

Μή Αντιαρρυθμικά Φάρμακα στην πρόληψη της Κολπικής Μαρμαρυγής

Παναγιώτης Κοραντζόπουλος
Κωνσταντίνος Κύρλας
Ιωάννης Α. Γουδέβενος

Καρδιολογική Κλινική,
 Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Ιωαννίνων,
 45110 Ιωάννινα

Αλληλογραφία:
Παναγιώτης Κοραντζόπουλος,
 Λέκτορας Καρδιολογίας, Καρδιολογική
 Κλινική, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου
 Ιωαννίνων, 45110 Ιωάννινα
 E-mail: p.korantzopoulos@yahoo.gr

Λέξεις κλειδιά:
 κολπική μαρμαρυγή, φαρμακευτική
 αγωγή, κολπική αναδιαμόρφωση,
 μη-αντιαρρυθμικοί παράγοντες

Περίληψη: Η κολπική μαρμαρυγή (ΚΜ) αποτελεί την πιο συχνή αρρυθμία στην κλινική πράξη. Εκτός από τους πυροδότες, η ανάπτυξη και διαίωσιση της ΚΜ εξαρτάται από την ηλεκτρική και δομική αναδιαμόρφωση των κόλπων. Τελευταία, υπάρχει ιδιαίτερο ερευνητικό ενδιαφέρον για τη χρήση φαρμακευτικών παραγόντων, που έχουν πλειοτρόπες ιδιότητες στοχεύοντας στο κολπικό υπόστρωμα, χωρίς να έχουν προαρρυθμικές δράσεις. Τέτοιοι παράγοντες είναι οι αναστολείς του άξονα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης, οι στατίνες, τα ω-3 λιπαρά οξέα, οι γλιταζόνες, τα κορτικοστεροειδή και τα αντιοξειδωτικά. Προς το παρόν, ο ρόλος των παραπάνω παραγόντων στην πρόληψη της ΚΜ είναι σχετικά περιορισμένος με βάση τις τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες. Παρόλα αυτά, η σημασία της κολπικής αναδιαμόρφωσης στην ΚΜ είναι αδιαμφισβήτητη και επομένως η ανάπτυξη θεραπευτικών προσεγγίσεων, που θα στοχεύουν στο υπόστρωμα, φαίνεται να είναι ελπιδοφόρα.

Εισαγωγή

Η κολπική μαρμαρυγή (ΚΜ) αποτελεί μια ταχέως εξελισσόμενη επιδημία με διαφορετικά υποκείμενα υποστρώματα και σοβαρές επιπτώσεις στην υγεία.¹ Είναι γεγονός ότι, εκτός από τους πυροδότες, η ανάπτυξη και διαίωσιση της ΚΜ εξαρτάται από την ηλεκτρική και δομική αναδιαμόρφωση των κόλπων.^{2,3} Η κολπική αναδιαμόρφωση είναι πολυπαραγοντική διαδικασία, που περιλαμβάνει ηλεκτροφυσιολογικές μεταβολές, μεταβολικές διαταραχές, δομικές ανωμαλίες και ίνωση.^{2,3} Η ενεργοποίηση νευροορμονικών μηχανισμών, καθώς και η φλεγμονή και το οξειδωτικό stress φαίνεται να παίζουν σημαντικό παθογενετικό ρόλο.²⁷ Υπάρχει λοιπόν ιδιαίτερο ενδιαφέρον για την ανάπτυξη φαρμακολογικών θεραπειών, που στοχεύουν το κολπικό υπόστρωμα, χωρίς να έχουν προαρρυθμικές δράσεις.^{8,9} Πράγματι, αρκετοί παράγοντες, που δεν μπλοκάρουν κανάλια ιόντων και έχουν πλειοτρόπες δράσεις, ερευνώνται τελευταία στην ΚΜ.⁸⁻¹¹

Αναστολείς μετατρεπτικού ενζύμου αγγειοτενσίνης και αναστολείς αγγειοτενσίνης

Οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου αγγειοτενσίνης (ACE-I) και οι αναστολείς αγγειοτενσίνης (ARBs) θεωρητικά αναστέλλουν τις αρρυθμογενείς δράσεις της αγγειοτενσίνης II, που περιλαμβάνουν την ίνωση και την υπερτροφία, τη διαταραχή του μεταβολισμού του ασβεστίου, τη μεταβολή της λειτουργίας ιοντικών καναλιών, τη φλεγμονή και το οξειδωτικό stress.^{10,11} Επίσης, τα φάρμακα αυτά έχουν σημαντικές αιμοδυναμικές επιδράσεις ελαττώνοντας την αρτηριακή πίεση και μειώνοντας την κοιλιακή και κολπική τοιχωματική τάση. Από τα μέχρι τώρα κλινικά δεδομένα φαίνεται πως αυτοί οι παράγοντες είναι πιο αποτελεσματικοί στην πρωτογενή πρόληψη εμφάνισης ΚΜ κυρίως σε ασθενείς με δομική καρδιοπάθεια, όπως συστολική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας, καθώς και υπερτροφία της αριστερής κοιλίας. Έτσι στις Ευρωπαϊκές κατευθυντήριες οδηγίες συστήνεται η χορήγηση ACE-I/ARBs για πρωτογενή πρόληψη ΚΜ σε ασθενείς με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια (κλάση I) και επίσης σε ασθενείς με υπέρταση και υπερτροφία αριστερής κοιλίας (κλάση IIa).¹² Όσον αφορά τη δευτερογενή πρόληψη ΚΜ, (πρόληψη υποτροπών), τα αποτελέσματα είναι διφορούμενα και δε δείχνουν σαφές κλινικό όφελος. Οι νέες Ευρωπαϊκές κατευθυντήριες οδηγίες συστήνουν προ-θεραπεία με ACE-I/ARBs σε ασθενείς με υποτροπιάζουσα ΚΜ που υποβάλλονται σε ηλεκτρική καρδιοανάταξη και λαμβάνουν αντιαρρυθμική θεραπεία (κλάση IIb), καθώς και σε ασθενείς με υποτροπιάζουσα παροξυσμική ΚΜ, ή ασθενείς με εμμένουσα ΚΜ, που δεν έχουν σημαντική δομική καρδιοπάθεια, αν αυτοί οι παράγοντες ενδείκνυνται για άλλους λόγους (π.χ. υπέρταση).

Ανταγωνιστές αλδοστερόνης

Η αλδοστερόνη φαίνεται να έχει σημαντικό ρόλο στην κολπική αναδιαμόρφωση.⁶ Επίσης τα επιπεδά της έχουν σχετιστεί με το φορτίο της ΚΜ,^{12,13} ενώ υπερέκφραση του υποδοχέα των αλατοκορτικοειδών έχει περιγραφεί στην ανθρώπινη ΚΜ.¹⁴ Τα κλινικά δεδομένα, που αφορούν τους αναστολείς αλδοστερόνης, είναι λιγοστά αν, και κάποια πρόδρομα αποτελέσματα είναι ενθαρρυντικά, κυρίως όσον αφορά τη δευτερογενή πρόληψη.¹²

Στατίνες

Οι στατίνες είναι υπολιπιδαιμικά φάρμακα με πλειοτρόπες δράσεις, όπως αντιφλεγμονώδη και αντιοξειδωτική, ενώ πειραματικά δεδομένα δείχνουν και πιθανή αντιαρρυθμική δράση.¹⁵ Τα μέχρι τώρα κλινικά δεδομένα,

όσον αφορά τις στατίνες στην ΚΜ, είναι ασαφή και διφορούμενα με εξαίρεση ίσως ασθενείς, που υποβάλλονται σε καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις (μετεγχειρητική ΚΜ).^{12,16} Σχετικά με τη δευτερογενή πρόληψη, δεδομένα από τυχαίοποιημένες κλινικές μελέτες είναι αρνητικά.¹¹ Έτσι, οι Ευρωπαϊκές κατευθυντήριες οδηγίες αναφέρουν πιθανό όφελος πρωτογενούς πρόληψης σε ασθενείς με υποκείμενη συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια (κλάση IIb) και ίσως λίγο μεγαλύτερο για πρόληψη ΚΜ μετά από καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις (κλάση IIa).¹²

Ω-3 λιπαρά οξέα

Τα ω-3 λιπαρά οξέα και τα ιχθυέλαια φαίνεται να έχουν άμεσες ηλεκτροφυσιολογικές επιδράσεις, αντιφλεγμονώδη/αντιοξειδωτική δράση, καθώς και ευνοϊκές επιδράσεις στο αυτόνομο νευρικό σύστημα.^{10,11} Τα κλινικά δεδομένα είναι και εδώ διφορούμενα με αρκετές πρόσφατες μελέτες να δείχνουν αρνητικά αποτελέσματα.^{10,11} Πρόσφατη μετα-ανάλυση 10 τυχαίοποιημένων κλινικών μελετών, που αφορούσαν τόσο πρωτοεμφανιζόμενη ΚΜ μετά από καρδιοχειρουργική επέμβαση, όσο και υποτροπιάζουσα ΚΜ (δευτερογενή πρόληψη), έδειξε απουσία κλινικού οφέλους των ω-3 λιπαρών οξέων.¹⁷

Θειαζολιδινεδιόνες (γλιταζόνες)

Οι γλιταζόνες είναι αντιδιαβητικά φάρμακα με πλειοτρόπες δράσεις, που πιθανόν να δρουν ευνοϊκά στην κολπική αναδιαμόρφωση.¹⁸ Λιγοστά κλινικά δεδομένα δείχνουν πιθανή μείωση του φορτίου της ΚΜ και μειωμένη επίπτωση ΚΜ σε διαβητικούς ασθενείς, που χρησιμοποιούν αυτούς τους παράγοντες.^{19,20}

Κορτικοστεροειδή

Τα δεδομένα που αφορούν τη χρήση κορτικοειδών είναι περιορισμένα. Όσον αφορά την πρωτογενή πρόληψη η χρήση τους για την πρόληψη εμφάνισης ΚΜ δεν τεκμηριώνεται, με εξαίρεση ίσως τη μετεγχειρητική ΚΜ.¹⁰ Σε σχέση με τη δευτερογενή πρόληψη τα δεδομένα είναι λιγοστά, αλλά δείχνουν μείωση των υποτροπών με ταυτόχρονη μείωση δεικτών φλεγμονής.^{11,21}

Αντιοξειδωτικοί παράγοντες

Πρόσφατα πειραματικά και κλινικά δεδομένα δείχνουν ότι η χορήγηση αντιοξειδωτικών παραγόντων, όπως η βιταμίνη C, πιθανόν να έχει ρόλο στη μείωση κινδύνου εμφάνισης ΚΜ.^{22,23} Τα περισσότερα στοι-

χεία βέβαια αφορούν μετεγχειρητική ΚΜ,^{22,23} ενώ στη μη-μετεγχειρητική ΚΜ είναι λιγοστά.²⁴ Τέλος, αξιόλογη δράση σε μετεγχειρητική ΚΜ έχει δείξει και η Ν-ακετυλοκυστεΐνη.²⁵

Συμπέρασμα

Προς το παρόν, ο ρόλος των παραγόντων, που έχουν πλειοτρόπες δράσεις στην πρόληψη της ΚΜ, είναι σχετικά περιορισμένος με βάση τις τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες. Παρόλα αυτά η σημασία της κολπικής αναδιαμόρφωσης στην ανάπτυξη και εξέλιξη της ΚΜ είναι αδιамφισβήτητη και επομένως η ανάπτυξη θεραπευτικών προσεγγίσεων, που θα στοχεύουν στο υπόστρωμα κρίνεται ελπιδοφόρα. Οι μελέτες δευτερογενούς πρόληψης περιλαμβάνουν κυρίως ασθενείς με σοβαρή έκταση κολπικής αναδιαμόρφωσης, η οποία είναι πιθανότατα μη-αναστρέψιμη και εξηγεί τα αρνητικά αποτελέσματα. Η χορήγηση των προαναφερθέντων μη αντιαρρυθμικών παραγόντων ίσως να είναι πιο ωφέλιμη σε πρωιμότερα στάδια ατόμων με βραχύ ιστορικό ΚΜ ή ακόμα και πριν την εκδήλωση ΚΜ.²⁶

Summary

Non-antiarrhythmic medications in the prevention of atrial fibrillation

P. Korantzopoulos, K. Kirlas, I. Goudevenos.

Atrial fibrillation (AF) represents the most common arrhythmia encountered in clinical practice. Apart from triggers, AF development and perpetuation depends on atrial electrical and structural remodeling. Currently, there is a particular research interest for the use of pharmacological agents that have pleiotropic properties targeting at atrial substrate without having proarrhythmic effects. These agents include blockers of the renin-angiotensin-aldosterone axis, statins, n-3 fatty acids, glitazones, corticosteroids, and antioxidants. At present, the role of these agents in AF prevention is relatively limited based on randomized clinical trials. However, the importance of atrial remodeling in AF is undoubtable and therefore the development of therapeutic interventions that target the substrate seems to be hopeful.

Key words: atrial fibrillation, medical therapy, atrial remodeling, non-antiarrhythmic agents.

Βιβλιογραφία

1. Kannel WB, Benjamin EJ. Current perceptions of the epidemiology of atrial fibrillation. *Cardiol Clin* 2009;27:13-24.
2. Nattel S, Burstein B, Dobrev D. Atrial remodeling and atrial fibrillation: mechanisms and implications. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2008;1:62-73.
3. Wakili R, Voigt N, Kääh S, Dobrev D, Nattel S. Recent advances in the molecular pathophysiology of atrial fibrillation. *J Clin Invest* 2011;121:2955-68.
4. Liu T, Li G, Li L, Korantzopoulos P. Association between C-reactive protein and recurrence of atrial fibrillation after successful electrical cardioversion: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:1642-8.
5. Korantzopoulos P, Kalantzi K, Siogas K, Goudevenos JA. Long-term prognostic value of baseline C-reactive protein in predicting recurrence of atrial fibrillation after electrical cardioversion. *Pacing Clin Electrophysiol* 2008;31:1272-6.
6. Korantzopoulos P, Kolettis TM, Galaris D, Goudevenos JA. The role of oxidative stress in the pathogenesis and perpetuation of atrial fibrillation. *Int J Cardiol* 2007;115:135-43.
7. Korantzopoulos P, Goudevenos JA. Aldosterone signaling in atrial fibrillation another piece in the puzzle of atrial remodeling. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:771-3.
8. Moro C, Hernández-Madrid A, Matía R. Non-antiarrhythmic drugs to prevent atrial fibrillation. *Am J Cardiovasc Drugs* 2010;10:165-73.
9. Burashnikov A, Antzelevitch C. Novel pharmacological targets for the rhythm control management of atrial fibrillation. *Pharmacol Ther* 2011 Aug 17. [Epub ahead of print].
10. Savelieva I, Kakouros N, Kourliouros A, Camm AJ. Upstream therapies for management of atrial fibrillation: review of clinical evidence and implications for European Society of Cardiology guidelines. Part I: primary prevention. *Europace* 2011;13:308-28.
11. Savelieva I, Kakouros N, Kourliouros A, Camm AJ. Upstream therapies for management of atrial fibrillation: review of clinical evidence and implications for European Society of Cardiology guidelines. Part II: secondary prevention. *Europace* 2011;13:610-25.
12. European Heart Rhythm Association; European Association for Cardio-Thoracic Surgery, Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U, Savelieva I, Ernst S, Van Gelder IC, Al-Attar N, Hindricks G, Prendergast B, Heidbuchel H, Alfieri O, Angelini A, Atar D, Colonna P, De Caterina R, De Sutter J, Goette A, Gorenek B, Heldal M, Hohloser SH, Kolh P, Le Heuzey JY, Ponikowski P, Rutten FH. 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;31:2369-429.
13. Soeby-Land C, Dixen U, Therkelsen SK, Kjaer A. Increased plasma aldosterone during atrial fibrillation declines following cardioversion. *Cardiology*

- 2011;118:239-44.
14. Tsai CT, Chiang FT, Tseng CD, Hwang JJ, Kuo KT, Wu CK, Yu CC, Wang YC, Lai LP, Lin JL. Increased expression of mineralocorticoid receptor in human atrial fibrillation and a cellular model of atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:758-70.
 15. Kostapanos MS, Liberopoulos EN, Goudevenos JA, Mikhailidis DP, Elisaf MS. Do statins have an antiarrhythmic activity? *Cardiovasc Res* 2007;75:10-20.
 16. Liu T, Li L, Korantzopoulos P, Liu E, Li G. Statin use and development of atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials and observational studies. *Int J Cardiol* 2008;126:160-70.
 17. Liu T, Korantzopoulos P, Shehata M, Li G, Wang X, Kaul S. Prevention of atrial fibrillation with omega-3 fatty acids: a meta-analysis of randomised clinical trials. *Heart* 2011;97:1034-40.
 18. Kume O, Takahashi N, Wakisaka O, Nagano-Torigoe Y, Teshima Y, Nakagawa M, Yufu K, Hara M, Saikawa T, Yoshimatsu H. Pioglitazone attenuates inflammatory atrial fibrosis and vulnerability to atrial fibrillation induced by pressure overload in rats. *Heart Rhythm* 2011;8:278-85.
 19. Korantzopoulos P, Kokkoris S, Kountouris E, Protosaltis I, Siogas K, Melidonis A. Regression of paroxysmal atrial fibrillation associated with thiazolidinedione therapy. *Int J Cardiol* 2008;125:e51-3.
 20. Chao TF, Leu HB, Huang CC, Chen JW, Chan WL, Lin SJ, Chen SA. Thiazolidinediones can prevent new onset atrial fibrillation in patients with non-insulin dependent diabetes. *Int J Cardiol* 2011 Sep 17. [Epub ahead of print].
 21. Dernellis J, Panaretou M. Relationship between C-reactive protein concentrations during glucocorticoid therapy and recurrent atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2004;25:1100-7.
 22. Rasoli S, Kakouros N, Harling L, Gukop P, Soni M, Athanasiou T, Kourliouros A. Antioxidant vitamins in the prevention of atrial fibrillation: what is the evidence? *Cardiol Res Pract* 2011;2011:164078.
 23. Harling L, Rasoli S, Vecht JA, Ashrafian H, Kourliouros A, Athanasiou T. Do antioxidant vitamins have an anti-arrhythmic effect following cardiac surgery? A meta-analysis of randomised controlled trials. *Heart* 2011;97:1636-42.
 24. Korantzopoulos P, Kolettis TM, Kountouris E, Dimitroula V, Karanikis P, Pappa E, Siogas K, Goudevenos JA. Oral vitamin C administration reduces early recurrence rates after electrical cardioversion of persistent atrial fibrillation and attenuates associated inflammation. *Int J Cardiol* 2005;102:321-6.
 25. Ozaydin M, Peker O, Erdogan D, Kapan S, Turker Y, Varol E, Ozguner F, Dogan A, Ibrism E. N-acetylcysteine for the prevention of postoperative atrial fibrillation: a prospective, randomized, placebo-controlled pilot study. *Eur Heart J* 2008;29:625-31.
 26. Smit MD, Van Gelder IC. New treatment for atrial fibrillation: towards patient tailored therapy. *Heart* 2011;97:1796-802.