

Przywrócenie rytmu zatokowego a ryzyko udarów u chorych z przetrwałym migotaniem przedsionków

Sinus rhythm restoration and risk of stroke in patients with persistent atrial fibrillation

Dariusz A. Kosior¹, Danuta Filipczak², Sławomir Stawicki¹, Marek Kiliszek¹, Grzegorz Opolski¹

¹Katedra i Klinika Kardiologii Akademii Medycznej w Warszawie

²Oddział Neurologii Wojewódzkiego Szpitala Zespólnego w Warszawie

Streszczenie

Wstęp. Leczenie przeciwzakrzepowe zmniejsza częstość udarów niedokrwiennych centralnego układu nerwowego (CUN) u chorych z przetrwałym migotaniem przedsionków (AF, *atrial fibrillation*). Nie wiadomo jednak, czy przywrócenie i utrzymanie rytmu zatokowego w tej grupie pacjentów pozwala zmniejszyć częstość udarów. Celem pracy była ocena wpływu przywrócenia rytmu zatokowego na częstość udarów niedokrwiennych CUN u chorych z przetrwałym AF.

Material i metody. Badaną grupę 205 pacjentów (K/M 71/134; śr. wieku $60,8 \pm 11,2$ roku) z przetrwałym AF, w wieku 50–75 lat zakwalifikowanych do programu *How To Treat Chronic Atrial Fibrillation* (HOT CAFE), w którym porównywano w sposób prospektywny i randomizowany odległe efekty dwóch strategii terapeutycznych: kontroli częstości rytmu komór u chorych, u których pozostawiono AF i jednocześnie długotrwale stosowano leczenie przeciwzakrzepowe (grupa I) lub przywrócenia i utrzymania SN (grupa II). W obu grupach oceniano częstość udarów CUN. Dopuszczalna etiologia AF wiązała się z chorobą niedokrwienną serca, nadciśnieniem tętniczym, nieistotną hemodynamicznie wadą zastawkową serca (z wyłączeniem stenoz mitralnej). Zdarzało się również, że nie miała uchwytnej przyczyny (idiopatyczne AF). Średni czas obserwacji wyniósł co najmniej 12 miesięcy.

Wyniki. W grupie I 101 pacjentów (K/M 38/63; śr. wieku $61,4 \pm 17,6$ roku) poddano profilaktyce przeciwzakrzepowej zgodnie z obowiązującymi standardami. W grupie II u 104 chorych (K/M 33/71; śr. wieku $60,4 \pm 7,9$ roku) wykonano planową kardiowersję elektryczną po wcześniejszym stosowaniu doustnych antykoagulantów przez 3 tygodnie i przez co najmniej 4 tygodnie po przywróceniu rytmu zatokowego. Skuteczność tego zabiegu wynosiła 86,3%, a po roku rytm ten utrzymywał się u 63,5% chorych. W czasie badania obserwowano 3 udary niedokrwienne CUN, przy czym wszystkie wystąpiły w grupie pacjentów zakwalifikowanych do przywrócenia rytmu zatokowego; dwa z nich (1,9%) wystąpiły w 3. dobie po zabiegu kardiowersji, 1 (0,9%) wiązał się z późnym nawrotem AF.

Wnioski. Próba przywrócenia i utrzymania rytmu zatokowego nie zmniejsza ryzyka udarów CUN u chorych z przetrwałym AF w porównaniu do chorych, u których pozostawiono AF i jednocześnie stosowano profilaktyczne leczenie przeciwzakrzepowe.

Słowa kluczowe: migotanie przedsionków, udar mózgu, leczenie przeciarytmiczne, leczenie przeciwzakrzepowe

Abstract

Background. The efficacy of oral anticoagulation in primary stroke prevention in pts with atrial fibrillation (AF) is well recognized. It is still unknown whether the strategy of cardioversion (CV) and efforts to maintain sinus rhythm (SR) in pts with persistent AF reduce effectively thromboembolic complications. Aim of the study was to assess impact of SR restoration on relative risk of systemic embolization episodes frequency in pts with persistent AF.

Material and methods. How To Treat Patients With Chronic Atrial Fibrillation (HOT CAFE Polish Study) was designed to evaluate in randomized, multicenter and prospective manner risks and advantages of two therapeutical strategies in patients (pts) with chronic atrial fibrillation (CAF): rate control vs. rhythm control. Inclusion criteria were: pts age 50–75 years, CAF lasting from 7 days up to 2 years with etiology of arrhythmia related to hypertension, ischemic heart disease and hemodynamic insignificant valvular heart disease or lack of assessable etiology (idiopathic AF). Our study population comprised 205 pts (F/M 71/134; mean age 60.8 ± 11.2 year). Observation period was 12 months.

Results. 104 pts (F/M 33/71; mean age 60.4 ± 7.9) were randomly assigned to rhythm control (Group II). At the end of follow-up, 63.5% of pts remained in SR. Anticoagulation therapy was considered in all 101 pts (F/M 38/63; mean age 61.4 ± 17.6) assigned to the rate control group (group I) and there were no thromboembolic complications observed. Three pts suffered ischemic strokes in the rhythm control arm (NS). Two of them (1.9%), both resulting in death, were observed on the third day following successful CV. The third stroke (0.9%) which was not disabling, affected a patient with AF recurrence.

Conclusions. The strategy of SR restoration and maintenance in pts with persistent AF does not reduce the risk of thromboembolic complications.

Key words: atrial fibrillation, stroke, antiarrhythmic therapy, anticoagulation therapy

Adres do korespondencji:

Dr med. Dariusz A. Kosior

I Katedra i Klinika Kardiologii Akademii Medycznej, ul. Banacha 1a, 02–097 Warszawa

tel.: + 48 (0 22) 659 76 34, faks: + 48 (0 22) 658 35 56, e-mail: dkosior@acn.waw.pl

Praca wpłynęła do Redakcji: 12 lipca 2004 r.

Zaakceptowano do druku: 26 lipca 2004 r.

Wstęp

Migotanie przedsionków (AF, *atrial fibrillation*) wiąże się ze zwiększonym ryzykiem powikłań zatorowo-zakrzepowych [1]. Arytmia ta występuje u około 55% chorych z systemową zatorowością tętniczą, której źródła upatruje się w nieprawidłowej budowie lub czynności serca. Około 70–90% zatorów kardiogennych dotyczy tętnic centralnego układu nerwowego (CUN). Niedokrwiennie udary mózgu w przebiegu AF stanowią problem epidemiologiczny o podobnym znaczeniu jak udary krwotoczne. Wyniki wielu badań wskazują na wysoki odsetek zgonów lub istotnych trwałych ubytków neurologicznych wśród osób z udarami w przebiegu AF oraz dużą częstość wczesnych nawrotów epizodów niedokrwienia mózgu [2, 3]. Śmiertelność w przebiegu udarów niedokrwiniennych u chorych ze stwierdzanym AF jest około 2-krotnie wyższa niż w grupie osób bez współistniejących zaburzeń rytmu. Ryzyko udaru z powodu AF ocenia się na 1,5% dla grupy wiekowej 50–59 lat, zaś u osób między 80. a 89. rokiem życia dochodzi do 30% w porównaniu z chorymi z rytmem zatokowym [4, 5]. Przywrócenie go umożliwia powrót prawidłowej funkcji przedsionka, eliminując potencjalne źródło materiału zatorowego. Nie wiadomo jednak, czy strategia przywrócenia i utrzymania rytmu zatokowego u chorych z przetrwałym AF zmniejsza częstość udarów niedokrwiniennych w tej grupie chorych.

Materiał i metody

Koncepcja realizacji pracy

How To Treat Chronic Atrial Fibrillation (HOT CAFE) było prospektywnym, wieloośrodkowym badaniem typu otwartego. W realizacji pracy wzięło udział 6 ośrodków o profilu kardiologiczno-internistycznym: I Katedra i Klinika Kardiologii I Wydziału Lekarskiego Akademii Medycznej w Warszawie, Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych i Nadciśnienia Tętniczego I Wydziału Lekarskiego Akademii Medycznej w Warszawie, Oddział Kardiologiczny Szpitala Wojewódzkiego w Siedlcach, Oddział Wewnętrzny Szpitala w Milanówku, Oddział Kardiologiczny Szpitala Wojewódzkiego w Radomiu i Świętokrzyskie Centrum Kardiologiczne w Kielcach. Program rozpoczęto w marcu 1997 roku. Randomizację prowadzono do grudnia 2000 roku, a obserwację ostatnich chorych włączonych do programu zakończono w grudniu 2001 roku [6].

Na przeprowadzenie badania uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej przy Akademii Medycznej

w Warszawie oraz lokalnych komisji etycznych przy okręgowych izbach lekarskich dla pozostałych ośrodków uczestniczących w badaniu.

Wszystkich badanych wcześniej szczegółowo poinformowano o celu i sposobie przeprowadzenia badania. Od każdego uczestnika uzyskano pisemną zgodę na udział w nim.

Kryteria włączające

Do badania włączono chorych w wieku 50–75 lat, z przetrwałym, objawowym AF, u których udało się usunąć lub kontrolować przyczynę arytmii oraz nie stwierdzono przeciwwskazań do kardiowersji i leczenia przeciwzakrzepowego. Dopuszczalna etiologia zaburzeń rytmu mogła się wiązać z chorobą niedokrwienną serca, nadciśnieniem tętniczym, nieistotną hemodynamicznie wadą zastawkową serca z wyłączeniem stenozы mitralnej. Mogła również nie mieć uchwytnej przyczyny (samoistne AF; *lone atrial fibrillation*). Czas utrzymywania się AF nie przekraczał 2 lat.

Kryteria wyłączone

Kryteriami wyłączającymi z badania były: udokumentowana nieskuteczność, nietolerancja lub przeciwwskazania do stosowania leków przeciwarytmicznych, nieskuteczna kardiowersja AF w wywiadzie, tyreotoksykoza, ciąża lub okres laktacji, zawał serca przebyty w ciągu ostatniego miesiąca, zabieg pomostowania aortalno-wieńcowego w ciągu ostatnich 4 miesięcy, ostre zapalenie mięśnia sercowego, zaawansowana ciężka niewydolność serca [IV klasa niewydolności wg *New York Heart Association* (NYHA)], przejściowy epizod niedokrwienności CUN w wywiadzie z wyraźnie zaznaczoną patologią naczyniową wymagającą interwencji zabiegowej, udar krwotoczny w wywiadzie, udar niedokrwienności w ciągu ostatnich 3 miesięcy, 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 (wymiar poprzeczny > 60 mm), chorzy z częstością rytmu komór poniżej 90/min (nieprzyjmujący leków, które zwalniają czynność serca), blok odnogi pęczka Hisa lub wydłużenie odcinka QT (QTc 0,45), uszkodzenie wątroby, nerek, CUN, choroba nowotworowa, alkoholizm, zaawansowana postać przewlekłej obturacyjnej choroby płuc lub inne ciężkie schorzenia, przeciwwskazania do leczenia przeciwzakrzepowego, przewidywany brak współ-

pracy ze strony pacjenta oraz brak pisemnej zgody na udział w programie.

Randomizacja i metodyka badania

Wyboru strategii terapeutycznej w grupie chorych zakwalifikowanych do badania dokonywano metodą ograniczonej randomizacji z systematycznym początkiem. Randomizację przeprowadzono w ośrodku koordynującym badanie, czyli w I Katedrze i Klinice Kardiologii I Wydziału Lekarskiego Akademii Medycznej w Warszawie.

W grupie pacjentów zakwalifikowanych do badania diagnozę migotania przedsionków stawiano na podstawie standardowego 12-odprowadzeniowego zapisu EKG. Dwudziestoczworogodzinne monitorowanie EKG metodą Holtera przeprowadzano, by potwierdzić przewlekły charakter AF oraz wykluczyć zaawansowane zaburzenia przewodnictwa przedsionkowo-komorowego.

Chorych spełniających kryteria włączenia przydzielano metodą losową do jednej z 2 grup: w pierwszej pozostawiono chorego z AF, kontrolowano częstość rytmu komór oraz stosowano profilaktykę powikłań zakrzepowo-zatorowych; w drugiej natomiast starano się przywrócić i utrzymać rytm zatokowy. W każdej strategii postępowania uwzględniono obowiązujące zasady terapii pacjenta z przetrwałym AF [7].

Strategia kontroli częstości rytmu serca i profilaktyka powikłań zatorowo-zakrzepowych (grupa I)

W grupie chorych pozostawionych z AF kontrola częstości rytmu serca polegała na próbie utrzymania częstości rytmu komór w spoczynku poniżej 90/min, a w trakcie normalnej aktywności życiowej — do 150/min. W tym celu badani otrzymywali następujące leki w monoterapii lub łącznie: digoksynę, bloker kanałów wapniowych (werapamil lub diltiazem) oraz lek β -adrenolityczny. Oceny częstości rytmu komór dokonywano na podstawie testu wysiłkowego i 24-godzinnego zapisu EKG metodą Holtera. W razie potrzeby stosowano również jedną z metod leczenia nefarmakologicznego, na przykład elektrostymulację serca oraz całkowite lub częściowe przerwanie przewodzenia przedsionkowo-komorowego za pomocą ablacji łącza. U wszystkich zakwalifikowanych do grupy chorych pozostawionych z AF prowadzono profilaktykę powikłań zatorowo-zakrzepowych według obowiązujących standardów [7]. U osób leczonych doustnymi antykoagulantami, po osiągnięciu poziomu terapeutycznego między 2,0–3,0 wartości INR, co najmniej raz w miesiącu wykonywano oznaczenia aktywności protrombiny.

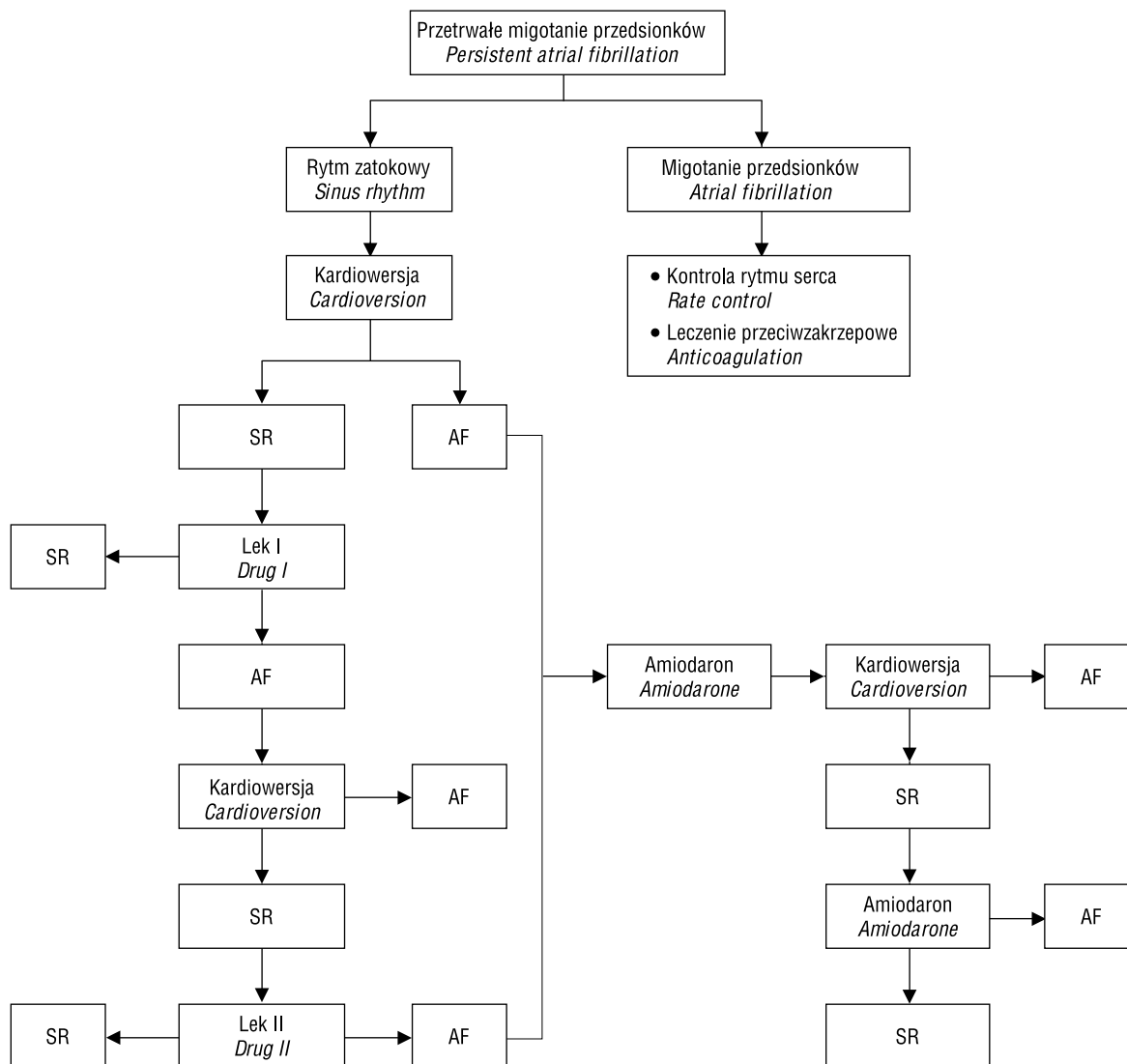
Strategia przywrócenia i utrzymania rytmu zatokowego (grupa II)

U chorych zakwalifikowanych do przywrócenia rytmu zatokowego przed planowaną kardiowersją elektryczną kontrolowano farmakologicznie czynność serca oraz poddawano ich profilaktycznemu leczeniu przeciwzakrzepowemu z zastosowaniem doustnych antykoagulantów. Po co najmniej 3-tygodniowym okresie leczenia przeciwzakrzepowego wykonywano planową kardiowersję. Do terapii po przywróceniu rytmu zatokowego dołączano leczenie przeciwarytmiczne. Wyboru leku przeciwarytmicznego dokonywano metodą otwartą spośród następujących preparatów: propafenonu (*Rytmonorm-Knoll AG*), dizopiramidu (*Disocor-Polpharma*) lub sotalolu (*Darob-Knoll AG*). Wymienione leki przeciwarytmiczne stosowano w następujących dawkach: propafenon — 3 x 150–300 mg, dizopiramid — 3 x 100–200 mg i sotalol — 2 x 80–160 mg. Przy wyborze podawanego preparatu uwzględniano etiologię AF, podstawową chorobę serca oraz wiek pacjenta. Profilaktyczne stosowanie propafenonu lub dizopiramidu w celu prewencji nawrotu AF można było uzupełnić o lek β -adrenolityczny.

W przypadku nawrotu AF, utrzymującego się przez co najmniej 12 godzin mimo przyjęcia dodatkowej dawki stosowanego leku przeciwarytmicznego, wykonywano powtórny kardiowersję. Po uzyskaniu rytmu zatokowego kontynuowano profilaktykę przeciwarytmiczną z wykorzystaniem innego spośród wymienionych wcześniej leków. W przypadku ponownego braku skuteczności proponowanej terapii dołączano do niej amiodaron (*Cordarone — Sanofi-Synthelabo*). Przez 3 tygodnie chorzy otrzymywali ten lek w dawce 600 mg/dobę doustnie, a następnie jego dawkę zmniejszono do 400 mg/dobę, do czasu wykonania kolejnej kardiowersji. Leczenie prowadzono w warunkach ambulatoryjnych. Po osiągnięciu łącznej dawki nasycającej 12,0–16,0 g., co następowało zwykle po 3–4 tygodniach leczenia, wykonywano trzecią kardiowersję (jeżeli wcześniej arytmia nie ustąpiła). Po przywróceniu rytmu zatokowego kontynuowano leczenie amiodaronem w dawce podtrzymującej 100–200 mg/dobę.

W przypadku niepowodzenia pierwszej kardiowersji chorzy natychmiast otrzymywali amiodaron według przedstawionego wyżej schematu i poddawano ich powtórnemu zabiegowi. Po uzyskaniu rytmu zatokowego kontynuowano terapię amiodaronem.

Planowany okres obserwacji w obydwu grupach wynosił co najmniej 1 rok. Schemat badania przedstawiono na rycinie 1.



Rycina 1. Schemat badania; SR (*sinus rhythm*) — rytm zatokowy; AF (*atrial fibrillation*) — migotanie przedsionków

Figure I. Trial design

Wyniki

Do badania włączono 205 chorych (K/M 71/134; śr. wieku $60,8 \pm 11,2$ roku) z przetrwałym AF. Średni czas trwania arytmii wyniósł $273,3 \pm 112,4$ dni. Charakterystykę kliniczną badanych grup przedstawiono w tabeli 1. Charakterystykę echokardiograficzną morfologii i funkcji lewego przedsionka oraz lewej komory serca badanych grup zawarto w tabeli 2.

Do grupy chorych pozostawionych z AF zakwalifikowano 101 pacjenci (K/M 38/63; śr. wieku $61,4 \pm 17,6$ roku). W celu kontrolowania rytmu serca chorzy otrzymywali następujące leki: bloker kanałów wapniowych (werapamil lub diltiazem) (7,9%), lek β -adrenolityczny (49,5%), lek β -adreno-

lityczny łącznie z digoksyną (39,6%) lub digoksynę (3,0%). W ramach profilaktyki powikłań zatorowo-zakrzepowych stosowano acenokumarol (74,3%), kwas acetylosalicylowy (19,8%) i tiklopidynę (1,0%). Ze względu na niskie ryzyko zatorowości obwodowej 4,9% chorych nie poddano profilaktyce farmakologicznej.

U 104 pacjentów (K/M 33/71; śr. wieku $60,4 \pm 7,9$ roku) zakwalifikowanych do badania wykonano planową kardiowersję elektryczną. Rytm zatokowy utrzymywał się u 66 chorych (73,3%) po roku obserwacji, co stanowiło 63,5% osób objętych badaniem. Okres 12-miesięcznej obserwacji ukończyło 200 chorych; 4 osoby zmarły przed zakończeniem badania; u 2 pacjentów zakwalifikowanych do przywrócenia rytmu zatokowego za-

Tabela I. **Charakterystyka kliniczna badanych grup**Table I. **Baseline clinical characteristic of study groups**

Parametr <i>Parameter</i>	Grupa I <i>Group I</i>	Grupa II <i>Group II</i>	Znamiennosc statystyczna <i>Statistical significance</i>
	Liczba (n)/procent (%) <i>Number (n)/percentage (%)</i>		
Średni wiek (lata) <i>Mean age (years)</i>	61,4 ± 17,6	60,4 ± 7,9	NS
Płeć <i>Gender</i>			
Kobiety <i>Women</i>	38 (37,6%)	33 (31,7%)	NS
Mężczyźni <i>Men</i>	63 (62,4%)	71 (68,3%)	NS
Czas trwania AF <i>Duration of AF</i>			
7 dni–1 miesiąc <i>7 days–1 month</i>	17 (16,8%)	16 (15,4%)	NS
1 miesiąc–1 rok <i>1 month–1 year</i>	53 (52,4%)	73 (70,2%)	NS
1 rok–2 lata <i>1 year–2 years</i>	31 (30,8%)	15 (14,4%)	NS
Średni czas trwania AF (dni) <i>Mean duration of AF (days)</i>	243,2 ± 137,3	220,4 ± 148,6	NS
Napadowa postać AF w wywiadzie <i>History of paroxysmal AF</i>	42 (41,6%)	37 (35,9%)	NS
Etiologia AF <i>Etiology of AF</i>			
Choroba niedokrwienna serca <i>Ischaemic heart disease</i>	38 (37,6%)	52 (50,0%)	NS
Zawał serca w wywiadzie <i>History of myocardial infarction</i>	7 (6,9%)	7 (6,7%)	NS
CABG	0 (0,0%)	1 (1,0%)	NS
Nadciśnienie tętnicze <i>Hypertension</i>	60 (59,4%)	72 (69,2%)	NS
Wada zastawkowa <i>Valvular heart disease</i>	15 (14,8%)	16 (15,4%)	NS
Idiopatyczne AF <i>Idiopathic AF</i>	25 (24,8%)	18 (17,3%)	NS
Cukrzyca <i>Diabets</i>	18 (17,8%)	15 (14,4%)	NS
Niewydolność serca wg NYHA <i>NYHA classification</i>			
I	48 (47,5%)	30 (28,8%)	NS
II	48 (47,5%)	59 (56,7%)	NS
III	5 (5,0%)	15 (14,4%)	NS

AF (*atrial fibrillation*) — migotanie przedsionków; CABG (*coronary artery bypass grafting*) — pomostowanie aortalno-wieńcowe; NYHA — *New York Heart Association*; NS — nieznamienne statystycznie

obserwowano masywny udar niedokrwienny mózgu z dużym deficytem neurologicznym, w wyniku którego obydwie osoby zmarły, 1 kobieta zginęła w wypadku komunikacyjnym w 10. miesiącu

obserwacji, a 1 mężczyzna zmarł z powodu choroby nowotworowej. Jeden mężczyzna zrezygnował z uczestnictwa w badaniu 6 miesięcy przed jego zakończeniem.

Tabela II. Charakterystyka echokardiograficzna badanych grup

Table II. Baseline echocardiographic characteristic of study groups

Parametr	Grupa I	Grupa II	Znamiennosc statystyczna
Parameter	Group I	Group II	Statistical significance
	Średnia ± SD Mean ± SD		
LA _{sax} [mm]	48,0 ± 4,7	47,4 ± 5,3	NS
LA _{lax} [mm]	64,0 ± 6,8	62,5 ± 7,9	NS
LA _{ar} [cm ²]	25,7 ± 5,0	26,2 ± 4,7	NS
RA _{ar} [cm ²]	22,1 ± 4,1	21,8 ± 3,0	NS
LVEDD [mm]	50,8 ± 5,9	52,2 ± 6,8	NS
FS (%)	32,8 ± 6,6	29,9 ± 6,9	NS

SD (standard deviation) — odchylenie standardowe; LA_{sax} (left atrium short axis) — lewy przedsionek — wymiar w osi krótkiej; LA_{lax} (left atrium long axis) — lewy przedsionek — wymiar w osi długiej; LA_{ar} (left atrium area) — powierzchnia lewego przedsionka; RA_{ar} (right atrium area) — powierzchnia prawego przedsionka; LVEDD (left ventricular end-diastolic diameter) — wymiar końcoworozkurczowy lewej komory; FS (fractional shortening) — frakcja skracania

U 2 pacjentów zakwalifikowanych do przywrócenia i utrzymania rytmu zatokowego stwierdzono masywny udar niedokrwienny CUN potwierdzony w badaniu metodą tomografii komputerowej (CT, *computed tomography*) i w ocenie neurologicznej. W obydwu przypadkach zaburzenia świadomości z towarzyszącymi deficytami neurologicznymi wystąpiły w 3. dobie po skutecznym zabiegu kardiowersji, mimo co najmniej 3-tygodniowego okresu przyjmowania doustnych antykoagulantów (acenokumarol) i prawidłowych wartości wskaźnika INR (średnio $2,34 \pm 0,67$). U 1 z chorych stwierdzono AF w trakcie przyjęcia do szpitala. W obydwu przypadkach wykluczono inne przyczyny zatorowości obwodowej poza kardiogenną. Ze względu na ciężki stan pacjentów nie wykonywano przezprzetykowego badania echokardiograficznego w celu potwierdzenia obecności skrzeplin w jamach lewego serca. U 3. spośród objętych obserwacją pacjentów, u których zdecydowano o przerwaniu AF, wykryto udar niedokrwienny po 6 miesiącach obserwacji. Jedna z pacjentek długotrwale otrzymywała amiodaron i kwas acetylosalicylowy w ramach przeciwdziałania powikłaniom zatorowo-zakrzepowym. W tym przypadku etiologię niedokrwienną stwierdzanych zaburzeń neurologicznych potwierdzono także w badaniu CT. Kontrolne 12-odprowadzeniowe zapisy EKG i 24-godzinny zapis EKG metodą Holtera potwierdziły utrzymywanie się rytmu zatokowego. Epizodów AF nie zaobserwowano.

Dyskusja

Migotanie przedsionków, według powszechnej opinii, wiąże się z podwyższonym ryzykiem zatorowości obwodowej. Pogląd ten wynika z założenia, że źródłem materiału zatorowego są skrzepliny, powstające wskutek zastoju krwi w niekurczących się uszkach. W dalszym ciągu nie ma wiarygodnych wyników prospektywnych obserwacji, oceniających wpływ trwałego przywrócenia czynności mechanicznej przedsionków na ryzyko wystąpienia zatorowości obwodowej, po kardiowersji przetwałego AF. Problem ten wydaje się aktualny w obliczu podkreślanej roli funkcji hemodynamicznej uszka, niezależnej od czynności mechanicznej przedsionka, a także wpływu pozasercowych przyczyn zatorowości tętniczej [8–10].

Po przywróceniu rytmu zatokowego, w obliczu ograniczonej skuteczności leków przeciwaritmicznych, często obserwuje się nawrót AF. Petersen i Godtfredsen wskazali na wysokie ryzyko powikłań zatorowo-zakrzepowych u chorych z napadową postacią arytmii — wystąpiło do 6,8% przypadków epizodów zatorowości obwodowej w pierwszym miesiącu i średnio 2% przypadków w pierwszym roku trwania arytmii [11]. Wysoki odsetek powikłań zatorowych w przebiegu napadowego AF, także w przypadku epizodów trwających krócej niż 48 godzin, potwierdzili także inni autorzy [12, 13]. Van Gelder i wsp. wykazali znacznie wyższą częstość niedokrwiennych udarów mózgu w grupie chorych, u których podjęto próbę przywrócenia i utrzymania rytmu zatokowego w porównaniu z farmakologiczną kontrolą rytmu komór w AF [14].

Ostatnio opublikowano wyniki kilku dużych prób klinicznych podobnych, pod względem założeń, do badania HOT CAFE.

Badanie *Strategies of Treatment in Atrial Fibrillation* (STAF) było prospektywną, randomizowaną oraz wieloośrodkową, pilotażową próbą kliniczną, przeprowadzoną w celu porównania dwóch strategii postępowania u chorych z AF (kontrola rytmu zatokowego w porównaniu z kontrolą częstości rytmu serca w AF). Analiza wyników uzyskanych w badaniu STAF nie wykazała istotnych różnic między dwoma wspomnianymi sposobami postępowania u chorych z AF w zakresie występowania złożonego punktu końcowego obejmującego: zgony, poważne zdarzenia mózgowo-naczyniowe, częstość zatorów obwodowych oraz stosowanie resuscytacji z powodu nagłego zatrzymania krążenia. Częstość zdarzeń naczyniowo-mózgowych (udary/TIA) wynosiła 3,1% na rok i 0,6% na rok odpowiednio w grupach: kontroli rytmu zato-

kowego i kontroli częstości rytmu serca. Podczas całego okresu obserwacji w grupach kontroli rytmu wystąpiło 5 zdarzeń naczyniowo-mózgowych oraz 1 epizod w grupie kontroli częstości rytmu serca [15]. W badaniu *The Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management Study* (AFFIRM), którym objęto populację prawie 4000 chorych z przetrwałym AF, wykazano, że strategia kontroli rytmu serca jest co najmniej równie skuteczna, jak strategia oparta na dążeniu do przywrócenia i utrzymania rytmu zatokowego za pomocą kardiowersji elektrycznej i sekwencyjnego stosowania leków przeciwarytmicznych [16]. Po 5 latach obserwacji obie badane grupy pacjentów nie różniły się istotnie pod względem częstości zgonów, chociaż stwierdzono w tym względzie trend na korzyść strategii kontroli rytmu serca ($p = 0,056!$). W badaniu AFFIRM potwierdzono także wcześniejsze doniesienia, że strategia przywrócenia rytmu zatokowego nie zmniejsza ryzyka wystąpienia powikłań zatorowo-zakrzepowych u chorych z przetrwałym AF. Udary niedokrwienne mózgu wystąpiły odpowiednio u 77 i 80 pacjentów w grupie kontroli częstości rytmu i przywrócenia rytmu zatokowego ($p = 0,79$). Częstość występowania udarów wynosiła 1% rocznie. Zdecydowana większość udarów niedokrwiennych mózgu wystąpiła u chorych, którzy przestali przyjmować warfarynę, lub u których nie osiągnięto terapeutycznej wartości wskaźnika INR. Podsumowując, należy podkreślić, że częstość udaru mózgu w badaniu AFFIRM była niska i porównywalna w obu grupach.

Do podobnych wniosków doszli autorzy innego dużego badania klinicznego *Rate Control vs Electrical Cardioversion for Persistent Atrial Fibrillation* (RACE), w którym dowiedziono, że postępowanie polegające na optymalnej kontroli rytmu serca u chorych z przetrwałym AF jest strategią równie skuteczną, jak próba przywrócenia i utrzymania rytmu zatokowego [17]. W obu grupach nie wykazano różnic zarówno w zakresie ogólnej liczby zgonów, jak i związanych z układem sercowo-naczyniowym. Badane grupy nie różniły się także pod względem częstości epizodów zakrzepowo-zatorowych, istotnych klinicznie krwawień oraz częstości wszczepienia układu stymulującego serce. U 35 chorych wystąpiły powikłania zakrzepowo-zatorowe (wszystkich spośród nich dotyczyły czynniki ryzyka udaru mózgu) z nieznacznie większą częstością w grupie kontroli rytmu serca. U 6 pacjentów z tej grupy wystąpił udar mózgu po zaprzestaniu leczenia przeciwzakrzepowego i, co ważne, u 5 z nich stwierdzono rytm zatokowy w chwili zdarzenia. U 23 chorych udar mózgu zaistniał w trakcie leczenia doustnym

antykoagulantem w zbyt małych dawkach ($INR < 2$). Autorzy badania RACE doszli do podobnych wniosków, co autorzy badania AFFIRM. Stwierdzili oni, że większość udarów wystąpiła u chorych, którzy zaprzestali przyjmowania leku przeciwkrzepliwego lub przyjmowali go w niedostatecznej dawce. Dotyczy to zarówno osób z AF, u których kontroluje się częstość rytmu serca, jak również tych, u których podejmuje się próby przywrócenia i utrzymania rytmu zatokowego [17].

Wyniki wszystkich dotychczas przeprowadzonych i cytowanych powyżej badań klinicznych wskazują, że nawet pacjenci, u których wykonano skuteczną kardiowersję i w dalszej obserwacji utrzymywał się rytm zatokowy, są narażeni na udar niedokrwienny CUN. Dotyczy to zarówno chorych, których poddano leczeniu przeciwzakrzepowemu w okresie 4 tygodni po skutecznej kardiowersji, jak i osób, które 4 tygodnie po kardiowersji zakończyły leczenie przeciwzakrzepowe i u których utrzymywał się rytm zatokowy.

Do niedawna uważano, że pacjenci, u których po skutecznej kardiowersji utrzymuje się rytm zatokowy, są w niewielkim stopniu narażeni na udar niedokrwienny mózgu. Jak wskazują wyniki zakończonych badań, u pacjentów z czynnikami ryzyka sercowo-mózgowo-naczyniowego może wystąpić udar mózgu — zwłaszcza u tych, którzy z powodu utrzymywania się rytmu zatokowego zaprzestali leczenia przeciwzakrzepowego. Wydaje się więc, że ta grupa pacjentów z przetrwałym AF, u których doszło do przywrócenia rytmu zatokowego (spontanicznie, kardiowersją farmakologiczną, elektryczną, inne formy terapii), również wymaga długotrwałego i skutecznego leczenia przeciwzakrzepowego ($INR 2-3$). Tylko taka strategia pozwoli na rzeczywiste zmniejszenie ryzyka udarów niedokrwiennych CUN.

Pracę wykonano w ramach grantu naukowego KBN nr 4PO5B06012

Piśmiennictwo

1. Van der Berg M.P., Crijns H.J.G.M., Gosselink A.T.M. i wsp.: Chronotropic response to exercise in patients with atrial fibrillation: relation to functional state. *Br. Heart J.* 1993, 70, 150–153.
2. Hart R.G., Coull B.M., Hart D. i wsp.: Early recurrence embolism associated with nonvalvular atrial fibrillation: a retrospective study. *Stroke* 1983, 14, 688–693.
3. Lin H.J., Kelly-Hayes M., Beiser A.S. i wsp.: Stroke severity in atrial fibrillation. The Framingham Study. *Stroke* 1996, 10, 1760–1764.
4. Kumagi K., Fukunami M., Ohmori M. i wsp.: Increased intracardiovascular clotting in patients with chronic atrial fibrillation. *JACC* 1990, 16, 377–380.
5. Wolff P.A., Abbott R.D., Kannel W.B.: Atrial fibrillation: contributor to stroke in elderly: The Framingham Study. *Arch. Intern. Med.* 1987, 147, 1561–1564.
6. Opolski G., Torbicki A., Kosior D. i wsp.: Przetrwale migotanie przedsionków. Porównanie dwu strategii leczenia: przewrócenie

- rytmu zatokowego *versus* kontrola rytmu serca. Wyniki polskiego badania HOT CAFE. *Kardiol. Pol.* 2003, 59, 8–15.
7. ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with atrial fibrillation. *Eur. Heart J.* 2001, 22, 1852–1923.
 8. Bogousslavsky J., Van Melle G., Regli F. i wsp.: Pathogenesis of anterior circulation stroke in patients with nonvalvular atrial fibrillation: the Lausanne Stroke Registry. *Neurology* 1990, 40, 1046–1050.
 9. Kanter M.C., Tegeler C.H., Pearce L.A. i wsp.: Carotid stenosis in patients with atrial fibrillation: prevalence, risk factors and relationship to stroke in the Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Study. *Arch. Intern. Med.* 1994, 154, 1372–1377.
 10. Rosenthal M.S., Halperin J.L.: Thromboembolism in nonvalvular atrial fibrillation: the answer may be in the ventricle. *Int. J. Cardiol.* 1992, 37, 277–282.
 11. Petersen P., Godtfredsen J.: Embolic complications in paroxysmal atrial fibrillation. *Stroke* 1986, 17, 622–626.
 12. Corbalan R., Arriagada D., Braun S. i wsp.: Risk factors for systemic embolism in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Am. Heart J.* 1992, 124, 149–153.
 13. Wegner M.J., Caulfield T.A., Danias P.G. i wsp.: Risk for clinical thromboembolism associated with conversion to sinus rhythm in patients with atrial cardioversion lasting less than 48 hours. *Ann. Intern. Med.* 1997, 126, 615–620.
 14. Van Gelder I.C., Crijns H.J.G.M., Hillege H.I. i wsp.: Electrical cardioversion strategy does not reduce risk of thromboembolism in atrial fibrillation. *Eur. Heart J.* 1995, 16 (supl.), 282.
 15. Carlsson J., Miketic S., Windeler J. i wsp.: Randomized trial of rate-control versus rhythm-control in persistent atrial fibrillation: the Strategies of Treatment of Atrial Fibrillation (STAF) study. *JACC* 2003, 41, 1690–1696.
 16. The AFFIRM Investigators. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N. Engl. J. Med.* 2002, 347, 1825–1833.
 17. Van Gelder I.C., Hagens V.E., Bosker H.A. i wsp.: A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation. *N. Engl. J. Med.* 2002, 347, 1834–1840.