

## Nie taki diabeł straszny, jak go malują. Strategia leczenia migotania przedsionków u chorych z niewydolnością serca

dr hab. n. med. Mariusz Pytkowski

II Klinika Choroby Wieńcowej, Instytut Kardiologii, Warszawa

Migotanie przedsionków (AF) jest najczęściej występującą tachyarytmią. Ryzyko wystąpienia AF narasta wraz z wiekiem, dlatego w społeczeństwach zachodnich, w których odsetek ludzi starszych jest wysoki, mówi się o epidemii AF. Arytmia ta jest przyczyną znacznej liczby hospitalizacji, pochłania istotny odsetek środków systemów zdrowotnych w krajach rozwiniętych. Zarówno AF, jak i niewydolność serca są stanami chorobowymi związanymi ze zwiększoną chorobowością i umieralnością [1].

Pięć „klasycznych” badań klinicznych z randomizacją (PIAF, STAF, RACE, HOT-CAFE, AFFIRM) porównujących dwie strategie leczenia AF: dążenie do podtrzymania rytmu zatokowego (*rhythm control*) oraz kontrolę częstotliwości rytmu komór podczas AF (*rate control*) nie wykazało przewagi strategii *rhythm control* nad *rate control* pod względem śmiertelności ogólnej, umieralności z przyczyn sercowo-naczyniowych i udarów mózgu.

Jednocześnie wiele wskazuje na potencjalne zalety związane z utrzymaniem rytmu zatokowego u chorych z AF. Takie dane uzyskano w reanalizie badania AFFIRM, w której podtrzymanie rytmu zatokowego redukowało ryzyko zgonu o 47%, ale ten pozytywny efekt był znoszony przez zwiększoną śmiertelność wśród chorych przyjmujących leki antyarytmiczne [2]. Jest nadzieja, że pełne korzyści z utrzymania rytmu zatokowego ujawnią się u chorych po ablacji AF, u których nie występuje niekorzystny wpływ leków antyarytmicznych, ale będzie to leczenie dla niewielkiego odsetka chorych z AF [3].

Wiele obserwacji i rejestrów wskazuje, że współistnienie niewydolności serca i AF jest stanem zwiększającym istotnie ryzyko zgonu [4]. Jednak w wymienionych wyżej „klasycznych” badaniach jedynie u niewielkiego odsetka chorych występowały objawy niewydolności serca. W badaniach CHF-STAT i DIAMOND *substudy* wykazano, że w grupie chorych z niewydolnością serca utrzymanie rytmu zatokowego wiązało się z obniżeniem liczby zgonów w stosunku do grupy z niewydolnością serca i AF [5, 6].

Dlatego tak istotna była próba odpowiedzi na pytanie o strategię leczenia AF u chorych z niewydolnością serca, której podjęła się grupa *Atrial Fibrillation and Congestive Heart Failure Investigators*. Do badania włączono 1376 chorych z AF i niewydolnością serca, których randomizowano do grup *rhythm control* (682 chorych) i *rate control* (694 chorych). Średni czas obserwacji wyniósł 37±19 miesięcy. Farmakoterapia niewydolności serca była w obu gru-

pach chorych podobna, z wyjątkiem częstszego stosowania beta-blokerów, digoksyny i doustnych antykoagulantów w grupie *rate control*. Natomiast w grupie *rhythm control* podstawowym lekiem stosowanym do podtrzymania rytmu zatokowego był amiodaron (82% chorych). Zgodnie z dostępnym piśmiennictwem zakładano, że utrzymanie rytmu zatokowego poprawi rokowanie chorych z niewydolnością serca. Wynik badania jest zaskakujący, ponieważ nie wykazano przewagi strategii *rhythm control* nad strategią *rate control* u chorych z AF i niewydolnością serca. Dążenie do utrzymania rytmu zatokowego nie zmniejsza liczby zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych w porównaniu z chorymi, u których podczas napadu AF stosujemy leki zwalniające częstotliwość rytmu komór. Nie wykazano ponadto przewagi żadnej strategii leczenia AF w najważniejszych drugorzędowych punktach końcowych: śmiertelności ogólnej, liczbie udarów mózgu i epizodów zaostrzenia niewydolności serca. Wyniki badania sugerują, że strategia *rate control* powinna być stosowana jako terapia pierwszego rzutu u chorych z niewydolnością serca i napadami AF.

Badanie nie powtórzyło błędów „klasycznych” badań – odstawianie (zgodne ze standardami) doustnych antykoagulantów po uzyskaniu rytmu zatokowego (większa liczba udarów w grupie *rhythm control*), stosunkowo wysoki odsetek chorych z rytmem zatokowym w grupie *rate control*.

Jak można na gorąco wytłumaczyć te zaskakujące wyniki?

1. Migotanie przedsionków samo w sobie nie jest aż tak groźną patologią, jak nam się wydaje.
2. Toksyczny wpływ leków antyarytmicznych, w tym wypadku amiodaronu, niweczy zyski z utrzymywania rytmu zatokowego u chorych z niewydolnością serca i AF. W związku z licznymi poważnymi powikłaniami leczenia amiodaronem duże nadzieje wiązano z dronedaronem, który z racji tego, że pozbawiony jest grup jodowych, powinien zachować skuteczność antyarytmiczną amiodaronu, powodując jednocześnie znacznie mniej działań ubocznych. Pomimo zachęcających wstępnych wyników leczenia dronedaronem chorych z AF, w grupie chorych z AF i niewydolnością serca leczonych dronedaronem (badanie ANDROMEDA) wkrótce po rozpoczęciu badania wykazano istotny wzrost śmiertelności, co doprowadziło do przerwania badania [7]. Po niepowodzeniu terapii

dronedaronem nadzieje wiąże się z lekami działającymi selektywnie na mięsień przedsionków, które z założenia nie powodują proarytmii w mięśniu komór.

3. Migotanie przedsionków jest mało istotnym objawem procesu chorobowego prowadzącego do niewydolności serca.

Wyniki badania *Rhythm control versus rate control for atrial fibrillation and heart failure* są tak intrygujące, że zdecydowałem się sformułować kontrowersyjne wnioski, licząc na wzbudzenie dyskusji, na którą to ciekawe badanie zasługuje.

#### Piśmiennictwo

1. Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB, et al. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study. *Circulation* 1998; 98: 946-52.
2. The AFFIRM investigators. Relationship between sinus rhythm, treatment and survival in Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) study. *Circulation* 2004; 109: 1509-13.
3. Pappone C, Augello G, Sala S, et al. A randomized trial of circumferential pulmonary vein ablation versus antiarrhythmic drug therapy in paroxysmal atrial fibrillation: the APAF Study. *J Am Coll Cardiol* 2007; 48: 2340-7.
4. Dries DL, Exner DV, Gersh BJ, et al. Atrial fibrillation is associated with an increased risk for mortality and heart failure progression in patients with asymptomatic and symptomatic left ventricular systolic dysfunction: a retrospective analysis of the SOLVD trials. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 695-703.
5. Deedewania PC, Singh BN, Ellenbogen K, et al. Spontaneous conversion and maintenance of sinus rhythm by amiodarone in patients with heart failure and atrial fibrillation: observations from the Veterans Affairs Congestive Heart Failure Survival on Antiarrhythmic Therapy (CHF-STAT). *Circulation* 1998; 98: 2574-9.
6. Pedersen OD, Bagger H, Keller N, et al. Efficacy of dofetilide in the treatment of atrial fibrillation-flutter in patients with reduced left ventricular function: a Danish Investigations of Arrhythmia and Mortality ON Dofetilide (DIAMOND) substudy. *Circulation* 2001; 104: 292-6.
7. Køber L, Torp-Pedersen C, McMurray JJ, et al.; Dronedaron Study Group. Increased mortality after dronedarone therapy for severe heart failure. *N Engl J Med* 2008; 358: 2678-87.