

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΚΡΗΤΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ
Διευθυντής: Καθηγητής Π.Ε. Βάρδας

Νίκος Ε. Ηγουμενίδης
Καρδιολόγος

Η ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΟΥ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟΥ ΡΟΛΟΥ ΤΗΣ ΑΜΙΩΔΑΡΟΝΗΣ
ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΚΟΛΠΙΚΗ ΜΑΡΜΑΡΥΓΗ

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

Ηράκλειο

Απρίλιος 2002

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΚΡΗΤΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ, ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ

Η ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΟΥ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟΥ ΡΟΛΟΥ ΤΗΣ ΑΜΙΩΔΑΡΟΝΗΣ
ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΚΟΛΠΙΚΗ ΜΑΡΜΑΡΥΓΗ

Νίκος Ε. Ηγουμενίδης
Καρδιολόγος

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

Επιβλέπων:

Καθηγητής Π. Ε. Βάρδας, MD, PhD (London), FESC, FACC

Διευθυντής Καρδιολογικής Κλινικής ΠεΠαΓΝΗ

Ηράκλειο

Απρίλιος 2002

Στους Γονείς μου

Στην Κατερίνα

Στην Ελευθερία - Γεωργία

Στο Νίκο

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Η παρουσιαζόμενη διδακτορική διατριβή σχεδιάστηκε και ολοκληρώθηκε στην Καρδιολογική Κλινική του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Κρήτης. Σκοπός μας ήταν να αξιολογήσουμε την αποτελεσματικότητα της αμιωδαρόνης σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή, για την αποκατάσταση και διατήρηση του φλεβοκομβικού ρυθμού, καθώς και για τον έλεγχο της καρδιακής συχνότητας.

Θεωρώ χρέος μου να επισημάνω ότι η ολοκλήρωση αυτής της μελέτης είναι αποτέλεσμα συνεργασίας και συμπαράστασης πολλών μελών της κλινικής μας, τα οποία ευχαριστώ θερμά.

Ιδιαίτερα θα ήθελα να ευχαριστήσω τον Διευθυντή της Καρδιολογικής Κλινικής, Καθηγητή κ. Π.Ε. Βάρδα, όχι μόνο για την συμπαράστασή του στην εργασία αυτή, αλλά και διότι έχει συμβάλει αποφασιστικά στη διαμόρφωση ενός ακαδημαϊκού και ερευνητικού περιβάλλοντος, όπου διαμορφώθηκε και αναπτύχθηκε αντίστοιχα και η δική μου ακαδημαϊκή παρουσία.

Ευχαριστώ θερμά τον αξιόλογο ερευνητή, συνάδελφο και φίλο κ. Γ.Ε. Κοχιαδάκη, του οποίου η συμβολή ήταν πολύτιμη και καθοριστική σε όλα τα στάδια εκπόνησης αυτής της διατριβής.

Τους αγαπητούς μου συναδέλφους κ.κ. Μ.Χ. Σολωμού, Μ.Δ. Καλέμπουμπα, Μ.Ε. Μαρκέτου, Η.Ε. Μαυράκη, Φ.Ι. Παρθενάκη, Ε.Γ. Μανιό, Ε.Ν. Σημαντηράκη, Ε.Ι. Σκαλίδη, Ε.Μ. Κανουπάκη, Σ.Ι. Χρυσοστομάκη, Α.Π. Πατριανάκο, Ε.Α. Ζάχαρη, Κ.Ε. Βαρδάκη, Μ.Ι. Χαμηλό, Π.Γ. Τζεράκη, Ν.Κ. Κλαψινό, ευχαριστώ θερμά για την βοήθεια τους.

Ευχαριστώ επίσης τον στατιστικό κ. Γ.Ι. Χλουβεράκη, Επίκουρο Καθηγητή του Πανεπιστημίου Κρήτης, για την στατιστική επεξεργασία των ευρημάτων αυτής της μελέτης.

Ευχαριστώ το νοσηλευτικό προσωπικό της κλινικής μας και από την Μονάδα Τοξικολογίας του Εργαστηρίου Ιατροδικαστικής, τον Αν. Καθηγητή κ. Α.Μ. Τσατσάκη, την

βιολόγο κ. Μ.Γ. Χρηστάκη-Χάμψα και την κ. Μ.Α. Δημοπούλου, για την συμπαράστασή τους στο έργο μου.

Επιθυμώ ακόμα να ευχαριστήσω όλους τους ασθενείς που συμμετείχαν στη μελέτη αυτή, καθώς υπήρξαν πάντοτε πρόθυμοι και ευγενικοί στην συνεργασία μας.

Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω την οικογένειά μου, που με πολλή αγάπη στέκεται δίπλα μου, στηρίζοντας αμέριστα τις επιλογές μου.



Κατά το χρονικό διάστημα εκπόνησης της διδακτορικής διατριβής, επιμέρους αποτελέσματα δημοσιεύθηκαν σε διεθνή περιοδικά (επτά δημοσιεύσεις) και στην Ελληνική Καρδιολογική Επιθεώρηση (δύο δημοσιεύσεις). Επίσης ανακοινώθηκαν σε διεθνή (30 ανακοινώσεις) και πανελλήνια (14 ανακοινώσεις) καρδιολογικά συνέδρια.

Πρόκειται για εργασίες οι οποίες αναφέρονται:

- Σε πρώτα συμπεράσματα από την αξιολόγηση του θεραπευτικού ρόλου της αμιωδαρόνης στην κολπική μαρμαρυγή.
- Σε αξιολόγηση της δράσης της αμιωδαρόνης σε υποομάδες του πληθυσμού που μελετήθηκε στη διδακτορική διατριβή.
- Σε σύγκριση της αμιωδαρόνης με άλλα αντιαρρυθμικά φάρμακα.

Τρεις από τις διεθνείς δημοσιεύσεις μας, περιλαμβάνονται στις βιβλιογραφικές αναφορές (Citations) που συνοδεύουν τις πρόσφατες (Circulation 2001), κατευθυντήριες οδηγίες της Αμερικανικής και Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας, για την αντιμετώπιση της κολπικής μαρμαρυγής. Οι σχετικές με την διδακτορική διατριβή δημοσιεύσεις σε διεθνή περιοδικά, που πραγματοποιήθηκαν κατά την εκπόνησή της, στο σύνολό τους, έχουν τύχει μέχρι σήμερα βιβλιογραφικής αναφοράς σε 78 εργασίες.

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1. Η ΚΟΛΠΙΚΗ ΜΑΡΜΑΡΥΓΗ

1.1 ΟΡΙΣΜΟΣ

Κολπική μαρμαρυγή είναι μια υπερκοιλιακή αρρυθμία, η οποία χαρακτηρίζεται από την πλήρη αποδιοργάνωση της ηλεκτρικής και της μηχανικής δραστηριότητας του κολπικού μυοκαρδίου.

1.2 ΗΛΕΚΤΡΟΚΑΡΔΙΟΓΡΑΦΙΚΗ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΗ

Η οργανωμένη εκπόλωση του κολπικού μυοκαρδίου που στον φυσιολογικό φλεβοκομβικό ρυθμό καταγράφεται ως κύμα P στο ηλεκτροκαρδιογράφημα επιφανείας (ΗΚΓ), αντικαθίσταται από κυμάτια που μεταδίδονται σε διαφορετικές κατευθύνσεις (Konings KT και συν. *Circulation* 1994) προκαλώντας αποδιοργανωμένες κολπικές εκπολώσεις χωρίς αποτελεσματική κολπική συστολή (Ruffy R. *Cardiac Electrophysiology: From Cell to Bedside. 2nd ed. 1994*, Allessie MA. *Cardiac Electrophysiology: From Cell to Bedside. 2nd ed. 1994*, Falk RH και συν. *Atrial Fibrillation: Mechanisms and Management. 1992*). Η ηλεκτρική δραστηριότητα του κόλπου μπορεί να ανιχνευθεί ηλεκτροκαρδιογραφικά (ΗΚΓφικά) με την μορφή μικρών άρρυθμων διακυμάνσεων της βασικής γραμμής ποικίλλοντος μεγέθους και μορφολογίας, που ονομάζονται **κύματα f**, και έχουν συχνότητα 350 έως 600 συστολές/λεπτό. Μερικές φορές τα κύματα f είναι μικρά, λεπτά και ταχέα και ανιχνεύονται μόνο σε απαγωγές από τον δεξιό κόλπο ή από ενδοκοιλιακά ή διοισοφάγεια ηλεκτρόδια.

Κολπική μαρμαρυγή μπορεί να υποπτευθεί κανείς όταν το ΗΚΓ δείχνει άρρυθμα κοιλιακά συμπλέγματα, χωρίς εμφανή κύματα P. Τα αναγνωριζόμενα κύματα f πιθανόν δεν αντιπροσωπεύουν τη συνολική κολπική δραστηριότητα αλλά απεικονίζουν μόνο τα

μεγαλύτερα ανύσματα που δημιουργούνται από τα πολλαπλά κυμάτια εκπολώσεως που συμβαίνουν σε μια δεδομένη στιγμή.

Επειδή δεν άγονται μέσω του κολποκοιλιακού κόμβου όλα τα καταγραφόμενα κύματα f, δεν παρατηρείται ταχεία κοιλιακή ανταπόκριση συγκρίσιμη με τον κολπική συχνότητα. Πολλά κολπικά ερεθίσματα ακυρώνονται, λόγω σύγκρουσης κυμάτων, ή διακόπτονται στην κολποκοιλιακή σύνδεση χωρίς να φθάσουν τις κοιλίες (συγκαλυμμένη αγωγή), γεγονός που εξηγεί την άρρυθμη κοιλιακή απάντηση.

Παράγοντες που επηρεάζουν την κοιλιακή ανταπόκριση στην κολπική μαρμαρυγή, είναι η ανερέθιστη περίοδος και η αγωγιμότητα του κολποκοιλιακού κόμβου, η ισορροπία μεταξύ συμπαθητικού και παρασυμπαθητικού τόνου και η δράση τυχόν λαμβανόμενων φαρμάκων. Η κοιλιακή συχνότητα είναι έκδηλα άρρυθμη, και σε ασθενείς χωρίς θεραπεία, με φυσιολογική κολποκοιλιακή αγωγή, είναι συνήθως μεταξύ 100 με 160 συστολές/λεπτό. Όταν η κοιλιακή συχνότητα είναι πολύ μεγάλη ή πολύ μικρή, φαίνεται πιο ρυθμική. Ομαλή κοιλιακή απάντηση με κολπική μαρμαρυγή και ίσα R-R διαστήματα, είναι σημείο πλήρους κολποκοιλιακού αποκλεισμού. Ταχεία, άρρυθμη, επιμένουσα ταχυκαρδία, με ευρέα συμπλέγματα QRS, είναι ηλεκτροκαρδιογραφικά σημεία κολπικής μαρμαρυγής με σκελικό αποκλεισμό ή κολποκοιλιακή αγωγή μέσω επικουρικού δεματίου. Υπερβολικά αυξημένη συχνότητα (> 200 συστολές/λεπτό) συνηγορεί υπέρ της ύπαρξης επικουρικού δεματίου. Στους ασθενείς με σύνδρομο Wolff-Parkinson-White (σύνδρομο WPW) η κοιλιακή συχνότητα κατά τη διάρκεια της κολπικής μαρμαρυγής μερικές φορές μπορεί να ξεπεράσει τις 300 συστολές/λεπτό και να οδηγήσει σε κοιλιακή μαρμαρυγή.

1.2.1 ΚΟΛΠΙΚΟΣ ΠΤΕΡΥΓΙΣΜΟΣ

Η κολπική μαρμαρυγή μπορεί να συμβεί μεμονωμένα ή σε συνδυασμό με άλλες αρρυθμίες, και συχνότερα με κολπικό πτερυγισμό. Κολπικός πτερυγισμός μπορεί επίσης να προκληθεί κατά την θεραπεία κολπικής μαρμαρυγής.

Ο κολπικός πτερυγισμός είναι μια υπερκοιλιακή αρρυθμία, που χαρακτηρίζεται από οργανωμένη κολπική δραστηριότητα, η οποία στο ΗΚΓ απεικονίζεται με τα πτερυγικά κύματα F, τα οποία είναι περισσότερο ορατά στις απαγωγές II, III και aVF και προσδίδουν στην βασική ισοηλεκτρική γραμμή πριονωτή διαμόρφωση. Η κολπική συχνότητα κυμαίνεται μεταξύ 240 – 320 συστολών/λεπτό και η κοιλιακή απάντηση που συχνότερα είναι αποτέλεσμα 2:1 κολποκοιλιακού αποκλεισμού, μεταξύ 120 –160 συστολών/λεπτό. Στον κολπικό πτερυγισμό χαρακτηριστικότερη είναι η καρδιακή συχνότητα 150 συστολές/λεπτό.

Ο κολπικός πτερυγισμός μπορεί να εκφυλιστεί σε κολπική μαρμαρυγή, η κολπική μαρμαρυγή μπορεί να εισάγει κολπικό πτερυγισμό ή η ΗΚΓφική εικόνα μπορεί να εναλλάσσεται μεταξύ κολπικού πτερυγισμού και κολπικής μαρμαρυγής, αντανακλώντας τις εναλλαγές στην ηλεκτρική δραστηριότητα του κολπικού μυοκαρδίου. Αν και η μετατροπή της κολπικής μαρμαρυγής σε κολπικό πτερυγισμό συνοδεύεται από επιβράδυνση της κολπικής συχνότητας, η κοιλιακή ανταπόκριση μπορεί να αυξηθεί, αφού λόγω λιγότερης συγκαλυμμένης αγωγής μεταδίδονται στις κοιλίες περισσότερα κολπικά ερεθίσματα. Επίσης είναι ευκολότερο να επιβραδύνει κανείς την κοιλιακή συχνότητα κατά την κολπική μαρμαρυγή απ' ό τι κατά τον κολπικό πτερυγισμό με φάρμακα όπως η δακτυλίτιδα, οι ανταγωνιστές ασβεστίου και οι β-αναστολείς επειδή η συγκαλυμμένη αγωγή διευκολύνει την πρόκληση κολποκοιλιακού αποκλεισμού.

1.3 ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ

Η κολπική μαρμαρυγή παρουσιάζει ποικιλία στην κλινική εικόνα, ανάλογα με την παρουσία ή απουσία οργανικής καρδιακής νόσου. Έτσι, έχουν προταθεί αρκετά σχήματα για την ταξινόμησή της. Για να είναι κλινικά χρήσιμο ένα σύστημα ταξινόμησης, θα πρέπει να βασίζεται σε επαρκή κλινικά σημεία και να υποστηρίζει τις ειδικές θεραπευτικές εφαρμογές.

Ένα επεισόδιο κολπικής μαρμαρυγής μπορεί να είναι αυτοπεριοριζόμενο ή να απαιτήσει ιατρική παρέμβαση για τον τερματισμό του. Με την πάροδο του χρόνου, ο τύπος

της κολπικής μαρμαρυγής μπορεί να οριστεί ανάλογα με τον αριθμό των επεισοδίων, την διάρκεια, την συχνότητα, τον τρόπο έναρξης και τους μηχανισμούς που την προκαλούν, και την ανταπόκριση στην θεραπεία. Ωστόσο, είναι δύσκολο να διακρίνουμε όλα αυτά τα σημεία, όταν συναντάμε για πρώτη φορά κολπική μαρμαρυγή σε ένα ασθενή. Αν και ο τύπος της αρρυθμίας αλλάζει με τον χρόνο, έχει κλινική σημασία ο χαρακτηρισμός της σε κάθε δεδομένη χρονική στιγμή.

Οξεία, χρόνια, παροξυσμική, διαλείπουσα, συνεχής, επιμένουσα και μόνιμη είναι οι όροι που χρησιμοποιούνται για τον προσδιορισμό της κολπικής μαρμαρυγής.

Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες της Αμερικανικής και της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας, ο κλινικός ιατρός θα πρέπει να διακρίνει σε ένα επεισόδιο κολπικής μαρμαρυγής, όταν ανιχνεύεται για πρώτη φορά, κατά πόσον είναι συμπτωματικό ή αυτοπεριοριζόμενο, και να διευκρινίσει στοιχεία σχετικά με την διάρκεια του επεισοδίου, καθώς και την ύπαρξη προηγούμενων αδιάγνωστων επεισοδίων. Όταν ένας ασθενής έχει ιστορικό δυο ή περισσότερων επεισοδίων, η κολπική μαρμαρυγή χαρακτηρίζεται **υποτροπιάζουσα**. Αν η αρρυθμία τερματίζεται αυτόματα, τότε η υποτροπιάζουσα κολπική μαρμαρυγή χαρακτηρίζεται **παροξυσμική**. Όταν η αρρυθμία δεν είναι αυτοπεριοριζόμενη, χαρακτηρίζεται **επιμένουσα**. Επιμένουσα κολπική μαρμαρυγή, μπορεί να είναι είτε η πρώτη εμφάνιση της αρρυθμίας, είτε η κατάληξη υποτροπιαζόντων επεισοδίων παροξυσμικής κολπικής μαρμαρυγής. Ο χαρακτηρισμός «επιμένουσα» παραμένει ο ίδιος, ανεξάρτητα αν για τον τερματισμό της αρρυθμίας χρησιμοποιείται φαρμακευτική θεραπεία ή ηλεκτρική καρδιοανάταξη. Στην «επιμένουσα» κολπική μαρμαρυγή συμπεριλαμβάνονται και οι περιπτώσεις εκείνες της αρρυθμίας με μεγάλη διάρκεια, στις οποίες η αποκατάσταση του φλεβοκομβικού ρυθμού δεν ενδείκνυται ή δεν επιχειρείται, που συχνά καταλήγουν στην **μόνιμη** κολπική μαρμαρυγή. Όλοι οι παραπάνω ορισμοί αναφέρονται σε επεισόδια κολπικής μαρμαρυγής, διάρκειας τουλάχιστον 30 δευτερολέπτων, τα οποία δεν σχετίζονται

με αντιστρεπτά αίτια. Η **παροξυσμική** κολπική μαρμαρυγή διαρκεί έως 7 ημέρες (για τους περισσότερους έως 24 ώρες), και η **επιμένουσα** διαρκεί συνήθως περισσότερο από 7 ημέρες.

Δευτεροπαθής κολπική μαρμαρυγή συνήθως εμφανίζεται με ρευματική καρδιακή νόσο, ειδικότερα στένωση μιτροειδούς. Εμφανίζεται επίσης μαζί με άλλες καρδιακές νόσους, περιλαμβανομένης και της στεφανιαίας νόσου, της διατακικής ή υπερτροφικής καρδιομυοπάθειας, της πρόπτωσης της μιτροειδούς βαλβίδας, και της ασβέστωσης του δακτυλίου της. Κατά την έναρξη του οξέος εμφράγματος μυοκαρδίου ή μετά από εγχείρηση καρδιάς, κατά την διαδρομή οξείας περικαρδίτιδας ή οξείας μυοκαρδίτιδας, η κολπική μαρμαρυγή είναι ένα συχνό, συνήθως αυτοπεριοριζόμενο πρόβλημα. Τα συνεχιζόμενα προβλήματα με την κολπική μαρμαρυγή σχετίζονται συχνότερα με τη ρευματική καρδιακή νόσο, την υπέρταση (ιδιαίτερως εάν συνυπάρχει υπερτροφία της αριστεράς κοιλίας) και την χρόνια στεφανιαία νόσο (Kannel WB και συν. *N Engl J Med* 1982). Ένας αριθμός από πιθανά αναστρέψιμους, μη καρδιακούς παράγοντες σχετίζεται επίσης με την παροδική κολπική μαρμαρυγή. Οι τελευταίοι περιλαμβάνουν υπερθυρεοειδισμό, οξεία αλκοολική δηλητηρίαση, χολινεργικά φάρμακα, μη καρδιακό χειρουργείο ή διαγνωστικές επεμβάσεις, πνευμονική εμβολή ή πνευμονία και γενικότερα καταστάσεις που οδηγούν σε υποξαιμία. Στις καταστάσεις αυτές η κολπική μαρμαρυγή εξετάζεται χωριστά επειδή δεν αποτελεί το κύριο πρόβλημα. Η θεραπεία της υποκείμενης νόσου με την ταυτόχρονη αντιμετώπιση του επεισοδίου της κολπικής μαρμαρυγής, συνήθως καταλήγει στον τερματισμό της αρρυθμίας χωρίς υποτροπή της.

«**Ιδιοπαθής** κολπική μαρμαρυγή» είναι ο όρος που χρησιμοποιείται γενικά σε νέους (ηλικίας μικρότερης από 60 έτη) ασθενείς, χωρίς κλινική ή υπερηχοκαρδιογραφική απόδειξη υποκείμενης καρδιοπνευμονικής νόσου (Korecky SL και συν. *N Engl J Med* 1987). Αυτοί οι ασθενείς έχουν καλή πρόγνωση όσον αφορά θρομβοεμβολικά επεισόδια και θνητότητα.

Ωστόσο, με την πάροδο του χρόνου, είτε λόγω ηλικίας είτε λόγω εμφάνισης καρδιακών ανωμαλιών όπως η αύξηση του αριστερού κόλπου, οι ασθενείς μετακινούνται από την ομάδα της «ιδιοπαθούς» κολπικής μαρμαρυγής, με τον κίνδυνο θρομβοεμβολικών επεισοδίων και την θνητότητα να αυξάνονται αντίστοιχα.

Κατά συνθήκη, ο όρος «**μη βαλβιδική** κολπική μαρμαρυγή», περιορίζεται στις περιπτώσεις της αρρυθμίας που παρατηρούνται επί απουσίας ρευματικής βαλβιδικής νόσου της μιτροειδούς ή προσθετικής καρδιακής βαλβίδας.

1.4 ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΠΡΟΓΝΩΣΗ

Η κολπική μαρμαρυγή είναι η συχνότερη αρρυθμία που συναντάται στην κλινική πράξη. Το ένα τρίτο περίπου των νοσηλευομένων για αρρυθμίες αφορά ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή. Παρόλα αυτά, οι πληροφορίες για την επίπτωση και εμφάνισή της στο γενικό πληθυσμό είναι μάλλον σποραδικές. Ακόμα λιγότερα είναι τα δεδομένα που υπάρχουν για τον κολπικό πτερυγισμό.

Οι καλύτερες πηγές δεδομένων είναι οι αναφορές της μελέτης Framingham (Kannel WB και συν. *N Engl J Med* 1982, Wolf PA και συν. *Stroke* 1991). Θα πρέπει να σημειωθεί ωστόσο, ότι ο πληθυσμός της μελέτης Framingham ίσως δεν είναι αντιπροσωπευτικός ως προς την εθνική και φυλετική διαφοροποίηση που συναντάται σε άλλες χώρες.

1.4.1 ΕΠΙΠΤΩΣΗ

Η επίπτωση της κολπικής μαρμαρυγής διπλασιάζεται περίπου με κάθε δεκαετία στους ενήλικες. Κυμαίνεται από 2-3 νέες περιπτώσεις ανά 1000 άτομα, ανά έτος για την δεκαετία 55-64 έτη, σε 35 νέες περιπτώσεις ανά 1000 άτομα, ανά έτος για την δεκαετία 85-94 έτη (Falk RH. *N Engl J Med* 2001).

Η συχνότητα της κολπικής μαρμαρυγής υπολογίζεται σε 0.4% του γενικού πληθυσμού, αυξανόμενη με την ηλικία (Ostranderld JR και συν. *Circulation* 1965, Psaty BM και συν.

Circulation 1997, Wolf PA και συν. *Arch Intern Med* 1987, Krahn AD και συν. *Am J Med* 1995). Εξαιρουμένων των ατόμων με ρευματική καρδιακή νόσο, η συχνότητα ανάπτυξης κολπικής μαρμαρυγής στη μελέτη Framingham, για δύο έτη, το 1987 ήταν 0.04% για τους άνδρες και 0% για τις γυναίκες της ομάδας των 30-39 ετών, οι τιμές για την ομάδα των 80-89 ετών ήταν 4.6% και 3.6% αντίστοιχα (Wolf PA και συν. *Arch Intern Med* 1987). Διασταυρούμενες μελέτες αναφέρουν συχνότητα κάτω από 1% για ηλικίες κάτω των 60 ετών και περισσότερο από 6% για ηλικίες άνω των 80 ετών (Flegel KM και συν. *Lancet* 1987, Wolf PA και συν. *Stroke* 1991, Furberg CD και συν. *Am J Cardiol* 1994) Η συχνότητα της κολπικής μαρμαρυγής για την ομάδα των 50-59 ετών είναι 0.5% και ανεβαίνει ως το 8.8% για την ομάδα των 80-89 ετών (Wolf PA και συν. *Stroke* 1991). Στην πιο πρόσφατη Cardiovascular Health Study, μια μελέτη από αντιπροσωπευτικό αμερικανικό πληθυσμό μεγαλύτερο των 65 ετών, η συχνότητα της κολπικής μαρμαρυγής σε 24ωρη ΗΚΓκή καταγραφή ήταν περίπου 5% (Furberg CD και συν. *Am J Cardiol* 1994, Manolio TA και συν. *J Am Coll Cardiol* 1994). Η αύξηση με την ηλικία φαίνεται να είναι μεγαλύτερη στους άνδρες (Furberg CD και συν. *Am J Cardiol* 1994, Kannel WB και συν. *Am Heart J* 1983) και από περιορισμένα δεδομένα (Psaty BM και συν. *Circulation* 1997, Go AS και συν. *JAMA* 2001), διπλάσια στους λευκούς συγκριτικά με τους μαύρους.

Η συχνότητα της ιδιοπαθούς κολπικής μαρμαρυγής, ήταν λιγότερο από το 12% όλων των περιπτώσεων της αρρυθμίας (Kopecky SL και συν. *N Engl J Med* 1987, Furberg CD και συν. *Am J Cardiol* 1994, Evans W και συν. *Br Heart J* 1954, Brand FN και συν. *JAMA* 1985). Ωστόσο, σε μερικές σειρές (Levy S και συν. *Circulation* 1999, Murgatroyd FD και συν. *Circulation* 1999), η παρατηρούμενη συχνότητα της ιδιοπαθούς κολπικής μαρμαρυγής ανέρχεται στο 30%. Η συχνότητα της κολπικής μαρμαρυγής αυξάνεται σε καταστάσεις συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας ή βαλβιδικής καρδιακής νόσου και μάλιστα είναι αυξανόμενη ανάλογα με την βαρύτητα αυτών των καταστάσεων.

1.4.2 ΠΡΟΓΝΩΣΗ

Οι καταστάσεις που συνδυάζονται με κολπική μαρμαρυγή, ήταν λίγο διαφορετικές μεταξύ ανδρών και γυναικών στην αναφορά της μελέτης Framingham το 1982. Στους άνδρες σημαντικές συνοδοί καταστάσεις ήταν το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (ΑΕΕ), η καρδιακή ανεπάρκεια, η ρευματική καρδιακή νόσος και η υπερτασική καρδιακή νόσος. Οι κυριότερες από αυτές ήταν η καρδιακή ανεπάρκεια και η ρευματική καρδιακή νόσος. Στις γυναίκες οι μοναδικές δύο συνοδοί καταστάσεις ήταν η καρδιακή ανεπάρκεια και η ρευματική καρδιακή νόσος, η τελευταία μάλιστα ήταν πολύ πιο ισχυρή απ' ό τι στους άνδρες. Οι ηχωκαρδιογραφικές συσχετίσεις αυτών των κλινικών χαρακτηριστικών περιλαμβάνουν την διάταση του αριστερού κόλπου, καθώς και το αυξημένο πάχος των τοιχωμάτων και τη μειωμένη συσταλτικότητα της αριστεράς κοιλίας (Vaziri S και συν. *J Am Coll Cardiol* 1993). Οι καρδιαγγειακοί παράγοντες κινδύνου που σχετίζονταν σημαντικά με την κολπική μαρμαρυγή στη μελέτη Framingham ήταν ο σακχαρώδης διαβήτης και η υπερτροφία της αριστεράς κοιλίας (Kannel WB και συν. *N Engl J Med* 1982).

Η σπουδαιότητα της κολπικής μαρμαρυγής στον γενικό πληθυσμό έγκειται στο ότι η εμφάνιση της προαγγέλλει ένα ρυθμό θνητότητας διπλάσιο απ' αυτόν της ομάδας του φλεβοκομβικού ρυθμού, με γραμμική συσχέτιση με την σοβαρότητα της υποκείμενης οργανικής καρδιακής νόσου (Flegel KM και συν. *Lancet* 1987, Kannel WB και συν. *Am Heart J* 1983, Krahn AD και συν. *Am J Med* 1995). Η αυξημένη θνητότητα οφείλεται κυρίως στην καρδιακή ανεπάρκεια (Falk RH. *N Engl J Med* 2001). Κατά την διάρκεια παρακολούθησης 38 ετών στην μελέτη Framingham, 20.6% από τους άνδρες που εμφάνισαν κολπική μαρμαρυγή είχαν συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια έναντι 3.2% αυτών χωρίς αρρυθμία. Τα αντίστοιχα ποσοστά για τις γυναίκες ήταν 26.0% και 2.9% (Benjamin EJ και συν. *JAMA* 1994).

Το μεγαλύτερο μέρος από τη νοσηρότητα και ένα μέρος από τη θνητότητα εξ αιτίας της κολπικής μαρμαρυγής οφείλεται σε ΑΕΕ. Ο κίνδυνος ΑΕΕ κατά την κολπική μαρμαρυγή

αυξάνεται σημαντικά από την παρουσία κι άλλης καρδιαγγειακής νόσου. Ο κίνδυνος AEE που αποδίδεται στην κολπική μαρμαρυγή υπολογίζεται στο 1.5% για την ομάδα των 50 έως 59 ετών και πλησιάζει το 30% για αυτούς μεταξύ των 80 και 89 ετών (Wolf PA και συν. *Arch Intern Med* 1987, Wolf PA και συν. *Stroke* 1991). Η συχνότητα του ισχαιμικού AEE μεταξύ ασθενών με μη ρευματική κολπική μαρμαρυγή κυμαίνεται σε ποσοστό 5% ανά έτος, που είναι 2 με 7 φορές μεγαλύτερο του ποσοστού αντίστοιχου πληθυσμού χωρίς κολπική μαρμαρυγή (Fiegel KM και συν. *Lancet* 1987, Wolf PA και συν. *Stroke* 1991, Levy S και συν. *Circulation* 1999, Wolf PA και συν. *Arch Intern Med* 1987, Krahn AD και συν. *Am J Med* 1995, Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation. *Arch Intern Med* 1994). Ένα στα 6 AEE συμβαίνει σε ασθενή με κολπική μαρμαρυγή (Hart RG και συν. *Ann Intern Med* 1999).

Υπάρχει σύγκρουση στη βιβλιογραφία σχετικά με την πρόγνωση της ιδιοπαθούς ή πρωτοπαθούς κολπικής μαρμαρυγής. Σε μια αναφορά του 1985 της μελέτης Framingham, στην ιδιοπαθή κολπική μαρμαρυγή, ο σχετικός κίνδυνος ανάπτυξης AEE ήταν 4.1% συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου, ενώ η επίπτωση επεισοδίων στεφανιαίας νόσου και καρδιακής ανεπάρκειας ήταν η ίδια και στις δύο ομάδες (Brand FN και συν. *JAMA* 1985).

Η κολπική μαρμαρυγή είναι σχετικά σπάνια στις πρώτες δυο δεκαετίες της ζωής. Έχει αναφερθεί σε έμβρυα, σε νεογνά, σε παιδιά και εφήβους, αλλά εκτός από την μελέτη των Radford & Izukawa (Radford DJ και συν. *Pediatrics* 1977), οι αναφορές είναι κυρίως μίας περίπτωσης. Η σπανιότητα των περιπτώσεων έχει οδηγήσει σε περιορισμένη κλινική εμπειρία, η οποία έχει εμποδίσει την κατανόηση της αιτιολογίας της κολπικής μαρμαρυγής την ανάπτυξη στρατηγικών αντιμετώπισης της και το χαρακτηρισμό της πρόγνωσης των νεότερων ασθενών.

1.5 Παθοφυσιολογία

Οι κολπικές ταχυαρρυθμίες γενικά και η κολπική μαρμαρυγή ειδικά συμβαίνουν σε τρεις κλινικές περιπτώσεις:

- σαν πρωτοπαθής αρρυθμία με απουσία ανιχνεύσιμης οργανικής καρδιακής νόσου
- σαν δευτεροπαθής αρρυθμία που σχετίζεται με εξωκαρδιακή νόσο και
- σαν δευτεροπαθής αρρυθμία που σχετίζεται με καρδιακή νόσο που επηρεάζει τους κόλπους.

Προς το παρόν δεν είναι ξεκάθαρο εάν οι παθοφυσιολογικοί παράγοντες που ευθύνονται για την διατήρηση της κολπικής μαρμαρυγής μετά την πρόκλησή της είναι κοινοί και στις τρεις περιπτώσεις, αλλά φαίνεται ότι οι παράγοντες έναρξης διαφέρουν.

Υπάρχουν σαφείς διαφορές ανάμεσα στα παθολογοανατομικά ευρήματα της δευτεροπαθούς κολπικής μαρμαρυγής που προέρχεται από καρδιακή νόσο και τους άλλους τύπους κολπικής μαρμαρυγής. Όταν η κολπική μαρμαρυγή συνδέεται με δομική καρδιακή νόσο είναι συχνή και η κολπική διάταση, καθώς και η ανομοιόμορφη ίνωση που κυμαίνεται από αραιές εστίες έως διάχυτη συμμετοχή, περιλαμβανομένης και της καταστροφής του κολποκοιλιακού κόμβου (Short DS. *Br Heart J* 1954, Hudson REB. *Br Heart J* 1960, Guiraudon CM και συν. *Atrial Fibrillation: A Treatable Disease?* 1992, Frustaci A και συν. *Circulation* 1997). Αντίθετα, δευτεροπαθής κολπική μαρμαρυγή από εξωκαρδιακές νόσους, όπως θυρεοτοξίκωση ή ηλεκτρολυτικές διαταραχές, συνήθως δεν συνοδεύεται από παθολογοανατομικές ανωμαλίες ή κυρίως από μη ειδική διάχυτη ίνωση. Από τις περιορισμένες διαθέσιμες πληροφορίες που υπάρχουν, η παροξυσμική κολπική μαρμαρυγή σε κατά τα άλλα υγιή άτομα δεν έχει παθολογική συσχέτιση και έχει τη βάση της είτε στην μη φυσιολογική λειτουργία των διαύλων των ιόντων στα κολπικά μυϊκά κύτταρα, μια λειτουργική ανωμαλία του κολπικού μυοκαρδίου, ή σχετίζεται με ανεξακρίβωτες μη παθολογικές δομικές ανωμαλίες. Σε κάποιους ασθενείς η κολπική μαρμαρυγή μπορεί να

είναι η πρωιμότερη εκδήλωση συνδρόμου νοσούντος φλεβοκόμβου, συχνά μιας γενικευμένης νόσου των κόλπων.

Υπάρχουν καθορισμένες κλινικές συσχετίσεις ανάμεσα στις μορφές της κολπικής μαρμαρυγής και στην παθοφυσιολογία που βασίζονται στην υποκείμενη αιτία. Κατά την παρουσία καρδιακής νόσου, η κολπική μαρμαρυγή μπορεί να είναι παροξυσμική αρχικά και φαίνεται να ξεκινά όταν η υποκείμενη νόσος επιδεινώνεται κλινικά. Με τον καιρό έχει μάλλον μια τάση να γίνεται χρόνια και μόνιμη, παρά να παραμένει παροξυσμική. Αντίθετα, οι εξωκαρδιακές καταστάσεις οι οποίες προδιαθέτουν ένα άτομο σε κολπική μαρμαρυγή συνδέονται συνήθως με παραμονή της αρρυθμίας όσο χρόνο επιμένει η ανωμαλία. Μετά τη θεραπεία της προδιαθεσικής κατάστασης η κολπική μαρμαρυγή ακολουθείται είτε από αυτόματη ανάταξη είτε από την ικανότητα να διατηρείται ο φλεβοκομβικός ρυθμός μετά την καρδιομετατροπή. Επί απουσίας ανιχνεύσιμης υποκείμενης νόσου, η κολπική μαρμαρυγή είναι συχνότερα παροξυσμική και υποτροπιάζουσα και μόνο περιστασιακά επιμένουσα (Myerburg RJ και συν. *Hurst's: The Heart. 8th ed. 1994*).

1.5.1 Η ΗΛΕΚΤΡΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΚΟΛΠΙΚΗΣ ΜΑΡΜΑΡΥΓΗΣ

Οι κύριες θεωρίες για τους μηχανισμούς της κολπικής μαρμαρυγής είναι δύο: της εστιακής ενεργοποίησης και των πολλαπλών κυματιδίων.

Η θεωρία της εστιακής ενεργοποίησης προϋποθέτει αυξημένη αυτοματία σε μια ταχέως εκπολούμενη εστία και επανείσοδο που συμπεριλαμβάνει ένα ή περισσότερα κυκλώματα (Moe GK και συν. *Am Heart J 1959*, Rensma PL και συν. *Circ Res 1988*). Ταχέως εκπολούμενες κολπικές εστίες, τοποθετημένες συχνότερα στις άνω πνευμονικές φλέβες, μπορεί να πυροδοτήσουν την έναρξη κολπικής μαρμαρυγής σε ευαίσθητους ασθενείς (Jais P και συν. *Circulation 1997*, Haissaguerre M και συν. *N Engl J Med 1998*). Οι ασθενείς μπορεί να έχουν περισσότερες από μια εστία, ικανή να προκαλέσει κολπική μαρμαρυγή, στις πνευμονικές φλέβες. Ανάλογες εστίες παρατηρούνται επίσης στον δεξιό κόλπο και,

σπανιότερα, στην άνω κοίλη φλέβα και στον στεφανιαίο κόλπο (Jais P και συν. *Circulation* 1997, Haissaguerre M και συν. *N Engl J Med* 1998, Chen SA και συν. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1999). Ιστολογικές μελέτες απέδειξαν ότι καρδιακός μυϊκός ιστός με προστατευμένες ηλεκτρικές ιδιότητες εκτείνεται στις πνευμονικές φλέβες (Spach MS και συν. *Am J Cardiol* 1972, Nathan H και συν. *Circulation* 1966, Zipes DP και συν. *Am J Cardiol* 1972, Cheung DW. *J Physiol* 1981, Cheung DW. *Nature* 1981, Paes de Almeida O και συν. *J Morphol* 1975). Κατά πόσον αυτό αναπαριστά μια ειδική μορφή της κολπικής μαρμαρυγής ή έναν πυροδοτικό μηχανισμό της αρρυθμίας, δεν είναι καθαρό. Αυτή η εστιακή δραστηριότητα ωστόσο, φαίνεται να είναι σημαντικότερη σε ασθενείς με παροξυσμική κολπική μαρμαρυγή παρά σε αυτούς με επιμένουσα. Η κατάλυση τέτοιων εστιών μπορεί να είναι αποτελεσματική, μη φαρμακολογική, θεραπεία της αρρυθμίας (Jais P και συν. *Circulation* 1997).

Η υπόθεση των πολλαπλών κυματίων προτάθηκε από τον Moe (Moe GK. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 1962, Moe GK και συν. *Am Heart J* 1959, Moe GK και συν. *Circ Res* 1964). Αυτή η υπόθεση προϋποθέτει πολλαπλές επανεισερχόμενες ώσεις διαφόρων μεγεθών που περιπλανώνται στο κολπικό μυοκάρδιο, δημιουργώντας συνεχή ηλεκτρική δραστηριότητα. Οι κυματισμοί είναι κυκλικού τύπου, με μια λειτουργικά καθοριζόμενη περιοχή αποκλεισμού της μετάδοσης στο κέντρο του κύκλου που προλαμβάνει την κατάρρευση και την εξάλειψή του (Allessie MA και συν. *Cardiac Electrophysiology and Arrhythmias*. 1985), καταλήγοντας έτσι σε αυτοσυντηρούμενα «θυγατρικά κυματίδια». Ο κρίσιμος αριθμός κυματίων που απαιτούνται για την διαίωνιση της κολπικής μαρμαρυγής είναι περίπου έξι (Allessie MA και συν. *Cardiac Electrophysiology and Arrhythmias*. 1985). Ο αριθμός των κυματιδίων κάθε χρονική στιγμή, εξαρτάται από την ανερέθιστη περίοδο, την μάζα και την ταχύτητα αγωγής στα διαφορετικά τμήματα του κόλπου. Μεγάλη κολπική μάζα με βραχεία ανερέθιστη περίοδο και καθυστερημένη αγωγή μπορεί να προκαλέσει αύξηση του αριθμού των κυματιδίων και επιμένουσα κολπική μαρμαρυγή.

Το μήκος κύματος ή το γινόμενο της ταχύτητας μετάδοσης και της ανερέθιστης περιόδου, είναι εξαιρετικά καθοριστικά για την διατήρηση της κολπικής μαρμαρυγής. Τα ερεθίσματα που αυξάνουν το μήκος κύματος τείνουν να προλαμβάνουν ή να σταματούν την κολπική μαρμαρυγή, ενώ εκείνα που τείνουν να βραχύνουν το μήκος κύματος του κολπικού της κολπικής ώσεως ευνοούν την έναρξη και διαιώνιση της κολπικής μαρμαρυγής. Το μήκος κύματος μπορεί να παραταθεί με τα αντιαρρυθμικά φάρμακα και να μειωθεί από τον αυξημένο παρασυμπαθητικό τόνο, την ταχεία κολπική βηματοδότηση ή τις ενδοκολπικές διαταραχές αγωγής.

Πρόσφατα δεδομένα θεωρούν ότι η κολπική μαρμαρυγή μπορεί να προκαλέσει ηλεκτρικές μεταβολές στους κόλπους, οι οποίες μπορεί να οδηγήσουν σε επιμονή ή επανεμφάνιση της κολπικής μαρμαρυγής (Wijffels MCEF και συν. *Circulation* 1995). Ο Wijffels σε ένα χρόνια υποβοηθούμενο μοντέλο κολπικής μαρμαρυγής σε γίδες παρατήρησε ότι η τεχνητή διατήρηση της κολπικής μαρμαρυγής κατέληγε σε μια παρατεταμένη διάρκεια των επόμενων επεισοδίων κολπικής μαρμαρυγής, η κολπική ανερεθιστότητα μειωνόταν αισθητά κατά τη διάρκεια των πρώτων 24 ωρών κολπικής μαρμαρυγής και φανερώθηκε μια αντίστροφη του ρυθμού προσαρμογής της κολπικής ανερεθιστότητας, με την μείωση της δραστηρικής ανερέθιστης περιόδου σε χαμηλότερους βηματοδοτικούς ρυθμούς.

Προς διευκρίνιση παραμένουν οι ανατομικές και γενετικές συσχετίσεις αυτών των ευρημάτων. Όμως αυτές οι συναρπαστικές νέες παρατηρήσεις μπορούν να εξηγήσουν, εν μέρει, την κλινική παρατήρηση ότι η διατήρηση του φλεβοκομβικού ρυθμού είναι πιο δύσκολη σε ασθενείς που είχαν παρατεταμένη κολπική μαρμαρυγή για αρκετούς μήνες.

1.5.2 ΟΙ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΟΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΤΗΣ ΚΟΛΠΙΚΗΣ ΜΑΡΜΑΡΥΓΗΣ

Από μακρού έχει αναγνωριστεί ότι ο αυξημένος τόνος του παρασυμπαθητικού προδιαθέτει την κατά τ' άλλα φυσιολογική καρδιά στην έναρξη της κολπικής μαρμαρυγής (Burn JH και συν. *J Physiol* 1955). Αυτό μπορεί να συμβεί μέσω διαφόρων μηχανισμών,

αλλά είναι ξεκάθαρο ότι η αυξημένη παρασυμπαθητική δραστηριότητα, καθώς και ο μουσκαρινικός αγωνιστής ακετυλχολίνη, μπορούν να βραχύνουν απότομα το χρόνο της επαναπόλωσης μέσω της δραστηριοποίησης ενός μουσκαρινικού καναλιού καλίου στον κολπικό μυϊκό ιστό (Giles W και συν. *J Physiol* 1976). Αυτή η δράση βραχύνει την ανερέθιστη περίοδο του κολπικού ιστού και έτσι ελαττώνει το μήκος κύματος της κολπικής ώσης. Ο αυξημένος τόνος του συμπαθητικού μπορεί επίσης να οδηγήσει σε κολπική μαρμαρυγή. Επιπροσθέτως, η «κακή προσαρμογή» της κολπικής ανερέθιστης περιόδου σε μεταβολές του καρδιακού ρυθμού έχει συσχετισθεί με μια τάση για κολπική μαρμαρυγή (Atteul P και συν. *Int J Cardiol* 1982). Η απουσία της φυσιολογικής μείωσης της ανερέθιστης περιόδου ως ανταπόκριση σε μια αυξημένη καρδιακή συχνότητα, έχει παρατηρηθεί και αποτελεί ισχυρά προγνωστικό παράγοντα για κολπικές ταχυαρρυθμίες. Αυτή η συσχέτιση φαίνεται να διαφέρει από τον μηχανισμό που σχετίζεται με την ανταπόκριση στον παρασυμπαθητικό ερεθισμό, καθώς η «κακή προσαρμογή» παράγει το αντίθετο αποτέλεσμα της μείωσης που προκαλείται από την ακετυλχολίνη. Είναι πιθανό ότι δύο θεμελιωδώς διαφορετικοί μηχανισμοί μπορούν να είναι υπεύθυνοι για την ισχυροποίηση των κολπικών ταχυαρρυθμιών κάτω από διαφορετικές συνθήκες, ή ότι η κακή προσαρμογή στην βηματοδότηση μπορεί να συσχετίζεται με αυξημένη ανταπόκριση στην άνοδο της παρασυμπαθητικής δραστηριότητας, μια πιθανότητα που δεν έχει ακόμα μελετηθεί. Επιπλέον, είναι πιθανόν οι αλλαγές στην ανερεθιστότητα να διαφέρουν στα διάφορα σημεία των κόλπων.

Ανεξάρτητα από αυτά, η παρούσα γνώση θεωρεί ότι ένα κοινό χαρακτηριστικό όλων των μορφών είναι η αναγκαιότητα πολλαπλών κυματίων ενεργοποίησης για να επιμείνει η κολπική μαρμαρυγή. Δεν θα έπρεπε να παραβλέπεται η πιθανότητα ότι πολλαπλές περιοχές εστιακής αυτοματίας θα μπορούσαν να παράγουν την ίδια μορφή κολπικής ταχυαρρυθμίας,

ιδιαίτερα κατά την παρουσία υποκείμενης δομικής καρδιακής νόσου και συστηματικών ανωμαλιών που συνδέονται με κολπική μαρμαρυγή.

Άλλοι παράγοντες που ενέχονται στην πρόκληση ή την διατήρηση της κολπικής μαρμαρυγής, συμπεριλαμβάνουν τις πρώιμες υπερκοιλιακές συστολές, την κολπική ισχαιμία (White CW και συν. *Circ Res* 1982), την κολπική διάταση (Edwards BS και συν. *Circ Res* 1988) και την ανισότροπη αγωγή (Spach MS. *Atrial Arrhythmias: State of the Art.* 1995).

1.5.3 Η ΑΓΩΓΙΜΟΤΗΤΑ ΤΟΥ ΚΟΛΠΟΚΟΙΛΙΑΚΟΥ ΚΟΜΒΟΥ

Ο κολποκοιλιακός κόμβος παρουσιάζει κάποιες ιδιότητες που τείνουν να περιορίζουν την κοιλιακή συχνότητα κατά την διάρκεια της κολπικής μαρμαρυγής. *Πρώτον*, η ευερεθιστότητα των κυττάρων μέσα στον κολποκοιλιακό κόμβο είναι σημαντικά μικρότερη απ' ό,τι στο παρακείμενο κολπικό μυοκάρδιο (Merideth J και συν. *Circ Res* 1968). Η ανερέθιστη περίοδος των κυττάρων του κολποκοιλιακού κόμβου παρατείνεται πέρα από την φάση επαναπόλωσης του δυναμικού ενεργείας. Έτσι, η ανερέθιστη περίοδος του κολποκοιλιακού κόμβου τείνει να είναι σχετικά παρατεταμένη. *Δεύτερον*, ο κολποκοιλιακός κόμβος παρουσιάζει ιδιότητες «μειωτικής» μαγνησιμότητας, δηλαδή η ένταση και ο ρυθμός αύξησης του καρδιακού δυναμικού ενεργείας μειώνεται προοδευτικά από κύτταρο σε κύτταρο. Επομένως, καθώς τα δυναμικά ενεργείας άγονται κατά μήκος του κολποκοιλιακού κόμβου υπάρχει μια προοδευτική μείωση στην ικανότητά τους να προκαλέσουν νέα δυναμικά ενεργείας στα περιφερικά κύτταρα (Hoffman BF και συν. *Circ Res* 1959). Εξαιτίας αυτής της ιδιότητας των κυττάρων του κολποκοιλιακού κόμβου, τα ερεθίσματα μπορεί να διασχίσουν ένα τμήμα του προτού αντιμετωπίσουν αποκλεισμό αγωγής. Ανάμεσα στις κλινικές εκδηλώσεις αυτής της ιδιότητας είναι και το φαινόμενο της συγκαλυμμένης αγωγής, κατά την οποία ένα κολπικό ερέθισμα που από μόνο του δεν άγεται στις κοιλίες, μπορεί να μειώσει την δίοδο των επόμενων ερεθισμάτων. Έτσι ένα πρώιμο ηλεκτρικό ερέθισμα μπορεί να μειώσει την αγωγή ενός άλλου ερεθίσματος μέσω του κολποκοιλιακού κόμβου, εμποδίζοντας

το ερέθισμα που σε διαφορετική περίπτωση θα είχε αχθεί (Langendorf R και συν. *Am Heart J* 1948). Το διάστημα της αγωγής μέσω του κολποκοιλιακού κόμβου είναι αντίστροφα ανάλογο με το συζευκτικό διάστημα των προηγούμενων κολπικών ερεθισμάτων, έτσι ώστε βραχείς κολπικοί κύκλοι να καταλήγουν σε μεγαλύτερο χρόνο κολποκοιλιακής αγωγής, συγκρινόμενα με αυτόν των μεγαλύτερων κολπικών κύκλων. Ο Moe (Moe GK και συν. *Circ Res* 1964) παρατήρησε ότι όταν η κολπική συχνότητα - κατά τη διάρκεια κολπικής μαρμαρυγής - ήταν σχετικά αργή, υπήρχε τάση αύξησης του κοιλιακής ανταπόκρισης. Αντίθετα, όταν η κολπική συχνότητα αυξανόταν η κοιλιακή συχνότητα/ανταπόκριση μειωνόταν. Οι συνδυασμένες ιδιότητες της συγκαλυμμένης αγωγής, της καθυστερημένης ανερεθιστότητας και τα ταχέα και ποικίλου μήκους κύματος κολπικά κυματίδια ενεργείας τείνουν να μειώσουν την αγωγή των ερεθισμάτων μέσα στον κολποκοιλιακό κόμβο κατά την κολπική μαρμαρυγή. Το αποτέλεσμα είναι μια σημαντικά μικρότερη κοιλιακή συχνότητα σε σχέση με την κολπική. Οι επικουρικές κολποκοιλιακοί οδοί τυπικά δεν παρουσιάζουν αυτές τις ηλεκτροφυσιολογικές ιδιότητες του φυσιολογικού κολποκοιλιακού κόμβου και οι ασθενείς με σύνδρομο WPW χρειάζονται ιδιαίτερη θεραπευτική προσοχή.

Οι ηλεκτροφυσιολογικές ιδιότητες του κολποκοιλιακού κόμβου επηρεάζονται βαθιά από το αυτόνομο νευρικό σύστημα. Απόσυρση της παρασυμπαθητικής αναστολής ή αύξηση της συμπαθητικής διέγερσης διευκολύνουν την κολποκοιλιακή αγωγιμότητα. Η άσκηση σχετίζεται και με τις δύο αυτές αλλαγές στον συμπαθητικό τόνο και η κοιλιακή ανταπόκριση κατά την κολπική μαρμαρυγή μπορεί να αυξηθεί σημαντικά μαζί με τις μεταβολικές απαιτήσεις του ατόμου. Οι αλλαγές στην κολποκοιλιακή αγωγιμότητα θα εκφραστούν στην επάρκεια ελέγχου της κοιλιακής ανταπόκρισης σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή κατά τη διάρκεια διαφόρων επιπέδων άσκησης, συναισθημάτων και άλλων μεταβολικών εντάσεων. Η έκδηλη ποικιλία των ιδιοτήτων της κολποκοιλιακής αγωγιμότητας σαν συνέπεια του μεταβαλλόμενου τόνου του αυτόνομου νευρικού συστήματος, συχνά παρουσιάζει ένα

θεραπευτικό δίλημμα για τους γιατρούς που αντιμετωπίζουν ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή, στους οποίους ο κοιλιακός ρυθμός μπορεί να είναι εξαιρετικά ταχύς κατά την άσκηση, αλλά ανάρμοστα αργός κατά την ηρεμία.

1.6 ΑΙΜΟΔΥΝΑΜΙΚΑ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Εκτός από μια ακατάλληλα ταχεία καρδιακή συχνότητα, οι ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή βιώνουν απώλεια του φυσιολογικού κολποκοιλιακού συγχρονισμού και ακανόνιστο κοιλιακό ρυθμό. Η απώλεια της αποτελεσματικής κολπικής συστολής μπορεί να καταλήξει σε σοβαρή μείωση της καρδιακής παροχής, ειδικά σε άτομα με μειωμένη διαστολική πλήρωση των κοιλιών. Ασθενείς με στένωση μιτροειδούς, περιοριστική ή υπερτροφική καρδιομυοπάθεια, περικαρδιακή νόσο ή κοιλιακή υπερτροφία είναι ιδιαίτερα πιθανό να βιώσουν την αιμοδυναμική επιδείνωση κατά την ανάπτυξη της κολπικής μαρμαρυγής. Αντίθετα, ασθενείς με μειωμένη συστολική λειτουργία, υψηλές πιέσεις πλήρωσης και διατεταμένες, ενδοτικές κοιλίες, μπορεί να βιώσουν μόνο μια μικρότερη αιμοδυναμική επιδείνωση σαν αποτέλεσμα της απώλειας του κολποκοιλιακού συγχρονισμού.

Η τυχαία απόκλιση του RR διαστήματος κατά την κολπική μαρμαρυγή καταλήγει σε ένα συνεχώς μεταβαλλόμενο διάστημα διαστολικής πλήρωσης. Αυτή η διακύμανση στο διάστημα διαστολικής πλήρωσης καταλήγει σε ένα ευρέως ποικίλο όγκο παλμού. Ο Naito (Naito M και συν. *Am Heart J* 1983) μελέτησε τα αποτελέσματα του μη φυσιολογικού καρδιακού ρυθμού στην καρδιακή παροχή σε σκύλους με πλήρη κολποκοιλιακό αποκλεισμό κατά τη διάρκεια της κοιλιακής βηματοδότησης. Αυτοί οι ερευνητές διαπίστωσαν ότι ένας μη φυσιολογικός κοιλιακός ρυθμός σχετιζόταν με μια μείωση της τάξεως του 15% στην καρδιακή παροχή, σε σύγκριση με ένα φυσιολογικό ρυθμό στην ίδια μέση βηματοδοτική συχνότητα. Σ' αυτά τα ζώα παρατηρήθηκε ανεπάρκεια μιτροειδούς κατά τη διάρκεια ενός μη φυσιολογικού βηματοδοτικού ρυθμού, με μεταβαλλόμενη βηματοδοτική συχνότητα. Έτσι, φαίνεται ότι και η

απώλεια του κολποκοιλιακού συγχρονισμού, αλλά και ο ανώμαλος κοιλιακός ρυθμός έχουν δυσμενή επίδραση στην καρδιακή παροχή. Είναι πιθανόν αρκετά από τα συμπτώματα που σχετίζονται με την κολπική μαρμαρυγή να συμβαίνουν εξ αιτίας των διακυμάνσεων που επέρχονται στον όγκο παλμού της αριστεράς κοιλίας σαν αποτέλεσμα των ανώμαλων RR διαστημάτων. Η χρονίως αυξημένη κοιλιακή ανταπόκριση κατά τη διάρκεια της κολπικής μαρμαρυγής μπορεί να καταλήξει σε ένα αναστρέψιμο τύπο κοιλιακής δυσλειτουργίας που χαρακτηρίζεται από σφαιρική υποκινησία και διάταση. Άτομα με συνεχώς αυξημένη κοιλιακή ανταπόκριση (συνήθως μεγαλύτερη από 130 συστολές/λεπτό), ευρίσκονται σε κίνδυνο ανάπτυξης ταχυ-καρδιομυοπάθειας (Packer DL και συν. *Am J Cardiol* 1986). Αυτός ο τύπος καρδιομυοπάθειας είναι συχνά αναστρέψιμος αν επιτευχθεί ένας αποτελεσματικός έλεγχος της κοιλιακής συχνότητας. Πράγματι, αρκετοί ερευνητές το έχουν επαληθεύσει αυτό σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή όταν χρησιμοποιούνται φαρμακευτικές ή μη μέθοδοι, για τον έλεγχο της καρδιακής συχνότητας (Grogan M και συν. *Am J Cardiol* 1992, Kiemy JR και συν. *Eur Heart J* 1992, Rodriguez LM και συν. *Am J Cardiol* 1993).

1.7 ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΚΤΙΜΗΣΗ

Τα **συμπτώματα** που σχετίζονται με την κολπική μαρμαρυγή ποικίλουν και εξαρτώνται από διάφορους παράγοντες, που περιλαμβάνουν την απώλεια της αποτελεσματικής κολπικής συστολής, την κοιλιακή συχνότητα, την υποκείμενη καρδιακή κατάσταση, τα συνυπάρχοντα εξωκαρδιακά ιατρικά προβλήματα και τις ατομικές αντιλήψεις των ασθενών. Οι περισσότεροι ασθενείς βιώνουν αίσθημα παλμών, αλλά δεν είναι σπάνια και τα προσυγκοπτικά επεισόδια, η ζάλη, η κόπωση και η δύσπνοια. Επιπλέον, μια μειοψηφία ασθενών είναι ασυμπτωματικοί και σε αυτούς η κολπική μαρμαρυγή αποτελεί τυχαίο εύρημα. Παρόλο που οι ασυμπτωματικοί ασθενείς έχουν συνήθως μια σχετικά ελεγχόμενη κοιλιακή ανταπόκριση, ακόμη και χωρίς φάρμακα, σε κάποιες στιγμές η κοιλιακή συχνότητα είναι μεγαλύτερη από 100 συστολές/λεπτό. Μερικοί ασθενείς μπορεί να έχουν δυσλειτουργία της

αριστεράς κοιλίας προφανώς δευτεροπαθή από μια επίμονα γρήγορη κοιλιακή συχνότητα κατά τη διάρκεια της κολπικής μαρμαρυγής.

Τα ευρήματα της **κλινικής εξέτασης** περιλαμβάνουν μια μικρή διαφοροποίηση στην ένταση του 1ου καρδιακού τόνου, απουσία κυμάτων α στον σφαγιτιδικό σφυγμό και έναν άρρυθμο περιφερικό σφυγμό. Συχνά, σε ασθενείς με μεγάλη κοιλιακή συχνότητα, παρατηρείται σημαντικό έλλειμμα σφυγμού κατά το οποίο η καρδιακή συχνότητα που διαπιστώνεται με την ακρόαση ή την ψηλάφηση στην κορυφή της καρδιάς είναι μεγαλύτερη από την συχνότητα που διαπιστώνεται με την ψηλάφηση του κερκιδικού σφυγμού, διότι όλες οι συστολές δεν είναι αρκετά δυνατές για ν' ανοίξουν την αορτική βαλβίδα ή να μεταδώσουν ένα κύμα αρτηριακής πίεσης στην περιφερική αρτηρία.

Εάν, σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή, ο κοιλιακός ρυθμός γίνει ρυθμικός, θα πρέπει να υποπτευθούμε μετατροπή σε φλεβοκομβικό ρυθμό, κολπική ταχυκαρδία ή κολπικό περυγισμό με σταθερή αναλογία αγόμενων συστολών ή ανάπτυξη κομβικής ή κοιλιακής ταχυκαρδίας.

Η **διάγνωση** της κολπικής μαρμαρυγής απαιτεί ΗΚΓφική απόδειξη, με καταγραφή μιας τουλάχιστον απαγωγής κατά την διάρκεια της αρρυθμίας, είτε από ΗΚΓ επιφανείας, είτε από 24ωρη περιπατητική ΗΚΓφική καταγραφή (Holter ρυθμού), ή από διατηλεφωνικό ή τηλεμετρικό καταγραφικό σύστημα.

1.8 Θεραπευτική προσέγγιση

Τα συμπτώματα του ασθενούς συχνά καθοδηγούν τις θεραπευτικές αποφάσεις του γιατρού. Για παράδειγμα, ένας ασθενής με ενοχλητικό αίσθημα παλμών κατά τη διάρκεια της ταχείας κοιλιακής ανταπόκρισης χρειάζεται θεραπεία που να κατευθύνεται στην ταχύτητα αγωγής του κολποκοιλιακού κόμβου και αν αυτό δεν επιτευχθεί με τα φάρμακα τότε ίσως

χρειαστούν μη φαρμακολογικές μέθοδοι. Κατάλληλη επίσης μπορεί να είναι και η αποκατάσταση και διατήρηση του φλεβοκομβικού ρυθμού. Αντίθετα, ένας ασθενής με ελεγχόμενη κοιλιακή ανταπόκριση κατά τη διάρκεια κολπικής μαρμαρυγής και κόπωση ή δύσπνοια συνήθως χρειάζεται διατήρηση του φλεβοκομβικού ρυθμού σαν πρώτο θεραπευτικό στόχο. Σε αυτή την περίπτωση οι μη φαρμακολογικές μέθοδοι ελέγχου καρδιακής συχνότητας συνήθως δεν βελτιώνουν τα συμπτώματα. Τα ασυμπτωματικά άτομα, ειδικά εκείνα με καλό έλεγχο συχνότητας και ανάλογα με τις περιστάσεις ίσως να μη χρειαστούν περαιτέρω θεραπεία ή ίσως να θεωρηθούν υποψήφιοι για αντιπηκτική αγωγή.

Για κάθε ασθενή θα πρέπει να εξετάζονται 3 θεραπευτικοί στόχοι: ανάταξη της αρρυθμίας, διατήρηση του φλεβοκομβικού ρυθμού, έλεγχος συχνότητας και πρόληψη των θρομβοεμβολικών επεισοδίων. Ο έλεγχος της καρδιακής συχνότητας είναι αναγκαίος για όλους τους ασθενείς. Οι κίνδυνοι και τα οφέλη άλλης θεραπείας θα πρέπει να εξετάζονται για κάθε ασθενή χωριστά. Κατά πόσο η θεραπεία της κολπικής μαρμαρυγής μειώνει την θνητότητα, μπορεί να εκτιμηθεί μόνο από προοπτικές τυχαιοποιημένες μελέτες. Μια τέτοια μελέτη (*Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management, AFFIRM*) που βρίσκεται ακόμα σε εξέλιξη, εξετάζει κατά πόσον η αποκατάσταση και διατήρηση του φλεβοκομβικού ρυθμού μειώνει την θνητότητα συγκρινόμενη με τον έλεγχο της καρδιακής συχνότητας και την συνοδό αντιπηκτική αγωγή σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή.

1.8.1 ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ ΤΟΥ ΦΛΕΒΟΚΟΜΒΙΚΟΥ ΡΥΘΜΟΥ ΚΑΙ ΠΡΩΤΟΓΕΝΗΣ ΠΡΟΛΗΨΗ ΤΗΣ ΚΟΛΠΙΚΗΣ ΜΑΡΜΑΡΥΓΗΣ

1.8.1.1 ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Η αποκατάσταση του φλεβοκομβικού ρυθμού μπορεί να βελτιώσει τα συμπτώματα και την αιμοδυναμική κατάσταση και έχει συνδεθεί επίσης με αύξηση στην εγκεφαλική αιμάτωση (Petersen P και συν. *J Cereb Blood Flow Metab* 1989). Αρκετά αντιαρρυθμικά φάρμακα με

διαφορετικές ηλεκτροφυσιολογικές δράσεις στον κολπικό ιστό συχνά αποκαθιστούν τον φλεβοκομβικό ρυθμό. Περίπου το 50% των ασθενών με κολπική μαρμαρυγή πρόσφατης έναρξης θα ανατάξουν αυτόματα σε φλεβοκομβικό ρυθμό μέσα στις πρώτες 24-48 ώρες (Falk RH και συν. *Ann Intern Med* 1987).

Η δακτυλίτιδα, η βεραπαμίλη, η προπρανολόλη και η εσμολόλη σπάνια τερματίζουν την κολπική μαρμαρυγή (Falk RH και συν. *Ann Intern Med* 1987, Salerno DM και συν. *Am J Cardiol* 1989, Rinkenberger RL και συν. *Circulation* 1980). Ο Falk (Falk RH και συν. *Ann Intern Med* 1987) δεν παρατήρησε διαφορές στην οξεία ανάταξη της κολπικής μαρμαρυγής σε ασθενείς με και χωρίς δακτυλίτιδα. Παράγοντες όπως η κινιδίνη και η προκαϊναμίδη συχνά ανατάσσουν την παροξυσμική κολπική μαρμαρυγή (Corlpen SE και συν. *Circulation* 1990, Fenster PE και συν. *Am Heart J* 1983). Η ικανότητα τους να σταματούν απότομα την κολπική μαρμαρυγή και να διατηρούν τον φλεβοκομβικό ρυθμό για μεγάλο χρονικό διάστημα μπορεί να αυξηθεί όταν η φαρμακευτική θεραπεία αρχίζει πριν την ηλεκτρική καρδιομετατροπή και συνεχίζεται μετά αφού έχει αποκατασταθεί ο φλεβοκομβικός ρυθμός.

Αρκετά αντιαρρυθμικά φάρμακα που επηρεάζουν την κολπική ηλεκτροφυσιολογία μπορούν να σταματήσουν ή να προλάβουν την κολπική μαρμαρυγή (Fenster PE και συν. *Am Heart J* 1983, Anderson JL και συν. *Circulation* 1989). Σε αυτά περιλαμβάνεται η κινιδίνη, η προκαϊναμίδη, η δισοπυραμίδη, η προπαφαινόνη, η σοταλόλη, η φλεκαϊνίδη και η αμιωδαρόνη. Υπάρχουν λίγα συγκριτικά στοιχεία για τον εκτίμηση της αποτελεσματικότητας αυτών των παραγόντων στη διατήρηση του φλεβοκομβικού ρυθμού. Σε μια μελέτη η σοταλόλη βρέθηκε το ίδιο αποτελεσματική με την κινιδίνη (Juul-Moller S και συν. *Circulation* 1990). Ο φλεβοκομβικός ρυθμός θα διατηρηθεί σε ποσοστό μεγαλύτερο του 50% των ασθενών που λαμβάνουν προπαφαινόνη, φλεκαϊνίδη ή σοταλόλη, συχνά με λιγότερες παρενέργειες απ' ό,τι με κινιδίνη (Pritchett ELC και συν. *J Am Coll Cardiol* 1991, Antman EM και συν. *J Am Coll Cardiol* 1988, Reimold SC και συν. *Am J Cardiol* 1993). Η αμιωδαρόνη

θεωρείται από κάποιους σαν ο πιο αποτελεσματικός παράγοντας για ανθεκτική στα φάρμακα, συμπτωματική, υποτροπιάζουσα κολπική μαρμαρυγή, παρά τα περιορισμένα συγκριτικά στοιχεία που υπάρχουν. Περίπου τα 2/3 των ασθενών που θεραπεύθηκαν διατήρησαν τον φλεβοκομβικό ρυθμό για πάνω από ένα έτος παρακολούθησης (Horowitz LN και συν. *J Am Coll Cardiol* 1985, Levy S και συν. *Circulation* 1992). Η συχνή χρήση της αμιωδαρόνης περιορίζεται από τις ενδεχόμενες σοβαρές και επικίνδυνες για τη ζωή παρενέργειές της, οι οποίες μπορούν να μειωθούν με μικρότερες καθημερινές δόσεις (Gosselink ATM και συν. *JAMA* 1992).

Η υποτροπή της κολπικής μαρμαρυγής είναι συχνή, παρά τα αντιαρρυθμικά φάρμακα που συχνά μειώνουν τη συχνότητα της κολπικής μαρμαρυγής, όπως υπολογίζεται από το χρόνο της πρώτης υποτροπής και από το διάστημα χωρίς αρρυθμία (Pritchett ELC και συν. *J Am Coll Cardiol* 1991, Pritchett ELC και συν. *Ann Intern Med* 1991). Έτσι, η επιτυχής φαρμακευτική θεραπεία θα έπρεπε να υπολογίζεται από την μείωση σε αριθμό και διάρκεια των επεισοδίων κολπικής μαρμαρυγής και όχι μόνο από την υποτροπή της. Οι ασθενείς με παρατεταμένη κολπική μαρμαρυγή, με μεγάλο μέγεθος αριστερό κόλπο ή εκείνοι με πολλές προηγούμενες θεραπευτικές αποτυχίες φαρμάκων έχουν υψηλότερη πιθανότητα υποτροπής. Θα πρέπει να εξετάζεται μια συνοδός θεραπεία ελέγχου της κοιλιακής συχνότητας με διγοξίνη, βεραπαμίλη, διλτιαζέμη ή β-αναστολέα από το στόμα.

Συμπεράσματα

Υπάρχουν ελάχιστα δεδομένα από τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες που να αποδεικνύουν την υπεροχή στην αποτελεσματικότητα ενός ειδικά φαρμάκου έναντι των άλλων. Έτσι, η επιλογή ενός αντιαρρυθμικού παράγοντα θα πρέπει να εξατομικεύεται και θα εξαρτάται εν μέρει από τη νεφρική και ηπατική λειτουργία, τις συνοδές ασθένειες και φάρμακα, καθώς και την καρδιαγγειακή λειτουργία. Αρχικά, οι δόσεις των φαρμάκων θα πρέπει να είναι χαμηλές έως μέτριες και να τιτλοποιούνται ανοδικά αν δεν το αποτέλεσμα και

δεν περιορίζονται οι παρενέργειες. Ορισμένα αντιαρρυθμικά αλληλεπιδρούν με την βαρφαρίνη και τη διγοξίνη και σε αυτές τις περιπτώσεις απαιτείται στενή παρακολούθηση.

1.8.1.2 ΚΙΝΔΥΝΟΙ ΠΟΥ ΣΧΕΤΙΖΟΝΤΑΙ ΜΕ ΤΗΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Έχει υποτεθεί ότι η αντιαρρυθμική θεραπεία μειώνει την υποτροπή της κοιλιακής μαρμαρυγής και έτσι και τη νοσηρότητα. Η υπόθεση αυτή δεν έχει εξετασθεί επαρκώς. Τα ασυμπτωματικά, βραχεία επεισόδια κοιλιακής μαρμαρυγής, φαίνεται να είναι συνηθισμένα (Page RL και συν. *Circulation* 1994). Δεν είναι γνωστό αν αυτά τα επεισόδια σχετίζονται με έναν αυξημένο κίνδυνο ΑΕΕ. Επιπλέον, κάποια δεδομένα υποστηρίζουν ότι η χρήση αντιαρρυθμικών φαρμάκων μπορεί να σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο (Coplen SE και συν. *Circulation* 1990, Prystowsky EN. *Clin Cardiol* 1994, Roden DM και συν. *Am Heart J* 1986). Ο Coplen (Coplen SE και συν. *Circulation* 1990) σε μια μελέτη μετά-ανάλυση ανέφερε ότι η χρήση της κινιδίνης σχετιζόταν με ποσοστό 2.9% θνησιμότητας σε σύγκριση με 0.9% σε ασθενείς που δεν έλαβαν κινιδίνη ($p < 0.5$). Όμως, αρκετοί θάνατοι ήταν εξαιτίας μη καρδιακών αιτιών. Στην μελέτη «Πρόληψη των ΑΕΕ στην Κοιλιακή μαρμαρυγή (SPAF)», ο Flaker (Flaker GC και συν. *J Am Coll Cardiol* 1992), παρατήρησε αυξημένη θνησιμότητα σε ασθενείς με κοιλιακή μαρμαρυγή σχετιζόμενη με καρδιακή ανεπάρκεια που θεραπεύθηκαν με φάρμακα όπως κινιδίνη, προκαϊναμίδη. –Τα αποτελέσματα της CAST δείχνουν ότι η φλεκαϊνίδη θα πρέπει να αποφεύγεται σε μετεμφραγματικούς ασθενείς (Echt DS και συν. *N Engl J Med* 1991). Ο Pritchett (Pritchett ELC και συν. *Am J Cardiol* 1991) ανέφερε ότι σε ασθενείς με υπερκοιλιακή ταχυκαρδία η φλεκαϊνίδη και η ενκαϊνίδη δεν σχετίζονταν με αυξημένη θνητότητα.

Εξαιτίας του παρασυμπαθητικολυτικού της αποτελέσματος και της επακόλουθης ταχείας κοιλιακής ανταπόκρισης η κινιδίνη δεν θα πρέπει να δίδεται χωρίς προηγούμενη χορήγηση παραγόντων που μειώνουν την κοιλιοκοιλιακή αγωγιμότητα. Πολλοί αντιαρρυθμικοί παράγοντες, ειδικά η φλεκαϊνίδη και η προπαφαινόνη, μπορεί να μειώσουν

τον κοιλιακό ρυθμό, επιτρέποντας σε περισσότερα κοιλιακά ερεθίσματα να διέλθουν μέσω του κοιλιοκοιλιακού κόμβου, να επιφέρουν έναν ταχύτερη κοιλιακή συχνότητα. Πράγματι, πολλά από τα επεισόδια ταχυκαρδίας με ευρέα QRS σε ασθενείς με κοιλιακή μαρμαρυγή που αντιμετωπίζονται με φλεκαϊνίδη ή προπαφαινόνη φαίνονται να είναι δευτεροπαθή με κοιλιακό περυσισμό και κοιλιοκοιλιακή αγωγιμότητα 1:1, συνδυαζόμενη με διεύρυνση του QRS (Crijns HJ και συν. *Am J Cardiol* 1988, Feld GK και συν. *Am J Cardiol* 1990). Η επακόλουθη ταχυκαρδία διαγιγνώσκεται λανθασμένα σαν κοιλιακή. Αυτή η κατάσταση μπορεί να προληφθεί ή να θεραπευθεί με την προσθήκη παραγόντων που ελαττώνουν την κοιλιοκοιλιακή αγωγιμότητα (η δακτυλίτιδα, β-αναστολείς, ανταγωνιστές ασβεστίου). Περιστασιακά, η θεραπεία ασθενών με σύνδρομο βραδυκαρδίας- ταχυκαρδίας επιδεινώνει τη λειτουργία του φλεβοκόμβου καταλήγοντας σε συμπτωματικές βραδυαρρυθμίες που απαιτούν βηματοδοτική υποστήριξη.

Το πιο κοινό προαρρυθμικό συμβάν που έχει αναφερθεί με αντιαρρυθμική θεραπεία για κοιλιακή μαρμαρυγή είναι η ταχεία, πολύμορφη, κοιλιακή ταχυκαρδία (torsade de pointes) (Pryostowsky EN. *Clin Cardiol* 1994, Selzer A και συν. *Circulation* 1964), που συμβαίνει με παράγοντες που επιμηκύνουν την κοιλιακή επαναπόλωση (QT διάστημα) (π.χ. κινιδίνη). Ασθενείς με το μεγαλύτερο κίνδυνο είναι εκείνοι με κοιλιακή δυσλειτουργία, υποκαλιαιμία ή επιμήκυνση του βασικού QT διαστήματος. Η πολύμορφη, κοιλιακή ταχυκαρδία συμβαίνει συχνά μετά την αποκατάσταση του φλεβοκομβικού ρυθμού (Pryostowsky EN. *Clin Cardiol* 1994, Ejinsson G και συν. *Acta Med Scand* 1980). Έτσι, για τους ασθενείς υψηλού κινδύνου, η θεραπεία συνιστάται να ξεκινά στο νοσοκομείο και ο ασθενής να παρακολουθείται για 24 έως 48 ώρες σε φλεβοκομβικό ρυθμό. Πρόσφατα δεδομένα υποστηρίζουν, ότι οι ασθενείς με κοιλιακή υπερτροφία ίσως ευρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης torsade de pointes (Pryostowsky EN. *Clin Cardiol* 1994), και τα φάρμακα

που επιμηκύνουν το QT διάστημα θα πρέπει να χρησιμοποιούνται με ιδιαίτερη προσοχή σ' αυτούς τους ασθενείς.

Φάρμακα όπως η προπαφαινόνη και η φλεκαϊνίδη δεν παρατείνουν την κοιλιακή επαναπόλωση, αλλά ίσως προκαλούν άλλες κοιλιακές ταχυαρρυθμίες επικίνδυνες για τη ζωή. Αυτό συμβαίνει συνήθως με ταχείες κλιμακώσεις της δόσης, συνυπάρχουσες δυνητικά θανατηφόρες κοιλιακές αρρυθμίες ή δυσλειτουργία της αριστεράς κοιλίας (Rinkenberger RL και συν. *Am J Cardiol* 1988). Αυτοί οι ασθενείς θα πρέπει επίσης να παρακολουθούνται στο νοσοκομείο κατά τη διάρκεια της τιτλοποίησης των φαρμάκων για τυχόν μη αναμενόμενες προαρρυθμικές ανταποκρίσεις. Τέλος, η ανάπτυξη αδιάκοπων κολπικών αρρυθμιών ή κολπικών αρρυθμιών που δεν είχαν καταγραφεί είναι μια σπάνια προαρρυθμική αντίδραση, που έχει περιγραφεί (Selzer A και συν. *Circulation* 1964). Αυτές οι αρρυθμίες είναι συνήθως ανθεκτικές στη φαρμακευτική και/ή στην ηλεκτρική καρδιομετατροπή με αυτόματη ανάταξη και ανατάσσονται αυτόματα αφού μεταβολιστεί το φάρμακο. Επειδή είναι δύσκολο να προβλεφθεί η αιμοδυναμική και κοιλιακή ανταπόκριση σε μια αδιάκοπη κολπική προαρρυθμία μετά την διακοπή του φαρμάκου, η θεραπεία είναι ασφαλέστερο να γίνεται στο νοσοκομείο υπο συνεχή παρακολούθηση του ρυθμού. Η δακτυλίτιδα μπορεί να προκαλεί συχνότερα επεισόδια κολπικής μαρμαρυγής σε κάποιους ασθενείς, πιθανόν λόγω της παρασυμπαθητικομιμητικής της δράσης.

Συμπεράσματα

Η προαρρυθμία είναι ο σημαντικότερος κίνδυνος που σχετίζεται με την αντιαρρυθμική θεραπεία σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή. Μπορεί να συμβούν βραδυαρρυθμίες, ειδικά φλεβοκομβική βραδυκαρδία, και κοιλιακές ταχυαρρυθμίες, ειδικά torsade de pointes. Η προαρρυθμία είναι σχετικά σπάνια στους ασθενείς χωρίς καρδιακή νόσο και η θεραπεία μπορεί να ξεκινήσει και έξω από το νοσοκομείο. Οι ασθενείς με καρδιακή νόσο ευρίσκονται σε μεγαλύτερο κίνδυνο προαρρυθμίας, ειδικά εκείνοι με ιστορικό συμφορητικής καρδιακής

ανεπάρκειας. Σε αυτούς της ασθενείς, συνιστάται η έναρξη της θεραπείας να γίνεται μέσα στο νοσοκομείο.

1.8.1.3 ΜΗ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Έχουν χρησιμοποιηθεί αρκετές χειρουργικές προσεγγίσεις για τη θεραπεία της κολπικής μαρμαρυγής (Williams JM και συν. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1980, Cox JL. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991). Η τεχνική της απομόνωσης του αριστερού κόλπου και η επέμβαση «διάδρομος» (Williams JM και συν. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1980, Defauw JJ και συν. *Ann Thorac Surg* 1992) έχουν συναντήσει ελάχιστη αποδοχή σε σχέση με τη τεχνική του «λαβυρίνθου». Στην επέμβαση αυτή γίνονται πολλαπλές εντομές στον κόλπο για να διοχετεύσουν τα ερεθίσματα μέσω μιας « πολυδαίδαλης διαδρομής» για να φτάσουν στον κολποκοιλιακό κόμβο. Αυτό αποτρέπει την κολπική μαρμαρυγή από μια σημαντική μάζα του παρακείμενου κολπικού ιστού, ενώ ταυτόχρονα διατηρεί την κολπική συσταλτικότητα. Τα πρόσφατα αποτελέσματα είναι ελπιδοφόρα, αλλά λείπει μια μακρόχρονη παρακολούθηση ενός ικανού αριθμού ασθενών με ποικίλα αίτια κολπικής μαρμαρυγής. Ένας μεγάλος αριθμός ασθενών ίσως χρειαστεί εμφύτευση μόνιμου τεχνητού βηματοδότη μετά από αυτή την επέμβαση.

Τα αποτελέσματα των χειρουργικών προσεγγίσεων υποστηρίζουν ότι θα πρέπει να απομονωθούν μεταξύ τους μεγάλες περιοχές του κόλπου, για την πρόληψη της κολπικής μαρμαρυγής. Αρκετοί ερευνητές εξετάζουν ευρέως την χρήση της θερμοπηξίας με ραδιοσυχνότητες για τη δημιουργία μεγάλων γραμμοειδών τρώσεων. Είναι αξιοσημείωτη μια πρόσφατη παρουσίαση περιστατικού όπου καταγράφηκε βραχυπρόθεσμη επιτυχία της θερμοπηξίας μόνο του δεξιού κόλπου, για την πρόληψη κολπικής μαρμαρυγής (Haissaguerre M και συν. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1994). Είναι πιθανό να χρειάζονται διαφορετικές προσεγγίσεις θερμοπηξίας, ανάλογα με την αιτιολογία της κολπικής μαρμαρυγής.

Η μόνιμη βηματοδότηση μπορεί επίσης να υποστηριχθεί σαν μία μέθοδος πρόληψης της κολπικής μαρμαρυγής. Σε αυτή την περίπτωση οι δπλοεστιακοί βηματοδότες έχουν θεωρηθεί ανώτεροι από τους μονοεστιακούς (Sgarbossa EB και συν. *Circulation* 1993, Feuer JM και συν. *Am J Cardiol* 1989). Εν τούτοις , λίγα από τα μελλοντικά δεδομένα που είναι διαθέσιμα καταγράφουν την αποτελεσματικότητα της βηματοδότησης στην πρόληψη της κολπικής μαρμαρυγής. Ακόμα λιγότερα είναι τα διαθέσιμα στοιχεία για τους εμφυτευόμενους απινιδωτές. Οι νεότερες βηματοδοτικές μέθοδοι, όπως η διπλοεστιακή κολπική βηματοδότηση, χρειάζονται περαιτέρω διερεύνηση.

Συμπεράσματα

Οι μη φαρμακευτικές προσεγγίσεις στην πρόληψη της κολπικής μαρμαρυγής περιλαμβάνουν χειρουργική επέμβαση, κολπική βηματοδότηση και ενδοκαρδιακή θερμοπηξία (ablation) με καθετήρα. Τα διαθέσιμα στοιχεία είναι ελάχιστα προκειμένου να προταθεί η βηματοδότηση ή η θερμοπηξία. Κάποια πρώτα στοιχεία σχετικά με την τεχνική του «λαβυρίνθου» είναι ενθαρρυντικά, αλλά χρειάζεται μεγαλύτερη παρακολούθηση σε περισσότερους και διαφορετικούς πληθυσμούς ασθενών προκειμένου να γίνουν κάποιες ειδικές συστάσεις. Οι προτάσεις οι σχετικές με τη χρήση των κολπικών απινιδωτών περιμένουν τα αποτελέσματα των κλινικών μελετών.

1.8.2 ΈΛΕΓΧΟΣ ΤΗΣ ΚΟΙΛΙΑΚΗΣ ΣΥΧΝΟΤΗΤΑΣ-ΑΝΤΑΠΟΚΡΙΣΗΣ

1.8.2.1 ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ ΤΗΣ ΚΑΡΔΙΑΚΗΣ ΣΥΧΝΟΤΗΤΑΣ

Οι φαρμακευτικοί παράγοντες που μειώνουν την αγωγιμότητα και επιμηκύνουν την ανερεθιστότητα στον κολποκοιλιακό κόμβο είναι συχνά απαραίτητοι για τον έλεγχο των συμπτωμάτων και την βελτίωση της αιμοδυναμικής κατάστασης κατά τη διάρκεια της κολπικής μαρμαρυγής. Τα φάρμακα που χρησιμοποιούνται συνήθως, τα οποία επιμηκύνουν την ανερεθιστότητα και μειώνουν την αγωγιμότητα στον κολποκοιλιακό κόμβο

περιλαμβάνουν την δακτυλίτιδα, τους β-αναστολείς και τους ανταγωνιστές των διαύλων ασβεστίου. Η ηλεκτροφυσιολογική δράση της δακτυλίτιδας στον κολποκοιλιακό κόμβο είναι έμμεση κι εξαρτάται από την καρδιακή νεύρωση, με ~~π~~μικρ~~ε~~ς~~τ~~ε~~ρ~~ε~~ς~~ άμεσες επιδράσεις (Goodman DJ και συν. *Circulation* 1975). Ο γιατρός που αποπειράται να μειώσει την καρδιακή συχνότητα κατά τη διάρκεια της κολπικής μαρμαρυγής θα πρέπει να λάβει υπ' όψιν του τις δύο φάσεις της θεραπείας: την οξεία φάση που αποσκοπεί στον ταχύ έλεγχο της κοιλιακής ανταπόκρισης και μια μακρόχρονη φάση που περιλαμβάνει τα φάρμακα από το στόμα.

Οι ασθενείς με ένα επεισόδιο κολπικής μαρμαρυγής συχνά αναπτύσσουν ταχεία κοιλιακή συχνότητα και μπορεί να είναι συμπτωματικοί σε υψηλό βαθμό. Κατά την παρουσία σημαντικών κλινικών ευρημάτων, όπως θωρακικό άλγος ή επιδείνωση της καρδιακής ανεπάρκειας, τα οποία συνδέονται με την ταχεία κοιλιακή ανταπόκριση, συχνά απαιτείται σχετικά γρήγορη ενδοφλέβια φαρμακευτική αγωγή για την επιβράδυνσή της. Παρόλο που η ενδοφλέβια χορήγηση δακτυλίτιδας μπορεί να μειώσει αποτελεσματικά την καρδιακή συχνότητα κατά την ηρεμία, υπάρχει μια καθυστέρηση τουλάχιστον 60 λεπτών στην έναρξη του θεραπευτικού αποτελέσματος στους περισσότερους ασθενείς, με το πλήρες αποτέλεσμα να καθυστερεί περίπου 6 ώρες. Επιπλέον, η δακτυλίτιδα δεν είναι αποτελεσματικότερη από την εικονική θεραπεία στην μετατροπή της κολπικής μαρμαρυγής σε φλεβοκομβικό ρυθμό (Falk RH και συν. *Ann Intern Med* 1987) και ίσως επιμηκύνει την διάρκεια της παροξυσμικής κολπικής μαρμαρυγής (Rawles JM και συν. *Br Heart J* 1990). Έτσι, με εξαίρεση την καρδιακή ανεπάρκεια δεν είναι θεραπεία πρώτης γραμμής.

Για ασθενείς με σοβαρά συμπτώματα σχετιζόμενα με την ταχεία καρδιακή συχνότητα, διλτιαζέμη, βεραπαμίλη, εσμολόλη, προπρανολόλη, μετοπρολόλη, όλα χορηγούμενα ενδοφλέβια, παρέχουν ικανοποιητικά άμεσα αποτελέσματα. Κάθε ένα από αυτά τα φάρμακα έχει ένα δυνητικό ρόλο στην οξεία αντιμετώπιση των συμπτωματικών ατόμων με κολπική

μαρμαρυγή και ταχεία κοιλιακή ανταπόκριση. Για παράδειγμα, σε μια πολυκεντρική μελέτη, μια ενδοφλέβια bolus χορήγηση διλτιαζέμης (20-25 mg) κατέληγε σε μείωση της καρδιακής συχνότητας κατά τη διάρκεια κολπικής μαρμαρυγής ή κολπικού πτερυγισμού στο 94% των ασθενών (Ellenbogen KA και συν. *J Am Coll Cardiol* 1991). Ο μέσος χρόνος θεραπευτικής ανταπόκρισης ήταν 4 λεπτά και μια συνεχής έγχυση διλτιαζέμης (10-15 mg/h) διατηρούσε τον έλεγχο της συχνότητας στο 74%. Η ενδοφλέβια βεραπαμίλη είναι επίσης αποτελεσματική στη μείωση της συχνότητας κατά τη διάρκεια κολπικής μαρμαρυγής. Μια αρχική bolus δόση των 5-15mg μειώνει την κοιλιακή συχνότητα μέσα σε 5 λεπτά και μπορεί να συνεχιστεί με μια έγχυση συντήρησης των 0.05-0.2 mg/min (Rinkenberger RL και συν. *Circulation* 1980, Waxman HL και συν. *Ann Intern Med* 1981, Aronow WS και συν. *Clin Pharmacol Ther* 1979, Reiter MJ και συν. *Am J Cardiol* 1982). Το κυριότερο δυσμενές αποτέλεσμα της ενδοφλέβιας διλτιαζέμης και βεραπαμίλης είναι η υπόταση. Η εσμολόλη, ένας εξαιρετικά ταχείας δράσης β-αναστολέας, χορηγούμενη ενδοφλέβια, μπορεί να ελέγξει αποτελεσματικά την κοιλιακή ανταπόκριση κατά τη διάρκεια κολπικής μαρμαρυγής μέσα σε 15 λεπτά (Anderson S και συν. *Am Heart J* 1986). Η ενδοφλέβια μετοπρολόλη (5-15 mg ενδοφλεβίως για 5-15 λεπτά) και η προπρανολόλη (1-12 mg ενδοφλεβίως για 5-12 λεπτά) μπορούν επίσης να χορηγηθούν για τον έλεγχο της καρδιακής συχνότητας στην κολπική μαρμαρυγή. Η αδενοσίνη με χρόνο ημίσειας ζωής περίπου 10 δευτερόλεπτα, προκαλεί σημαντική αναστολή στην κολποκοιλιακή αγωγιμότητα. Παρ' ότι είναι πολύ αποτελεσματική στις υποτροπιάζουσες αρρυθμίες επανεισόδου στον κολποκοιλιακό κόμβο (DiMarco JP και συν. *Ann Intern Med* 1990), η αδενοσίνη δεν έχει κανένα ρόλο στην αντιμετώπιση της κολπικής μαρμαρυγής, εξ αιτίας της παροδικής διάρκειας δράσης της.

Ο έλεγχος της καρδιακής συχνότητας κατά τη διάρκεια κολπικής μαρμαρυγής σε ασθενείς με σύνδρομο WPW απαιτεί ιδιαίτερη προσοχή. Όπως υποστηρίχθηκε προηγουμένως, θα πρέπει να αποφεύγονται φάρμακα όπως η διγοξίνη, η αδενοσίνη, οι

ανταγωνιστές των διαύλων ασβεστίου και οι β-αναστολείς. Για ασθενείς με σοβαρή αιμοδυναμική επιβάρυνση, ενδείκνυται η ταχεία ηλεκτρική καρδιομετατροπή. Οι άλλοι μπορούν να αντιμετωπιστούν με ενδοφλέβια προκαϊναμίδη.

Κατά την απουσία σημαντικών συμπτωμάτων που σχετίζονται με την ταχεία κοιλιακή ανταπόκριση στην κολπική μαρμαρυγή, η ενδοφλέβια χορήγηση φαρμάκων δεν ενδείκνυται εξ αιτίας της πιθανότητας αντίθετων αποτελεσμάτων, όπως η υπόταση ή η επιδείνωση της καρδιακής ανεπάρκειας. Σ' αυτά τα ασυμπτωματικά άτομα η καρδιακή συχνότητα ελέγχεται συνήθως με φάρμακα χορηγούμενα από το στόμα. Σε ασθενείς χωρίς καρδιακή ανεπάρκεια προτιμούνται ανταγωνιστές των διαύλων ασβεστίου και β-αναστολείς. Κατά την παρουσία θυρεοτοξίκωσης ή παραγόντων που σχετίζονται με αυξημένη συμπαθητική όδωση, όπως η άσκηση ή μεταβολικό stress, η ταχεία κοιλιακή συχνότητα κατά την κολπική μαρμαρυγή, ελέγχεται αποτελεσματικότερα με β-αναστολείς. Όταν υπάρχουν αντενδείξεις για τη χρήση τους, όπως ο βρογχόσπασμος, τότε θα πρέπει να λαμβάνονται υπ' όψιν οι ανταγωνιστές των διαύλων ασβεστίου.

Η χρήση ενός φαρμάκου για μακροχρόνιο έλεγχο της συχνότητας κατά την κολπική μαρμαρυγή απαιτεί συνεκτίμηση διαφόρων κλινικών παραγόντων. Κάποιοι ασθενείς με μειωμένη λειτουργικότητα του κολποκοιλιακού κόμβου μπορεί να έχουν ικανοποιητικό έλεγχο και να μην χρειάζεται επιπλέον φαρμακευτική θεραπεία. Η κολποκοιλιακή αγωγιμότητα επηρεάζεται από αλλαγές στον τόνο του αυτόνομου νευρικού συστήματος, και η κοιλιακή συχνότητα μπορεί να ελέγχεται ικανοποιητικά κατά την ανάπαυση, αλλά να είναι υπερβολική κατά την φυσική δραστηριότητα. Έτσι, παρόλο που η διγοξίνη είναι χρήσιμη για τη μείωση της συχνότητας στην κολπική μαρμαρυγή κατά την ανάπαυση, παρέχει ελάχιστο έλεγχο κατά την άσκηση (David D και συν. *Am J Cardiol* 1979). Για ασθενείς χωρίς καρδιακή ανεπάρκεια προτιμούνται οι β-αναστολείς ή οι ανταγωνιστές των διαύλων ασβεστίου για τον έλεγχο του ρυθμού (Rinkenberger RL και συν. *Circulation* 1980, DiBianco R και συν. *Am Heart J* 1984,

Klein HO και συν. *Drugs* 1986, Roth A και συν. *Circulation* 1986). Ο πιο ξεκάθαρος ίσως ρόλος της διγοζίνης στην αντιμετώπιση της κολπικής μαρμαρυγής είναι στην περίπτωση συνοδού συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας που σχετίζεται με μειωμένη συστολική λειτουργικότητα της αριστερής κοιλίας, σε συνδυασμό με άλλα φάρμακα. Στην τελευταία περίπτωση η διγοζίνη παρέχει επιπρόσθετα αποτελέσματα με τους ανταγωνιστές των διαύλων ασβεστίου ή β-αναστολείς για τον έλεγχο της κοιλιακής συχνότητας (David D και συν. *Am J Cardiol* 1979, DiBianco R και συν. *Am Heart J* 1984, Klein HO και συν. *Drugs* 1986). Η ισορροπία του ελέγχου της συχνότητας κατά τη διάρκεια διαφόρων επιπέδων φυσικής δραστηριότητας μπορεί να απειληθεί ειδικά σε ασθενείς με σύνδρομο βραδυκαρδίας-ταχυκαρδίας, οι οποίοι παρουσιάζουν επεισόδια παροξυσμικής κολπικής μαρμαρυγής συνδεδεμένα με ταχεία κοιλιακή ανταπόκριση, εναλλασόμενη με περιόδους φλεβοκομβικού ρυθμού με δυσλειτουργία του φλεβοκόμβου (Moulton AW και συν. *Am J Med* 1991). Η μόνιμη βηματοδότηση είναι συχνά απαραίτητη σ' αυτούς τους ασθενείς, ώστε να επιτραπεί η χρήση των φαρμακευτικών παραγόντων που μειώνουν την αγωγιμότητα του κολποκοιλιακού κόμβου. Σε μερικούς ασθενείς με σύνδρομο βραδυκαρδίας-ταχυκαρδίας, η πινδολόλη, ένας β-αναστολέας με ενδογενή συμπαθομιμητική δράση, μπορεί να παρέχει έλεγχο της συχνότητας χωρίς την ανάγκη μόνιμου βηματοδότη. Τέλος, αν επιλεγεί η στοταλόλη ή η αμιωδαρόνη για την πρόληψη της υποτροπιάζουσας κολπικής μαρμαρυγής σε κάποιους ασθενείς δεν θα χρειαστεί άλλο φάρμακο, γιατί αυτά τα δύο μειώνουν επίσης την κολποκοιλιακή αγωγιμότητα.

Συμπεράσματα

Ο έλεγχος της κοιλιακής ανταπόκρισης κατά την κολπική μαρμαρυγή είναι σημαντικός προκειμένου να μειωθούν τα συμπτώματα του ασθενούς, αλλά και για να προληφθεί η καρδιομυοπάθεια που προκαλεί η ταχυκαρδία. Ο άμεσος έλεγχος της συχνότητας είναι πιο αποτελεσματικός με την ενδοφλέβια χορήγηση βεραπαμίλης, διλτιαζέμης ή αναστολέων.

Όταν η κολποκοιλιακή αγωγή γίνεται μέσω μιας επικουρικής οδού η θεραπεία εκλογής είναι η ενδοφλέβια προκαϊναμίδη. Κάποιοι ασθενείς ίσως χρειαστούν άμεση καρδιομετατροπή. Οι β-αναστολείς είναι ιδιαίτερα αποτελεσματικοί όταν υπάρχει θυρεοτοξίκωση και αυξημένος συμπαθητικός τόνος. Για το μακροπρόθεσμο έλεγχο της συχνότητας, βεραπαμίλη, διλτιαζέμη και β-αναστολείς είναι πιο αποτελεσματικότεροι της διγοξίνης και θα πρέπει να είναι τα φάρμακα πρώτα επιλογής.

Η διγοξίνη θα πρέπει να θεωρείται θεραπεία πρώτης γραμμής μόνο στους ασθενείς με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια. Σε κάποιους ασθενείς μπορεί να χρειαστούν συνδυασμοί διγοξίνης, ανταγωνιστών των διαύλων ασβεστίου και β-αναστολέων για τον έλεγχο της κοιλιακής ανταπόκρισης.

1.8.2.2 ΜΗ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ ΤΗΣ ΚΑΡΔΙΑΚΗΣ ΣΥΧΝΟΤΗΤΑΣ

Πολλοί ασθενείς με υποτροπιάζουσα ή μόνιμη κολπική μαρμαρυγή θα παραμείνουν με σημαντικά συμπτώματα παρά τη χρήση φαρμάκων που μειώνουν την κολποκοιλιακή αγωγιμότητα ή προσπαθούν να διατηρήσουν τον φλεβοκομβικό ρυθμό. Σε συμπτωματικούς ασθενείς που δεν μπορούν να βελτιωθούν με την κατάλληλη φαρμακευτική αγωγή (παρά τις επανειλημμένες προσπάθειες) η κατάλυση του κολποκοιλιακού κόμβου και η εμφύτευση μόνιμου βηματοδότη ίσως προσφέρει ανακούφιση από τα συμπτώματα (Scheinman MM και συν. *JAMA* 1982, Gallagher JJ και συν. *N Engl J Med* 1982). Έχει αποδειχθεί ότι αυτή η διαδικασία βελτιώνει την αντοχή στην άσκηση και την ποιότητα ζωής επιλεγμένων ατόμων με υποτροπιάζουσα ή μόνιμη κολπική μαρμαρυγή (Kay GN και συν. *Am J Cardiol* 1988). Έχουν περιγραφεί αρκετές μέθοδοι κατάλυσης του κολποκοιλιακού κόμβου, όπως η κατάλυση με ψύξη (cryoablation), η κατάλυση με καθετήρα συνεχούς ρεύματος (DC shock) (Evans GT Jr και συν. *Pacing Clin Electrophysiol* 1987), ενδοστεφανιαία έγχυση αιθανόλης και η κατάλυση με καθετήρα ραδιοσυχνοτήτων (Langberg JJ και συν. *Circulation* 1989), η οποία έχει αναδειχθεί σαν η συχνότερα χρησιμοποιούμενη τεχνική.

Υπάρχουν αρκετές σοβαρές κλινικές παρατηρήσεις σχετικά με τη χρήση της κατάλυσης του κολποκοιλιακού κόμβου στην κολπική μαρμαρυγή.

Πρώτον, δεν υπάρχουν αποδείξεις ότι αυτή η τεχνική επηρεάζει την επιβίωση σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή. Πράγματι, έχει υπάρξει κάποια ανησυχία σχετικά με ένα πολύ μικρό πιθανό κίνδυνο αιφνιδίου θανάτου μετά από κατάλυση του κολποκοιλιακού κόμβου, σε αυτούς τους ασθενείς, αλλά δεν έχει ξεκαθαριστεί εάν αυτή είναι απλά η φυσική ιστορία της υποκείμενης καρδιακής νόσου.

Δεύτερον τα αποτελέσματα αυτής της επέμβασης δεν μπορούν να αντιστραφούν.

Τρίτον, ασθενείς με αίσθημα κόπωσης που έχουν ικανοποιητικό έλεγχο της συχνότητας, ίσως να έχουν πολύ μικρή ωφέλεια από αυτή την επέμβαση.

Τέταρτον, πολλοί ασθενείς είναι βηματοδοτικά εξαρτημένοι μετά από κατάλυση του κολποκοιλιακού κόμβου. Γι' αυτό το λόγο θα πρέπει να εξετάζεται η αξιοπιστία των ηλεκτροδίων βηματοδότησης και των βηματοδοτικών συσκευών.

Τέλος, η κατάλυση του κολποκοιλιακού κόμβου δεν αλλάζει τον κίνδυνο συστηματικών εμβολών ούτε την ανάγκη αντιπηκτικής θεραπείας. Πρόσφατα έχουν περιγραφεί τεχνικές κατάλυσης που τροποποιούν την αγωγιμότητα του κολποκοιλιακού κόμβου, χωρίς να προκαλούν πλήρη κολποκοιλιακό αποκλεισμό.

Συμπεράσματα

Οι μη φαρμακευτικές μέθοδοι ελέγχου της καρδιακής συχνότητας περιλαμβάνουν κατάλυση του κολποκοιλιακού κόμβου ή τροποποίηση της αγωγιμότητάς του με καθετήρα, και χειρουργικά προκλητό κολποκοιλιακό αποκλεισμό. Η κατάλυση με καθετήρα συνιστάται στους ασθενείς που δεν ανταποκρίνονται στα φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τον έλεγχο της κοιλιακής ανταπόκρισης. Η εγχείρηση σπανίως ενδείκνυται για τον έλεγχο της συχνότητας.

1.8.3 ΠΡΟΛΗΨΗ ΤΩΝ ΘΡΟΜΒΟΕΜΒΟΛΙΚΩΝ ΕΠΕΙΣΟΔΙΩΝ

Κατά την κολπική μαρμαρυγή, πρέπει να θεωρείται σημαντικός ο κίνδυνος αρτηριακών εμβολών, πιθανώς από θρόμβους σχηματιζόμενους στην κοιλότητα ή το ωτίο του αριστερού κόλπου λόγω κυκλοφορικής στάσης. Η μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή είναι η συχνότερη καρδιακή νόσος που σχετίζεται με εγκεφαλικές εμβολές. Ο κίνδυνος εγκεφαλικού επεισοδίου σε ασθενείς με μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή είναι 5-7 φορές μεγαλύτερος από ότι στην ομάδα ελέγχου χωρίς κολπική μαρμαρυγή. Συνολικά, 20-25% των ισχαιμικών εγκεφαλικών επεισοδίων οφείλονται σε καρδιογενή έμβολα.

Πολλές εργασίες έχουν εκτιμήσει τον κίνδυνο εγκεφαλικού επεισοδίου σε ασθενείς με μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή και τα οφέλη της αντιπηκτικής και αντιαιμοπεταλιακής θεραπείας (Warfarin versus aspirin Stroke Prevention in Atrial Fibrillation II. *Lancet* 1994, EAFT (European Atrial Fibrillation Trial) Study Group. *Lancet* 1993, Ezekowitz MD και συν. *N Engl J Med* 1992, Connolly SJ και συν. *J Am Coll Cardiol* 1991, Petersen P και συν. *Lancet* 1989, Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Study. *Circulation* 1991, The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. I. Clinical features of patients at risk. *Ann Intern Med* 1992, The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. II. Echocardiographic features of patients at risk. *Ann Intern Med* 1992). Ορισμένοι ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο εμβολών (Chimowitz MI και συν. *Stroke* 1993). Για παράδειγμα, ασθενείς με στένωση μιτροειδούς και κολπική μαρμαρυγή έχουν επίπτωση εμβολής 4-6% ανά έτος.

Παράγοντες κινδύνου που προδιαθέτουν για εγκεφαλικό επεισόδιο σε ασθενείς με μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή είναι:

- ιστορικό προηγούμενου εγκεφαλικού ή παροδικού ισχαιμικού επεισοδίου (σχετικός κίνδυνος 22.5),
- σακχαρώδης διαβήτης (σχετικός κίνδυνος 1.7),
- ιστορικό υπέρτασης (σχετικός κίνδυνος 1.6) και

- η πρόοδος της ηλικίας (σχετικός κίνδυνος 1.4 για κάθε δεκαετία).

Ασθενείς με οποιονδήποτε από αυτούς τους παράγοντες κινδύνου έχουν ετήσιο κίνδυνο εγκεφαλικού επεισοδίου τουλάχιστον 4%, αν μείνουν χωρίς θεραπεία. Οι ασθενείς των οποίων ο μόνος παράγοντας κινδύνου για εγκεφαλικό επεισόδιο είναι η καρδιακή ανεπάρκεια ή η στεφανιαία νόσος έχουν συχνότητα εγκεφαλικού επεισοδίου περίπου 3 φορές μεγαλύτερη από τους ασθενείς χωρίς κανέναν παράγοντα κινδύνου (Albers GW. *Arch Intern Med* 1994). Η δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας και διάμετρος του αριστερού κόλπου μεγαλύτερη από 2.5cm/m² σε υπερηχοκαρδιογραφική εξέταση σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο θρομβοεμβολής.

Ασθενείς νεότεροι των 65 ετών που έχουν φυσιολογικό υπερηχοκαρδιογράφημα και κανέναν παράγοντα κινδύνου έχουν εξαιρετικά χαμηλό (~1% ανά έτος) κίνδυνο εγκεφαλικού επεισοδίου (Matchar DB και συν. *Ann Intern Med* 1994). Έτσι ο κίνδυνος εγκεφαλικού επεισοδίου είναι αρκετά χαμηλός σε ασθενείς με ιδιοπαθή κολπική μαρμαρυγή, χωρίς δηλαδή οποιασδήποτε οργανική καρδιακή νόσο ή οποιονδήποτε από τους παραπάνω παράγοντες κινδύνου.

Η ετήσια συχνότητα εγκεφαλικού επεισοδίου στην ομάδα ελέγχου που δεν έλαβε αντιπηκτική αγωγή σε 5 μεγάλες κλινικές μελέτες αντιπηκτικών (Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation. *Arch Intern Med* 1994) ήταν 4.5% και μειώθηκε στο 1.4% (68% ελάτπωση κινδύνου) για την ομάδα της βαρφαρίνης (ελάτπωση του κινδύνου 60% στους άνδρες, 84% στις γυναίκες). Η ασπιρίνη, 325 mg την ημέρα, πέτυχε μείωση του κινδύνου 44%. Η ετήσια συχνότητα σοβαρής αιμορραγίας ήταν 1% στην ομάδα ελέγχου, 1% στην ομάδα της ασπιρίνης και 1.3% στην ομάδα της βαρφαρίνης. Δεν υπήρξε διαφορά στον κίνδυνο εγκεφαλικού επεισοδίου μεταξύ των ασθενών με υποτροπιάζουσα και εκείνων με μόνιμη κολπική μαρμαρυγή. Η αντιπηκτική θεραπεία ήταν περίπου κατά 50% αποτελεσματικότερη από την ασπιρίνη ως προς την πρόληψη των ισχαιμικών εγκεφαλικών

επεισοδίων σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή. Παράγοντες κινδύνου για την σχετιζόμενη με τα αντιπηκτικά ενδοκρανιακή αιμορραγία ήταν η υπέρμετρη αντιπηκτική αγωγή και η μη ελεγχόμενη υπέρταση. Οι υπερήλικες είχαν αυξημένο κίνδυνο εγκεφαλικής αιμορραγίας ιδίως επί υπέρμετρης αντιπηκτικής αγωγής (Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation. *Arch Intern Med* 1994).

Από αυτά και άλλα δεδομένα, φαίνεται ότι άτομα κάτω των 60 ετών χωρίς κλινικούς παράγοντες κινδύνου (ιδιοπαθής κολπική μαρμαρυγή) δεν χρειάζονται αντιθρομβωτική θεραπεία για την πρόληψη εγκεφαλικού επεισοδίου, επειδή ο κίνδυνος είναι μικρός. Η συχνότητα εγκεφαλικού επεισοδίου είναι επίσης χαμηλή (περίπου 2% ανά έτος) σε ασθενείς με ιδιοπαθή κολπική μαρμαρυγή ηλικίας 60-75 ετών. Οι ασθενείς αυτοί φαίνεται ότι προστατεύονται επαρκώς από τα εγκεφαλικά επεισόδια με ασπιρίνη. Στους υπερήλικες (άνω των 75 ετών) ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή η αντιπηκτική θεραπεία πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή και να παρακολουθείται τακτικά λόγω του αυξημένου κινδύνου εγκεφαλικής αιμορραγίας. Παρ' όλα αυτά, οι υπερήλικες ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή πιθανώς ωφελούνται από την αντιπηκτική θεραπεία επειδή ευρίσκονται σε εξαιρετικά υψηλό κίνδυνο για εγκεφαλικό επεισόδιο (Albers GW και συν. *Coron Artery Dis* 1995). Οι τροφές (Wells PS και συν. *Ann Intern Med* 1994) και φάρμακα όπως αντιβιοτικά και αντιαρρυθμικά (π.χ. αμιωδαρόνη) επηρεάζουν την δράση της βαρφαρίνης.

Συμπεράσματα

Οι ακόλουθες συστάσεις μπορούν να γίνουν για την αντιθρομβωτική αγωγή (Albers GW. *Arch Intern Med* 1994, Albers GW και συν. *Coron Artery Dis* 1995):

- Κάθε ασθενής με κολπική μαρμαρυγή που έχει παράγοντες κινδύνου για εγκεφαλικό επεισόδιο (προηγούμενο εγκεφαλικό ή παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο, σοβαρή βαλβιδική καρδιακή νόσο, υπέρταση, σακχαρώδη διαβήτη, ηλικία άνω των 75 ετών, διάταση του αριστερού κόλπου, στεφανιαία νόσο ή συμφορητική καρδιακή

ανεπάρκεια), πρέπει να λαμβάνει αντιπηκτική αγωγή με βαρφαρίνη με στόχο INR μεταξύ 2.0 και 3.0 για την πρόληψη εγκεφαλικών επεισοδίων, εφόσον δεν έχει αντένδειξη για αντιπηκτική θεραπεία από το στόμα.

- Οι ασθενείς με αντένδειξη στην αντιπηκτική θεραπεία καθώς και μη συνεργάσιμα άτομα πρέπει να τίθενται σε θεραπεία με ασπιρίνη.
- Οι ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή που δεν έχουν κανένα από τους προηγούμενους παράγοντες κινδύνου, έχουν χαμηλό κίνδυνο εγκεφαλικού επεισοδίου (2% ανά έτος ή λιγότερο) και μπορούν να προστατευθούν από τα επεισόδια αυτά με ασπιρίνη.
- Στους ασθενείς με ηλικία άνω των 75 ετών, η αντιπηκτική θεραπεία θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή και να παρακολουθείται προσεκτικά ώστε να διατηρούν το INR κάτω από 3.0 λόγω του κινδύνου εγκεφαλικής αιμορραγίας (Disch DL και συν. *Ann Intern Med* 1994, Fuster V και συν. *Circulation* 1993, Patrono C. *N Engl J Med* 1994, Pritchett ELC. *N Engl J Med* 1992, Hirsh J. *N Engl J Med* 1991).

Ο κίνδυνος εμβολής μετά από την ανάταξη της κολπικής μαρμαρυγής σε φλεβοκομβικό ρυθμό ποικίλει από 0 έως 7% και εξαρτάται από τους υποκείμενους παράγοντες κινδύνου. Ασθενείς πολύ υψηλού κινδύνου είναι εκείνοι με προηγούμενη εμβολή, μηχανική προσθετική βαλβίδα ή στένωση μιτροειδούς. Ασθενείς χαμηλού κινδύνου είναι οι νεότεροι των 60 ετών χωρίς υποκείμενη καρδιακή νόσο. Η αντιπηκτική θεραπεία ίσως να μην είναι απαραίτητη στην ομάδα χαμηλού κινδύνου. Η ομάδα υψηλού κινδύνου θα πρέπει να λαμβάνει χρόνια αντιπηκτική θεραπεία είτε υποβληθεί σε ανάταξη της αρρυθμίας είτε όχι. Οι ασθενείς, που δεν ανήκουν στην ομάδα χαμηλού κινδύνου, με κολπική μαρμαρυγή διάρκειας μεγαλύτερης των 2 ημερών θα πρέπει να λάβουν βαρφαρίνη με στόχο INR από 2.0 έως 3.0 για 3 εβδομάδες πριν την εκλεκτική ανάταξη και για 3-4 εβδομάδες μετά την αποκατάσταση του φλεβοκομβικού ρυθμού (Lauracis A και συν. *Chest* 1992). Η αντιπηκτική θεραπεία με ηπαρίνη έχει προταθεί για την επείγουσα καρδιοανάταξη. Η εκτίμηση του κινδύνου με

διοισοφάγεια ηχοκαρδιογραφία ενδέχεται να είναι χρήσιμη (Leung DY και συν. *J Am Coll Cardiol* 1994), αλλά η μη ανεύρεση θρόμβου στον αριστερό κόλπο κατά τη μελέτη δεν εξασφαλίζει απόλυτα ότι ο ασθενής δεν θα παρουσιάσει εμβολή κατά ή μετά την καρδιοανάταξη (Black IW και συν. *Circulation* 1994, Black IW και συν. *Circulation* 1994).

Είναι σημαντικό να τονιστεί ότι οι παραπάνω υποδείξεις πρέπει να εξατομικεύονται για κάθε ασθενή. Για παράδειγμα, ασθενείς με κίνδυνο τραυματισμού λόγω επαγγέλματός ή συμμετοχής σε αθλήματα βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας εάν λάβουν αντιπηκτικά και πιθανόν δεν θα λάβουν βαρφαρίνη. Οι ασθενείς που λαμβάνουν βαρφαρίνη θα πρέπει να προειδοποιούνται για τους κινδύνους από την ταυτόχρονη λήψη νέων φαρμάκων π.χ. μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών.

Για ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή διάρκειας μικρότερης από 48 ώρες, οι υποδείξεις είναι ασαφείς. Μια λογική προσέγγιση θα ήταν να θεραπεύονται σύμφωνα με τις παραπάνω οδηγίες, ειδικά εάν οι υποτροπές είναι συχνές.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2. Η ΑΜΙΩΔΑΡΟΝΗ

Η αμιωδαρόνη, παράγωγο του βενζοφουρανίου, είναι αντιαρρυθμικό φάρμακο της κατηγορίας III.

2.1 ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ

Η αμιωδαρόνη έχει χρησιμοποιηθεί για την καταστολή διαφόρων υπερκοιλιακών και κοιλιακών ταχυαρρυθμιών σε έμβρυα (Flack NJ και συν. *Obstet Gynecol* 1993, Azancot-Benisty A και συν. *J Pediatr* 1992), σε παιδιά (Shuler CO και συν. *Am Heart J* 1993, Figa FH και συν. *Am J Cardiol* 1994) και σε ενήλικους (Weinberg BA και συν. *Am Heart J* 1993), που περιλαμβάνουν την κολποκοιλιακή ταχυκαρδία επανεισόδου, την κομβική ταχυκαρδία (Raja P και συν. *Br Heart J* 1994), τον κολπικό πτερυγισμό και κολπική μαρμαρυγή (Disch DL και συν. *Ann Intern Med* 1994, Skoularigis J και συν. *Am J Cardiol* 1993, Estes NA 3rd. *JAMA* 1992, Gosselink AT και συν. *JAMA* 1992, Zehender M και συν. *J Am Coll Cardiol* 1992, Middlekauff HR και συν. *Am J Cardiol* 1993), την κοιλιακή ταχυκαρδία και κοιλιακή μαρμαρυγή επί στεφανιαίας νόσου (Butler J και συν. *Br Heart J* 1993, Roden DM. *Am J Cardiol* 1993, Nora M και συν. *Am J Cardiol* 1993, Singh BN. *Am J Cardiol* 1993) και υπερτροφικής μυοκαρδιοπάθειας. Οι συχνότητες επιτυχίας ποικίλουν ευρέως, ανάλογα με τον πληθυσμό των ασθενών (Anastasiou-Nana MI και συν. *J Am Coll Cardiol* 1994), την αρρυθμία, την υποκείμενη οργανική καρδιακή νόσο, το χρονικό διάστημα παρακολούθησης, τον ορισμό και τον τρόπο προσδιορισμού της επιτυχίας. Γενικά, όμως, η αποτελεσματικότητα της αμιωδαρόνης είναι ίση ή μεγαλύτερη εκείνης όλων των άλλων αντιαρρυθμικών φαρμάκων και είναι της τάξεως του 60-80% στις περισσότερες υπερκοιλιακές και 40-60% στις κοιλιακές ταχυαρρυθμίες. Η αμιωδαρόνη πιθανώς βελτιώνει την επιβίωση των ασθενών με υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια, ασυμπτωματικές κοιλιακές αρρυθμίες μετά από έμφραγμα μυοκαρδίου και κοιλιακές ταχυαρρυθμίες μετά από καρδιοπνευμονική ανάνηψη.

2.2 ΗΛΕΚΤΡΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΕΣ ΔΡΑΣΕΙΣ

Όταν χορηγείται χρονίως από το στόμα, η αμιωδαρόνη παρατείνει την διάρκεια του δυναμικού ενεργείας και την ανερεθιστότητα όλων των καρδιακών ινών χωρίς να επηρεάζει το δυναμικό ηρεμίας της μεμβράνης. Όταν μελετώνται οι οξείες δράσεις, η αμιωδαρόνη και ο μεταβολίτης της - δισαιθυλαμιωδαρόνη - παρατείνουν την διάρκεια του δυναμικού ενεργείας του κοιλιακού μυοκαρδίου αλλά βραχύνουν την διάρκεια του δυναμικού ενεργείας των ινών Purkinje. Ενιέμενη στις αρτηρίες του φλεβοκόμβου και του κολποκοιλιακού κόμβου, η αμιωδαρόνη ελαττώνει τη συχνότητα εκφόρτισης του φλεβοκόμβου και της κολποκοιλιακής σύνδεσης και επιμηκύνει το χρόνο της κολποκοιλιακής αγωγής. Μειώνει την κλίση της διαστολικής εκπόλωσης του φλεβοκόμβου και καταστέλλει έντονα την V_{max} στους θηλοειδείς μύες του ινδικού χοιριδίου, κατά συχνοεξάρτητο ή χρησιεξάρτητο τρόπο. Παρόμοια καταστολή της V_{max} προκαλείται από αποκλεισμό των ανενεργών διαύλων νατρίου, δράση που επιτείνεται από τα εκπολωμένα και μειώνεται από τα υπερπολωμένα μεμβρανικά δυναμικά. Η αμιωδαρόνη αναστέλλει επίσης τον αυτοματισμό που προκαλείται από την εκπόλωση. Η αμιωδαρόνη καταστέλλει την αγωγή περισσότερο σε ταχείες συχνότητες παρά σε βραδείες (εξάρτηση από τη χρήση [χρησιεξάρτηση] ή εξάρτηση από τη συχνότητα [συχνοεξάρτηση]) (Sager PT και συν. *Circulation* 1994, Sager PT και συν. *Circulation* 1993, Chiamvimonvat N και συν. *Am J Cardiol* 1992), όχι μόνο καταστέλλοντας τη V_{max} αλλά αυξάνοντας την αντίσταση στην παθητική ροή ρεύματος. Το φάρμακο δεν επιμηκύνει την αναπόλωση περισσότερο σε βραδείες παρά σε ταχείες συχνότητες (δεν ασκεί ανάστροφη χρησιεξάρτηση ή συχνοεξάρτηση) αλλά ασκεί χρονο-εξάρτητες δράσεις στην ανερεθιστότητα, γεγονός το οποίο μπορεί εν μέρει να ερμηνεύσει τη μικρή συχνότητα της ριπιδοειδούς κοιλιακής ταχυκαρδίας και την υψηλή αποτελεσματικότητα (Sager PT και συν. *Circulation* 1994, Sager PT και συν. *Circulation* 1993).

Η δισαιθυλαμιωδαρόνη ασκεί σχετικά εντονότερες δράσεις στον ιστό των ταχέων διαύλων και πιθανότατα συμβάλλει σημαντικά στην αντιαρρυθμική αποτελεσματικότητα. Η καθυστέρηση της επίτευξης επαρκών συγκεντρώσεων αυτού του μεταβολίτη μπορεί να εξηγήσει εν μέρει την καθυστέρηση της αντιαρρυθμικής δράσης της αμιωδαρόνης.

Ιn vivo η αμιωδαρόνη ανταγωνίζεται μη ανταγωνιστικά τους α- και β-υποδοχείς και αποκλείει τη μετατροπή της θυροξίνης (T_4) σε τριϊωδοθυρονίνη (T_3), γεγονός το οποίο ενδέχεται να ευθύνεται για μερικές από τις ηλεκτροφυσιολογικές της δράσεις. Η αμιωδαρόνη παρουσιάζει δράσεις αποκλεισμού των βραδέων διαύλων και η χρόνια θεραπεία από το στόμα επιβραδύνει τη συχνότητα εκφόρτισης του φλεβοκόμβου σε αναισθητοποιημένους σκύλους, ακόμη και μετά από προθεραπεία με προπρανολόλη και ατροπίνη. Χορηγούμενη από το στόμα επιμηκύνει το διάστημα Q-T, μεταβάλλοντας μερικές φορές τη μορφολογία του επάρματος T και παράγοντας κύματα U, και επιβραδύνει τη φλεβοκομβική συχνότητα κατά 20-30%.

Παρατείνονται οι δραστικές ανερέθιστες περίοδοι όλων των καρδιακών ιστών. Ο χρόνος αγωγής του συστήματος His-Purkinje αυξάνει και η διάρκεια του QRS επιμηκύνεται, ιδιαίτερα σε ταχείες συχνότητες. Η αμιωδαρόνη χορηγούμενη ενδοφλέβια, προκαλεί μέτρια επιμήκυνση της ανερέθιστης περιόδου του κολπικού και κοιλιακού μυοκαρδίου. Το διάστημα P-R και ο χρόνος της κολποκοιλιακής αγωγής επιμηκύνεται. Η διάρκεια του συμπλέγματος QRS παρατείνεται στις αυξημένες συχνότητες, αλλά λιγότερο σε σχέση με τη χορήγηση της αμιωδαρόνης από το στόμα. Επομένως, πολύ μικρότερη αύξηση στην παράταση του χρόνου αγωγής (με εξαίρεση τον κολποκοιλιακό κόμβο) κατά την διάρκεια της αναπόλωσης και στην ανερεθιστότητα συμβαίνει μετά την ενδοφλέβια χορήγηση σε σχέση με τη λήψη από το στόμα.

Λαμβάνοντας υπόψη τις δράσεις αυτές, είναι σαφές ότι η αμιωδαρόνη παρουσιάζει εκτός από τις δράσεις της κατηγορίας III (αποκλείει το I_K), δράσεις κατηγορίας I (αποκλείει το

I_{Na}), κατηγορίας II (αντιαδρενεργικές) και κατηγορίας IV (αποκλείει το I_{Ca-L}). Οι δράσεις της αμιωδαρόνης προσεγγίζουν εκείνες ενός θεωρητικά ιδανικού φαρμάκου που παρουσιάζει χρησιεξάρτητη δράση επι των διαύλων Na⁺ με ταχεία διαστολική ανάνηψη από τον αποκλεισμό και χρησιεξάρτητη παράταση της διάρκειας του δυναμικού ενεργείας. Δεν αυξάνει (Hii JT και συν. *Circulation* 1992) και ενδέχεται να μειώνει (Cui G και συν. *Am J Cardiol* 1994) τη διασπορά του διαστήματος Q-T. Οι κατεχολαμίνες αναστρέφουν μερικώς κάποιες από τις δράσεις της αμιωδαρόνης (Sager PT και συν. *Circulation* 1994, Sager PT και συν. *Circulation* 1993, Chiamvimonvat N και συν. *Am J Cardiol* 1992, Hii JT και συν. *Circulation* 1992, Cui G και συν. *Am J Cardiol* 1994, Calkins H και συν. *J Am Coll Cardiol* 1992).

2.3 ΑΙΜΟΔΥΝΑΜΙΚΕΣ ΔΡΑΣΕΙΣ

Η αμιωδαρόνη είναι περιφερικό και στεφανιαίο αγγειοδιασταλτικό. Όταν χορηγείται ενδοφλέβια σε δόσεις 2.5-10 mg/Kg, μειώνει την καρδιακή συχνότητα, τις περιφερικές αγγειακές αντιστάσεις, τη δύναμη συστολής και την dP/dt της αριστερής κοιλίας. Η παροχή της αριστερής κοιλίας ενδέχεται να αυξηθεί. Οι δόσεις αμιωδαρόνης από το στόμα που είναι επαρκείς για τον έλεγχο των καρδιακών αρρυθμιών δεν μειώνουν το κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας, ακόμη και σε ασθενείς με μείωση αυτού, ελεγμένη με ραδιοϊσοτοπική κοιλιογραφία. Ωστόσο, επειδή το φάρμακο ασκεί κάποια αρνητική ινότροπη δράση, θα πρέπει να χορηγείται προσεκτικά, ιδίως από την ενδοφλέβια οδό, σε ασθενείς με οριακή καρδιακή αντιρρόπηση.

2.4 ΦΑΡΜΑΚΟΚΙΝΗΤΙΚΗ

Η απορρόφηση της αμιωδαρόνης είναι βραδεία, ασταθής και ατελής, με συστηματική βιοδιαθεσιμότητα 35-65%. Οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα κορυφώνονται σε 3-7 ώρες μετά από εφ' άπαξ δόση από το στόμα. Υπάρχει ελάχιστο αποτέλεσμα πρώτης διέλευσης,

γεγονός που δείχνει μικρή ηπατική απόληψη. Η αποβολή γίνεται με ηπατική απέκκριση στη χολή με κάποια εντεροηπατική ανακυκλοφορία. Υπάρχει εκτεταμένος ηπατικός μεταβολισμός, με κύριο μεταβολίτη την δισαιθυλαμιωδαρόνη. Ο λόγος της συγκέντρωσης στο πλάσμα του μητρικού φαρμάκου προς τον μεταβολίτη είναι 3:2. Και οι δυο ουσίες συσσωρεύονται σε μεγάλο βαθμό στο ήπαρ, τους πνεύμονες, το λίπος, το «κυανό» δέρμα και σε άλλους ιστούς. Στο μυοκάρδιο δημιουργείται συγκέντρωση 10-50 φορές μεγαλύτερη από αυτή στο πλάσμα. Η κάθαρση της αμιωδαρόνης είναι χαμηλή και η νεφρική απέκκριση αμελητέα. Δεν είναι απαραίτητη η μείωση των δόσεων σε ασθενείς με νεφρικές παθήσεις. Η αμιωδαρόνη και η δισαιθυλαμιωδαρόνη δεν είναι διαλυτές. Ο όγκος κατανομής τους είναι μεγάλος αλλά ασταθής, με μέση τιμή 60 L/Kg. Η αμιωδαρόνη δεσμεύεται από τις πρωτεΐνες σε μεγάλο βαθμό (96%), διέρχεται τον πλακούντα (10 έως 50%) και ανευρίσκεται στο μητρικό γάλα.

Η έναρξη δράσης μετά από ενδοφλέβια χορήγηση συμβαίνει γενικά μέσα σε μερικές ώρες. Μετά από χορήγηση από το στόμα, η έναρξη δράσης απαιτεί 2-3 ημέρες, συχνά 1-3 εβδομάδες, και, μερικές φορές, ακόμα περισσότερο. Οι δόσεις φόρτισης μειώνουν αυτό το χρονικό διάστημα. Κατά τη χρόνια θεραπεία, οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα συσχετίζονται ικανοποιητικά με τις δόσεις από το στόμα, ανερχόμενες περίπου σε 0.2 μg/ml ανά 100 mg/ημέρα για δόσεις μεταξύ 100-600 mg/ημέρα.

Η ημιπερίοδος αποβολής είναι πολυφασική με αρχική μείωση κατά 50% της συγκέντρωσης στο πλάσμα (που αντιπροσωπεύει πιθανώς την αποβολή από τους καλά αρδευόμενους ιστούς), ακολουθούμενη από τελική ημιπερίοδο 26-107 ημερών (μέση τιμή: 53 ημέρες), μεταξύ 40 και 55 ημερών στους περισσότερους ασθενείς. Προκειμένου να επιτευχθεί σταθερή κατάσταση χωρίς δόση φόρτισης, απαιτούνται περίπου 265 ημέρες. Οι μεταξύ των ασθενών διαφορές των φαρμακοκινητικών παραμέτρων επιβάλλουν τη στενή παρακολούθηση των ασθενών. Οι θεραπευτικές συγκεντρώσεις στον ορό κυμαίνονται μεταξύ

1-2.5 µg/ml. Μεγαλύτερη καταστολή των αρρυθμιών συμβαίνει σε συγκεντρώσεις 3.5 µg/ml, αλλά ο κίνδυνος παρενεργειών είναι αυξημένος.

2.5 ΔΟΣΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΧΟΡΗΓΗΣΗ

Δεν έχει επιτευχθεί η δημιουργία ενός βέλτιστου δοσολογικού σχήματος για όλους τους ασθενείς (Kalbfleisch SJ και συν. *J Am Coll Cardiol* 1993, Summitt J και συν. *Am Heart J* 1992, Kim SG και συν. *Ann Intern Med* 1992, Evans SJ και συν. *J Am Coll Cardiol* 1992). Ένα συνιστώμενο δοσολογικό σχήμα είναι η χορήγηση 800-1600 mg ημερησίως επί 1-3 εβδομάδες (Russo AM και συν. *Am J Cardiol* 1993), μειούμενη σε 800 mg ημερησίως τις επόμενες 2-4 εβδομάδες, ακολούθως 600 mg ημερησίως επί 4-8 εβδομάδες και τέλος, μετά από θεραπεία 2-3 μηνών, ημερήσια δόση 400 mg ή μικρότερη. Η δόση συντήρησης μπορεί να χορηγηθεί μια ή δυο φορές την ημέρα και πρέπει να τιτλοποιείται με στόχο την μικρότερη αποτελεσματική δόση, για την ελαχιστοποίηση των παρενεργειών (Weinberg BA και συν. *Am Heart J* 1993). Τα δοσολογικά σχήματα πρέπει να εξατομικεύονται σε κάθε ασθενή και κάθε κλινική περίπτωση. Η αμιωδαρόνη σε επείγουσες καταστάσεις προκειμένου να επιτευχθεί ταχεία φόρτιση και δράση μπορεί να χορηγηθεί ενδοφλέβια (Perry JC και συν. *J Am Coll Cardiol* 1993) σε αρχικές δόσεις 15 mg/λεπτό επί 10 λεπτά, ακολουθούμενες από δόση 1 mg/λεπτό επί 6 ώρες και στη συνέχεια από δόση 0.5 mg/λεπτό για τις υπόλοιπες 18 ώρες της πρώτης ημέρας και για τις επόμενες ημέρες ανάλογα με τις ανάγκες. Ενδοφλέβιες εγχύσεις έχουν χρησιμοποιηθεί με ασφάλεια επί 2-3 εβδομάδες. Οι μεγάλες δόσεις φόρτισης από το στόμα (800-2000 mg δυο ή τρεις φορές την ημέρα, προκειμένου να διατηρηθούν συγκεντρώσεις στον ορό 2-3 µg/ml) συνήθως καταστέλλουν τις κοιλιακές αρρυθμίες σε 1-2 ημέρες.

2.6 ΠΑΡΕΝΕΡΓΕΙΕΣ

Παρενέργειες αναφέρονται σε ποσοστό 75% περίπου των ασθενών που λαμβάνουν αμιωδαρόνη επί 5 έτη, αλλά επιβάλλουν τη διακοπή του φαρμάκου σε ποσοστό 18-37%. Οι συχνότερες παρενέργειες που απαιτούν τη διακοπή του φαρμάκου αφορούν αναπνευστικά και γαστρεντερικά προβλήματα (Weinberg BA και συν. *Am Heart J* 1993). Οι περισσότερες παρενέργειες είναι αναστρέψιμες με μείωση της δόσης ή διακοπή της θεραπείας. Οι παρενέργειες γίνονται συχνότερες όταν η θεραπεία συνεχίζεται επί μακρό χρονικό διάστημα.

Από τις εξωκαρδιακές παρενέργειες, σοβαρότερη είναι η πνευμονική ίνωση. Σε μια μελέτη εμφανίστηκε μεταξύ 6 ημερών και 60 μηνών θεραπείας σε 33 από τους 573 ασθενείς με 3 θανάτους. Ο μηχανισμός είναι ασαφής, αλλά ενδέχεται να σχετίζεται με αντίδραση υπερευαισθησίας και/ή εκτεταμένη φωσφολιπίδωση. Η δύσπνοια, ο μη παραγωγικός βήχας και ο πυρετός είναι τα συνηθέστερα συμπτώματα, με ρόγχους, υποξία, θετικό σπινθηρογράφημα γαλλίου, μειωμένη ικανότητα διάχυσης (Ulrik CS και συν. *Am Heart J* 1992), και ακτινογραφικές ενδείξεις πνευμονικών διηθήσεων. Η αμιωδαρόνη πρέπει να διακόπτεται αν εμφανιστούν οι φλεγμονώδεις αυτές αλλοιώσεις των πνευμόνων. Μπορεί να δοκιμαστεί χορήγηση στεροειδών αλλά δεν υπάρχουν ελεγμένες μελέτες να τεκμηριώνουν τη χρησιμότητά τους. Η θνητότητα ασθενών με φλεγμονώδεις αλλοιώσεις των πνευμόνων είναι της τάξης του 10%, συχνά σε αυτούς με μη διαγνωσμένη πνευμονική προσβολή που αφήνεται να εξελιχθεί. Συνιστώνται ακτινογραφίες θώρακα ανά τρίμηνα διαστήματα για το πρώτο έτος και ακολούθως δύο φορές το χρόνο για αρκετά έτη. Σε δόσεις συντήρησης μικρότερες από 300 mg ημερησίως η τοξική δράση στο αναπνευστικό είναι ασυνήθης. Η προχωρημένη ηλικία, η μεγάλη δόση συντήρησης και η μειωμένη ικανότητα διάχυσης (DLCO) πριν από τη θεραπεία με το φάρμακο, αποτελούν παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη πνευμονικής τοξικότητας. Ο αμετάβλητος όγκος DLCO αποτελεί αρνητικό προγνωστικό παράγοντα για πνευμονική τοξικότητα.

Αν και βρίσκονται ασυμπτωματικές αυξήσεις των ηπατικών ενζύμων στους περισσότερους ασθενείς, το φάρμακο δεν διακόπτεται, εκτός εάν οι τιμές υπερβούν το διπλάσιο του φυσιολογικού σε ασθενείς με αρχικά παθολογικές τιμές. Η κίρρωση είναι ασυνήθης αλλά μπορεί να είναι θανατηφόρα. Μπορεί να εμφανισθούν νευρολογική δυσλειτουργία, φωτοευαισθησία (πιθανώς ελαχιστοποιούμενη με τα αντιηλιακά), κυανωπή χροιά του δέρματος, μικροεναποθέσεις στον κερατοειδή (στο 100% σχεδόν των ενηλίκων που λαμβάνουν το φάρμακο για διάστημα μεγαλύτερο των 6 μηνών), γαστρεντερικές διαταραχές και υπερθυρεοειδισμός (1-2%) (Davies PH και συν. *BMJ* 1992, Trip MD και συν. *Br Heart J* 1994) ή υποθυρεοειδισμός (2-4%). Η αμιωδαρόνη φαίνεται να αναστέλλει την περιφερική μετατροπή της T4 σε T3, με αποτέλεσμα βιοχημικές μεταβολές που χαρακτηρίζονται από ελαφρά αύξηση της T4, της ανάστροφης T3 (αδρανούς παραγώγου της θυροξίνης) και της θυρεοειδοτρόπου ορμόνης (TSH) και ελαφρά μείωση της T3. Η συγκέντρωση της T3 έχει χρησιμοποιηθεί ως δείκτης αποτελεσματικότητας του φαρμάκου. Στον υποθυρεοειδισμό η TSH αυξάνεται σε μεγάλο βαθμό, ενώ η T3 αυξάνεται σε υπερθυρεοειδισμό.

Οι καρδιακές παρενέργειες περιλαμβάνουν συμπτωματική βραδυκαρδία σε ποσοστό 2% περίπου, επιδείνωση των κοιλιακών ταχυαρρυθμιών (με ενδεχόμενη εμφάνιση ριπιδιοειδούς ταχυκαρδίας) σε ποσοστό 1-2% (Hohnloser SH και συν. *Ann Intern Med* 1994) πιθανώς υψηλότερο στις γυναίκες (Makkar RR και συν. *JAMA* 1993), και επιδείνωση συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας σε ποσοστό 2% των ασθενών. Από μερικούς (Mickleborough LL και συν. *Ann Thorac Surg* 1994) αλλά όχι όλους (Chelimsky-Fallick C και συν. *J Am Coll Cardiol* 1992) τους ερευνητές έχουν παρατηρηθεί επιπλοκές μετά από εγχειρήσεις ανοικτής καρδιάς, οφειλόμενες πιθανώς σε αλληλεπιδράσεις με τα αναισθητικά που περιλαμβάνουν πνευμονική δυσλειτουργία, υπόταση, ηπατική δυσλειτουργία και χαμηλή καρδιακή παροχή.

Υπάρχουν σημαντικές αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα όταν χορηγούνται συγχρόνως με την αμιωδαρόνη. Οι δόσεις της βαρφαρίνης, της δακτυλίτιδας και άλλων αντιαρρυθμικών φαρμάκων πρέπει να μειώνονται κατά το ένα τρίτο έως το μισό και ο ασθενής να παρακολουθείται στενά. Τα φάρμακα με συνεργικές δράσεις, όπως οι β-αναστολείς και οι ανταγωνιστές των διαύλων ασβεστίου πρέπει να χορηγούνται με προσοχή.

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3. Η ΑΜΙΩΔΑΡΟΝΗ ΣΤΗΝ ΚΟΛΠΙΚΗ ΜΑΡΜΑΡΥΓΗ, ΓΙΑ ΤΗΝ

ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ ΤΟΥ ΦΛΕΒΟΚΟΜΒΙΚΟΥ ΡΥΘΜΟΥ

3.1 ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Αν και η αμιωδαρόνη χρησιμοποιείται τα τελευταία χρόνια όλο και περισσότερο στην θεραπεία της κολπικής μαρμαρυγής, τα αποτελέσματα της όσον αφορά την αποκατάσταση του φλεβοκομβικού ρυθμού, είναι αντικρουόμενα. Τα ποσοστά που αναφέρουν οι διάφορες μελέτες, ποικίλουν και κυμαίνονται από 15% έως 92% (Pritchett ELC. *N Engl J Med* 1992, Prystowsky EN και συν. *Circulation* 1996, Nattel S. *Am Heart J* 1995, Falk RH. *Current Opinion in Cardiology* 1994, Tieleman RG και συν. *Am J Cardiol* 1997, Kerin NZ και συν. *Arch Intern Med* 1996, Gosselink ATM και συν. *JAMA* 1992, Hou ZY και συν. *Eur Heart J* 1995, Levy S. *Cardiovasc Drugs Ther* 1994, Galve EG και συν. *J Am Coll Cardiol* 1996, Edvarsson N. *Eur Heart J* 1993, Middlekauff HR και συν. *Am J Cardiol* 1993). Οι περισσότερες από αυτές τις μελέτες ωστόσο, δεν ήταν τυχαιοποιημένες, συμπεριέλαβαν ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή είτε βραχείας είτε μεγάλης διάρκειας και χρησιμοποίησαν ποικιλία πρωτοκόλλων χορήγησης της αμιωδαρόνης. Επιπλέον, η αμιωδαρόνη χρησιμοποιήθηκε γενικά σαν φάρμακο δεύτερης επιλογής, επί αποτυχίας της συμβατικής αντιαρρυθμικής αγωγής κυρίως με τα φάρμακα της κατηγορίας I. Έτσι, υπήρξε πιθανόν, υποεκτίμηση της αποτελεσματικότητάς της, στην ανάταξη της κολπικής μαρμαρυγής.

Σ' αυτήν την προοπτική, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με placebo μελέτη, εξετάσαμε την αποτελεσματικότητα και ασφάλεια της αμιωδαρόνης, χορηγούμενης σαν φάρμακο πρώτης επιλογής, στην θεραπεία ασθενών με κολπική μαρμαρυγή ποικίλης διάρκειας. Η φόρτιση με το φάρμακο έγινε με συνδυασμένη χορήγηση ενδοφλέβια και από το στόμα. Αυτός ο συνδυασμός επιλέχθηκε αφ' ενός για να επιτύχουμε ταχεία έναρξη της δράσης της αμιωδαρόνης με την αρχική ενδοφλέβια δόση, και αφ' ετέρου για να εκτιμήσουμε τον ρόλο

της μακροχρόνιας χορήγησης από το στόμα, στις περιπτώσεις της κοιλιακής μαρμαρυγής που εμφανίζονται ανθεκτικές στην βραχυπρόθεσμη θεραπεία.

3.2 ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

3.2.1 ΑΣΘΕΝΕΙΣ

Μελετήσαμε 335 ασθενείς (169 άνδρες, 166 γυναίκες), ηλικίας 27-78 ετών (μέση τιμή 65 ± 10 έτη), με συμπτωματική κοιλιακή μαρμαρυγή, οι οποίοι προσήλθαν στο τμήμα επειγόντων περιστατικών του νοσοκομείου μας είτε νοσηλεύτηκαν στην κλινική μας. Ασθενείς με πρόσφατο έμφραγμα μυοκαρδίου, εγχείρηση καρδιάς το τελευταίο εξάμηνο, ασταθή στηθάγχη, οξεία μυοκαρδίτιδα, οξεία περικαρδίτιδα, σοβαρή μη ελεγχόμενη καρδιακή ανεπάρκεια είτε κλάσμα εξώθησης $< 30\%$ ή καρδιογενές shock, δεν συμπεριελήφθησαν στην μελέτη μας. Επίσης εξαιρέθηκαν ασθενείς με χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια, πνευμονική εμβολή, πνευμονία, νεφρική ή ηπατική ανεπάρκεια, θυρεοειδοπάθεια, ηλεκτρολυτικές διαταραχές, κύηση ή γαλουχία, ηλικία < 18 ετών καθώς και ασθενείς με διαγνωσμένο σύνδρομο νοσούντος φλεβοκόμβου ή ιστορικό κοιλιοκοιλιακού αποκλεισμού 2^{ου} ή 3^{ου} βαθμού. Τέλος δεν συμπεριλάβαμε όσους ασθενείς ελάμβαναν, προ της εισαγωγής τους στην μελέτη, άλλο αντιαρρυθμικό φάρμακο εκτός της δακτυλίτιδας, για περίοδο μικρότερη από 5 χρόνους ημίσειας ζωής του εν λόγω φαρμάκου, αν δεν ήταν δυνατή η διακοπή του.

3.2.2 ΟΡΙΣΜΟΙ

Θεωρήσαμε **πρόσφατης έναρξης** την κοιλιακή μαρμαρυγή διάρκειας ≤ 24 ώρες, **επιμένουσα** την κοιλιακή μαρμαρυγή διάρκειας από 24 ώρες έως και 1 μήνα και **χρόνια** την κοιλιακή μαρμαρυγή διάρκειας > 1 μήνα.

Για τον ακριβή καθορισμό της έναρξης της κολπικής μαρμαρυγής, πήραμε υπ' όψη μας είτε την ΗΚΓφικά αποδεδειγμένη έναρξη της αρρυθμίας (για τους νοσηλευόμενους στην κλινική μας) ή την σαφώς καθορισμένη ώρα έναρξης συμπτωμάτων σχετιζόμενων με την αρρυθμία (αίσθημα παλμών, δύσπνοια, θωρακική δυσφορία) για τα οποία εκ των υστέρων τεκμηριώθηκε ΗΚΓφικά η ύπαρξη κολπικής μαρμαρυγής (για τους ασθενείς που προσήλθαν στο τμήμα επειγόντων περιστατικών). Εάν δεν μπορούσαμε παρ' όλα αυτά να προσδιορίσουμε τον ακριβή χρόνο έναρξης της κολπικής μαρμαρυγής, την θεωρούσαμε άγνωστης έναρξης και την συμπεριλάβαμε στην ομάδα της επιμένουσας κολπικής μαρμαρυγής (20 ασθενείς). Στις περιπτώσεις αυτές, χορηγήθηκε η ενδεδειγμένη αντιπηκτική αγωγή πριν και μετά την προσπάθεια ανάταξης.

3.2.3 ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

Η μελέτη μας εγκρίθηκε από την Επιτροπή Δεοντολογίας του Νοσοκομείου μας. Οι ασθενείς που μελετήσαμε, αφού εξασφαλίσαμε την έγγραφη συγκατάθεσή τους, έλαβαν τυχαιοποιημένα είτε αμιωδαρόνη είτε εικονική θεραπεία (placebo).

Η θεραπεία για τυχόν υπάρχουσα υποκείμενη οργανική καρδιακή νόσο, αφού ρυθμίστηκε, παρέμεινε σταθερή σε όλη την διάρκεια της μελέτης.

Αμιωδαρόνη

Στους ασθενείς της ομάδας της αμιωδαρόνης, το φάρμακο χορηγήθηκε αρχικά ενδοφλέβια, 300 mg σε μία ώρα, και στην συνέχεια 20 mg/kg σε 24 ώρες. Ταυτόχρονα, άρχισε χορήγηση αμιωδαρόνης από το στόμα, 600 mg/ημέρα, διαιρεμένα σε 3 δόσεις, για μια εβδομάδα και στην συνέχεια 400 mg/ημέρα, διαιρεμένα σε 2 δόσεις, για τρεις εβδομάδες.

Εικονική θεραπεία

Στους ασθενείς της ομάδας ελέγχου χορηγήθηκε ενδοφλέβια φυσιολογικός ορός (N/S 0,9%) το πρώτο 24ωρο. Συγχρόνως άρχισε χορήγηση από το στόμα εικονικής θεραπείας 3 δισκία/ημέρα για μία εβδομάδα και μετά 2 δισκία/ημέρα για 3 εβδομάδες.

Δακτυλίτιδα

Όλοι οι ασθενείς που προηγούμενα δεν ελάμβαναν δακτυλίτιδα, υποβλήθηκαν σε ταχύ «δακτυλιδισμό» κατά την τυχαιοποίησή τους. (Δακτυλίτιδα ενδοφλέβια, αρχικά 0.5 mg, μετά 2 ώρες 0.25 mg και στην συνέχεια 0.25 mg κάθε 6 ώρες για ένα 24ωρο, αν η καρδιακή συχνότητα παρέμενε >100 συστολές/λεπτό). Η δόση της δακτυλίτιδας από το στόμα, εξατομικεύτηκε στην συνέχεια έτσι, ώστε να εξασφαλίζονται θεραπευτικά επίπεδα στο πλάσμα.

Αντιπηκτική αγωγή

Για την πρόληψη θρομβοεμβολικών επεισοδίων, σε όλους τους ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή άγνωστης έναρξης ή διάρκειας πάνω από 48 ώρες που δεν ελάμβαναν κουμαρινικά αντιπηκτικά, χορηγήθηκε ασενοκουμαρόλη για τουλάχιστον 21 ημέρες πριν την προσπάθεια ανάταξης. Η δόση της ασενοκουμαρόλης εξατομικεύθηκε έτσι ώστε να εξασφαλίζεται INR 2-3. Η θεραπεία αυτή παρέμενε 30 ημέρες μετά την επιτυχή ανάταξη ή συνεχώς επί αποτυχίας τερματισμού της αρρυθμίας.

3.2.4 ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΚΑΙ ΕΠΑΝΕΛΕΓΧΟΣ

Η ενδοφλέβια χορήγηση της θεραπείας έγινε στην στεφανιαία μονάδα. Έτσι, κατά το πρώτο 24ωρο, όλοι οι ασθενείς ήταν υπό συνεχή παρακολούθηση του καρδιακού ρυθμού και της αρτηριακής πίεσης. Μετά παρέμεναν υπό παρακολούθηση στην κλινική μας, τουλάχιστον άλλες δύο ημέρες πριν την έξοδο από το νοσοκομείο. Τέλος επανεκτιμήθηκαν μετά από ένα μήνα θεραπείας.

Πριν την εισαγωγή τους στην μελέτη καθώς και στην επανεξέταση μετά 30 ημέρες, οι ασθενείς μας, εκτός από την λήψη του ιατρικού ιστορικού, υποβλήθηκαν σε κλινική εξέταση, ΗΚΓ 12 απαγωγών, ακτινογραφία θώρακος, εργαστηριακό προσδιορισμό των θυρεοειδικών ορμονών και βιοχημικό έλεγχο της ηπατικής και νεφρικής λειτουργίας.

Δείγματα αίματος για την μέτρηση των επιπέδων αμιωδαρόνης, του μεταβολίτη της (δισαιθυλαμιωδαρόνη) και δακτυλίτιδας, πάρθηκαν είτε αμέσως μετά την ανάταξη της αρρυθμίας είτε την 1^η και την 24^η ώρα και την 30^η ημέρα. Η μέτρηση των επιπέδων αμιωδαρόνης και δισαιθυλαμιωδαρόνης έγινε με την μέθοδο της υγρής χρωματογραφίας υψηλής πίεσης (HPLC) και των επιπέδων δακτυλίτιδας με την μέθοδο του ανοσοφθορισμού.

Σε όλους τους ασθενείς πραγματοποιήθηκε υπερηχοκαρδιογραφική εξέταση, εντός 30 ημερών από την εισαγωγή τους στην μελέτη.

Η θεραπεία θεωρήθηκε επιτυχής, όταν αποκαταστάθηκε ο φλεβοκομβικός ρυθμός μέσα στο χρονικό διάστημα της μελέτης μας. Στους ασθενείς που μετά τις 30 ημέρες παρέμεναν σε κολπική μαρμαρυγή, η ανάταξη επιχειρήθηκε είτε ηλεκτρικά είτε με χρήση άλλων αντιαρρυθμικών φαρμάκων.

3.2.5 ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

Οι ασθενείς που συμπεριλάβαμε στην μελέτη μας, τυχαιοποιήθηκαν σε μια από τις δυο ομάδες με τη βοήθεια ενός αλγορίθμου τυχαίων αριθμών.

Χρησιμοποιήθηκαν t-test και δοκιμασία χ^2 για τις ποσοτικές και ποιοτικές μεταβλητές αντίστοιχα, προκειμένου να εξετάσουμε αν οι δυο ομάδες των ασθενών μας ήταν συγκρίσιμες ως προς τα βασικά κλινικά χαρακτηριστικά τα οποία θα μπορούσαν ενδεχομένως να επηρεάσουν την ανάταξη της κολπικής μαρμαρυγής. Συγκρίναμε τις δυο ομάδες ως προς το φύλο, την ηλικία, τη διάμετρο του αριστερού κόλπου, το κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας, την μέση καρδιακή συχνότητα, τη συστολική αρτηριακή πίεση, την υποκείμενη οργανική καρδιακή νόσο, τη διάρκεια της αρρυθμίας και τον τύπο της κολπικής μαρμαρυγής.

Στην συνέχεια η στατιστική ανάλυση προχώρησε σε δυο φάσεις. Κατ' αρχήν, σε μονοπαραγοντικό επίπεδο, εξετάσαμε ποιοι παράγοντες σχετιζόταν στατιστικά σημαντικά με την αποκατάσταση του φλεβοκομβικού ρυθμού, συγκρίνοντας τις διάφορες παραμέτρους

μεταξύ αναταχθέντων και μη ασθενών. Αφού εντοπίσαμε σε μονοπαραγοντικό επίπεδο αυτές τις παραμέτρους, προχωρήσαμε σε πολυπαραγοντική, κλιμακωτή, λογιστική παλινδρόμηση (multivariate step-wise logistic regression analysis), προκειμένου να εντοπίσουμε ποιες περιέχουν ανεξάρτητη πληροφορία σχετικά με την ανάταξη. Κριτήριο εισαγωγής και εξαγωγής στο λογιστικό υπόδειγμα ήταν 5% και 10% αντίστοιχα. Όριο στατιστικής σημαντικότητας θεωρήθηκε το επίπεδο του 5% ($p\text{-value} < 0.05$).

3.3 ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Από τους 335 ασθενείς που συμπεριλάβαμε στην μελέτη μας, οι 173 τυχαιοποιήθηκαν στην ομάδα της αμιωδαρόνης και οι 162 στην ομάδα ελέγχου. Δεν υπήρχαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στα βασικά χαρακτηριστικά (φύλο, ηλικία, διάμετρος του αριστερού κόλπου, κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας, μέση καρδιακή συχνότητα, συστολική αρτηριακή πίεση, υποκείμενη οργανική καρδιακή νόσος, διάρκεια της κολπικής μαρμαρυγής και τύπος της κολπικής μαρμαρυγής) μεταξύ των δύο ομάδων (Πίνακας 1).

3.3.1 ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ ΦΛΕΒΟΚΟΜΒΙΚΟΥ ΡΥΘΜΟΥ

Εξήντα δύο (35.83%) από τους ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε αμιωδαρόνη και 44 (27.16%) από αυτούς που έλαβαν εικονική θεραπεία ανέταξαν σε φλεβοκομβικό ρυθμό μέσα στην πρώτη ώρα (odds ratio 3.11, 95% CI: 1.8 - 5.4, $p < 0.001$). Επιπλέον 54 (31.21%) από την ομάδα της αμιωδαρόνης και 41 (25.3%) από την ομάδα ελέγχου αποκατάστησαν φλεβοκομβικό ρυθμό μέσα στο πρώτο 24ωρο από την έναρξη της θεραπείας, ανεβάζοντας έτσι τα ποσοστά ανάταξης για την πρώτη ημέρα της μελέτης σε 67.05% και 52.5% αντίστοιχα για τις δύο ομάδες (odds ratio 2.97, 95% CI: 1.8 - 4.8, $p < 0.001$).

Μεταξύ 24 ωρών και 30 ημερών (η περίοδος της χορήγησης της θεραπείας μόνο από το στόμα), ανέταξαν σε φλεβοκομβικό ρυθμό άλλοι 21 ασθενείς από την ομάδα της αμιωδαρόνης (οι 7 από αυτούς πριν την έξοδο από το νοσοκομείο) και κανένας από την

ομάδα ελέγχου. Συνολικά με την ολοκλήρωση του χρόνου των 30 ημερών της μελέτης μας, είχαν αποκαταστήσει φλεβοκομβικό ρυθμό 137 ασθενείς (79.2%) από την ομάδα της αμιωδαρόνης και 85 (52.5%) από την ομάδα ελέγχου (odds ratio 3.44, 95% CI: 2.13 - 5.57, $p < 0.001$).

3.3.2 ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΤΗΣ ΑΝΑΤΑΞΗΣ

Επειδή τα ποσοστά ανάταξης διέφεραν στατιστικά σημαντικά μεταξύ των δύο ομάδων, οι προγνωστικοί παράγοντες της ανάταξης εξετάστηκαν ξεχωριστά στις δύο ομάδες, για την εύρεση των στατιστικά σημαντικών από αυτούς. Οι ασθενείς που ανέταξαν σε φλεβοκομβικό ρυθμό, όπως φαίνεται και στον πίνακα 2, χαρακτηριζόταν και στις δυο ομάδες, από κολπική μαρμαρυγή βραχύτερης διάρκειας και αριστερό κόλπο μικρότερης διαμέτρου, συγκρινόμενοι με αυτούς στους οποίους δεν ανατάχθηκε η αρρυθμία.

Στον πίνακα 3 παρουσιάζονται τα ποσοστά ανάταξης ανάλογα με το μέγεθος του αριστερού κόλπου (Πίνακας 3α) και την διάρκεια της κολπικής μαρμαρυγής (Πίνακας 3β) και στις δύο ομάδες ασθενών. Φαίνεται ότι, ο μικρότερος αριστερός κόλπος και η μικρότερη διάρκεια της αρρυθμίας, εξασφαλίζουν υψηλότερα ποσοστά ανάταξης. Για την εξέταση του ρόλου του μεγέθους του αριστερού κόλπου στην ανάταξη, χωρίσαμε τον πληθυσμό μας με βάση την υπερηχογραφική διάμετρο του αριστερού κόλπου σε 3 υποομάδες/τριτημόρια και υπολογίσαμε το ποσοστό ανάταξης σε κάθε μία.

Η πολυπαραγοντική στατιστική ανάλυση, ανέδειξε την θεραπεία, το μέγεθος του αριστερού κόλπου και τη διάρκεια της κολπικής μαρμαρυγής ως τους μόνους παράγοντες που περιέχουν ανεξάρτητη πληροφορία για την ανάταξη, και μάλιστα με αυτήν την φθίνουσα σειρά σημαντικότητας. ($\chi^2 = 55.3, 42.4$ και 32.6 , αντίστοιχα, $p < 0.0001$ για όλους). Στον πίνακα 4, φαίνεται η εκτιμώμενη πιθανότητα ανάταξης ανάλογα με την διάρκεια της κολπικής μαρμαρυγής και το μέγεθος του αριστερού κόλπου στις δύο ομάδες της μελέτης μας. Σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή πρόσφατης έναρξης παρατηρούμε υψηλά ποσοστά

ανάταξης, ενώ το μέγεθος του αριστερού κόλπου φαίνεται να παίζει σημαντικότερο ρόλο σε αρρυθμία μεγαλύτερης διάρκειας.

3.3.3 ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΧΡΟΝΟΥ ΑΝΑΤΑΞΗΣ

Όπως φαίνεται στους πίνακες 5α για την ομάδα της αμιωδαρόνης, και 5β για την ομάδα ελέγχου, οι ασθενείς που ανέταξαν την πρώτη ώρα, είχαν στατιστικά σημαντικά κόλπο μικρότερης διαμέτρου και κολπική μαρμαρυγή βραχύτερης διάρκειας από αυτούς που αποκατάστησαν φλεβοκομβικό ρυθμό στις 24 ώρες ή στον πρώτο μήνα.

Ξεχωριστή πολυπαραγοντική στατιστική ανάλυση έδειξε ότι το μέγεθος του αριστερού κόλπου ($\chi^2 = 51.55$, $p < 0.001$), η διάρκεια της κολπικής μαρμαρυγής ($\chi^2 = 47.47$, $p < 0.001$) και η θεραπεία ($\chi^2 = 5.41$, $p < 0.001$), ήταν οι μόνοι ανεξάρτητοι προγνωστικοί παράγοντες και μάλιστα από άποψη σημαντικότητας με αυτήν την φθίνουσα σειρά. Παρατηρούμε δηλαδή, ότι για την γρήγορη ανάταξη της αρρυθμίας, οι ανεξάρτητοι προγνωστικοί παράγοντες για την ανάταξη παραμένουν οι ίδιοι, ενώ αλλάζει η σειρά της σημασίας τους με το μέγεθος του αριστερού κόλπου και την διάρκεια της αρρυθμίας να παίζουν σημαντικότερο ρόλο από το είδος της χορηγούμενης θεραπείας.

3.3.4 ΣΥΓΚΕΝΤΡΩΣΕΙΣ ΦΑΡΜΑΚΩΝ

Στους 123 ασθενείς από την ομάδα της αμιωδαρόνης, που ανέταξαν πριν την έξοδο από το νοσοκομείο, πάρθηκε δείγμα αίματος αμέσως μετά την ανάταξη (η μέση τιμή ήταν για την αμιωδαρόνη 2.632 ± 1.514 $\mu\text{g/ml}$, και για την δισαιθυλαμιωδαρόνη 0.378 ± 0.253 $\mu\text{g/ml}$). Στους υπόλοιπους ασθενείς, δείγμα αίματος πάρθηκε στον καθορισμένο από την μελέτη μας χρόνο, ανεξάρτητα από την παραμονή ή όχι της αρρυθμίας.

Μία ώρα μετά την έναρξη της ενδοφλέβιας χορήγησης της αμιωδαρόνης, οι συγκεντρώσεις αμιωδαρόνης και δισαιθυλαμιωδαρόνης ήταν 2.983 ± 1.432 $\mu\text{g/ml}$ και 0.357 ± 0.241 $\mu\text{g/ml}$, αντίστοιχα. Μετά από 24 ώρες θεραπείας, παρατηρήθηκε μία στατιστικά

μη σημαντική αύξηση στην συγκέντρωση της αμιωδαρόνης σε 3.126 ± 1.245 $\mu\text{g/ml}$, ενώ ένα μήνα μετά παρατηρήσαμε στατιστικά σημαντική μείωση σε 1.437 ± 0.851 $\mu\text{g/ml}$ ($p < 0.01$). Αντίθετα η δισαιθυλαμιωδαρόνη εμφάνισε προοδευτικά μια στατιστικά σημαντική αύξηση σε 0.421 ± 0.167 $\mu\text{g/ml}$ μετά από 24 ώρες και 0.998 ± 0.371 $\mu\text{g/ml}$ στον ένα μήνα ($p < 0.001$).

Δεν παρατηρήθηκε διαφορά στα επίπεδα αμιωδαρόνης, δισαιθυλαμιωδαρόνης και δακτυλίτιδας, μεταξύ των ασθενών που αποκατάστησαν φλεβοκομβικό ρυθμό και αυτών που παρέμειναν σε κοιλιακή μαρμαρυγή.

3.3.5 ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ

Σημαντική πτώση στην συστολική αρτηριακή πίεση (κάτω από 90 mmHg) παρατηρήσαμε σε 20 ασθενείς (όλοι από την ομάδα της αμιωδαρόνης), κατά την πρώτη ώρα της ενδοφλέβιας χορήγησης του φαρμάκου. Σε όλους αυτούς τους ασθενείς, η πτώση της αρτηριακής πίεσης αντιμετωπίστηκε με επιτυχία με ενδοφλέβια χορήγηση φυσιολογικού ορού, χωρίς να χρειαστεί επιπλέον φαρμακευτική παρέμβαση.

Φλεβίτιδα τοπικά από την έγχυση της αμιωδαρόνης, παρατηρήθηκε σε 28 ασθενείς. Σ' αυτούς, η ενδοφλέβια χορήγηση του φαρμάκου συνεχίστηκε από κεντρικότερη θέση.

Δεν είχαμε ανεπιθύμητες ενέργειες που να απαιτήσουν διακοπή της χορήγησης της αμιωδαρόνης. Δεν παρατηρήθηκε προαρρυθμία ούτε μεταξύ των αναταχθέντων ούτε μεταξύ των ασθενών που παρέμειναν σε κοιλιακή μαρμαρυγή.

Στην ομάδα ελέγχου δεν παρουσιάστηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες.

3.4 ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η κοιλιακή μαρμαρυγή, είναι μια αρρυθμία με ελάχιστες μείζονες επιπλοκές. Επομένως, κάθε φάρμακο χρησιμοποιούμενο για την ανάταξη της, εκτός από την ταχεία δράση και την υψηλή αποτελεσματικότητα θα πρέπει να χαρακτηρίζεται και από ελάχιστες ανεπιθύμητες ενέργειες. Οι αντιαρρυθμικοί παράγοντες της κατηγορίας I, που έχουν

χρησιμοποιηθεί, παρά την υψηλή αποτελεσματικότητα που παρουσιάζουν στην αποκατάσταση του φλεβοκομβικού ρυθμού, μειονεκτούν επειδή εμφανίζουν αρνητική ινότροπη δράση και η χορήγησή τους, συχνά συνδυάζεται με προαρρυθμία (Pritchett ELC. *N Engl J Med* 1992, Prystowsky EN και συν. *Circulation* 1996, Nattel S. *Am Heart J* 1995, Falk RH. *Current Opinion in Cardiology* 1994, Edvarsson N. *Eur Heart J* 1993). Η αμιωδαρόνη, αν και παρουσιάζει σε μικρότερο βαθμό αυτές τις παρενέργειες, χαρακτηρίζεται από άλλες καρδιακές και εξωκαρδιακές ανεπιθύμητες ενέργειες (Jafari-Feshataki M και συν. *Pacing Clin Electrophysiol* 1998, Reiffel JA. *Am Heart J* 1998, Vorperian VR και συν. *J Am Coll Cardiol* 1997, Massie BM και συν. *Circulation* 1996). Ωστόσο, αυτές φαίνονται να είναι δοσοεξαρτώμενες, με αποτέλεσμα η βραχυπρόθεσμη θεραπεία με αμιωδαρόνη να εκθέτει τους ασθενείς σε μικρότερο κίνδυνο (Pritchett ELC. *N Engl J Med* 1992, Prystowsky EN και συν. *Circulation* 1996, Nattel S. *Am Heart J* 1995, Falk RH. *Current Opinion in Cardiology* 1994). Έτσι, αν η αμιωδαρόνη αποδειχθεί αποτελεσματική στον τερματισμό της κολπικής μαρμαρυγής, θα μπορούσε να αποτελέσει την θεραπεία εκλογής στην αντιμετώπιση αυτής της αρρυθμίας.

Στην μελέτη αυτή, για πρώτη φορά, εκτιμήσαμε την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της αμιωδαρόνης, σαν θεραπεία πρώτης επιλογής, για την αποκατάσταση του φλεβοκομβικού ρυθμού, σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή ποικίλης διάρκειας. Για πρώτη φορά επίσης, για την αρχική φόρτιση, χορηγήσαμε συνδυασμένα ενδοφλέβια και από το στόμα την αμιωδαρόνη, προκειμένου να επιτύχουμε γρήγορα και με ασφάλεια θεραπευτικές συγκεντρώσεις του φαρμάκου στο αίμα. Επιπλέον, εξετάσαμε την σχέση των επιπέδων της αμιωδαρόνης και της δισαιθλαμιωδαρόνης, με την επιτυχία στην αποκατάσταση του φλεβοκομβικού ρυθμού. Για την καλύτερη εκτίμηση της επίδρασης αυτών των παραγόντων στην έκβαση της προσπάθειας ανάταξης της κολπικής μαρμαρυγής, χρησιμοποιήσαμε ως ομάδα ελέγχου, ομάδα ασθενών στην οποία χορηγήθηκε εικονική θεραπεία.

3.4.1 ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑ

Σύμφωνα με τα ευρήματα της μελέτης μας, οι ασθενείς στους οποίους χορηγείται αμιωδαρόνη, έχουν σχεδόν διπλάσια πιθανότητα ανάταξης της κολπικής μαρμαρυγής, συγκρινόμενοι με την ομάδα ελέγχου. Ωστόσο, τόσο το μέγεθος του αριστερού κόλπου όσο και η διάρκεια της αρρυθμίας, φαίνονται να επηρεάζουν την αποτελεσματικότητα της αμιωδαρόνης. Έτσι, (Πίνακας 3α, Πίνακας 3β), αν και η αμιωδαρόνη χαρακτηρίζεται γενικά από υψηλό ποσοστό επιτυχίας στην ανάταξη της κολπικής μαρμαρυγής (πάνω από 90%), σε ασθενείς με μεγάλο αριστερό κόλπο και χρόνια κολπική μαρμαρυγή, το αντίστοιχο ποσοστό πέφτει σε χαμηλά επίπεδα (60% και 46% αντίστοιχα). Σ' αυτό το σημείο ωστόσο, θα πρέπει να σημειωθεί ότι παρά τα χαμηλά ποσοστά ανάταξης που παρουσιάζει η αμιωδαρόνη σ' αυτούς τους ασθενείς (με μεγάλο κόλπο και μεγάλης διάρκειας κολπική μαρμαρυγή), το όφελος είναι μεγάλο, επειδή η πιθανότητα αυτόματης ανάταξης είναι μικρή.

Αντίθετα, σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή πρόσφατης έναρξης και/ή μικρό κόλπο, η χορήγηση αμιωδαρόνης έχει μικρή ωφέλεια παρά τα υψηλά ποσοστά ανάταξης, μιας και η πιθανότητα αυτόματης αποκατάστασης του φλεβοκομβικού ρυθμού είναι μεγάλη. Είναι χαρακτηριστικό ότι σύμφωνα με τα αποτελέσματά μας, 8 στους 10 ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή διάρκειας έως και 24 ώρες και διάμετρο αριστερού κόλπου έως και 40 mm, αναμένεται να ανατάξουν χωρίς φαρμακευτική αγωγή.

Ένας άλλος παράγοντας που φαίνεται να επηρεάζει την αποτελεσματικότητα της αμιωδαρόνης, είναι η διάρκεια της χορήγησης της. Τα αποτελέσματά μας δείχνουν ότι, η μεγαλύτερη διάρκεια θεραπείας με αμιωδαρόνη, εξασφαλίζει υψηλότερο ποσοστό ανάταξης της κολπικής μαρμαρυγής σε φλεβοκομβικό ρυθμό. Αυτά τα ευρήματά μας είναι σύμφωνα με αντίστοιχα και άλλων ερευνητών. Ο Kerin, (Kerin NZ και συν. *Arch Intern Med* 1996), σημειώνει μετά από θεραπεία με αμιωδαρόνη, μια αύξηση στο ποσοστό ανάταξης από 44% στις 24 ώρες σε 67% στους 9 μήνες. Η αύξηση αυτή του ποσοστού ανάταξης με την

μακροχρόνια θεραπεία, πιθανόν σχετίζεται με την προοδευτική αύξηση των συγκεντρώσεων της δισαιθυλαμιωδαρόνης στο αίμα. Υπόθεση, που ενισχύεται περισσότερο και από τα ευρήματα του Tieleman (Tieleman RG και συν. *Am J Cardiol* 1997), που σημειώνει ότι για την ανάταξη της κολπικής μαρμαρυγής, είναι σημαντικότερα τα επίπεδα της δισαιθυλαμιωδαρόνης από αυτά της αμιωδαρόνης.

Χρόνος ανάταξης

Η διάρκεια της αρρυθμίας και το μέγεθος του αριστερού κόλπου, εκτός από την πιθανότητα ανάταξης, φαίνονται να επηρεάζουν και τον χρόνο μέσα στον οποίο θα επιτευχθεί.

Είναι σημαντικό ότι, για την ταχεία (μέσα στην πρώτη ώρα) ανάταξη όπως φαίνεται και στα αποτελέσματά μας, σημαντικότεροι προγνωστικοί παράγοντες είναι το μέγεθος του αριστερού κόλπου και η διάρκεια της αρρυθμίας. Το είδος της χορηγούμενης θεραπείας έρχεται στην τρίτη θέση από άποψη σημαντικότητας. Από κλινική άποψη, αυτό το εύρημα είναι σημαντικό, διότι αν επιθυμούμε την ταχεία ανάταξη της αρρυθμίας, θα πρέπει να προτιμήσουμε κατ' αρχήν άλλο, εκτός της αμιωδαρόνης, αντιαρρυθμικό φάρμακο ή τρόπο.

3.4.2 ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΜΕ ΠΡΟΗΓΟΥΜΕΝΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ

Κολπική μαρμαρυγή πρόσφατης έναρξης

Οι περισσότερες από τις μέχρι σήμερα μελέτες, θεωρούν την αμιωδαρόνη αποτελεσματική στην ανάταξη της κολπικής μαρμαρυγής πρόσφατης έναρξης, αν και παρουσιάζουν μικρά ποσοστά αποκατάστασης του φλεβοκομβικού ρυθμού στις περιπτώσεις διατεταμένων κόλπων (Pritchett ELC. *N Engl J Med* 1992, Prystowsky EN και συν. *Circulation* 1996, Nattel S. *Am Heart J* 1995, Falk RH. *Current Opinion in Cardiology* 1994, Hou ZY και συν. *Eur Heart J* 1995, Levy S. *Cardiovasc Drugs Ther* 1994, Edvarsson N. *Eur Heart J* 1993). Μερικοί ερευνητές ωστόσο, διατυπώνουν αντίθετη άποψη (Galve EG και συν. *J Am Coll Cardiol* 1996, Donovan KD και συν. *Am J Cardiol* 1995). Οι διαφορετικές

αυτές απόψεις της βιβλιογραφίας, θα μπορούσαν κατ' αρχήν να εξηγηθούν από το γεγονός ότι δεν υπάρχει κοινή θέση για το τι εννοούμε όταν μιλάμε για "πρόσφατης έναρξης" κολπική μαρμαρυγή.

Ενδεικτική από αυτή την άποψη είναι η θέση του Galve (Galve EG και συν. *J Am Coll Cardiol* 1996), ο οποίος σε πρόσφατη μελέτη, ενώ δεν βρίσκει στατιστικά σημαντική υπεροχή της αμιωδαρόνης από το placebo (68% έναντι 60%) στην ανάταξη κολπικής μαρμαρυγής διάρκειας < 7 ημέρες, σε υποομάδα ασθενών με διάρκεια της αρρυθμίας < 24 ώρες, αναφέρει για την αμιωδαρόνη ποσοστό ανάταξης 91% και φυσικά σημαντική διάφορα από την ομάδα ελέγχου (Galve C και συν. *J Am Coll Cardiol* 1996 [letter to the Editor]).

Τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης ωστόσο, είναι καλύτερα από αυτά που σημειώνονται μέχρι σήμερα στην βιβλιογραφία (Pritchett ELC. *N Engl J Med* 1992, Prystowsky EN και συν. *Circulation* 1996, Nattel S. *Am Heart J* 1995, Falk RH. *Current Opinion in Cardiology* 1994, Hou ZY και συν. *Eur Heart J* 1995, Levy S. *Cardiovasc Drugs Ther* 1994, Edvarsson N. *Eur Heart J* 1993). Σύμφωνα με τα ευρήματά μας, ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή διάρκειας έως και 24 ώρες, ακόμα και εκείνοι με διατεταμένο αριστερό κόλπο, έχουν μεγάλη πιθανότητα ανάταξης (~85%) με αμιωδαρόνη.

Αυτά τα αποτελέσματα, ως ένα βαθμό μπορούν να δικαιολογηθούν από το γεγονός ότι, σε αντίθεση με τις προηγούμενες μελέτες, χρησιμοποιήσαμε την αμιωδαρόνη σαν θεραπεία πρώτης επιλογής. Επιπλέον, σημαντικό ρόλο πρέπει να έπαιξε το γεγονός ότι πετύχαμε στο πρώτο 24ωρο θεραπείας, υψηλές συγκεντρώσεις στο αίμα αμιωδαρόνης και δισαιθυλαμιωδαρόνης, υψηλότερες των αντίστοιχων συγκεντρώσεων που αναφέρονται σε άλλες μελέτες.

Χρόνια κολπική μαρμαρυγή

Όλες οι προηγούμενες μελέτες συμφωνούν ότι η πιθανότητα ανάταξης της χρόνιας κολπικής μαρμαρυγής με αμιωδαρόνη αλλά και γενικότερα με φαρμακευτική αγωγή είναι

πολύ χαμηλή (Pritchett ELC. *N Engl J Med* 1992, Prystowsky EN και συν. *Circulation* 1996, Nattel S. *Am Heart J* 1995, Falk RH. *Current Opinion in Cardiology* 1994, Kerin NZ και συν. *Arch Intern Med* 1996, Gosselink ATM και συν. *JAMA* 1992, Zarembski DG και συν. *Arch Intern Med* 1995). Στην μελέτη μας ωστόσο, είδαμε ότι σε μια υποομάδα ασθενών με χρόνια κοιλιακή μαρμαρυγή, σε αυτούς με μικρό αριστερό κόλπο, η πιθανότητα ανάταξης προσέγγιζε το 70%. Ακόμα δε, και σε ασθενείς με διατεταμένους κόλπους, η υπολογιζόμενη πιθανότητα ανάταξης με αμιωδαρόνη, αν και εμφανιζόταν μικρότερη συγκριτικά με την προηγούμενη υποομάδα, παρέμενε σημαντικά υψηλότερη από αυτή των άλλων αντιαρρυθμικών φαρμάκων που αναφέρονται στην βιβλιογραφία (Pritchett ELC. *N Engl J Med* 1992, Prystowsky EN και συν. *Circulation* 1996, Nattel S. *Am Heart J* 1995, Falk RH. *Current Opinion in Cardiology* 1994, Gosselink ATM και συν. *JAMA* 1992, Edvarsson N. *Eur Heart J* 1993, Middlekauff HR και συν. *Am J Cardiol* 1993). Υψηλότερο ποσοστό επιτυχίας εμφανίζει μόνο η ηλεκτρική ανάταξη, η οποία όμως απαιτεί γενική αναισθησία ή καταστολή, ενώ υπάρχει και ο κίνδυνος μυοκαρδιακής βλάβης ή κοιλιακής αρρυθμίας.

Σ' αυτό το σημείο, θα πρέπει να παραδεχθούμε ότι, για τα υψηλά ποσοστά αποκατάστασης του φλεβοκομβικού ρυθμού που εμφανίζονται στην μελέτη μας, παράλληλα με το γεγονός ότι η αμιωδαρόνη χρησιμοποιήθηκε, σε αντίθεση με τις προηγούμενες μελέτες, σαν φάρμακο πρώτης επιλογής, βασικό ρόλο πρέπει να έπαιξε ότι χορηγήθηκε μακροχρόνια.

3.4.3 ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ

Στην μελέτη μας, αν και χρησιμοποιήσαμε υψηλές δόσεις αμιωδαρόνης για να επιτύχουμε υψηλές συγκεντρώσεις στο πλάσμα, παρατηρήσαμε σχετικά λίγες ανεπιθύμητες ενέργειες και μάλιστα δευτερεύουσας σημασίας. Αυτό πιθανόν οφείλεται στον τρόπο χορήγησης του φαρμάκου. Χρησιμοποιώντας συνδυασμό της ενδοφλέβιας με την χορήγηση από το στόμα για την αρχική φόρτιση, αποφύγαμε τις ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρούνται χωριστά για κάθε τρόπο χορήγησης.

Ένας άλλος παράγοντας που πιθανόν έπαιξε ρόλο είναι η διάρκεια της θεραπείας. Σύμφωνα με προηγούμενες μελέτες (Jafari-Feshataki M και συν. *Pacing Clin Electrophysiol* 1998, Reiffel JA. *Am Heart J* 1998, Vorperian VR και συν. *J Am Coll Cardiol* 1997), η ανάπτυξη παρενεργειών από την αμιωδαρόνη, σχετίζεται όχι μόνο με την δόση αλλά και την διάρκεια της θεραπείας. Είναι λοιπόν πιθανόν, ότι ο χρόνος χορήγησης της αμιωδαρόνης στην μελέτη μας, δεν ήταν αρκετός για την ανάπτυξη ανεπιθύμητων ενεργειών.

3.4.4 ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Στον σχεδιασμό αυτής της μελέτης, συμπεριλάβαμε την χορήγηση της αμιωδαρόνης για ένα μήνα. Καταλήξαμε σ' αυτήν την απόφαση, λόγω των μοναδικών φαρμακοκινητικών και ηλεκτροφυσιολογικών ιδιοτήτων του φαρμάκου. Είναι γνωστό ότι η αμιωδαρόνη εμφανίζει καθυστερημένα δράση της ομάδας III, ενώ υποστηρίζεται ότι σε ενδοφλέβια χορήγηση, παρουσιάζει περισσότερο δράση ομάδας I παρά δράση ομάδας III. Πιστεύουμε ότι τα αποτελέσματά μας, η αύξηση δηλαδή με την πάροδο του χρόνου, της πιθανότητας ανάταξης με αμιωδαρόνη, ενισχύει την απόφασή μας για την διάρκεια χορήγησής της. Θα πρέπει ωστόσο να εξετασθεί από άλλες μελέτες, το κατά πόσον η περισσότερο παρατεταμένη χορήγηση θα αυξήσει τα ποσοστά ανάταξης και κατ' επέκταση την αποτελεσματικότητα της αμιωδαρόνης.

Όλοι οι ασθενείς της μελέτης μας ελάμβαναν δακτυλίτιδα. Η δακτυλίτιδα χορηγήθηκε στην ομάδα ελέγχου, για τον έλεγχο της καρδιακής συχνότητας. Επιλέξαμε αυτό το φάρμακο, γιατί δεν φαίνεται να επιδρά στην πιθανότητα ανάταξης. Ο Falk (Falk RH και συν. *Ann Intern Med* 1987), σε μια μικρή, τυχαιοποιημένη μελέτη, σημειώνει παρεμφερή ποσοστά ανάταξης στην ομάδα της δακτυλίτιδας συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου. Προκειμένου να αποφύγουμε την εμπλοκή της όποιας επίδρασης της δακτυλίτιδας στα αποτελέσματά μας, την χορηγήσαμε και στις δύο ομάδες, αν και πρέπει να παραδεχθούμε ότι οι αλληλεπιδράσεις των

αντιαρρυθμικών είναι απρόβλεπτες, και μπορούν να επηρεάσουν θετικά ή αρνητικά την αποτελεσματικότητα εκάστου.

3.5 ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Τα αποτελέσματά μας δείχνουν ότι η αμιωδαρόνη είναι ένα ασφαλές και αποτελεσματικό αντιαρρυθμικό φάρμακο που μπορεί να χρησιμοποιηθεί σαν φάρμακο πρώτης επιλογής στην αποκατάσταση του φλεβοκομβικού ρυθμού, όταν δεν απαιτείται ταχεία ανάταξη της κολπικής μαρμαρυγής.

Σε κολπική μαρμαρυγή μικρής διάρκειας (μικρότερης από 1 μήνα), η αμιωδαρόνη παρουσιάζει υψηλά ποσοστά ανάταξης ακόμα και σε ασθενείς με διατεταμένο κόλπο. Οι μεγάλες δόσεις φαρμάκου που χορηγήσαμε, οι οποίες οδήγησαν σε υψηλές συγκεντρώσεις αμιωδαρόνης και δισαιθλαμιωδαρόνης στο αίμα, φαίνεται να είναι απαραίτητες για την επίτευξη ικανοποιητικού αντιαρρυθμικού αποτελέσματος. Αν και τέτοιες δόσεις, ακόμα και αν χορηγούνται για μικρό χρονικό διάστημα, αυξάνουν τον κίνδυνο ανεπιθύμητων ενεργειών, ο κίνδυνος αυτός φαίνεται να ελαχιστοποιείται από την συνδυασμένη (ενδοφλέβια και από το στόμα) χορήγηση του φαρμάκου, χωρίς να επηρεάζεται ούτε η ευεργετική αντιαρρυθμική δράση του, ούτε τα επίπεδά του στο αίμα.

Η χρόνια κολπική μαρμαρυγή, είναι το πεδίο όπου η αμιωδαρόνη υπόσχεται πολλά για την αποκατάσταση του φλεβοκομβικού ρυθμού. Ωστόσο, στις περιπτώσεις αυτές απαιτείται θεραπεία για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα. Αν και η μακρόχρονη χορήγηση αμιωδαρόνης, αυξάνει τον κίνδυνο ανεπιθύμητων ενεργειών, στην χρόνια κολπική μαρμαρυγή, η μεγαλύτερη διάρκεια της θεραπείας φαίνεται να εξασφαλίζει υψηλότερη πιθανότητα ανάταξης.

3.6 ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΚΕΦΑΛΑΙΟΥ 3

Πίνακας 1. Βασικά χαρακτηριστικά των μελετηθέντων ασθενών

	Αμιωδαρόνη (n: 173)	Εικονική θεραπεία (n: 162)	p value
Φύλο (άνδρες)	86	83	0.78
Ηλικία (έτη)	65 ± 10	65 ± 9	0.95
Διάμετρος αριστερού κόλπου (mm)	43.44 ± 6.14	42.49 ± 6.18	0.16
ΚΕ (%)	51 ± 10	52 ± 9	0.53
Μέση ΚΣ (συστολές/λεπτό)	125 ± 27	126 ± 22	0.72
Συστολική αρτηριακή πίεση (mm Hg)	129 ± 13	128 ± 14	0.71
Οργανική καρδιακή νόσος (%)	71 (41,04%)	68 (41,97%)	0.67
Διάρκεια τιμής διάρκειας ΚΜ (ώρες)	16	17.5	0.42
Τύπος ΚΜ			
Πρόσφατης έναρξης	97	94	0.79
Επιμένουσα	41	44	0.84
Χρόνια	35	24	0.73

ΚΕ - Κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας, ΚΣ - Καρδιακή συχνότητα, ΚΜ - Κολπική μαρμαρυγή

Πίνακας 2. Μονοπαραγοντική εκτίμηση των παραγόντων ανάταξης στις 2 ομάδες

	Αμιωδαρόνη		Εικονική θεραπεία	
	Ανάταξη		Ανάταξη	
	ναι	όχι	ναι	όχι
Αριθμός ασθενών	137	36	85	77
Φύλο (άνδρες)	71	15	45	38
Ηλικία (έτη)	64 ± 10	67 ± 8	65 ± 9	64 ± 9
Διάμετρος αριστερού κόλπου (mm)	42.1 ± 5.0	48.5 ± 7.2 *	40.0 ± 5.9	45.2 ± 5.3 *
ΚΕ (%)	51 ± 10	50 ± 12	54 ± 9	50 ± 9
Μέση ΚΣ (συστολές/λεπτό)	131 ± 25	128 ± 26	130 ± 15	127 ± 22
Συστολική αρτηριακή πίεση (mm Hg)	130 ± 12	128 ± 13	129 ± 12	127 ± 15
Οργανική καρδιακή νόσος (%)	56 (40.87%)	15 (41.66%)	35 (41.17%)	33 (42.85%)
Διάμεσος τιμή διάρκειας ΚΜ (ώρες)	6	1440 *	10	40 *

* p < 0.001 μεταξύ αναταχθέντων και μη αναταχθέντων ασθενών

Οι συντομογραφίες όπως στον Πίνακα 1

Πίνακας 3α. Η επίδραση του μεγέθους του αριστερού κόλπου στα ποσοστά ανάταξης της κολπικής μαρμαρυγής.

	Ποσοστό ανάταξης % (Αριθμός ασθενών)		
	Διάμετρος αριστερού κόλπου (mm)		
	≤ 40 (n = 111)	40 - 45 (n = 112)	> 45 (n = 112)
Αμιωδαρόνη	90.2% (46/51)	90.0% (54/60)	59.7% (37/62)
Εικονική θεραπεία	80.0% (48/60)	42.3% (22/52)	30.0% (15/50)

Πίνακας 3β. Η επίδραση της διάρκειας της κολπικής μαρμαρυγής στα ποσοστά ανάταξης.

	Ποσοστό ανάταξης % (Αριθμός ασθενών)		
	Διάρκεια κολπικής μαρμαρυγής		
	Πρόσφατης έναρξης (n = 224)	Επιμένουσα (n = 61)	Χρόνια (n = 59)
Αμιωδαρόνη	91.75% (89/97)	78.04% (32/41)	45.71% (16/35)
Εικονική θεραπεία	74.46% (70/94)	34.09% (15/44)	-% (-/24)

Πίνακας 4. Εκτιμώμενη πιθανότητα (%) ανάταξης, σχετικά με την διάρκεια της κοιλιακής μαρμαρυγής και την διάμετρο του αριστερού κόλπου στις 2 ομάδες. Αποτελέσματα της πολυπαραγοντικής λογιστικής ανάλυσης.

Διάρκεια ΚΜ	ΑΚ < 40 mm		40 < ΑΚ < 45 mm		ΑΚ > 45 mm	
	ΕΘ	A	ΕΘ	A	ΕΘ	A
≤ 1 ημέρα	86.83	95.21	54.93	94.04	48.55	83.15
1 - 30 ημέρες	65.74	75.06	26.19	70.51	21.55	42.77
> 30 ημέρες	0.11	69.31	0.02	64.22	0.01	35.93

ΚΜ - Κοιλιακή μαρμαρυγή, ΑΚ – Διάμετρος αριστερού κόλπου, Α - Αμιωδαρόνη, ΕΘ - Εικονική θεραπεία

Πίνακας 5α. Μονοπαραγοντική εκτίμηση της επίδρασης των κλινικών χαρακτηριστικών στον χρόνο ανάταξης, στην ομάδα της αμιωδαρόνης.

Ανάταξη σε:	1 ώρα	24 ώρες	30 ημέρες
Αριθμός ασθενών	62	54	21
Φύλο (άνδρες)	34	27	8
Ηλικία (έτη)	64 ± 11	64 ± 11	66 ± 8
Διάμετρος αριστερού κόλπου (mm)	40.7 ± 3.9	43.3 ± 5.3 *	43.0 ± 6.6 *
ΚΕ (%)	51.4 ± 10.6	51.3 ± 8.7	52.8 ± 7.7
Μέση ΚΣ (συστολές/λεπτό)	136 ± 23	134 ± 23	135 ± 22
Οργανική καρδιακή νόσος (%)	18/56	19/56	19/56
Διάμεσος τιμή διάρκειας ΚΜ (ώρες)	8	8	120 *

*p < 0.001 συγκριτικά με τους αναταχθέντες σε 1 ώρα
Οι συντομογραφίες όπως στον Πίνακα 1

Πίνακας 5β. Μονοπαραγοντική εκτίμηση της επίδρασης των κλινικών χαρακτηριστικών στον χρόνο ανάταξης, στην ομάδα της εικονικής θεραπείας.

Ανάταξη σε:	1 ώρα	24 ώρες	30 ημέρες
Αριθμός ασθενών	44	41	-
Φύλο (% άνδρες)	25	20	-
Ηλικία (έτη)	64 ± 10	67 ± 8	-
Διάμετρος αριστερού κόλπου (mm)	38 ± 4.9	42.2 ± 6.1 *	-
ΚΕ (%)	52 ± 11	55 ± 7	-
Μέση ΚΣ (συστολές/λεπτό)	137 ± 14	137 ± 17	-
Οργανική καρδιακή νόσος	16/35	19/35	-
Διάμεσος τιμή διάρκειας ΚΜ (ώρες)	8	20 *	-

*p < 0.001 συγκριτικά με τους αναταχθέντες σε 1 ώρα
Οι συντομογραφίες όπως στον Πίνακα 1

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4. Η ΑΜΙΩΔΑΡΟΝΗ ΣΤΗΝ ΚΟΛΠΙΚΗ ΜΑΡΜΑΡΥΓΗ, ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΤΗΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΛΕΒΟΚΟΜΒΙΚΟΥ ΡΥΘΜΟΥ

4.1 ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η πρόληψη των υποτροπών, αποτελεί βασικό στόχο στην θεραπεία της κολπικής μαρμαρυγής. Ωστόσο, από τα μέχρι σήμερα χρησιμοποιούμενα φάρμακα (κινιδίνη, προκαϊναμίδη, φλεκαϊνίδη, προπαφαινόνη), κανένα δεν έχει αποδειχθεί ιδανικό. Η χορήγησή τους, πέρα από την χαμηλή αποτελεσματικότητα, συνοδεύεται από ποικιλία προβλημάτων, μεταξύ των οποίων συμπεριλαμβάνονται προαρρυθμία και πιθανόν αυξημένη θνησιμότητα (Coplen SE και συν. *Circulation* 1990, Sodermark T και συν. *Br Heart J* 1975, Hillestad L και συν. *Br Heart J* 1971, Reimold SC. *Eur Heart J* 1996, Nattel S. *Am Heart J* 1995, Waldo AL και συν. *Am J Cardiol* 1998, Prystowsky EN και συν. *Circulation* 1996, Porterfield JG και συν. *Am J Cardiol* 1989, Chimienti M και συν. *Eur Heart J* 1995, Antman EM και συν. *J Am Coll Cardiol* 1990).

Η έρευνα και ανάπτυξη νέων αντιαρρυθμικών παραγόντων εστιάζεται τελευταία σε εκείνους με δράση της ομάδας III, οι οποίοι παρατείνουν την επαναπόλωση και ανερεθιστότητα του μυοκαρδιακού ιστού (Reimold SC. *Eur Heart J* 1996, Nattel S. *Am Heart J* 1995, Waldo AL και συν. *Am J Cardiol* 1998, Prystowsky EN και συν. *Circulation* 1996, Edvardsson N. *Eur Heart J* 1993, Juul-Muller S και συν. *Circulation* 1990, Chun SH και συν. *Am J Cardiol* 1995, Levy S. *Cardiovasc Drugs Ther* 1994, Middlekauff HR και συν. *Am J Cardiol* 1993, Horowitz LN και συν. *J Am Coll Cardiol* 1985, Singh BN και συν. *Current Opinions in Cardiology* 1994). Η αμιωδαρόνη, είναι φάρμακο αυτής της κατηγορίας (Wang J και συν. *Circulation* 1993, Singh BN. *Am J Cardiol* 1993, Kadish AH και συν. *Am Heart J* 1986, Hohnloser SH και συν. *Am Heart J* 1991). Προηγούμενες μελέτες υποστηρίζουν ότι είναι αποτελεσματική στην αντιμετώπιση της υποτροπιάζουσας κολπικής μαρμαρυγής.

Ωστόσο, τα αποτελέσματά τους θα πρέπει να ερμηνευθούν με προσοχή, επειδή οι περισσότερες από τις μελέτες αυτές, είχαν συμπεριλάβει μικρό αριθμό ασθενών, δεν ήταν τυχαιοποιημένες, ενώ καμία, δεν ήταν ελεγχόμενη με εικονική θεραπεία.

Σχεδιάσαμε αυτήν την προοπτική, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με placebo, απλή τυφλή μελέτη, για να εξετάσουμε την αποτελεσματικότητα και ασφάλεια της αμιωδαρόνης στην διατήρηση του φλεβοκομβικού ρυθμού, όταν χορηγείται σε μικρή ημερήσια δόση, σε ασθενείς με υποτροπιάζουσα, συμπτωματική κολπική μαρμαρυγή.

4.2 ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

4.2.1 ΑΣΘΕΝΕΙΣ

Μελετήσαμε 157 ασθενείς (82 άνδρες, 75 γυναίκες, μέση ηλικία 63 ± 9 έτη), με ιστορικό συμπτωματικής υποτροπιάζουσας κολπικής μαρμαρυγής. Κριτήρια προκειμένου να τους συμπεριλάβουμε στην μελέτη μας ήταν: Ηλικία > 18 έτη, συμπτώματα σχετιζόμενα με την αρρυθμία (αίσθημα παλμών, δύσπνοια, θωρακική δυσφορία κλπ) σε συνδυασμό με ηλεκτροκαρδιογραφική απόδειξη της κολπικής μαρμαρυγής και τέλος, επιτυχής φαρμακευτική ή ηλεκτρική αποκατάσταση του φλεβοκομβικού ρυθμού. Επιπλέον, για να συμπεριληφθούν στην μελέτη, οι ασθενείς με παροξυσμική κολπική μαρμαρυγή, έπρεπε να έχουν τουλάχιστον 3 επεισόδια αρρυθμίας ανά έτος ή 2 επεισόδια στο τελευταίο εξάμηνο, και οι ασθενείς με χρόνια αρρυθμία έπρεπε να έχουν τουλάχιστον 2 επεισόδια επιμένουσας κολπικής μαρμαρυγής. Ασθενείς με πρόσφατο έμφραγμα μυοκαρδίου, με σοβαρή μη ελεγχόμενη καρδιακή ανεπάρκεια ή καρδιογενές shock, δεν συμπεριελήφθησαν στην μελέτη μας. Επίσης εξαιρέθηκαν ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή σχετιζόμενη με καταστάσεις όπως εγχείρηση καρδιάς, οξεία μυοκαρδίτιδα, οξεία περικαρδίτιδα, χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια, πνευμονική εμβολή, πνευμονία. Τέλος δεν συμπεριλάβαμε ασθενείς με νεφρική ή ηπατική

ανεπάρκεια, θυρεοειδοπάθεια, ή σοβαρά εξωκαρδιακά προβλήματα υγείας λόγω των οποίων το προσδόκιμο χρονικό διάστημα επιβίωσης ήταν μικρότερο από 1 έτος.

4.2.2 ΟΡΙΣΜΟΙ

Θεωρήσαμε **παροξυσμική** την κοιλιακή μαρμαρυγή που χαρακτηρίζεται από αυτοπεριοριζόμενα επεισόδια διάρκειας έως και 48 ώρες, εναλλασσόμενα με περιόδους φλεβοκομβικού ρυθμού και **χρόνια** την κοιλιακή μαρμαρυγή διάρκειας μεγαλύτερης από 1 μήνα η οποία ανατάχθηκε σε φλεβοκομβικό ρυθμό με επιτυχία, και για την οποία υπάρχει ιστορικό υποτροπιάζουσας επιμένουσας κοιλιακής μαρμαρυγής.

4.2.3 ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΤΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

Το πρωτόκολλο της μελέτης εγκρίθηκε από την Επιτροπή Δεοντολογίας του Νοσοκομείου μας. Οι ασθενείς που μελετήσαμε, αφού εξασφαλίσαμε την έγγραφη συγκατάθεσή τους, έλαβαν τυχαιοποιημένα είτε αμιωδαρόνη είτε εικονική θεραπεία (placebo).

Πριν την έναρξη της θεραπείας, η χορήγηση κάθε άλλου αντιαρρυθμικού φαρμάκου, διακόπηκε για περίοδο τουλάχιστον ίση με 5 χρόνους ημίσειας ζωής του εν λόγω φαρμάκου. Η θεραπεία για τυχόν υπάρχουσα υποκείμενη οργανική καρδιακή νόσο, αφού ρυθμίστηκε, παρέμεινε σταθερή σε όλη την διάρκεια της μελέτης.

Ημέρα έναρξης της εκτίμησης της αποτελεσματικότητας της θεραπείας, θεωρήθηκε η 1^η ημέρα της χορήγησής της, και στις δυο ομάδες ασθενών.

Αμιωδαρόνη

Η αμιωδαρόνη, χορηγήθηκε από το στόμα, σε αρχική δόση 800 έως 1600 mg/ημέρα για 7 με 14 ημέρες. Μετά την αρχική φόρτιση, η δόση μειώθηκε σταδιακά μέσα σε 7 με 12 ημέρες. Τελικά, με αντικειμενικό σκοπό την διατήρηση του φλεβοκομβικού ρυθμού με μια μικρή ημερήσια δόση αμιωδαρόνης, αυτή σταθεροποιήθηκε στα 200 mg/ημέρα.

Εικονική θεραπεία

Στους ασθενείς της ομάδας ελέγχου, χορηγήθηκε από το στόμα εικονική θεραπεία 3 δισκία/ημέρα για δύο εβδομάδες, μετά 2 δισκία/ημέρα για άλλες δύο εβδομάδες και τέλος 1 δισκίο/ημέρα.

4.2.4 ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΚΑΙ ΕΠΑΝΕΛΕΓΧΟΣ

Πριν την εισαγωγή τους στην μελέτη, οι ασθενείς μας, εκτός από την λήψη του ιατρικού ιστορικού, υποβλήθηκαν σε κλινική εξέταση, ΗΚΓ 12 απαγωγών, 24ωρη Holter ΗΚΓφική καταγραφή, ακτινογραφία θώρακος, εργαστηριακό προσδιορισμό των θυρεοειδικών ορμονών, βιοχημικό έλεγχο των ηλεκτρολυτών και της ηπατικής και νεφρικής λειτουργίας, λειτουργικό έλεγχο του αναπνευστικού, οφθαλμολογική εξέταση. Σε όλους τους ασθενείς πραγματοποιήθηκε πλήρης υπερηχοκαρδιογραφική μελέτη.

Όλοι οι ασθενείς παρέμεναν στο νοσοκομείο κατά τις πρώτες 7 ημέρες της θεραπείας. Στην συνέχεια επανεξεταζόταν κάθε εβδομάδα μέχρι την 30η ημέρα. Προγραμματισμένα, οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε επανέλεγχο το 1^ο, 2^ο, 4^ο, και 6^ο μήνα και στη συνέχεια ανά τρίμηνο. Έκτακτα, οι ασθενείς επανεξεταζόταν σε περίπτωση συμπτωμάτων συμβατών με επανεμφάνιση της κολπικής μαρμαρυγής ή σε εμφάνιση παρενεργειών από την θεραπεία.

Ο επανέλεγχος (προγραμματισμένος ή έκτακτος), περιελάμβανε εκτός από την κλινική εξέταση, ΗΚΓ 12 απαγωγών, 24ωρη Holter ΗΚΓφική καταγραφή, εργαστηριακό προσδιορισμό των θυρεοειδικών ορμονών, βιοχημικό έλεγχο των ηλεκτρολυτών και της ηπατικής και νεφρικής λειτουργίας. Ακτινογραφία θώρακος επαναλαμβάνονταν κάθε 6 μήνες, ενώ λειτουργικός έλεγχος του αναπνευστικού και οφθαλμολογική εξέταση κάθε χρόνο.

Προηγούμενες μελέτες για την αμιωδαρόνη υποστηρίζουν ότι δεν υπάρχει ομαλή σχέση μεταξύ δοσολογίας και συγκεντρώσεων στο αίμα ούτε σχέση μεταξύ επιπέδων και δραστηριότητας ή τοξικότητας του φαρμάκου (Kadish AH και συν. *Am Heart J* 1986, Hohnloser SH και συν. *Am Heart J* 1991, Scheinman MM και συν. *Circulation* 1995, Rotmensch HH και

συν. *Ann Intern Med* 1984). Επιπλέον, σκοπός της μελέτης μας, ήταν η αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας μικρής δόσης αμιωδαρόνης στην διατήρηση του φλεβοκομβικού ρυθμού. Αυτό καθόρισε και την χορηγηθείσα ημερήσια δόση. Γι' αυτό, δεν προγραμματίσαμε μέτρηση των επιπέδων της αμιωδαρόνης.

4.2.5 ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

Οι ασθενείς που συμπεριλάβαμε στην μελέτη μας, τυχαιοποιήθηκαν σε μια από τις δυο ομάδες με τη βοήθεια ενός αλγορίθμου τυχαίων αριθμών. Οι συνεχείς μεταβλητές συγκρίθηκαν μεταξύ των δυο ομάδων με t-test ή με την δοκιμασία Wilcoxon-Mann-Whitney, και οι αντίστοιχες κατηγορικές με την δοκιμασία χ^2 ή με την δοκιμασία Fisher.

Η εξαρτημένη μεταβλητή της μελέτης στην κύρια ανάλυση ήταν ο χρόνος μέχρι την πρώτη υποτροπή της αρρυθμίας ή την εμφάνιση παρενεργειών από την θεραπεία που απαιτούσαν διακοπή της, ενώ στη δευτερεύουσα ανάλυση, οι παρενέργειες δεν θεωρήθηκαν αποτυχία της θεραπείας. Μεταξύ των 2 ομάδων, υπολογίστηκαν οι καμπύλες μετάπτωσης του ρυθμού σε κολπική μαρμαρυγή με την μέθοδο εκτιμητών οριακού γινομένου (καμπύλες Kaplan-Meier) οι οποίες συγκρίθηκαν με την δοκιμασία log-rank.

Υπολογίστηκαν και συγκρίθηκαν με τον ίδιο τρόπο επίσης, οι καμπύλες Kaplan-Meier, για να ελέγξουμε σε μονοπαραγοντικό επίπεδο την προγνωστική αξία επιλεγμένων πιθανών παραγόντων κινδύνου. Οι συνεχείς μεταβλητές κατηγοριοποιήθηκαν στην διάμεσο τιμή τους ή σε άλλα, κατάλληλα προκαθορισμένα σημεία.

Έγινε κλιμακωτή πολυπαραγοντική ανάλυση παλινδρόμησης κατά Cox, προκειμένου να εντοπίσουμε ποιοι από τους στατιστικά σημαντικούς παράγοντες, περιέχουν ανεξάρτητη πληροφορία σχετικά με την υποτροπή της κολπικής μαρμαρυγής ή την εμφάνιση παρενεργειών από την θεραπεία. Το κριτήριο εισόδου και εξόδου στο υπόδειγμα Cox ήταν 5% και 10% αντίστοιχα. Όριο στατιστικής σημαντικότητας θεωρήθηκε το επίπεδο του 5% (p -value < 0.05).

4.3 ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Από τους 157 ασθενείς, σε 80 χορηγήθηκε αμιωδαρόνη και σε 77 εικονική θεραπεία. Δεν υπήρχαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων ως προς το φύλο, την ηλικία, το μέγεθος του αριστερού κόλπου, την λειτουργικότητα της αριστερής κοιλίας, τον τύπο της κολπικής μαρμαρυγής και τον χρόνο από την αρχική διάγνωσή της αρρυθμίας (Πίνακας 1).

Η μέση ημερήσια δόση συντήρησης της αμιωδαρόνης ήταν 200 mg.

4.3.1 ΑΝΤΑΠΟΚΡΙΣΗ ΣΤΗΝ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Είκοσι εννέα από τους 80 ασθενείς που πήραν αμιωδαρόνη παρουσίασαν υποτροπή της κολπικής μαρμαρυγής για πρώτη φορά από την έναρξη της θεραπείας, μετά από χρονικό διάστημα 10.4 μηνών κατά μέσο όρο. Αντίστοιχα, υποτροπή της αρρυθμίας παρατηρήθηκε σε 68 από τους 77 ασθενείς που έλαβαν εικονική θεραπεία μετά από χρονικό διάστημα 4.7 μηνών κατά μέσο όρο. Δέκα τέσσερις ασθενείς από την ομάδα της αμιωδαρόνης, διέκοψαν την θεραπεία λόγω παρενεργειών, μετά από χρονικό διάστημα 17 μηνών κατά μέσο όρο και ενώ ήταν ακόμα σε φλεβοκομβικό ρυθμό. Άλλοι 5 από την ίδια ομάδα που μετέπεσαν σε κολπική μαρμαρυγή, εμφάνισαν και ανεπιθύμητες ενέργειες μετά από χρονικό διάστημα 5 μηνών κατά μέσο όρο.

Ο μέσος χρόνος παρακολούθησης των ασθενών που παρέμειναν σε φλεβοκομβικό ρυθμό χωρίς ανεπιθύμητες ενέργειες, ήταν 27 (8-37) μήνες για την ομάδα της αμιωδαρόνης και 21 (6-37) μήνες για την ομάδα ελέγχου.

Η κύρια στατιστική ανάλυση, συνυπολογίζοντας τις παρενέργειες της θεραπείας στον τελικό στόχο της μελέτης, έδειξε ότι η αμιωδαρόνη υπερέχει της εικονικής θεραπείας στην καταστολή της κολπικής μαρμαρυγής ($p < 0.0001$). Ο μηνιαίος ρυθμός υποτροπής της

αρρυθμίας ή εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών από την θεραπεία, ήταν στην ομάδα ελέγχου υπερτετραπλάσιος συγκριτικά με την ομάδα της αμιωδαρόνης (13.3% έναντι 2.8%).

Η εικόνα 1A δείχνει την καμπύλη Kaplan-Meier για την κύρια ανάλυση. Μετά από 6 μήνες παρακολούθησης, 80% από τους ασθενείς που έλαβαν αμιωδαρόνη και 24% από αυτούς της ομάδας ελέγχου, παρέμεναν σε φλεβοκομβικό ρυθμό και ελεύθεροι από ανεπιθύμητες ενέργειες. Μετά από παρακολούθηση 1 έτους, το ποσοστό των ελεύθερων από κολπική μαρμαρυγή και ανεπιθύμητες ενέργειες ασθενών μειώθηκε λίγο στην ομάδα της αμιωδαρόνης ενώ το αντίστοιχο ποσοστό στην ομάδα ελέγχου δεν άλλαξε σημαντικά (23.2%). Μετά από 18 μήνες, οι ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε αμιωδαρόνη, φαίνονται να μεταπίπτουν ταχύτερα σε κολπική μαρμαρυγή ή να εμφανίζουν ανεπιθύμητες ενέργειες, με αποτέλεσμα να μειώνεται η διαφορά μεταξύ της αμιωδαρόνης και ομάδας ελέγχου. Στους 24 μήνες, τα ποσοστά για τις ομάδες αμιωδαρόνης και εικονικής θεραπείας ήταν 44.5% και 12.5% αντίστοιχα).

Στην δευτερεύουσα ανάλυση (Εικόνα 1B), όταν αγνοήθηκαν οι ανεπιθύμητες ενέργειες, η εικόνα άλλαξε. Όπως αναμενόταν, η αμιωδαρόνη ήταν ακόμα περισσότερο αποτελεσματική από την εικονική θεραπεία στην διατήρηση του φλεβοκομβικού ρυθμού. Επιπλέον, η υπεροχή αυτή παρέμενε σε υψηλά επίπεδα ακόμα και μετά τους 18 μήνες, όταν δηλαδή οι ασθενείς της ομάδας της αμιωδαρόνης άρχισαν να εμφανίζουν παρενέργειες από το φάρμακο. Το ποσοστό των ασθενών υπό επιτυχημένη θεραπεία ήταν τώρα 72%, συγκρινόμενο με το 62.9% της κύριας ανάλυσης.

Οι 13 από τους 14 ασθενείς που διέκοψαν την αμιωδαρόνη λόγω παρενεργειών, μετέπεσαν σε κολπική μαρμαρυγή μετά από 4 μήνες κατά μέσο όρο (από 3 έως 6 μήνες) από την διακοπή της θεραπείας. Ο μόνος από τους ασθενείς στους οποίους διακόπηκε η αμιωδαρόνη, που παρέμεινε σε φλεβοκομβικό ρυθμό για διάστημα μεγαλύτερο από 6 μήνες, ήταν μια γυναίκα 65 ετών, με παροξυσμική κολπική μαρμαρυγή (6 επεισόδια/έτος).

4.3.2 ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΜΕΤΑΠΤΩΣΗΣ ΤΟΥ ΡΥΘΜΟΥ ΣΕ ΚΟΛΠΙΚΗ ΜΑΡΜΑΡΥΓΗ

Οι παράγοντες υποτροπής της κολπικής μαρμαρυγής εξετάσθηκαν ξεχωριστά για κάθε ομάδα (Πίνακας 2), επειδή το ποσοστό των ασθενών που παρέμεινε σε φλεβοκομβικό ρυθμό, διέφερε σημαντικά μεταξύ των δυο ομάδων.

Η μονοπαραγοντική ανάλυση έδειξε ότι κανένας από τους εξετασθέντες παράγοντες (φύλο, ηλικία, μέγεθος αριστερού κόλπου, χρόνος από την αρχική διάγνωση, υποκείμενη οργανική καρδιακή νόσος, τύπος της κολπικής μαρμαρυγής) δεν επηρέασε την υποτροπή της αρρυθμίας, ούτε στην ομάδα της αμιωδαρόνης ούτε στην ομάδα ελέγχου.

Η στατιστική ανάλυση (multivariate Cox-regression analysis) έδειξε, για το σύνολο των ασθενών, ότι ο μόνος ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας υποτροπής της κολπικής μαρμαρυγής ήταν η θεραπεία (χ^2 : 37.3, $p < 0.001$).

4.3.3 ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ

Στην ομάδα της αμιωδαρόνης 19 ασθενείς παρουσίασαν σοβαρές παρενέργειες. Δύο απ' αυτούς, ανέπτυξαν συμπτωματική βραδυκαρδία κατά την φάση της φόρτισης. Αυτοί οι ασθενείς είχαν από πριν σχετική βραδυκαρδία η οποία επιδεινώθηκε με την χορήγηση του φαρμάκου. Δέκα ασθενείς εμφάνισαν υποθυρεοειδισμό, 6 ασθενείς υπερθυρεοειδισμό, ενώ ένας ασθενής παρουσίασε αταξία. Σε όλες τις περιπτώσεις διακόπηκε η χορήγηση της αμιωδαρόνης και δόθηκε η κατάλληλη θεραπευτική αγωγή. Μικρότερης σημασίας ανεπιθύμητες ενέργειες, κυρίως γαστρεντερικές διαταραχές, ευαισθησία στον ήλιο και οφθαλμολογικά προβλήματα παρατηρήθηκαν σε 7 (8.75%) ασθενείς. Στις περιπτώσεις αυτές τα προβλήματα υποχώρησαν αυτόματα ή περιορίστηκαν με την μείωση της δόσης της αμιωδαρόνης, την διακεκομμένη χορήγηση ή την αποφυγή της έκθεσης στην ηλιακή ακτινοβολία.

Δεν παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες στην ομάδα ελέγχου.

4.4 ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η πρόληψη των υποτροπών αποτελεί βασικό στόχο στην θεραπεία της υποτροπιάζουσας κολπικής μαρμαρυγής. Επειδή η θεραπεία με αντιαρρυθμικά φάρμακα της κατηγορίας I, για την διατήρηση του φλεβοκομβικού ρυθμού, συχνά αποδεικνύεται αναποτελεσματική ή συνοδεύεται από παρενέργειες, υπάρχει κλινική ανάγκη να μελετήσουμε και άλλα αντιαρρυθμικά φάρμακα (Coplen SE και συν. *Circulation* 1990, Sodermark T και συν. *Br Heart J* 1975, Hillestad L και συν. *Br Heart J* 1971, Reimold SC. *Eur Heart J* 1996, Nattel S. *Am Heart J* 1995, Waldo AL και συν. *Am J Cardiol* 1998, Prystowsky EN και συν. *Circulation* 1996, Porterfield JG και συν. *Am J Cardiol* 1989, Chimienti M και συν. *Eur Heart J* 1995, Antman EM και συν. *J Am Coll Cardiol* 1990).

Η ευρύτερα αποδεκτή θεωρία για τον μηχανισμό της κολπικής μαρμαρυγής, είναι αυτή της επανεισόδου στο κολπικό μυοκάρδιο. Με βάση αυτήν την θεωρία, η ανερέθιστη περίοδος του κολπικού μυοκαρδίου, αναδεικνύεται καθοριστικός παράγοντας για την διατήρηση της αρρυθμίας. Επομένως, ουσίες που την παρατείνουν, έχουν δυνητικά αντι-αρρυθμιόγνο δράση, αν και μπορεί υπό «κατάλληλες» κλινικές συνθήκες, να προκαλέσουν πολύμορφη κοιλιακή ταχυκαρδία (*torsades de pointes*).

Οι ηλεκτροφυσιολογικές ιδιότητες της αμιωδαρόνης, την καθιστούν ένα από τα φάρμακα καταστολής της κολπικής μαρμαρυγής (Reimold SC. *Eur Heart J* 1996, Nattel S. *Am Heart J* 1995, Waldo AL και συν. *Am J Cardiol* 1998, Prystowsky EN και συν. *Circulation* 1996, Edvardsson N. *Eur Heart J* 1993, Singh BN και συν. *Current Opinions in Cardiology* 1994, Hohnloser SH και συν. *Am Heart J* 1991). Έχει δράση της ομάδας III, παρεμβαίνοντας στην αγωγιμότητα των ιόντων καλίου και παρατείνοντας έτσι το δυναμικό ενέργειας και ως εκ τούτου την ανερέθιστη περίοδο των μυοκαρδιακών κυττάρων. Εμφανίζει επίσης δράση της ομάδας I, αντιαδρενεργική δραστηριότητα και δράση αναστολέα των διαύλων ασβεστίου. Αυτές οι επιπλέον αντιαρρυθμικές ιδιότητες, επηρεάζουν τόσο την αποτελεσματικότητα όσο

και την ασφάλειά της, όταν την χρησιμοποιούμε στην υποτροπιάζουσα κολπική μαρμαρυγή, για την διατήρηση του φλεβοκομβικού ρυθμού.

4.4.1 ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑ

Πολλές κλινικές μελέτες, έχουν εξετάσει την αποτελεσματικότητα της αμιωδαρόνης στην διατήρηση του φλεβοκομβικού ρυθμού σε ασθενείς με υποτροπιάζουσα κολπική μαρμαρυγή. Σ' αυτές χορηγήθηκε σε μικρή ημερήσια δόση προκειμένου να αποφύγουν τις παρενέργειές της. Η αμιωδαρόνη φαίνεται αποτελεσματικότερη από την μέχρι σήμερα χορηγούμενη αντιαρρυθμική θεραπεία (Reimold SC. *Eur Heart J* 1996, Nattel S. *Am Heart J* 1995, Waldo AL και συν. *Am J Cardiol* 1998, Prystowsky EN και συν. *Circulation* 1996, Antman EM και συν. *J Am Coll Cardiol* 1990, Edvardsson N. *Eur Heart J* 1993, Chun SH και συν. *Am J Cardiol* 1995, Levy S. *Cardiovasc Drugs Ther* 1994, Middlekauff HR και συν. *Am J Cardiol* 1993, Horowitz LN και συν. *J Am Coll Cardiol* 1985, Pritchett ELC. *N Engl J Med* 1992, Gold RL και συν. *Am J Cardiol* 1986). Ωστόσο, η ακριβής αποτελεσματικότητα παρέμενε μέχρι σήμερα άγνωστη λόγω έλλειψης μελετών ελεγχόμενων με εικονική θεραπεία. Αυτή είναι η πρώτη τέτοια μελέτη, η οποία μάλιστα δείχνει ότι η μικρή δόση αμιωδαρόνης είναι αποτελεσματικότερη από την εικονική θεραπεία στην διατήρηση του φλεβοκομβικού ρυθμού.

Σύμφωνα με τα ευρήματά μας, μετά από 6 μήνες, η αρρυθμία υποτροπίασε στους περισσότερους από τους ασθενείς που δεν έλαβαν θεραπεία. Αντίθετα, υψηλό ποσοστό (80%) από αυτούς που έλαβαν μικρή δόση αμιωδαρόνης, παρέμεινε σε φλεβοκομβικό ρυθμό. Είναι ωστόσο σημαντικό να αναφερθεί ότι η επιτυχής διατήρηση είναι χρονικά εξαρτημένη. Το ποσοστό επιτυχίας μειώνεται με την πάροδο του χρόνου ενώ η ακριβής χρονική στιγμή κατά την οποία το όφελος εξανεμίζεται παραμένει άγνωστη.

Η εμφάνιση παρενεργειών είναι ένας παράγοντας που μειώνει το συνολικό μακροπρόθεσμο όφελος της αμιωδαρόνης. Στην μελέτη μας, μέσα στα 2 χρόνια, όταν μαζί με

την μετάπτωση του ρυθμού σε κολπική μαρμαρυγή συνυπολογίσαμε στην αποτυχία της θεραπείας, τις ανεπιθύμητες ενέργειες που επέβαλαν την διακοπή χορήγησης της αμιωδαρόνης, η ολική αποτελεσματικότητα της αμιωδαρόνης ήταν μικρή (~45% των ασθενών παρέμεινε σε φλεβοκομβικό ρυθμό και ήταν ελεύθεροι παρενεργειών). Αντίθετα, όταν δεν συνεκτιμήσαμε τις ανεπιθύμητες ενέργειες, η αποτελεσματικότητα του φαρμάκου ήταν αρκετά υψηλότερη (~60% των ασθενών παρέμεινε σε φλεβοκομβικό ρυθμό). Με βάση τα ευρήματά μας λοιπόν, αν η αμιωδαρόνη γίνει ανεκτή από τους ασθενείς, θα μπορούσε να διατηρήσει τον φλεβοκομβικό ρυθμό για δυο χρόνια, στην πλειοψηφία τους.

Σ' αυτό το συμπέρασμα, στηρίζεται και η άποψη, στις περιπτώσεις που η διατήρηση του φλεβοκομβικού ρυθμού κρίνεται απόλυτα απαραίτητη για τον ασθενή, να θεραπεύονται οι παρενέργειες με όποιο τρόπο είναι δυνατόν, χωρίς να διακόπτεται η χορήγηση της αμιωδαρόνης (Middlekauff HR και συν. *Am J Cardiol* 1993, Harjai KJ και συν. *Ann Intern Med* 1997, Jafari - Fesharaki M και συν. *Pacing Clin Electrophysiol* 1998). Και βέβαια, παραμένει ανοικτό το ερώτημα, αν και κατά πόσον η αμιωδαρόνη σε ημερήσια δόση μικρότερη από αυτήν που χρησιμοποιήσαμε, παραμένει το ίδιο αποτελεσματική ή/και καλύτερα ανεκτή από τους ασθενείς.

Εξετάζοντας το ποσοστό επιτυχίας, τα αποτελέσματά μας είναι συγκρίσιμα με αυτά των περισσότερων μη ελεγχόμενων με εικονική θεραπεία μελετών (Reimold SC. *Eur Heart J* 1996, Nattel S. *Am Heart J* 1995, Waldo AL και συν. *Am J Cardiol* 1998, Prystowsky EN και συν. *Circulation* 1996, Antman EM και συν. *J Am Coll Cardiol* 1990, Edvardsson N. *Eur Heart J* 1993, Levy S. *Cardiovasc Drugs Ther* 1994, Middlekauff HR και συν. *Am J Cardiol* 1993, Horowitz LN και συν. *J Am Coll Cardiol* 1985). Μόνο η μελέτη του Chun (Chun SH και συν. *Am J Cardiol* 1995) βρήκε υψηλότερα ποσοστά, ακόμα και με μεγαλύτερη περίοδο παρακολούθησης. Ωστόσο, από τις αναλύσεις αυτής της μελέτης, εξαιρέθηκαν οι ασθενείς

που μετέπεσαν σε κολπική μαρμαρυγή κατά τον πρώτο μήνα της θεραπείας, γεγονός που ως φαίνεται, επηρέασε θετικά τα αποτελέσματα του προαναφερθέντος συγγραφέα.

Τα αποτελέσματά μας δείχνουν, τόσο στην ομάδα της αμιωδαρόνης όσο στην ομάδα ελέγχου, ότι δεν επηρεάστηκε η υποτροπή της κολπικής μαρμαρυγής από κάποιο από τα χαρακτηριστικά των ασθενών, σε αντίθεση με άλλες μελέτες (Reimold SC. *Eur Heart J* 1996, Waldo AL και συν. *Am J Cardiol* 1998, Edvardsson N. *Eur Heart J* 1993, Pritchett ELC. *N Engl J Med* 1992, Suttorp MJ και συν. *Am J Cardiol* 1993). Αυτό οφείλεται μάλλον στο γεγονός ότι στην μελέτη μας ο χρόνος από την αρχική διάγνωση κολπικής μαρμαρυγής ήταν σχετικά μικρός, και επιπλέον οι περισσότεροι ασθενείς παρουσίαζαν φυσιολογικές διαστάσεις καρδιακών κοιλοτήτων και ειδικά αριστερού κόλπου. Επομένως, και τα αποτελέσματά μας, για τους παράγοντες που επηρεάζουν την δραστικότητα της αμιωδαρόνης στην διατήρηση φλεβοκομβικού ρυθμού, θα πρέπει να αντιμετωπισθούν με σχετική επιφύλαξη.

4.4.2 ΑΣΦΑΛΕΙΑ

Τα ευρήματά μας συμφωνούν με τα αντίστοιχα προηγούμενων μελετών ως προς την ασφάλεια της αμιωδαρόνης (Horowitz LN και συν. *J Am Coll Cardiol* 1985, Rotmensch HH και συν. *Ann Intern Med* 1984, Pritchett ELC. *N Engl J Med* 1992, Harjai KJ και συν. *Ann Intern Med* 1997). Δυστυχώς, αν και χορηγήσαμε μικρή δόση συντήρησης, βρήκαμε ότι η αμιωδαρόνη είναι αιτία ποικίλων εξωκαρδιακών παρενεργειών, η επίπτωση των οποίων αυξάνεται με τον χρόνο της θεραπείας. Αυτό πιθανόν να οφείλεται στο ότι πολλές ανεπιθύμητες ενέργειες σχετίζονται με την ολική δόση ή με την ολική ποσότητα του φαρμάκου που έχει συσσωρευθεί στον οργανισμό.

4.4.3 ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Θα πρέπει να τονιστεί ότι κάθε μελέτη αξιολόγησης της αποτελεσματικότητας της θεραπείας της υποτροπιάζουσας κολπικής μαρμαρυγής, οφείλει να ασχοληθεί με δυσεπίλυτα μεθοδολογικά προβλήματα.

Σημαντική θέση ανάμεσα σε αυτά έχει η καταγραφή του καρδιακού ρυθμού πριν και κατά την θεραπεία. Στην παρούσα μελέτη, οι υποτροπές ορίστηκαν με βάση την συμπτωματολογία ή το ΗΚΓ σε προκαθορισμένα χρονικά σημεία. Ως εκ τούτου, είναι πιθανόν κάποιες ασυμπτωματικές υποτροπές να μην καταγράφηκαν. Αυτό δεν παύει να αποτελεί έναν από τους περιορισμούς της μελέτης, αν και η μετατροπή μιας συμπτωματικής υποτροπής σε ασυμπτωματική μπορεί να καταγραφεί σαν όφελος της θεραπείας. Ωστόσο, επειδή προηγούμενες μελέτες (Antman EM και συν. *J Am Coll Cardiol* 1990, Mitchell LB και συν. *Circulation* 1989) έχουν δείξει ότι μόνο ένα μικρό ποσοστό ασθενών (<10%) εμφανίζουν ασυμπτωματικές υποτροπές κολπικής μαρμαρυγής, θεωρούμε ότι το ποσοστό αυτό δεν είναι ικανό να αλλοιώσει την αξία των ευρημάτων μας.

Ένα άλλο μεθοδολογικό πρόβλημα που επιζητά απάντηση είναι κατά πόσον ο χρόνος μέχρι την πρώτη υποτροπή είναι καλύτερος τελικός στόχος από την μείωση του αριθμού των επεισοδίων κολπικής μαρμαρυγής. Αν και η συχνότητα και η σοβαρότητα των υποτροπών είναι θεμελιώδεις τελικοί στόχοι για την εκτίμηση της αποτελεσματικότητας ενός φαρμάκου, στην μελέτη μας αξιολογήθηκε μόνο ο χρόνος μέχρι την πρώτη υποτροπή. Αυτό υπαγορεύτηκε από το γεγονός ότι ο αριθμός των υποτροπών πριν την μελέτη δεν ήταν δυνατόν να καθοριστεί με ακρίβεια σε όλους τους ασθενείς και ήταν άνευ ουσίας για τους ασθενείς με χρόνια κολπική μαρμαρυγή.

Εκτός από αυτά τα γενικά μεθοδολογικά προβλήματα, υπάρχουν και άλλα πιο ειδικά που σχετίζονται με τις ιδιαίτερες φαρμακοκινητικές ιδιότητες της αμιωδαρόνης. Οι υποτροπές κολπικής μαρμαρυγής που συνέβησαν πριν την πάροδο της περιόδου φόρτισης, ελήφθησαν

υπ' όψιν αν και συνέβησαν πριν την επίτευξη της πλήρους αντιαρρυθμικής δυνατοτήτάς της (Middlekauff HR και συν. *Am J Cardiol* 1993, Singh BN. *Am J Cardiol* 1993, Wellens HJJ και συν. *Circulation* 1984, Greenberg ML και συν. *J Am Coll Cardiol* 1987, Rosenbaum MB και συν. *Pacing Clin Electrophysiol* 1984). Έτσι δεν αποκλείεται να επηρεάστηκαν αρνητικά τα ευρήματά μας σχετικά με την αποτελεσματικότητα της αμιωδαρόνης. Ωστόσο, σε αυτό το σημείο θα πρέπει να τονιστεί, ότι ακόμα και κατά τον πρώτο μήνα, στην διάρκεια δηλαδή της περιόδου φόρτισης, η αμιωδαρόνη υπερείχε σε σχέση με την ομάδα ελέγχου.

4.5 ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Σε ασθενείς με υποτροπιάζουσα κολπική μαρμαρυγή, χορηγήσαμε μικρή δόση αμιωδαρόνης για την διατήρηση του φλεβοκομβικού ρυθμού και την συγκρίναμε με την εικονική θεραπεία. Σχεδιάσαμε την μελέτη μας με αυτόν τον τρόπο, για να αποφύγουμε τις περισσότερες από τις παρενέργειες της αμιωδαρόνης, οι οποίες ως γνωστόν είναι δόσοεξαρτώμενες.

Από τα αποτελέσματά μας συμπεραίνεται ότι, η μικρή δόση αμιωδαρόνης υπερέχει της εικονικής θεραπείας και μπορεί να χρησιμοποιηθεί στην διατήρηση φλεβοκομβικού ρυθμού σε ασθενείς με υποτροπιάζουσα, συμπτωματική κολπική μαρμαρυγή. Δυστυχώς, παρά την δοσολογία της αμιωδαρόνης που επιλέξαμε, δεν αποφύγαμε τις ανεπιθύμητες ενέργειες της μακροχρόνιας θεραπείας. Ωστόσο, η χορήγηση αμιωδαρόνης με ταυτόχρονη θεραπεία των ανεπιθύμητων ενεργειών αποτελεί μία σωστή επιλογή, στις περιπτώσεις όπου η διατήρηση φλεβοκομβικού ρυθμού κρίνεται απαραίτητη.

4.6 ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΚΕΦΑΛΑΙΟΥ 4

Πίνακας 1. Βασικά χαρακτηριστικά των μελετηθέντων ασθενών. Δεν παρατηρούνται στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων.

	Αμιωδαρόνη	Εικονική θεραπεία	p-value
Αριθμός ασθενών	80	77	
Φύλο (άρρεν / θήλυ)	41 / 39	41 / 36	0.87
Ηλικία (έτη)	63.35 ± 8.31	62.55 ± 9.22	0.57
Διάμετρος Αριστερού Κόλπου (mm)	44.52 ± 5.95	44.35 ± 5.70	0.85
Κλάσμα εξώθησης (%)	54 ± 12	55 ± 12	0.73
Μήνες από την διάγνωση της ΚΜ	12 ± 9	11 ± 10	0.79
Υποκείμενη καρδιακή νόσος	30 (37.5%)	28 (36.4%)	0.64
Τύπος ΚΜ			
Παροξυσμική	48	45	0.87
χρόνια	32	32	

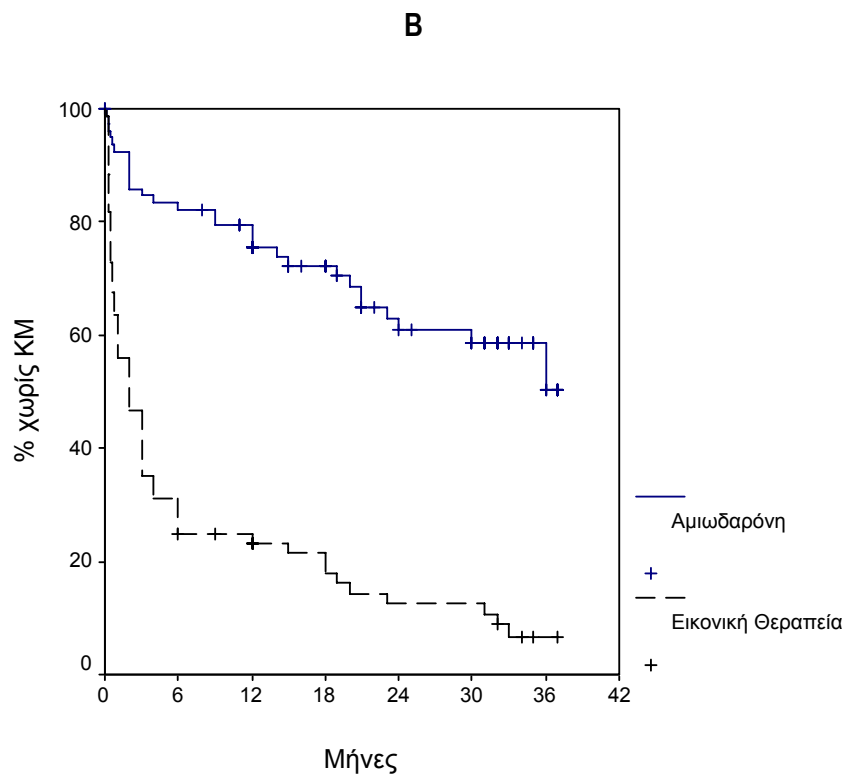
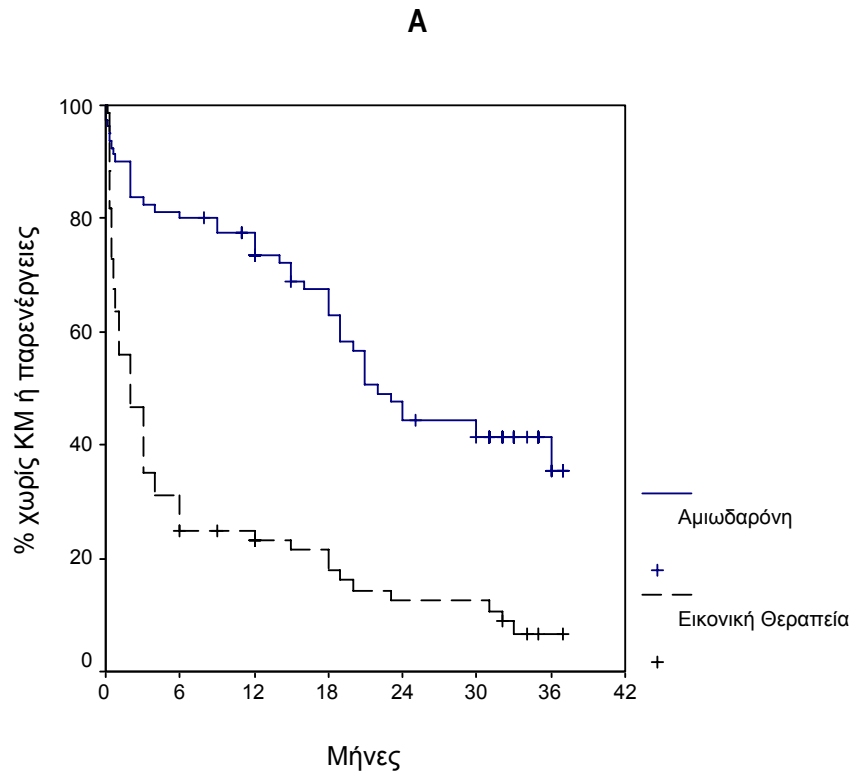
ΚΜ - Κολπική μαρμαρυγή

Πίνακας 2. Μονοπαραγοντική εκτίμηση των παραγόντων κινδύνου. Για την αμιωδαρόνη παρουσιάζονται τα αποτελέσματα τόσο της κύριας (σε ΚΜ/ΑΕ) όσο και της δευτερεύουσας (σε ΚΜ) ανάλυσης.

Παράγοντες κινδύνου	Αμιωδαρόνη				Εικονική θεραπεία	
	Σε ΚΜ/ΑΕ	log-rank p	σε ΚΜ	log-rank p	σε ΚΜ	log-rank p
Φύλο						
Άρρεν	18/41	0.30	15/41	0.85	36/41	0.41
Θήλυ	25/39		14/39		32/36	
Ηλικία (έτη)						
≤ 65	20/40	0.18	13/40	0.16	31/36	0.28
> 65	23/40		16/40		37/41	
Μέγεθος Α.Κολ. (mm)						
≤ 45	18/38	0.60	9/38	0.09	33/39	0.64
> 45	25/42		20/42		35/38	
Μήνες από την διάγνωση της ΚΜ						
≤ 6	23/42	0.34	15/42	0.61	32/39	0.16
> 6	20/38		14/38		36/38	
ΥΚΝ						
Ναι	16/30	0.72	11/30	0.53	25/28	0.81
Όχι	27/50		18/50		43/49	
Τύπος ΚΜ						
Παροξυσμική	28/48	0.67	19/48	0.70	40/45	0.71
Χρόνια	15/32		10/32		28/32	

ΚΜ – Κολπική μαρμαρυγή, ΑΕ - Ανεπιθύμητες ενέργειες, Α. Κολ. – Αριστερός κόλπος, ΥΚΝ - Υποκείμενη καρδιακή νόσος.

Εικόνα 1. Η καμπύλη Kaplan-Meier για την κύρια (A) και δευτερεύουσα (B) ανάλυση. Η αμιωδαρόνη υπερέρχει σαφώς της εικονικής θεραπείας.



KM: Κολπική μαρμαρυγή, +: Περιπτώσεις που λογοκρίναμε

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5. Η ΑΜΙΩΔΑΡΟΝΗ ΣΤΗΝ ΚΟΛΠΙΚΗ ΜΑΡΜΑΡΥΓΗ, ΓΙΑ ΤΟΝ ΕΛΕΓΧΟ ΤΗΣ ΚΑΡΔΙΑΚΗΣ ΣΥΧΝΟΤΗΤΑΣ

5.1 ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η κολπική μαρμαρυγή είναι ένα συχνό κλινικό πρόβλημα. Παρά την χρήση αντιαρρυθμικών φαρμάκων για την αποκατάσταση και διατήρηση του φλεβοκομβικού ρυθμού, η μακρόχρονη αποτελεσματικότητα της θεραπείας παραμένει απογοητευτική (Crijns HJ και συν. *Am J Cardiol.* 1991). Επομένως στην πλειοψηφία των ασθενών με χρόνια κολπική μαρμαρυγή, ο έλεγχος της κοιλιακής ανταπόκρισης αποτελεί τον κύριο θεραπευτικό στόχο. Η δακτυλίτιδα, φάρμακο ευρύτατα χορηγούμενο σε ασθενείς με χρόνια κολπική μαρμαρυγή, δεν ελέγχει την κοιλιακή ανταπόκριση στην κόπωση (Roberts SA και συν. *Am J Cardiol* 1993, Farshi R και συν. *J Am Coll Cardiol* 1999). Οι β-αναστολείς (Khalsa A και συν. *Clin Cardiol* 1978, Atwood JE και συν. *Chest* 1999, Atwood JE και συν. *J Am Coll Cardiol* 1987), η συνδυασμένη χορήγηση β-αναστολέα με δακτυλίτιδα (Farshi R και συν. *J Am Coll Cardiol* 1999, Khalsa A και συν. *Clin Cardiol* 1978), η σοταλόλη, ένας αντιαρρυθμικό φάρμακο της κατηγορίας III με ιδιότητες μη εκλεκτικού β-αναστολέα (Hohnloser SH και συν. *N Engl J Med* 1994, Kowey PR και συν. *Am J Cardiol* 1997), οι ανταγωνιστές των διαύλων του ασβεστίου διλτιαζέμη (Lewis RV και συν. *Eur Heart J* 1988, Prystowsky EN και συν. *Circulation* 1996) και βεραπαμίλη (Aronow WS και συν. *Clin Pharmacol Ther* 1979, Prystowsky EN και συν. *Circulation* 1996), είναι από τα αντιαρρυθμικά φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τον αποτελεσματικότερο έλεγχο της καρδιακής συχνότητας σε ασθενείς με μόνιμη κολπική μαρμαρυγή (Prystowsky EN και συν. *Circulation* 1996, Fuster V και συν. *Circulation* 2001). Ωστόσο, η χρήση αυτών των φαρμάκων περιορίζεται από τις ανεπιθύμητες ενέργειες που εμφανίζουν, από τις οποίες η σοβαρότερη είναι η αρνητική

ινότροπη δράση τους, η οποία αποτρέπει την χορήγησή τους στις περιπτώσεις με καρδιακή ανεπάρκεια.

Σκοπός της εργασίας μας ήταν να εξετάσουμε, εάν σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και χρόνια κολπική μαρμαρυγή, η αμιωδαρόνη, αντιαρρυθμικό φάρμακο με πολλαπλές ηλεκτροφυσιολογικές ιδιότητες και όχι τόσο αρνητική ινότροπη δράση όσο τα παραπάνω αναφερόμενα φάρμακα, θα μπορούσε να αποτελέσει εναλλακτική φαρμακευτική πρόταση για τον έλεγχο της καρδιακής συχνότητας.

Όπως αναφέραμε στο Κεφάλαιο 3, σε μια προοπτική, τυχαιοποιημένη, απλή-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονική θεραπεία μελέτη, εξετάσαμε την αποτελεσματικότητα και ασφάλεια της αμιωδαρόνης, χορηγούμενης σαν φάρμακο πρώτης επιλογής, για την αποκατάσταση του φλεβοκομβικού ρυθμού, σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή ποικίλης διάρκειας.

Σε υποανάλυση αυτής της μελέτης, εξετάσαμε τους ασθενείς με χρόνια κολπική μαρμαρυγή στους οποίους συνεχίσαμε την χορήγηση της αμιωδαρόνης από το στόμα συνολικά για 3 μήνες, και οι οποίοι στο τέλος αυτού του διαστήματος παρέμειναν σε κολπική μαρμαρυγή. Σκοπός αυτής της εργασίας ήταν να εκτιμήσουμε την αποτελεσματικότητα της αμιωδαρόνης στον έλεγχο της καρδιακής συχνότητας, στην ηρεμία, κατά την διάρκεια προγραμματισμένης άσκησης και στην καθημερινή δραστηριότητα, σε ασθενείς με χρόνια κολπική μαρμαρυγή.

5.2 ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

5.2.1 ΑΣΘΕΝΕΙΣ

Μελετήσαμε 83 ασθενείς (54 άνδρες, 29 γυναίκες, μέση ηλικία 63 ± 9 έτη), με χρόνια κολπική μαρμαρυγή. Συμπεριλάβαμε ασθενείς ηλικίας μεγαλύτερης από 18 έτη.

Ασθενείς με έμφραγμα μυοκαρδίου ή εγχείρηση καρδιάς το τελευταίο εξάμηνο, ασταθή στηθάγχη, μη ελεγχόμενη καρδιακή ανεπάρκεια ή καρδιογενές shock, δεν

συμπεριελήφθησαν στην μελέτη μας. Επίσης, δεν συμπεριλάβαμε ασθενείς με νεφρική ή ηπατική ανεπάρκεια, θυρεοειδοπάθεια, ή σοβαρά εξωκαρδιακά προβλήματα υγείας λόγω των οποίων το προσδόκιμο χρονικό διάστημα επιβίωσης ήταν μικρότερο από 1 έτος. Τέλος εξαιρέθηκαν από την μελέτη μας ασθενείς με δυσανεξία στην αμιωδαρόνη.

5.2.2 ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΤΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

Το πρωτόκολλο της μελέτης εγκρίθηκε από την Επιτροπή Δεοντολογίας του Νοσοκομείου μας. Οι ασθενείς που μελετήσαμε, αφού εξασφαλίσαμε την έγγραφη συγκατάθεσή τους, έλαβαν τυχαιοποιημένα αμιωδαρόνη ή εικονική θεραπεία (placebo).

Πριν την έναρξη της θεραπείας, η χορήγηση κάθε άλλου αντιαρρυθμικού φαρμάκου, διακόπηκε για περίοδο τουλάχιστον ίση με 5 χρόνους ημίσειας ζωής του εν λόγω φαρμάκου. Η θεραπεία για τυχόν υπάρχουσα υποκείμενη οργανική καρδιακή νόσο, αφού ρυθμίστηκε, παρέμεινε σταθερή σε όλη την διάρκεια της μελέτης.

Αμιωδαρόνη

Στους ασθενείς της ομάδας της αμιωδαρόνης, το φάρμακο χορηγήθηκε αρχικά ενδοφλέβια, 300 mg σε μία ώρα, και στην συνέχεια 20 mg/kg σε 24 ώρες. Ταυτόχρονα, άρχισε χορήγηση αμιωδαρόνης από το στόμα, 600 mg/ημέρα, διαιρεμένα σε 3 δόσεις, για μια εβδομάδα και στην συνέχεια 400 mg/ημέρα, διαιρεμένα σε 2 δόσεις, για τρεις εβδομάδες.

Η χορήγηση της αμιωδαρόνης, μετά συνεχίστηκε σε ημερήσια δόση 200 mg/ημέρα.

Εικονική θεραπεία

Στους ασθενείς της ομάδας ελέγχου χορηγήθηκε ενδοφλέβια φυσιολογικός ορός (N/S 0,9%) το πρώτο 24ωρο. Συγχρόνως άρχισε χορήγηση από το στόμα εικονικής θεραπείας 3 δισκία/ημέρα για μία εβδομάδα και μετά 2 δισκία/ημέρα για 3 εβδομάδες. Στην συνέχεια χορηγήθηκε από το στόμα εικονική θεραπεία 1 δισκίο/ημέρα.

Δακτυλίτιδα

Όλοι οι ασθενείς που προηγούμενα δεν ελάμβαναν δακτυλίτιδα, υποβλήθηκαν σε ταχύ «δακτυλιδισμό» κατά την τυχαιοποίησή τους. (Δακτυλίτιδα ενδοφλέβια, αρχικά 0.5 mg, μετά 2 ώρες 0.25 mg και στην συνέχεια 0.25 mg κάθε 6 ώρες για ένα 24ωρο, αν η καρδιακή συχνότητα παρέμενε >100 συστολές/λεπτό). Η δόση της δακτυλίτιδας από το στόμα, εξατομικεύτηκε στην συνέχεια έτσι, ώστε να εξασφαλίζονται θεραπευτικά επίπεδα στο πλάσμα.

Αντιπηκτική αγωγή

Για την πρόληψη θρομβοεμβολικών επεισοδίων, σε όλους τους ασθενείς χορηγήθηκε ασενοκουμαρόλη για τουλάχιστον 21 ημέρες πριν την προσπάθεια ανάταξης. Η δόση της ασενοκουμαρόλης εξατομικεύθηκε έτσι ώστε να εξασφαλίζεται INR 2-3. Η θεραπεία αυτή παρέμενε 30 ημέρες μετά την επιτυχή ανάταξη ή συνεχώς επί αποτυχίας τερματισμού της αρρυθμίας.

5.2.3 ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΚΑΙ ΕΠΑΝΕΛΕΓΧΟΣ

Πριν την εισαγωγή τους στην μελέτη, οι ασθενείς μας, εκτός από την λήψη του ιατρικού ιστορικού, υποβλήθηκαν σε κλινική εξέταση, ΗΚΓ 12 απαγωγών, ακτινογραφία θώρακος, εργαστηριακό προσδιορισμό των θυρεοειδικών ορμονών, βιοχημικό έλεγχο των ηλεκτρολυτών και της ηπατικής και νεφρικής λειτουργίας, λειτουργικό έλεγχο του αναπνευστικού, οφθαλμολογική εξέταση. Σε όλους τους ασθενείς πραγματοποιήθηκε πλήρης υπερηχοκαρδιογραφική μελέτη.

Η επίδραση της θεραπείας στην καρδιακή συχνότητα ελέγχθηκε με 24ωρη περιπατητική ΗΚΓφική καταγραφή (Holter), με καρδιοπνευμονική δοκιμασία κόπωσης και ισομετρική άσκηση. Οι ασθενείς της μελέτης μας υποβλήθηκαν προγραμματισμένα στις εξετάσεις αυτές, πριν και 3 μήνες μετά την εισαγωγή τους στην μελέτη.

Έκτακτα, οι ασθενείς επανεξεταζόταν σε περίπτωση εμφάνισης παρενεργειών από την θεραπεία ενώ υποβλήθηκαν προγραμματισμένα σε κλινική εξέταση και ΗΚΓ 12 απαγωγών τον 1ο και 2ο μήνα και σε ακτινογραφία θώρακος τον 3ο μήνα.

Σκοπός της μελέτης μας, ήταν η αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας μικρής δόσης αμιωδαρόνης στον έλεγχο της καρδιακής συχνότητας. Αυτό καθόρισε και την ημερήσια δόση που χορηγήσαμε. Γι' αυτό, πέρα από τις μετρήσεις που αναφέρονται στο κεφάλαιο 3, δεν προγραμματίσαμε επιπλέον μέτρηση των επιπέδων της αμιωδαρόνης στο αίμα, ούτε καθορίσαμε την δοσολογία από αυτά.

24ωρη περιπατητική ΗΚΓφική καταγραφή (Holter)

Στους ασθενείς μας, έγινε ταυτόχρονη καταγραφή τριών ΗΚΓφικών απαγωγών σε μαγνητοταινία και οι εγγραφές επεξεργάστηκαν αυτόματα με την βοήθεια ενός Marquette 8000 Laser Holter αναλυτή (Software Version 5,8). Μετρήθηκαν η μέγιστη, η μέση και η ελαχίστη καρδιακή συχνότητα ανά ώρα και συνολικά του 24ώρου καθώς και το μέγιστο RR διάστημα.

Ισοτονική άσκηση

Η ανοχή των ασθενών στην ισοτονική άσκηση και ο έλεγχος της καρδιακής συχνότητας, εκτιμήθηκε με καρδιοπνευμονική δοκιμασία κόπωσης. Η δοκιμασία έγινε με την χρήση κυλιόμενου τάπητα (Max-1, Marquette, USA) και εργοσπιρομέτρου (Oxycon – A, Software Version 3,1). Οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε δοκιμασία κόπωσης κατά το πρωτόκολλο Naughton και εκτός από την καταγραφή του καρδιακού ρυθμού και την μέτρηση της αρτηριακής πίεσης, μετρήθηκε ο συνολικός χρόνος άσκησης, ο χρόνος εισόδου στον αναερόβιο ουδό, η μέγιστη κατανάλωση οξυγόνου, η κατανάλωση οξυγόνου κατά την είσοδο στον αναερόβιο ουδό και η κατανάλωση οξυγόνου ανά παλμό. Η είσοδος στον αναερόβιο ουδό καθορίστηκε όπως περιγράφεται από τον Beaver (Beaver WL και συν. *J Appl Physiol*

1986), και υπολογίστηκε ως η μέση τιμή της εκτίμησης δυο ανεξάρτητων παρατηρητών οι οποίοι δεν γνώριζαν την θεραπεία ούτε τα άλλα δεδομένα των εξεταζόμενων ασθενών.

Ισομετρική άσκηση

Η ισομετρική άσκηση, περιελάμβανε την παρατεταμένη χειρόσφιξη του αεροθλίπτη ενός σφυγμομανομέτρου. Κατ' αρχήν ελέγξαμε την μέγιστη ικανότητα χειρόσφιξης των ασθενών. Μετά από ένα διάλειμμα ανάπαυσης για 2 λεπτά τουλάχιστον, ζητήσαμε από τους ασθενείς να κρατήσουν τον αεροθλίπτη του σφυγμομανομέτρου, στο 30% της μέγιστης σύσφιξης, για 150 δευτερόλεπτα, υπό συνεχή ΗΚΓφική παρακολούθηση. Η καρδιακή συχνότητα καταγράφηκε στην ηρεμία και κάθε 30 δευτερόλεπτα της άσκησης, σε ΗΚΓφική ταινία διάρκειας 6 δευτερολέπτων.

5.2.4 ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

Οι συνεχείς μεταβλητές συγκρίθηκαν μεταξύ των δυο ομάδων με t-test, και οι αντίστοιχες κατηγορικές με την δοκιμασία χ^2 ή με την δοκιμασία Fisher.

Η επίδραση της θεραπείας στις μεταβολές της καρδιακής συχνότητας στον χρόνο, αξιολογήθηκε με ανάλυση των επαναλαμβανόμενων μετρήσεων με δυο παράγοντες: Ένας για την επίδραση του χρόνου (24 επίπεδα για την κirkάδια διακύμανση, 9 επίπεδα για την ιστονική και 6 επίπεδα για την ισομετρική άσκηση) και ένας για την επίδραση της θεραπείας (2 επίπεδα). Η κirkάδια διακύμανση είχε 24 καταγραφές της καρδιακής συχνότητας (24 ωριαία διαστήματα). Η ιστονική άσκηση είχε 9 (1 ηρεμίας και 8 συνεχόμενα διαστήματα του 1 λεπτού, επειδή όλοι οι ασθενείς συμπλήρωσαν τουλάχιστον 8 λεπτά άσκησης). Στην ισομετρική άσκηση οι αντίστοιχες καταγραφές ήταν 6 (1 ηρεμίας και 5 διαστήματα των 30 δευτερολέπτων). Στην περίπτωση στατιστικά σημαντικής μεταβολής της καρδιακής συχνότητας στον χρόνο, πραγματοποιήθηκε επιπλέον post-hoc ανάλυση. Όριο στατιστικής σημαντικότητας θεωρήθηκε το επίπεδο του 5% (p -value < 0.05).

5.3 ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Από τους 83 ασθενείς, σε 42 χορηγήσαμε αμιωδαρόνη και σε 41 εικονική θεραπεία. Από τους 42 ασθενείς που έλαβαν αμιωδαρόνη, εξαιρέθηκαν 14 (33.33%) στους οποίους αποκαταστάθηκε φλεβοκομβικός ρυθμός κατά την διάρκεια της μελέτης. Επίσης εξαιρέθηκαν 16 (39.02%) από τους 41 ασθενείς της ομάδας ελέγχου, επειδή η καρδιακή συχνότητα δεν ελεγχόταν μόνο με δακτυλίτιδα. Σε 7 από αυτούς χορηγήσαμε επιπλέον βεραπαμίλη, σε 3 διλτιαζέμη, σε 4 μετοπρολόλη και σε 2 σοταλόλη.

Έτσι, στην μελέτη μας συμπεριλάβαμε τελικά 53 ασθενείς (35 άνδρες), από τους οποίους σε 28 χορηγήθηκε αμιωδαρόνη και σε 25 εικονική θεραπεία. Δεν υπήρχαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων ως προς το φύλο, την ηλικία, το μέγεθος του αριστερού κόλπου, την λειτουργικότητα της αριστερής κοιλίας και την διάρκεια της αρρυθμίας (Πίνακας 1).

5.3.1 ΈΛΕΓΧΟΣ ΤΗΣ ΚΑΡΔΙΑΚΗΣ ΣΥΧΝΟΤΗΤΑΣ ΣΤΟ 24ΩΡΟ

Η καρδιακή συχνότητα παρουσιάζει σημαντική κirkάδια διακύμανση κατά την διάρκεια του 24ώρου με υψηλότερες τιμές κατά την διάρκεια της ημέρας ($p < 0.001$ και στις δύο ομάδες). Όπως φαίνεται και στην Εικόνα 1, η καρδιακή συχνότητα παρουσιάζει βαθμιαία αύξηση τις πρωινές ώρες μέχρι την ώρα 13:00, και βαθμιαία πτώση από τις απογευματινές ώρες μέχρι την ώρα 23:00.

Ωστόσο, αυτή η 24ωρη διακύμανση της καρδιακής συχνότητας επηρεάζεται σημαντικά και από την θεραπεία. Στους ασθενείς της ομάδας της εικονικής θεραπείας, παρατηρούνται σε όλο το 24ωρο υψηλότερες τιμές καρδιακής συχνότητας ($p < 0.001$) συγκριτικά με τις αντίστοιχες τιμές στην ομάδα της αμιωδαρόνης (Εικόνα 1). Η μέγιστη και η μέση συχνότητα στην ομάδα της αμιωδαρόνης ήταν σημαντικά χαμηλότερη (143 ± 24 έναντι 167 ± 25 συστολές/λεπτό, $p < 0.001$, και 76 ± 10 έναντι 87 ± 12 συστολές, $p < 0.001$ αντίστοιχα), ενώ

δεν υπήρχε διαφορά στην ελαχίστη καρδιακή συχνότητα (39 ± 9 έναντι 42 ± 12 συστολές/λεπτό, $p: 0.28$).

5.3.2 ΈΛΕΓΧΟΣ ΤΗΣ ΚΑΡΔΙΑΚΗΣ ΣΥΧΝΟΤΗΤΑΣ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΙΣΟΤΟΝΙΚΗ ΑΣΚΗΣΗ

Τα αποτελέσματα της εργοσπιρομετρίας στα διαφορετικά επίπεδα της καρδιοπνευμονικής δοκιμασίας κόπωσης φαίνονται στον Πίνακα 2. Δεν παρατηρήθηκαν διαφορές στην μέση διάρκεια της άσκησης, στην αρτηριακή πίεση ούτε στην κατανάλωση οξυγόνου μεταξύ των δυο ομάδων.

Όπως φαίνεται και στην Εικόνα 2, στην ομάδα της εικονικής θεραπείας παρατηρείται με την έναρξη της δοκιμασίας κόπωσης μια ταχεία αύξηση της καρδιακής συχνότητας, η οποία συνεχίζεται με την πρόοδο της κόπωσης. Στην ομάδα της αμιωδαρόνης, η μεταβολή της καρδιακής συχνότητας ακολουθεί στον χρόνο της δοκιμασίας κόπωσης παρόμοια εικόνα. Ωστόσο, στους ασθενείς της ομάδας της αμιωδαρόνης, σε όλα τα επίπεδα της άσκησης, παρατηρείται μικρότερη καρδιακή συχνότητα ($p < 0.001$) συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου. Η μέγιστη συχνότητα στην ομάδα της αμιωδαρόνης ήταν σημαντικά χαμηλότερη συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου (150 ± 14 έναντι 180 ± 16 συστολές/λεπτό, αντίστοιχα, $p < 0.001$).

5.3.3 ΈΛΕΓΧΟΣ ΤΗΣ ΚΑΡΔΙΑΚΗΣ ΣΥΧΝΟΤΗΤΑΣ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΙΣΟΜΕΤΡΙΚΗ ΑΣΚΗΣΗ

Κατά την ισομετρική άσκηση, στην ομάδα ελέγχου, παρατηρείται σταθερή αύξηση της καρδιακής συχνότητας κατά τα πρώτα 90 δευτερόλεπτα, και σχετικά σταθερή μέγιστη τιμή τα υπόλοιπα 60 δευτερόλεπτα της δοκιμασίας. Στην ομάδα της αμιωδαρόνης, ο ρυθμός μεταβολής της καρδιακής συχνότητας είναι διαφορετικός ($p < 0.001$). Όπως βλέπουμε στην εικόνα 3, η αύξηση της συχνότητας με την πρόοδο της κόπωσης είναι βραδύτερη και ο χρόνος μέχρι την επίτευξη της μέγιστης τιμής της καρδιακής συχνότητας είναι μεγαλύτερος (120 δευτερόλεπτα). Επιπλέον, οι τιμές της καρδιακής συχνότητας είναι χαμηλότερες των αντίστοιχων στην ομάδα ελέγχου σε κάθε στάδιο της δοκιμασίας ($p < 0.001$), και η μέγιστη

συχνότητα στην ομάδα της αμιοδαρόνης ήταν χαμηλότερη της αντίστοιχης στην ομάδα ελέγχου (116 ± 18 έναντι 160 ± 21 συστολές/λεπτό, αντίστοιχα, $p < 0.001$).

5.3.4 ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ

Όπως αναφέραμε προηγούμενα, από την μελέτη μας εξαιρέθηκαν 30 ασθενείς. Από αυτούς, σε 14 αποκαταστάθηκε φλεβοκομβικός ρυθμός κατά την διάρκεια της μελέτης και σε 16 η δακτυλίτιδα ήταν ανεπαρκής στον έλεγχο της κοιλιακής ανταπόκρισης. Και οι 53 ασθενείς που συμπεριλάβαμε τελικά στην μελέτη μας, ανέχτηκαν την θεραπεία χωρίς επιπλοκές. Σε κανέναν δεν παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες.

5.4 ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Οι ασθενείς με ταχεία κοιλιακή ανταπόκριση κατά την διάρκεια της κολπικής μαρμαρυγής μπορεί να εμφανίσουν σοβαρά συμπτώματα. Συμπτωματική πτώση της αρτηριακής πίεσης, στηθάγχη, επιδείνωση του λειτουργικού σταδίου της καρδιακής ανεπάρκειας, είναι από τις καταστάσεις που απαιτούν επείγουσα αντιμετώπιση. Οι ασθενείς με μόνιμη κολπική μαρμαρυγή και επιμένουσα ανεξέλεγκτη (ταχεία) κοιλιακή ανταπόκριση, μπορεί να καταλήξουν μακροπρόθεσμα σε έκπτωση της λειτουργικότητας της αριστερής κοιλίας (ταχυ-μυοκαρδιοπάθεια), κατάσταση αναστρέψιμη με τον έλεγχο της καρδιακής συχνότητας (Grogan M και συν. *Am J Cardiol* 1992, Roberts SA και συν. *Am J Cardiol* 1993, Lemery R και συν. *Am J Cardiol* 1987). Επομένως, ο αποτελεσματικός έλεγχος της καρδιακής συχνότητας, όχι μόνον ανακουφίζει την συμπτωματολογία ενός τέτοιου ασθενούς, αλλά μπορεί να προλάβει την επιδείνωση της λειτουργικότητας της αριστεράς κοιλίας.

Αν και το ΗΚΓ βοηθά να διαμορφώσουμε πρώτη άποψη για τον έλεγχο της καρδιακής συχνότητας επί μόνιμης κολπικής μαρμαρυγής, δεν επαρκεί, αφού ο έλεγχος της καρδιακής συχνότητας στην ηρεμία, δεν συνεπάγεται και ικανοποιητικό έλεγχο της κοιλιακής ανταπόκρισης στην άσκηση. Σε ασθενείς με ικανοποιητική συχνότητα ηρεμίας, ακόμα και

ήπια άσκηση μπορεί να εξακοντίσει την κοιλιακή ανταπόκριση σε δυσανάλογα υψηλά επίπεδα (Chorro FJ και συν. *Am J Physiol* 1990, Rawles JM. *Br Heart J* 1990). Γενικά θεωρείται ικανοποιητικός ο έλεγχος της καρδιακής συχνότητας επί κολπικής μαρμαρυγής, όταν αυτή κυμαίνεται μεταξύ 60-80 συστολές/λεπτό στην ηρεμία και 90-115 συστολές/λεπτό στην ήπια άσκηση (Rawles JM. *Br Heart J* 1990, Resnekov L και συν. *Br Heart J* 1971).

Η κοιλιακή ανταπόκριση επί κολπικής μαρμαρυγής επηρεάζεται από τις ηλεκτροφυσιολογικές ιδιότητες του κολποκοιλιακού κόμβου, την ισορροπία του τόνου του συμπαθητικού και παρασυμπαθητικού αυτόνομου νευρικού συστήματος και την δράση των τυχόν λαμβανόμενων αντιαρρυθμικών φαρμάκων (Pryostowsky EN και συν. *Textbook of Cardiovascular Medicine*. 1998). Έτσι, τα φάρμακα με αρνητική χρονότροπή δράση (δακτυλίτιδα, β-αναστολείς, οι ανταγωνιστές ασβεστίου, σοταλόλη) που επιμηκύνουν την δραστική ανερέθιστη περίοδο του κολποκοιλιακού κόμβου είναι γενικά αποτελεσματικοί παράγοντες στον έλεγχο της καρδιακής συχνότητας επί κολπικής μαρμαρυγής (Farshi R και συν. *J Am Coll Cardiol* 1999, Pryostowsky EN και συν. *Circulation* 1996, Fuster V και συν. *Circulation* 2001). Μόνα τους ή σε συνδυασμό μεταξύ τους, αποτελούν την πρώτη θεραπευτική επιλογή στην καθημερινή κλινική πράξη, για τον μακροπρόθεσμο έλεγχο της κοιλιακής ανταπόκρισης, στη μόνιμη κολπική μαρμαρυγή. Ωστόσο, με εξαίρεση την δακτυλίτιδα, χαρακτηρίζονται παράλληλα από αρνητική ινότροπη δράση, γεγονός που κάνει προβληματική την χορήγησή τους στις περιπτώσεις της καρδιακής ανεπάρκειας.

Στην μελέτη αυτή, για πρώτη φορά ελεγχόμενα με εικονική θεραπεία, εκτιμήσαμε την αποτελεσματικότητα της αμιωδαρόνης, στον έλεγχο της καρδιακής συχνότητας, σε ασθενείς με χρόνια κολπική μαρμαρυγή και ήπια καρδιακή ανεπάρκεια. Εξετάσαμε αν η αμιωδαρόνη, ένας αντιαρρυθμικός παράγοντας με πολλαπλές ηλεκτροφυσιολογικές ιδιότητες (Kowey PR και συν. *Am J Cardiol* 1997, Edvardsson N. *Eur Heart J* 1993, Kodama I και συν. *Am J Cardiol* 1999) και όχι τόσο εκσεσημασμένη αρνητική ινότροπη δράση όσο τα παραπάνω

αναφερόμενα φάρμακα, θα μπορούσε να αποτελέσει εναλλακτική φαρμακευτική επιλογή στην αντιμετώπιση των τελευταίων περιπτώσεων. Διαπιστώσαμε, ότι σε «δακτυλιδισμένους» ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή, η αμιωδαρόνη υπερέχει της εικονικής θεραπείας και μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τον έλεγχο της κοιλιακής ανταπόκρισης.

5.4.1 ΈΛΕΓΧΟΣ ΤΗΣ ΚΑΡΔΙΑΚΗΣ ΣΥΧΝΟΤΗΤΑΣ ΣΤΗΝ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΙΣΜΕΝΗ ΑΣΚΗΣΗ

Σύμφωνα με τα αποτελέσματά μας, η συνδυασμένη θεραπεία αμιωδαρόνης με δακτυλίτιδα, μειώνει την καρδιακή συχνότητα σε όλα τα επίπεδα της ιστονικής άσκησης και αποτρέπει την απότομη αύξηση της κατά τα πρώτα στάδια της δοκιμασίας.

Κατά την ισομετρική άσκηση, παρατηρείται αρχικά απόσυρση του παρασυμπαθητικού και αυξημένος τόνος του συμπαθητικού, ο οποίος υπάρχει σε όλη την διάρκεια της εξέτασης (Nagayoshi H και συν. *Am J Physiol* 1997). Αυτό εξηγεί την ανεπάρκεια της δακτυλίτιδας, να ελέγξει ικανοποιητικά την κοιλιακή ανταπόκριση αντίθετα με την συνδυασμένη χορήγησή της με την αμιωδαρόνη.

5.4.2 ΈΛΕΓΧΟΣ ΤΗΣ ΚΑΡΔΙΑΚΗΣ ΣΥΧΝΟΤΗΤΑΣ ΣΤΗΝ ΚΑΘΗΜΕΡΙΝΗ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΑ

Η κιρκάδια διακύμανση της καρδιακής συχνότητας κατά την διάρκεια της 24ωρης Holter καταγραφής, περιγράφεται σε προηγούμενες μελέτες (Atwood JE και συν. *Am J Cardiol* 1989). Τα αποτελέσματα δείχνουν ότι κατά την διάρκεια της ημέρας, όταν υπάρχει αυξημένος τόνος του συμπαθητικού, η δακτυλίτιδα, μόνη, είναι ανεπαρκής στον έλεγχο της καρδιακής συχνότητας στην χρόνια κολπική μαρμαρυγή. Αντίθετα, η αμιωδαρόνη φαίνεται να επιτυγχάνει αυτό τον στόχο σε «δακτυλιδισμένους» ασθενείς.

5.4.3 ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΜΕ ΠΡΟΗΓΟΥΜΕΝΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ

Τα αποτελέσματά μας ως προς τον έλεγχο της καρδιακής συχνότητας από την αμιωδαρόνη, είναι σύμφωνα με αυτά προηγούμενων μελετών. Ο Zehender (Zehender M και

συν. *J Am Coll Cardiol* 1992), σε μια μη ελεγχόμενη με εικονική θεραπεία μελέτη, σημειώνει την αποτελεσματικότητα της αμιωδαρόνης στον έλεγχο της καρδιακής συχνότητας. Ο Clempo (Clempo HF και συν. *Am J Cardiol* 1998), προτείνει την αμιωδαρόνη ενδοφλέβια, για τον άμεσο έλεγχο της κοιλιακής ανταπόκρισης και ο Delle Karth (Delle Karth G και συν. *Crit Care Med* 2001), προτείνει την αμιωδαρόνη ενδοφλέβια, ως εναλλακτική θεραπεία, για τον έλεγχο της καρδιακής συχνότητας σε ασθενείς με αιμοδυναμική επιβάρυνση. Ο Path (Path GJ και συν. *J Cardiovasc Pharmacol* 1991) σημειώνει την αρνητική χρονότροπη δράση της αμιωδαρόνης στην άσκηση, σε πειραματική μελέτη σε σκυλιά και ο Nagele (Nagele H και συν. *Eur J Heart Fail* 2000) προτείνει την συνδυασμένη χορήγηση αμιωδαρόνης και καρβενδιλόλης σε ασθενείς με σοβαρή καρδιακή ανεπάρκεια. Αντίθετα με τις παραπάνω μελέτες, ο Tse (Tse HF και συν. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2001), δεν βρίσκει διαφορές μεταξύ αμιωδαρόνης και δακτυλίτιδας. Θα πρέπει ωστόσο να σημειώσουμε ότι στην τελευταία μελέτη, ο Tse συμπεριέλαβε μικρό αριθμό ασθενών, χορήγησε μικρότερη ημερήσια δόση αμιωδαρόνης (100mg) και δεν εξέτασε όπως εμείς «δακτυλιδισμένους» ασθενείς.

5.4.4 ΑΣΦΑΛΕΙΑ

Η μελέτη μας έδειξε ότι η αμιωδαρόνη είναι σχετικά ασφαλής όταν χορηγείται για τον έλεγχο της καρδιακής συχνότητας σε ασθενείς με χρόνια κολπική μαρμαρυγή. Αν και η αμιωδαρόνη είναι αιτία για αρκετές ανεπιθύμητες ενέργειες, οι χαμηλές δόσεις φαίνονται να είναι ασφαλείς, και μάλιστα δεν επηρεάζουν την αποτελεσματικότητά της (Connolly SJ. *Circulation* 1999). Πέρα από αυτό, όσον αφορά τα ευρήματά μας, θα πρέπει να σημειώσουμε ότι το χρονικό διάστημα χορήγησης της αμιωδαρόνης ήταν μικρό (3 μήνες), ενώ όπως είδαμε, παρενέργειες από την μακροπρόθεσμη θεραπεία με χαμηλή δόση αμιωδαρόνης εκδηλώνονται γύρω στους 18 μήνες.

5.4.5 ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΚΑ ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΑ

Όλοι οι ασθενείς της μελέτης μας ελάμβαναν δακτυλίτιδα. Η δακτυλίτιδα χορηγήθηκε στην ομάδα ελέγχου, για τον έλεγχο της καρδιακής συχνότητας. Επιλέξαμε αυτό το φάρμακο, το οποίο χορηγείται παραδοσιακά για τον έλεγχο της κοιλιακής ανταπόκρισης. Ωστόσο, η σημασία της μειώνεται επειδή, όπως φάνηκε και στην μελέτη μας, αν και μειώνει την καρδιακή συχνότητα ηρεμίας, αποτυγχάνει να ελέγξει την κοιλιακή ανταπόκριση κατά την άσκηση (Farshi R και συν. *J Am Coll Cardiol* 1999, Lewis RV και συν. *Eur Heart J* 1988, David D και συν. *Am J Cardiol* 1979, Matsuda M και συν. *Cardiovasc Res* 1991, Goldman S και συν. *Am J Cardiol* 1975). Προκειμένου να αποφύγουμε την εμπλοκή της όποιας επίδρασης της δακτυλίτιδας στα αποτελέσματά μας, την χορηγήσαμε και στις δύο ομάδες, αν και πρέπει να παραδεχθούμε ότι οι αλληλεπιδράσεις των αντιαρρυθμικών είναι απρόβλεπτες, και μπορούν να επηρεάσουν θετικά ή αρνητικά την αποτελεσματικότητα εκάστου.

5.5 ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η μελέτη μας έδειξε ότι η αμιωδαρόνη είναι αποτελεσματική στον έλεγχο της κοιλιακής ανταπόκρισης, σε «δακτυλιδισμένους» ασθενείς με χρόνια κολπική μαρμαρυγή, τόσο στην ηρεμία και την προγραμματισμένη άσκηση, όσο και στην καθημερινή δραστηριότητα. Επομένως, θα μπορούσε να αποτελέσει την εναλλακτική φαρμακευτική πρόταση, για τον έλεγχο της καρδιακής συχνότητας, σε ασθενείς με μόνιμη κολπική μαρμαρυγή και καρδιακή ανεπάρκεια, περιπτώσεις στις οποίες δεν είναι επιθυμητή ούτε ανεκτή από τους ασθενείς η αρνητική ινότροπη δράση των β-αναστολέων και των ανταγωνιστών των διαύλων ασβεστίου.

5.6 ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΚΕΦΑΛΑΙΟΥ 5

Πίνακας 1. Βασικά χαρακτηριστικά των μελετηθέντων ασθενών. Δεν παρατηρούνται στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων.

	Αμιωδαρόνη	Εικονική θεραπεία
Αριθμός ασθενών	28	25
Φύλο (άρρεν/θήλυ)	18/10	17/8
Ηλικία (έτη)	65 ± 9	66 ± 8
Διάμετρος Αριστερού Κόλπου (mm)	49.4 ± 5.2	48.9 ± 6.1
Κλάσμα εξώθησης (%)	40 ± 12	41 ± 12
Διάρκεια κολπικής μαρμαρυγής (μήνες)	18 ± 6	16 ± 7
Υποκείμενη καρδιακή νόσος	16 (57.14%)	15 (60%)

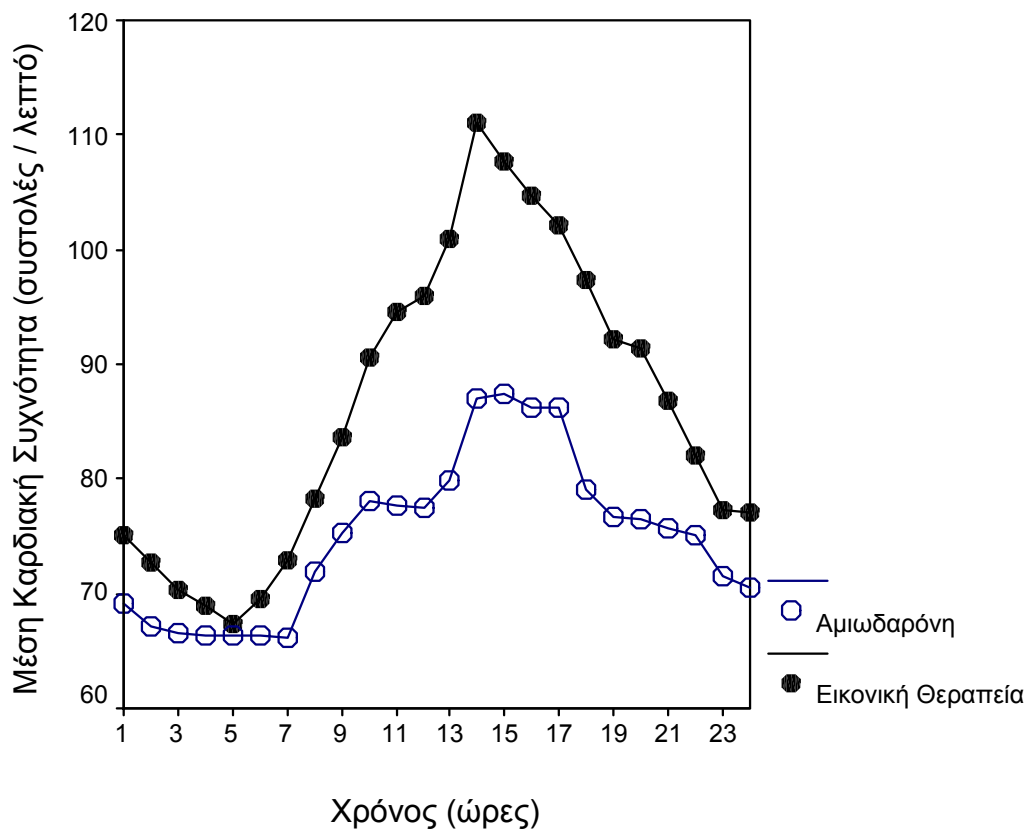
Πίνακας 2. Εργοσπιρομετρικές παράμετροι στην ηρεμία, στην υπομεγίστη κόπωση, στον αναερόβιο ουδό και την μεγίστη κόπωση.

	Αμιωδαρόνη	Εικονική θεραπεία
Ηρεμία		
Καρδιακή συχνότητα (συστολές/λεπτό)	67 ± 9*	96 ± 7
Συστολική αρτηριακή πίεση (mm Hg)	131 ± 12	140 ± 19
Διάστημα QT (msec)	378 ± 45 [†] *	308 ± 40 [†]
Υπομεγίστη κόπωση		
Κατανάλωση οξυγόνου (ml/Kg/min)	15.4 ± 2.1	16.1 ± 1.8
Κατανάλωση οξυγόνου /παλμό (ml/beat)	8.4 ± 0.8*	7.8 ± 1.1
Καρδιακή συχνότητα (συστολές /λεπτό)	125 ± 11*	149 ± 10
Συστολική αρτηριακή πίεση (mm Hg)	142 ± 25	149 ± 15
Διάστημα QT (msec)	350 ± 43 [†] *	280 ± 41 [†]
Αναερόβιος ουδός		
Χρόνος (sec)	392 ± 27	380 ± 34
Κατανάλωση οξυγόνου (ml/Kg/min)	10.5 ± 1.2	10.1 ± 1.7
Κατανάλωση οξυγόνου /παλμό (ml/beat)	9.1 ± 1.1*	8.3 ± 0.8
Καρδιακή συχνότητα (συστολές /λεπτό)	137 ± 6*	157 ± 16
Συστολική αρτηριακή πίεση (mm Hg)	153 ± 12	165 ± 15
Μεγίστη κόπωση		
Χρόνος (sec)	589 ± 37	608 ± 51
Κατανάλωση οξυγόνου (ml/Kg/min)	22.2 ± 1.3	23.8 ± 1.4
Κατανάλωση οξυγόνου /παλμό (ml/beat)	10.2 ± 0.6*	9.1 ± 0.6
Καρδιακή συχνότητα (συστολές /λεπτό)	150 ± 14*	183 ± 16
Συστολική αρτηριακή πίεση (mm Hg)	172 ± 25	181 ± 25
Διάστημα QT (msec)	260 ± 37 [†]	250 ± 24 [†]

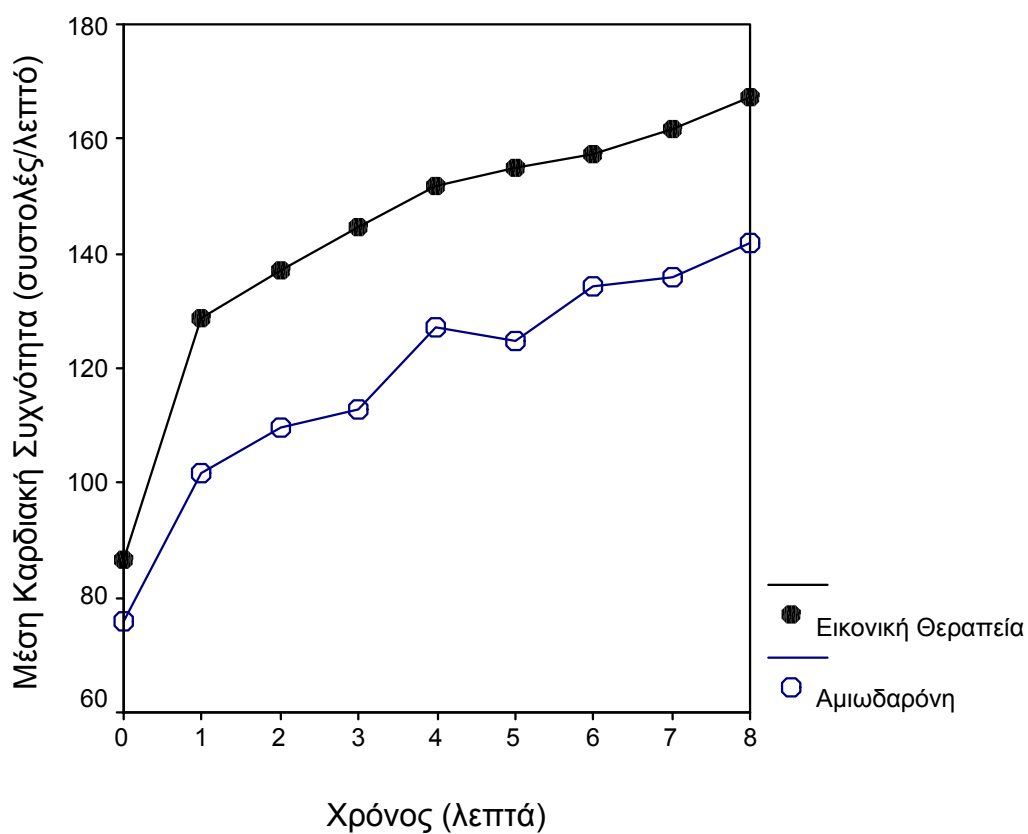
*: p < 0.01 Αμιωδαρόνη έναντι εικονικής θεραπείας

† : p < 0.001 Διάρκεια του QT στην ηρεμία έναντι κόπωσης

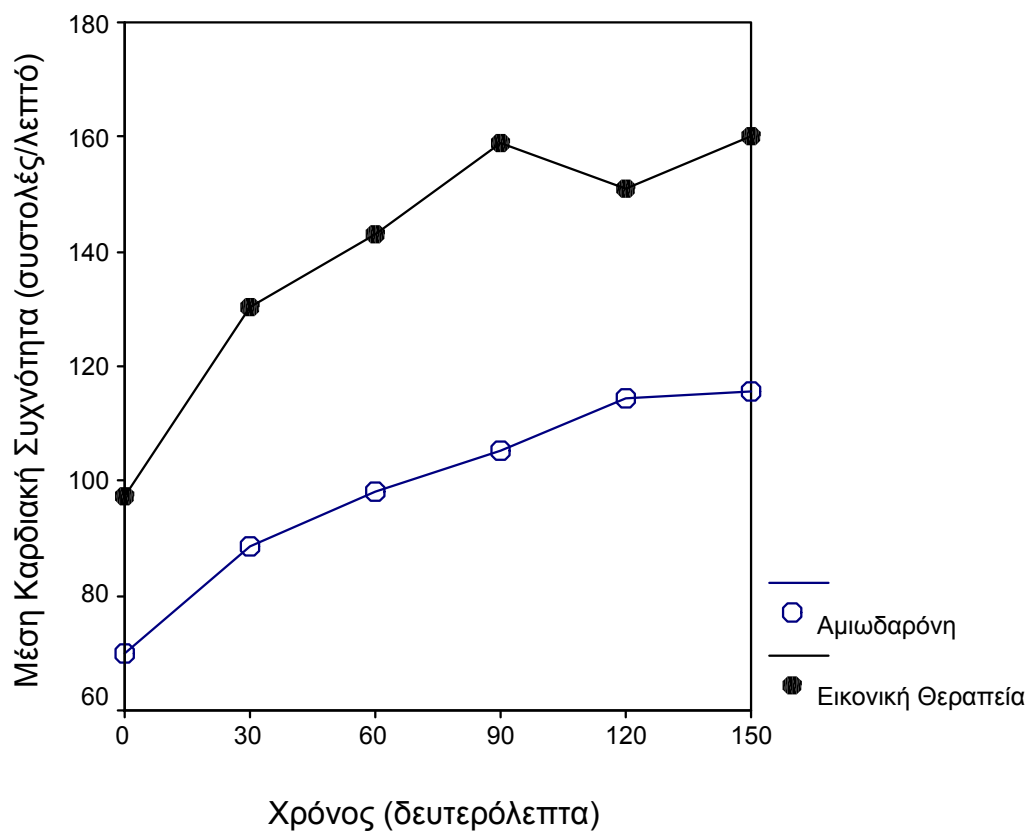
Εικόνα 1. Η μέση ωριαία καρδιακή συχνότητα κατά την διάρκεια του 24ώρου. Η κirkάδια διακύμανση της συχνότητας παρατηρείται και στις δυο ομάδες. Η αμιωδαρόνη υπερέχει της εικονικής θεραπείας.



Εικόνα 2. Η μεταβολή της καρδιακής συχνότητας, κατά την ιστονική άσκηση. Αν και ο ρυθμός μεταβολής είναι παρόμοιος, η αμιωδαρόνη ελέγχει την καρδιακή συχνότητα αποτελεσματικότερα σε όλα τα στάδια της δοκιμασίας.



Εικόνα 3. Η μεταβολή της καρδιακής συχνότητας, κατά την ισομετρική άσκηση. Η διαφορά μεταξύ αμιωδαρόνης και εικονικής θεραπείας είναι εμφανής τόσο ως προς τον ρυθμό μεταβολής όσο και ως προς τις τιμές της καρδιακής συχνότητας.



ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

Albers GW. Atrial fibrillation and stroke: Three new studies, three remaining questions.

Arch Intern Med 1994;154:1443-1448.

Albers GW, Hirsh J. Anticoagulation/platelet inhibition for atrial fibrillation.

Coron Artery Dis 1995;6:129-135.

Allessie MA. Reentrant mechanisms underlying atrial fibrillation. In Zipes DP, Jalife J (eds.):

Cardiac Electrophysiology: From Cell to Bedside. 2nd ed. Philadelphia, W. B. Saunders Company, **1994**, p. 562.

Allessie MA, Lammers WJEP, Bonke FIM, Hollen J. Experimental evaluation of Moe's multiple wavelet hypothesis of atrial fibrillation. In: Zipes DP, Jalife J, eds. **Cardiac Electrophysiology and Arrhythmias.** Orlando, Fla: Grune & Stratton; **1985:265-276.**

Anastasiou-Nana MI, Nanas JN, Nanas SN, Rapti A, Poyadjis A, Stathaki S, Mouloupoulos SD. Effects of amiodarone on refractory ventricular fibrillation in acute myocardial infarction: experimental study.

J Am Coll Cardiol 1994;23:253-258.

Anderson JL, Gilbert EM, Alpert BL, Henthorn RW, Waldo AL, Bhandari AK, Hawkinson RW, Pritchett EL. Prevention of symptomatic recurrences of paroxysmal atrial fibrillation in patients initially tolerating antiarrhythmic therapy: a multicenter, double-blind, crossover study of flecainide and placebo with transtelephonic monitoring: Flecainide Supraventricular Tachycardia

Study Group.

***Circulation* 1989;80:1557-1570.**

Anderson S, Blanski L, Byrd RC, Das G, Engler R, Laddu A, Lee R, Rajfer S, Schroeder J, Steck JD, et al. Comparison of the efficacy and safety of esmolol, a short-acting beta blocker, with placebo in the treatment of supraventricular tachyarrhythmias: the Esmolol vs Placebo Multicenter Study Group.

***Am Heart J* 1986;111:42-48.**

Antman EM, Beamer AD, Cantillon C, McGowan N, Friedman PL. Therapy of refractory symptomatic atrial fibrillation and atrial flutter. A stayed care approach with new antiarrhythmic drugs.

***J Am Coll Cardiol* 1990;15:698-707.**

Antman EM, Beamer AD, Cantillon C, McGowan N, Goldman L, Friedman PL. Long-term oral propafenone therapy for suppression of refractory symptomatic atrial fibrillation and atrial flutter.

***J Am Coll Cardiol* 1988;12:1005-1011.**

Antman EM, Ludmer PL, McGowan N, Basak M, Friedman PL. Transtelephonic electrocardiographic transmission for management of cardiac arrhythmias.

***Am J Cardiol* 1986;58:1021-1024.**

Aronow WS, Landa D, Plasencia G, Wong R, Karlsberg RP, Ferlinz J. Verapamil in atrial fibrillation and atrial flutter.

***Clin Pharmacol Ther* 1979;26:578-583.**

Atwood JE, Myers J, Quaglietti S, Grumet J, Gianrossi R, Umman T. Effect of betaxolol on the hemodynamic, gas exchange, and cardiac output response to exercise in chronic atrial fibrillation.

Chest 1999;115:1175-1180.

Atwood JE, Myers J, Sandhu S, Lachterman B, Friis R, Oshita A, Forbes S, Walsh D, Froelicher V. Optimal sampling interval to estimate heart rate at rest and during exercise in atrial fibrillation.

Am J Cardiol 1989;63:45-48.

Atwood JE, Sullivan M, Forbes S, Myers J, Pewen W, Olson HG, Froelicher VF. Effect of beta-adrenergic blockade on exercise performance in patients with chronic atrial fibrillation.

J Am Coll Cardiol 1987;10:314-320.

Atteul P, Childers R, Cauchemez B, Poveda J, Mugica J, Coumel P. Failure in the rate adaptation of the atrial refractory period: its relationship to vulnerability.

Int J Cardiol 1982;2:179-197.

Azancot-Benisty A, Jacqz-Aigrain E, Guirgis NM, Decrepy A, Oury JF, Blot P. Clinical and pharmacologic study of fetal supraventricular tachyarrhythmias.

J Pediatr 1992;121:608-613.

Beaver WL, Wasserman K, Whipp BJ. A new method for detecting anaerobic threshold by gas exchange.

J Appl Physiol 1986;60:2020-2027.

Benjamin EJ, Levy D, Vaziri SM, D'Agostino RB, Belanger AJ, Wolf PA. Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort. The Framingham Heart Study.

JAMA 1994;271:840-844.

Black IW, Fatkin D, Sagar KB, Khandheria BK, Leung DY, Galloway JM, Feneley MP, Walsh WF, Grimm RA, Stollberger C, et al. Exclusion of atrial thrombus by transesophageal echocardiography does not preclude embolism after cardioversion of atrial fibrillation. A multicenter study.

Circulation 1994;89:2509-2513.

Brand FN, Abbott RD, Kannel WB, Wolf PA. Characteristics and prognosis of lone atrial fibrillation. 30-year follow-up in the Framingham Study.

JAMA 1985;254:3449-3453.

Burn JH, Williams EMV, Walker JM. The effects of acetylcholine in the heart-lung preparation including the production of auricular fibrillation.

J Physiol 1955;128:277-293.

Butler J, Harriss DR, Sinclair M, Westaby S. Amiodarone prophylaxis for tachycardias after coronary artery surgery: a randomised, double blind, placebo controlled trial.

Br Heart J 1993;70:56-60.

Calkins H, Sousa J, el-Atassi R, Schmaltz S, Kadish A, Morady F. Reversal of antiarrhythmic drug effects by epinephrine: quinidine versus amiodarone.

J Am Coll Cardiol 1992;19:347-352.

Chelimsky-Fallick C, Middlekauff HR, Stevenson WG, Kobashigawa J, Saxon LA, Moriguchi J, Brownfield ED, Hamilton MA, Drinkwater D, Laks H, et al. Amiodarone therapy does not compromise subsequent heart transplantation.

J Am Coll Cardiol 1992;20:1556-1561.

Chen SA, Tai CT, Yu WC, Chen YJ, Tsai CF, Hsieh MH, Chen CC, Prakash VS, Ding YA, Chang MS. Right atrial focal atrial fibrillation: electrophysiologic characteristics and radiofrequency catheter ablation.

J Cardiovasc Electrophysiol 1999;10:328-335.

Cheung DW. Electrical activity of the pulmonary vein and its interaction with the right atrium in the guinea-pig.

J Physiol 1981;314:445-456.

Cheung DW. Pulmonary vein as an ectopic focus in digitalis-induced arrhythmia.

Nature 1981;294:582-584.

Chiamvimonvat N, Mitchell LB, Gillis AM, Wyse DG, Sheldon RS, Duff HJ. Use-dependent electrophysiologic effects of amiodarone in coronary artery disease and inducible ventricular tachycardia.

Am J Cardiol 1992;70:598-604.

Chimienti M, Cullen MT, Casadei G. Safety of flecainide versus propafenone for the long-term management of symptomatic paroxysmal supraventricular tachyarrhythmias. Report from the Flecainide and Propafenone Italian Study (FAPIS) Group.

Eur Heart J 1995;16:1943-1951.

Chimowitz MI, DeGeorgia MA, Poole RM, Hepner A, Armstrong WM. Left atrial spontaneous echo contrast is highly associated with previous stroke in patients with atrial fibrillation or mitral stenosis.

Stroke 1993;24:1015-1019.

Chorro FJ, Kirchhof CJ, Brugada J, Allessie MA. Ventricular response during irregular atrial pacing and atrial fibrillation.

Am J Physiol 1990;259:H1015-H1021.

Chun SH, Sager PT, Stevenson WG, Nademanee K, Middlekauff HR, Singh BN. Long-term efficacy of amiodarone for the maintenance of normal sinus rhythm in patients with refractory atrial fibrillation or flutter.

Am J Cardiol 1995;76:47-50.

Clemo HF, Wood MA, Gilligan DM, Ellenbogen KA. Intravenous amiodarone for acute heart rate control in the critically ill patient with atrial tachyarrhythmias.

Am J Cardiol 1998;81:594-598.

Connolly SJ. Evidence-based analysis of amiodarone efficacy and safety.

Circulation 1999;100:2025-2034.

Connolly SJ, Laupacis A, Gent M, Roberts RS, Cairns JA, Joyner C. Canadian Atrial Fibrillation Anticoagulation (CAFA) Study.

J Am Coll Cardiol 1991;18:349-355.

Coplen SE, Antman EM, Berlin JA, Hewitt P, Chelmers TC. Efficacy and safety of quinidine therapy for maintenance of sinus rhythm after cardioversion.

Circulation 1990;82:1106-1116.

Cox JL. The surgical treatment of atrial fibrillation, IV: surgical technique.

J Thorac Cardiovasc Surg 1991;101:584-592.

Crijns HJ, Van Gelder IC, Lie KI. Supraventricular tachycardia mimicking ventricular tachycardia during flecainide treatment.

Am J Cardiol 1988;62:1303-1306.

Crijns HJ, Van Gelder IC, Van Gilst WH, Hillege H, Gosselink AM, Lie KI. Serial antiarrhythmic drug treatment to maintain sinus rhythm after electrical cardioversion for chronic atrial fibrillation or atrial flutter.

Am J Cardiol 1991;68:335-41.

Cui G, Sen L, Sager P, Uppal P, Singh BN. Effects of amiodarone, sotalol, and sotalol on QT dispersion.

Am J Cardiol 1994;74:896-900.

David D, Segni ED, Klein HO, Kaplinsky E. Inefficacy of digitalis in the control of heart rate in patients with chronic atrial fibrillation: beneficial effect of an added beta adrenergic blocking agent.

***Am J Cardiol* 1979;44:1378-1382.**

Davies PH, Franklyn JA, Sheppard MC. Treatment of amiodarone induced thyrotoxicosis with carbimazole alone and continuation of amiodarone.

***BMJ* 1992;305:224-225.**

Defauw JJ, Guiraudon GM, van Hemel NM, Vermeulen FE, Kingma JH, de Bakker JM. Surgical therapy of paroxysmal atrial fibrillation with the corridor operation.

***Ann Thorac Surg* 1992;53:564-571.**

Delle Karth G, Geppert A, Neunteufl T, Priglinger U, Haumer M, Gschwandtner M, Siostrzonek P, Heinz G. Amiodarone versus diltiazem for rate control in critically ill patients with atrial tachyarrhythmias.

***Crit Care Med* 2001;29:1149-1153.**

DiBianco R, Morganroth J, Freitag JA, Ronan JA Jr, Lindgren KM, Donohue DJ, Larca LJ, Chadda KD, Olukotun AY. Effects of nadolol on the spontaneous and exercise-provoked heart rate of patients with chronic atrial fibrillation receiving stable dosages of digoxin.

***Am Heart J* 1984;108:1121-1127.**

DiMarco JP, Miles W, Akhtar M, Milstein S, Sharma AD, Platia E, McGovern B, Scheinman MM, Govier WC. Adenosine for paroxysmal supraventricular tachycardia: dose ranging and comparison with verapamil—assessment in placebo-controlled, multicenter trials: the Adenosine for PSVT Study Group.

***Ann Intern Med* 1990;113:104-110.**

Disch DL, Greenberg ML, Holzberger PT, Malenka DJ, Birkmeyer JD. Managing chronic atrial fibrillation: a Markov decision analysis comparing warfarin, quinidine, and low-dose amiodarone. *Ann Intern Med* **1994**;120:449-457.

Donovan KD, Power BM, Hockings BEF. Intravenous flecainide versus amiodarone for recent-onset atrial fibrillation. *Am J Cardiol* **1995**;75:693-697.

EAFIT (European Atrial Fibrillation Trial) Study Group: Secondary prevention in non-rheumatic atrial fibrillation after transient ischemic attack or minor stroke. *Lancet* **1993**;342:1255-1262.

Echt DS, Liebson PR, Mitchell LB, Peters RW, Obias-Manno D, Barker AH, Arensberg D, Baker A, Friedman L, Greene HL, et al. Mortality and morbidity in patients receiving encainide, flecainide, or placebo: the Cardiac Arrhythmia Suppression Trial. *N Engl J Med* **1991**;324:781-788.

Edvarsson N. Comparison of class I and class III action in atrial fibrillation. *Eur Heart J* **1993**;14(Supplement II):62-66.

Edwards BS, Zimmerman RS, Schwab TR, Heublein DM, Burnett JC Jr. Atrial stretch, not pressure, is the principal determinant controlling the acute release of atrial natriuretic factor. *Circ Res* **1988**;62:191-195.

Ejvinsson G, Orinius E. Prodromal ventricular premature beats preceded by a diastolic wave.

***Acta Med Scand* 1980;208:445-450.**

Ellenbogen KA, Dias VC, Plumb VJ, Heywood JT, Mirvis DM. A placebo-controlled trial of continuous intravenous diltiazem infusion for 24-hour heart rate control during atrial fibrillation and atrial flutter: a multicenter study.

***J Am Coll Cardiol* 1991;18:891-897.**

Estes NA 3rd. Evolving strategies for the management of atrial fibrillation. The role of amiodarone.

***JAMA* 1992;267:3332-3333.**

Evans GT Jr, Scheinman MM, Zipes DP, Benditt D, Breithardt G, Camm AJ, el-Sherif N, Fisher J, Fontaine G, Levy S, Prystowsky E, Josephson ME, Morady F, Ruskin J. The Percutaneous Cardiac Mapping and Ablation Registry: summary of results.

***Pacing Clin Electrophysiol* 1987;10:1395-1399.**

Evans SJ, Myers M, Zaher C, Simonson J, Nalos P, Vaughn C, Oseran D, Gang E, Peter T, Mandel W. High dose oral amiodarone loading: electrophysiologic effects and clinical tolerance.

***J Am Coll Cardiol* 1992;19:169-173.**

Evans W, Swann P. Lone auricular fibrillation.

***Br Heart J* 1954;16:189-194.**

Ezekowitz MD, Bridgers SL, James KE, Carliner NH, Colling CL, Gornick CC, Krause-Steinrauf H, Kurtzke JF, Nazarian SM, Radford MJ, et al. Warfarin in the prevention of stroke associated

with nonrheumatic atrial fibrillation. Veterans Affairs Stroke Prevention in Nonrheumatic Atrial Fibrillation Investigators.

***N Engl J Med* 1992;327:1406-1412.**

Falk RH. Atrial fibrillation.

***N Engl J Med* 2001;344:1067-1078.**

Falk RH. Current management of atrial fibrillation.

***Current Opinion in Cardiology* 1994;9:30-39.**

Falk RH, Knowlton AA, Bernard SA, Gotlieb NE, Battinelli NJ. Digoxin for converting recent-onset atrial fibrillation to sinus rhythm: a randomized double-blind trial.

***Ann Intern Med* 1987;106:503-506.**

Falk RH, Podrid PJ (eds.): ***Atrial Fibrillation: Mechanisms and Management***. New York, Raven Press, 1992.

Farshi R, Kistner D, Sarma JS, Longmate JA, Singh BN. Ventricular rate control in chronic atrial fibrillation during daily activity and programmed exercise: a crossover open-label study of five drug regimens.

***J Am Coll Cardiol* 1999;33:304-310.**

Feld GK, Chen PS, Nicod P, Fleck RP, Meyer D. Possible atrial proarrhythmic effects of class IC antiarrhythmic drugs.

***Am J Cardiol* 1990;66:378-383.**

Fenster PE, Comess KA, Marsh R, Katzenberg C, Hager WD. Conversion of atrial fibrillation to sinus rhythm by acute intravenous procainamide infusion.

Am Heart J 1983;106:501-504.

Feuer JM, Shandling AH, Messenger JC. Influence of cardiac pacing mode on the long-term development of atrial fibrillation.

Am J Cardiol 1989;64:1376-1379.

Figa FH, Gow RM, Hamilton RM, Freedom RM. Clinical efficacy and safety of intravenous Amiodarone in infants and children.

Am J Cardiol 1994;74:573-577.

Flaker GC, Blackshear JL, McBride R, Kronmal RA, Halperin JL, Hart RG. Antiarrhythmic drug therapy and cardiac mortality in atrial fibrillation: the Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators.

J Am Coll Cardiol 1992;20:527-532.

Flack NJ, Zosmer N, Bennett PR, Vaughan J, Fisk NM. Amiodarone given by three routes to terminate fetal atrial flutter associated with severe hydrops.

Obstet Gynecol 1993;82:714-716.

Flegel KM, Shipley MJ, Rose G. Risk of stroke in non-rheumatic atrial fibrillation.

Lancet 1987;1:526-529.

Frustaci A, Chimenti C, Bellocci F, Morgante E, Russo MA, Maseri A. Histological substrate of

atrial biopsies in patients with lone atrial fibrillation.

***Circulation* 1997;96:1180-1184.**

Furberg CD, Psaty BM, Manolio TA, Gardin JM, Smith VE, Rautaharju PM. Prevalence of atrial fibrillation in elderly subjects (the Cardiovascular Health Study).

***Am J Cardiol* 1994;74:236-241.**

Fuster V, Dyken ML, Vokonas PS, Hennekens C. Aspirin as a therapeutic agent in cardiovascular disease. Special Writing Group.

***Circulation* 1993;87:659-675.**

Fuster V, Ryden LE, Asinger RW, Cannom DS, Crijns HJ, Frye RL, Halperin JL, Kay GN, Klein WW, Levy S, McNamara RL, Prystowsky EN, Wann LS, Wyse DG, Gibbons RJ, Antman EM, Alpert JS, Faxon DP, Fuster V, Gregoratos G, Hiratzka LF, Jacobs AK, Russell RO, Smith SC Jr, Klein WW, Alonso-Garcia A, Blomstrom-Lundqvist C, de Backer G, Flather M, Hradec J, Oto A, Parkhomenko A, Silber S, Torbicki A. ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: executive summary. A Report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines and Policy Conferences (Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation): developed in Collaboration With the North American Society of Pacing and Electrophysiology.

***Circulation* 2001;104:2118-2150,**

***Eur Heart J* 2001;22:1852-1923,**

***J Am Coll Cardiol* 2001;38:1231-1266.**

Gallagher JJ, Svenson RH, Kasell JH, German LD, Bardy GH, Broughton A, Critelli G. Catheter technique for closed-chest ablation of the atrioventricular conduction system: a therapeutic alternative for the treatment of refractory supraventricular tachycardia.

N Engl J Med 1982;306:194-200.

Galve EG, Rius T, Ballester K, Artaza MA, Arnau JM, Garcia-Dorado D, Soler-Soler J. Intravenous amiodarone in treatment of recent-onset atrial fibrillation : Results of a randomized, controlled study.

J Am Coll Cardiol 1996;27:1079-1082.

Galve C, Rius T, Ballester R, Sagrista J, Garcia-del-Castilio H, Garcia-Dorado D, Soler-Soler J. Intravenous amiodarone in treatment of recent onset atrial fibrillation (letter to the Editor).

J Am Coll Cardiol 1996;28:1080-1082.

Giles W, Noble SJ. Changes in membrane currents in bullfrog atrium produced by acetylcholine.

J Physiol 1976;261:103-123.

Go AS, Hylek EM, Phillips KA, Chang Y, Henault LE, Selby JV, Singer DE. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study.

JAMA 2001;285:2370-2375.

Gold RL, Hallajee CI, Charos G, Sloan K, Baker S, Alpert JS. Amiodarone for refractory atrial fibrillation.

***Am J Cardiol* 1986;57:124-127.**

Goldman S, Probst P, Selzer A, Cohn K. Inefficacy of "therapeutic" serum levels of digoxin in controlling the ventricular rate in atrial fibrillation.

***Am J Cardiol* 1975;35:651-655.**

Goodman DJ, Rossen RM, Cannom DS, Rider AK, Harrison DC. Effect of digoxin on atrioventricular conduction: studies in patients with and without cardiac autonomic innervation.

***Circulation* 1975;51:251-256.**

Gosselink ATM, Crijns HJGM, Van Gelder IC, Hillige H, Wiesfeld ACP, Lie KI. Low-dose amiodarone for maintenance of sinus rhythm after cardioversion of atrial fibrillation or flutter.

***JAMA* 1992;267:3289-3293.**

Greenberg ML, Lerman BB, Shipe JR, Kaiser DL, Di Marco JP. Relation between amiodarone and desethylamiodarone plasma concentrations and electrophysiologic effects, efficacy and toxicity.

***J Am Coll Cardiol* 1987;9:1148-1155.**

Grogan M, Smith HC, Gersh BJ, Wood DL. Left ventricular dysfunction due to atrial fibrillation in patients initially believed to have idiopathic dilated cardiomyopathy.

***Am J Cardiol* 1992;69:1570-1573.**

Guiraudon CM, Ernst NM, Yee R, Lein GJ. The pathology of drug resistant lone atrial fibrillation in eleven surgically treated patients. In: Kingma JH, Van Hernel NM, Lie KI, editors. ***Atrial***

Fibrillation: A Treatable Disease? Dordrecht: Kluwer Academic Pub, **1992**:41–57.

Haissaguerre M, Gencel L, Fischer B, Le Metayer P, Poquet F, Marcus FI, Clementy J.

Successful catheter ablation of atrial fibrillation.

***J Cardiovasc Electrophysiol* 1994;5:1045-1052.**

Haissaguerre M, Jais P, Shah DC, Takahashi A, Hocini M, Quiniou G, Garrigue S, Le Mouroux A, Le Metayer P, Clementy J. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins.

***N Engl J Med* 1998;339:659-666.**

Harjai KJ, Licata AA. Effects of amiodarone on thyroid function.

***Ann Intern Med* 1997;126:63-73.**

Hart RG, Halperin JL. Atrial fibrillation and thromboembolism: a decade of progress in stroke prevention.

***Ann Intern Med* 1999;131:688-695.**

Hii JT, Wyse DG, Gillis AM, Duff HJ, Solylo MA, Mitchell LB. Precordial QT interval dispersion as a marker of torsade de pointes. Disparate effects of class Ia antiarrhythmic drugs and amiodarone.

***Circulation* 1992;86:1376-1382.**

Hillestad L, Bjerkefund C, Dale J, Maltan J, Storstein O. Quinidine in maintenance of sinus rhythm after electrocardioversion of chronic atrial fibrillation: a controlled clinical study.

Br Heart J 1971;33:518-521.

Hirsh J. Oral anticoagulant drugs.

N Engl J Med 1991;324:1865-1875.

Hoffman BF, Paes de Carvalho A, deMello WC, Cranefield PF. Electrical activity of single fibers of the atrioventricular node.

Circ Res 1959;7:11-18.

Hohnloser SH, Klingenhoben T, Singh BN. Amiodarone-associated proarrhythmic effects. A review with special reference to torsade de pointes tachycardia.

Ann Intern Med 1994;121:529-535.

Hohnloser SH, Meinertz T, Damubacher T, Steiert K, Jahncken E, Zehender M, Fraedrich G, Just H. Electrocardiographic and antiarrhythmic effects of intravenous amiodarone: Results of a prospective, placebo-controlled study.

Am Heart J 1991;121:89-95.

Hohnloser SH, Woosley RL. Sotalol.

N Engl J Med 1994;331:31-38.

Horowitz LN, Spielman SR, Greenspan AM, Mintz GS, Morganroth J, Brown R, Brodsky PM, Kay HR. Use of amiodarone in the treatment of persistent and paroxysmal atrial fibrillation resistant to quinidine therapy.

J Am Coll Cardiol 1985;6:1402-1407.

Hou ZY, Chang MS, Chen CY, Tu MS, Lin SL, Chiang HT, Woosley RL. Acute treatment of recent-onset atrial fibrillation and flutter with a tailored dosing regimen of intravenous amiodarone.

***Eur Heart J* 1995;16:521-528.**

Hudson REB. The human pacemaker and its pathology.

***Br Heart J* 1960;22:153-167.**

Jafari - Fesharaki M, Sheinman MM. Adverse effects of amiodarone.

***Pacing Clin Electrophysiol* 1998;21:108-120.**

Jais P, Haissaguerre M, Shah DC, Chouairi S, Gencel L, Hocini M, Clementy J. A focal source of atrial fibrillation treated by discrete radiofrequency ablation.

***Circulation* 1997;95:572-576.**

Juul-Muller S, Edvardsson N, Rehnqvist-Ahlberg N. Sotalol versus quinidine for the maintenance of sinus rhythm after direct current cardioversion of atrial fibrillation.

***Circulation* 1990;82:1932-1939.**

Kadish AH, Morchliniski FE, Josephson ME, Buxton AF. Amiodarone: correlation of early and late electrophysiologic studies with outcomes.

***Am Heart J* 1986;112:1134-1140.**

Kalbfleisch SJ, Williamson B, Man KC, Vorperian V, Hummel JD, Hasse C, Strickberger SA, Calkins H, Langberg JJ, Morady F. Prospective, randomized comparison of conventional and

high dose loading regimens of amiodarone in the treatment of ventricular tachycardia.

***J Am Coll Cardiol* 1993;22:1723-1729.**

Kannel WB, Abbott RD, Savage DD, McNamara PM. Coronary heart disease and atrial fibrillation: the Framingham Study.

***Am Heart J* 1983;106:389-396.**

Kannel WB, Abbott RD, Savage DD, McNamara PM. Epidemiologic features of chronic atrial fibrillation: the Framingham study.

***N Engl J Med* 1982;306:1018-1022.**

Kay GN, Buben RS, Epstein AE, Plumb VJ. Effect of catheter ablation of the atrioventricular junction on quality of life and exercise tolerance in paroxysmal atrial fibrillation.

***Am J Cardiol* 1988;62:741-744.**

Kerin NZ, Fajel K, Naini M. The efficacy of intravenous amiodarone for the conversion of chronic atrial fibrillation.

***Arch Intern Med* 1996;156:49-53.**

Khalsa A, Edvardsson N, Olsson SB. Effects of metoprolol on heart rate in patients with digitalis treated chronic atrial fibrillation.

***Clin Cardiol* 1978;1:91-95.**

Kieny JR, Sacrez A, Facello A, Arbogast R, Bareiss P, Roul G, Demangeat J-L, Brunot B, Constantinesco A. Increase in radionuclide left ventricular ejection fraction after cardioversion of

chronic atrial fibrillation in idiopathic dilated cardiomyopathy.

***Eur Heart J* 1992;13:1290-1295.**

Kim SG, Mannino MM, Chou R, Roth S, Roth JA, Desai B, Ferrick KJ, Fisher JD. Rapid suppression of spontaneous ventricular arrhythmias during oral amiodarone loading.

***Ann Intern Med* 1992;117:197-201.**

Klein HO, Kaplinsky E. Digitalis and verapamil in atrial fibrillation and flutter: is verapamil now the preferred agent?

***Drugs* 1986;31:185-197.**

Kodama I, Kamiya K, Toyama J. Amiodarone: ionic and cellular mechanisms of action of the most promising class III agent.

***Am J Cardiol* 1999;84:20R-28R.**

Kopecky SL, Gersh BJ, McGoon MD, Whisnant JP, Holmes DR Jr, Ilstrup DM, Frye RL. The natural history of lone atrial fibrillation. A population-based study over three decades.

***N Engl J Med* 1987;317:669-674.**

Kowey PR, Marinchak RA, Rials SJ, Bharucha D. Pharmacologic and pharmacokinetic profile of class III antiarrhythmic drugs.

***Am J Cardiol* 1997;80:16G-23G.**

Krahn AD, Manfreda J, Tate RB, Mathewson FA, Cuddy TE. The natural history of atrial fibrillation: incidence, risk factors, and prognosis in the Manitoba Follow-Up Study.

***Am J Med* 1995;98:476-484.**

Langberg JJ, Chin MC, Rosenqvist M, Cockrell J, Dullet N, Van Hare G, Griffin JC, Scheinman MM. Catheter ablation of the atrioventricular junction with radiofrequency energy.

***Circulation* 1989;80:1527-1535.**

Langendorf R. Concealed conduction: the effect of blocked impulses on the formation and conduction of subsequent impulses.

***Am Heart J* 1948;35:542-552.**

Laupacis A, Albers G, Dunn M, Feinberg W. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation.

***Chest* 1992;102:426S-433S.**

Lemery R, Brugada P, Cheriex E, Wellens HJ. Reversibility of tachycardia-induced left ventricular dysfunction after closed-chest catheter ablation of the atrioventricular junction for intractable atrial fibrillation.

***Am J Cardiol* 1987;60:1406-1408.**

Leung DY, Black IW, Cranney GB, Hopkins AP, Walsh WF. Prognostic implications of left atrial spontaneous echo contrast in nonvalvular atrial fibrillation.

***J Am Coll Cardiol* 1994;24:755-762.**

Levy S. Amiodarone as a first-line drug in the treatment of atrial fibrillation: The Protagonist Viewpoint.

***Cardiovasc Drugs Ther* 1994;8:769-771.**

Levy S, Lauribe P, Dolla E, Kou W, Kadish A, Calkins H, Pagannelli F, Moyal C, Bremond M, Schork A, Shyr Y, Das S, Shea M, Gupta N, Morady F. A randomized comparison of external and internal cardioversion of chronic atrial fibrillation.

***Circulation* 1992;86:1415-1420.**

Levy S, Maarek M, Coumel P, Guize L, Lekieffre J, Medvedowsky JL, Sebaoun A. Characterization of different subsets of atrial fibrillation in general practice in France: the ALFA study. The College of French Cardiologists.

***Circulation* 1999;99:3028-3035.**

Lewis RV, Irvine N, McDevitt DG. Relationships between heart rate, exercise tolerance and cardiac output in atrial fibrillation: the effects of treatment with digoxin, verapamil and diltiazem.

***Eur Heart J* 1988;9:777-781.**

Makkar RR, Fromm BS, Steinman RT, Meissner MD, Lehmann MH. Female gender as a risk factor for torsades de pointes associated with cardiovascular drugs.

***JAMA* 1993;270:2590-2597.**

Manning WJ, Silverman DI, Gordon SP, Krumholz HM, Douglas PS. Cardioversion from atrial fibrillation without prolonged anticoagulation with use of transesophageal echocardiography to exclude the presence of atrial thrombi.

***N Engl J Med* 1993;328:750-755.**

Manolio TA, Furberg CD, Rautaharju PM, Siscovick D, Newman AB, Borhani NO, Gardin JM, Tabatznik B. Cardiac arrhythmias on 24-hour ambulatory electrocardiography in older women

and men: the Cardiovascular Health Study.

***J Am Coll Cardiol* 1994;23:916-925.**

Massie BM, Fisher SG, Deedwania PC, Singh BN, Fletcher RD, Singh SN. Effect of amiodarone on clinical status and left ventricular function in patients with congestive heart failure.

***Circulation* 1996;93:2129-2134.**

Matchar DB, McCrory DC, Barnett HJ, Feussner JR. Medical treatment for stroke prevention.

***Ann Intern Med* 1994;12:41-53.**

Matsuda M, Matsuda Y, Yamagishi T, Takahashi T, Haraguchi M, Tada T, Kusakawa R. Effects of digoxin, propranolol and verapamil on exercise in patients with chronic isolated atrial fibrillation.

***Cardiovasc Res* 1991;25:453-457.**

Merideth J, Mendez C, Mueller WJ, Moe GK. Electrical excitability of atrioventricular nodal cells.

***Circ Res* 1968;23:69-85.**

Mickleborough LL, Maruyama H, Mohamed S, Rappaport DC, Downar E, Butany J, Sun Z.

Are patients receiving amiodarone at increased risk for cardiac operations?

***Ann Thorac Surg* 1994;58:622-629.**

Middlekauff HR, Wiener I, Stevenson WG. Low-dose amiodarone for atrial fibrillation.

***Am J Cardiol* 1993;72:75F-81F.**

Mitchell LB, Wyse G, Gillis AM, Duff HJ. Electropharmacology of amiodarone therapy initiation: time courses of onset of electrophysiologic and antiarrhythmic effects.

***Circulation* 1989;80:34-42.**

Moe GK. On the multiple wavelet hypothesis of atrial fibrillation.

***Arch Int Pharmacodyn Ther* 1962;140:183-188.**

Moe GK, Abildskov JA. Atrial fibrillation as a self sustaining arrhythmia independent of focal discharge.

***Am Heart J* 1959;58:59-70.**

Moe GK, Abildskov JA. Observations on the ventricular dysrhythmia associated with atrial fibrillation in the dog heart.

***Circ Res* 1964;14:447-460.**

Moulton AW, Singer DE, Haas JS. Risk factors for stroke in patients with nonrheumatic atrial fibrillation: a case-control study.

***Am J Med* 1991;91:156-161.**

Murgatroyd FD, Gibson SM, Baiyan X, O'Nunain S, Poloniecki JD, Ward DE, Malik M, Camm AJ. Double-blind placebo-controlled trial of digoxin in symptomatic paroxysmal atrial fibrillation.

***Circulation* 1999;99:2765-2770.**

Myerburg RJ, Kessler KM, Castellanos A. Recognition, clinical assessment, and management of arrhythmias and conduction disturbances. In: Schlant RC, Alexander RW, O'Rourke RA, Roberts R, Sonnenblick EH, eds. *Hurst's: The Heart. 8th ed.* New York, NY: McGraw-Hill; **1994**:705-758.

Naito M, David D, Michelson EL, Schaffenburg M, Dreifus LS. The hemodynamic consequences of cardiac arrhythmias: evaluation of the relative roles of abnormal atrioventricular sequencing, irregularity of ventricular rhythm and atrial fibrillation in a canine model.

Am Heart J **1983**;106:284-291.

Nagayoshi H, Janota T, Hnatkova K, Camm AJ, Malik M. Autonomic modulation of ventricular rate in atrial fibrillation.

Am J Physiol **1997**;272:H1643-H1649.

Nagele H, Bohlmann M, Eck U, Petersen B, Rodiger W. Combination therapy with carvedilol and amiodarone in patients with severe heart failure.

Eur J Heart Fail **2000**;2:71-79.

Nathan H, Eliakim M. The junction between the left atrium and the pulmonary veins. An anatomic study of human hearts.

Circulation **1966**;34:412-422.

Nattel S. Newer developments in the management of atrial fibrillation.

Am Heart J **1995**;130:1094-1106.

Nora M, Zipes DP. Empiric use of amiodarone and sotalol.

***Am J Cardiol* 1993;72:62F-69F.**

OstranderId JR, Brandt RL, Kjelsberg MO, Epstein FH. Electrocardiographic findings among the adult population of a total natural community, Tecumseh, Michigan.

***Circulation* 1965;31:888 –898.**

Packer DL, Bardy GH, Worley SJ, Smith MS, Cobb FR, Coleman RE, Gallagher JJ, German LD. Tachycardia-induced cardiomyopathy: a reversible form of left ventricular dysfunction.

***Am J Cardiol* 1986;57:563-570.**

Paes de Almeida O, Bohm CM, de Paula Carvalho M, Paes de Carvalho A. The cardiac muscle in the pulmonary vein of the rat: a morphological and electrophysiological study.

***J Morphol* 1975;145:409-433.**

Page RL, Wilkinson WE, Clair WK, McCarthy EA, Pritchett ELC. Asymptomatic arrhythmias in patients with symptomatic paroxysmal atrial fibrillation and paroxysmal supraventricular tachycardia.

***Circulation* 1994;89:224-227.**

Path GJ, Dai XZ, Schwartz JS, Benditt DG, Bache RJ. Effects of amiodarone with and without polysorbate 80 on myocardial oxygen consumption and coronary blood flow during treadmill exercise in the dog.

***J Cardiovasc Pharmacol* 1991;18:11-16.**

Patrono C. Aspirin as an antiplatelet drug.

N Engl J Med 1994;330:1287-1294.

Perry JC, Knilans TK, Marlow D, Denfield SW, Fenrich AL, Friedman RA. Intravenous amiodarone for life-threatening tachyarrhythmias in children and young adults.

J Am Coll Cardiol 1993;22:95-98.

Petersen P, Boysen G, Godtfredsen J, Andersen ED, Andersen B. Placebo-controlled, randomised trial of warfarin and aspirin for prevention of thromboembolic complications in chronic atrial fibrillation. The Copenhagen AFASAK study.

Lancet 1989;1:175-179.

Petersen P, Kastrup J, Videbaek R, Boysen G. Cerebral blood flow before and after cardioversion of atrial fibrillation.

J Cereb Blood Flow Metab 1989;9:422-425.

Porterfield JG, Porterfield LM. Therapeutic efficacy and safety of oral propafenone for atrial fibrillation.

Am J Cardiol 1989;63:114-116.

Pritchett ELC. Management of atrial fibrillation.

N Engl J Med 1992;326:1264-1270.

Pritchett ELC, DaTorre SD, Platt ML, McCarville SE, Hougham AJ. Flecainide acetate treatment of paroxysmal supraventricular tachycardia and paroxysmal atrial fibrillation: dose-

response studies: the Flecainide Supraventricular Tachycardia Study Group.

***J Am Coll Cardiol* 1991;17:297-303.**

Pritchett ELC, McCarthy EA, Wilkinson WE. Propafenone treatment of symptomatic paroxysmal supraventricular arrhythmias: a randomized, placebo-controlled, crossover trial in patients tolerating oral therapy.

***Ann Intern Med* 1991;114:539-544.**

Pritchett ELC, Wilkinson WE. Mortality in patients treated with flecainide and encainide for supraventricular arrhythmias.

***Am J Cardiol* 1991;67:976-980.**

Prystowsky EN. Inpatient versus outpatient initiation of antiarrhythmic drug therapy for patients with supraventricular tachycardia.

***Clin Cardiol* 1994;17(9 suppl 2):II7- II10.**

Prystowsky EN, Benson DW, Fuster V, Hart RG, Kay GN, Myerburg RJ, Naccarelli GV, Wyse DG: Management of patients with atrial fibrillation. A statement for healthcare professionals from the subcommittee on electrocardiography and electrophysiology, American Heart Association.

***Circulation* 1996;93:1262-1277.**

Prystowsky EN, Katz AM. Atrial fibrillation. In: Topol ES, editor. **Textbook of Cardiovascular Medicine**. Philadelphia: Lippincott-Raven, **1998:1827-1861.**

Psaty BM, Manolio TA, Kuller LH, Kronmal RA, Cushman M, Fried LP, White R, Furberg CD, Rautaharju PM. Incidence of and risk factors for atrial fibrillation in older adults.

Circulation **1997**;96:2455-2461.

Radford DJ, Izukawa T. Atrial fibrillation in children.

Pediatrics **1977**;59:250-256.

Raja P, Hawker RE, Chaikitpinyo A, Cooper SG, Lau KC, Nunn GR, Cartmill TB, Sholler GF. Amiodarone management of junctional ectopic tachycardia after cardiac surgery in children.

Br Heart J **1994**;72:261-265.

Rawles JM. What is meant by a "controlled" ventricular rate in atrial fibrillation?

Br Heart J **1990**;63:157-161.

Rawles JM, Metcalfe MJ, Jennings K. Time of occurrence, duration, and ventricular rate of paroxysmal atrial fibrillation: the effect of digoxin.

Br Heart J **1990**;63:225-227.

Reiffel JA. Impact of structural heart disease on the selecting of class III antiarrhythmics for the prevention of atrial fibrillation and flutter.

Am Heart J **1998**;135:551-556.

Reimold SC. Clinical challenge I: control of recurrent symptomatic atrial fibrillation.

Eur Heart J **1996**;17(Suppl C):35-40.

Reimold SC, Cantillon CO, Friedman PL, Antman EM. Propafenone versus sotalol for suppression of recurrent symptomatic atrial fibrillation.

***Am J Cardiol* 1993;71:558-563.**

Reiter MJ, Shand DG, Aanonsen LM, Wagoner R, McCarthy E, Pritchett EL. Pharmacokinetics of verapamil: experience with a sustained intravenous infusion regimen.

***Am J Cardiol* 1982;50:716-721.**

Rensma PL, Allessie MA, Lammers WJ, Bonke FI, Schalij MJ. Length of excitation wave and susceptibility to reentrant atrial arrhythmias in normal conscious dogs.

***Circ Res* 1988;62:395-410.**

Resnekov L, McDonald L. Electroversion of lone atrial fibrillation and flutter including haemodynamic studies at rest and on exercise.

***Br Heart J* 1971;33:339-350.**

Rinkenberger RL, Naccarelli GV, Berns E, Dougherty AH. Efficacy and safety of class IC antiarrhythmic agents for the treatment of coexisting supraventricular and ventricular tachycardia.

***Am J Cardiol* 1988;62:44D-55D.**

Rinkenberger RL, Prystowsky EN, Heger JJ, Troup PJ, Jackman WM, Zipes DP. Effects of intravenous and chronic oral verapamil administration in patients with supraventricular tachyarrhythmias.

***Circulation* 1980;62:996-1010.**

Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation: Analysis of pooled data from five randomized controlled trials. Atrial Fibrillation Investigators: Atrial Fibrillation, Aspirin, Anticoagulation Study; Boston Area Anticoagulation Trial for Atrial Fibrillation Study; Canadian Atrial Fibrillation Anticoagulation Study; Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Study; Veterans Affairs Stroke Prevention in Nonrheumatic Atrial Fibrillation Study.
Arch Intern Med 1994;154:1449-1457.

Roberts SA, Diaz C, Nolan PE, Salerno DM, Stapczynski JS, Zbrozek AS, Ritz EG, Bauman JL, Vlasses PH. Effectiveness and costs of digoxin treatment for atrial fibrillation and flutter.
Am J Cardiol 1993;72:567-573.

Roden DM. Current status of class III antiarrhythmic drug therapy.
Am J Cardiol 1993;72:44B-49B.

Roden DM, Woosley RL, Primm RK. Incidence and clinical features of the quinidine-associated long QT syndrome: implications for patient care.
Am Heart J 1986;111:1088-1093.

Rodriguez LM, Smeets JLRM, Xie B, de Chillou C, Cheriex E, Pieters F, Metzger J, den Dulk K, Wellens HJJ. Improvement in left ventricular function by ablation of atrioventricular nodal conduction in selected patients with lone atrial fibrillation.
Am J Cardiol 1993;72:1137-1141.

Rosenbaum MB, Chiale PA, Kask JC, Elizari MV. Is amiodarone an ideal antiarrhythmic drug?
Pacing Clin Electrophysiol 1984;7:272-275.

Roth A, Harrison E, Mitani G, Cohen J, Rahimtoola SH, Elkayam U. Efficacy and safety of medium- and high-dose diltiazem alone and in combination with digoxin for control of heart rate at rest and during exercise in patients with chronic atrial fibrillation.

***Circulation* 1986;73:316-324.**

Rotmensch HH, Belhassen B, Swanson BN, Shoshani D, Spielman SR, Greenspon AJ, Greenspon AM, Vlasses PH, Horowitz LN. Steady-state plasma amiodarone concentrations: relationships with antiarrhythmic efficacy and toxicity.

***Ann Intern Med* 1984;101:642-649.**

Ruffy R. Atrial fibrillation. In Zipes DP, Jalife J (eds.): ***Cardiac Electrophysiology: From Cell to Bedside. 2nd ed.*** Philadelphia, W. B. Saunders Company, **1994**, p. 682.

Russo AM, Beauregard LM, Waxman HL. Oral amiodarone loading for the rapid treatment of frequent, refractory, sustained ventricular arrhythmias associated with coronary artery disease.

***Am J Cardiol* 1993;72:1395-1399.**

Sager PT, Follmer C, Uppal P, Pruitt C, Godfrey R. The effects of beta-adrenergic stimulation on the frequency-dependent electrophysiologic actions of amiodarone and sotalolol in humans.

***Circulation* 1994;90:1811-1819.**

Sager PT, Uppal P, Follmer C, Antimisiaris M, Pruitt C, Singh BN. Frequency-dependent electrophysiologic effects of amiodarone in humans.

***Circulation* 1993;88:1063-1071.**

Salerno DM, Dias VC, Kleiger RE, Tschida VH, Sung RJ, Sami M, Giorgi LV. Efficacy and safety of intravenous diltiazem for treatment of atrial fibrillation and atrial flutter: the Diltiazem-Atrial Fibrillation/Flutter Study Group.

Am J Cardiol **1989**;63:1046-1051.

Scheinman MM, Levine JH, Cannon DS. A dose-ranging study of intravenous amiodarone in patients with life-threatening ventricular arrhythmias.

Circulation **1995**;92:3264-3272.

Scheinman MM, Morady F, Hess DS, Gonzalez R. Catheter-induced ablation of the atrioventricular junction to control refractory supraventricular arrhythmias.

JAMA **1982**;248:851-855.

Selzer A, Wray HW. Quinidine syncope: paroxysmal ventricular fibrillation occurring during treatment of chronic atrial arrhythmias.

Circulation **1964**;30:17-26.

Sgarbossa EB, Pinski SL, Maloney JD, Simmons TW, Wilkoff BL, Castle LW, Trohman RG. Chronic atrial fibrillation and stroke in paced patients with sick sinus syndrome: relevance of clinical characteristics and pacing modalities.

Circulation **1993**;88:1045-1053.

Short DS. The syndrome of alternating bradycardia and tachycardia.

Br Heart J **1954**;16:208-214.

Shuler CO, Case CL, Gillette PC. Efficacy and safety of amiodarone in infants.

Am Heart J 1993;125:1430-1432.

Singh BN. Controlling cardiac arrhythmias by lengthening repolarization: Historical overview.

Am J Cardiol 1993;72:18F-24F.

Singh BN, Ahmed R. Class III antiarrhythmic drugs.

Current Opinions in Cardiology 1994;9:12-22.

Skoularigis J, Rothlisberger C, Skudicky D, Essop MR, Wisenbaugh T, Sareli P. Effectiveness of amiodarone and electrical cardioversion for chronic rheumatic atrial fibrillation after mitral valve surgery.

Am J Cardiol 1993;72:423-427.

Sodermark T, Jonsson B, Olsson A, Oro L, Wallin H, Edhag O, Sjogren A, Danielsson M, Rosenhamer G. Effect of quinidine on maintaining sinus rhythm after conversion of atrial fibrillation or flutter: a multicentre study from Stockholm.

Br Heart J 1975;37:486-492.

Spach MS. Nonuniform anisotropic cellular coupling as a basis for reentrant arrhythmias. In: DiMarco JP, Prystowsky EN, editors. *Atrial Arrhythmias: State of the Art*. Armonk, NY: Futura Pub, 1995:123- 147.

Spach MS, Barr RC, Jewett PH. Spread of excitation from the atrium into thoracic veins in human beings and dogs.

Am J Cardiol 1972;30:844-854.

Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Study: Final results.

Circulation 1991;84:527-539.

Summitt J, Morady F, Kadish A. A comparison of standard and high-dose regimens for the initiation of amiodarone therapy.

Am Heart J 1992;124:366-373.

Suttorp MJ, Kingma JH, Koomen EM, Van't Hof A, Tijssen JGP, Lie KI. Recurrence of paroxysmal atrial fibrillation or flutter after successful cardioversion in patients with normal left ventricular function.

Am J Cardiol 1993;71:710-713.

The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators: Predictors of thromboembolism in atrial fibrillation: I. **Clinical features of patients at risk.**

Ann Intern Med 1992;116:1-5.

The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators: Predictors of thromboembolism in atrial fibrillation: II. **Echocardiographic features of patients at risk.**

Ann Intern Med 1992;116:6-12.

Tieleman RG, Gosselink ATM, Crijns HJGM, Van Gelder IC, Van den Berg MP, De Kam PJ, Van Gilst WH, Lie KI. Efficacy, safety and determinants of conversion of atrial fibrillation and flutter with oral amiodarone.

***Am J Cardiol* 1997;79:53-57.**

Trip MD, Duren DR, Wiersinga WM. Two cases of amiodarone-induced thyrotoxicosis successfully treated with a short course of antithyroid drugs while amiodarone was continued.

***Br Heart J* 1994;72:266-268.**

Tse HF, Lam YM, Lau CP, Cheung BM, Kumana CR. Comparison of digoxin versus low-dose amiodarone for ventricular rate control in patients with chronic atrial fibrillation.

***Clin Exp Pharmacol Physiol* 2001;28:446-450.**

Ulrik CS, Backer V, Aldershvile J, Pietersen AH. Serial pulmonary function tests in patients treated with low-dose amiodarone.

***Am Heart J* 1992;123:1550-1554.**

Vaziri S, Larson M, Benjamin E, Levy D. Echocardiographic predictors of nonrheumatic atrial fibrillation.

***J Am Coll Cardiol* 1993;21:394A. Abstract.**

Vorperian VR, Havighurst TC, Miller S, January CT. Adverse effects of low-dose amiodarone: A meta-analysis.

***J Am Coll Cardiol* 1997;30:791-798.**

Waldo AL, Prystowsky EN. Drug treatment of atrial fibrillation in the managed care.

***Am J Cardiol* 1998;81:23C-29C.**

Wang J, Bourne GW, Wang Z, Villemaive C, Talajic M, Nattel S. Comparative mechanisms of antiarrhythmic drugs action in experimental fibrillation. Importance of use-dependent effects of refractoriness.

Circulation 1993;88:1030-1044.

Warfarin versus aspirin for prevention of thromboembolism in atrial fibrillation: **Stroke Prevention in Atrial Fibrillation II Study**.

Lancet 1994;343:687-691.

Waxman HL, Myerburg RJ, Appel R, Sung RJ. Verapamil for control of ventricular rate in paroxysmal supraventricular tachycardia and atrial fibrillation or flutter: a double-blind randomized cross-over study.

Ann Intern Med 1981;94:1-6.

Weinberg BA, Miles WM, Klein LS, Bolander JE, Dusman RE, Stanton MS, Heger JJ, Langefeld C, Zipes DP. Five-year follow-up of 589 patients treated with amiodarone.

Am Heart J 1993;125:109-120.

Wellens HJJ, Brugada P, Abdollah H, Dassen WR. A comparison of the electrophysiologic effects of intravenous and oral amiodarone in the same patient.

Circulation 1984;69,N. 1:120-124.

Wells PS, Holbrook AM, Crowther NR, Hirsh J. Interactions of warfarin with drugs and food.

Ann Intern Med 1994;121:676-683.

White CW, Kerber RE, Weiss HR, Marcus ML. The effects of atrial fibrillation on atrial pressure-volume and flow relationships.

***Circ Res* 1982;51:205-215.**

Wijffels MCEF, Kirchhof CJHJ, Dorland R, Allessie MA. Atrial fibrillation begets atrial fibrillation: a study in awake chronically instrumented goats.

***Circulation* 1995;92:1954-1968.**

Williams JM, Ungerleider RM, Lofland GK, Cox JL. Left atrial isolation: new technique for the treatment of supraventricular arrhythmias.

***J Thorac Cardiovasc Surg* 1980;80:373-380.**

Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation: a major contributor to stroke in the elderly. The Framingham Study.

***Arch Intern Med* 1987;147:1561-1564.**

Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study.

***Stroke* 1991;22:983-988.**

Zarembski DG, Nolan PF, Slack MK, Caruso AC. Treatment of resistant atrial fibrillation. A meta-analysis comparing amiodarone and flecainide.

***Arch Intern Med* 1995;155:1885-1891.**

Zehender M, Hohnloser S, Muller B, Meinertz T, Just H. Effects of amiodarone versus quinidine

and verapamil in patients with chronic atrial fibrillation: results of a comparative study and a 2-year follow-up.

***J Am Coll Cardiol* 1992;19:1054-1059.**

Zipes DP, Knope RF. Electrical properties of the thoracic veins.

***Am J Cardiol* 1972;29:372-376.**

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΠΡΟΛΟΓΟΣ	1
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	3
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1. Η ΚΟΛΠΙΚΗ ΜΑΡΜΑΡΥΓΗ	4
1.1 Ορισμός	4
1.2 Ηλεκτροκαρδιογραφική Αναγνώριση	4
1.2.1 Κολπικός Πτερυγισμός	5
1.3 Ταξινόμηση	6
1.4 Επιδημιολογία και Πρόγνωση	9
1.4.1 Επίπτωση	9
1.4.2 Πρόγνωση	11
1.5 Παθοφυσιολογία	13
1.5.1 Η ηλεκτροφυσιολογία της κολπικής μαρμαρυγής	14
1.5.2 Οι λειτουργικοί μηχανισμοί της κολπικής μαρμαρυγής	16
1.5.3 Η αγωγιμότητα του κολποκοιλιακού κόμβου	18
1.6 Αιμοδυναμικά αποτελέσματα	20
1.7 Κλινική εκτίμηση	21
1.8 Θεραπευτική προσέγγιση	22
1.8.1 Αποκατάσταση του φλεβοκομβικού ρυθμού και πρωτογενής πρόληψη της κολπικής μαρμαρυγής	23
1.8.1.1 Φαρμακευτική θεραπεία	23
1.8.1.2 Κίνδυνοι που σχετίζονται με την φαρμακευτική θεραπεία	26
1.8.1.3 Μη φαρμακευτική θεραπεία	29
1.8.2 Έλεγχος της κοιλιακής συχνότητας-ανταπόκρισης	30

1.8.2.1 Φαρμακευτικός έλεγχος της καρδιακής συχνότητας	30
1.8.2.2 Μη φαρμακευτικός έλεγχος της καρδιακής συχνότητας	35
1.8.3 Πρόληψη των θρομβοεμβολικών επεισοδίων	37
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2. Η ΑΜΙΩΔΑΡΟΝΗ	42
2.1 Ενδείξεις	42
2.2 Ηλεκτροφυσιολογικές δράσεις	43
2.3 Αιμοδυναμικές δράσεις	45
2.4 Φαρμακοκινητική	45
2.5 Δοσολογία και χορήγηση	47
2.6 Παρενέργειες	48
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	51
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3. Η ΑΜΙΩΔΑΡΟΝΗ ΣΤΗΝ ΚΟΛΠΙΚΗ ΜΑΡΜΑΡΥΓΗ, ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ ΤΟΥ ΦΛΕΒΟΚΟΜΒΙΚΟΥ ΡΥΘΜΟΥ	52
3.1 Εισαγωγή	52
3.2 Υλικό και Μέθοδος	53
3.2.1 Ασθενείς	53
3.2.2 Ορισμοί	53
3.2.3 Χορήγηση θεραπείας	54
3.2.4 Παρακολούθηση και επανέλεγχος	55
3.2.5 Στατιστική ανάλυση	56
3.3 Αποτελέσματα	57
3.3.1 Αποκατάσταση φλεβοκομβικού ρυθμού	57
3.3.2 Προγνωστικοί παράγοντες της ανάταξης	58
3.3.3 Προγνωστικοί παράγοντες χρόνου ανάταξης	59

3.3.4 Συγκεντρώσεις φαρμάκων	59
3.3.5 Ανεπιθύμητες ενέργειες	60
3.4 Συζήτηση	60
3.4.1 Αποτελεσματικότητα	62
3.4.2 Σύγκριση με προηγούμενες μελέτες	63
3.4.3 Ανεπιθύμητες ενέργειες	65
3.4.4 Περιορισμοί της μελέτης	66
3.5 Συμπεράσματα	67
3.6 Παράρτημα κεφαλαίου 3	68
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4. Η ΑΜΙΩΔΑΡΟΝΗ ΣΤΗΝ ΚΟΛΠΙΚΗ ΜΑΡΜΑΡΥΓΗ, ΓΙΑ ΤΗΝ ΔΙΑΤΗΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΛΕΒΟΚΟΜΒΙΚΟΥ ΡΥΘΜΟΥ	75
4.1 Εισαγωγή	75
4.2 Υλικό και Μέθοδος	76
4.2.1 Ασθενείς	76
4.2.2 Ορισμοί	77
4.2.3 Χορήγηση της θεραπείας	77
4.2.4 Παρακολούθηση και επανέλεγχος	78
4.2.5 Στατιστική ανάλυση	79
4.3 Αποτελέσματα	80
4.3.1 Ανταπόκριση στην θεραπεία	80
4.3.2 Παράγοντες μετάπτωσης του ρυθμού σε κολπική μαρμαρυγή	82
4.3.3 Ανεπιθύμητες ενέργειες	82
4.4 Συζήτηση	83
4.4.1 Αποτελεσματικότητα	84
4.4.2 Ασφάλεια	86

4.4.3 Περιορισμοί της μελέτης	87
4.5 Συμπεράσματα	88
4.6 Παράρτημα κεφαλαίου 4	89
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5. Η ΑΜΙΩΔΑΡΟΝΗ ΣΤΗΝ ΚΟΛΠΙΚΗ ΜΑΡΜΑΡΥΓΗ, ΓΙΑ ΤΟΝ ΕΛΕΓΧΟ ΤΗΣ ΚΑΡΔΙΑΚΗΣ ΣΥΧΝΟΤΗΤΑΣ	92
5.1 Εισαγωγή	92
5.2 Υλικό και Μέθοδος	93
5.2.1 Ασθενείς	93
5.2.2 Χορήγηση της θεραπείας	94
5.2.3 Παρακολούθηση και επανέλεγχος	95
5.2.4 Στατιστική ανάλυση	97
5.3 Αποτελέσματα	98
5.3.1 Έλεγχος της καρδιακής συχνότητας στο 24ωρο	98
5.3.2 Έλεγχος της καρδιακής συχνότητας κατά την ισοτονική άσκηση	99
5.3.3 Έλεγχος της καρδιακής συχνότητας κατά την ισομετρική άσκηση	99
5.3.4 Ανεπιθύμητες ενέργειες	100
5.4 Συζήτηση	100
5.4.1 Έλεγχος της καρδιακής συχνότητας στην προγραμματισμένη άσκηση	102
5.4.2 Έλεγχος της καρδιακής συχνότητας στην καθημερινή δραστηριότητα	102
5.4.3 Σύγκριση με προηγούμενες μελέτες	102
5.4.4 Ασφάλεια	103
5.4.5 Μεθοδολογικά προβλήματα	104
5.5 Συμπεράσματα	104
5.6 Παράρτημα κεφαλαίου 5	105

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	110
ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ	149