

Porównanie efektywności klinicznej leków antyarytmicznych i ablacji prądem o wysokiej częstotliwości w leczeniu pacjentów z napadowym migotaniem przedsionków — randomizowane badanie kliniczne

Commentary to the article:

Wilber DJ, Pappone C, Neuzil P et al. Comparison of antiarrhythmic drug therapy and radiofrequency catheter ablation in patients with paroxysmal atrial fibrillation: a randomized controlled trial. *JAMA*, 2010; 303: 333–340

Michał M. Farkowski

II Klinika Choroby Wieńcowej, Instytut Kardiologii, Warszawa

Kardiol Pol 2010; 68, 5: 609–611

Migotanie przedsionków (AF, *atrial fibrillation*) jest problemem społecznym. Pacjenci z AF charakteryzują się zwiększonym ryzykiem zgonu, udaru oraz rozwoju niewydolności serca. Ponadto AF istotnie obniża jakość życia chorych.

Podstawowym sposobem leczenia AF pozostaje farmakoterapia z wykorzystaniem leków antyarytmicznych — postępowanie o ograniczonej skuteczności (ok. 50% nawrotów AF w ciągu 6–12 miesięcy), obarczone licznymi działaniami niepożądanymi. Alternatywnym postępowaniem jest zabieg ablacji prądem o wysokiej częstotliwości (RFA, *radiofrequency ablation*).

Wilber i wsp. przygotowali prospektywne, wieloośrodkowe, randomizowane badanie kliniczne porównujące efektywność kliniczną RFA do farmakoterapii lekami antyarytmicznymi (ADT, *antiarrhythmic drug therapy*) u pacjentów z napadowym, objawowym AF, którzy w przeszłości nie reagowali pozytywnie na co najmniej 1 lek antyarytmiczny.

Badanie przeprowadzono w 19 ośrodkach obu Ameryk i Europy. Aktywnie poszukiwano pacjentów, przeglądając dokumentację medyczną oraz poprzez ogłoszenia skierowane do pacjentów partycypujących ośrodków. Do badania włączano osoby z ≥ 3 objawowymi epizodami AF w ciągu ostatnich 6 miesięcy (przynajmniej 1 epizod udokumentowany w EKG), którzy nie reagowali na przynajmniej 1 lek antyarytmiczny (I i III grupa oraz blokery łącza przedsionkowo-

-komorowego). Kryteria wyłączenia obejmowały: wiek poniżej 18 lat, epizod AF trwający dłużej niż 30 dni, przebyty zabieg ablacji AF, zaawansowaną niewydolność serca (klasa III i IV wg NYHA lub EF < 40%), stosowanie amiodaronu w ciągu ostatnich 6 miesięcy, obecność skrzepliny w lewym przedsionku, okres do 2 miesięcy od zawału serca i do 6 miesięcy od zabiegu pomostowania aortalno-wieńcowego (CABG, *coronary artery bypass grafting*), stan po implantacji kardiovertera-defibrylatora (ICD, *implantable cardioverter-defibrillator*), stan po epizodzie zakrzepowo-zatorowym w ciągu ostatnich 12 miesięcy, poważną chorobę płuc, stan po zabiegach kardiochirurgicznych na zastawkach, oczekiwaną długość życia poniżej 12 miesięcy, wymiar lewego przedsionka wynoszący co najmniej 50 mm w projekcji przymostkowej długiej oraz przeciwwskazania do stosowania leków antyarytmicznych lub doustnych antykoagulantów.

Zastosowano randomizację blokową w stosunku 2:1 RFA do ADT, stratyfikowaną ze względu na ośrodek. Badanie obejmowało 9-miesięczny okres oceny efektywności klinicznej, w czasie którego 2-krotnie wykonywano badanie EKG metodą Holtera (na początku i na końcu badania), przeprowadzano badanie EKG w czasie każdej wizyty kontrolnej oraz telemetrycznie zbierano dane na temat arytmii za pomocą systemu MicroER; LifeWatch Inc — w czasie każdego objawowego napadu arytmii oraz w zaplanowanych odstępach czasu.

Adres do korespondencji:

lek. Michał M. Farkowski, II Klinika Choroby Wieńcowej, Instytut Kardiologii, ul. Spartańska 1, 02–637 Warszawa, e-mail: m.farkowski@aotm.gov.pl

W grupie RFA wizyty kontrolne wyznaczono w 1., 3., 6., 9. i 12. miesiącu od zakończenia 3-miesięcznego okresu zdrowienia. Ponadto w grupie RFA przeprowadzono badania MRI lub CT do 30 dni przed zabiegiem oraz w 3 i 12 miesięcy po zabiegu pod kątem zwężenia żył płucnych (definiowanego jako ≥ 70 -procentowe zwężenie światła w porównaniu z badaniem wyjściowym). Zabieg RFA przeprowadzono cewnikiem NaviStar ThermoCool Irrigated Tip Catheter za pomocą systemu Carto Navigation System (oba produkty firmy Biosense Webster, sponsora badania). Protokół badania wymagał przeprowadzenia izolacji elektrycznej żył płucnych za pomocą okrężnych aplikacji z potwierdzeniem bloku wejścia. Rekomendowano stosowanie izoproterenolu w celu potwierdzenia skuteczności ablacji. Do decyzji badacza pozostawiono możliwość wykonania dodatkowych aplikacji liniowych w lewym przedsionku, ablacji w miejscach rozszczepionych potencjałów i ablacji cieśni prawego przedsionka. Protokół przewidywał również możliwość do 2 dodatkowych zabiegów RFA, przeprowadzonych w 80 dni od pierwotnej ablacji. Badacz decydował również o utrzymaniu nieskutecznego leku antyarytmicznego. Po zabiegu wszyscy pacjenci stosowali doustny antykoagulant przez 3 miesiące w sposób typowy.

W grupie ADT pacjenci byli badani w dniach 5.–10. i 11.–21., a następnie w 3., 6. i 9. miesiącu. Po randomizacji nastąpił 14-dniowy okres ustalania dawki leku z grupy: dofetilid, flekainid, propafenon, sotalol lub chinidyna. Stosowanie amiodaronu nie było dozwolone. Wybór leku i dawkowanie zależały od badacza, zgodnie z wytycznymi ACC/AHA/ESC z 2001 roku dotyczącymi postępowania w AF. Lek i dawka ustalone w trakcie okresu ustalania dawki miały być utrzymane przez resztę badania. W przypadku nieskuteczności ADT po 90 dniach terapii pacjenci mogli być poddani RFA.

Wyniki wszystkich badań (w tym obrazowych) były analizowane przez niezależne laboratoria. Ponadto wszystkie dane dotyczące bezpieczeństwa oceniało niezależne kolegium.

Jako pierwszorzędowy punkt końcowy przyjęto brak zdefiniowanej przez protokół nieskuteczności leczenia, które obejmowało w obu grupach wystąpienie udokumentowanego epizodu AF. Ponadto w grupie RFA za nieskuteczność terapii uznawano również: dodatkowe zabiegi RFA poza 80-dniowym okresem od pierwszej RFA, brak bloku wejścia dla wszystkich żył płucnych, zmiany farmakoterapii (w zakresie leków antyarytmicznych z grup I i III, blokerów łącza przedsionkowo-komorowego, inhibitorów enzymu konwertującego i antagonistów receptorów angiotensyny II) w okresie obserwacyjnym.

W grupie ADT również działania niepożądane prowadzące do odstawienia leku uznawano za nieskuteczność terapii.

Analiza bezpieczeństwa obejmowała poważne działania niepożądane, które wystąpiły w ciągu 30 dni od RFA lub rozpoczęcia ADT; należały do nich typowe powikłania AF, zabiegu RFA i działania niepożądane leków antyarytmicznych.

Poza wymienionymi punktami końcowymi dodatkowo oceniano brak objawowych arytmii przedsionkowych (AF, trzepotanie przedsionków, częstoskurcz przedsionkowy), brak jakichkolwiek arytmii przedsionkowych (objawowych i bezobjawowych), a także badano jakość życia pacjentów, posługując się kwestionariuszami SF-36 i *AF Symptom Frequency and Severity Checklist*.

Kalkulację liczebności próby na podstawie hipotezy przewagi (*superiority*) RFA nad ADT przeprowadzono z zastosowaniem metod bayesowskich. Zmienne o charakterze ilościowym przedstawiono jako średnie z 95-procentowymi przedziałami ufności. W analizie porównawczej posłużono się testami t lub testem Wilcozona. Zmienne nominalne porównywano za pomocą dokładnego testu Fishera. Dodatkowe analizy uwzględniały krzywe Kaplana-Meiera dla czasu do wystąpienia zdarzenia. Jedno- i wieloczynnikowe analizy regresji Coxa przeprowadzono w celu identyfikacji czynników predykcyjnych dla skrócenia czasu do niepowodzenia terapii. Wszystkie zastosowane testy miały charakter 2-stronny. Za istotne statystycznie uznano wartości $p < 0,05$. Proces obróbki statystycznej danych został skontrolowany i zatwierdzony przez *Food and Drug Administration*.

Z 5545 pacjentów wstępnie ocenianych pod kątem włączenia do badania 4761 nie spełniało warunków kwalifikacji, a 617 odmówiło wzięcia udziału w badaniu. Randomizacji poddano 167 osób, 106 należało do grupy RFA i 61 — do grupy ADT, z których u 8 ostatecznie nie zastosowano żadnej interwencji. Charakterystyka obu grup była porównywalna: średnia wieku 55,7 roku, AF trwające średnio 5,7 roku i stosowanie średnio 1,3 leku antyarytmicznego przed włączeniem do badania. Mediana czasu obserwacji wyniosła w grupie RFA 12,5 miesiąca, a w grupie ADT — 14,3 miesiąca.

W grupie ADT pacjenci stosowali głównie flekainid ($n = 20$, 36%) i propafenon ($n = 23$, 41%), rzadziej sotalol i dofetilid (odpowiednio: $n = 11$ i $n = 2$). W grupie RFA u wszystkich pacjentów poddanych ablacji potwierdzono blok wejścia. Zabieg trwał średnio 208 minut, ze średnim czasem fluoroskopii 48,6 minut. U 37 (35,9%) pacjentów dodatkowo wykonano ablację cieśni prawego przedsionka, u 23 (22,3%) osób przeprowadzono co najmniej 1 dodatkową liniową ablację lewego przedsionka, u 17 (16,5%) ablowano żyłę główną górną, u 17 (16,5%) chorych dokonano dodatkowych ablacji ognisk arytmii w obu przedsionkach. W ciągu dozwolonych protokołem 80 dni ponowny zabieg RFA przeprowadzono u 13 (12,6%) pacjentów.

Pierwszorzędowy punkt końcowy — brak zdefiniowanej przez protokół nieskuteczności leczenia w ciągu 9-miesięcznej obserwacji osiągnięto u 66% pacjentów w grupie RFA i 16% w grupie ADT (HR 0,30; 95% CI: 0,19–0,47). Ponadto 70% v. 16% pacjentów, odpowiednio w grupach RFA i ADT, pozostawało wolnych od objawowych arytmii przedsionkowych (HR 0,24; 95% CI: 0,15–0,39), a 63% v. 17% chorych pozostawało wolnych od jakichkolwiek (objawowych i bez-

objawowych) arytmii przedsionkowych (HR 0,29; 95% CI: 0,18–0,45). Pod koniec badania w grupie skutecznej RFA tylko 5 pacjentów przyjmowało nadal lek antyarytmiczny, natomiast w grupie ADT 36 osób po stwierdzeniu nieskuteczności farmakoterapii poddano RFA.

U 5 pacjentów leczonych RFA obserwowano poważne działania niepożądane: płyn w osierdziu, obrzęk płuc, niewydolność serca, zapalenie płuc i powikłania w miejscu wkłuc naczyń. Podobnie poważne działania niepożądane stwierdzono u 5 chorych z grupy ADT: u 2 osób wystąpiły zagrażające życiu zaburzenia rytmu serca, u 3 odstawiono lek ze względu na nasilenie działań niepożądanych.

Wyniki badań nad jakością życia oceniano tylko w ciągu pierwszych 3 miesięcy, gdyż większość pacjentów z grupy ADT po stwierdzeniu nieskuteczności terapii poddano RFA. Jednak już w ciągu 3 miesięcy stwierdzono istotną statystycznie i klinicznie poprawę jakości życia oraz zmniejszenie się intensywności i częstotliwości napadów AF.

Badanie wykazało istotną przewagę RFA nad ADT w leczeniu napadowego objawowego AF u pacjentów, którzy stosowali poprzednio bezskutecznie co najmniej 1 lek antyarytmiczny. Wyniki badania są zbieżne z wcześniej opublikowa-

nymi pracami, w których raportowano efektywność RFA na poziomie 56–89%, a efektywność leków z I grupy i sotalolu na poziomie 20–40%. Ponadto wykazano klinicznie istotny wpływ RFA na jakość życia pacjentów z napadowym AF, co wprost wynika z szybkiego i trwałego efektu leczniczego zabiegu. Równocześnie zademonstrowano zadowalający poziom bezpieczeństwa leczenia zabiegowego, unikając wielu wcześniej opisywanych powikłań RFA.

Do podstawowych ograniczeń badania należało włączenie doświadczonych ośrodków, co mogło zawyżyć efektywność kliniczną RFA w porównaniu z ośrodkami dysponującymi mniejszym doświadczeniem, relatywnie krótki okres obserwacji, liberalne zasady przeprowadzania dodatkowych aplikacji poza żyłami płucnymi, nie analizowano również twardych punktów końcowych. Ponadto należy zaznaczyć, że całkowicie wykluczono z badania populację z zaawansowaną niewydolnością serca.

Badanie było zaprojektowane w porozumieniu z *Food and Drug Administration* i sponsorowane przez firmę Biosense Webster jako podstawa do rejestracji nowego produktu — cewnika ablacyjnego NaviStar ThermoCool Irrigated Tip Catheter.