

LIST DO REDAKCJI

Adv Clin Exp Med 2005, 14, 5, 1127–1129
ISSN 1230-025X

BOGUMIŁ HALAWA

Katedra i Klinika Kardiologii AM we Wrocławiu

W 2004 r. opublikowano wyniki badań wielo-
ośrodkowych, które wnoszą nowe elementy po-
znawcze do leczenia migotania przedsionków, co
uzasadnia ich przedstawienie czytelnikom *Advan-
ces in Clinical and Experimental Medicine*.

Migotanie przedsionków (m.p.) występuje
u 0,4% całej populacji, w tym u 4% populacji
w wieku > 60 lat i u 9–13% populacji w wieku
80 lat, a także u 20–50% osób po zabiegu opera-
cyjnym, niezależnie od jego rodzaju i wieku cho-
rych. Schorzenie to, w tym również m.p. izolowa-
ne, 5-krotnie zwiększa zagrożenie niedokrwien-
nym udarem mózgu (n.u.m.), a z jego powodu
umiera w pierwszym miesiącu 17–34% chorych,
zaś w pierwszym roku 25–40% chorych, stwier-
dzono również, że powtarzające się drobne udary
niedokrwienne 2-krotnie zwiększają częstość wy-
stępowania otępienia [1].

W zapobieganiu n.u.m. u chorych na m.p.
stosuje się doustne leki przeciwzakrzepowe lub
leki hamujące agregację płytek krwi, przy czym
czynnikiem decydującym o doborze leków jest
stopień zagrożenia udarem mózgu. Doustne leki
przeciwzakrzepowe z utrzymaniem INR między
2,0–3,0 powinny być stosowane u chorych z du-
żym zagrożeniem n.u.m., za które uznaje się wiek
> 75 lat, nadciśnienie tętnicze, cukrzycę, dys-
funkcję komory lewej, niewydolność serca, prze-
byty udar niedokrwieny, TIA lub zator obwodo-
wy, wszczepioną sztuczną zastawkę dwudzielną
lub wadę tej zastawki i duże powiększenie przed-
sionka lewego. Leki te zmniejszają zagrożenie
n.u.m. o 55–65% i u chorych, u których uda się
przywrócić rytm zatokowy powinny być dalej
stosowane jeszcze przez 4–12 tygodni. Do cho-
rych na m.p. z umiarkowanym zagrożeniem
n.u.m. zalicza się te osoby, u których poza nadci-
śnieniem tętniczym nie występują inne z wyżej
wymienionych czynników. Stosuje się u nich
acenokumarol lub aspirynę, przy czym decyzja
o podawaniu jednego z tych leków jest uwarun-
kowana możliwością monitorowania INR i nie-
pożądanym ich działaniami.

Do chorych na m.p. z małym zagrożeniem
n.u.m. zalicza się osoby w wieku < 65 lat, bez
czynników usposabiających do występowania
udarów i stosuje się u nich aspirynę podawaną
w dawkach 75–325 mg/dobę [2]. Ponieważ w cza-
sie leczenia doustnymi lekami przeciwzakrzepo-
wymi u 0,5% leczonych w wieku ≤ 75 lat i u 1,8%
w wieku ≥ 75 lat występują udary krwotoczne, po-
szukuje się leków, które zmniejszając zagrożenie
udarem niedokrwinnym, rzadko wywołują udary
krwotoczne. Do leków takich zalicza się ximelaga-
tran, który podawany doustnie dwa razy dziennie
w dawce 36 mg zapobiega zatorom, podobnie jak
warfaryna z INR 2,0 do 3,0, ale rzadziej po jego
stosowaniu występują krwawienia. Lek ten w 45%
wchłania się z przewodu pokarmowego, a po prze-
mianie do melagatranu hamuje zarówno wolną, jak
i związaną trombiną. Biologiczny okres półtrwania
w surowicy melagatranu wynosi 3,5–4 godziny,
jest wydalany przez nerki, na jego biotransforma-
cję nie wpływają enzymy mitochondrialne wątro-
by i nie wymaga monitorowania wskaźników
krzepnięcia. Na profil farmakokinetyczny ximela-
gatranu nie wpływa wiek, płeć, masa ciała, spo-
żywane pokarmy, alkohol oraz takie leki, jak di-
klofenak, digoksyna, blokery kanału wapniowego,
β-blokery, diuretyki pętlowe, aspiryna i inhibitory
ACE. W badaniach wykonanych u 7000 chorych
na m.p. bez wady zastawek serca wykazano, że
w czasie leczenia ximelagatranem udary nie-
dokrwienne niezakończone zgonem lub krwa-
wienia występowały u 0,9% chorych/rok, TIA
u 0,4% chorych/rok, a u leczonych warfaryną
u 2,6% chorych/rok. W pojedynczych przypad-
kach stosowania ximelagatranu obserwowano
w pierwszych 6 miesiącach niewielki wzrost ak-
tywności aminotransferaz, który normalizował się
samoistnie i tylko u nielicznych chorych wymagał
odstawienia leku [3]. Rozważano również, czy
zmniejszona dawka acenokumarolu podawanego
łącznie z aspiryną obniży zagrożenie krwawie-
niami przy równie skutecznym jak acenokumarol
zapobieganiu udarom niedokrwinnym mózgu.

W badaniach tych wykonanych u 1209 chorych w wieku > 60 lat jedna grupa chorych otrzymywała trisulfan w dawce 600 mg/dobę, który podobnie jak aspiryna nieodwracalnie blokuje cyklooksygenazę bez wpływu na syntezę prostacykliny, druga grupa tę samą dawkę trisulfanu łącznie z acenokumarolem zapewniającym INR 1,25–2,0, a u chorych z dużym zagrożeniem przy INR 1,4–2,4, trzecia grupa była leczona tylko acenokumarolem, który podawano w dawce zapewniającej INR 2,0–3,0. Wykazano, że łączne stosowanie trisulfanu z acenokumarolem istotnie zmniejsza częstość występowania udarów niedokrwiennych i krwotocznych w porównaniu z częstością ich występowania u chorych leczonych tylko acenokumarolem, ale leczenie takie zwiększało częstość innych krwawień wymagających przetaczania krwi, leczenia szpitalnego lub operacyjnego [4].

Jednym z ważnych problemów u chorych na m.p. jest zapobieganie nawrotom tej dysrytmii u chorych, u których przywrócono rytm zatokowy. Przyczyną takich nawrotów może być niekorzystna przebudowa ścian przedsionka spowodowana procesem zapalnym, na co wskazuje duże u chorych z przetrwałym m.p. stężenie CRP w surowicy. W celu obniżenia tego stężenia prowadzono u chorych na m.p. po skutecznej kardiowersji elektrycznej leczenie statynami, których pleiotropowe działanie wyraża się m.in. hamowaniem procesów zapalnych. Skutkiem takiego leczenia było ponad dwukrotne zmniejszenie zagrożenia nawrotami migotania przedsionków [5].

Równie ważnym problemem w leczeniu chorych na m.p. jest utrzymanie rytmu zatokowego po jego przywróceniu zabiegiem kardiowersji elektrycznej. W badaniach wieloośrodkowych wykonanych w ramach programu PAFAC (*The Prevention of Atrial Fibrillation after Cardioversion Investigators*) 383 chorych leczono sotalolem w dawce 320 mg/dobę, 377 – werapamilem w dawce 240 mg/dobę podawanym łącznie z 480 mg/dobę chinidyny, 88 chorych stanowiło grupę kontrolną. Po roku leczenia m.p. powróciło u 83 chorych otrzymujących placebo, u 67% chorych leczonych sotalolem i u 65 chorych leczonych chinidyną z werapamilem. Tak korzystny wynik leczenia chi-

nidyną z werapamilem częściowo należy wiązać z hamowaniem przez werapamil przebudowy przedsionka lewego [6]. Niezależnie od korzyści wynikających z utrzymania rytmu zatokowego u leczonych chinidyną z werapamilem nie wykazano ich działania proarytmicznego, w czasie leczenia sotalolem stwierdzano natomiast epizody częstoskurczu wielokształtnego.

W 2004 r. porównywano również skuteczność zapobiegania nawrotom migotania przedsionków przez werapamil w dawce dobowej 160 lub 240 mg podawany łącznie z chinidyną w dawce 320 lub 480 mg ze skutecznością sotalolu podawanego w dawce 320 mg/dobę. W badaniach, które wykonano u 1033 chorych, spośród których 251 stanowiło grupę kontrolną, wykazano, że werapamil z chinidyną w podobnym stopniu jak sotalol zapobiegał występowaniu nawrotom migotania przedsionków, ale u leczonych sotalolem częściej występowały nagłe zgony i omdlenia [7, 8].

W leczeniu utrwalonego migotania przedsionków oprócz stosowania leków zapobiegającym udarom mózgu duże znacznie, ze względu na utrzymanie sprawności hemodynamicznej serca, przypisuje się uzyskaniu u chorego względnej eurytmii serca, za jaką uznaje się jego częstość w spoczynku $\leq 80/\text{min}$, a w czasie 6-minutowego spaceru lub monitorowania holterowskiego $\geq 110/\text{min}$.

W badaniach AFFIRM (*Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management*), które prowadzono przez około 3,5 r. u 2027 chorych leczonych tylko β -blokerami, tylko blokerami kanału wapniowego (werapamilem lub diltiazemem), tylko digoksyną oraz β -blokerem z digoksyną lub blokerem kanału wapniowego z digoksyną wykazano, że najskuteczniejszymi lekami pozwalającym na utrzymanie względnej eurytmii serca u 70% leczonych są β -blokery stosowane bez lub łącznie z digoksyną, u 58% leczonych chorych względną eurytmię serca uzyskano po stosowaniu tylko digoksyny, a u 54% chorych w czasie leczenia werapamilem lub diltiazemem bez lub z digoksyną [9]. Łączne stosowanie chinidyny z werapamilem wymaga jednak monitorowania częstości serca i objawów spadku jego kurczliwości.

Piśmiennictwo

- [1] **Thijs V:** More bad about atrial fibrillation. *Europ Heart J* 2004, 25, 1670–1671.
- [2] **Hart R, Halperin J, Pearce L, Anderson D, Kronmal, McBride R, Nasco E, Sherman G, Talbert R, Marler R:** for the Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Trials. Investigators. Lesson from the stroke prevention in atrial fibrillation trials. *Ann Intern Med* 2003, 138, 831–838.
- [3] **Halperin J:** Ximelagatran: oral direct thrombin inhibition as anticoagulant therapy in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2005, 45, 1–9.
- [4] **Perez-Gomez F, Alegria E, Berjon J, Iriarte J, Zumalde J, Salvador A, Mataix L:** for the NASPEAF Investigators: Comparative effects of antiplatelet anticoagulant, or combined therapy in patients with valvular and non-valvular atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2004, 44, 1557–1566.

- [5] **Siu C, Lau C Tse H:** Prevention of atrial fibrillation recurrence by statin therapy in patients with lone atrial fibrillation after successful cardioversion. *Am J Cardiol* 2003, 92, 1343–1345.
- [6] **Fetsch T, Bauer P, Engberning R, Koch H, Luki J, Meinertz T, Oeff M, Seipel L, Trappe H, Treese N, Breithardt G:** for The Prevention of Atrial Fibrillation after Cardioversion Investigators. Prevention of atrial fibrillation after cardioversion: results of the PAFAC trial. *Europ Heart J* 2004, 25, 1385–1394.
- [7] **Patten M, MaasR, Bauer P, Luderlitz B, Sonntag F, Dlużniewski M, Hatala R, Opolski G, Muller H, Meinertz T:** for SOPAT Investigators. Suppression of paroxysmal atrial tachyarrhythmias-results of the SOPAT trial. *Europ Heart J* 2004, 25, 1395–1404.
- [8] **Hemel R:** Quinidine rehabilitated and more lessons from the PAFAC and SOPAT anti-arrhythmic drug trials for the prevention of paroxysmal atrial fibrillation. *Europ Heart J* 2004, 5, 1371–1373.
- [9] **Olshansky B, Rosenfeld L, Warner A, Solomon J, O'Neil G, Sharma A, Platia E, Feld G, Akiyama T, Brodsky M, Greene L** and the AFFIRM Investigators. The Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Study. Approaches to control rate in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2004, 43, 1201–1208.

Adres do korespondencji:

Bogumił Halawa
Katedra i Klinika Kardiologii
Wybrzeże L. Pasteura 4
50-367 Wrocław

Praca wpłynęła do Redakcji: 2.02.2005 r.

Zaakceptowano do druku: 2.02.2005 r.

Received: 2.02.2005

Accepted: 2.02.2005