

Κολπική Μαρμαρυγή, Φλεγμονή και Στατίνες

ΕΜΜΑΝΟΥΗΛ Σ. ΓΑΝΩΤΑΚΗΣ¹, ΔΗΜΗΤΡΗΣ Π. ΜΙΧΑΗΛΙΔΗΣ², ΠΑΝΟΣ Ε. ΒΑΡΔΑΣ³

Πανεπιστημιακή Παθολογική¹ και Καρδιολογική³ Κλινική, Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Ηρακλείου, ²Department of Clinical Biochemistry (Vascular Disease Prevention Clinics), Royal Free Hospital, Royal Free and University College Medical School, London, UK

Λέξεις ευρετηρίου:
**Κολπική
μαρμαρυγή,
φλεγμονή, στατίνες.**

Διεύθυνση
Επικοινωνίας:
Εμμανουήλ Σ.
Γανωτάκης

Πανεπιστημιακή
Παθολογική Κλινική,
Πανεπιστημιακό
Γενικό Νοσοκομείο
Ηρακλείου, Τ.Θ.
1352 Ηράκλειο 711
10 Κρήτη
e-mail:
ganotak@med.uoc.gr

Η κολπική μαρμαρυγή (ΚΜ) είναι συχνή αρρυθμία ειδικά στους ηλικιωμένους.¹ Υπολογίζεται ότι περίπου 4% των ατόμων ηλικίας μεγαλύτερης των 60 ετών και 9% στις ηλικίες άνω των 80 ετών έχουν ΚΜ. Επιπλέον, αποτελεί σημαντική επιπλοκή καρδιοχειρουργικών επεμβάσεων³ καθώς και μετά από μεταμόσχευση καρδιάς.⁴ Η ΚΜ αυξάνει τον κίνδυνο αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου (ΑΕΕ) κατά 4 - 5 φορές, ενώ ευθύνεται για περίπου 16% όλων των ισχαιμικών ΑΕΕ στους ηλικιωμένους.⁵ Η αρρυθμία αυτή σχετίζεται με αυξημένη θνητότητα.⁶ Ο αριθμός των Αμερικανών με ΚΜ μη βαλβιδικής αιτιολογίας αναμένεται να αυξηθεί αρκετά με αποτέλεσμα τα ΑΕΕ που σχετίζονται με αυτή να αποτελούν σημαντικό κοινωνικό πρόβλημα με ιδιαίτερη προσοχή.⁷

Αποτελέσματα από πρόσφατες μελέτες σε πειραματόζωα⁸ αλλά και κλινικές μελέτες,⁹ βελτίωσαν τις γνώσεις μας στην παθογένεια της ΚΜ. Η παθοφυσιολογία της είναι σύνθετη, αλλά στις περισσότερες περιπτώσεις οφείλεται σε τυχαία πολλαπλή επανείσοδο κυμάτων.¹⁰ Το αυτόνομο νευρικό σύστημα αποτελεί ισχυρό διαμορφωτή έναρξης, διατήρησης, τερματισμού και συχνότητας των κοιλιών στην ΚΜ.¹¹

Η υπέρταση, ο σακχαρώδης διαβήτης, η ηλικία, το ανδρικό φύλο, η παχυσαρκία, το μεταβολικό σύνδρομο και η στεφανιαία νόσος έχουν αναγνωρισθεί σαν προ-

διαθεσικοί παράγοντες μη-βαλβιδικής ΚΜ.¹²⁻¹⁶ Οι παράγοντες αυτοί παράλληλα αποτελούν μείζονες παράγοντες κινδύνου αγγειακής νόσου, γεγονός που δηλώνει ότι η ΚΜ, ιδιαίτερα στους ηλικιωμένους και υπερτασικούς ασθενείς μπορεί να ανήκει στο φάσμα της αθηροσκλήρωσης. Επιπλέον, οξεία ή χρόνια αιμοδυναμικά, μεταβολικά ή φλεγμονώδη ερεθίσματα μπορεί να οδηγήσουν σε δομική αναδιοργάνωση των κόλπων που μπορεί να προάγει την εξέλιξη ή την επιμονή της ΚΜ.¹⁷

Η επίτευξη και η διατήρηση του φλεβοκομβικού ρυθμού αποτελεί ιδανικό θεραπευτικό στόχο στην ΚΜ.¹⁸ Η θεραπεία της βασίζεται στον έλεγχο του ρυθμού για να μειωθούν τα συμπτώματα, στην πρόληψη της καρδιομυοπάθειας συνεπεία της ταχυκαρδίας,²⁰ και στην αντιπηκτική θεραπεία ώστε να μειωθεί ο κίνδυνος θρομβοεμβολής.²¹

Πρόσφατα ευρήματα προτείνουν συσχέτιση μεταξύ της φλεγμονώδους διαδικασίας και της ανάπτυξης ΚΜ. Τα αυξημένα επίπεδα C-αντιδρώσας πρωτεΐνης (CRP) έχουν συσχετιστεί με την παρουσία ή με τον κίνδυνο εμφάνισης ΚΜ.^{17,22} Επίσης η CRP αποτελεί προγνωστικό δείκτη αυξημένου κινδύνου υποτροπής μετά από επιτυχή ηλεκτρική ανάταξη.²³ Επιπροσθέτως η θεραπεία με κορτικοστεροειδή, στατίνες, αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου (α-MEA) και αποκλειστές των υποδοχέων της αγγειοτασίνης (ARB), φαίνεται να μειώνει την υποτρο-

πή της ΚΜ. Μέρος αυτής της αντιαρρυθμικής δράσης των φαρμάκων αυτών μπορεί να οφείλεται στην αντιφλεγμονώδη δράση τους.²⁴ Δεδομένα της Women's Health study συνδέουν την αυξημένη CRP με υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης υπέρτασης, μείζονος παράγοντα κινδύνου ΚΜ.²⁵

Οι στατίνες έχουν αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες και έχει προταθεί ότι είναι χρήσιμες στην καταστολή της φλεγμονής που σχετίζεται με την ΚΜ.¹⁹ Δεν υπάρχουν μεγάλες προοπτικές μελέτες που να εξετάζουν την αποτελεσματικότητά τους στην πρόληψή της με στατίνες, εν τούτοις αναδρομικά δεδομένα από μελέτες σε ανθρώπους αλλά και σε πειραματόζωα προτείνουν πιθανά οφέλη.^{26,27}

Αναδρομική ανάλυση σε ασθενείς που ήταν σε θεραπεία με στατίνες μετά από αορτοστεφανιαία παράκαμψη, έδειξε μείωση κατά 77% ($p = 0,006$) της μετεγχειρητικής αρρυθμίας συμπεριλαμβανομένης και της ΚΜ.²⁸ Σε προοπτική μελέτη, η προεγχειρητική χρήση στατινών συσχετίστηκε με μείωση κατά τρεις φορές του κινδύνου ανάπτυξης ΚΜ σε ασθενείς που υποβάλλοντο σε επεμβάσεις στο θώρακα μη καρδιακές.²⁹ Η προστατευτική αυτή δράση ήταν ανεξάρτητη από τα επίπεδα της CRP.²⁹

Σε μελέτη 449 στεφανιαίων ασθενών (μέσης ηλικίας 68 ετών) που παρακολούθηθηκαν για 5 χρόνια, η θεραπεία με στατίνες, σχετίστηκε με μείωση εμφάνισης ΚΜ κατά 52% ($p = 0,01$).³⁰ Η χρήση των στατινών επίσης σχετίστηκε με σημαντική μείωση ($p = 0,032$) του κινδύνου υποτροπής ΚΜ μετά από επιτυχή καρδιοανάταξη.³¹

Τελευταία ιδιαίτερο ενδιαφέρον έχει προκύψει για το ρόλο του αποκλεισμού του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης (ΣΡΑ) στην αναστροφή της δομικής και ηλεκτρικής αναδιαμόρφωσης του νοσούντος κόλπου.^{32,33} Αναδρομικές μελέτες έδειξαν πρόληψη ανάπτυξης ΚΜ με τη χρήση παραγόντων που παρεμβαίνουν στο ΣΡΑ.^{12,33} Η θεραπεία με αΜΕΑ, ARB, στατίνες, και πιθανόν με ανταγωνιστές υποδοχέων αλδοστερόνης και με αποκλειστές των διαύλων Ca^{++} , μπορεί να έχει προληπτικό ρόλο στην εμφάνιση και υποτροπή ΚΜ.^{33,34} Ο μηχανισμός της προληπτικής αυτής δράσης είναι πιθανόν σύνθετος. Τα φάρμακα αυτά μπορεί να επιτυγχάνουν γενικά αιμοδυναμικές αλλαγές που οδηγούν σε μείωση της ενδοκολπικής πίεσης και του τοιχωματικού stress, ή μειώνουν την κολπική ίνωση, την υπερέκφραση της connexin48 και επιβραδύνουν την αγωγιμότητα.^{32,33} Επιπλέον αρκετές κλινικές μελέτες προτείνουν ότι το ΣΡΑ παίζει πρωταρχικό ρόλο στην παθογένεια της αντίστασης στην ινσουλίνη.³⁵ Έχει προταθεί ότι η αντίσταση στην ιν-

σουλίνη αυξάνει τον κίνδυνο ΚΜ. Έχει συνεπώς ενδιαφέρον ότι η παχυσαρκία (αίτιο αντίστασης στην ινσουλίνη) σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο ΚΜ.³⁶ Τόσο η παχυσαρκία όσο και η αντίσταση στην ινσουλίνη σχετίζονται με δυσλιπιδαιμία.³⁶ Παραμένει να διευκρινιστεί αν η δυσλιπιδαιμία αυτή συμμετέχει στην παθογένεια της ΚΜ σε παχύσαρκους ασθενείς. Κι αυτό είναι ένα σημαντικό ερωτηματικό, αφού η δυσλιπιδαιμία αυτή θα πρέπει να αντιμετωπιστεί θεραπευτικά.³⁶

Συμπερασματικά, ο ρόλος της τροποποίησης της φλεγμονής και δυσλιπιδαιμίας στη θεραπεία της μη βαλβιδικής ΚΜ θα πρέπει να διευκρινιστεί. Εν τω μεταξύ βάσει της μέχρι τώρα γνώσης, σε ασθενείς με ΚΜ θα πρέπει να χορηγούνται στατίνες, ειδικά αφού ένα σημαντικό ποσοστό των ασθενών θα έχει στεφανιαία νόσο ή αθηρωματικές αλλοιώσεις σε άλλες αρτηρίες.

Βιβλιογραφία

1. Ray IB, Heist EK: Treating atrial fibrillation. What is the consensus now? *Postgrad Med* 2005; 118: 47-48, 51-54, 58.
2. Feinberg WM, Blackshear JL, Laupacis A, Kronmal R, Hart RG: Prevalence, age distribution, and gender of patients with atrial fibrillation. Analysis and implications. *Arch Intern Med* 1995; 155: 469-473.
3. American College of Chest Physicians guidelines for prevention and management of postoperative atrial fibrillation after cardiac surgery. www.guideline.gov.
4. Ahmari SA, Bunch TJ, Chandra A, et al: Prevalence, pathophysiology, and clinical significance of post-heart transplant atrial fibrillation and atrial flutter. *J Heart Lung Transplant* 2006; 25: 53-60.
5. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB: Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: The Framingham Study. *Stroke* 1991; 22: 983-988.
6. Benjamin EJ, Levy D, Vaziri SM, et al: Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort: the Framingham Heart Study. *JAMA* 1994; 271: 840-844.
7. Go AS, Fang MC, Singer DE: Antithrombotic therapy for stroke prevention in atrial fibrillation. *Prog Cardiovasc Dis* 2005; 48: 108-124.
8. Nattel S, Shiroshita-Tkeshita A, Brundel BJ, Rivard L: Mechanisms of atrial fibrillation: lessons from animal models. *Prog Cardiovasc Dis* 2005; 48: 9-28.
9. Oral H: Mechanisms of atrial fibrillation: lessons from studies in patients. *Prog Cardiovasc Dis*. 2005; 48: 29-40.
10. Korantzopoulos P, Kolettis T, Siogas K, Goudevenos J: Atrial fibrillation and electrical remodeling: the potential role of inflammation and oxidative stress. *Med Sci Monit* 2003; 9: RA 225-229.
11. Olshansky B: Interrelationships between the autonomic nervous system and atrial fibrillation. *Prog Cardiovasc Dis* 2005; 48: 57-78.
12. Palardy M, Ducharme A: Inhibition of the renin-angiotensin system and atrial fibrillation in heart failure. *Heart Drug* 2005; 5: 214-219.

13. Ostgren CJ, Merlo J, Rastam L, Lindblad U: Atrial fibrillation and its association with type 2 diabetes and hypertension in a Swedish community. *Diabetes Obes Metab* 2004; 6: 367-374.
14. Rienstra M, Van Veldhuisen DJ, Hagens VE, et al: Gender-related differences in rhythm control treatment in persistent atrial fibrillation. Data of the rate control versus electrical cardioversion (RACE) study. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 1298-1306.
15. Zacharias A, Schwann TA, Riordan CJ, Durham SJ, Shah AS, Habib RH: Obesity and risk of new-onset atrial fibrillation after cardiac surgery. *Circulation* 2005; 112: 3247-3255.
16. Nicolaou VN, Papadakis JE, Karatzis EN, Dermizaki SI, Tsakiris AK, Skoufas PD: Impact of the metabolic syndrome on atrial size in patients with new onset atrial fibrillation. *Angiology* 2006; (in press).
17. Aviles RJ, Martin DO, Apperson-Hancan C, et al: Inflammation as a risk factor for atrial fibrillation. *Circulation* 2003; 108: 3006-3010.
18. Nattel S, Khairy P, Roy D, et al: New approaches to atrial fibrillation management: a critical review of a rapidly evolving field. *Drugs* 2002; 62: 2377-2397.
19. Goldstein RN, Stambler BS: New antiarrhythmic drugs for prevention of atrial fibrillation. *Prog Cardiovasc Dis* 2005; 48: 193-208.
20. Rosenfeld LE. Atrial fibrillation: how to approach rate control: *Curr Cardiol Rep* 2005; 7: 391-397.
21. Singer DE, Albers GW, Dalen JE, Go AS, Halperin JL, Manning WJ: Antithrombotic therapy in atrial fibrillation: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004; 126(suppl 3): 429S-456S.
22. Chung MK, Martin DO, Sprecher D, et al: C-reactive protein elevation in patients with arrhythmias: inflammatory mechanisms and persistence of atrial fibrillation. *Circulation* 2001; 104: 2886-2891.
23. Malouf JF, Kanagala R, Al Atawi FO, et al: High sensitivity C-reactive protein; a novel predictor for recurrence of atrial fibrillation after successful cardioversion. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 1284-1287.
24. Engelmann MD, Svendsen JH: Inflammation in the genesis and perpetuation of atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2005; 26: 2083-2092.
25. Sesso HD, Burning JE, Rifai N, Blake GJ, Gaziano JM, Ridker PM: C-reactive protein and the risk of developing hypertension *JAMA* 2003; 290: 2945-2951.
26. Shiroshita-Takeshita A, Scram G, Lavoie J, et al: Effects of simvastatin and antioxidant vitamins on atrial fibrillation promotion by atrial-tachycardia remodeling in dogs. *Circulation* 2004; 110: 2313-2319.
27. Kumagai K, Nakashima H, Saku K: The HMG-CoA reductase inhibitor atorvastatin prevents atrial fibrillation by inhibiting inflammation in canine sterile pericarditis model. *Cardiovasc Res* 2004; 62: 105-111.
28. Dotani MI, Elnicki DM, Jain AC, et al: Effect of preoperative statin therapy and cardiac outcomes after coronary bypass grafting. *Am J Cardiol* 2000; 86: 1128-1130.
29. Amar D, Zhang H, Heerdt PM, Park B, Fleisher M, Thaler HT: Statin use is associated with a reduction in atrial fibrillation after noncardiac thoracic surgery independent of C-reactive protein. *Chest* 2005; 128: 3421-3427.
30. Young-Xu Y, Jabbour S, Goldberg R, et al: Usefulness of statin drugs in protecting against atrial fibrillation in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2003; 92: 1379-1383.
31. Siu CW, Lau CP, Tse HF: Prevention of atrial fibrillation recurrence by statin therapy in patients with lone atrial fibrillation after successful cardioversion. *Am J Cardiol* 2004; 92: 1343-1345.
32. Dilaveris P, Giannopoulos G, Synetos A, Stefanadis C: The role of renin angiotensin system blockade in the treatment of atrial fibrillation. *Curr Drug Targets Cardiovasc Haematol Disord* 2005; 5: 387-403.
33. Bourassa MG: Angiotensin II inhibition and prevention of atrial fibrillation and stroke. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 720-721.
34. Lozano HF, Conde CA, Florin T, Lamas GA: Treatment and prevention of atrial fibrillation with nonantiarrhythmic pharmacologic therapy. *Heart Rhythm* 2005; 2: 1000-1007.
35. Yamagishi S, Takenaka K, Inoue H: Role of insulin-sensitizing property of telmisartan, a commercially available angiotensin II type receptor blocker in preventing the development of atrial fibrillation. *Med Hypotheses* 2006; 66: 118-120.
36. Daskalopoulou SS, Mikhailidis DP, Elisaf M: Prevention and treatment of the metabolic syndrome. *Angiology* 2004; 55: 589-612.
37. Conay DS, Lip GYH: Comparison of outcomes of patients with symptomatic peripheral artery disease with and without atrial fibrillation (the West Birmingham Atrial Fibrillation Project). *Am J Cardiol* 2004; 93: 1422-1425.