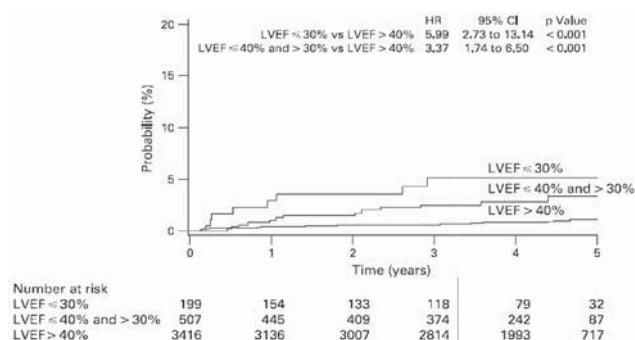


είναι πιο συνετό να επανεκτιμηθεί το ΚΕ μετά τους 6 μήνες από το έμφραγμα και την επαναγγείωση και τότε να ληφθούν οι αποφάσεις για την ανάγκη εμφύτευσης του απινιδωτή.

Βέβαια προς το παρόν οι οδηγίες θέτουν σαν όριο τις πρώτες 40 ημέρες μετά το έμφραγμα, σαν κατάλληλο χρόνο για τη διαστρωμάτωση του κινδύνου για πιθανή εμφύτευση του απινιδωτή, καθ' όσον η μελέτη DYNAMIT έδειξε πως ο απινιδωτής δεν οφελεί και μάλλον οδηγεί σε αύξηση της συνολικής θνητότητας τις πρώτες 4-6 εβδομάδες μετά το έμφραγμα. Παρόμοια μάλιστα αποτελέσματα είχε και η μελέτη IRIS που μόλις παρουσιάστηκε στο Συνέδριο του ACC στις ΗΠΑ. Ωστόσο, και στις δύο αυτές μελέτες δεν μελετήθηκε η επίδραση της πρωτογενούς αγγειοπλαστικής στο οξύ έμφραγμα, που εμφανίζεται πλέον ως η κυρίαρχουσα πρακτική στην άμεση αντιμετώπιση της πλειονότητας των εμφραγματιών. Επομένως παρ'όλο που το χαμηλό ΚΕ φαίνεται να προοιωνίζεται αυξημένο διαχρονικό κίνδυνο, η επίπτωση του αιφνιδίου θανάτου στην εποχή της πρωτογενούς αγγειοπλαστικής είναι σημαντικά μειωμένη και ο ρόλος του απινιδωτή αποδυναμωμένος στη μείωση της συνολικής θνητότητας στους εμφραγματίες που επιβιώνουν με χαμηλό ΚΕ.



Εικόνα. Πίνακας (Kaplan-Meier) 5ετούς επιβίωσης ελεύθερης αιφνιδίου θανάτου ασθενών που επιβίωσαν από οξύ έμφραγμα με ΚΕ >40%, ΚΕ ≤40% & >30%, και ΚΕ ≤30% (Heart 2009, 95:216).

Φαρμακευτική Θεραπεία της Κολπικής Μαρμαρυγής: ποιος θα είναι ο ρόλος της στην εποχή της κατάλυσης?

Morrow JP et al, PACE 2009; 32:108-118

Επιμέλεια - Μετάφραση: Πρόδρομος Τεμπερικίδης,
Σωκράτης Παστρωμάς, Α' Καρδιολογική Κλινική,
Γ.Ν.Α. «Ο Ευαγγελισμός»

Εισαγωγή

Η κολπική μαρμαρυγή (κΜ) είναι η πιο συχνή αρ-

ρυθμία για την οποία αναζητάται ιατρική βοήθεια. Έχει επίπτωση περίπου 1% στον ενήλικο πληθυσμό των ΗΠΑ και καθώς ο πληθυσμός γηράσκει, η συχνότητα της κολπικής μαρμαρυγής θα γίνεται ολοένα και πιο συχνή. Στους περισσότερους ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή η θεραπεία περιλαμβάνει τη χρήση αντιαρρυθμικών φαρμάκων (ΑΑΦ) για την ανάταξη της αρρυθμίας και τη διατήρηση του φλεβοκομβικού ρυθμού. Ωστόσο, η χρήση τους περιορίζεται από τη μέτρια αποτελεσματικότητα, από τα επεισόδια δυσανεξίας και φαρμακευτικής τοξικότητας, καθώς και από τη δυνητική προαρρυθμική τους δράση. Παράλληλα, οι τεχνικές κατάλυσης με υψίσυχο ρεύμα (ablation) κερδίζουν συνεχώς έδαφος. Και εδώ όμως, η αποτελεσματικότητα είναι μεν αποδεκτή αλλά όχι πλήρης, ενώ προκύπτουν σημαντικά θέματα ασφάλειας. Ωστόσο, εάν οι τεχνικές κατάλυσης βελτιωθούν, τίθεται το ερώτημα εάν πλέον υπάρχει θέση για ΑΑΦ και εάν ναι πότε και ποια απ' αυτά θα πρέπει να χρησιμοποιηθούν.

Το μέγεθος του προβλήματος

Η νοσηρότητα και η θνητότητα της κολπικής μαρμαρυγής είναι σημαντική. Τα επεισόδια δύσπνοιας, αισθήματος παλμών, τα αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια (ΑΕΕ) και η απορρύθμιση της καρδιακής ανεπάρκειας προκαλούμενα από την κΜ είναι αιτία για συχνές ιατρικές επισκέψεις και επιπλέον νοσηλείες. Η αποτελεσματικότητα των σημερινών φαρμάκων για τη διατήρηση του φλεβοκομβικού ρυθμού είναι ανεπαρκής. Οι περισσότεροι ασθενείς με κΜ, σε απουσία ενός παροδικού εκλυτικού παράγοντα όπως πχ το χειρουργείο, θα έχουν υποτροπή της κΜ παρά τη χορηγούμενη αντιαρρυθμική αγωγή. Ακόμα, αρκετές μελέτες (π.χ. CAST, SWORD) με διαφορετικά ΑΑΦ κατέδειξαν αυξημένη θνητότητα με τη χρήση τους σε έδαφος οργανικής καρδιακής νόσου.

Η ανάγκη χρήσης φαρμάκων για την ανάταξη και τη διατήρηση του φλεβοκομβικού ρυθμού έχει αμφισβητηθεί από πολλούς, καθώς τα αποτελέσματα πρόσφατων μελετών όπως οι AFFIRM, RACE, PIAF, STAF, DIAMOND-AF, κ.λ. δεν αναδεικνύουν όφελος στη θνητότητα στοχεύοντας στη διατήρηση του ρυθμού. Από την άλλη και παρά την έλλειψη σκληρών δεδομένων υπέρ της διατήρησης του ρυθμού, πολλοί κλινικοί υποστηρίζουν ότι μια κΜ έστω και με ελεγμένη συχνότητα δεν είναι ισοδύναμη με το φυσιολογικό φλεβοκομβικό ρυθμό. Είναι πιθανό ο φλεβοκομβικός ρυθμός να πλεονεκτεί, αλλά η τοξικότητα και η προαρρυθμική δράση των σημερινών ΑΑΦ αντισταθμίζουν το οποιοδήποτε όφελος. Για παράδειγμα μια ανάλυση της AFFIRM ανέδειξε ότι ο φλεβοκομβικός ρυθμός σχετίζεται με αυξημένη επιβίωση σε σχέση με την κΜ και τα ΑΑΦ αυξάνουν τη

θνητότητα όταν ο έλεγχος του ρυθμού περιλήφθηκε σε μια μελέτη λογιστικής παλινδρόμησης με το φλεβοκομβικό ρυθμό ως μεταβλητή. Με άλλα λόγια ο φλεβοκομβικός ρυθμός σχετίζεται με μια μείωση της θνητότητας η οποία είναι σε μέγεθος ανάλογη με την αύξηση της θνητότητας που παρατηρείται σε ασθενείς που λαμβάνουν ΑΑΦ (κυρίως αμωδαρόνη).

Ανεξαρτήτως της θνητότητας, ένα σημαντικό ποσοστό ασθενών με κΜ αναφέρουν επιδείνωση της ποιότητας ζωής τους ακόμα και όταν έχει επιτευχθεί έλεγχος της συχνότητας. Σ' αυτές τις περιπτώσεις, η ανάταξη σε φλεβοκομβικό ρυθμό είναι απαραίτητη για να μπορέσουν οι ασθενείς να ζήσουν μια πιο φυσιολογική ζωή. Σε συμφωνία με τα παραπάνω, δεδομένα από το αρχείο AFFECTS δείχνουν ότι η ανάταξη προς φλεβοκομβικό ρυθμό ήταν ο θεραπευτικός στόχος στο 65% των ασθενών με κΜ.

Παράλληλα με τη χρήση των ΑΑΦ και συχνά σε συνδυασμό μ' αυτά, οι τεχνικές για την κατάλυση της κΜ και την επίτευξη φλεβοκομβικού ρυθμού αναπτύσσονται ταχέως. Ωστόσο, ο αριθμός των εξοπλισμένων ιατρικών κέντρων καθώς και ο αριθμός των εξειδικευμένων ιατρών σε αυτές τις τεχνικές είναι μικρός σε σχέση με τον αριθμό των υποψήφιων ασθενών. Στις αναπτυσσόμενες χώρες η δυσαναλογία είναι ακόμα μεγαλύτερη. Για παράδειγμα στην Κίνα υπολογίζεται ότι ο αριθμός των περιπτώσεων κΜ είναι δεκαπλάσιος απ' ότι στις ΗΠΑ. Φαίνεται λοιπόν ότι υπάρχει ακόμα ανάγκη για αποτελεσματικότερα και ασφαλέστερα ΑΑΦ. Επιπρόσθετα, οι τεχνικές ablation δεν είναι πάντα επιτυχείς. Παράγοντες όπως το είδος και η διάρκεια της κΜ, το μέγεθος του αριστερού κόλπου, η λειτουργικότητα της αριστερής κοιλίας, η υπέρταση αλλά και τεχνικές δυσκολίες έχουν ως αποτέλεσμα την αποτυχία της κατάλυσης στο 30-50% των περιπτώσεων. Σ' αυτούς τους ασθενείς επιστρατεύονται και πάλι τα ΑΑΦ. Στην πραγματικότητα, η αναφερόμενη σε διάφορες σειρές αποτελεσματικότητα στο 50-70% των ασθενών αφορά περιπτώσεις στις οποίες μαζί με την κατάλυση έχει γίνει παράλληλη χρήση ΑΑΦ ή β-αναστολέων. Για παράδειγμα, σε μια μελέτη κατάλυσης κΜ vs. ΑΑΦ από τον Wazni και συν., το 43% των ασθενών που υποβλήθηκαν σε ablation λάμβαναν παράλληλα β-αναστολείς και σε μια μελέτη από τον Pappone και συν., τα ΑΑΦ δεν διεκόπησαν στο 14% των ασθενών, αν και ένας αριθμός αυτών μπόρεσε τελικά να τα διακόψει μετά από δεύτερη επέμβαση ablation. Έτσι, ακόμα και αν ο ασθενής υποβληθεί σε ablation, αυτό δεν σημαίνει απαραίτητα ότι δε θα ξαναχρειαστεί αγωγή με ΑΑΦ.

Τέλος, υπάρχει ενδιαφέρον για νέες φαρμακευτικές προσεγγίσεις στην αντιμετώπιση της κΜ, τόσο όσον αφορά φαρμακολογικούς παράγοντες που θα χρησιμοποιηθούν πριν και μετά την κατάλυση, αλλά και όσον

αφορά παράγοντες που θα στοχεύουν στη διαταραγμένη μικροαρχιτεκτονική, παθοφυσιολογία, και ηλεκτροφυσιολογία που παρατηρείται στους ασθενείς με κΜ. Το υπόλοιπο αυτού του άρθρου εστιάζει σε δυο τομείς: σε νέα ΑΑΦ και σε παράγοντες που στοχεύουν στο κολπικό υπόστρωμα, συχνά αναφερόμενοι ως «upstream therapy». Οι τελευταίοι περιλαμβάνουν τους αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου, τους αναστολείς αγγειοτασίνης, τους ανταγωνιστές PPAR, τις στατίνες κ.λπ.

Αναδιαμόρφωση (remodeling)

Λέγεται συχνά ότι η κολπική μαρμαρυγή γεννά κολπική μαρμαρυγή και έχει καταδειχθεί σε ζωικά μοντέλα ότι η ταχεία κολπική βηματοδότηση προάγει την κΜ. Η κΜ επιφέρει αλλαγές στις ηλεκτρικές και ανατομικές ιδιότητες των κόλπων, μια διεργασία που ονομάζεται αναδιαμόρφωση. Η ηλεκτρική αναδιαμόρφωση περιλαμβάνει τη βράχυνση της απόλυτης ανερέθισης περιόδου (ERP). Η ανατομική ή δομική αναδιαμόρφωση αναδεικνύεται από ιστολογικές μεταβολές όπως η αυξημένη φλεγμονή, η ίνωση και η απόπτωση μυοκυττάρων. Η αναδιαμόρφωση μπορεί να είναι ο παθοφυσιολογικός μηχανισμός με τον οποίο η κολπική μαρμαρυγή επιφέρει και προάγει τη διατήρηση της κολπικής μαρμαρυγής. Απ' αυτήν την υπόθεση προκύπτει η έννοια της «upstream therapy», η οποία στοχεύει στην εμπόδιση ή και την ανάστροφη αναδιαμόρφωση του υποστρώματος για την κΜ.

Σύστημα ρενίνης - αγγειοτενσίνης - αλδοστερόνης

Προκλινικά

Το σύστημα ρενίνης –αγγειοτενσίνης– αλδοστερόνης (RAAS) προάγει τη μυοκαρδιακή ίνωση στην υπέρταση και την κΜ, αυξάνοντας την έκφραση του κολλαγόνου μέσω πρωτεϊνικών κινάσων. Το RAAS φαίνεται να επηρεάζει τις διεργασίες που επισυμβαίνουν κατά τις πρώτες φάσεις της ηλεκτρικής αναδιαμόρφωσης. Σε μοντέλα σκύλων η χρήση καπτοπρίλης και καντεσαρτάνης κατάφερε να εμποδίσει τη μείωση της απόλυτης ανερέθισης περιόδου που παρατηρήθηκε μετά από τρεις ώρες ταχείας κολπικής βηματοδότησης, ενώ δεν είχε καμία επίδραση σε ταχυκαρδίες μεγαλύτερης διάρκειας. Από την πλευρά της γενετικής, όταν μελετήθηκαν ασθενείς με οργανική καρδιακή νόσο, οι πολυμορφισμοί στα γονίδια για το RAAS σχετίζονταν θετικά με την εμφάνιση κΜ. Υπάρχουν λοιπόν στοιχεία ότι το RAAS παίζει σημαντικό ρόλο στην παθοφυσιολογία της κΜ και πειραματικός αποκλεισμός του RAAS ήταν ενθαρρυντικός. Σε πειράματα σκύλων υπό ταχεία κολπική βηματοδότηση, η χρήση της εναλαπρίλης μείωσε σημαντικά την κολπική ίνω-

ση και την κΜ. Η χρήση υδραλαζίνης και νιτροδών δεν απέδειξε κάποιο όφελος, δείχνοντας ότι η δράση του αποκλεισμού του RAAS στην κΜ δεν οφειλόταν σε αιμοδυναμικούς λόγους.

Κλινικές Μελέτες

Η διακοπή των αναστολέων του μετατρεπτικού ενζύμου (α-MEA) και των ανταγωνιστών της αγγειοτασίνης II (angiotensin receptor blockers-ARB) μετά από καρδιοχειρουργική επέμβαση οδηγεί σε αυξημένη συχνότητα μετεγχειρητικής κΜ, ενώ η χρήση τους μειώνει τη υποτροπή της κΜ μετά από επιτυχή ανάταξη. Σε μια μελέτη, 145 ασθενείς προς προγραμματισμένη ηλεκτρική ανάταξη κΜ διάρκειας τουλάχιστον 3 μηνών τυχαιοποιήθηκαν σε αγωγή με αμιωδαρόνη ή σε αμιωδαρόνη και εναλαπρίλη (έναρξη 4 εβδομάδες πριν). Μετά από μέση παρακολούθηση 270 ημερών, η ομάδα που λάμβανε εναλαπρίλη είχε στατιστικά σημαντικότερη πιθανότητα να παραμείνει σε φλεβοκομβικό ρυθμό (74% vs. 57%). Παρομοίως, σε άλλη μελέτη, 154 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε αμιωδαρόνη ή σε αμιωδαρόνη και ιρμπεσαρτάνη προ της καρδιομετατροπής και μετά από μέση παρακολούθηση 254 ημερών στην ομάδα της ιρμπεσαρτάνης το 79,5% των ασθενών είχε παραμείνει ελεύθερο κΜ, σε αντίθεση με το 56% στην ομάδα που λάμβανε μόνο αμιωδαρόνη.

Οι α-MEA και ARB μείωσαν επίσης την επίπτωση της κΜ σε ασθενείς με αρτηριακή υπέρταση ή καρδιακή ανεπάρκεια. Χωρίς αμφιβολία η μείωση αυτή οφείλεται τουλάχιστον εν μέρει στη θεραπεία της υποκείμενης υπέρτασης και καρδιακής ανεπάρκειας, αλλά και άλλες παθοφυσιολογικές επιδράσεις πρέπει να είναι συνυπεύθυνες (π.χ. στην ίνωση) καθώς παρόμοιο όφελος δεν παρατηρήθηκε όταν χορηγήθηκε άλλη αντιπυρετασική αγωγή. Μια πρόσφατη μεταανάλυση από τους Anand και συν. που περιελάμβανε αποτελέσματα μικρών προοπτικών μελετών αλλά και αναδρομικά στοιχεία από μεγάλες μελέτες για την υπέρταση και την καρδιακή ανεπάρκεια, έδειξε ότι οι α-MEA και ARBs έχουν μια συνολική μείωση του κινδύνου υπότροπης της κΜ κατά 18% συνολικά και κατά 39% σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια. Οι ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια φαίνεται να ωφελούνται περισσότερο καθώς ο κίνδυνος πρωτοεμφανιζόμενης κΜ μειώθηκε στατιστικά σημαντικά κατά 43%. Μια προηγούμενη μεταανάλυση από άλλους συγγραφείς κατέδειξε παρόμοια αποτελέσματα. Αρκετές απ' αυτές τις μελέτες χρησιμοποίησαν άλλα αντιυπερτασικά φάρμακα στην ομάδα έλεγχου, καταδεικνύοντας τελικά ότι η «προστατευτική» δράση των α-MEA και των ARBs δεν οφείλεται απλά και μόνο στον έλεγχο της υπέρτασης. Για παράδειγμα στη μελέτη LIFE, η οποία περιλαμβανόταν

νόταν σε αυτές τις μεταanalύσεις, η χρήση της λοσαρτάνης ήταν σημαντικός προγνωστικός δείκτης μη εμφάνισης κΜ μ' ένα σχετικό κίνδυνο 0,83 συγκρινόμενη με την ατενολόλη σε πολυπαραγοντική ανάλυση που περιελάμβανε τη συστολική και διαστολική αρτηριακή πίεση. Μεγάλες προοπτικές τυχαιοποιημένες μελέτες είναι υπό εξέλιξη, όπως η ANTIPAF και GISSI-AF.

Κλινικές Επιπτώσεις

Οι α-MEA και ARBs μειώνουν τη συχνότητα εμφάνισης της κΜ, με μηχανισμούς άλλους εκτός από την «απόλυτη» μείωση της αρτηριακής πίεσης, εμποδίζοντας ίσως την αναδιαμόρφωση των κόλπων. Το όφελος είναι μεγαλύτερο για ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια.

Άλλοι αντιϊνωτικοί παράγοντες

Η ίνωση είναι προεξάρχον χαρακτηριστικό της μηχανικής αναδιαμόρφωσης των κόλπων σε χρόνια κΜ, ιδιαίτερα όταν αυτή συνδυάζεται με καρδιακή ανεπάρκεια. Η πιρφενιδόνη αναστέλλει την εναπόθεση κολλαγόνου στον καρδιακό ιστό. Σε μοντέλα σκύλων με καρδιακή ανεπάρκεια, οι οποίοι είχαν υποβληθεί σε ταχεία κολπική βηματοδότηση, η χορήγηση πιρφενιδόνης μείωσε σε στατιστικά σημαντικό βαθμό την κολπική αναδιαμόρφωση και την «επιρρέπεια» προς κΜ.

Σε διαβητικούς με κΜ υπάρχουν ενδείξεις ότι τα αυξημένα επίπεδα τελικών προϊόντων γλυκοζυλίωσης (AGE) παίζουν σημαντικό ρόλο στην ίνωση των κόλπων. Σε μοντέλα ποντικών με διαβήτη, ένας αναστολέας των AGE προϊόντων, ο OPB9195, μείωσε το ποσοστό της κολπικής ίνωσης.

Φλεγμονή και κολπική μαρμαρυγή

Η φλεγμονή μπορεί να οδηγήσει σε κΜ, όπως έχει καταδειχθεί σε περιπτώσεις κΜ μετά από καρδιοχειρουργική επέμβαση ή κατά τη διάρκεια περικαρδίτιδας. Σε μια διπλή τυφλή τυχαιοποιημένη μελέτη, τα στεροειδή έδειξαν ότι μειώνουν σημαντικά την εμφάνιση της κΜ μετά από καρδιοχειρουργική επέμβαση. Η φλεγμονή παίζει κεντρικό ρόλο στην παθογένεια της κΜ: σε μια ανάλυση της Cardiovascular Health Study, τα υψηλά επίπεδα CRP σχετίζονταν με την εμφάνιση νέας κΜ. Υψηλά επίπεδα CRP έχουν βρεθεί σε ασθενείς με ιδιοπαθή (lone) κΜ, ενώ η παραμονή υψηλών επιπέδων σχετίζεται με υπότροπη της κΜ ακόμη και μετά από επιτυχή ανάταξη. Υπάρχουν ενδείξεις ότι οι κολπικές αρρυθμίες προκαλούν φλεγμονή. Οι Haissaguerre και συν. κατέδειξαν ότι τα επίπεδα της CRP μειώνονται μετά από επιτυχή καρδιοανάταξη, αλλά όχι στους ασθενείς με υπότροπη της αρρυθμίας μετεπεμβα-

τικά. Πρόσφατα καταδείχθηκε σε μια ομάδα ασθενών με κολπικό πτερυγισμό ότι τα επίπεδα της CRP και της ιντερλευκίνης-6 (IL-6) ήταν αυξημένα αρχικά και μειώθηκαν στη συνέχεια μετά από επιτυχή κατάλυση.

Στατίνες

Προκλινικά

Οι στατίνες μπορεί να έχουν αντιαρρυθμικές ιδιότητες καθώς ελαττώνουν τα επίπεδα της CRP και αυτή η αντιφλεγμονώδης τους δράση θεωρείται πλέον πως συμβάλλει στην κλινική τους δραστικότητα. Σε ζωικά μοντέλα στείρας – μη μικροβιακής περικαρδίτιδας, η ατορβαστατίνη μείωσε τα επίπεδα της CRP, την ίνωση και τη διάρκεια της κΜ. Οι στατίνες αναστέλλουν επίσης την ηλεκτρική αναδιαμόρφωση: σε μοντέλα σκύλων, η σιμβαστατίνη ανέστειλε τη μείωση της απόλυτης ανερέθιστης περιόδου που προκλήθηκε από την ταχεία κολπική βηματοδότηση και μείωσε τη διάρκεια της κΜ συγκρινόμενη μ' αλλά ζωικά μοντέλα στα οποία χορηγούνταν μόνο αντιοξειδωτικές βιταμίνες.

Κλινικές Μελέτες

Οι στατίνες φαίνεται να μειώνουν τη συχνότητα εμφάνισης κΜ σε αρκετές ομάδες ασθενών. Στη μελέτη ARMYDA-3, σε καρδιοχειρουργικούς ασθενείς χωρίς ιστορικό κΜ, η χορήγηση στατινών ελάττωσε κατά 61% την εμφάνιση νέας κΜ στις 30 ημέρες. Σε μια μικρή τυχαιοποιημένη μελέτη ασθενών με παροξυσμική κΜ, η θεραπεία με στατίνες μείωσε τα επίπεδα της CRP, καθώς και τη συχνότητα των παροξυσμών.

Κλινικές Εφαρμογές

Η φλεγμονή παίζει κεντρικό ρόλο στην παθογένεια της κΜ, ενώ μπορεί επίσης να ισχύει και το αντίθετο. Οι στατίνες μείωσαν τα επεισόδια της κΜ και αυτή η ιδιότητα τους φαίνεται να οφείλεται στην αντιφλεγμονώδη δράση τους.

Ιχθυέλαια (Fish oils)

Προκλινικά

Τα πιθανά ευεργετικά αποτελέσματα της κατανάλωσης ιχθύων φαίνεται να οφείλονται στα ιχθυέλαια και ειδικότερα στα ω-3 πολυακόρεστα λιπαρά οξέα (PUFA), τα οποία έχουν γίνει τελευταία αντικείμενο ευρείας έρευνας. Τα PUFA εμφανίζουν πλειάδα ηλεκτροφυσιολογικών δράσεων, όπως η αναστολή διαύλων ιόντων Na^+ , K^+ , Ca^{+2} , η μεταβολή του τόνου του συμπα-

θητικού και παρασυμπαθητικού, οι αλλαγές στη δομή και λειτουργία των μεμβρανών και του ουδού ερεθισμού του μυοκαρδίου. Σε πειράματα με ταχεία κολπική βηματοδότηση σε σκύλους, τα χορηγούμενα PUFA μπόρεσαν να εμποδίσουν τη ελάττωση στην απόλυτη ανερέθιστη περίοδο, ενώ δεν υπήρχε καμία επίδραση στο δυναμικό ενέργειας ή στο ΗΚΓ σε περιπτώσεις φυσιολογικού φλεβοκομβικού ρυθμού. Από τα συμπεράσματα των προκλινικών και κλινικών μελετών, φαίνεται πιθανό ότι τα PUFA δρουν ευεργετικά σε μαρμαρυγικές αρρυθμίες, ενώ η επίδραση τους σε αρρυθμίες μακροεπανεισόδου, περιλαμβανομένης της κοιλιακής ταχυκαρδίας και της κοιλιακής εκτοπίας, δεν είναι σαφής.

Κλινικές Μελέτες

Υπάρχει μια αντιστρόφως ανάλογη επιδημιολογική συσχέτιση μεταξύ της κατανάλωσης ψαριών και της επίπτωσης της κΜ, με μια κατά 31% μείωση της συχνότητας σε ηλικιωμένους Αμερικανούς που καταναλώνουν ψάρι περισσότερες από πέντε φορές εβδομαδιαίως. Ωστόσο, αυτή η προστατευτική επίδραση δεν επαληθεύθηκε από άλλη ομάδα Ολλανδών ερευνητών. Μια μελέτη τυχαιοποίησε 160 ασθενείς σε 2 g PUFA ημερησίως ή placebo πριν από επέμβαση «bypass» (CABG). Ασθενείς με ιστορικό υπερκοιλιακών αρρυθμιών αποκλείστηκαν από τη μελέτη. Υπήρξε μια μείωση κατά 54% στην εμφάνιση μετεγχειρητικής κΜ στους ασθενείς που λάμβαναν τη δραστική ουσία. Μια άλλη cross-over μελέτη περιέλαβε 46 ασθενείς με βηματοδότη και κΜ και μέτρησε το «φορτίο» κολπικής μαρμαρυγής προ, κατά τη διάρκεια 4 μηνών θεραπείας με PUFA, και μετά τη διακοπή τους (washout). Οι ασθενείς παρουσίαζαν μια στατιστικά σημαντική μείωση κατά 59% στο φορτίο της κΜ κατά τη διάρκεια αγωγής με PUFA. Το φορτίο της κΜ αυξήθηκε σημαντικά όταν τα PUFA διακόπηκαν. Τα PUFA επίσης βρέθηκε να αναστέλλουν την υπότροπη της κΜ μετά από επιτυχή ανάταξη: σε αντίστοιχη μελέτη οι ασθενείς σε PUFA είχαν στους 3 μήνες υποτροπή της κΜ στο 13,3% σε αντίθεση με το 40% των ασθενών που δεν τα λάμβαναν ($p < 0,001$). Μια μεγάλη προοπτική μελέτη με χορήγηση PUFA σε ασθενείς με παροξυσμική ή εμμένουσα κΜ είναι υπό εξέλιξη.

Κλινικές Εφαρμογές

Τα PUFA επιφέρουν αλλαγές στη δράση των ιοντικών διαύλων και τα επιδημιολογικά δεδομένα για την προφυλακτική τους επίδραση στην κΜ είναι ακόμα ασαφή. Μικρές μελέτες με PUFA έχουν αναφέρει μέχρι τώρα θετικά αποτελέσματα και μεγαλύτερες μελέτες είναι ήδη υπό εξέλιξη. Ωστόσο τα ω-6 δεν έχουν δείξει ευεργετικά αποτελέσματα στις αρρυθμίες ή

στην ισχαιμική καρδιακή νόσο, με μερικές μελέτες να αναφέρουν ακόμα και επιδείνωση. Κατά συνέπεια σε ασθενείς που καταναλώνουν ιχθυέλαια, τα σκευάσματα πρέπει να επιλέγονται προσεκτικά.

Υποδοχείς σεροτονίνης

Η σεροτονίνη ή 5-HT, έχει καρδιαγγειακές δράσεις, τόσο άμεσες, όσο και έμμεσες μέσω του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ). Σε ανθρώπους, ο υπότυπος 5-HT₄ έχει θετική ινóτροπη και χρονóτροπη δράση στους κόλπους και η έγχυση αυτού ή αγωνιστών του μπορεί να προκαλέσει κολπικές αρρυθμίες. Αν και η αναστολή των 5-HT₄ υποδοχέων ήταν ευεργετική σε ζωικά μοντέλα, μελέτες σε ανθρώπους με τον αναστολέα της 5-HT₄ πιβοσερόδη (ribosered) σταμάτησαν το 2004, πιθανότατα λόγω αναποτελεσματικότητας της δραστικής ουσίας.

Χασματικές συνδέσεις (Gap Junctions)

Οι χασματικές συνδέσεις σχηματίζονται από ειδικές πρωτεΐνες, τις κοννεξίνες, οι οποίες λειτουργούν ως αγωγοί χαμηλών αντιστάσεων επιτρέποντας την προαγωγή του ηλεκτρικού ερεθίσματος μεταξύ των μυοκυττάρων. Μεταλλάξεις σε γονίδια για τις ανθρωπίες κοννεξίνες έχουν βρεθεί ότι είναι υπεύθυνες για τις περιπτώσεις ιδιοπαθούς κΜ. Αν και ο ρόλος των χασματικών συνδέσεων στην κΜ δεν έχει ακόμα διευκρινιστεί πλήρως, έχουν γίνει στόχος φαρμακευτικών παρεμβάσεων σε ζωικά μοντέλα.

Παράγοντες που δρουν στους διαύλους ιόντων των μυοκυττάρων

Ξέχωρα από τους έως σήμερα διαθέσιμους αντιαρρυθμικούς παράγοντες, ένας αριθμός νέων παραγόντων είναι υπό διερεύνηση. Όπως καταδεικνύεται στα παρακάτω αντιπροσωπευτικά παραδείγματα, είναι πολύ πιθανό οι νέοι αυτοί παράγοντες να αντικαταστήσουν στο μέλλον πολλά από τα φάρμακα που είναι σήμερα διαθέσιμα. Παρά την ολοένα αυξανόμενη εφαρμογή της κατάλυσης, οι φαρμακευτικοί παράγοντες θα συνεχίσουν να έχουν θέση στη θεραπεία της κΜ για πολλούς λόγους:

- i. ως αρχική θεραπεία προ της κατάλυσης ή μετά από επιθυμία του ίδιου του ασθενούς έναντι μιας πιο επεμβατικής θεραπείας
- ii. για τη θεραπεία των υποτροπών σε ασθενείς που η κατάλυση έχει αποτύχει
- iii. ως η μοναδική θεραπεία σε κέντρα χωρίς εξειδίκευση στις τεχνικές κατάλυσης ή εκεί που οι ανάγκες υπερβαίνουν τις υπάρχουσες δυνατότητες

Παράγοντες με ειδική δράση στο κολπικό μυοκάρδιο

Καθώς στο κολπικό μυοκάρδιο βρίσκεται διαφορετικός αριθμός ιοντικών διαύλων σε σχέση με το κοιλιακό, ΑΑΦ με ειδική δράση σε ιοντικούς διαύλους που υπάρχουν αποκλειστικά ή κυρίως στους κόλπους, θα μπορούσαν να αποτελέσουν αποτελεσματική θεραπεία στην κΜ, χωρίς τον κίνδυνο κοιλιακής προαρρυθμίας. Κατά τη διεργασία της ηλεκτρικής αναδιαμόρφωσης στην κΜ, ο αριθμός και κατά συνέπεια η σχετική συμβολή των διάφορων ιοντικών διαύλων στη γένεση του δυναμικού ενέργειας αλλάζει. Στην κΜ παρατηρείται βράχυνση του δυναμικού ενεργείας, διεργασία στην οποία το υπερταχύ ρεύμα καλίου (I_{Kur}), το παροδικό εξωμόλο ρεύμα καλίου (I_{to}) και το ευαίσθητο στην ακετυλοχολίνη ρεύμα καλίου (I_{KAch}) παίζουν μεγαλύτερο ρόλο, ενώ αντιθέτως το όψιμο ρεύμα ανόρθωσης καλίου και το ρεύμα ασβεστίου έχουν ελάχιστη επίδραση. Τα I_{Kur} και I_{KAch} φαίνεται να είναι σημαντικά για το δυναμικό ενέργειας του κολπικού μυοκαρδίου, αλλά όχι για το μυοκάρδιο των κοιλιών.

Τα σημερινά ΑΑΦ που δρουν στη φάση 3 του δυναμικού ενέργειας, στοχεύουν στα κανάλια I_{Kr} και I_{Ks} , και έτσι είναι λιγότερο δραστικά στην κΜ, αφού η φάση αυτή είναι βραχεία στο κολπικό μυοκάρδιο (λόγω της αναδιαμόρφωσης). Επίσης δρουν στα ίδια κανάλια που βρίσκονται σε αφθονία στο κοιλιακό μυοκάρδιο, που παρατείνουν το QT διάστημα προκαλώντας πολύμορφη κοιλιακή ταχυκαρδία τύπου torsades de pointes (TdP). Θεωρητικά, φάρμακα που δρουν εκλεκτικά σε συγκεκριμένα κανάλια του κολπικού μυοκαρδίου που είναι πιο ενεργά μετά τη διεργασία της ηλεκτρικής αναδιαμόρφωσης, θα μπορούσαν να παρέχουν αποτελεσματικό έλεγχο ρυθμού με ελάχιστο προαρρυθμικό κίνδυνο. Η κολπική εκλεκτικότητα είναι βέβαια σχετική έννοια, καθώς φάρμακα που θεωρούμε πως δρουν εκλεκτικά στο κολπικό μυοκάρδιο, είναι δυνατό σε υψηλές συγκεντρώσεις να επηρεάσουν και το κοιλιακό μυοκάρδιο. Υπάρχουν επίσης δεδομένα που δείχνουν εκλεκτική δράση των φαρμάκων σε κάθε κόλπο χωριστά, με αποτέλεσμα διαφορετικό βαθμό αποτελεσματικότητας σε περιπτώσεις κολπικής μαρμαρυγής ή πτερυγισμού.

Το AZD 7009 είναι ένας νέος παράγοντας με κολπική ειδικότητα. Αποκλείει το I_{Na} και I_{Kr} , αλλά περισσότερο το ρεύμα I_{Kur} και έχει ελάχιστη επίδραση στο δυναμικό ενέργειας των κοιλιών χωρίς να παρατείνει το διάστημα QT. Σε πειράματα σε ζώα, το AZD 7009 ήταν αποτελεσματικό στην ανάταξη της κΜ και του κολπικού πτερυγισμού. Σε ανθρώπους, αρχικές μελέτες έδειξαν ότι το 70% των ασθενών με κΜ που έλαβαν αυξημένες δόσεις AZD 7009 ανετάχθησαν σε

φλεβοκομβικό ρυθμό εντός δυο ωρών, χωρίς να προκληθεί TdP. Ωστόσο, η μικρή παράταση του QT διαστήματος, πιθανώς μεσολαβούμενης από το I_{Kr} , υποδηλώνει ότι ο κίνδυνος πρόκλησης TdP είναι υπαρκτός.

Το vernakalant (πρώην RSD1235) αναστέλλει το ρεύμα I_{Na} όπως και τα ρεύματα I_{Kur} και I_{to} . Είναι ο πιο καλά μελετημένος παράγοντας με ειδικότητα για το κολπικό μυοκάρδιο, καθώς ήδη υπάρχουν μελέτες φάσης 3 σε ανθρώπους. Η ACT-1 είναι μια διπλή τυφλή τυχαιοποιημένη μελέτη, στην οποία συμμετείχαν 336 ασθενείς με κM διάρκειας από 3 ώρες μέχρι και 45 ημέρες. Από την ομάδα των ασθενών που έλαβαν το vernakalant, το 38% ανατάχθηκε σε αντίθεση με το 3% της ομάδας έλεγχου, χωρίς να προκληθεί TdP και με ελάχιστες παρενέργειες. Ειδικότερα σε κM πρόσφατης έναρξης (μέχρι και 7 ημέρες), το 52% των ασθενών ανατάχθηκε σε φλεβοκομβικό ρυθμό, σε αντίθεση με το 4% της ομάδας έλεγχου. Η ACT-3 ήταν η επόμενη μελέτη κατά την οποία από 276 ασθενείς το 41% είχε επιτυχή ανάταξη σε σχέση με το 4% της ομάδας placebo. Ειδικότερα για κM πρόσφατης έναρξης (διάρκειας μέχρι 7 ημερών), το 52% είχε επιτυχή ανάταξη σ' αντίθεση με το 4% της ομάδας placebo. Σε γενικές γραμμές το φάρμακο ήταν καλά ανεκτό, χωρίς να παρατηρηθεί TdP με κυριότερες παρενέργειες την εμφάνιση παροδικών διαταραχών γεύσης και πταρμού. Τέσσερις σοβαρές αλλά αναστρέψιμες ανεπιθύμητες ενέργειες παρατηρήθηκαν σε 3 ασθενείς: υπόταση (2 περιπτώσεις), πλήρης κ -Κ αποκλεισμός, και καρδιογενές shock. Σε αντίθεση με την αποτελεσματικότητα του σε περιπτώσεις κM , το vernakalant απέτυχε να ανατάξει ασθενείς σε κολπικό πτερυγισμό και στις δυο παραπάνω μελέτες.

Μια άλλη μελέτη (ACT-2) σε ασθενείς με μετεγχειρητική κM παρουσιάστηκε στα συνέδριο της AHA το 2007. Τα αποτελέσματα ήταν σε γενικές γραμμές παρόμοια με των ACT-1 και ACT-3. Το vernakalant έχει λάβει θετική εισήγηση από την καρδιονεφρική επιτροπή του FDA και βρίσκεται ήδη υπό έλεγχο για τελική έγκριση.

Η ρανολαζίνη, ένας αντισχαιμικός παράγοντας, αναστέλλει τους ιοντικούς διαύλους Na^+ και το ταχύ ρεύμα K^+ . Λόγω διαφορών στα χαρακτηριστικά των ιοντικών καναλιών του μυοκαρδίου των κόλπων και των κοιλιών, η ρανολαζίνη θεωρείται παράγοντας ειδικός για το κολπικό μυοκάρδιο και έχει βρεθεί ότι μειώνει τη συχνότητα της κM σε παρασκευάσματα κολπικού μυοκαρδίου σκύλων. Μια μελέτη της ρανολαζίνης σε οξέα στεφανιαία σύνδρομα έδειξε ότι η ρανολαζίνη μειώνει στατιστικώς τόσο τις κολπικές, όσο και τις κοιλιακές ταχυκαρδίες. Αν και παρατείνει ήπια το QT διάστημα, δεν έχει παρατηρηθεί TdP.

Όταν η ρανολαζίνη συγχορηγείται με άλλα φάρμακα που επίσης παρατείνουν το QT διάστημα, φαίνεται να δρα προστατευτικά.

Άλλοι παράγοντες κλάσης III

Η αζιμιλίδη είναι ένα ΑΑΦ κλάσης III που αναστέλλει τα ρεύματα I_{Kr} και I_{Ks} του όψιμου επανορθωτικού ρεύματος καλίου. Μιας και τα ρεύματα αυτά είναι λιγότερο σημαντικά μετά την ηλεκτρική αναδιαμόρφωση που επέρχεται με την κM , θεωρητικά δεν αναμένεται να είναι δραστικότερη από τη δοφετιλίδη ή τη σοταλόλη. Σε μια placebo τυχαιοποιημένη μελέτη (SVA3) σε 384 ασθενείς με ιστορικό κM ή κολπικού πτερυγισμού η αζιμιλίδη παρέτεινε το ελεύθερο αρρυθμιών διάστημα σε σχέση με το placebo. Η SVA 4 μια σχετικά μικρή μελέτη δεν επαλήθευσε τα παραπάνω δεδομένα και δυο επόμενες (ACOMET-I και ASTAR) είχαν απογοητευτικά αποτελέσματα. Συγκεκριμένα στην ACOMET-I, 446 ασθενείς με κM διάρκειας 2 ημερών μέχρι 6 μηνών (οι περισσότεροι με οργανική καρδιοπάθεια) τυχαιοποιήθηκαν μετά από επιτυχή ηλεκτρική ανάταξη σε αζιμιλίδη ή placebo, χωρίς όμως να παρατηρηθεί διαφορά στο τελικό σημείο, που ήταν το χρονικό διάστημα μέχρι την υποτροπή της κM . Στην ASTAR, οι ασθενείς όντας ήδη σε φλεβοκομβικό ρυθμό τυχαιοποιήθηκαν σε αζιμιλίδη ή placebo. Η αζιμιλίδη έδειξε μια μη στατιστικά σημαντική διαφορά στην τάση προς διατήρηση του φλεβοκομβικού ρυθμού. Και στις δυο μελέτες παρατηρήθηκε TdP. Η χρήση της αζιμιλίδης στην κM εγκαταλείφθηκε κάτω από τα δεδομένα των παραπάνω μελετών, αλλά εξακολουθεί να μελετάται για τον έλεγχο κοιλιακών αρρυθμιών σε ασθενείς με απινιδωτή μετά από επιτυχείς μελέτες σ' αυτόν τον τομέα.

Δρονεδαρόνη

Η δρονεδαρόνη είναι παράγωγο της αμιωδαρόνης με παρόμοιους μηχανισμούς δράσης, αλλά με λιγότερες αλληλεπιδράσεις. Αναστέλλει τους διαύλους Ca^{+2} και Na^+ , έχοντας παράλληλα αντιαδρενεργική δράση. Η δρονεδαρόνη δεν περιέχει ιώδιο και δεν εμφανίζει πνευμονική και θυρεοειδική τοξικότητα στις μέχρι τώρα μελέτες. Σε μυοκαρδιακά κύτταρα χοίρων, αναστέλλει ρεύματα Na^+ , L – τύπου ρεύματα Ca^{+2} και αρκετά ρεύματα K^+ (I_{Kr} , I_{Ks} , I_{K1}). Η δράση της στην αναστολή των ρευμάτων Na^+ έχει διαπιστωθεί και στα ανθρώπινα κολπικά μυοκαρδιακά κύτταρα. Σε πειράματα σε κουνέλια, στα οποία συγκρίθηκε η χρόνια από το στόμα χορήγηση δρονεδαρόνης και αμιωδαρόνης, διαπιστώθηκε ότι και τα δυο φάρμακα έχουν παρόμοιες δράσεις στην αύξηση της απόλυτης ανερέθιστης πε-

ριόδου και του δυναμικού ενεργείας στον κολπικό ιστό.

Κλινική Φαρμακολογία

Η βιοδιαθεσιμότητα της δρονεδαρόνης είναι περίπου 15%. Όπως και με την αμιωδαρόνη, τα επίπεδα της στο αίμα είναι υψηλότερα όταν λαμβάνεται με το γεύμα. Μεταβολίζεται από το κυττόχρωμα CYP-3A4 και εκκρίνεται στη χολή. Ο χρόνος ημιζωής είναι 27-31 ώρες, οπότε και η παρέλευση της δράσης της είναι πολύ πιο γρήγορη σε σχέση με το μεγάλο χρόνο ημιζωής της αμιωδαρόνης. Ωστόσο, φαίνεται ότι το δοσολογικό της σχήμα απαιτεί χορήγηση δις ημερησίως και η φαρμακοκινητική της δεν επηρεάζεται από το φύλο και την ηλικία.

Κλινικές Μελέτες

Στη μελέτη DAFNE, μια μελέτη φάσης 2, μελετήθηκε η αποτελεσματικότητα της δρονεδαρόνης στη διατήρηση του φλεβοκομβικού ρυθμού μετά από ηλεκτρική ανάταξη με τελικό σημείο τη χρονική διάρκεια παραμονής σε φλεβοκομβικό ρυθμό. Οι περισσότεροι ασθενείς είχαν κΜ διάρκειας 2-4 μηνών. Το μέσο κλάσμα εξώθησης των ασθενών ήταν >50%, με μέση διάμετρο αριστερού κόλπου 45 mm. Μετά από φαρμακευτική ή ηλεκτρική ανάταξη, 199 ασθενείς παρακολούθηθηκαν για 6 μήνες. Οι ασθενείς που λάμβαναν 800 mg δρονεδαρόνης είχαν μέσο όρο 60 ημέρες μέχρι την υποτροπή της αρρυθμίας, σ' αντίθεση με τις 5 ημέρες των ασθενών σε placebo. Υψηλότερες δόσεις δρονεδαρόνης δεν ήταν περισσότερο αποτελεσματικές. Στα 800 mg δεν παρατηρήθηκε παρατάση του QT και δεν παρατηρήθηκε οφθαλμική, πνευμονική ή θυρεοειδική τοξικότητα. Η διακοπή του φαρμάκου κυρίως λόγω γαστρεντερικών συμπτωμάτων, ήταν πολύ συχνή σε υψηλές δόσεις, ώστε τα 800 mg σε δυο διαιρεμένες δόσεις να είναι το δοσολογικό σχήμα στις μελέτες της φάσης 3.

Οι μελέτες EURIDIS και ADONIS είναι μελέτες της φάσης 3 με ασθενείς σε παροξυσμική κΜ ή εμμένουσα κΜ, που υποβλήθηκαν σε ανάταξη. Έχουν παρόμοιο σχεδιασμό, με ασθενείς από την Ευρώπη στην EURIDIS και από την Αμερική και Αυστραλία στην ADONIS. Και στις δύο μελέτες οι ασθενείς (συνολικά 1237) ήταν σε φλεβοκομβικό ρυθμό τη στιγμή της τυχαιοποίησης, με τη βραδυκαρδία, τις διαταραχές αγωγής και τη σοβαρή καρδιακή ανεπάρκεια να αποτελούν κριτήρια αποκλεισμού. Η μέση ηλικία ήταν 63 έτη, το κλάσμα εξώθησης ήταν >59%, το 17% είχαν ήπια καρδιακή ανεπάρκεια (NYHA I και II), οι περισσότεροι είχαν ιστορικό υπέρτασης, 21% είχαν στεφα-

νιαία νόσο και το 56% βρισκόταν σε αγωγή με β-blockers. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε δρονεδαρόνη ή placebo και παρακολούθηθηκαν για ένα χρόνο με τελικό σημείο την υποτροπή της κΜ ή του κολπικού περυσισμού σε ΗΚΓ ή σε τηλεμετρία. Ο μέσος χρόνος μέχρι την υποτροπή της κΜ ήταν στην EURIDIS 158 ημέρες σε σύγκριση με τις 59 για την ομάδα placebo και στην ADONIS 96 προς 41 ημέρες αντίστοιχα. Και στις δύο μελέτες, όταν επήλθε η κΜ, η συχνότητα ήταν σημαντικά χαμηλότερη αν και κατά μέσο όρο περίπου 105 παλμοί το λεπτό. Αυτή η ευεργετική δράση στη συχνότητα καταδείχθηκε και στη μελέτη ERATO της οποίας ήταν και το πρωτεύον τελικό σημείο. Στις μελέτες EURIDIS και ADONIS ο σχετικός κίνδυνος του συνδυασμένου τελικού σημείου για νοσηλεία ή θάνατο ήταν σημαντικά βελτιωμένος με τη δρονεδαρόνη (RR=0,73, P=0,01), και επιπλέον υπήρχε τάση για μειωμένη θνητότητα. Η συχνότητα των ανεπιθύμητων παρενεργειών δεν ήταν μεγαλύτερη από του placebo, ενώ δεν παρατηρήθηκε τοξικότητα ή προαρρυθμία με τη χρήση της δρονεδαρόνης. Στην πραγματικότητα η συχνότητα των δυσμενών καρδιακών συμβαμάτων ήταν ελαφρώς μικρότερη. Η ANDROMEDA είναι μια άλλη μελέτη της δρονεδαρόνης σε ασθενείς χωρίς κΜ, αλλά με μέτρια προς σοβαρή καρδιακή ανεπάρκεια (KE<35%, πρόσφατη απορρύθμιση προς NYHA III, IV). Σχεδιάστηκε με κύριο στόχο να αποδείξει την ασφάλεια της δρονεδαρόνης μέσω της απουσίας ανεπιθύμητων ενεργειών σε μια ομάδα ασθενών με υψηλή θνητότητα και υψηλή συχνότητα εμφάνισης κοιλιακών αρρυθμιών και TdP. Έλαβαν μέρος 627 ασθενείς, οι περισσότεροι τη στιγμή της εισόδου τους σε κλάση NYHA II – III και με μέση ηλικία 69 έτη, με τελικό σημείο το θάνατο ή τη νοσηλεία λόγω καρδιακής ανεπάρκειας. Ωστόσο, τα προκαταρκτικά αποτελέσματα έδειξαν μια τάση προς υψηλότερη θνητότητα – νοσηλεία (RR: 1,38, CI: 0,918 – 2,088, P: 0,118), ενώ δεν παρατηρήθηκε TdP. Σε αναδρομική ανάλυση διατυπώθηκε μια πιθανή εξήγηση για τα παραπάνω αποτελέσματα: όπως και η αμιωδαρόνη, η δρονεδαρόνη μειώνει τη νεφρική έκκριση κρεατινίνης, χωρίς όμως να επιδεινώνει πραγματικά τη νεφρική λειτουργία. Κατά μέσο όρο η κρεατινίνη αυξήθηκε κατά 10% - 15% και αυτό οδήγησε σε διακοπή των α-MEA και ARBs στην ομάδα της δρονεδαρόνης, θεωρώντας ότι αυτά ήταν υπεύθυνα για τη νεφρική επιδείνωση. Αξίζει να αναφερθεί ότι στην υποομάδα των ασθενών με δρονεδαρόνη που οι α-MEA και ARBs δεν χορηγούνταν ή δεν χρειάστηκε να διακοπούν, δεν παρατηρήθηκε διαφορά στη θνητότητα ή στη συχνότητα νοσηλείας σε σχέση με το placebo.

Μια πρόσφατα ολοκληρωμένη διπλά τυφλή τυχαιοποιημένη μελέτη (ATHENA) 4628 ασθενών με παρο-

ξυσμική ή επιμένουσα κΜ που έλαβαν placebo ή δρο-νεδαρόνη, σχεδιάστηκε για να μελετήσει την αποτελεσματικότητα της τελευταίας σε ομάδες ασθενών υψηλού κίνδυνου. Τα αποτελέσματα παρουσιάστηκαν στο συνέδριο της Heart Rhythm Society το Μάιο του 2008 με το εξής προφίλ ασθενών: ηλικία κατά μέσο όρο 72 έτη (19% <65, 42% >75), 53% άντρες, 6% ιδιοπαθής κΜ, 60% οργανική καρδιοπάθεια (86% αρτηριακή υπέρταση, 30% στεφανιαία νόσος, 16% βαλβιδοπάθειες, 6% μη ισχαιμικής αιτιολογίας), κλάσμα εξώθησης <45% στο 12%, <35% στο 4%, 29% με ιστορικό καρδιακής ανεπάρκειας (οι περισσότεροι με NYHA II). Ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια NYHA IV αποκλείστηκαν από τη μελέτη. Στην ATHENA παρατηρήθηκε μια στατιστικώς σημαντική μείωση στο τελικό σημείο της θνητότητας σχετιζόμενης με νοσηλεία για καρδιακά αιτία κατά 24% ($p<0,001$), με μια τάση προς μειωμένη ολική θνητότητα (μείωση κατά 16%, $p<0,001$). Η πρώτη νοσηλεία λόγω καρδιακού συμβάματος ήταν επίσης μειωμένη κατά 25% ($p = 0.001$) όπως και η θνητότητα καρδιακής αιτιολογίας κατά 29% ($p=0,034$). Σημαντικά μειωμένος ήταν και ο θάνατος από προαρρυθμικό αίτιο. Η μείωση της νοσηλείας οφειλόταν κυρίως στη μείωση των υποτροπών της κΜ ($p<0,001$) και των οξέων στεφανιαίων συνδρόμων ($p=0,030$). Η συχνότητα διακοπής ήταν παρόμοια για τις δυο ομάδες με κύριο αίτιο τη γαστρεντερική δυσανεξία (12,7%) στην πρώτη και την υποτροπή της κΜ στη δεύτερη (8,2%). Σε αντίθεση με την ANDROMEDA δεν παρατηρήθηκε διακοπή των α-MEA και ARBs. Για πρώτη φορά ένα αντιαρρυθμικό φάρμακο, αποτελεσματικό για την κΜ, μείωσε παράλληλα την καρδιακή θνητότητα, τις νοσηλείες και τον αρρυθμικό θάνατο, και η δρονεδαρόνη έχει ήδη υποβληθεί για έγκριση από τον FDA πριν από το τέλος του 2008 (Σ.Σ: βλ. πλήρη δημοσίευση της μελέτης ATHENA: NEJM 2009 Feb 12; 360(7): 668-78).

Δεν υπάρχουν μελέτες άμεσης σύγκρισης της δρονεδαρόνης με άλλα ΑΑΦ, αν και η DIONYSOS που τη

συγκρίνει με την αμιωδαρόνη είναι ήδη υπό εξέλιξη. Άλλα παράγωγα της αμιωδαρόνης υπό έρευνα, όπως η σελιβαρόνη και του ΑΤΙ-2041 είναι σε πολύ αρχικό στάδιο και δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία.

Κλινικές εφαρμογές

Ειδικοί παράγοντες που δρουν στο κολπικό μυοκάρδιο, όπως το vernakalant, και τα παράγωγα της αμιωδαρόνης με λιγότερη τοξικότητα, φαίνονται ασφαλή και αποτελεσματικά σε πολλές περιπτώσεις ασθενών με κΜ. Τα παραπάνω ενθαρρυντικά αποτελέσματα, όχι μόνο βελτίωσης της ποιότητας ζωής, αλλά και ελαχιστοποίησης του προαρρυθμικού κινδύνου με παράλληλη μείωση του θανάτου και των επιπλέον νοσηλείων, φαίνεται ότι θα αλλάξουν την ισορροπία μεταξύ φαρμακοθεραπείας ή κατάλυσης στο άμεσο μέλλον.

Συμπεράσματα

Ο πίνακας 2 συνοψίζει τις πιο πρόσφατες τυχαioποιημένες μελέτες νέων παραγόντων για τη θεραπεία της κΜ. Με δεδομένο την αυξημένη επίπτωση της κΜ, τη μέτρια δραστηριότητα των σημερινών ΑΑΦ και τους περιορισμούς στη χρήση της θεραπείας με κατάλυση υπάρχει επιτακτική ανάγκη για νέα, αποτελεσματικότερα και ασφαλέστερα φάρμακα. Θεραπείες «upstream», λιγότερο παραδοσιακοί παράγοντες, όπως τα ιχθυέλαια, φαίνεται να παίζουν ολοένα και μεγαλύτερο ρόλο στην πρόληψη και θεραπεία της κΜ. Το προφίλ του ασθενούς που πρόκειται να ωφεληθεί απ' αυτούς τους παράγοντες καθώς και ο ρόλος τους σε συνδυαστικές θεραπείες (κατάλυση και φάρμακα) δεν έχει ακόμα διευκρινιστεί πλήρως. Επιπλέον, τα νέα ΑΑΦ που τροποποιούν ιοντικούς διαύλους καθώς και τα παράγωγα της αμιωδαρόνης δίνουν πολλά υποσχόμενα αποτελέσματα και αναμένεται να αντικαταστήσουν πολλά από τα σημερινά ΑΑΦ, αλλάζοντας τη στρατηγική μας στην αντιμετώπιση της κΜ στο μέλλον.

Πίνακας 1. Μελέτες ελέγχου ρυθμού vs. συχνότητας σε κΜ

Μελέτη	N	ΦΡ στο τέλος	Τελικό σημείο	Αποτελέσματα	Άλλα τελικά σημεία
RACE	522	10% vs. 39%	ΜΚΣ	17,2% vs. 22,6% (NS)	18/19 συμβάματα σε κΜ
STAF	200	9% vs. 38%	ΜΚΣ	6,1% vs. 5,5% (NS)	
PIAF	252	10% vs. 56%	Βελτίωση συμπτωμάτων	61% vs. 55% (NS)	
DIAMOND-AF	506	42% vs. 79%	Θνητότητα	45% vs. 45% (NS)	
AFFIRM	4060	34,6% vs. 62,6%	Θνητότητα	21,3% vs. 23,8% (NS)	
ATHENA	4628	Δεν αναφέρεται	ΜΚΣ	HR 0,76 ($p<0,001$)	Πρώτη νοσηλεία: HR 0,75 ($p<0,001$)

N = αριθμός ασθενών, ΦΡ = φλεβοκομβικός ρυθμός, ΜΚΣ = μειζον καρδιακό σύμβαμα, HR = σχετικός κίνδυνος, NS = μη στατιστικά σημαντικό.

Πίνακας 2. Πρόσφατες τυχαιοποιημένες μελέτες με νέους παράγοντες για τη θεραπεία της κΜ

Παράγων	Μελέτη	Ασθενείς	N	Συμπέρασμα	Έτος
Στατίνη	ARMYDA-3	μετά-KPX	200	OR 0,39 για κΜ (SS)	2006
Ιχθυέλαια	Calo και συν.	μετά-CABG	160	OR 0,46 για κΜ (SS)	2005
Vernakalant	ACT-1	Πρόσφατη κΜ	336	52% ανάταξη (SS)	2008
Vernakalant	ACT-2	Πρόσφατη κΜ μετεγχειρητική	190	47% ανάταξη (SS)	2007
Δρονεδαρόνη	ANDROMEDA	κΜ και ΚΑ	627	Τάση για αυξημένη νοσηλεία ή θάνατο (NS)	2003
Δρονεδαρόνη	ATHENA	ΚΑ υψηλού κινδύνου	4628	Μείωση θανάτου ή νοσηλείας (SS)	2008

KA = καρδιακή ανεπάρκεια, N = αριθμός ασθενών, OR = σχετικός κίνδυνος, SS = στατιστικά σημαντικό, NS = μη στατιστικά σημαντικό, KPX = καρδιοχειρουργική επέμβαση, CABG = επέμβαση by pass.

Αρρυθμιολογικά Νέα από το ACC 2009

Επιμέλεια: Δημήτρης Σακελλαρίου, Α' Καρδιολογική Κλινική ΓΝΑ «Ο Ευαγγελισμός»

Στο πρόσφατο συνέδριο του American College of Cardiology (ACC) που διενεργήθηκε από 28/3 ως 31/3/2009 ανακοινώθηκαν μεταξύ άλλων και τα αποτελέσματα των παρακάτω σημαντικών μελετών που σχετίζονται με την Ηλεκτροφυσιολογία και την Αρρυθμιολογία.

Συγκεκριμένα στη μελέτη **PROTECT AF** στην οποία συμμετείχαν 707 ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή μελετήθηκε η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα μιας συσκευής σύγκλεισης του ωτίου του αριστερού κόλπου (WATCHMAN) η οποία τοποθετείται διαδερμικά. Στους 463 ασθενείς τοποθετήθηκε η συσκευή αυτή και κατόπιν διακόπηκαν τα αντιπηκτικά ενώ στους υπόλοιπους 244 συνεχίστηκε η κλασική φαρμακευτική αγωγή με αντιπηκτικά. Κατά τη διάρκεια του follow up η συχνότητα της εμφάνισης εγκεφαλικού (ισχαιμικού ή αιμορραγικού) και θανάτου από καρδιαγγειακά αίτια ήταν 3.4 ανά 100 ασθενείς-έτος στην ομάδα των ασθενών που έλαβε τη συσκευή έναντι 5.0 ανά 100 ασθενείς-έτος στην ομάδα των ασθενών που λάμβαναν αντιπηκτικά. Παρατηρήθηκε δηλαδή μια μείωση του κινδύνου κατά 32%. Όσον αφορά την ασφάλεια της συσκευής μετά την επιτυχή τοποθέτηση της συσκευής, η εμφάνιση επιπλοκών ήταν σημαντικά μικρότερη στους ασθενείς που έλαβαν τη συσκευή (1,7 έναντι 4,2 ανά 100 ασθενείς-έτος, Σχετικός Κίνδυνος: 0,40). Έτσι, η συσκευή αυτή σύγκλεισης του ωτίου του αριστερού κόλπου φαίνεται να αποτελεί μια ασφαλή και αποτελεσματική επιλογή στους ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή που δεν μπορούν ή δεν επιθυμούν να λάβουν αντιπηκτική αγωγή.

Στη μελέτη **ACTIVE A** μελετήθηκε η αποτελεσματικότητα της προσθήκης κλοπιδογρέλης στην ήδη χορηγούμενη ασπιρίνη σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή που δεν μπορούσαν να λάβουν κουμαρινικά αντιπηκτικά. Στη μελέτη συμμετείχαν 7554 ασθενείς οι οποίοι τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν είτε ασπιρίνη και 75 mg κλοπιδογρέλη (Ομάδα Α) είτε ασπιρίνη και placebo (Ομάδα Β). Το καταληκτικό σημείο της μελέτης ήταν η εμφάνιση εγκεφαλικού, εμφράγματος, συστηματικής εμβολής ή θάνατος από καρδιαγγειακά αίτια. Κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης (3,6 έτη), 832 ασθενείς της Ομάδας Α (6,8% ανά έτος) και 924 ασθενείς της Ομάδας Β (7,6% ανά έτος, $p=0,01$) παρουσίασαν το καταληκτικό σημείο. Η διαφορά αυτή οφείλεται κυρίως στη μείωση των εγκεφαλικών στην ομάδα Α (2,4% ανά έτος έναντι 3,3% ανά έτος στην Ομάδα Β, Σχετικός Κίνδυνος: 0,72, $p<0,001$), αφού στην εμφάνιση εμφραγμάτων δεν υπήρξε διαφορά. Σημαντική διαφορά παρουσιάστηκε όμως στην εμφάνιση μειζόνων αιμορραγιών (2,0% ανά έτος στην Ομάδα Α έναντι 1,1% ανά έτος στην Ομάδα Β, Σχετικός κίνδυνος: 1,57, $p<0,001$). Ο συνδυασμός επομένως ασπιρίνης και κλοπιδογρέλης σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή που δεν μπορούν να λάβουν κουμαρινικά αντιπηκτικά μειώνει τον κίνδυνο εμφάνισης εγκεφαλικού με κόστος όμως την αύξηση της εμφάνισης μεγάλων αιμορραγιών.

Επίσης ανακοινώθηκαν τα αποτελέσματα της παρακολούθησης για 24 μήνες των ασθενών που μετείχαν στα Ευρωπαϊκά Κέντρα της μελέτης **REVERSE** (τα αποτελέσματα της 12μηνιας παρακολούθησης είχαν ανακοινωθεί στο περσινό ACC ενώ της 18μηνιας παρακολούθησης στο συνέδριο της ESC τον 9/08). Στους 262 ασθενείς των Ευρωπαϊκών Κέντρων που μετείχαν στη μελέτη, στο τέλος της 24μηνιας παρακολούθησης διατηρήθηκαν τα ευνοϊκά αποτελέσματα της αμφικολιακής βηματοδότησης που είχαν σημειωθεί στην 18μηνια παρακολούθηση (μείωση του τελοσυστολικού