

Leczenie doustnymi antykoagulantami u pacjentów z implantowalnymi urządzeniami kardiologicznymi i zdetekowanymi przez te urządzenia arytmiami przedsionkowymi

Na podstawie: Martin DT, Bersohn MM, Waldo AL, Wathen MS, Choucair WK, Lip GY, Ip J, Holcomb R, Akar JG, Halperin JL; IMPACT Investigators. Randomized trial of atrial arrhythmia monitoring to guide anticoagulation in patients with implanted defibrillator and cardiac resynchronization devices. *Eur Heart J.* 2015; 36: 1660-1668.

Dr n. med. Ewa Jędrzejczyk-Patej

Katedra Kardiologii, Wrodzonych Wad Serca i Elektroterapii, Oddział Kliniczny Kardiologii, Śląskie Centrum Chorób Serca w Zabrzu

Kardiologiczne urządzenia wszczepialne dzięki ciągłemu monitorowaniu rytmu serca umożliwiają wykrycie nie tylko arytmii komorowych, lecz również przedsionkowych (ang. *atrial tachyarrhythmias* – AT), takich jak migotanie czy trzepotanie przedsionków (ang. *atrial fibrillation/atrial flutter* – AF/AFL). Z kolei dzięki rozwojowi teletransmisji danych, informacje zebrane przez wszczone urządzenia mogą być niemal natychmiast dostępne dla lekarzy prowadzących pacjenta. Zatem z jednej strony możliwe jest wykrycie nawet bardzo krótkich, bardzo często bezobjawowych epizodów AF, a z drugiej strony lekarz jest w krótkim czasie od epizodu informowany o napadzie arytmii, dzięki temu u pacjenta z dotychczas nie rozpoznaną arytmia, taką jak AF czy AFL, możliwe jest wczesne włączenie leków przeciwkrzepliwych. Jednakże nie zbadano dotychczas, czy terapia doustnymi antykoagulantami, ordynowana w oparciu o uzyskane telemetrycznie dane z wszczepionych urządzeń kardiologicznych, zmniejsza częstość występowania powikłań, takich jak udary mózgu, zatory obwodowe, czy też duże krwawienia w porównaniu z postępowaniem konwencjonalnym.

Celem opublikowanego na łamach *Eur Heart J* badania IMPACT (*Combined Use of BIOTRONIK Home Monitoring and Predefined Anticoagulation to Reduce Stroke Risk*) było porównanie skuteczności leczenia przeciwkrzepliwego włączanego i zakańczanego w oparciu o dane uzyskane za pomocą telemonitoringu z wszczepionych urządzeń kardiologicznych w porównaniu z postępowaniem tradycyjnym. W tym randomizowanym, zaślepionym, wieloośrodkowym badaniu klinicznym uczestniczyły 104 ośrodki w Europie, Ameryce Północnej i Australii. Do badania włączano chorych z wszczepionymi kardiowerterami-defibrylatorami (ang. *implantable cardioverter-*



defibrillator – ICD) lub stymulatorami resynchronizującymi z funkcją kardiowertera-defibrylatora (ang. *cardiac resynchronization therapy* – CRT-D) i co najmniej 1 czynnikiem ryzyka wg skali CHADS₂, którzy nie mieli przeciwwskazań do ewentualnego leczenia doustnymi antykoagulantami. Z badania wyłączone pacjenty z utrwalonym AF, a także z przeciwwskazaniami do leczenia przeciwkrzepliwego. Pierwszorzędnym punktem końcowym badania był udar mózgu, zator obwodowy lub poważne krwawienie. Chorych randomizowano w stosunku 1:1 do grupy badanej (interwencyjnej) lub kontrolnej. Wszyscy chorzy byli poddani telemetrycznej kontroli wszczepionego urządzenia (Home Monitoring, Biotronik, Lake Oswego, OR, USA), przy czym z tych teletransmisji w grupie kontrolnej dla lekarzy prowadzących nie były dostępne informacje dotyczące AT. W grupie kontrolnej terapię przeciwkrzepliwą włączano w oparciu o dane uzyskane podczas wizyt kontrolnych uwzględniając informacje uzyskane z wszczepionego urządzenia oraz z wywiadu i badania. W grupie badanej, w przypadku wykrycia dzięki teletransmisji arytmii przedsionkowej po stratyfikacji ryzyka i uwzględnieniu danych dotyczących długości epizodu włączano bądź nie leczenie przeciwkrzepliwie. I tak leczenie przeciwkrzepliwie (najczęściej antagonistów witaminy K) w tej grupie włączano:

- u chorych z punktacją w skali CHADS₂ równą 5-6 w przypadku AT o jakimkolwiek czasie trwania,
- u pacjentów z 1 lub 2 punktami wg CHADS₂, jeśli AT w ciągu dwóch kolejnych dni trwało \geq 48 h
- u badanych z 3 lub 4 punktami wg CHADS₂, jeśli AT w ciągu dwóch kolejnych dni trwało \geq 24 h.

W przypadku powrotu rytmu zatokowego w grupie badanej przerywano leczenie przeciwkrzepliwie:

- u chorych z 1 lub 2 punktami wg CHADS₂ po > 30 dniach bez epizodu AT
- u chorych z 3 lub 4 punktami wg CHADS₂ po 90 dniach bez epizodu AT.

U badanych z 5-6 punktami w skali CHADS₂ nie przerywano terapii przeciwkrzepliwiej pomimo powrotu rytmu zatokowego. W przypadku ponownego epizodu AT leczenie przeciwkrzepliwie włączano ponownie niezależnie od czasu trwania napadu i punktacji wg skali CHADS₂ (1-4), a przerywano zgodnie z wymienionymi wyżej warunkami.

Pomiędzy lutym 2008 r. a majem 2013 r. zrandomizowano 2718 chorych i po wystąpieniu 75% zakładanych punktów końcowych badanie przerwano przedwcześnie nie stwierdzając przewagi włączania antykoagulantów w grupie badanej wg założonego protokołu w porównaniu z grupą kontrolną. Średni czas od implantacji urządzenia do włączenia chorego do badania wynosił 121 dni (mediana 4 miesiące, zakres 1 dzień – 64 miesiące) i był on porównywalny w obu grupach. Przed wystąpieniem punktu końcowego bądź przed zakończeniem badania wycofało się z niego 10.2% chorych z grupy kontrolnej i 11.2% pacjentów z grupy badanej. Średni wiek badanej populacji wynosił 64.4 lat, 26.3% stanowiły kobiety, 64% pacjentów miało ICD, a 34% chorych miało CRT-D. Większość



badanych miała 1 lub 2 punkty w skali CHADS₂ (53.3%), a 5 lub 6 punktów w tej skali miało 4.8% badanych. Kwas acetylosalicylowy stosowało łącznie u 76% badanej populacji, a odsetek ten nie różnił się pomiędzy badanymi grupami, natomiast w grupie interwencyjnej więcej chorych stosowało inne leki przeciwplatekcyjne (34.5 vs 30.7%, P=0.037). Średnia frakcja wyrzutowa lewej komory wynosiła 30%, mediana punktacji w skali CHADS₂ wśród chorych z ICD wynosiła 2, a w grupie pacjentów z CRT-D była równa 3.

Pierwszorzędowy punkt końcowy wystąpił z porównywalną częstością w grupie badanej w porównaniu z grupą kontrolną (2.4 vs 2.3/100 pacjentolat, HR 1.06; 95% CI 0.75-1.51, P=0.732). W całej populacji stwierdzono 124 zdarzenia, w tym w grupie interwencyjnej wystąpiły 22 udary mózgu i 41 poważnych krwawień, a w grupie kontrolnej 30 udarów mózgu, 29 poważnych krwawień i 2 zatory obwodowe. Częstość występowania powikłań zakrzepowych u chorych z epizodami AT wynosiła 1.0./100 pacjentolat w grupie badanej i 1.6/100 pacjentolat w grupie kontrolnej (RRR – 35.3%; 95% CI – 70.8-35.3%, P=0.251). Udar niedokrwienny mózgu stwierdzono u 0.7/100 pacjentolat z grupy interwencyjnej i epizodami AT oraz u 1.3/100 pacjentolat w grupie kontrolnej (HR 0.55; 95% CI 0.23-1.34; P=0.188). Poważne krwawienia wystąpiły z podobną częstością w obu grupach i wynosiły odpowiednio u 1.6 i 1.2/100 pacjentolat (HR 1.39; 95% CI 0.89-2.17; P=0.145) w grupie interwencyjnej i kontrolnej. Śmiertelność całkowita w pierwszej grupie wynosiła 10.8%, a w drugiej 10.3% (5.4 vs 5.1/100 pacjentolat, P=0.662).

Częstość występowania powikłań zakrzepowo-zatorowych wśród chorych z grupy kontrolnej z epizodami AT ≥ 6 min wynosiła 4.3% (1.8/100 pacjentolat), a u badanych z epizodami AT ≥ 5.5 h była równa 7.7% (3.1/100 pacjentolat; P-trend=0.173). W grupie interwencyjnej natomiast powikłania te występowały z częstością 2.8% wśród badanych z epizodami AT ≥ 6 min i 2.5% u chorych z napadami AT ≥ 5.5 h (P-trend=1.0). Częstość występowania powikłań zakrzepowo-zatorowych wynosiła 3.1% u badanych z epizodami AT i u 2.3% u pacjentów bez epizodów AT (P=0.202). Istotny jest natomiast fakt, iż ryzyko tych powikłań wzrastało znamienne wśród chorych z epizodami AT trwającymi > 5.5 h w porównaniu z badanymi bez epizodów AT (4.9% vs 2.2%, P=0.010). Ryzyko to było głównie związane ze znacznie wyższą częstością powikłań zakrzepowo-zatorowych wśród chorych z grupy kontrolnej z epizodami AT trwającymi > 5.5 h (7.7%) w porównaniu z grupą badaną, w której ryzyko to wynosiło 2.5%.

W czasie średnio 2-letniego okresu obserwacji epizody AT wystąpiły łącznie u 34.8% (n=945) chorych. W grupie interwencyjnej 25.6% epizodów AT spełniało kryteria do włączenia leczenia przeciwkrzepliwego, które ostatecznie włączono u 72.2% tych chorych (n=138). Mediana czas od epizodu AT do włączenia leczenia wynosiła w grupie badanej 3 dni, a w grupie kontrolnej była



znacznie dłuższa i wynosiła 54 dni ($P < 0.001$). Leczenie przeciwkrzepliwe włączono w sumie u 138 chorych z grupy interwencyjnej i u 126 badanych z grupy kontrolnej.

Nie stwierdzono zależności czasowej pomiędzy epizodami arytmii przedsionkowych a zdarzeniami klinicznymi. Spośród 69 powikłań zatorowo-zakrzepowych stwierdzonych w obu grupach jedynie 29% ($n=20$) było poprzedzonych epizodami AT, które wystąpiły 1 dzień do 489 dni przed zdarzeniem. U 13% ($n=9$) chorych epizody arytmii przedsionkowych stwierdzono jedynie po powikłaniu zakrzepowo-zatorowym. Żadnych arytmii przedsionkowych zarówno przed jak i po powikłaniu zakrzepowo-zatorowym nie wykazano aż w 58% ($n=40$) przypadków tych powikłań.

Podsumowując, w badaniu nie wykazano przewagi strategii wczesnego włączenia leczenia przeciwkrzepliwego u chorych z implantowanym ICD bądź CRT-D i epizodami AT wykrytymi przez urządzenie i przesłanymi za pomocą telemonitoringu, a następnie przerywania leczenia w przypadku braku epizodów arytmii przedsionkowej w dalszej obserwacji w porównaniu z postępowaniem tradycyjnym. Nie wykazano również związku czasowego pomiędzy epizodami AT, a powikłaniami zakrzepowo-zatorowymi.

