

Dizopiramid, sotalol i propafenon w zapobieganiu nawrotom migotania przedsionków — obserwacja roczna

Disopyramide, sotalol and propafenone in atrial fibrillation recurrence prevention — one year follow-up

Dariusz A. Kosior¹, Beata Wożakowska-Kapłon², Sławomir Stawicki¹,
Marek Roik¹, Daniel Rabczenko³ i Grzegorz Opolski¹

¹I Katedra i Klinika Kardiologii Akademii Medycznej w Warszawie

²Oddział Kardiologii Świętokrzyskiego Centrum Kardiologii w Kielcach

³Dział Statystyki Medycznej Instytutu Higieny w Warszawie

Abstract

Background: *The sequential use of different types of antiarrhythmic drugs may improve arrhythmia prognosis in chronic atrial fibrillation (AF). We tried to estimate the efficacy of sequential antiarrhythmic therapy in prevention of AF recurrence after successful cardioversion (CV).*

Material and methods: *104 consecutive patients (60.4 ± 7.9 years old) with persistent AF underwent serial antiarrhythmic drug treatment after successful CV. Following sinus rhythm (SR) restoration patients received either propafenone, sotalol or disopyramide, based on clinical indications (drug I). In case of arrhythmia recurrence a second CV was performed and patients received another drug from the above mentioned group (drug II).*

Results: *At the end of follow up drug I was effective in 27 patients (48.2%) (median does not exist). After 12 month follow-up 14 (51.9%) patients receiving propafenon, 11 — (44.0%) sotalol, and 2 (50.0%) — disopyramide presented with SR ($p < 0.47$; Log-Rank Test). After AF recurrence propafenon was used in 11 patients (40.7%) as a second chosen drug, sotalol in 10 (37.0%) patients, and disopyramide in 6 (14.8%) respectively. In 2 patients the drugs was effective in a further observation (median 14 days); propafenon in 1 patient (9.1%) and disopyramide also in 1 patient (50.0%) ($p > 0.63$; Log-Rank Test). There was a significant difference observed in drug I and drug II efficacy in SR maintenance after 12 months follow-up ($p < 0.01$).*

Conclusions: *The effectiveness of antiarrhythmic drugs depends on the sequence of their usage after successful cardioversion with no observed differences between studied compounds.* (Folia Cardiol. 2005; 12: 169–180)

propfenon, disopyrmide, sotalol, antiarrhythmic therapy, atrial fibrillation

Adres do korespondencji: Dr med. Dariusz A. Kosior
I Katedra i Klinika Kardiologii AM
ul. Banacha 1a, 02–097 Warszawa
tel. (0 22) 659 76 34, faks (0 22) 658 35 76
e-mail: cardiology@amwaw.edu.pl
Nadesłano: 26.08.2004 r. Przyjęto do druku: 23.11.2004 r.

Wstęp

W przypadku braku profilaktyki antyarytmicznej trwale utrzymanie rytmu zatokowego możliwe jest jedynie u 15% pacjentów z przetrwałym migotaniem przedsionków (AF, *atrial fibrillation*). Terapia lekami antyarytmicznymi zwiększa szansę na utrzymanie rytmu zatokowego. Interpretacja i porównanie wyników prac oceniających skuteczność profilaktycznego leczenia antyarytmicznego po przywróceniu rytmu zatokowego u chorych z przetrwałym AF jest zadaniem trudnym. Wiąże się to z faktem, że analizowane grupy chorych w poszczególnych badaniach różnią się pod względem czasu trwania i etiologii AF, wymiarów serca w obrazie ultrasonograficznym oraz skuteczności poprzednich kardiowersji i leczenia antyarytmicznego. W przeprowadzonych dotychczas badaniach przyjmowano różne kryteria oceny stosowanej terapii, dlatego wskazywana skuteczność poszczególnych leków antyarytmicznych w utrzymaniu rytmu zatokowego jest bardzo zróżnicowana i wynosi od 30% do ponad 80% podczas 12-miesięcznej obserwacji [1, 2]. Ze względu na ograniczoną skuteczność poszczególnych leków często wykorzystuje się metodę sekwencyjnego stosowania preparatów z różnych grup leków antyarytmicznych. O ile rola amiodaronu w utrzymaniu rytmu zatokowego jest ugruntowana, to brak jest jednoznacznej oceny leków z innych grup antyarytmicznych stosowanych kolejno w prewencji nawrotu AF.

Celem niniejszej pracy była ocena skuteczności klasycznych leków, preparatów z różnych grup leków antyarytmicznych, innych niż amiodaron, stosowanych sekwencyjnie w celu utrzymania rytmu zatokowego po skutecznej kardiowersji migotania przedsionków.

Materiał i metody

Do badania włączano chorych w wieku do 75 lat, z AF trwającym nie dłużej niż 2 lata, zakwalifikowanych do przywrócenia rytmu zatokowego. Zgodnie z przyjętymi kryteriami kwalifikacji do badania etiologia AF mogła wiązać się z chorobą niedokrwienną serca, nadciśnieniem tętniczym, hemodynamicznie nieistotną wadą zastawkową lewej jamy serca (z wyłączeniem stenozы mitralnej), mogła też nie mieć jednoznacznej przyczyny.

Kryteria wykluczające z badania to: udokumentowana nieskuteczność, nietolerancja lub przeciwwskazania do zastosowania leków antyarytmicznych, nieskuteczna kardiowersja AF w wywiadzie, tyreotoksykoza, ciąża lub okres laktacji, zawał serca przeżyty w ciągu ostatniego miesiąca, zabieg

pomostowania aortalno-wieńcowego przeprowadzony podczas 4 miesięcy poprzedzających badanie, ostre zapalenie mięśnia sercowego, zaawansowana ciężka niewydolność serca (IV klasa wg NYHA), przejściowy epizod niedokrwienny ośrodkowego układu nerwowego w wywiadzie z wyraźnie zaznaczoną patologią naczyniową wymagającą interwencji zabiegowej, udar krwotoczny w wywiadzie, udar niedokrwienny w ciągu 3 miesięcy przed badaniem, wada zastawkowa (z wyłączeniem stenozы mitralnej) kwalifikująca się do leczenia operacyjnego, ciężkie nadciśnienie tętnicze odporne na leczenie (ciśnienie rozkurczowe > 115 mm Hg), niedociśnienie (ciśnienie skurczowe < 90 mm Hg), nadciśnienie płucne (gradient wsteczny przez zastawkę trójdzielną > 35 mm Hg), znacznie powiększony lewy przedsionek serca (wymiar poprzeczny > 60 mm). Ponadto do badania nie włączono chorych z częstością rytmu komór wynoszącą mniej niż 90/min (bez leków zwalniających czynność serca), z blokiem odnogi pęczka Hisa lub wydłużeniem odcinka QT (QTc=0,45), pacjentów z uszkodzeniem wątroby, nerek, ośrodkowego układu nerwowego, chorobą nowotworową, uzależnionych od alkoholu, z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc w zaawansowanym stadium lub z innymi ciężkimi chorobami oraz osoby, u których występowały przeciwwskazania do leczenia przeciwzakrzepowego lub przewidywano brak współpracy, a także chorych, którzy nie wyrazili pisemnej zgody na udział w programie.

Badanie przeprowadzono w I Katedrze i Klinice Kardiologii Akademii Medycznej w Warszawie. Na jego przeprowadzenie uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej przy Akademii Medycznej w Warszawie. Od każdego chorego uzyskano pisemną zgodę na udział w badaniu. Oddzielną pisemną zgodę otrzymywano przed każdym zabiegiem kardiowersji elektrycznej.

Przed planowaną kardiowersją elektryczną u chorych farmakologicznie kontrolowano czynność serca oraz stosowano profilaktyczne leczenie przeciwzakrzepowe z zastosowaniem doustnych antykoagulantów. Po co najmniej 3-tygodniowej terapii przeciwzakrzepowej przeprowadzano planową kardiowersję elektryczną. Po przywróceniu rytmu zatokowego do terapii dołączano leki antyarytmiczne. Wybór leku antyarytmicznego dokonywano metodą otwartą spośród następujących preparatów: propafenonu (Rytmonorm–Knoll AG), dizopiramidu (Disacor–Polpharma) lub sotalolu (Darob–Knoll AG), które stosowano w następujących dawkach: dizopiramid — 3 × 100–200 mg, sotalol — 2 × 80–160 mg i propafenon — 3 × 150–300 mg. Wybierając preparat, uwzględniano etiologię AF, podsta-

wową chorobę serca oraz wiek pacjenta. Profilaktyczne stosowanie propafenonu lub dizopiramidu w celu zapobiegania nawrotom AF mogło zostać uzupełnione o lek β -adrenolityczny.

W przypadku nawrotu arytmii, który definiowano jako utrzymywanie się arytmii przez co najmniej 12 godzin, pomimo przyjęcia dodatkowej dawki stosowanego leku antyarytmicznego przeprowadzano powtórny kardiowersję. Po uzyskaniu rytmu zatokowego profilaktykę antyarytmiczną kontynuowano z wykorzystaniem innego spośród wymienionych wcześniej leków.

Analiza statystyczna

Ocenę czasu utrzymania rytmu zatokowego prowadzono, stosując metodę analizy krzywych przeżycia. Za początek obserwacji uznawano przywrócenie rytmu zatokowego, a za jej koniec — nawrót migotania przedsionków, zgon pacjenta lub brak zgody na dalszy udział w badaniu. Wyniki przedstawiono w tabelach zawierających liczbę i odsetek osób, u których utrzymywał się rytm zatokowy po 1, 3, 6 miesiącach od zabiegu kardiowersji elektrycznej i na końcu obserwacji oraz na wykresach przedstawiających krzywe Kaplana-Meiera. Porównania tych krzywych przeprowadzono przy użyciu testu Log-Rank. Za poziom istotności statystycznej przyjęto wartość współczynnika $p < 0,05$. Analizę krzywych przeżycia wykonano przy użyciu pakietu statystycznego S-Plus 2000.

Wyniki

Charakterystyka badanej grupy

Do badania włączono 104 chorych z przetrwałym AF trwającym od 7 dni do 2 lat, zakwalifikowanych do zabiegu przywrócenia i utrzymania rytmu zatokowego. Badaną grupę stanowiło 71 mężczyzn i 33 kobiety. Średnia wieku chorych w badanej grupie wynosiła $60,4 \pm 7,9$ roku. Czas trwania zaburzeń rytmu przed rozpoczęciem obserwacji wynosił średnio $220,4 \pm 148,6$ dni. Charakterystykę kliniczną badanej grupy przedstawiono w tabeli 1. Charakterystykę echokardiograficzną morfologii i funkcji lewego przedsionka oraz lewej komory serca przed kardiowersją elektryczną przedstawiono w tabeli 2.

Dwunastomiesięczną obserwację ukończyło 100 chorych. Trzy osoby (2 kobiety i 1 mężczyzna) zmarły przed ukończeniem badania: u 2 pacjentów (1 kobieta i 1 mężczyzna) w 3. dobie po przeprowadzeniu kardiowersji elektrycznej stwierdzono maszynny niedokrwieny udar mózgu z dużym deficytem neurologicznym, w wyniku którego obie osoby zmarły. Jedna kobieta zginęła w wypadku

komunikacyjnym w 10. miesiącu obserwacji, a 1 mężczyzna 6 miesięcy przed zakończeniem obserwacji nie wyraził zgody na dalsze uczestnictwo w badaniu.

Wyniki kardiowersji elektrycznej

Planową kardiowersję elektryczną przeprowadzono u wszystkich 104 chorych zakwalifikowanych do badania. Średni czas leczenia przeciwzakrzepowego poprzedzającego kardiowersję wynosił $32,8 \pm 16,2$ dni. U żadnego pacjenta nie obserwowano spontanicznego powrotu rytmu zatokowego. Za pomocą pierwszej kardiowersji elektrycznej przywrócono rytm zatokowy u 56 chorych (53,8%).

W trakcie kardiowersji u 1 chorej (0,96%) wystąpiło migotanie komór, które przerwano defibrilacją prądem o energii 200 J. U 1 kobiety (0,96%) obserwowano bradykardię zatokową 25–30/min, oporną na stosowaną farmakoterapię, wymagającą czasowego zabezpieczenia stymulacją zewnętrzną z dostępu przez lewą żyłę podobojczykową, a następnie implantacji układu stymulującego serce typu DDD w 2. dobie po zabiegu. Po zastosowaniu pierwszego impulsu o energii 175 J u 1 mężczyzny (0,96%) obserwowano przejściową asystolię, która ustąpiła po podaniu 1 mg atropiny *iv.*, a następnie powrót rytmu zatokowego o częstości około 50/min. U kolejnych 2 osób (1,9%; 1 kobieta i 1 mężczyzna), u których przywrócono rytm zatokowy za pomocą pierwszej kardiowersji elektrycznej, w 3. dobie po zabiegu obserwowano objawy udaru mózgu. W trakcie hospitalizacji na oddziałach neurologicznych na podstawie obrazowej metody diagnostycznej potwierdzono niedokrwieny charakter uszkodzenia ośrodkowego układu nerwowego oraz jego kardio-geną etiologię.

Utrzymanie rytmu zatokowego

Za skuteczną kardiowersję elektryczną uznawano utrzymywanie się rytmu zatokowego 2 godziny po zabiegu. Pacjenci otrzymywali wówczas pierwszą dawkę leku antyarytmicznego. Leczenie rozpoczynano w warunkach Oddziału Intensywnej Opieki Kardiologicznej, gdzie oceniano skuteczność i bezpieczeństwo rozpoczętego leczenia antyarytmicznego podczas pierwszych 24 godzin.

Po skutecznej pierwszej kardiowersji elektrycznej 27 chorych (48,2%) otrzymało jako pierwszy lek antyarytmiczny (lek I) propafenon w dawkach 450–600 mg/d. (śr. dawka $488,9 \pm 67,0$ mg/d.), 25 osób (44,6%) sotalol w dawkach 160–240 mg/d. (śr. dawka $182,4 \pm 36,6$ mg/d.); 4 pacjentów (7,1%) jako pierwszy lek otrzymało dizopiramid w dawkach 300–600 mg/d. (śr. dawka $475,0 \pm 125,8$ mg/d.).

Tabela 1. Charakterystyka kliniczna badanej grupy**Table 1.** Clinical characteristics of the studied patients

Parametr	Liczba (odsetek)
Wiek [lata]	60,4 ± 7,9
Płeć	
Kobiety	33 (31,7%)
Mężczyźni	71 (68,3%)
Czas trwania migotania przedsionków	
7 dni – 1 miesiąc	16 (15,4%)
1 miesiąc – 1 rok	73 (70,2%)
1 rok – 2 lata	15 (14,4%)
Średni czas trwania migotania przedsionków (dni)	220,4 ± 148,6
Napadowa postać migotania przedsionków w wywiadzie	37 (35,9%)
Etiologia:	
choroba niedokrwienna serca	52 (50,0%)
zawał serca w wywiadzie	7 (6,7%)
zabieg pomostowania aortalno-wieńcowego	1 (1,0%)
nadciśnienie tętnicze	72 (69,2%)
wada zastawkowa	16 (15,4%)
idiopatyczne migotanie przedsionków	18 (17,3%)
Cukrzyca	15 (14,4%)
Niewydolność serca według NYHA:	
klasa I	30 (28,8%)
klasa II	59 (56,7%)
klasa III	15 (14,4%)
Leki stosowane w celu kontroli czynności rytmu komór:	
lek β-adrenolityczny	75 (72,1%)
werapamil	7 (6,7%)
digoksyna	10 (9,6%)
lek β-adrenolityczny + digoksyna	7 (6,7%)
Inne leki:	
inhibitor ACE	72 (69,2%)
amlodypina	15 (14,4%)
nitraty	9 (8,7%)
diuretyki	15 (14,4%)

Tabela 2. Charakterystyka echokardiograficzna badanej grupy**Table 2.** Echocardiographic data of the studied patients

Parametr	Średnia ± SD
Wymiar poprzeczny lewego przedsionka [mm]	47,4 ± 5,3
Wymiar podłużny lewego przedsionka [mm]	62,5 ± 7,9
Powierzchnia lewego przedsionka [cm ²]	26,2 ± 4,7
Powierzchnia prawego przedsionka [cm ²]	21,8 ± 3,0
Późnorozkurczowy wymiar poprzeczny lewej komory [mm]	52,2 ± 6,8
Fracja skracania lewej komory (%)	29,9 ± 6,9

U 3 chorych (11,1%) leczonych przewlekle propafenonem i u 2 osób (50%) otrzymujących przewlekle dizopiramid po skutecznej pierwszej kardiowersji do terapii dołączono lek β-adrenolityczny. Po rocznej obserwacji rytm zatokowy utrzymywał się u 27 chorych (48,2%) leczonych pierwszym wybranym lekiem antyarytmicznym, niezależnie od zastosowanego preparatu (mediana nie istnieje), co stanowiło 26,0% wszystkich pacjentów zakwalifikowanych do przywrócenia rytmu zatokowego.

Spośród 27 chorych przyjmujących propafenon jako lek I rytm zatokowy po roku utrzymywał się u 14 osób (51,9%) (mediana nie istnieje). Po 1, 3 i 6 miesiącach rytm zatokowy utrzymywał się odpowiednio u 63,0%, 51,9% i 51,9% pacjentów przewlekle stosujących profilaktyczną terapię antyarytmiczną z wykorzystaniem propafenonu.

Spośród chorych przewlekłe przyjmujących sotalol jako lek I w celu zapobieganiu nawrotom AF po 12 miesiącach rytm zatokowy obserwowano u 11 osób (44,0%) (mediana nie istnieje). Odsetek chorych, u których utrzymywał się rytm zatokowy po 1, 3 i 6 miesiącach obserwacji, wynosił odpowiednio 52,0%, 48,0% i 48,0%.

Po rocznej obserwacji rytm zatokowy utrzymywał się u 2 (50%) spośród 4 chorych, którzy po przeprowadzeniu skutecznej pierwszej kardiowersji elektrycznej otrzymywali przewlekłe dizopiramid (mediana nie istnieje).

Podczas obserwacji rocznej u chorych po skutecznej pierwszej kardiowersji elektrycznej nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic dotyczących utrzymania rytmu zatokowego pomiędzy pacjentami profilaktycznie stosującymi poszczególne leki antyarytmiczne (propafenon *vs.* sotalol; $p > 0,47$). Ze względu na małą liczebność grupy w analizie nie uwzględniano chorych leczonych dizopiramidem.

Odsetek pacjentów, u których utrzymywał się rytm zatokowy bez powikłań po skutecznej pierwszej kardiowersji elektrycznej w zależności od zastosowanego leku antyarytmicznego przedstawiono na rycinie 1.

U 27 chorych, u których wystąpił nawrót AF, przeprowadzono powtórny kardiowersję elektryczną. Po przywróceniu rytmu zatokowego pa-

cjenci otrzymywali kolejny lek antyarytmiczny (lek II) z innej grupy według Vaughana-Williamsa w modyfikacji Harrisona, z wymienionych preparatów [3, 4].

U 11 chorych (40,7%) zastosowano propafenon w dawkach 450–600 mg/d. (śr. dawka $490,9 \pm 70,0$ mg/d.), u 10 chorych (37,0%) — sotalol w dawkach 160–240 mg/d. (śr. dawka $200,0 \pm 42,0$ mg/d.), 6 pacjentów (14,8%) — dizopiramid w dawkach 400–600 mg/d. (śr. dawka $416,6 \pm 40,1$ mg/d.). U 7 chorych do terapii antyarytmicznej dołączono lek β -adrenolityczny: w tym u 4 pacjentów leczonych przewlekłe propafenonem i u 3 osób otrzymujących dizopiramid. Łącznie rytm zatokowy utrzymał się u 2 chorych (7,0%), u których konieczne było przeprowadzenie kolejnej kardiowersji oraz zmiana leczenia antyarytmicznego ze względu na nieskuteczność wcześniej stosowanej terapii (mediana 14 dni).

W grupie chorych przyjmujących propafenon jako drugi lek antyarytmiczny po kolejnej kardiowersji elektrycznej z powodu objawowego nawrotu AF rytm zatokowy na końcu badania stwierdzono u 1 osoby (9,1%) (mediana 14 dni). Odsetek chorych leczonych przewlekłe propafenonem, u których utrzymywał się rytm zatokowy po 1, 3 i 6 miesiącach, wynosił odpowiednio 27,3%, 18,2% i 18,2%.

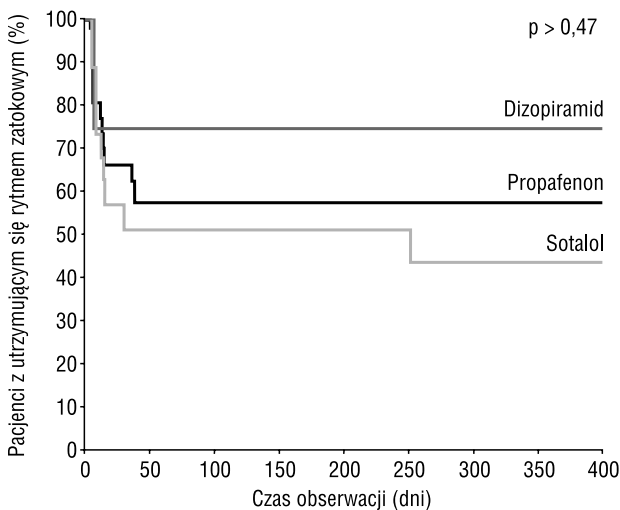
U żadnego pacjenta otrzymującego przewlekłe sotalol jako lek II nie udało się zapobiec nawrotowi AF przed zakończeniem 12-miesięcznej obserwacji (mediana 27 dni). Odsetek chorych, u których po 1, 3 i 6 miesiącach utrzymywał się rytm zatokowy, wynosił odpowiednio 40,0%, 20,0% i 10,0%.

Spośród chorych, którzy po przeprowadzeniu kolejnej kardiowersji elektrycznej otrzymali dizopiramid jako lek II, rytm zatokowy na końcu badania obserwowano u 1 osoby (16,6%).

Odsetek pacjentów, u których rytm zatokowy utrzymywał się po 1, 3 i 6 miesiącach, w trakcie profilaktycznego stosowania dizopiramidu był stały i wynosił w przypadku wszystkich badań kontrolnych 16,7%.

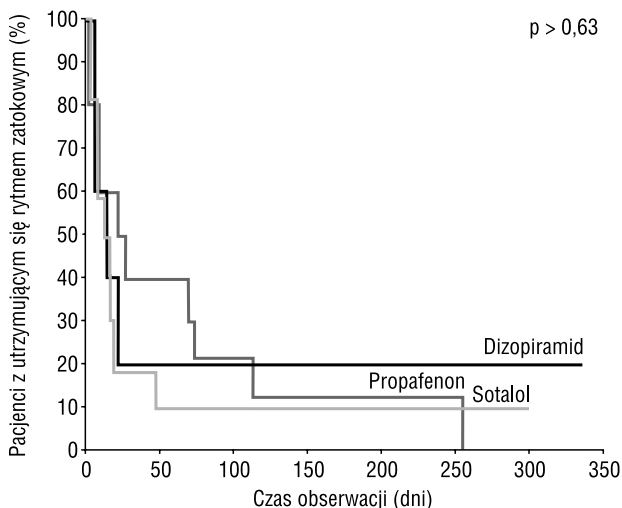
Podczas rocznej obserwacji u pacjentów po drugiej kardiowersji elektrycznej nie stwierdzono istotnych różnic w zapobieganiu nawrotom AF między stosowanymi lekami antyarytmicznymi (propafenon *vs.* sotalol; $p > 0,63$). Ze względu na małą liczebność grupy w analizie nie uwzględniano chorych leczonych dizopiramidem.

Odsetek chorych z utrzymującym się rytmem zatokowym po przeprowadzeniu drugiej kardiowersji w grupie pacjentów, u których pierwsza kardiowersja elektryczna była skuteczna, w zależności od zastosowanego leku antyarytmicznego przedstawiono na rycinie 2.



Rycina 1. Krzywe Kaplana-Meiera przedstawiające odsetek chorych z utrzymującym się rytmem zatokowym bez powikłań po przeprowadzeniu skutecznej pierwszej kardiowersji elektrycznej w zależności od zastosowanego leku antyarytmicznego

Figure 1. Kaplan-Meier plots presenting percentages of patients with sinus rhythm without complications after first successful DC cardioversion by the antiarrhythmic drug



Rycina 2. Krzywe Kaplana-Meiera przedstawiające odsetek chorych z utrzymującym się rytmem zatokowym po przeprowadzeniu drugiej kardiwersji

Figure 2. Kaplan-Meier plots presenting percentages of patients with sinus rhythm after second successful DC cardioversion

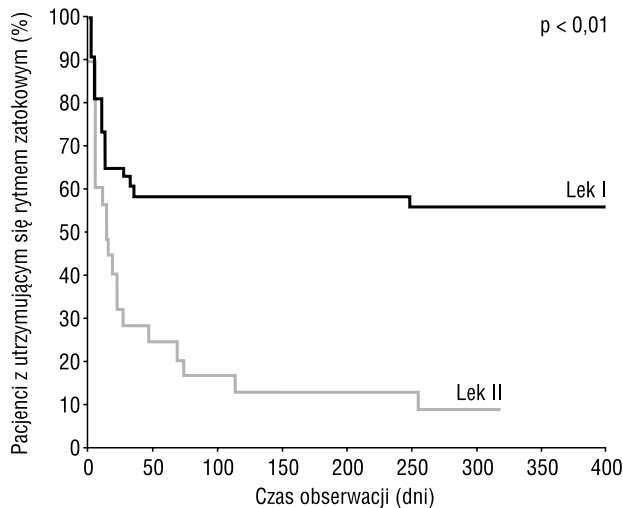
Obserwowano natomiast istotne statystycznie różnice w sumarycznym efekcie prowadzonej profilaktyki antyarytmicznej po przeprowadzeniu pierwszej i drugiej kardiwersji elektrycznej (lek I vs. lek II; $p < 0,01$); oraz pod względem skuteczności poszczególnych preparatów w utrzymaniu rytmu zatokowego w zależności od kolejności ich wykorzystania. Łączny odsetek chorych z utrzymującym się rytmem zatokowym po pierwszej i drugiej kardiwersji w grupie pacjentów, u których pierwsza kardiwersja elektryczna była skuteczna, przedstawiono na rycinie 3.

Skuteczność poszczególnych leków antyarytmicznych w utrzymaniu rytmu zatokowego po pierwszej i drugiej kardiwersji w grupie pacjentów, u których pierwsza kardiwersja elektryczna była skuteczna, przedstawiono na rycinach 4–6.

Druga kardiwersja elektryczna była skuteczna u wszystkich chorych, u których udało się przywrócić rytm zatokowy za pomocą pierwszego zabiegu. Nie obserwowano żadnych działań niepożądanych podczas kolejnych kardiwersji.

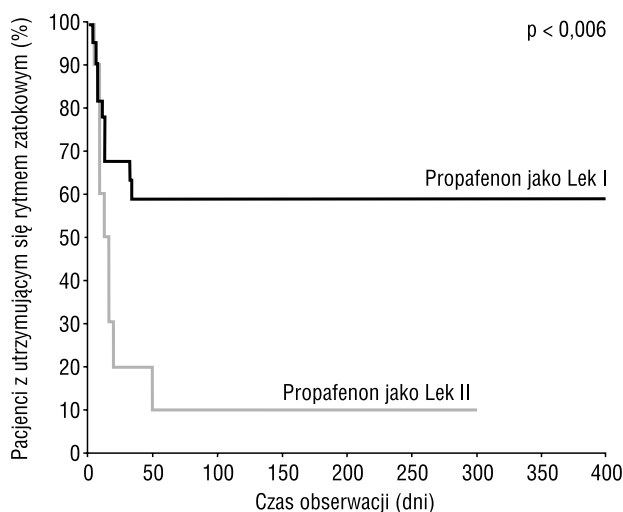
Działania niepożądane związane z leczeniem antyarytmicznym

U 2 osób (5,8%) przewlekłe przyjmujących sotalol konieczne było przerwanie terapii z powodu działań niepożądanych, takich jak bóle brzucha, biegunka i wysypka skórna. U 1 chorego (2,9%) podczas profilaktycznego stosowania sotalolu w kontrolnym



Rycina 3. Krzywe Kaplana-Meiera przedstawiające łączny odsetek chorych z utrzymującym się rytmem zatokowym po przeprowadzeniu pierwszej i drugiej kardiwersji

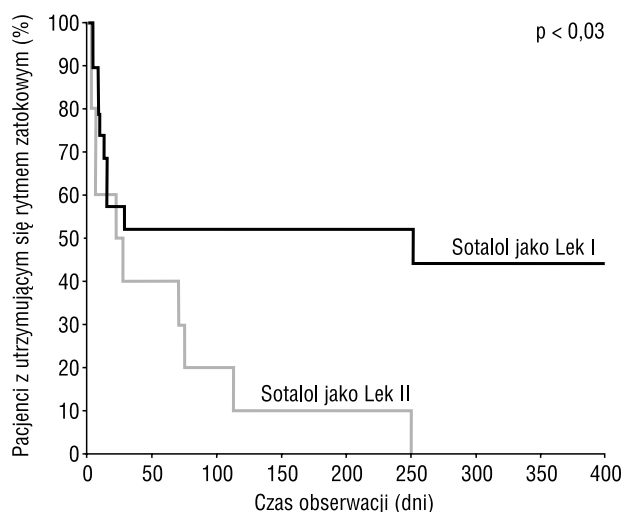
Figure 3. Kaplan-Meier plots presenting cumulative percentages of patients with sinus rhythm after first and second successful DC cardioversion



Rycina 4. Krzywe Kaplana-Meiera przedstawiające odsetek chorych z utrzymującym się rytmem zatokowym leczonych propafenonem po przeprowadzeniu pierwszej i drugiej kardiwersji

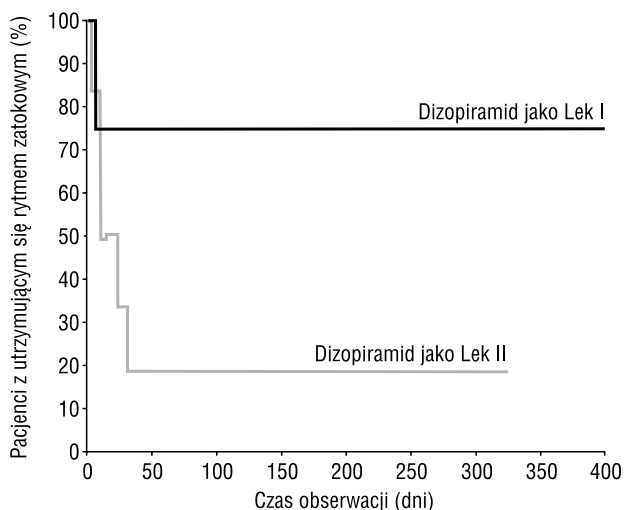
Figure 4. Kaplan-Meier plots presenting cumulative percentages of patients with sinus rhythm treated with propafenone after first and second successful DC cardioversion

24-godzinnym badaniu EKG metodą Holtera obserwowano epizod nieutralonego częstoskurczu komorowego (*torsades de pointes*). Stwierdzone zaburzenia rytmu ustąpiły po zmianie leku antyarytmicznego.



Rycina 5. Krzywe Kaplana-Meiera przedstawiające odsetek chorych z utrzymującym się rytmem zatokowym leczonych sotalolem po przeprowadzeniu pierwszej i drugiej kardiowersji

Figure 5. Kaplan-Meier plots presenting cumulative percentages of patients with sinus rhythm treated with sotalol after first and second successful DC cardioversion



Rycina 6. Krzywe Kaplana-Meiera przedstawiające odsetek chorych z utrzymującym się rytmem zatokowym leczonych dizopiramidem po przeprowadzeniu pierwszej i drugiej kardiowersji

Figure 6. Kaplan-Meier plots presenting cumulative percentages of patients with sinus rhythm treated with dizopyramide after first and second successful DC cardioversion

Dwie osoby (5,2%) leczone przewlekłe propafenonem zgłaszały uporczywe bóle głowy oraz dolegliwości ze strony układu pokarmowego, takie jak nudności i wymioty, sugerujące nietolerancję leku.

U 1 pacjenta (2,6%) po 3 tygodniach terapii propafenonem w standardowym zapisie EKG zarejestrowano złożone komorowe zaburzenia rytmu do bigemiii/trigemiii włącznie (potwierdzone 24-godzinnym zapisem EKG metodą Holtera); u 1 chorego (2,6%) stwierdzano w standardowym zapisie EKG wydłużenie odstępu QT ($QTc > 0,6$). Opiswane zaburzenia ustąpiły po zmianie stosowanego leczenia antyarytmicznego. U 1 osoby (2,6%) w trakcie terapii propafenonem obserwowano epizod trzepotania przedsionków, który skutecznie przerwano za pomocą kardiowersji elektrycznej. Spośród pacjentów leczonych dizopiramidem u 1 osoby (10%) wystąpiły objawy dyspeptyczne wymagające odstawienia leku, 1 mężczyzna (10%), pomimo zgłaszanych trudności w oddawaniu moczu i uczucia suchości w jamie ustnej, nie zgodził się na zmianę leku.

W czasie rocznej obserwacji działania niepożądane farmakoterapii antyarytmicznej odnotowano u 10 chorych (10/85; 11,7%). Prawdopodobne zjawisko proarytmii stwierdzono u 4 osób (4/85; 4,7%) objętych obserwacją.

Spośród chorych z przywróconym rytmem zatokowym u 2 osób (2,2%) z powodu objawowej bradykardii konieczna była implantacja układu stymulującego serca.

Dyskusja

Liczne dotychczasowe obserwacje potwierdzają wysoki odsetek nawrotów AF u chorych, u których nie stosuje się odpowiedniej profilaktyki farmakologicznej, dlatego też utrzymanie rytmu zatokowego wymaga zazwyczaj profilaktycznego stosowania leków antyarytmicznych. Lundstrom i wsp. obserwowali utrzymywanie się rytmu zatokowego u 30% chorych po 3 miesiącach i u 23% pacjentów po roku obserwacji od przeprowadzenia kardiowersji przetrwałego AF bez leczenia antyarytmicznego [2]. Metaanaliza 6 randomizowanych badań oceniających skuteczność chinidyny w profilaktyce nawrotu AF, przeprowadzonych przez Copleta i wsp., wykazała utrzymywanie się rytmu zatokowego u 25% chorych po 6 miesiącach od przeprowadzenia kardiowersji w grupie kontrolnej otrzymującej placebo [1]. Stosowanie profilaktyki antyarytmicznej zwiększa odsetek chorych utrzymujących rytm zatokowy do 50–60% w obserwacji rocznej, przy czym skuteczność poszczególnych leków stosowanych w zapobieganiu nawrotom AF jest porównywalna (z wyjątkiem amiodaronu) [5–7].

Wyniki uzyskane przez autorów niniejszej pracy potwierdzają dotychczasowe obserwacje. W ba-

danej grupie po 12 miesiącach obserwacji rytm zatokowy utrzymywał się u ponad 48% chorych otrzymujących pierwszy wybrany lek antyarytmiczny. Skuteczność poszczególnych preparatów antyarytmicznych w rocznej obserwacji wynosiła dla propafenonu, sotalolu i dizopiramidu odpowiednio 51,9%, 44% i 50%. Obserwowane różnice nie osiągnęły poziomu istotności statystycznej.

Przydatność sotalolu w zapobieganiu nawrotom AF potwierdzają liczne obserwacje kliniczne. W dwóch badaniach porównujących grupę placebo z grupą chorych przewlekłe otrzymujących sotalol w dawkach dobowych 160–320 mg potwierdzono skuteczność i bezpieczeństwo stosowania leku w utrzymaniu rytmu zatokowego po przeprowadzeniu kardiowersji elektrycznej [8, 9]. Juul-Moller i wsp. porównywali skuteczność sotalolu i chinidyny w zapobieganiu nawrotom AF. Autorzy odnotowali utrzymywanie się rytmu zatokowego u 48% chorych z grupy leczonej sotalolem w porównaniu z 53-procentową skutecznością chinidyny [10]. W czasie 6-miesięcznej obserwacji w grupie przewlekłe otrzymującej sotalol stwierdzano mniej działań niepożądanych związanych ze stosowanym leczeniem (28% vs. 50%; $p < 0,01$). Ponadto u mniejszego odsetka chorych konieczne było przerwanie terapii ze względu na nietolerancję leku (11% vs. 26%; $p < 0,05$). Reimold i wsp. wykazali zbliżony odsetek nawrotów arytmii rok po przeprowadzeniu kardiowersji przewlekłego AF wynoszący 70% i 63% u chorych leczonych odpowiednio sotalolem lub propafenonem [11]. W badaniu *Canadian Trial Of Atrial Fibrillation* (CTAF) potwierdzono zbliżoną skuteczność sotalolu i propafenonu w zapobieganiu nawrotom zaburzeń rytmu u chorych, u których udokumentowany epizod AF wystąpił w czasie 6 miesięcy poprzedzających badanie [12]. Podczas 16-miesięcznej (468 ± 150 dni) obserwacji rytm zatokowy utrzymywał się u 37% chorych leczonych sotalolem lub propafenonem, u 11% pacjentów konieczne było przerwanie terapii z powodu nietolerancji leku lub jego działań niepożądanych.

Znaczenie propafenonu w prewencji nawrotu AF potwierdzono w wielośrodkowym, randomizowanym badaniu *United Kingdom Propafenon Paroxysmal Supraventricular Tachycardia Study* (UK PSVT) [13]. Autorzy badania wykazali skuteczność i bezpieczeństwo dobowej dawki propafenonu nieprzekraczającej 900 mg w utrzymaniu rytmu zatokowego. W badanej grupie ryzyko nawrotu AF było prawie 7-krotnie niższe w porównaniu z placebo podczas 3-miesięcznej obserwacji. Connolly i wsp., wykorzystując w profilaktyce antyarytmicznej propafenon w średnich dawkach 688 mg/d., wykazali

zmniejszenie częstości epizodów AF z 51% do 27% w porównaniu z placebo [14]. W badaniu *Propafenone Versus Disopiramide Study* (PRODIS) wykazano znacznie lepszą tolerancję propafenonu w porównaniu z dizopiramidem w zapobieganiu nawrotom AF, przy podobnej skuteczności obu leków [15].

Przydatność dizopiramidu w utrzymaniu rytmu zatokowego u chorych z przewlekłą lub napadową postacią AF potwierdziły wyniki kilku mniejszych badań, takich jak badanie PRODIS i obserwacje Karlsona i Loyda wskazujące na ponad 50-procentową skuteczność dizopiramidu w prewencji nawrotu AF podczas 6- i 12-miesięcznej obserwacji [15–17]. Interesujące wyniki uzyskali Nakazawa i wsp., którzy u chorych z nadczynnością tarczycy w okresie eutyreozy, dłużej niż 3 miesiące po przeprowadzeniu kardiowersji AF stosowali dizopiramid [18]. Pozwoliło to na utrzymanie rytmu zatokowego u 98 spośród 106 badanych chorych. W grupie tej rytm zatokowy utrzymał się nadal u 67% pacjentów po kolejnych 6 latach obserwacji.

Początkowy entuzjazm związany z efektami profilaktycznego zastosowania leków antyarytmicznych osłabiły liczne doniesienia, w których stwierdzano niekorzystny efekt proarytmiczny związany z ich przewlekłym podawaniem. Wykorzystanie mniejszych dawek leków antyarytmicznych w celu uniknięcia działań niepożądanych zmniejsza korzyści takiej terapii. W niniejszym badaniu niski odsetek działań niepożądanych związanych z prowadzonym leczeniem, a zwłaszcza potencjalnego proarytmicznego działania stosowanych leków antyarytmicznych, jest porównywalny z wynikami innych prac dotyczących farmakologicznej prewencji zaburzeń rytmu serca pochodzenia nadkomorowego. Wybór leczenia antyarytmicznego uwzględniający etiologię zaburzeń rytmu, choroby towarzyszące, stopień uszkodzenia mięśnia sercowego, współistniejące zaburzenia elektrolitowe czy zaburzenia repolaryzacji pozwala na ograniczenie ryzyka działań niepożądanych.

Skuteczność poszczególnych leków antyarytmicznych (oprócz amiodaronu) stosowanych po kardiowersji elektrycznej przetrwałego AF w 12-miesięcznej obserwacji rzadko przekracza 50%, niezależnie od zastosowanego preparatu. W związku z niewielką efektywnością poszczególnych leków ich sekwencyjne wykorzystanie połączone z przeprowadzeniem kolejnych kardiowersji elektrycznych w przypadku nawrotu arytmii wydaje się uzasadnione i może poprawiać odległy efekt kardiowersji [19].

Ograniczona skuteczność leków antyarytmicznych skłania do podjęcia bardziej intensywnej terapii u chorych, u których zdecydowano się na przy-

wrócenie i konsekwentne staranie o utrzymanie rytmu zatokowego. Działanie terapeutyczne polegające na przeprowadzeniu kolejnych kardiowersji w przypadku nawrotu AF, a następnie zastosowanie profilaktyki antyarytmicznej przy użyciu preparatów z różnych grup leków antyarytmicznych, pozwala na utrzymanie rytmu zatokowego u większej liczby chorych w dłuższym odstępie czasu.

Lundstrom i wsp. w 1988 roku przedstawili wyniki retrospektywnej obserwacji oceniającej skuteczność wykorzystania kolejnych kardiowersji elektrycznych i sekwencyjnego stosowania leków antyarytmicznych [2]. Odsetek stwierdzanych nawrotów AF w badanej grupie wynosił w rocznej i 2-letniej obserwacji odpowiednio 54% i 59% u chorych profilaktycznie stosujących preparaty antyarytmiczne z wykorzystaniem kolejno chinidyny lub dizopiramidu w porównaniu z 73- i 84-procentowym ryzykiem ponownego wystąpienia arytmii u pacjentów niepodlegających takiego leczenia. Antman i wsp. prospektywnej ocenie poddali skuteczność metody sekwencyjnego podawania propaferonu, a następnie sotalolu w utrzymaniu rytmu zatokowego u chorych z napadową i przewlekłą postacią migotania lub trzepotania przedsionków [20]. W 6-miesięcznej obserwacji rytm zatokowy utrzymywał się u 39% chorych leczonych sotalolem (średnia dawka 537 ± 242 mg/d.) i 50% chorych otrzymujących przewlekle propaferon (średnia dawka 791 ± 176 mg/d.). W wyniku stosowania kolejnych leków antyarytmicznych rytm zatokowy na końcu badania stwierdzano u 55% badanych. Działania niepożądane prowadzonej terapii antyarytmicznej odnotowano u 8% pacjentów. Należy podkreślić, że protokół żadnego z przytoczonych badań nie uwzględniał stosowania amiodaronu. Crijs i wsp. na początku lat 90. przedstawili własne doświadczenia związane z sekwencyjnym stosowaniem leków antyarytmicznych [19]. Sugerowana strategia leczenia polegała na stosowaniu flekainidu jako pierwszego leku antyarytmicznego po skutecznej kardiowersji elektrycznej, a następnie kolejno sotalolu lub chinidyny. Jako trzeci lek, w przypadku braku skuteczności wcześniejszej profilaktyki, stosowano amiodaron. Proponowana metoda pozwoliła na zwiększenie odsetka chorych, u których utrzymywał się rytm zatokowy w obserwacji rocznej z 34% osób leczonych z wykorzystaniem pierwszego zastosowanego leku antyarytmicznego, innego niż amiodaron, do 49% chorych, którzy wymagali wykonania co najmniej 3 kardiowersji elektrycznych i przewlekłego podawania amiodaronu. Obserwacja Van Gelder i wsp. z połowy lat 90., oceniająca utrzymywanie się rytmu zatokowego po kardiowersji

elektrycznej przewlekłego AF, potwierdziła wysoki odsetek nawrotu arytmii u chorych niestosujących profilaktycznej terapii farmakologicznej [21]. Po 4 latach od przeprowadzenia kardiowersji u 10% chorych rytm zatokowy utrzymywał się bez leczenia antyarytmicznego. Proponowana przez autorów złożona strategia terapeutyczna, dopuszczająca w przypadku nawrotu zaburzeń rytmu przeprowadzenie ponownych kardiowersji, a następnie zastosowanie profilaktycznej terapii antyarytmicznej z wykorzystaniem kolejno sotalolu, flekainidu i amiodaronu umożliwiła poprawę odległego efektu kardiowersji elektrycznej do 42% i 27% odpowiednio po 1 i 4 latach obserwacji [21].

Wyniki nieniejszego badania wskazują, że skuteczność pierwszego leku antyarytmicznego po przywróceniu rytmu zatokowego u chorych z przetrwałym AF wynosi ponad 48% w obserwacji rocznej. Pomimo iż wynik znacznie różni się od oczekiwań, odsetek chorych, u których rytm zatokowy utrzymuje się w 12-miesięcznej obserwacji, wydaje się być najwyższy w porównaniu z wynikami przytoczonych badań, w których wynosił 46%, 31,2% i 34% — uzyskany odpowiednio przez Lundstroma i wsp., Antmana i wsp. i Crijsa i wsp. [2, 20, 21]. Odrębność nieniejszego badania dotyczyła otwartej metody wyboru leku antyarytmicznego uwzględniającego etiologię zaburzeń rytmu, choroby współistniejące i wiek pacjenta, w odróżnieniu od sztywno ustalonych protokołów dotyczących profilaktyki antyarytmicznej w prezentowanych pracach.

Drugi lek, będący preparatem z innej grupy leków antyarytmicznych, był praktycznie nieskuteczny w utrzymaniu rytmu zatokowego u chorych, u których obserwowano nawrót AF — utrzymanie rytmu zatokowego odnotowano u 7,8% chorych w czasie dalszej obserwacji. Skuteczność kolejnego preparatu w dotychczasowych badaniach oceniających skuteczność profilaktyki nawrotu AF opartej na sekwencyjnym stosowaniu leków antyarytmicznych była wyższa w porównaniu z wynikami prezentowanej pracy. W badaniu Antman i wsp. rytm zatokowy utrzymał się u 51,6% chorych, a w badaniu Crijs i wsp. — u 42% pacjentów w 12-miesięcznej obserwacji. Pacjenci jako drugi lek antyarytmiczny stosowali sotalol [19, 20]. Stwierdzone różnice mogą być wynikiem zoptymalizowania leczenia polegającego na zastosowaniu otwartej metody doboru leku antyarytmicznego.

Wyniki polskiego badania *How To Treat Chronic Atrial Fibrillation* (HPT CAFE) porównującego bezpośrednio strategię kontroli rytmu z kontrolą częstości rytmu u chorych z przetrwałym AF,

w którym prewencję nawrotu AF prowadzono za pomocą sekwencyjnego stosowania leków antyarytmicznych, dobieranych metodą otwartą na podstawie etiologii AF, wykazały, że najskuteczniejszym lekiem w utrzymaniu rytmu zatokowego jest amiodaron, stosowany według założeń protokołu jako lek trzeci [22]. Skuteczność klasycznych leków antyarytmicznych była zbliżona, bez istotnych różnic między poszczególnymi preparatami, w istotny jednak sposób zależała od kolejności ich zastosowania po przeprowadzeniu skutecznej kardiowersji. W badaniu *The Atrial Fibrillation Follow-Up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM)*, w którym również w sposób bezpośredni porównano dwie strategie postępowania, u chorych z przetrwałym AF stwierdzono podobną skuteczność sotalolu i leków z grupy I, jako pierwszego leku po przeprowadzeniu kardiowersji elektrycznej [23, 24].

Ograniczeniem niniejszego badania jest stosunkowo mała grupa chorych, co w sposób znaczą-

cy wpływa na liczebność wyodrębnionych podgrup i istotność uzyskanych wyników. Wytlumaczeniem tego faktu jest otwarty sposób wyboru leku antyarytmicznego, którego podstawą jest etiologia AF oraz choroby współistniejące. Taka strategia leczenia jest najbliższa codziennej rzeczywistości klinicznej, wiąże się jednak z istotnymi ograniczeniami — grupy chorych leczonych poszczególnymi lekami antyarytmicznymi znacznie różnią się liczebnie.

Wnioski

Uzyskane wyniki potwierdziły podobną skuteczność klasycznych leków antyarytmicznych, bezpieczeństwo ich stosowania i dobrą tolerancję w utrzymaniu rytmu zatokowego po przeprowadzeniu skutecznej kardiowersji elektrycznej przetrwałego migotania przedsionków, jednak istotnie zależą od kolejności ich zastosowania.

Streszczenie

Wstęp: *Stosowanie leków antyarytmicznych poprawia odległy efekt kardiowersji elektrycznej przetrwałego migotania przedsionków (AF). Celem badania była ocena skuteczności sekwencyjnego stosowania leków antyarytmicznych.*

Material i metody: *U 104 pacjentów w wieku $60,4 \pm 7,9$ roku z przetrwałym AF przeprowadzono planową kardiowersję elektryczną. Po uzyskaniu rytmu zatokowego dołączano do terapii jeden z następujących leków antyarytmicznych (lek I): propafenon, sotalol lub dizopiramid. Wybierano go w sposób otwarty, na podstawie etiologii i czasu trwania AF oraz wieku chorego. W przypadku nieskuteczności stosowanego leczenia i nawrotu AF przeprowadzano kolejną kardiowersję elektryczną, a następnie pacjent otrzymywał inny spośród wymienionych leków antyarytmicznych (lek II).*

Wyniki: *Po rocznej obserwacji rytm zatokowy utrzymywał się u 27 chorych (48,2%) stosujących lek I, niezależnie od przyjmowanego preparatu (mediana nie istnieje). Spośród chorych otrzymujących propafenon jako lek I, po roku rytm zatokowy utrzymywał się u 14 osób (51,9%) (mediana nie istnieje); sotalol był skuteczny u 11 chorych (44,0%) (mediana nie istnieje), a dizopiramid odpowiednio u 2 osób (50%). Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic dotyczących utrzymania rytmu zatokowego w obserwacji rocznej u pacjentów stosujących poszczególne leki antyarytmiczne ($p > 0,47$). U 27 chorych, u których wystąpił nawrót AF przeprowadzono powtórzną kardiowersję elektryczną i dołączono kolejny lek antyarytmiczny (lek II). Spośród badanych 11 chorych (40,7%) otrzymało propafenon, 10 pacjentów (37,0%) — sotalol, a 6 osób (14,8%) — dizopiramid. Łącznie rytm zatokowy utrzymywał się u 2 chorych (7,0%), u których konieczne było przeprowadzenie kolejnej kardiowersji i zmiana leczenia antyarytmicznego ze względu na stwierdzany brak skuteczności wcześniej zaleconej terapii (mediana 14 dni). Rytm zatokowy po zakończeniu obserwacji stwierdzono u 1 osoby (9,1%) leczonej propafenonem i 1 chorego (16,6%) przyjmującego dizopiramid. Nie wykazano istotnych różnic pomiędzy stosowanymi lekami antyarytmicznymi w zapobieganiu nawrotom AF podczas rocznej obserwacji po przeprowadzeniu drugiej kardiowersji elektrycznej ($p > 0,63$).*

Obserwowano istotne statystycznie różnice w summarycznym efekcie prowadzonej profilaktyki antyarytmicznej po pierwszej i drugiej kardiowersji elektrycznej (lek I vs. lek II; $p < 0,01$).

Wnioski: *Skuteczność poszczególnych leków w profilaktyce nawrotu AF jest zbliżona, niezależnie od podawanego preparatu, jednak w istotny sposób zależy od kolejności jego zastosowania po przywróceniu rytmu zatokowego.* (Folia Cardiol. 2005; 12: 169–180)

dizopiramid, sotalol, propafenon, leczenie antyarytmiczne, migotanie przedsionków

Piśmiennictwo

1. Coplen S.E., Antman E.M., Berlin J.A. i wsp. Efficacy and safety of quinidine therapy for maintenance of sinus rhythm after cardioversion. A meta-analysis of randomized control trials. *Circulation* 1990; 82: 1106–1116.
2. Lundstrom T., Ryden L. Chronic atrial fibrillation. Long term of direct current conversion. *Acta Med. Scand.* 1988; 223: 53–59.
3. Harrison D.C. Antiarrhythmic drug classification: new science and practical applications. *Am. J. Cardiol.* 1985; 56: 185–187.
4. Vaughan-Williams E.M. Classifying antiarrhythmic actions: by facts or speculations. *J. Clin. Pharmacol.* 1992; 32: 964–977.
5. Kassotis J., Costeas C., Blitzer M. i wsp. Rhythm management in atrial fibrillation — with a primary emphasis on pharmacological therapy. Part III. *PACE* 1998; 21: 1133–1145.
6. Opolski G., Kosior D. Profilaktyczne stosowanie leków antyarytmicznych po przywróceniu rytmu zatokowego u chorych z przetrwałym migotaniem przedsionków. W: Opolski G., Torbicki A. Migotanie przedsionków. Wyd. II. Urban & Partner, Wrocław 2000; 195–209.
7. Reimold S.C., Chalmers T.C., Berlin J.A. i wsp. Assessment of the efficacy and safety of antiarrhythmic therapy for persistent atrial fibrillation: Observation on the role of trial design and implications of drug-related mortality. *Am. Heart J.* 1992; 124: 924–927.
8. Suttorp M.J., Kingma J.H., Koomen E.M. i wsp. Recurrence of paroxysmal atrial fibrillation or flutter after successful cardioversion in patients with normal left ventricular function. *Am. J. Cardiol.* 1993; 71: 710–713.
9. Wanless R.S., Anderson K., Joy M. i wsp. Multicenter comparative study of the efficacy and safety of sotalol in the prophylactic treatment patients with paroxysmal supraventricular tachyarrhythmias. *Am. Heart J.* 1997; 133: 441–446.
10. Juul-Moller S., Edvardsson N., Rehnqvist-Ahlberg A. Sotalol versus quinidine for maintenance of sinus rhythm after direct current cardioversion of atrial fibrillation. *Circulation* 1990; 82: 1932–1939.
11. Reimold S.C., Cantillon C.O., Friedman P.L. i wsp. Propafenone versus sotalol for suppression of recurrent symptomatic atrial fibrillation. *Am. J. Cardiol.* 1993; 71: 558–563.
12. Roy D., Talajic M., Dorian P. i wsp. Amiodarone to prevent recurrence of atrial fibrillation. *N. Engl. J. Med.* 2000; 342: 913–920.
13. UK Propafenone PSVT Study Group. A randomized, placebo-controlled trial of propafenone in the prophylaxis of paroxysmal supraventricular tachycardia and paroxysmal atrial fibrillation. *Circulation* 1995; 92: 2550–2557.
14. Connolly S.J., Hoeffert D.L. Usefulness of propafenone for recurrent paroxysmal atrial fibrillation. *Am. J. Cardiol.* 1989; 63: 817–819.
15. Crijns H.J.G.M., Gosselink A.T.M., Lie K.I. i wsp. for the PRODIS Study Group. Propafenone versus disopiramide for the maintenance of sinus rhythm after electrical cardioversion of atrial fibrillation: a randomized double-blind study. *Cardiovasc. Drugs Ther.* 1996; 2: 145–152.
16. Karlson B.W., Torstensson I., Abjorn C. i wsp. Disopiramide in the maintenance of sinus rhythm after electrocardioversion of atrial fibrillation. A placebo-controlled one-year follow-up study. *Eur. Heart J.* 1988; 9: 284–290.
17. Lloyd E.A., Gersh B.J., Forman R. The efficacy of quinidine and disopiramide in the maintenance of sinus rhythm after cardioversion from atrial fibrillation: a double-blind study comparing quinidine, disopiramide and placebo. *S. Afr. Med. J.* 1984; 65: 367–369.
18. Nakazawa H., Lythall D.A., Noh J. i wsp. Is there a place for the late cardioversion of atrial fibrillation? A long-term follow-up study of patients with post-thyrotoxic atrial fibrillation. *Eur. Heart J.* 2000; 21: 327–333.
19. Crijns H.J.G.M., Van Gelder I.C., Van Glist W.H. i wsp. Serial antiarrhythmic drug treatment to maintain sinus rhythm after electrical cardioversion for chronic atrial fibrillation or atrial flutter. *Am. J. Cardiol.* 1991; 68: 335–341.

20. Antman E.M., Beamer A.D., Cantillon C. i wsp. Therapy of refractory atrial fibrillation and atrial flutter: a staged care approach with new antiarrhythmic drugs. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1990; 15: 698–707.
21. Van Gelder I.C., Crijns H.J.G.M., Tieleman R.G. i wsp. Chronic Atrial Fibrillation: Success of serial cardioversion therapy and safety of oral anticoagulation. *Arch. Intern. Med.* 1996; 156: 2585–2592.
22. Opolski G., Torbicki A., Kosior D.A. i wsp. 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: 476–486.
23. Wyse D.G., Waldo A.L., DiMarco J.P. i wsp. 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: 1825–1833.
24. Maintenance of sinus rhythm in patients with atrial fibrillation: an AFFIRM substudy of the first antiarrhythmic drug. AFFIRM First Antiarrhythmic Drug Substudy Investigators. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2003; 42: 20–29.