

Nowości w terapii migotania przedsionków – nowe badania kliniczne (ACTIVE-A, ATHENA)

Update on atrial fibrillation therapy – new clinical studies (ACTIVE-A, ATHENA)

Katarzyna Styczkiewicz, Danuta Czarnecka

Streszczenie

Migotanie przedsionków (*atrial fibrillation* – AF), będąc najczęściej spotykaną arytmia nadkomorową w praktyce klinicznej, odpowiada za prawie jedną trzecią przyczyn hospitalizacji z powodu zaburzeń rytmu serca. Niesie ze sobą duże ryzyko powikłań zatorowych, niewydolności serca, a także zgonu. Uważa się, że u pacjentów z AF występuje 5-krotnie zwiększone ryzyko udaru mózgu w porównaniu z chorymi bez towarzyszącej arytmii. Doustne leczenie przeciwkrzepliwe antagonistami witaminy K zmniejsza wprawdzie znacznie ryzyko wystąpienia udaru mózgu w porównaniu z placebo, lecz jednocześnie zwiększa częstość występowania powikłań krwotocznych. Stosowanie samego kwasu acetylosalicylowego jest znacznie mniej skuteczne od antagonistów witaminy K w profilaktyce powikłań zakrzepowo-zatorowych. Ostatnio w badaniach klinicznych dowiedziano korzyści, jakie niesie ze sobą stosowanie skojarzonego leczenia za pomocą kwasu acetylosalicylowego i klopidogrelu w ostrych zespołach wieńcowych. Mając to na względzie, przedstawione w artykule badanie ACTIVE-A zaprojektowano w celu oceny, czy zastosowanie skojarzonego leczenia przeciwplateletowego u pacjentów z AF będzie skuteczniejsze od stosowania samego kwasu acetylosalicylowego w profilaktyce udaru oraz innych powikłań naczyniowych.

Kolejną opublikowaną nowością w leczeniu AF są wyniki badania ATHENA, w którym analizowano skuteczność nowego leku antyarytmicznego, jakim jest dronedaron. Lek ten, ze względu na swój profil bezpieczeństwa, polegający na braku działań ubocznych, które ograniczały stosowanie amiodaronu w praktyce klinicznej, znajduje może szersze zastosowanie w leczeniu migotania przedsionków.

Słowa kluczowe: migotanie przedsionków, leczenie przeciwkrzepliwe, ACTIVE-A, dronedaron, ATHENA.

Abstract

Atrial fibrillation (AF) is one of the most frequent supraventricular arrhythmias in clinical practice and accounts for one third of hospitalizations due to rhythm disturbance. AF is associated with high risk of thromboembolism, heart failure and death. It is believed that in patients with AF the risk of stroke is 5 times higher than in patients with no accompanying arrhythmia. Oral anticoagulant treatment with vitamin K antagonists decreases the risk of stroke compared to placebo; however, it increases the incidence of bleeding. Treatment with aspirin alone is significantly less efficient in thromboembolism prevention than vitamin K antagonists. Recent clinical trials have shown the benefits of combined treatment with aspirin and clopidogrel in acute coronary syndromes. Thus, the ACTIVE-A study, described in the following article, was designed in order to assess whether combined antiplatelet therapy in patients with AF is more effective than aspirin alone in prevention of strokes and vascular events. Further new data concerning the treatment of AF come from the results of the ATHENA study, in which the antiarrhythmic effect of the new drug dronedarone was studied. This drug might find a practical application in the treatment of AF mostly due to its safety profile as it lacks the serious side effects of amiodarone.

Key words: atrial fibrillation, antithrombotic therapy, ACTIVE-A, dronedarone, ATHENA.

Migotanie przedsionków (*atrial fibrillation* – AF), będąc najczęściej spotykaną arytmia nadkomorową w praktyce klinicznej, odpowiada za ok. 1/3 przyczyn hospitalizacji z powodu zaburzeń rytmu serca. Niesie ze sobą duże ryzyko powikłań zatorowych, niewydolności serca, a także zgonu. Częstość występowania AF oceniana jest na ok. 0,4% wśród populacji ogólnej i ma tendencję do zwiększania się wraz ze starzeniem się populacji [1].

Niekorzystne konsekwencje AF mają źródło przede wszystkim w zmniejszonej hemodynamicznej skuteczności skurczu przedsionka, utracie kontroli częstości rytmu

serca przez węzeł zatokowy modulowany przez układ autonomiczny oraz powikłaniach zakrzepowo-zatorowych wynikających z zastoju krwi w przedsionku. Utrzymujące się AF sprzyja m.in. zastojowi krwi, zwiększonej hemostazie, dysfunkcji śródbłonna, indukuje procesy trombogenezы oraz zwiększa ryzyko udaru mózgu. Uważa się, że u pacjentów z AF występuje 5-krotnie zwiększone ryzyko udaru mózgu w porównaniu z chorymi bez towarzyszącej arytmii. Doustne leczenie przeciwkrzepliwe antagonistami witaminy K (acenokumarol, warfaryna) zmniejsza ryzyko wystąpienia udaru mózgu o ok. 1/3

w porównaniu z placebo. Niemniej jednak ta forma leczenia jest niedogodna dla pacjentów, z uwagi na konieczność monitorowania wskaźnika INR, częstą zmianę dawki leku oraz stosunkowo duże ryzyko wystąpienia powikłań krwotocznych. Sprawia to, że u części pacjentów pomimo pewnych wskazań antagoniści witaminy K nie są stosowani. Pewną opcję terapeutyczną w stosunku do leczenia przeciwzakrzepowego może stanowić kwas acetylosalicylowy. Wprawdzie wykazano korzyści z jego stosowania w profilaktyce powikłań zakrzepowo-zatorowych w AF w stosunku do placebo, jednak w porównaniu z warfaryną cechuje go zdecydowanie mniejsza skuteczność. Z tego też powodu antagoniści witaminy K preferowani są w przypadku dużego ryzyka wystąpienia udaru mózgu, przy małym ryzyku zaś rekomendowany jest kwas acetylosalicylowy [1].

W badaniach klinicznych dowiedziano korzyści, jakie niesie ze sobą stosowanie skojarzonego leczenia przeciwplatekowego za pomocą kwasu acetylosalicylowego i kłopidogrelu w ostrych zespołach wieńcowych. Mając to na względzie, badanie ACTIVE-A (*The Atrial Fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for Prevention of Vascular Events*) zaprojektowano w celu oceny, czy skojarzone leczenie kwasem acetylosalicylowym i kłopidogrelem u pacjentów z AF będzie skuteczniejsze od stosowania samego kwasu acetylosalicylowego w profilaktyce udaru oraz innych powikłań naczyniowych [2]. Wcześniej opublikowane ramię badania ACTIVE-W miało na celu porównanie skuteczności leczenia skojarzonego kwasem acetylosalicylowym i kłopidogrelem vs terapia antagonistami witaminy K i ostatecznie wykazało wyższość tych ostatnich w profilaktyce udaru niedokrwiennego mózgu przy stosunkowo małym ryzyku krwawień [3].

ACTIVE-A było wielośrodkowym badaniem przeprowadzonym w 33 krajach metodą podwójnie ślepej próby i z randomizacją. Kwalifikowano do niego chorych z AF w momencie randomizacji lub gdy epizod AF pojawił się co najmniej dwukrotnie w ciągu poprzedzających 6 miesięcy. Ponadto, u pacjentów musiał występować przynajmniej jeden z wymienionych czynników ryzyka: wiek ≥ 75 lat, nadciśnienie tętnicze, przebyty udar mózgu, przemijający napad niedokrwienia mózgu (TIA) lub inny epizod zatorowy zlokalizowany poza ośrodkowym układem nerwowym, frakcja wyrzutowa lewej komory $\leq 45\%$, choroba naczyń obwodowych lub wiek 55–74 lata i współtowarzysząca cukrzyca lub choroba niedokrwienna serca. Kryterium wykluczającym z badania było wcześniejsze stosowanie antagoniści witaminy K lub kłopidogrelu oraz obciążenie takimi czynnikami zwiększającymi ryzyko krwawienia, jak: udokumentowana choroba wrzodowa żołądka w ostatnich 6 miesiącach, przebyte krwawienie wewnętrzzaszkowe, znacząca małopłytkowość i nadużywanie alkoholu. Do ACTIVE-A włączono pacjentów, których nie można było leczyć antagonistami witaminy K. Pacjentów zrandomizowano do grup otrzymujących kłopidogrel w dawce 75 mg/dobę ($N = 3772$) lub placebo ($N = 3782$), przy jednoczesnym

stosowaniu w obu grupach kwasu acetylosalicylowego w dawce 75–100 mg/dobę. W przypadku konieczności wykonania kardiowersji w trakcie trwania badania pacjenci otrzymywali leczenie antagonistą witaminy K przez 4 tyg. przed zabiegiem i po zabiegu. Obie grupy obserwowano średnio przez 3,6 roku. Głównym punktem końcowym badania było wystąpienie dużego epizodu naczyniowego (udar, zatoru poza ośrodkowym układem nerwowym, zawału serca, zgonu z przyczyn naczyniowych). Do drugorzędowych punktów końcowych zaliczono kombinacje powyższych oraz duże krwawienia.

Jak wspomniano powyżej, badanie miało na celu sprawdzenie, czy stosowanie skojarzonego leczenia kłopidogrelem i kwasem acetylosalicylowym w porównaniu z terapią samym kwasem acetylosalicylowym przyczyni się do zmniejszenia częstości występowania głównych punktów końcowych. Ostateczne wyniki opublikowano w bieżącym roku na łamach *New England Journal of Medicine* [2]. Wskazują one, że dodanie kłopidogrelu do kwasu acetylosalicylowego powoduje znaczące zmniejszenie głównego punktu końcowego badania o 11%. W przypadku skojarzonego leczenia przeciwplatekowego częstość występowania głównego punktu końcowego wynosiła 6,8%/rok w porównaniu z samym kwasem acetylosalicylowym – 7,6%/rok ($p = 0,01$). Było to spowodowane w głównej mierze istotnym zmniejszeniem częstości występowania udaru w tej grupie o 28%. Częstość występowania udaru krwotocznego mózgu była nieistotnie większa w przypadku stosowania leczenia skojarzonego w porównaniu z kwasem acetylosalicylowym. Zaobserwowano także zmniejszenie częstości występowania zawału serca w grupie otrzymującej kłopidogrel w porównaniu z samym kwasem acetylosalicylowym. Nie odnotowano istotnych różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do pozostałych głównych punktów badania – zgonu z przyczyn naczyniowych i zatorowości poza ośrodkowym układem nerwowym. Należy podkreślić, że w przypadku grupy stosującej kłopidogrel znacznie zwiększyła się częstość istotnych powikłań krwotocznych – z 1,3% do 2%/rok. Stosowanie kłopidogrelu wiązało się ze zwiększonym o 2% ryzykiem wystąpienia dużego krwawienia na rok, a placebo 1,3%/rok ($p < 0,001$). Ponadto, w przypadku kłopidogrelu częstsze były zgony z powodu krwawienia.

Autorzy badania podkreślają wyniki wcześniej opublikowanej metaanalizy porównującej warfarynę z kwasem acetylosalicylowym. W przypadku stosowania warfaryny – przy 38-procentowym zmniejszeniu częstości występowania udaru mózgu – obserwowano zwiększone o 70% ryzyko krwawień pozaczaszkowych [4]. W ACTIVE-A skojarzone leczenie kłopidogrelem z kwasem acetylosalicylowym powodowało zmniejszenie częstości występowania udaru mózgu o 28% w porównaniu ze wzrostem ryzyka krwawień pozaczaszkowych o 51%.

Nie ulega wątpliwości, że doustne leczenie przeciwkrzepliwe za pomocą antagonistów witaminy K jest – jak do tej pory – leczeniem najbardziej rekomendowanym u chorych z AF ze zwiększonym ryzykiem udaru mózgu.

Wielu pacjentów z AF jest jednak w podeszłym wieku, co sprawia, że z uwagi na ograniczenia dotyczące wieku warfaryna bądź acenokumarol nie mogą być stosowane. Pomimo zwiększonego ryzyka krwawienia skojarzone podawanie kwasu acetylosalicylowego i kłopidogrelu w ACTIVE-A istotnie zmniejszało jednak ryzyko udaru mózgu. Leczenie skojarzone wydaje się być zatem opcją terapeutyczną w przypadku braku możliwości stosowania antagonistów witaminy K. Nie ulega jednak wątpliwości, że ta forma terapii wymaga szczególnie dokładnego monitorowania i profilaktyki dotyczącej ryzyka wystąpienia krwawienia, zwłaszcza z przewodu pokarmowego. W przypadku, gdy ryzyko krwawienia jest zbyt duże, powinien być preferowany kwas acetylosalicylowy. Aktualne wytyczne dotyczące postępowania w AF nie rekomendują skojarzonego leczenia kłopidogrelem i kwasem acetylosalicylowym [1]. Podkreślają jednak, że wybór terapii przeciwzakrzepowej podyktowany być powinien oszacowaniem bilansu korzyści ze zmniejszenia ryzyka, zwłaszcza udaru mózgu, a ryzyka, jakie niesie wystąpienie krwawienia. Być może wyniki badania ACTIVE-A znajdą w przyszłości miejsce w wytycznych jako dodatkowa opcja terapeutyczna, gdy z wielu powodów nie zdecydowano się na antagonistę witaminy K, a chce się bardziej skutecznie niż za pomocą kwasu acetylosalicylowego zabezpieczyć pacjenta przed ryzykiem udaru mózgu.

Kolejną nowością w leczeniu AF są wyniki badania ATHENA (*A Placebo-Controlled, Double-Blind, Parallel Arm Trial to Assess the Efficacy of Dronedaron 400 mg bid for the Prevention of Cardiovascular Hospitalization or Death from Any Cause in Patients with Atrial Fibrillation/Atrial Flutter*), przedstawione podczas ubiegłorocznego kongresu Heart Rhythm Society [5]. W badaniu zastosowano dronedaron, będący pochodną amiodaronu. Dronedaron jest lekiem antyarytmicznym pozbawionym jodu, o podobnych własnościach elektrofizjologicznych jak amiodaron. Dotychczasowe badania kliniczne wykazały, że lek ten nie działa toksycznie na tarczycę i płuca, na które poważne działania niepożądane wywiera amiodaron [6]. Badanie ATHENA [7] było dużym badaniem przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, z randomizacją i grupą kontrolną placebo, które toczyło się w 37 krajach i ostatecznie włączono do niego 4628 chorych (grupa dronedaronu – 2301 osób, grupa placebo – 2327 osób). Do badania kwalifikowano pacjentów z napadowym lub przetrwałym AF, jeśli spełniali co najmniej jeden z następujących warunków: wiek ≥ 75 lat lub wiek ≥ 70 lat z towarzyszącym dodatkowym czynnikiem ryzyka sercowo-naczyniowego: nadciśnieniem tętniczym, cukrzycą, przebyłym udarem mózgu, TIA lub incydentem zatorowym w krążeniu systemowym, średnicą lewego przedsionka w badaniu echokardiograficznym ≥ 50 mm, frakcją wyrzutową lewej komory $\leq 40\%$. Chorych obserwowano średnio przez 21 miesiące. Głównym punktem końcowym badania były pierwsze hospitalizacje z powodu incydentu sercowo-naczyniowego oraz zgony z dowolnej przyczyny. Do drugorzędowych punktów końcowych ocenianych

w badaniu zaliczono zgony z dowolnej przyczyny, zgony z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz pierwsze hospitalizacje z powodu incydentu sercowo-naczyniowego.

Wyniki badania przedstawiały się następująco: przy stosowaniu dronedaronu stwierdzono istotną redukcję o 24% (HR 0,76; $p < 0,001$) głównego punktu końcowego. Dronedaron powodował również redukcję zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych (o 29%; HR 0,71, $p = 0,03$) i zgonów z powodu zaburzeń rytmu serca (o 45%, $p = 0,01$), a także zmniejszenie hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych (o 25%), epizodów AF (o 37%) i ostrego zespołu wieńcowego (o 30%). W przedstawionej na kongresie European Society of Cardiology analizie *post hoc* badania ATHENA wykazano, że dronedaron o 34% zmniejsza ryzyko udaru mózgu. Obserwacja ta jest interesująca w kontekście dużego odsetka leków przeciwzakrzepowych stosowanych w badaniu (doustne leki przeciwkrzepliwie przyjmowało ok. 60%, a kwas acetylosalicylowy ok. 44% pacjentów) [11].

Badanie ATHENA z pewnością zbliża nas do wprowadzenia dronedaronu do praktyki klinicznej. Potwierdziło ono wcześniejsze wyniki badań ADONIS i EURIDIS [8] świadczące o wysokiej skuteczności dronedaronu w zapobieganiu nawrotom AF. Średni czas do nawrotu AF był prawie dwukrotnie dłuższy w przypadku dronedaronu w porównaniu z placebo. Niewątpliwie lepsza profilaktyka nawrotu AF i kontrola częstości rytmu komór w AF przyczyniły się do zmniejszenia liczby hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych. Należy podkreślić, że działania niepożądane (w tym również ze strony tarczycy i płuc) występowały z równą częstością w grupie dronedaronu i placebo. Ograniczeniem badania jest fakt, iż wykazało ono korzystny profil bezpieczeństwa i skuteczność dronedaronu jedynie przez ok. 2 lata. Niewątpliwie potrzebna jest dłuższa obserwacja, zwłaszcza w aspekcie powikłań płucnych, które rozwijają się podczas kilkuletniej terapii dronedaronem.

Nadal niejasna pozostaje kwestia podawania dronedaronu w grupie chorych z niewydolnością serca. W badaniu ATHENA wykazano korzystny wpływ tego leku u chorych z niewydolnością serca, zbliżony do pozostałej grupy pacjentów. Niemniej jednak do badania włączano jedynie chorych z łagodną bądź umiarkowaną niewydolnością serca. Opublikowane wcześniej badanie ANDROMEDA (*A randomized, Double-blind, double-dummy, multicentre phase IIIb parallel group study to compare the efficacy and safety of Rosuvastatin [10 mg and 20 mg] and atorvastatin [10 Mg and 20 mg] in subjects with type II Diabetes mellitus*), do którego włączono ponad 600 chorych z napadowym AF i zaawansowaną niewydolnością serca w klasie NYHA III i IV, zostało przerwane przedwcześnie, już po 7 miesiącach obserwacji z powodu istotnego zwiększenia śmiertelności w grupie dronedaronu w porównaniu z placebo [9]. Wydaje się, że obecnie chorzy z zaawansowaną niewydolnością serca i AF powinni otrzymywać raczej amiodaron.

Na uwagę zasługuje również przytoczenie wstępnych wyników badania DIONYSOS [10], w którym porów-

nywano skuteczność i bezpieczeństwo dronedaronu w stosunku do amiodaronu w utrzymaniu rytmu zatokowego u chorych z AF. Dronedaron okazał się być lekiem bardziej bezpiecznym, ale jednocześnie mniej skutecznym antyarytmicznie; przy jego stosowaniu częściej występowały nawrót AF czy też nietolerancja.

Należy zauważyć, że mimo mniejszej skuteczności w utrzymaniu rytmu zatokowego w porównaniu z amiodaronem, dronedaron jest jedynym do tej pory lekiem antyarytmicznym o udowodnionej w badaniu klinicznym redukcji tzw. twardych punktów końcowych u pacjentów z AF. Pozwala to przypuszczać, że dronedaron znajdzie miejsce w praktyce klinicznej, szczególnie ze względu na swój profil bezpieczeństwa.

Piśmiennictwo

1. Fuster V, Rydén LE, Cannom DS, et al.; American College of Cardiology; American Heart Association Task Force; European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines; European Heart Rhythm Association; Heart Rhythm Society. 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.
2. ACTIVE Investigators, Connolly SJ, Pogue J, Hart RG, et al. Effect of clopidogrel added to aspirin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 360: 2066-78.
3. ACTIVE Writing Group of the ACTIVE Investigators, Connolly S, Pogue J, Hart R, et al. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomised controlled trial. *Lancet* 2006; 367: 1903-12.
4. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2007; 146: 857-67.
5. Hohnloser SH. Heart Rhythm Society 2008. Annual Scientific Sessions, San Francisco 2008.
6. Zareba KM. Dronedaron: a new antiarrhythmic agent. *Drugs Today (Barc)* 2006; 42: 75-86.
7. Hohnloser SH, Crijns HJ, van Eickels M, et al.; ATHENA Investigators. Effect of dronedarone on cardiovascular events in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 360: 668-78.
8. Singh BN, Connolly SJ, Crijns HJ, et al.; EURIDIS and ADONIS Investigators. Dronedaron for maintenance of sinus rhythm in atrial fibrillation or flutter. *N Engl J Med* 2007; 357: 987-99.
9. Køber L, Torp-Pedersen C, McMurray JJ, et al.; Dronedaron Study Group. Increased mortality after dronedaron therapy for severe heart failure. *N Engl J Med* 2008; 358: 2678-87.
10. DIONYSOS Study Results Showed the Respective Profiles of Dronedaron and Amiodaron. Sanofi-Aventis, Paris 2008.
11. Connolly SJ. The effect of dronedaron on stroke in patients with atrial fibrillation: Results of ATHENA. ESC, Monachium 2008 [prezentacja ustna].

*dr n. med. Katarzyna Styczkiewicz
prof. dr hab. n. med. Danuta Czarnicka
I Klinika Kardiologii i Nadciśnienia Tętniczego
Uniwersytetu Jagiellońskiego
Collegium Medicum w Krakowie
kierownik Kliniki prof. dr hab. n. med. Kalina Kawecka-Jaszcz*