powinno brzmieć: nie która strategia jest słuszniejsza, ale dla kogo dany sposób postępowania jest lepszy.

Piśmiennictwo

1. Nieuwlaat R, Capucci A, Camm AJ, et al.; European Heart Survey Investigators. Atrial fibrillation management: a prospective survey in ESC member countries: the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *Eur Heart J* 2005; 26: 2422–34.
2. Nabauer M, Gerth A, Limbourg T, et al. The Registry of the German Competence NETwork on Atrial Fibrillation: patient characteristics and initial management. *Europace* 2009; 11: 423–34.
3. Carlsson J, Miketic S, Windeler J, et al. Randomized trial of rate-control versus rhythm-control in persistent atrial fibrillation: the Strategies of Treatment of Atrial Fibrillation (STAF) study. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 1690–6.
4. Ahmed S, Rienstra M, Crijns HJ, et al.; CONVERT Investigators. Continuous vs episodic prophylactic treatment with amiodarone for the prevention of atrial fibrillation: a randomized trial. *JAMA* 2008; 300: 1784–92.
5. Singh SN, Singh BN, Reda DJ, et al. Comparison of sotalol versus amiodarone in maintaining stability of sinus rhythm in patients with atrial fibrillation (Sotalol-Amiodarone Fibrillation Efficacy Trial [Safe-T]). *Am J Cardiol* 2003; 92: 468–72.
6. Hohnloser SH, Connolly SJ, Crijns HJ, et al. Rationale and design of ATHENA: A placebo-controlled, double-blind, parallel

- arm Trial to assess the efficacy of dronedarone 400 mg bid for the prevention of cardiovascular Hospitalization or death from any cause in patiENts with Atrial fibrillation/atrial flutter. *J Cardio-vasc Electrophysiol* 2008; 19: 69-73.
7. Singh BN, Connolly SJ, Crijns HJ, et al.; EURIDIS and ADONIS Investigators. Dronedarone for maintenance of sinus rhythm in atrial fibrillation or flutter. *N Engl J Med* 2007; 357: 987-99.
 8. DIONYSOS Study Results Showed the Respective Profiles of Dronedarone and Amiodarone. Paris, France – December 23, 2008 – Sanofi-Aventis.
 9. Køber L, Torp-Pedersen C, Carlsen JE, et al. A clinical trial of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor trandolapril in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Trandolapril Cardiac Evaluation (TRACE) Study Group. *N Engl J Med* 1995; 333: 1670-6.
 10. Vermees E, Tardif JC, Bourassa MG, et al. Enalapril decreases the incidence of atrial fibrillation in patients with left ventricular dysfunction: insight from the Studies Of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) trials. *Circulation* 2003; 107: 2926-31.
 11. Davy JM, Herold M, Hoglund C, et al.; ERATO Study Investigators. Dronedarone for the control of ventricular rate in permanent atrial fibrillation: The Efficacy and safety of dRonedAro-ne for The cOntrol of ventricular rate during atrial fibrillation (ERATO) study. *Am Heart J* 2008; 156: 527-36.
 12. Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP, et al.; Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Investigators. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002; 347: 1825-33.
 13. Opolski G, Torbicki A, Kosior DA, et al.; Investigators of the Polish How to Treat Chronic Atrial Fibrillation Study. Rate control vs rhythm control in patients with nonvalvular persistent atrial fibrillation: the results of the Polish How to Treat Chronic Atrial Fibrillation (HOT CAFE) Study. *Chest* 2004; 126: 476-86.
 14. Roy D, Talajic M, Nattel S, et al.; Atrial Fibrillation and Congestive Heart Failure Investigators. Rhythm control versus rate control for atrial fibrillation and heart failure. *N Engl J Med* 2008; 358: 2667-77.
 15. Vassallo P, Trohman RG. Prescribing amiodarone: an evidencebased review of clinical indications. *JAMA* 2007; 298: 1312-22.
 16. Ezekowitz MD. Maintaining sinus rhythm – making treatment better than the disease. *N Engl J Med* 2007; 357: 1039-41.
 17. European Heart Rhythm Association; Heart Rhythm Society, Fuster V, Rydén LE, Cannom DS, et al.; American College of Cardiology; American Heart Association Task Force on Practice Guidelines; European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines; Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation. ACC/AHA/ESC 2006 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 (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation). *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 854-906.

lek. Tomasz Sondej
prof. dr hab. n. med. Danuta Czarnecka
I Klinika Kardiologii i Nadciśnienia Tętniczego
Uniwersytetu Jagiellońskiego
Collegium Medicum w Krakowie
kierownik Kliniki prof. dr hab. n. med. Kalina Kawecka-Jaszcz