

Komentarz redakcyjny

Mariusz Pytkowski

II Klinika Choroby Wieńcowej, Instytut Kardiologii, Warszawa



Migotanie przedsionków (AF, *atrial fibrillation*) jest istotnym problem zdrowotnym i społecznym ze względu na zwiększone ryzyko zgonu, udaru oraz rozwoju niewydolności serca. Z powodu bardzo znacznej liczby chorych farmakoterapia pozostanie podstawowym sposobem leczenia AF. Obecnie jed-

nak farmakoterapia AF wiąże się z wieloma niedogodnościami dla chorych. Jej skuteczność jest bardzo ograniczona, a objawy niepożądane leczenia dość częste. Alternatywnym postępowaniem u części chorych z AF jest zabieg ablacji prądem o wysokiej częstotliwości (RFA, *radiofrequency ablation*).

Wilber i wsp. wykonali w 19 ośrodkach Europy i obu Ameryk prospektywne, randomizowane badanie kliniczne porównujące efektywność kliniczną RFA i terapię lekami antyarytmicznymi (ADT, *antiarrhythmic drug therapy*) u pacjentów z napadowym migotaniem przedsionków. Do badania włączano chorych z licznymi objawowymi epizodami AF, którzy nie reagowali na przynajmniej 1 lek antyarytmiczny. Najważniejsze kryteria wyłączenia obejmowały: wymiar lewego przedsionka co najmniej 50 mm, przetrwałe AF, zaawansowaną niewydolność serca (klasa III i IV wg NYHA lub EF < 40%), leczenie amiodaronem, obecność skrzepliny w lewym przedsionku, stan po implantacji kardiowertera-defibrylatora (ICD, *implantable cardioverter-defibrillator*), stan po epizodzie zakrzepowo-zatorowym w ciągu ostatnich 12 miesięcy, poważną chorobę płuc, stan po zabiegach kardiologicznych na zastawkach. Do kontroli skuteczności leczenia stosowano: badanie EKG metodą Holtera (na początku i na końcu badania), 12-odprowadzeniowe spoczynkowe EKG w czasie każdej wizyty kontrolnej, telemetryczne zapisy EKG w czasie każdego objawowego napadu arytmii i w zaplanowanych odstępach czasu. Częste wizyty kontrolne zapewniały odpowiedni nadzór nad stanem klinicznym chorych. Weryfikacja powikłań, szczególnie zwężeń żył płucnych, była bardzo skrupulatna. Przeprowadzono badania MRI lub CT przed zabiegiem oraz 3 i 12 miesięcy po ablacji. 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 elektrycz-

nej żył płucnych za pomocą okrężnych aplikacji z potwierdzeniem bloku wejścia. Protokół przewidywał możliwość wykonania dodatkowych aplikacji liniowych w przedsionkach, ablacji w miejscach rozszczepionych potencjałów, 2 dodatkowych zabiegów RFA w okresie do 80 dni od pierwotnej ablacji i stosowanie nieskutecznego przed ablacją leku antyarytmicznego. 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 oceniano 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 jako 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, blokerów łącza przedsionkowo-komorowego, inhibitorów enzymu konwertującego i antagonistów receptorów angiotensyny II). W grupie ADT 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, a należały do nich typowe powikłania AF, zabiegi RFA i działania niepożądane stosowanych leków antyarytmicznych. Poza wymienionymi punktami końcowymi dodatkowo oceniano również 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*.

Z 5545 pacjentów wstępnie ocenianych pod kątem włączenia do badania randomizacji poddano 167 osób, 106 przydzielono do grupy RFA, 61 zaś do grupy ADT. Pacjenci w obu grupach nie różnili się pod względem wieku, czasu trwania napadów AF i liczby stosowanych leków antyarytmicznych 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 propafenon ($n = 23$, 41%) i flekainid ($n = 20$, 36%), 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 minuty. U 37 pacjentów (35,9%) wykonano dodatkowo ablację cieśni prawego przedsionka, u 23 (22,3%) przeprowadzono co najmniej 1 dodatkową liniową ablację lewego przedsionka, u 17 (16,5%) ablowano żyłę główną górną, a u 17 (16,5%) chorych dokonano dodatkowych ablacji ognisk arytmii w obu przedsionkach. W ciągu dozwolonych protokołem 80 dni ponowną RFA przeprowadzono u 13 (12,6%) osób.

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 bezobjawowych) 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 zostało poddanych RFA.

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

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

Wyniki badania wykazały istotną przewagę RFA nad ADT w leczeniu napadowego AF u pacjentów, którzy poprzednio bezskutecznie stosowali co najmniej 1 lek antyarytmiczny. Rezultaty badania są zbieżne z poprzednio publikowanymi pracami, w których wykazywano 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 wynika z szybkiego i trwałego efektu lecz-

niczego zabiegu. Równocześnie zademonstrowano zadowalający poziom bezpieczeństwa leczenia zabiegowego, unikając wielu wcześniej opisywanych powikłań RFA. Uwzględniając wnioski z tego badania, trzeba pamiętać, że badanie dotyczyło bardzo wyselekcjonowanej grupy chorych z napadową formą AF, z prawidłowym lub nieznacznie powiększonym lewym przedsionkiem, bez istotnej niewydolności serca oraz ciężkich patologii płucnych. Pacjenci stanowili zatem grupę osób z przewagą ogniskowego AF, bez nasilonego remodelingu lewego przedsionka, która najłatwiej poddaje się leczeniu zabiegowemu. Dlatego też, biorąc pod uwagę łatwe do przewidzenia wyniki farmakoterapii, badanie od początku „było skazane na sukces”.

Ponadto do badania nie włączano chorych leczonych amiodaronem, co jest zrozumiałe ze względu na jego toksyczność podczas długotrwałego stosowania. Jednak podczas porównywalnego okresu obserwacji chorych z przetrwałym migotaniem przedsionków Singh i wsp. [1] wykazali, że amiodaron u 27% chorych powodował konwersję przetrwałego AF do rytmu zatokowego, który był utrzymywany w rocznej obserwacji u 52% osób. Wyższy odsetek skuteczności amiodaronu u chorych z AF z niewielką liczbą powikłań wykazali Ahmed i wsp. [2]. Przytaczając wyniki leczenia amiodaronem, myślę także o jego analogu — dronedaronie, który jest prawdopodobnie pozbawiony wielu działań niepożądanych amiodaronu. Interesujące byłoby porównanie ablacji i leczenia dronedaronem chorych z napadami AF, uwzględniając ustalone ostatnio wskazania do terapii dronedaronem pacjentów z AF bez niewydolności serca, czyli bardzo podobnej grupy jak w omawianym badaniu [3]. Rozważając korzyści płynące z farmakoterapii i ablacji, trzeba pamiętać o ograniczonej skuteczności farmakoterapii i licznych działaniach niepożądanych leków antyarytmicznych. Nie można też zapominać, że podczas ablacji w bardzo doświadczonych centrach leczenia AF średni czas skopii rentgenowskiej wyniósł prawie 50 minut, średni czas trwania procedury blisko 3,5 godziny, a poza izolacją żył płucnych u wielu chorych przeprowadzono dodatkowe linie aplikacyjne w lewym i prawym przedsionku oraz ablacje ognisk arytmii przedsionkowych oraz stref nieprawidłowych elektrogramów przedsionkowych.

Piśmiennictwo

1. Singh BN, Singh SN, Reda DJ et al. Amiodarone versus sotalol for atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 2005; 352: 1861–1872.
2. Ahmed S, Rienstra M, Crijns HJ et al. Continuous vs episodic prophylactic treatment with amiodarone for the prevention of atrial fibrillation. *JAMA*, 2008; 300: 1784–1792.
3. Singh BN, Connolly SJ, Crijns HJ et al. Dronedaron for maintenance of sinus rhythm in atrial fibrillation and flutter. *N Engl J Med*, 2007; 357: 987–999.