



REDAKTOR DZIAŁU
 prof. dr hab. n. med.
 Jarosław Drożdż
 Klinika Kardiologii
 I Katedra Kardiologii
 i Kardiologii
 Szpital im S. Sterlinga
 Uniwersytet
 Medyczny w Łodzi

Migotanie przedsionków u pacjentów z niewydolnością serca

Jarosław Drożdż

Klinika Kardiologii I Katedry Kardiologii
 i Kardiologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Adres do korespondencji:

Klinika Kardiologii I Katedry Kardiologii
 i Kardiologii
 Uniwersytet Medyczny w Łodzi
 ul. Sterlinga 1/3, 91-425 Łódź

Kardiologia po Dyplomie 2011; 10 (1): 62-68

Migotanie przedsionków (atrial fibrillation, AF), upośledzając czynność skurczową przedsionków serca, zmniejsza skuteczność pracy serca jako pompy. Zwykle towarzyszy niewydolności serca, ale może być także jej przyczyną. Niewydolność serca jest też wymieniana jako jedna z przyczyn migotania przedsionków, stąd ściśle zależności obu stanów, oraz występuje jako jeden z ważniejszych czynników nawrotu migotania przedsionków po umiarowaniu. Ocenia się, że aż u co piątego chorego z niewydolnością serca, niezależnie od jej przyczyny, stwierdza się przewlekłe migotanie przedsionków [1]. U wielu chorych występują krótsze lub dłuższe epizody migotania przedsionków, zwykle w okresie zaostrzenia niewydolności serca lub nieprawidłowości w jej leczeniu. Ryciny 1-3 przedstawiają klasyfikację migotania przedsionków i schemat leczenia pacjentów z AF.

Warto pamiętać, że w powszechnie wykorzystywanej skali ryzyka powikłań zakrzepowo-zatorowych w migotaniu przedsionków – CHADS₂ – niewydolność serca jest jednym z pięciu istotnych czynników, któremu przypisano jeden punkt, co oznacza, że jest czynnikiem o umiarkowanym ryzyku [1]. Z perspektywy pacjenta z niewydolnością serca epizody migotania przedsionków stanowią natomiast uznany czynnik wskazujący na celowość leczenia doustnymi antykoagulantami (ryc. 4).

W klasyfikacji klinicznych objawów związanych z migotaniem przedsionków European Heart Rhythm Association (EHRA) zaleca dziś podział na cztery klasy analogicznie do klasyfikacji New York Heart Association (w przypadku niewydolności serca), a także Canadian Cardiovascular Society (dolegliwości stenokardialne) (tabela). Klasę pierwszą (EHRA I) cechuje brak uchwytanych objawów klinicznych, klasę II (EHRA II) – objawy łagodne i zachowanie codziennej aktywności pacjenta bez dolegliwości, klasę III (EHRA III) – ciężkie objawy wpływające na aktywność codzienną chorego, a klasę IV (EHRA IV) cechują objawy uniemożliwiające codzienną aktywność [2]. Powyższa klasyfikacja wpływa na decyzje terapeutyczne.

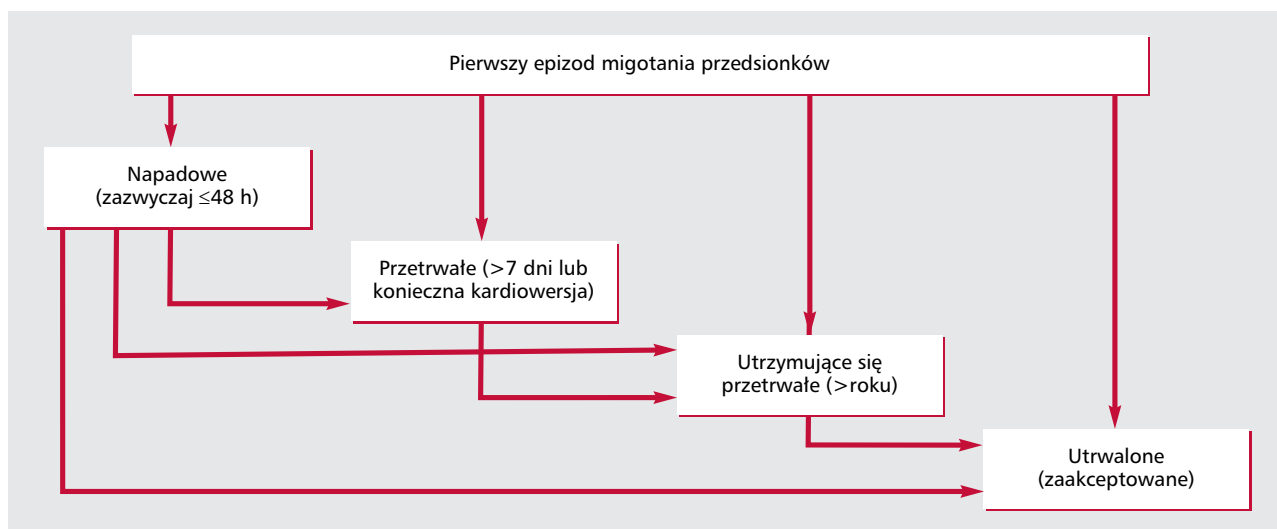
W wytycznych ACC/AHA/ESC z 2006 roku u pacjenta z niewydolnością serca zalecanymi lekami w utrzymaniu rytmu zatokowego były amiodaron i dofetylid [3]. W rekomendacjach opublikowanych we wrześniu 2010 roku w stabilnej postaci niewydolności serca w klasie I i II wg NYHA zaleca się dronedaron, a w przypadku jego nieskuteczności amiodaron [2]. Amiodaron pozostaje jedynym lekiem zalecanym w wyższych klasach wg NYHA, a także w przypadku zaostrzenia choroby w kla-

sie II (tzw. niestabilna klasa II). Na wcześniejszych etapach leczenia eksperci zalecają wczesne wykorzystanie inhibitorów konwertazy angiotensyny lub sartanów, statyn oraz beta-adrenolityków [2].

Zaktualizowano także zalecenia dotyczące strategii kontroli rytmu komór w przetrwałym migotaniu przedsionków (ryc. 5). Przy aktywnym trybie życia chorego i niewydolności serca zalecanymi lekami są obecnie beta-adrenolityki oraz glikozydy naparstnicy (ryc. 6) [2].

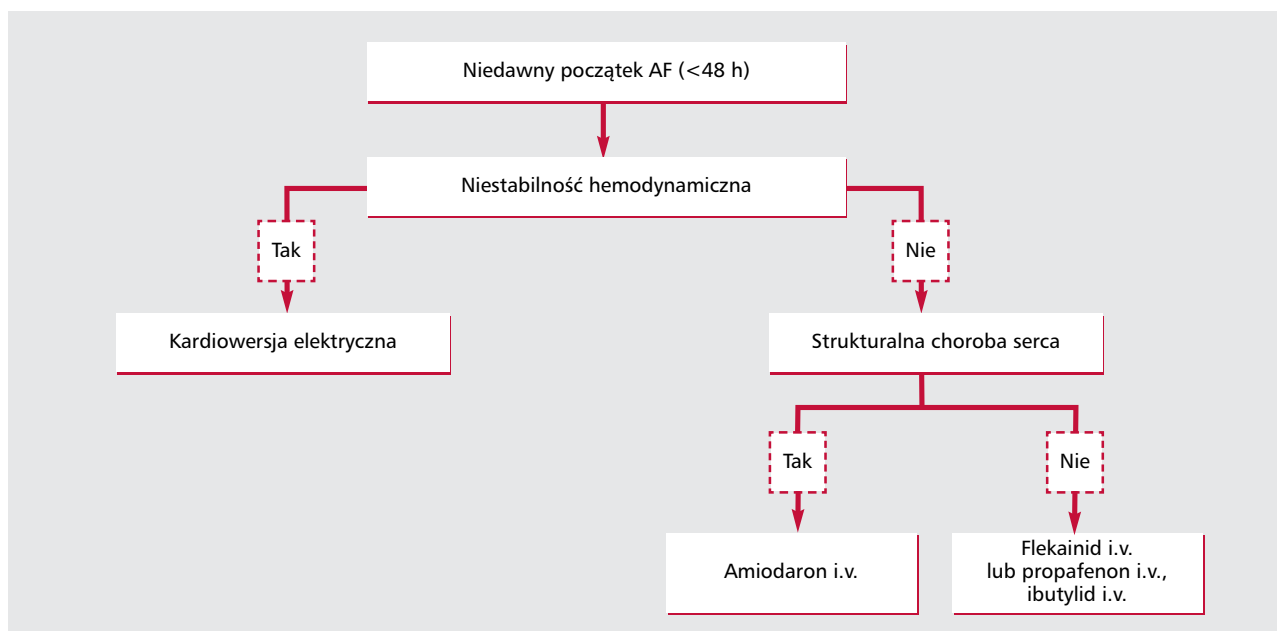
Uważam, że przypominając aktualne zalecenia postępowania we współistniejących migotaniu przedsionków i niewydolności serca, warto nieco więcej uwagi poświę-

cić dronedaronowi, nowemu leкови przeciwaritmicznemu. Wytyczne postępowania w migotaniu przedsionków wskazują na dronedaron jako lek, który należy stosować u większości pacjentów z nieutralnym migotaniem przedsionków, w tym u stabilnych klinicznie pacjentów z łagodną do umiarkowanej niewydolnością serca. Wytyczne rozróżniają zatem wyraźnie stabilną, łagodną do umiarkowanej niewydolności serca, w której dronedaron jest lekiem z wyboru, od niestabilnej, zaawansowanej oraz niestabilnej niewydolności serca, w której stosowanie dronedaronu jest przeciwwskazane, a lekiem z wyboru pozostaje amiodaron [2].



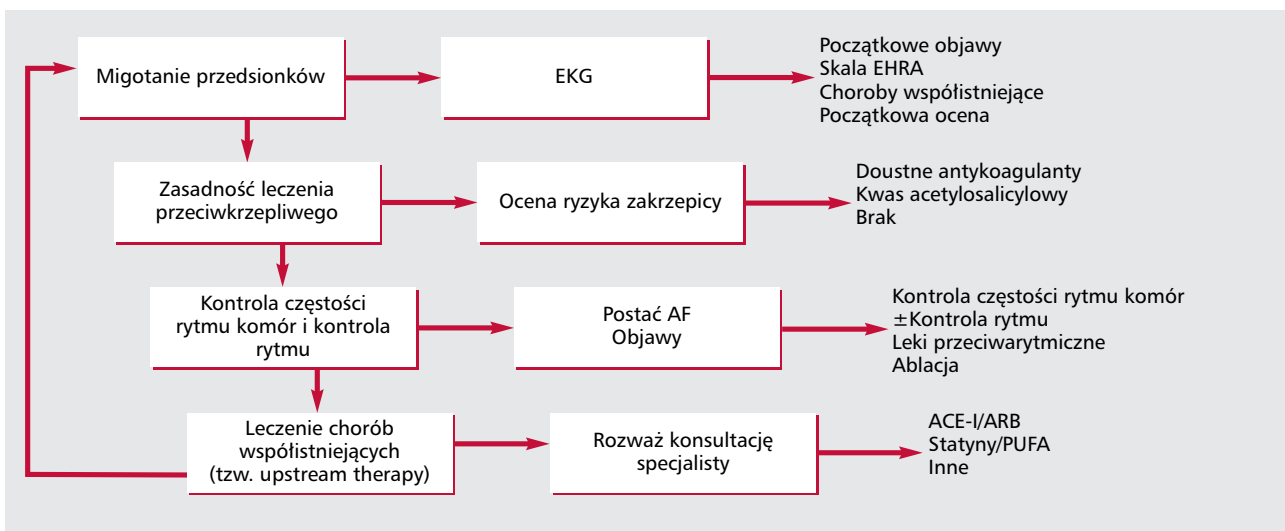
RYCINA 1 Klasyfikacja migotania przedsionków.

Na podstawie: Guidelines for the management of atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2010; 31: 2369-2429.



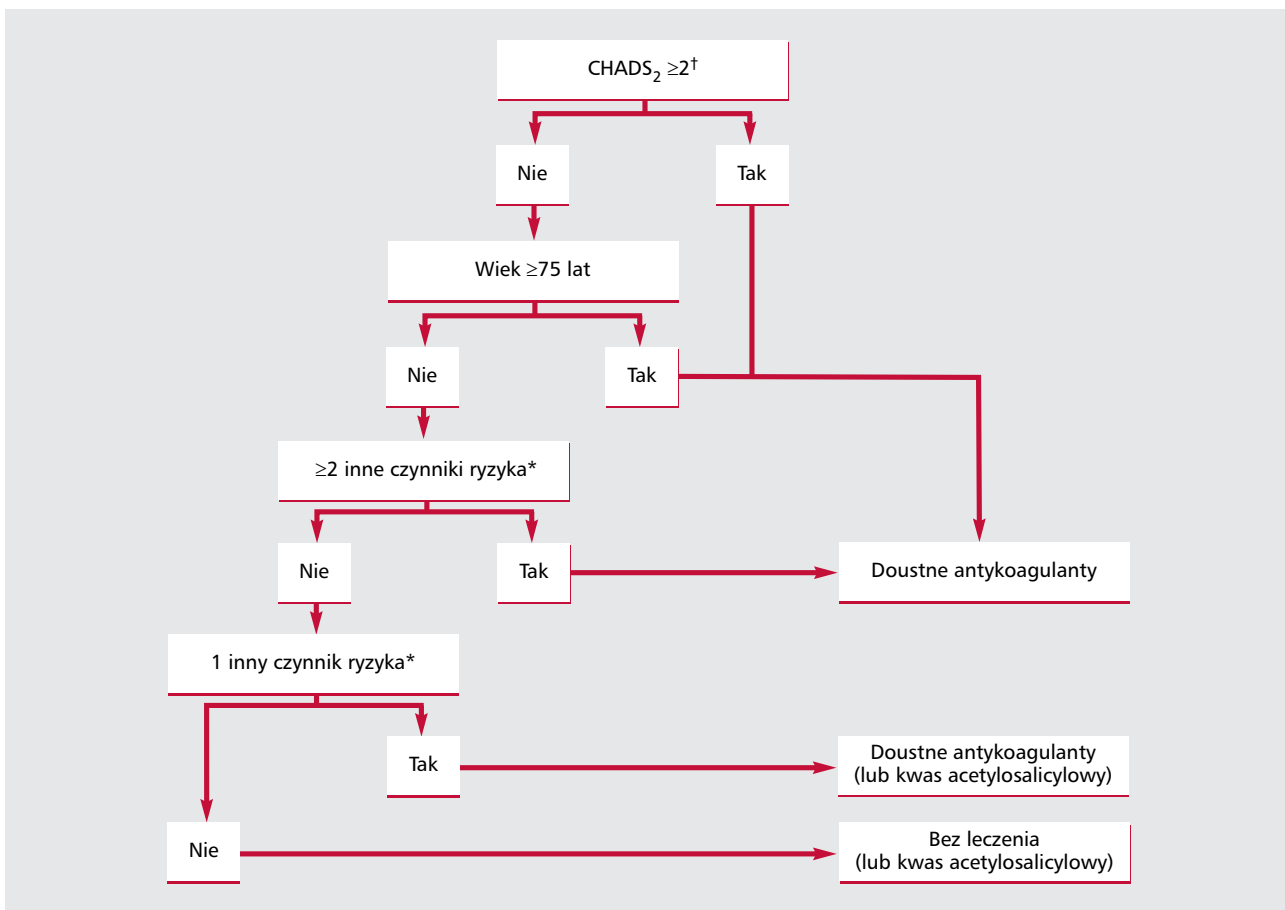
RYCINA 2 Kardiowersja elektryczna i farmakologiczna.

Na podstawie: Guidelines for the management of atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2010; 31: 2369-2429.



RYCINA 3 Schemat leczenia pacjentów z AF.

ACE-I – inhibitory konwertazy angiotensyny, ARB – antagoniści receptora dla angiotensyny, PUFA – wielonienasycone kwasy tłuszczowe. Na podstawie: Guidelines for the management of atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2010; 31: 2369-2429.



RYCINA 4 Stosowanie leków przeciwzakrzepowych w AF.

[†]Niewydolność serca, nadciśnienie tętnicze, wiek ≥ 75 lat, cukrzyca, udar mózgu/TIA/incydent zakrzepowo-zatorowy.

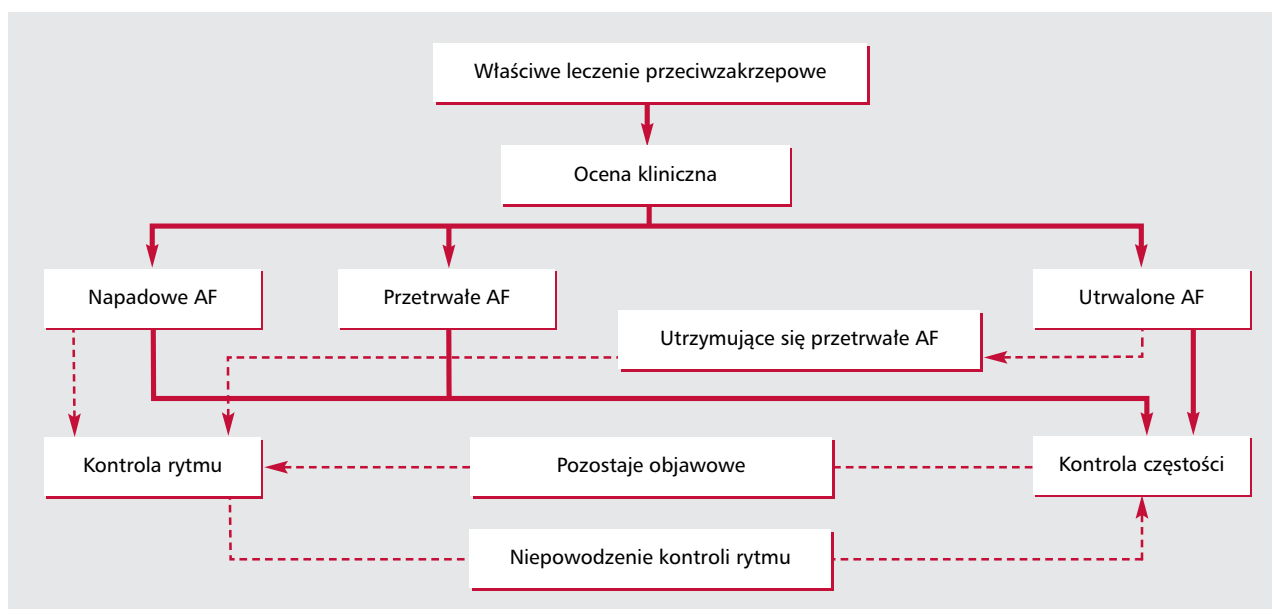
*Inne mniejsze, istotne klinicznie czynniki ryzyka: wiek 65-74, płeć żeńska, choroba naczyniowa.

Na podstawie: Guidelines for the management of atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2010; 31: 2369-2429.

TABELA Skala oceny objawów migotania przedsionków wg European Heart Rhythm Association (EHRA)

Klasa EHRA	Definicja
EHRA I	Bez objawów
EHRA II	Objawy łagodne, codzienna aktywność pacjenta nieupośledzona
EHRA III	Objawy ciężkie, codzienna aktywność pacjenta upośledzona
EHRA IV	Objawy uniemożliwiające funkcjonowanie, codzienna aktywność pacjenta niemożliwa

Na podstawie: Guidelines for the management of atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2010; 31: 2369-2429.



RYCINA 5 Wybór strategii leczenia AF.

Na podstawie: Guidelines for the management of atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2010; 31: 2369-2429.

Zgodnie z wytycznymi celowość stosowania dronedaronu wyraża się zmniejszeniem ryzyka hospitalizacji z powodów sercowo-naczyniowych u pacjentów z nieutralnym migotaniem przedsionków i czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego (klasa zaleceń: IIa, poziom dowodów: B). Takiego zalecenia nie ma żaden inny lek przeciwaritmiczny. Eksperti podkreślają korzystny profil bezpieczeństwa dronedaronu u pacjentów ze stabilną chorobą serca i bez niej oraz jego małe ryzyko działań proarytmicznych.

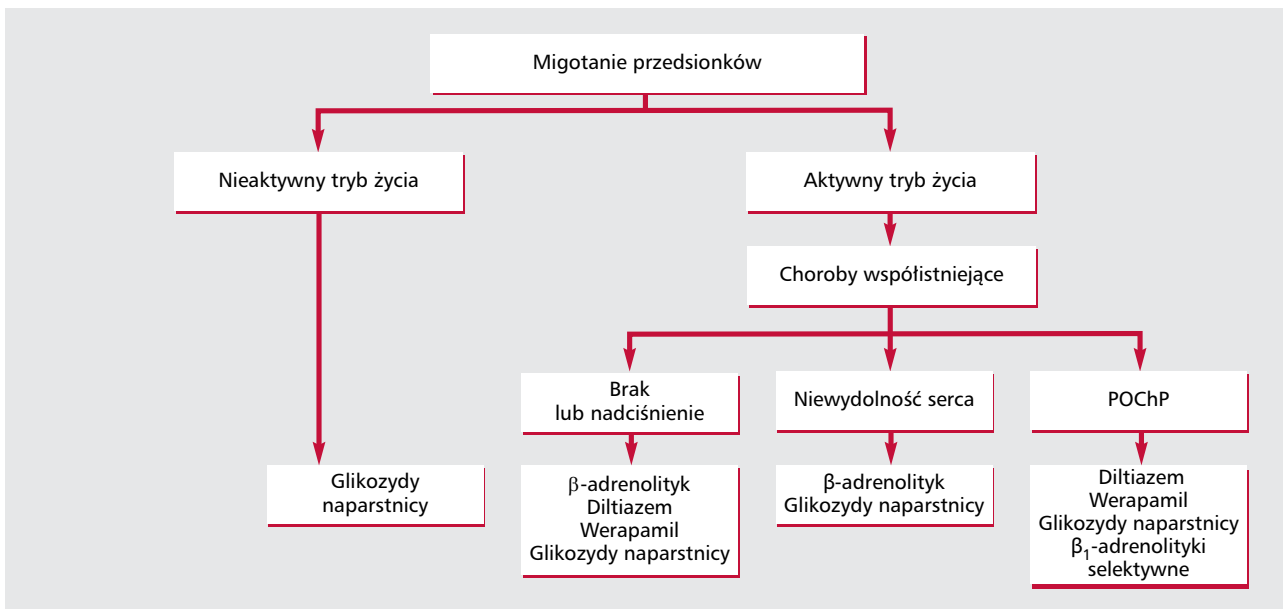
W analizie dostępnych informacji z badań klinicznych dotyczących dronedaronu w niewydolności serca zwrócić należy uwagę na poniższe aspekty:

1. Wyniki badania ANDROMEDA wykazały zwiększoną śmiertelność wśród pacjentów z zaawansowaną niewydolnością serca otrzymujących dronedaron [4].

Migotanie przedsionków stwierdzano u ok. 37% badanych (w momencie randomizacji migotanie przedsionków występowało u 25%). W badaniu ANDROMEDA stosowano dronedaron u pacjentów z niewydolnością serca w klasie II lub III wg NYHA hospitalizowanych z po-

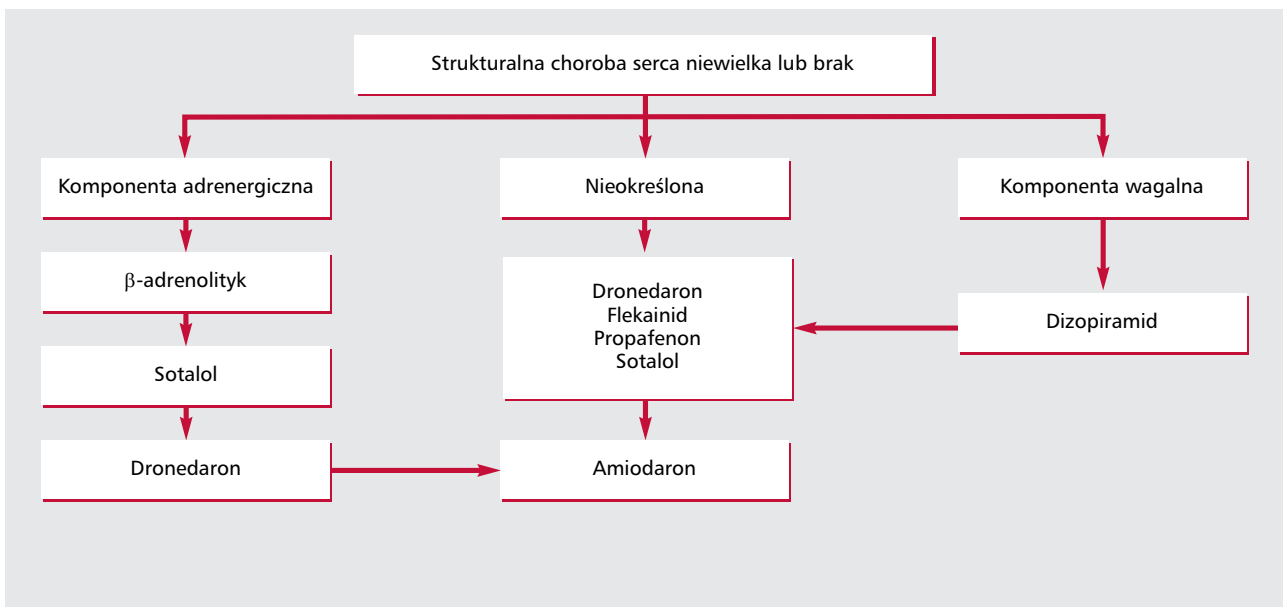
wodu zaostrzenia niewydolności serca w ciągu miesiąca przed włączeniem. Badanie przerwano po włączeniu 627 z pierwotnie planowanych 1000 pacjentów z powodu większej śmiertelności w grupie otrzymującej dronedaron. W grupie otrzymującej dronedaron zmarło 25 pacjentów, a w grupie otrzymującej placebo – 12. Łącznie u 10 pacjentów w grupie otrzymującej dronedaron doszło do nasilenia niewydolności serca i zgonu w porównaniu z 2 pacjentami w grupie otrzymującej placebo. Na możliwość zaostrzenia lub wywołania niewydolności serca u pacjentów z migotaniem przedsionków otrzymujących dronedaron wskazuje także opublikowany w listopadzie ubiegłego roku raport QuarterWatch opracowany przez amerykański Institute for Safe Medication Practices (ISMP) [5]. Trudno jednak jednoznacznie określić rzeczywisty związek przyczynowo-skutkowy między stosowaniem dronedaronu a rozwojem lub nasileniem niewydolności serca.

Na podstawie wyników badania ANDROMEDA stosowanie dronedaronu jest przeciwwskazane u pacjentów z niewydolnością serca w klasie IV NYHA oraz u niesta-



RYCINA 6 Wybór leku w strategii kontroli częstości rytmu komór.

Na podstawie: Guidelines for the management of atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2010; 31: 2369-2429.



RYCINA 7 Wybór leku przeciwaritmicznego u pacjenta z niewielką strukturalną chorobą serca lub bez niej.

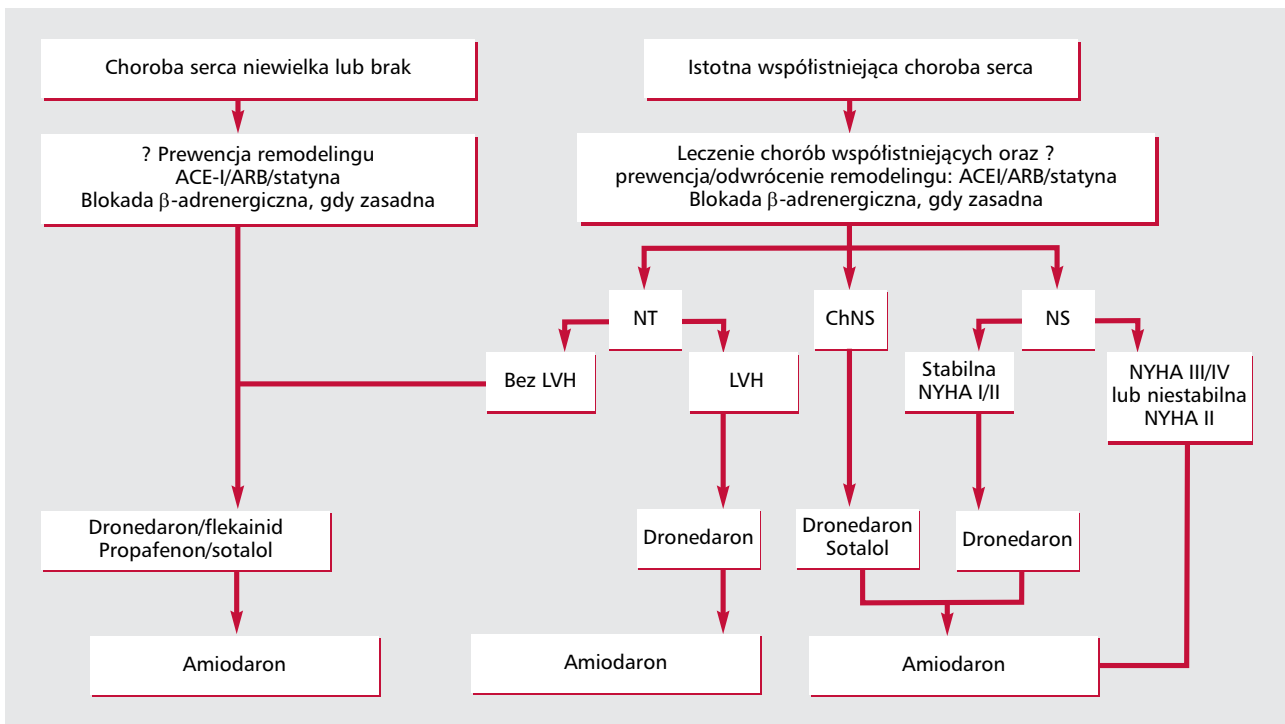
Na podstawie: Guidelines for the management of atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2010; 31: 2369-2429.

bilnych klinicznie pacjentów w klasie czynnościowej NYHA III.

Wytyczne ESC nie zalecają także stosowania dronedaronu u pacjentów z niewydolnością serca klasy II wg NYHA z incydem dekomensacji w okresie ostatniego miesiąca [2]. W omówieniu badania autorzy wskazują, że istnieje możliwość pośredniego lub bezpośredniego wpływu dronedaronu na nasilenie niewydolności serca.

2. Analiza *post hoc* badania ATHENA w podgrupie pacjentów z niewydolnością serca miała na celu ustalenie bezpieczeństwa i skuteczności stosowania leku w stabilnej niewydolności serca.

Analizę *post hoc* badania ATHENA [6] przeprowadzono dla 209 pacjentów z niewydolnością serca w klasie II/III wg NYHA oraz LVEF <0,40, włączonych do badania ATHENA zgodnie z obowiązującymi kryteriami włączenia (jednym z kryteriów włączenia do badania

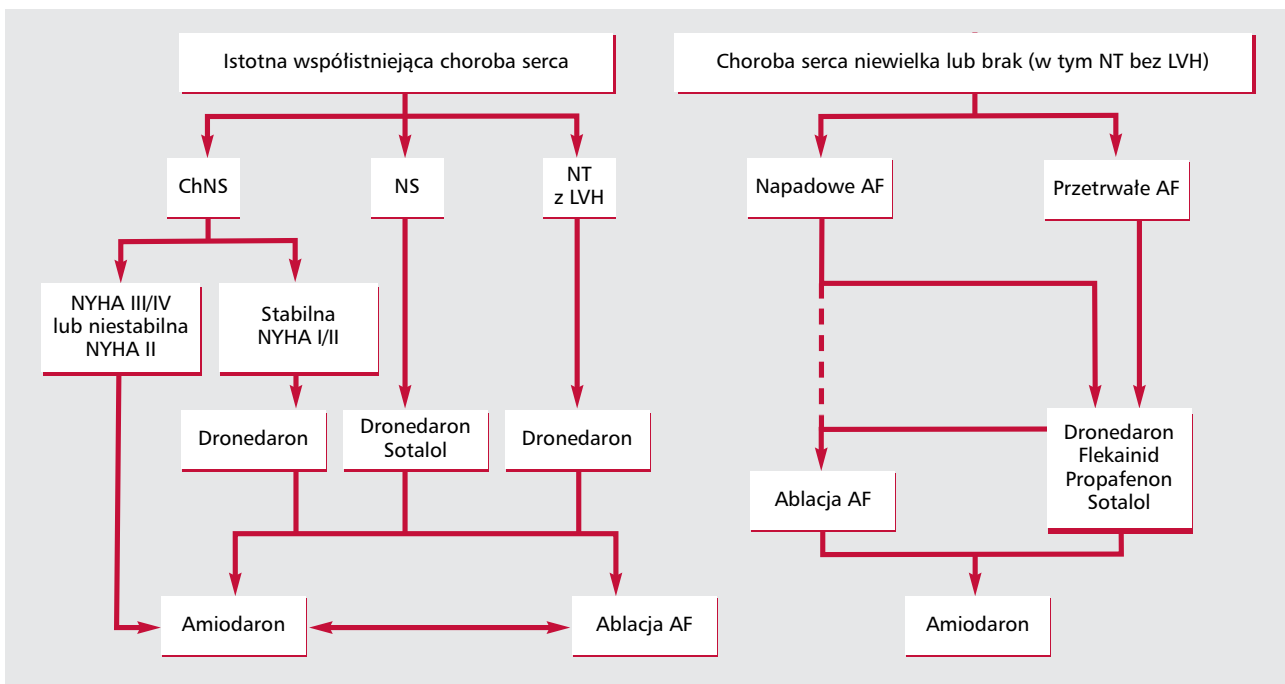


RYCINA 8 Wybór leku przeciwartymicznego w zależności od chorób współwystępujących.

? Dowody na znaczenie tzw. upstream therapy w prewencji remodelingu przedsionków pozostają kontrowersyjne.

NT – nadciśnienie tętnicze, ChNS – choroba niedokrwienna serca, NS – niewydolność serca, ACE-I – inhibitory konwertazy angiotensyny, ARB – antagoniści receptora dla angiotensyny, LVH – przerost lewej komory.

Na podstawie: Guidelines for the management of atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2010; 31: 2369-2429.



RYCINA 9 Ablacja i leki przeciwartymiczne w leczeniu AF.

NT – nadciśnienie tętnicze, ChNS – choroba niedokrwienna serca, NS – niewydolność serca, LVH – przerost lewej komory.

Na podstawie: Guidelines for the management of atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2010; 31: 2369-2429.

ATHENA była LVEF <0,40). Pierwszorzędowy punkt końcowy (czas do pierwszej hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych lub zgon z dowolnej przyczyny) wystąpił u 59 ze 114 pacjentów w grupie placebo oraz u 42 z 95 pacjentów z grupy dronedaronu (względny iloraz zagrożeń [HR] 0,78, 95% przedział ufności [PU] 0,52-1,16). Zgony wystąpiły u 20 z 114 pacjentów w grupie placebo oraz u 12 z 95 pacjentów w grupie dronedaronu (HR 0,71, 95% PU 0,34-1,44). Analiza ta wskazuje, że u pacjentów z niewydolnością serca dronedaron nie zwiększa śmiertelności. Co ważne, zmniejsza częstość hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych lub ryzyko zgonu, jak w całej populacji badania ATHENA. Autorzy publikacji podkreślają, że ze względu na wyniki badania ANDROMEDA dronedaron powinien być przeciwwskazany u pacjentów z niewydolnością serca w klasie IV wg NYHA i niestabilnych pacjentów w klasie II-III wg NYHA.

3. Publikacja Levine i wsp. nie wykazała wpływu dronedaronu na parametry czynnościowe badanych pacjentów ze stabilną niewydolnością serca.

Przeprowadzono randomizowane kontrolowane badanie z udziałem 111 pacjentów z niewydolnością serca w klasie I/II wg NYHA i LVEF <0,30 [7]. Dronedaron stosowano w dawce 400-1200 mg na dobę przez 30 dni. Pierwszorzędnym punktem końcowym badania był dystans w teście 6-minutowego marszu. W badaniu wykazano brak niekorzystnego wpływu dronedaronu na dystans w teście 6-minutowego marszu i na LVEF oraz zmianę klasy czynnościowej wg NYHA. Nie stwierdzono również działań proarytmicznych.

Mimo że dronedaron jest chemicznie pochodną amiodaronu, nie można go traktować jako pozbawionego jodu zamiennika amiodaronu. Wynika to z kilku ważnych klinicznie różnic między tymi lekami:

a. Dronedaron jest lekiem stosowanym w utrzymywaniu rytmu zatokowego, nie ma natomiast udokumentowanego działania przywracającego rytm zatokowy u pacjentów z napadem migotania przedsionków, nie może zatem mieć zastosowania w kardiowersji farmakologicznej.

b. Dronedaron jest mniej skuteczny w utrzymywaniu rytmu zatokowego od amiodaronu.

c. Dronedaron jest jedynym z leków przeciwarrytmicznych o udowodnionym korzystnym wpływie na twarde punkty końcowe (hospitalizacje i śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych) u pacjentów z migotaniem przedsionków [6]. Amiodaron natomiast nie zmniejsza ryzyka

śmiertelności ani hospitalizacji u pacjentów z migotaniem przedsionków.

d. W analizie *post hoc* badania ATHENA wykazano, że dronedaron może wiązać się ze znacznym (34%) zmniejszeniem ryzyka wystąpienia udaru mózgu u pacjentów już otrzymujących odpowiednią profilaktykę przeciwkrzepliwą [8].

e. Dronedaron jest zatem lekiem, który należy stosować w stabilnej niewydolności serca w I i II klasie czynnościowej wg NYHA (u tych pacjentów stanowi on lek z wyboru), a którego stosowanie jest przeciwwskazane u pacjentów z zaawansowaną niewydolnością serca (powyżej II klasy wg NYHA), a także w przypadku II klasy wg NYHA i każdej progresji w okresie ostatniego miesiąca [2]. W przypadku zaostrzenia niewydolności serca lek ten należy bezzwłocznie odstawić.

Piśmiennictwo

1. Koźluk E, Opolski G. Migotanie przedsionków. W: Wielka Interna. Kardiologia. Część II. Antczak A, Myśliwiec M, Pruszczyk P (red.). Medical Tribune Polska 2010, str. 118-142.
2. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J 2010; 31: 2369-2429.
3. Fuster V, Rydén LE, Cannom DS, et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation. Eur Heart J 2006; 27: 1979-2030.
4. Kober L, Torp-Pedersen C, McMurray JJ, et al. Increased mortality after dronedarone therapy for severe heart failure. N Engl J Med 2008; 358: 2678-2687.
5. QuarterWatch Report November 2010, Institute for Safe Medication Practices, <http://www.ismp.org/QuarterWatch/2010Q1.pdf>
6. Hohnloser SH, Crijns HJ, van Eickels M, et al. ATHENA Investigators. Dronedarone in patients with congestive heart failure: insights from ATHENA. Eur Heart J 2010; 31: 1717-1721.
7. Levine TB, Giles T, Radzik D, et al. Effect of Dronedarone on Exercise Capacity and Cardiac Function in Patients With Severe Left Ventricular Dysfunction and Compensated Stable Heart Failure. Cardiovasc Drugs Ther 2010; ogłoszono on-line przed publikacją: <http://www.springerlink.com/content/5148454r5652r453/fulltext.pdf>.
8. Connolly SJ, Crijns HJ, Torp-Pedersen C, et al. ATHENA Investigators. Analysis of stroke in 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/flutter. Circulation 2009; 120: 1174-1180.