

## **Ablacja RF jako terapia pierwszego rzutu w napadowym migotaniu przedsionków – randomizowane badanie kliniczne**

*Na podstawie: Jens Cosedis Nielsen i wsp. Radiofrequency Ablation as Initial Therapy in Paroxysmal Atrial Fibrillation. N Engl J Med 2012;367:1587-95.*

Lek. Michał M. Farkowski  
II Klinika Choroby Wieńcowej, Instytut Kardiologii w Warszawie

Badanie *Radiofrequency Ablation as Initial Therapy in Paroxysmal Atrial Fibrillation*, (MANTRA-PAF), było wieloośrodkowym, randomizowanym, otwartym badaniem klinicznym porównującym skuteczność ablacji RF (RFA) z terapią lekami arytmicznymi (ADT) z grup Ic i III jako terapii pierwszego rzutu, u pacjentów z napadowym, objawowym migotaniem przedsionków (AF). Do badania kwalifikowali się wszyscy pacjenci z napadowym, objawowym AF którzy nie mieli przeciwwskazań i nie stosowali wcześniej ADT. Szczegółowe kryteria włączenia i wyłączenia z badania podsumowano w Tabeli 1.

Pierwszorzędowymi punktami końcowymi były: obciążenie AF (*AF burden*) – odsetek czasu trwania AF w trakcie poszczególnych zapisów EKG met. Holtera oraz skumulowane obciążenie AF – definiowane jako odsetek czasu trwania AF we wszystkich zapisach metodą Holtera. W analizie brano pod uwagę jedynie napady trwające dłużej niż jedną minutę. Badano również inne punkty końcowe: czas wolny od AF, brak AF po dwóch latach obserwacji, czas do nawrotu AF, wystąpienie trzepotania przedsionków dłuższego niż jedną minutę oraz jakość życia mierzona kwestionariuszem SF-36. Analiza statystyczna zakładała, że udowodnienie różnicy 75% vs. 60% na korzyść grupy RFA (w zakresie braku AF po dwóch latach obserwacji), przy założeniu błędzie  $\alpha$  5% i mocy testu 80%, wymagało włączenia po 150 pacjentów do grupy. Analizy przeprowadzono zgodnie z zasadą *intention-to-treat*.

Standard postępowania w grupie RFA obejmował ablację okrężną ujść żył płucnych za pomocą elektrody irygowanej lub 8mm z eliminacją potencjałów o amplitudzie  $> 0,2\text{mV}$  wewnątrz linii oraz dodatkowej linii w dachu lewego przedsionka; linie w cieśni trójdzielnej lub mitralnej traktowano opcjonalnie. Badanie zaprojektowano i rozpoczęto przed wprowadzeniem standardu pełnej izolacji ujść żył płucnych jako punktu końcowego ablacji AF. Protokół dopuszczał stosowanie ADT do trzech miesięcy od RFA oraz powtórne zabiegi RFA.

Grupa kontrolna w pierwszym rzucie otrzymywała lek z grupy Ic – flekainid lub propafenon, a w drugim amiodaron lub sotalol. W przypadku nieskuteczności leczenia, zgodnie ze standardami klinicznymi, pacjentom proponowano ablację RF. Preferowano agresywną strategię kontroli rytmu, włączając w to kardiowersję elektryczną i wszystkie klinicznie skuteczne leki antyarytmiczne.

Wizyty kontrolne, obejmujące ocenę kliniczną i 7-dniowe badanie met. Holtera przeprowadzano przed włączeniem pacjenta do badania, a następnie po 3, 6, 12, 18 i 24 miesiącach.

Wszystkie zapisy Holtera były oceniane centralnie przez doświadczonego technika, nie znajomego przydziału pacjenta do grupy RFA lub ADT.

W latach 2005-2009 do badania włączono 294 pacjentów – 146 do grupy RFA i 148 do grupy ADT. Do badania włączano przeważnie mężczyzn, średni wiek wyniósł  $55 \pm 10$  lat, ok. 30% badanych miało nadciśnienie. W grupie RFA wykonano średnio  $1,6 \pm 0,7$  zabiegu, głównie z powodu nawrotu AF. Pod koniec obserwacji, ok. 9% pacjentów w tej grupie stosowano ADT. W grupie kontrolnej, pacjenci stosowali od 1 do 3 leków antyarytmicznych (średnio  $1.26 \pm 0.46$ ). Aż 36% pacjentów w grupie ADT poddano przynajmniej jednemu zabiegowi RFA (średnia  $1.6 \pm 0.7$ ) – były to przede wszystkim zabiegi ablacji AF w pierwszym roku badania (średnio w  $8.7 \pm 6.5$  miesiącu od włączenia do badania). Do analizy zebrano zapisy badań met. Holtera z 96% wizyt kontrolnych.

W obu grupach badanych, w porównaniu do początku badania, obserwowano istotną klinicznie i statystycznie poprawę stanu pacjentów, w tym zmniejszenie obciążenia AF w czasie każdej wizyty kontrolnej.

Nie uzyskano istotnych statystycznie różnic między grupami w zakresie skumulowanego obciążenia AF, obciążenia AF po 3-18 miesiącach, czasu do pierwszego nawrotu AF oraz jakości życia. Jedynie pomiary w 24 miesiącu wskazywały na niewielką, ale istotną różnicę na korzyść RFA w zakresie obciążenia AF oraz braku AF w zapisie met. Holtera – 85% vs. 71%,  $P = 0,004$ .

Wyniki bezpieczeństwa obu terapii były porównywalne. W grupach RFA i ADT, odpowiednio 20 i 16 pacjentów doświadczyło poważnych działań niepożądanych ( $P=0,45$ ), w tym zanotowano 3 i 4 zgony. W grupie RFA wystąpił jeden udar zawiązany z zabiegiem, trzy ostre tamponady oraz inne pojedyncze powikłania samego zabiegu RFA.

Podsumowując, badanie MANTRA-PAF było randomizowanym otwartym badaniem klinicznym, w którym wykazano, że poprzednio stosowany standard ablacji RF, jako terapia pierwszego rzutu, nie miał przewagi nad stosowaniem leków antyarytmicznych w napadowym AF. Zarówno w skumulowanym obciążeniu AF jak i w ocenie jakości życia nie wykazano istotnej różnicy. Interpretacja wyników badania jest trudna ze względu na nieaktualny standard RFA, relatywnie małe grupy badane i liczne testy statystyczne, nie wnoszące istotnych informacji. Badanie potwierdziło natomiast relatywnie niską skuteczność ADT w terapii AF.

Badanie zostało sfinansowane przez Danish Heart Foundation oraz firmę Biosense Webster.

Tab. 1. Kryteria włączenia i wyłączenia z badania

Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
<ul style="list-style-type: none"><li>Co najmniej dwa napady objawowego migotania przedsionków w okresie 6 mies. poprzedzających włączenie do badania, z których żaden nie trwał więcej niż siedem dni i nie był przerywany kardiowersją</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>Wiek &gt; 70 lat</li><li>Wywiad lub przeciwwskazania do stosowania leków antyarytmicznych z grup Ic lub III</li><li>Ablacja AF w wywiadzie</li><li>Wymiar lewego przedsionka &gt; 50mm</li><li>Fracja wyrzucania lewej komory &lt; 40%</li><li>Niewydolność serca w kl. III, IV wg NYHA</li><li>Przeciwwskazania do stosowania doustnych antykoagulantów</li></ul>

	<ul style="list-style-type: none"><li>• AF wtórne do wady zastawkowej, zabiegu kardiochirurgicznego, infekcji lub niedoczynności tarczycy</li></ul>
--	---