

## **Antazolina w krótkotrwałym napadzie migotania przedsionków – badanie randomizowane AnPAF i kliniczno-kontrolne AntaED**

Na podstawie: Aleksander Maciąg i wsp. *Efficacy and safety of antazoline in the rapid cardioversion of paroxysmal atrial fibrillation (the AnPAF Study)*. *Europace*. 2016; 0, 1–6. doi:10.1093/europace/euw384

Michał M. Farkowski i wsp. *Comparative effectiveness and safety of antazoline-based and propafenone-based strategies for pharmacological cardioversion of short-duration atrial fibrillation in the emergency department*. *Pol Arch Med Wewn*. 2016 Jun 24;126(6):381-7.

Dr n. med. Michał M. Farkowski  
Instytut Kardiologii w Warszawie

Antazolina jest lekiem antyhistaminowym I generacji zarejestrowanym w Polsce w formie dożyłnej do przerywania arytmii przedsionkowych, głównie migotania przedsionków. Stosuje się ją w farmakologicznej kardiowersji krótkotrwałego migotania przedsionków (AF) zarówno w warunkach sali intensywnego nadzoru kardiologicznego, jak i w izbie przyjęć lub pracowni elektrofizjologicznej, w sytuacjach wymagających szybkiej (liczonej w minutach) konwersji AF do rytmu zatokowego. W opisanych poniżej badaniach stosowano antazolinę w postaci bolusów 50-100 mg, podawanych co kilka minut, do czasu uzyskania powrotu rytmu zatokowego lub osiągnięcia skumulowanej dawki 250 mg (350 mg w badaniu AntaED).

AnPAF Study było jednośrodkowym, randomizowanym badaniem klinicznym z podwójnym zaślepieniem, do którego kwalifikowano dorosłych pacjentów z napadem AF trwającym <43h, z typowymi wskazaniami do kardiowersji farmakologicznej AF. Z badania wyłączono m.in. pacjentów niestabilnych hemodynamicznie, z klinicznie istotną strukturalną chorobą serca oraz chorych, którzy przyjęli badany lek w ciągu ostatnich 30 dni. Włączeni do badania pacjenci byli następnie losowo przydzielani do grupy badanej (antazolina) lub kontrolnej (0.9% NaCl). Punktem końcowym badania była obecność rytmu zatokowego potwierdzona w EKG na koniec obserwacji trwającej 1,5h od ostatniego bolusa. Dawkowanie antazoliny było bardziej konserwatywne niż stosowane w praktyce klinicznej (patrz badanie AntaED): bolusy 50 mg podawano co 5 minut, kontrolując ciśnienie tętnicze i stan ogólny pacjenta przed kolejnym podaniem. Do badania włączono 74 pacjentów: 36 do grupy badanej i 38 do kontrolnej. Średnia wieku pacjentów w badaniu wyniosła  $68 \pm 12$  lat (zakres 31-90 lat), 53.3% mężczyzn, średni czas trwania napadu AF wyniósł  $11.2h \pm 10.0$  i  $8.8h \pm 8.2$  odpowiednio w grupie antazoliny i kontrolnej ( $p=ns$ ).

Pierwszorzędowy punkt końcowy osiągnęło 26 (72.2%) pacjentów z grupy badanej i czterech (10.5%) z grupy kontrolnej, RR 6.86 (95% CI: 2.66–17.72;  $P < 0.0001$ ). Średni czas do konwersji w grupie antazoliny wyniósł 16 min (zakres 9–35 min), średnia dawka antazoliny 190 mg (zakres 50-250 mg, mediana 200 mg). Wystąpił jeden przypadek zaostrzenia niewydolności serca wymagający hospitalizacji i dożylnego diuretyku. Ponadto, w grupie badanej zanotowano liczne, łagodne działania niepożądane, m.in. uderzenia gorąca, zawroty głowy, łagodne tachy- i bradyarytmie; nie zanotowano patologicznego wydłużenia QTc ani epizodów utrwalonego trzepotania/częstoskurczu przedsionkowego. Podstawowymi ograniczeniami badania był jego jednośrodkowy charakter oraz relatywnie mała grupa badana.

AntaED było retrospektywnym badaniem kliniczno-kontrolnym, obejmującym pacjentów poddawanych farmakologicznej kardiowersji krótkotrwałego AF w izbie przyjęć (IP). Przeanalizowano archiwalną dokumentację medyczną ekstrahując dane nt. charakterystyki podstawowej pacjentów, leków stosowanych podczas kardiowersji, efektywności terapii oraz jej bezpieczeństwa. Porównano antazolinę z propafenonem, innym lekiem



antyarytmicznym stosowanym do szybkiego przerwania krótkotrwałego AF. Przeanalizowano 432 kardiowersje: antazolinę podawano 334 razy, a propafenon 98 razy. Średnia wieku pacjentów w badaniu wyniosła  $68.9 \pm 9.8$  lat, 65% mężczyzn, 38% miało wywiad choroby wieńcowej, 18.5% przeszło zawał serca. Średnia zastosowana dawka antazoliny wyniosła  $172 \pm 65$  mg (zakres 50-350 mg), podczas gdy propafenon stosowano w dawce 70 mg (1 ampułka). Ponadto, metoprolol stosowano dożylnie w dawce 2.5-5 mg u 73.9% pacjentów w grupie badanej i 27.5% w grupie kontrolnej ( $P < 0.0001$ ).

Antazolina okazała się skuteczniejsza od propafenonu: 71.6% vs 55.1% (RR, 1.3; 95% CI, 1.07–1.57;  $P = 0.002$ ). Oba leki okazały się podobnie bezpieczne, a hospitalizacje z powodu działań niepożądanych terapii były rzadkie: 2 (4.9%) vs 2 (3.7%) (RR, 1.32; 95% CI, 0.19–8.96;  $P=1.000$ ). W przeciwieństwie do badania randomizowanego, w analizie retrospektywnej działania niepożądane leczenia notowano jedynie w przypadku poważnych, wymagających hospitalizacji sytuacji. Podstawowymi ograniczeniami badania był, charakterystyczne dla wszystkich badań retrospektywnych, błąd systematyczny selekcji oraz brak wielu interesujących danych klinicznych, a także niska dawka propafenonu, prawdopodobnie suboptymalna dla dużej grupy analizowanych pacjentów.

Podsumowując, badanie AnPAF wskazuje na wysoką efektywność antazoliny w przerywaniu krótkotrwałego napadu migotania przedsionków, mierzoną w warunkach randomizowanego badania klinicznego. Badanie AntaED natomiast wnosi nowe dane na temat bezpieczeństwa stosowania tego leku w praktyce klinicznej oraz potwierdza opisywaną wcześniej efektywność praktyczną terapii.

Finansowanie: Instytut Kardiologii w Warszawie.

#### **KOMENTARZ: Maria Trusz-Gluza**

Dziwne są losy antazoliny. W 60. latach ub wieku, kiedy była stosowana jako lek antyalergiczny, opublikowano pojedyncze prace poświęcone jej działaniu antyarytmicznemu. Potem było długie milczenie. Od 1990 roku zaczęły pojawiać się publikacje z polskich ośrodków (głównie warszawskich), potwierdzające skuteczność antyarytmiczną antazoliny. W ostatnich latach przeprowadzono badania, których wyniki są akceptowane w czasopismach o znaczącej sile oddziaływania. W badaniu ELEPHANT II oceniano wpływ podania antazoliny dożylnie na parametry hemodynamiczne i elektrokardiograficzne u zdrowych ochotników. Lek powodował istotnie statystycznie, lecz umiarkowane wydłużenie czasu trwania załamka P, QRS i odstępu QT, a także spadek objętości wyrzutowej serca ocenianej pomiarem impedancji. Badanie AnPAF to z kolei pierwsze badanie prospektywne, z randomizacją, podwójnie zaślepione, w którym porównywano skuteczność kardiowersji farmakologicznej z zastosowaniem dożylnie antazoliny u chorych z napadowym AF. Powrót rytmu zatokowego uzyskano aż u 72,2% leczonych antazoliną i tylko u 10,5% chorych otrzymujących placebo. Co szczególnie ważne, to krótki czas do konwersji rytmu wśród leczonych antazoliną (średnio 16 min) i dobra tolerancja leki. W tym samym ośrodku przeprowadzono retrospektywną analizę porównawczą skuteczności oraz bezpieczeństwa antazoliny i propafenonu stosowanych u chorych z napadowym AF w celu przywrócenia rytmu zatokowego. Antazolina miała podobną (a nawet trochę lepszą) skuteczność w porównaniu z propafenonem. W trakcie konferencji Europace-Cardiostim 2017 Farkowski i wsp. przedstawili wyniki badania nad skutecznością i bezpieczeństwem antazoliny u chorych z napadowym AF i chorobą niedokrwinną serca. Wyniki są również korzystne.

Lek jest obecnie szeroko stosowany w wielu polskich ośrodkach w codziennej praktyce dla przeprowadzenia kardiowersji farmakologicznej u chorych z napadowym AF, w Izbie Przyjęć/SOR lub w pracowni elektrofizjologicznej. Warto, aby antazolina przekroczyła w końcu granice naszego kraju. Nie ma jej w wytycznych ESC, także tych z 2016 roku poświęconych AF. Aktualnie eksperci EHRA przygotowują dokument dotyczący leków antyarytmicznych. Prof. A. Lubiński, jako recenzent tego dokumentu, zaproponował rozszerzenie arsenału leków o antazolinę, przedstawiając autorom m. in. wyniki omówionych prac. Czy doczekamy się międzynarodowego awansu antazoliny?

