

ACTIVE I a upstream terapie

Jindřich Špinar, Růžena Lábrová

Interní kardiologická klinika FN a LF MU, Brno

Fibrilace síní (FS) je nejčastější setrvalou arytmií. Je spojena se zvýšenou morbiditou, mortalitou a se sníženou kvalitou života. Inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu a sartany redukuje morbiditu a mortalitu u pacientů se srdečním selháním, cévním onemocněním a hypertenzí. Renin angiotenzin aldosteronový systém se také podílí na patofyziologii vzniku a také udržení FS a jsou již data, že blokáda tohoto systému se uplatní v prevenci rekurence FS, a tím také sníží následky, které s sebou FS nese. Na vzniku a trvání FS se podílí celá řada rizikových faktorů a nelze vyloučit, že právě RAAS má klíčovou úlohu. Studie ACTIVE I studovala irbesartan proti placebo u pacientů s fibrilací síní. Zařazeno bylo 9016 pacientů s fibrilací síní a s TKs ≥ 110 mm Hg. Irbesartan snížil systolický krevní tlak o 6,84 mm Hg, placebo o 3,93 mm Hg. V primárním cíli – infarkt myokardu, cévní mozková příhoda a vaskulární úmrtí ale nebyl nalezen rozdíl 963 prvních příhod v obou větvích, 1 100 resp 1 122 opakovaných příhody (irbesartan vs placebo $p = 0,846$).

Klíčová slova: fibrilace síní, síňová remodelace, upstream terapie, ACTIVE I, irbesartan.

ACTIVE I and upstream therapy

Atrial fibrillation is the most common sustained arrhythmia. It is associated with increased morbidity and mortality and decreased quality of life. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers reduce morbidity and mortality in patients with heart failure, vascular disease, and hypertension. The renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) is involved in the pathophysiology of atrial fibrillation, and that RAAS blockade improves outcomes in atrial fibrillation merits plausibility. There are now mounting data to suggest that modulation of the renin-angiotensin-aldosterone system might have an important role in the prevention of atrial fibrillation and its consequences. The ACTIVE I study tested irbesartan versus placebo in 9016 patients with atrial fibrillation and BPs ≥ 110 mm Hg. Irbesartan lowered BPs by 6.84 mm Hg, placebo 3.93 mm Hg. Primary endpoint – myocardial infarction, stroke and vascular death were not different 963 first events in both arms, 1 100 resp 1 122 repetitive events (irbesartan vs placebo $p = 0.846$)

Key words: atrial fibrillation, atrial remodelling, upstream therapy, ACTIVE I, irbesartan.

Interv Akut Kardiolog 2009; 8(6): 325–327

Úvod

Fibrilace síní (FS) je nejčastější setrvalou tachyarytmií u člověka (1) a rozhodně nepatří k benigním arytmiím. Její incidence a prevalence stále narůstá. Její prevalence exponenciálně roste s věkem a ve věku nad 70 let může dosáhnout až 10 % (2). Nedávno publikované studie ukázaly trojnásobné zvýšení prevalence FS v posledních třech dekádách po úpravě na věk, pohlaví a přidružená onemocnění. Takže její nárůst nelze vysvětlit pouze stárnutím populace. Tyto údaje ještě mohou být podhodnocené, protože až 70 % paroxysmů FS u jednotlivce mohou být asymptomatické. Předpokládá se, že v následujících padesáti letech se zvýší počet pacientů s FS 2,5–5krát (3, 4, 5), což se stává velkým problémem nejen ve zdravotnictví, ale i v sociální a ekonomické oblasti. U pacientů s FS se nejen snižuje kvalita života, ale je zvýšená morbidita i mortalita. Na dvojnásobné mortalitě u pacientů s FS se podílí převážně trombembolické mozkové příhody a částečně i progresse srdečního selhání. Riziko mozkové příhody je u pacientů s FS 5krát vyšší než u zdravé populace. FS zhoršuje srdeční selhání u pacientů s již přítomným organickým postižením srdce, u pacientů s funkční skupinou NYHA IV je prevalence FS až 50 %. Ale

i sama FS může být příčinou srdečního selhání z důvodu elektrické, strukturální a mechanické remodelace myokardu (6, 7). Úspěšná léčba FS a obnovení sinusového rytmu potom vedou k částečnému zlepšení nebo úplné normalizaci funkce levé komory.

Terapií první volby u pacientů s FS stále zůstává farmakologická léčba. Účinnost antiarytmické léčby je většinou dočasná a nese s sebou řadu nežádoucích účinků, včetně život ohrožující proarytmie (8). Proarytmogenní efekt antiarytmika se pohybuje od 0 do 10 % a zvyšuje se s závažností strukturálního postižení srdce. U nejúčinnějšího antiarytmika amiodaronu se dají předpokládat vedlejší účinky až u 20 % pacientů. Nová antiarytmika se v klinické praxi významně neuplatnila. Slibné se ukazují výsledky klinických studií s dronedaronem. Pokud jsou pacienti významně symptomatictí s paroxysmální či jinou formou FS nebo nelze dosáhnout při perzistentní či permanentní formě FS přiměřenou frekvencí komor, je nutné volit nefarmakologický přístup, radiofrekvenční katetrovou ablací (RFA).

„Upstream“ léčba fibrilace síní

U jedinců, u kterých je velké riziko vzniku FS, by se měla zahájit určitá preventivní strate-

gie, která by měla zabránit především vzniku nové FS, ale také by se měla podílet na větší účinnosti zavedené antiarytmické terapie ke kontrole rytmu.

Tzv. upstream léčba vede k prevenci a také léčbě remodelace síní, která se podílí na vzniku a udržení FS. Stupeň remodelace je také důležitý z hlediska účinnosti léčby FS. Při pokročilejší remodelaci síní je menší pravděpodobnost k obnovení a udržení sinusového rytmu (SR), vznikají častější a delší ataky FS a následně paroxysmální FS přechází v chronické formy. Zabráněním remodelace síní se zvýší pravděpodobnost udržení SR, což také ukazují studie se síňovými defibrilátory, kdy časná léčba atak FS vedla ke snížení četnosti paroxysmů FS. Podle menších studií byly v upstream léčbě podávány statiny, kortikoidy, rybí olej a omega-3 vícenenasycené mastné kyseliny. V jedné studii byly podány statiny vs placebo u pacientů s ICHS, kdy statiny vedly ke statisticky významnému snížení rekurence FS, což bylo zřejmě důsledkem protizánětlivého účinku (9). Ve studii DERNELLISE byly podávány glukokortikoidy u perzistentní FS jako léčba zánětu, kdy po jejich podání ve srovnání s placebem došlo ke snížení CRP i rekurence FS (10). Další autoři podávali pacientům

před a po provedeném aortokoronárním by-passu rybí olej (11). U pacientů, kterým byl podán rybí tuk, došlo k redukci vzniku FS o 54 % ve srovnání s placebem. Pozitivní účinek této neantiarytmické léčby v rekurenci FS je ještě nutné prokázat v klinických studiích s větším souborem pacientů.

V upstream léčbě se nejvíce uplatňuje blokáda renin angiotenzin aldosteronového systému (RAAS), a to především inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (inhibitory ACE) a blokátory receptoru 1 pro angiotenzin II (ARB). U pacientů s kardiovaskulárním onemocněním a zvláště s přítomnou dysfunkcí levé komory se zvyšuje aktivace RAAS, který se podílí na regulaci rovnováhy vodního prostředí, minerálů a dále reguluje cévní odpověď na poškození a zánět. V poslední době je prokázáno v řadě mezinárodních multicentrických studiích, že inhibitory ACE a ARB snižují kardiovaskulární morbiditu, mortalitu a zabraňují vzniku nové FS u pacientů se srdečním selháním, dysfunkcí levé komory a po srdečním infarktu, po mozkové příhodě a s přítomnou arteriální hypertenzí (12). Obě skupiny léků ovlivňují negativní působení angiotenzinu II na buňky.

V populaci je nejčastější rizikový faktor vzniku FS arteriální hypertenze. V klinických studiích, které sledovaly pouze hospitalizované pacienty, byla hlavním etiologickým faktorem vzniku FS ischemická choroba srdeční (ICHS). FS a hypertenze jsou samostatné rizikové faktory vzniku mozkové příhody. Ještě větší riziko je, pokud jsou tyto faktory v kombinaci a riziko se dále zvyšuje v přítomnosti diabetes mellitus a/nebo přítomnosti srdečního selhání (13). Přítomnost hypertenze u FS zvyšuje riziko mozkové příhody dvakrát. Hypertenze může vést k FS přes dilataci levé síně, ischemii a/nebo zvýšený tlak v levé síni, vyplývající ze snížené poddajnosti levé komory, obzvláště pokud je přítomná hypertrofie levé komory na podkladě hypertenze. Hypertenze může vést ke vzniku a progresi aterosklerózy koronárních tepen, jejímž důsledkem je vznik akutního srdečního infarktu s různým stupněm dysfunkce levé komory, který je velmi často provázen vznikem FS (14).

Hypertenze a FS mají mnoho společného v patofyziologických mechanismech jejich vzniku. Hypertenze vede ke snížené poddajnosti a k diastolické dysfunkci levé komory, což dále vede ke zvýšenému napětí síní a následně k jejich dilataci. Zánětlivý proces také hraje důležitou roli v etiologii obou chorob (15). Obě choroby jsou také protrombotickými stavy, které jsou rizikovými faktory vzniku mozkové příhody (16).

Na vzniku a trvání FS se podílí celá řada rizikových faktorů, ale nelze vyloučit, že právě RAAS má klíčovou úlohu. FS se podílí na vzniku dobře rozpoznatelných změn v síni, které jsou známé jako elektrická a strukturální remodelace. Bylo zjištěno, že při elektrické remodelaci se redukuje hustota L-typu kalciového kanálu (I_{CaL}), dochází ke zkrácení síňové refrakterní periody, ke ztrátě rychlosti adaptace a k prodloužení síňové vodivosti (17). Strukturální remodelace je charakterizovaná síňovou dilatací a fibrózou, kdy depozita pojivové tkáně mezi myocyty síní vedou k ohraničeným elektrofyziologickým nehomogenitám, což zpomaluje vedení v síni a dává prostor ke vzniku mateřských reentry okruhů, které se podílejí na vzniku a trvání FS (18). U FS má RAAS vliv jak na elektrickou tak na strukturální remodelaci.

Vzhledem k tomu, že RAAS se významně podílí na vzniku a udržení FS, lze racionálně předpokládat, že blokáda RAAS inhibitory ACE a ARB může být prospěšná při léčbě FS. Nejvíce klinických dat bylo získáno z randomizovaných retrospektivních studií, které prokazují účinek inhibitorů ACE a ARB v prevenci FS. Většina z těchto studií nebyla primárně vytvořena s tímto cílem, a proto dostupná data byla získána z retrospektivní analýzy. Většina těchto studií nebyla placebem kontrolována.

Nedávno byla publikovaná metaanalýza 11 randomizovaných klinických studií s 56 308 pacienty, kde se sledoval účinek blokády RAAS na FS. Čtyři studie byly u pacientů s přítomným srdečním selháním, 3 u hyperteniků, 2 u pacientů po elektrické kardioverzi a 2 u pacientů po prodělaném infarktu myokardu (19). ACE inhibitory a ARB redukovaly celkové relativní riziko vzniku AF o 28 %. Nebyl zjištěn statisticky významný rozdíl v účinku obou skupin, inhibitorů ACE (28 %) a ARB (29 %).

Dvě prospektivní randomizované studie, ale ne placebem kontrolované, prokázaly statisticky významnou redukci rekurence FS u pacientů po elektrické kardioverzi pro dlouhodobě perzistující FS při podávání inhibitoru ACE (enalaprilu) nebo ARB (irbesartanu). Obě studie zdokumentovaly významné snížení rekurence FS, kdy převážně došlo k ovlivnění časných recidiv FS (20). Někteří autoři popisují při blokáde RAAS inhibitory ACE nebo ARB po elektrické kardioverzi až 48 % redukci relativního rizika vzniku FS, ale s širokým intervalem spolehlivosti 21–65 %.

Léčba hypertenze může mít stejné antihipertenzní účinky, ale liší se v efektivitě prevence FS (21). Pacienti s hypertenzí a přítomnou jakoukoliv formou FS by měli mít v medikaci inhibitory

ACE nebo ARB, a to platí i pro hyperteniky, kteří mají vysoké riziko vzniku FS.

V tomto roce byla publikovaná menší studie z pracoviště v Miláně, kde byl sledován efekt podání inhibitorů ACE – ramiprilu oproti placebu v prevenci recidivy u pacientů s lone FS, kde nebyla přítomná hypertenze ani srdeční selhání a poprvé zjištěná FS byla vertována intravenózním podáním propafenonu. Po verzi byli pacienti randomizováni do skupiny s podáváním 5 mg ramiprilu a druhá skupina dostávala placebo. Pacienti byli sledováni 3 roky a každé 3 měsíce absolvovali EKG Holterovo monitorování. V ramiprilové větvi došlo ke statisticky významnému snížení recidiv FS než ve větvi podávání placebo. Závěrem konstatují, že ramipril je účinný v prevenci rekurence lone FS. Ale abychom mohli paušálně všem pacientům s prvním záchytem FS doporučit preventivní podávání inhibitorů ACE či ARB, je potřeba tyto účinky ještě ověřit na větším počtu pacientů (22).

V květnu 2009 byla ukončena klinická studie ACTIVE I – irbesartanová větev (AF Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events). Studie byla prezentována na Evropském kardiologickém kongrese v Barceloně v září 2009 hlavním investigátorem – prof. Yusufem. Studie se aktivně zúčastnila i centra v České republice, kde národním koordinátorem byl as. MUDr. Petr Jáněský, CSc.

ACTIVE I

Program ACTIVE měl dvojí randomizaci. V první části byli nemocní zařazeni buď do ACTIVE W – clopidogrel + ASA versus warfarin (6 507 nemocných) nebo do ACTIVE A – clopidogrel + ASA versus ASA (7 554 nemocných). Pokud nemocní z ACTIVE W i A splnili i kritéria pro další randomizaci, byli zařazeni do části ACTIVE I.

Studie ACTIVE I zahrnuje 9 016 pacientů, kteří byli randomizováni na irbesartan a placebo. Vstupním kritériem byla dokumentovaná fibrilace síní (jakákoliv forma), TKs ≥ 110 mm Hg a některý z dalších rizikových parametrů jako věk ≥ 75 let, hypertenze, anamnéza cévní mozkové příhody, ejekční frakce < 45 % a další.

Na irbesartan bylo randomizováno 4 518 nemocných, průměrného věku 69,5 let, 39,2 % byly ženy a v 66,0 % procentech měli permanentní fibrilaci síní. Na placebo bylo randomizováno 4 498 nemocných, průměrného věku 69,6 let, 39,3 % byly ženy a v 64,4 % měli permanentní formu fibrilace síní. Srdeční selhání mělo 32,3 % v irbesartanové větvi a 31,6 % ve větvi placebové. Krevní tlak byl v obou větvích stejný 138/83 mm Hg resp. 138/82 mm Hg a tepová frekvence 75,3 versus 74,9 tepů za minutu.

Tabulka 1. Primární cíl studie ACTIVE I

Cíl	Irbesartan n (%/rok)	Placebo n (%/rok)	p
Cévní mozková příhoda/infarkt myokardu/vaskulární smrt			
První příhoda	963 (5,4)	963 (5,4)	0,846
Opakovaná příhoda	1 100 (24,3)	1 122 (24,9)	0,579
Cévní mozková příhoda/infarkt myokardu/vaskulární smrt + CHSS hospitalizace			
První příhoda	1 236 (7,3)	1 291 (7,7)	0,122
Opakovaná příhoda	1 791 (39,6)	1 992 (44,3)	0,016
Jednotlivé části primárního cíle			
Cévní mozková příhoda	380 (2,1)	411 (2,3)	0,213
Infarkt myokardu	143 (0,8)	135 (0,7)	0,675
Vaskulární úmrtí	666 (3,6)	646 (3,5)	0,674
CHSS hospitalizace	482 (2,7)	551 (3,2)	0,018
CHSS = chronické srdeční selhání			

Tabulka 2. Sekundární cíle studie ACTIVE I

Cíl	Irbesartan n (%/rok)	Placebo n (%/rok)	p
Cévní příhody			
Cévní mozková příhoda	380 (2,1)	411 (2,3)	0,213
TIA	130 (0,7)	150 (0,8)	0,208
Non CNS embolizace	49 (0,3)	65 (0,4)	0,114
CMP/TIA/embolizace	518 (2,9)	585 (3,4)	0,024
Počet hospitalizací (dny)	3 817 (dny)	4 059 (dny)	0,003 (dny)
Délka hospitalizace (dny)	9,55 (dny)	9,85 (dny)	0,253 (dny)
Počet dní v nemocnici	36 440 (dny)	39 971 (dny)	< 0,001 (dny)
TIA = tranzitorní ischemická příhoda, CNS = centrální nervová soustava			

V obou větvích nemocní dostávali téměř ve 2/3 ACE inhibitory (60,2 % vs. 60,6 %) a v nadpoloviční většině beta blokátory (54,4 % vs. 54,6 %). Nelišila se léčba Caa blokátory, alfa blokátory, antiarytmiky a digoxinem.

Krevní tlak poklesl v irbesartanové větvi o 6,84/4,51 mm Hg na placebo o 3,93/2,63 mm Hg, rozdíl v poklesu tedy činil 2,91/1,88 mm Hg ve prospěch irbesartanu.

Primární cíl studie ukazuje tabulka 1. Sekundární cíle ukazuje tabulka 2.

Výsledky studie ACTIVE shrnul profesor Yusuf následovně:

- U normotenzní populace s fibrilací síní snižuje irbesartan krevní tlak o 3/2 mm Hg, což vede k:
 - žádnému snížení cévních mozkových příhod, infarktů myokardu a vaskulární smrti,
 - signifikantnímu snížení srdečního selhání o 14 %,
 - signifikantnímu snížení cévních mozkových příhod, tranzitorních atak a embolizací o 13 %.
- Významné snížení opakovaných příhod vedlo k statisticky významnému snížení počtů hospitalizačních dní.

- Irbesartan byl dobře tolerován.
- Analýza podskupin ukázala, že větší prospěch měli nemocní, kteří neužívali beta blokátor.

K závěrům profesora Yusufa ještě dodáváme:

- UPSTREAM terapie All antagonisty má pravděpodobně velký význam v prevenci vzniku fibrilace síní např. u hypertoniků či po infarktu myokardu. U permanentní fibrilace síní je již tento význam pochybný.
- Přehlédnout nelze ani statisticky nevýznamně vyšší počet infarktů myokardu u nemocných léčených irbesartanem

Práce byla podpořena výzkumným záměrem VVZ MŠMT 0021622402 a grantem IGA MZ 1A 8606–5.

Literatura

1. Lévy S, Breithardt G, Campbell RWF, et al. Atrial fibrillation: Current knowledge and recommendations for management. Working Group on Arrhythmias of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 1998; 19: 1294–1320.

2. Go AS, Hylek EM, Phillips KA, et al. 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.

3. Lábrová R. Epidemiologie fibrilace síní. Kardiofórum 2007; 5(1): 6–10.

4. Tsang TS, Petty GW, Barnes ME, et al. The prevalence of atrial fibrillation in incident stroke cases and matched population controls in Rochester, Minnesota: changes over three decades. J Am Coll Cardiol 2003; 42: 93–100.

5. Wolf PA, Benjamin EJ, Belanger AJ, et al. Secular trends in the prevalence of atrial fibrillation: the Framingham Study. Am Heart J 1996; 131: 790–795.

6. Ehrlich JR, Nattel S, Hohnloser SH. Atrial fibrillation and congestive heart failure: specific considerations at the intersection of two common and important cardiac disease sets. J Cardiovascular Electrophysiol 2002; 13: 339–405.

7. Lábrová R, Špinar J. Srdeční selhání a fibrilace síní. Cor Vasa 2008; 50(10): 385–392.

8. Roy D, Talajic M, Dorian P, et al. Amiodarone to prevent recurrence of atrial fibrillation. Canadian Trial of Atrial Fibrillation Investigators. N Engl J Med 2000; 342: 913–920.

9. 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.

10. Dornellis J, Panaretou M. Relationship between C-reactive protein concentrations during glucocorticoid therapy and recurrent atrial fibrillation. Eur heart J 2004; 25(13): 1100–1107.

11. Calo L, Bianconi L, Colivicchi F, et al. N-3 fatty acids for the prevention of atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery. J Am Coll Cardiol 2005; 45: 1723–1728.

12. Freestone B, Beevers DG, Lip GY. The renin-angiotensin-aldosterone system in atrial fibrillation: a new therapeutic target? J Hum Hypertens 2004; 18: 461–465.

13. Gage BF, et al. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. JAMA 2001; 285: 2864–2870.

14. Bautista LE. Inflammation, endothelial dysfunction, and the risk of high blood pressure: epidemiologic and biological evidence. J Hum Hypertens 2003; 17: 223–230.

15. Bautista LE, Vera LM, Arenas IA, et al. Independent association between inflammatory markers (C-reactive protein, interleukin-6, and TNF-alpha) and essential hypertension. J Hum Hypertens 2005; 19: 149–154.

16. Lip GYH. Hypertension and the prothrombotic state. J Hum Hypertens 2000; 14: 687–690.

17. Hertervig EJ, et al. Evidence for electrical remodeling of the atrial myocardium in patients with atrial fibrillation. A study using the monophasic action potential recording technique. Clin Physiol Funct Imaging 2002; 22: 8–12.

18. Schotten U, et al. Cellular mechanisms of depressed atrial contractility in patients with chronic atrial fibrillation. Circulation 2001; 103: 691–698.

19. Healey JS, et al. Prevention of atrial fibrillation with angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers: a meta-analysis. J Am Coll Cardiol 2005; 45: 1832–1839.

20. Ueng KC, et al. Use of enalapril to facilitate sinus rhythm maintenance after external cardioversion of long-standing persistent atrial fibrillation. Results of prospective and controlled study. Eur Heart J 2003; 24: 2090–2098.

21. Špinar J, Vitovec J. Losartan – víc než pokles krevního tlaku. Kardiolog Rev 2006; 8: 115–120.

22. Belluzzi F, Sernesi L, Preti P, et al. Prevention of recurrent lone atrial fibrillation by the angiotensin-II converting enzyme inhibitor ramipril in normotensive patients. J Am Coll Cardiol 2009; 53: 24–29.

Článek přijat redakcí: 25. 10. 2009
Článek přijat k publikaci: 4. 11. 2009

prof. MUDr. Jindřich Špinar, CSc., FESC
Interní kardiologická klinika, FN a LF MU Brno-Bohunice
Jihlavská 20, 625 00, Brno
jspinar@fnbrno.cz