

Badanie APAF

Commentary to the article:

Pappone C, Augello G, Sala S, et al. A randomized trial of circumferential pulmonary vein ablation versus antiarrhythmic drug therapy in paroxysmal atrial fibrillation: the APAF Study. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 2340-7.

Radostaw Lenarczyk

I Katedra i Oddział Kliniczny Kardiologii, ŚIAM, Śląskie Centrum Chorób Serca, Zabrze

Kardiol Pol 2007; 65: 608-609

W grudniowym numerze *Journal of American College of Cardiology* ukazały się wyniki badania APAF autorstwa Pappone'a i wsp. Publikacja jest próbą odpowiedzi na pytanie o wartość ablacji prądem o częstotliwości radiowej (RFCA) w leczeniu chorych z migotaniem przedsionków (AF). Autorzy w badaniu z randomizacją z grupą kontrolną porównali skuteczność leczenia pacjentów z napadowym AF za pomocą dwóch metod: anatomicznej izolacji żył płucnych (CPVA) i farmakoterapii lekami antyarytmicznymi. Do każdej z grup włączono po 99 chorych w wieku 18–70 lat, z napadowym AF rozpoznawanym od co najmniej 6 mies. i co najmniej 2 epizodami arytmii na miesiąc w ciągu ostatnich 6 mies. Co ważne, do badania zostali zakwalifikowani wyłącznie pacjenci bez istotnego uszkodzenia serca i bez cech jego niewydolności – średnica lewego przedsionka (LA) >65 mm, frakcja wyrzutowa lewej komory <35% i klasa czynnościowa NYHA >II były kryteriami wyłączenia z badania.

Grupę zrandomizowaną do ablacji poddano izolacji anatomicznej żył płucnych, cieśni lewoprzedionkowej i cieśni pomiędzy ujściem żyły głównej dolnej a pierścieniem trójdzielnym z użyciem systemu CARTO lub NavX, by po okresie 6-tygodniowej terapii lekami antyarytmicznymi rozpocząć 12-miesięczny okres obserwacji bez farmakoterapii. Przy nawrocie arytmii, poza okresem 6 tygodni po zabiegu, chorzy mogli być poddani kolejnej ablacji.

W grupie zakwalifikowanej do farmakoterapii stosowano leczenie antyarytmiczne amiodaronem, fleka-

inidem lub sotalolem, zwiększając w razie nieskuteczności dawkę leku do maksymalnej tolerowanej. Jeśli lek był nieskuteczny, włączano kolejny lek spośród trzech uwzględnionych w badaniu lub stosowano terapię dwoma lekami równocześnie. Dozwolone było również kontynuowanie u chorego dotychczasowego leczenia nawet w razie nawrotu arytmii, jeżeli wg badaczy odpowiedź na terapię była zadowalająca. Po dwóch nieskutecznych cyklach farmakoterapii pacjent mógł być poddany ablacji żył płucnych.

Okres obserwacji obydwu grup trwał 12 mies., z wizytami ambulatoryjnymi w 3., 6. i 12. mies. Co ważne, monitorowanie rytmu w okresie obserwacji przeprowadzono w bardzo staranny sposób: wszystkich chorych wyposażono w rejestratory zdarzeń i poinstruowano, aby rejestrowali i przesyłali do ośrodka badawczego EKG 1–3 razy dziennie lub zawsze po wystąpieniu objawów sugerujących arytmie. Punktem końcowym badania był brak udokumentowanej tachyarytmii (AF lub częstoskurczu przedsionkowego) w ciągu całego okresu obserwacji. Jako nawrót kwalifikowano zarejestrowaną tachyarytmie trwającą co najmniej 30 s.

W czasie 12 mies. obserwacji 86% chorych z grupy poddanej ablacji i 22% leczonych farmakologicznie nie miało jakiegokolwiek istotnego nawrotu arytmii ($p < 0,001$). Biorąc pod uwagę skuteczność powtórnych zabiegów RFCA w grupie poddawanej CPVA i wprowadzenia kolejnego leku w grupie farmakoterapii, 93% chorych w grupie wykonanej ablacji i 35% w grupie terapii lekami pozostawało wolnych od arytmii

Adres do korespondencji:

dr n. med. Radostaw Lenarczyk, I Katedra i Oddział Kliniczny Kardiologii, ŚIAM, Śląskie Centrum Chorób Serca, ul. Szpitalna 2, 41-800 Zabrze, tel.: +48 32 373 36 82, e-mail: radle@poczta.onet.pl

mii. W grupie CPVA spośród 14 chorych, u których wystąpił nawrót, u 11 miał on charakter objawowy, z czego u 5 arytmia mogła być kontrolowana lekami, a u 6 wykonano ponowną ablację (u 5 skuteczną). U 1 chorego wystąpił epizod przejściowego niedokrwienia mózgu po RFCA, u kolejnego stwierdzono niewielką ilość płynu w jamie osierdziowej. U 3 chorych z grupy CPVA po zabiegu wystąpił częstoskurcz przedsionkowy, pacjenci ci byli skutecznie leczeni ablacją. W grupie kwalifikowanej do zabiegu ablacji, 12 mies. po zabiegu obserwowano istotne zmniejszenie się wymiarów LA. W grupie zrandomizowanej do farmakoterapii jedynie u 24 chorych uzyskano stabilny rytm zatokowy przy użyciu jednego leku (najczęściej amiodaronu), u kolejnych 11 po zastosowaniu dwóch leków. Czterdziestu dwóch pacjentów z tej grupy poddano ablacji

żył płucnych, która spowodowała brak nawrotu arytmii u 36. Warto podkreślić, iż aż u 23 chorych z grupy zakwalifikowanej do farmakoterapii spowodowała ona wystąpienie poważnych działań niepożądanych, wymagających odstawienia leków. W tej grupie, w odróżnieniu do pacjentów leczonych ablacją, nie zaobserwowano zmniejszenia wymiarów LA w obserwacji odległej. Chorzy ci byli też istotnie częściej hospitalizowani niż pacjenci poddani CPVA w okresie 12-miesięcznej obserwacji ($p < 0,001$). Wieloczynnikowa analiza regresji Coksa wykazała, iż zabieg anatomicznej izolacji żył płucnych był w badanej próbie niezależnym czynnikiem rokowniczym braku nawrotu AF ($p < 0,001$). Autorzy pracy konkludują, iż CPVA jest skuteczniejszą i bezpieczniejszą od farmakoterapii metodą leczenia chorych z napadowym AF.

Czy nadeszła już era inwazyjnego leczenia migotania przedsionków?

dr hab. n. med. Zbigniew Kalarus

I Katedra i Oddział Kliniczny Kardiologii ŚIAM, Śląskie Centrum Chorób Serca, Zabrze



Migotanie przedsionków (AF) jest najczęstszą arytmia. Ocenia się, że występuje u 0,4–1,0% populacji [1]. Ze względu na nie do końca poznane, prawdopodobnie zróżnicowane patomechanizmy, wzrastającą zachorowalność i chorobowość oraz istotne następstwa kliniczne, stanowi ono prawdziwe wyzwanie dla medycyny przelotu XX i XXI wieku. Co więcej, w związku ze starzeniem się populacji oraz, paradoksalnie, z ciągłą poprawą standardów medycznych, należy spodziewać się wzrostu liczby pacjentów z AF oraz narastania problemu właściwej opieki nad nimi. Ten trend można zaobserwować już w chwili obecnej – w ostatnich 20 latach liczba hospitalizacji z powodu AF wzrosła w Europie i Stanach Zjednoczonych o 2/3 [2, 3]. Ponadto, nie umniejszając wagi konsekwencji klinicznych tej tachyarytmii (zapoczątkowanie lub nasilenie niewydolności serca, 2–7-krotne zwiększenie ryzyka udaru mózgu, 2-krotny wzrost ryzyka śmierci), należy wspomnieć o ważnych aspektach ekonomicznych leczenia tej grupy chorych [4–7]. Roczny koszt związany z hospitalizacjami, lekami, konsultacjami, badaniami, niezdolnością do pracy i procedurami paramedycznymi

w tej grupie pacjentów ocenia się w Unii Europejskiej na 13,5 miliarda euro [7].

Pomimo ciągłych wysiłków podejmowanych w tym kierunku, nie powstała do chwili obecnej jedna skuteczna metoda leczenia AF, a postępowanie w tej jednostce chorobowej jest wyjątkowo zróżnicowane i zależne od wielu czynników, w tym objawów klinicznych, wieku pacjenta, czasu trwania arytmii oraz chorób współistniejących. Obecnie, obok właściwie prowadzonej antykoagulacji, w leczeniu pacjentów z AF stosowane są dwie różne strategie postępowania: kontrola częstotliwości rytmu komór przy zaakceptowaniu arytmii lub dążenie do przywrócenia i utrzymania rytmu zatokowego. Obydwie strategie można realizować za pomocą farmakoterapii lub metodami niefarmakologicznymi. W wypadku próby utrzymania rytmu zatokowego metodą niefarmakologiczną jest izolacja żył płucnych przy użyciu RFCA. Do niedawna wyniki leczenia przy zastosowaniu tych dwóch algorytmów były nieznane, toteż w zaleceniach towarzystw kardiologicznych z 2001 r. dotyczących AF rola utrzymania rytmu fizjologicznego została zmarginalizowana, nie znalazło się w nich również miejsce dla RFCA jako metody leczenia tej arytmii [8]. Hipotezę o równoważności kontroli rytmu i kontroli częstotliwości wydawały się potwierdzać później

sze publikacje wyników badań AFFIRM i RACE [9, 10]. Jednak wobec faktów, iż powyższe badania dotyczyły ściśle wyselekcjonowanych grup chorych (przede wszystkim starszych, skąpoobjawowych, ze strukturalną chorobą serca), porównywały dwie strategie leczenia prowadzone przy użyciu farmakoterapii lub kardiowersji i farmakoterapii (a więc korzyści z powrotu rytmu zatokowego mogły być zniwelowane przez działania uboczne leków antyarytmicznych), a także biorąc pod uwagę publikacje wyników nowych badań, wskazujących na wysoką skuteczność RFCA w leczeniu AF, stało się jasne, iż metody nefarmakologiczne prowadzące do utrzymania rytmu zatokowego mogą być wartościowymi opcjami leczniczymi u wybranych chorych [11, 12]. Znalazło to wyraz w kolejnych zaleceniach dotyczących postępowania u chorych z AF wydanych przez towarzystwa kardiologiczne ACC/AHA/ESC w 2006 r., w których RFCA w leczeniu pacjentów z objawowym AF i niepowiększonym lewym przedsionkiem może być alternatywą przewlekłej farmakoterapii i jako taka używała klasę zaleceń IIa [13].

Komentowana praca, przedstawiając kolejny dowód na skuteczność RFCA w leczeniu wyselekcjonowanej grupy chorych, stanowi niewątpliwie krok w umacnianiu roli RFCA jako skutecznej i bezpiecznej metody leczenia pacjentów z AF. Prowokuje ponadto pytanie: czy posiadamy już wystarczające przesłanki, aby izolację żył płucnych zacząć rozważać jako leczenie pierwszego wyboru u chorych z napadową formą tej arytmii? Wydaje się, że w chwili obecnej jeszcze nie, co najmniej z trzech powodów.

Po pierwsze, praca Pappone'a i wsp. jest badaniem jednoośrodkowym, więc nie ma pewności, iż doskonałe rezultaty ablacji uzyskiwane w ośrodku w Mediolanie będą powtarzalne w innych warunkach. Co ciekawe, bardzo wymagający, ale i dokładny system kontroli rytmu chorych w trakcie obserwacji zastosowany w pracy Pappone'a i wsp., poprzez ujawnienie bezobjawowych epizodów AF, powinien spowodować obniżenie (ale i zbliżenie do rzeczywistości) skuteczności zabiegów ablacji. Tymczasem większość autorów badań na dużych grupach chorych uzyskiwało znacznie gorsze wyniki ablacji niż prezentowane w komentowanej pracy. Cheema i wsp., analizując wyniki izolacji żył płucnych u chorych z napadową formą arytmii, otrzymali 69% skuteczność w średnio 26-miesięcznym okresie obserwacji [14]. Stabile i wsp. w wieloośrodkowym badaniu z randomizacją stwierdzili brak arytmii u 56% chorych w rok po CPVA [12]. Nilsson i wsp. w badaniu z randomizacją porównującym elektrofizjologiczną i anatomiczną izolację żył płucnych, uzyskali brak objawowej arytmii u 65% chorych z napadową formą arytmii po 12 mies. od zabiegu [15]. Wnuk-Wojnar i wsp. stwierdzili w obserwacji rocznej nieobecność arytmii

u 40% chorych leczonych CPVA z powodu napadowego AF, jednak po wyłączeniu grupy pobierającej leki antyarytmiczne, wolne od arytmii pozostawało niecałe 20% chorych [16]. Najbliższy rzeczywistości obraz dają chyba wyniki rejestru światowego, który zgromadził dane o ablacjach AF wykonane u 8745 chorych w 90 ośrodkach na całym świecie. Z danych tych wynika, że po zabiegu ablacji 52% chorych pozostało asymptomatycznymi bez stosowania leków antyarytmicznych i że skuteczność w różnych ośrodkach wynosiła od 14 do 76% [17].

Po drugie, w komentowanej pracy ocena skuteczności obu form leczenia opiera się na 12-miesięcznej obserwacji, co może być okresem zbyt krótkim dla pełnej analizy, zwłaszcza w odniesieniu do CPVA. Mainigi i wsp. udokumentowali, iż w terminie tak odległym jak rok, po skutecznej izolacji żył płucnych, nawrót arytmii może wystąpić u znacznego, sięgającego 8% odsetka chorych [18].

Po trzecie, w badaniu Pappone'a i wsp. poddano analizie wyniki leczenia bardzo wyselekcjonowanej grupy chorych z napadowym AF – wykluczono pacjentów starszych, z uszkodzonym sercem. Wydaje się, że analizowana próba może nie być reprezentatywna dla całej populacji pacjentów z napadowym AF.

Należy wspomnieć jeszcze o implikacjach, jakie niosą wyniki tej pracy (i innych publikacji analizujących wartość RFCA w leczeniu chorych z AF) w polskich warunkach. Biorąc pod uwagę stosunek potencjalnych (a nie do końca jeszcze zdefiniowanych) korzyści z RFCA odniesionych przez pacjentów z AF do ryzyka zabiegu i poniesionych nakładów oraz pamiętając o wciąż jeszcze bardzo ograniczonej dostępności do tej metody leczenia w naszym kraju, wydaje się, iż ablacja powinna być jednak nadal metodą leczenia zarezerwowaną dla ściśle określonej grupy chorych z tą arytmia.

Podsumowując, należy stwierdzić, iż wyniki badania APAF stanowią mocny argument świadczący o bezpieczeństwie i skuteczności RFCA w leczeniu podgrupy chorych z długotrwałym wywiadem napadowego AF, w której zawiodły leki antyarytmiczne. Potwierdza to właściwy kierunek dotychczasowej polityki dużych towarzystw kardiologicznych, które zalecają ten typ terapii raczej jako leczenie drugiego rzutu, po nieskuteczności farmakoterapii. Wydaje się także, iż potrzebne są kolejne badania, aby w pełni określić rolę ablacji w leczeniu AF.

Piśmiennictwo

1. Feinberg WM, Blackshear JL, Laupacis A, et al. Prevalence, age distribution, and gender of patients with atrial fibrillation. Analysis and implications. *Arch Intern Med* 1995; 155: 469-73.
2. Friberg J, Buch P, Scharling H, et al. Rising rates of hospital admissions for atrial fibrillation. *Epidemiology* 2003; 14: 666-72.

3. Wattigney WA, Mensah GA, Croft JB. Increasing trends in hospitalization for atrial fibrillation in the United States, 1985 through 1999: implications for primary prevention. *Circulation* 2003; 108: 711-6.
4. Flegel KM, Shipley MJ, Rose G. Risk of stroke in non-rheumatic atrial fibrillation. *Lancet* 1987; 1: 526-9.
5. Wolf PA, Dawber TR, Thomas HE Jr, et al. Epidemiologic assessment of chronic atrial fibrillation and risk of stroke: the Framingham study. *Neurology* 1978; 28: 973-7.
6. Krahn AD, Manfreda J, Tate RB, et al. The natural history of atrial fibrillation: incidence, risk factors, and prognosis in the Manitoba Follow-Up Study. *Am J Med* 1995; 98: 476-84.
7. Le Heuzey JY, Paziud O, Piot O, et al. Cost of care distribution in atrial fibrillation patients: the COCAF study. *Am Heart J* 2004; 147: 121-6.
8. Fuster V, Ryden LE, Asinger RW, et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation. 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. *Eur Heart J* 2001; 22: 1852-923.
9. Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP, et al. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002; 347: 1825-33.
10. Van Gelder IC, Hagens VE, Bosker HA, et al. A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002; 347: 1834-40.
11. Oral H, Pappone C, Chugh A, et al. Circumferential pulmonary-vein ablation for chronic atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2006; 354: 934-41.
12. Stabile G, Bertaglia E, Senatore G, et al. Catheter ablation treatment in patients with drug-refractory atrial fibrillation: a prospective, multi-centre, randomized, controlled study (Catheter Ablation For The Cure Of Atrial Fibrillation Study). *Eur Heart J* 2006; 27: 216-21.
13. Fuster V, Ryden LE, Cannom DS, et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: full text: 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 (Writing Committee to Revise the 2001 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation) developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Europace* 2006; 8: 651-745.
14. Cheema A, Vasamreddy CR, Dalal D, et al. Long-term single procedure efficacy of catheter ablation of atrial fibrillation. *J Interv Card Electrophysiol* 2006; 15: 145-55.
15. Nilsson B, Chen X, Pehrson S, et al. Recurrence of pulmonary vein conduction and atrial fibrillation after pulmonary vein isolation for atrial fibrillation: a randomized trial of the ostial versus the extraostial ablation strategy. *Am Heart J* 2006; 152: 537. e1-8.
16. Wnuk-Wojnar AM, Trusz-Gluza M, Czerwiński C, et al. Circumferential pulmonary vein RF ablation in the treatment of atrial fibrillation: 3-year experience of one centre. *Kardiol Pol* 2005; 63: 362-70.
17. Cappato R, Calkins H, Chen S, et al. Worldwide survey on the methods, efficacy, and safety of catheter ablation for human atrial fibrillation. *Circulation* 2005; 111: 1100-5.
18. Mainigi SK, Sauer WH, Cooper JM, et al. Incidence and predictors of very late recurrence of atrial fibrillation after ablation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2007; 18: 69-74.