

# U pacjentów z utrwalonym migotaniem przedsionków jest dopuszczalna mniej rygorystyczna kontrola częstotliwości rytmu komór

## Commentary to the article:

Van Gelder IC, Groenvelde HF, Crijns HJ et al. Lenient versus strict rate control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 2010; DOI:10.1056/NEJMoa1001337

Błażej Kozłowski

Międzyleski Szpital Specjalistyczny, Warszawa

Strategia kontroli częstotliwości rytmu komór (HR, *heart rate*) jest obecnie powszechnie akceptowanym podejściem do leczenia pacjentów z utrwalonym migotaniem przedsionków (AF, *atrial fibrillation*). Optymalny zakres HR u osób z AF definiowano dotychczas jako 60–80/min w spoczynku i 90–115/min w trakcie umiarkowanego wysiłku. Uzyskanie tak ścisłej kontroli HR bywa trudne, wiąże się z częstszym stosowaniem skojarzonego leczenia dromotropowo-ujemnego i większymi dawkami leków.

RACE II było prospektywnym, wieloośrodkowym, randomizowanym, niezaślepionym badaniem, w którym oceniono dwa modele kontroli HR u pacjentów z utrwalonym AF: model rygorystycznej kontroli częstotliwości HR (spoczynkowa średnia HR < 80/min i średnia HR < 110/min w trakcie umiarkowanego wysiłku) i model nierygorystycznej kontroli częstotliwości HR (spoczynkowa średnia HR < 110/min, bez oceny w trakcie wysiłku).

Badanie przeprowadzono w 33 ośrodkach w Holandii. Rekrutacja trwała od 2005 do 2007 roku. Czas obserwacji wynosił około 3 lat. Do badania włączono 614 pacjentów (311 do grupy nierygorystycznej kontroli HR, 303 chorych do grupy rygorystycznej kontroli HR).

Kryteria włączenia do badania spełniali pacjenci z utrwalonym AF, ze średnią HR powyżej 80/min, w wieku nieprzekraczającym 80 lat, stosujący leczenie doustnym antykoagulantem (lub kwasem acetylosalicylowym u osób bez czynników ryzyka powikłań zatorowo-zakrzepowych).

Średni wiek wynosił 68 lat. Mężczyźni stanowili 65% populacji objętej badaniem. Badane grupy były podobne, z wyjątkiem częstszego występowania choroby wieńcowej (21,5 v. 14,5%), częstszego stosowania statyn i nieco wyższego ciśnienia tętniczego w grupie nierygorystycznej kontroli HR. Hospitalizację z powodu niewydolności serca (HF, *heart failure*) przeżyło uprzednio około 10% pacjentów. Frakcja wyrzutowa lewej komory wynosiła średnio 52%; jej obniżoną wartość (< 40%) stwierdzano u 15,1% pacjentów.

Wizyty kontrolne odbywały się co 2 tygodnie do czasu osiągnięcia docelowego HR, a następnie co rok. Spoczynkową HR oceniano za pomocą 12-odprowadzeniowego elektrokardiogramu po 2–3 minutach odpoczynku w pozycji leżącej, natomiast HR podczas wysiłku w grupie rygorystycznej kontroli HR oceniano na cykloergometrze.

Pierwotny złożony punkt końcowy stanowiły: zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, hospitalizacja z powodu niewydolności serca, udaru mózgu, zatorowości obwodowej, dużego krwawienia lub zdarzeń związanych z arytmia (utrata przytomności, utrwalony częstoskurcz komorowy, zatrzymanie krążenia, zagrażające życiu działania niepożądane leków dromotropowo-ujemnych, wszczepienie stymulatora serca z powodu bradykardii, wszczepienie kardiowertera-defibrylatora z powodu utrwalonego częstoskurczu komorowego). Wtórny punkt końcowy uwzględniał składniki pierwotnego punktu końcowego, zgon z jakiegokolwiek przyczyny, objawy kliniczne i ocenę czynnościową.

## Adres do korespondencji:

lek. Błażej Kozłowski, Międzyleski Szpital Specjalistyczny, ul. Bursztynowa 2, 04–749 Warszawa, e-mail: blazkz@yahoo.com

Niewydolność serca definiowano jako hospitalizację z powodu HF wymagającą rozpoczęcia lub zwiększenia dawki diuretyków. Udar mózgu definiowano jako nagłe wystąpienie ogniskowego ubytku neurologicznego związane z zamknięciem dużej tętnicy mózgowej udokumentowanym w badaniu obrazowym. Duże krwawienie definiowano jako objawowe krwawienie, krwawienie powodujące spadek hemoglobiny o co najmniej 20 g/l lub wymagające przetoczenia co najmniej 2 jednostek krwi.

W grupach nierygorystycznej i rygorystycznej kontroli HR stosowano odpowiednio: beta-adrenolityki w monoterapii u 42,4 v. 20,1% pacjentów ( $p < 0,001$ ), werapamil lub diltiazem w monoterapii u 5,8 v. 5,3% ( $p = 0,78$ ), digoksynę w monoterapii u 6,8 v. 1,7% ( $p = 0,002$ ), beta-adrenolityk w połączeniu z werapamilem lub diltiazemem u 3,9 v. 12,5% ( $p < 0,001$ ), beta-adrenolityk w połączeniu z digoksyną u 19,3 v. 37,3% ( $p < 0,001$ ), digoksynę w połączeniu z werapamilem lub diltiazemem u 5,8 v. 9,6% ( $p = 0,08$ ), beta-adrenolityk w połączeniu z digoksyną oraz werapamilem lub diltiazemem u 1,0 v. 8,9% ( $p < 0,001$ ). Leczenia dromotropowo-ujemnego nie wymagało 10,3% pacjentów w grupie nierygorystycznej kontroli HR i 1,0% w grupie rygorystycznej kontroli HR ( $p < 0,001$ ). W grupie nierygorystycznej kontroli HR dawka beta-adrenolityku w przeliczeniu na metoprolol była niższa (120 v. 162 mg,  $p < 0,001$ ), podobnie jak dawka werapamilu (166 v. 217 mg,  $p < 0,001$ ); różnice dotyczące dawki diltiazemu i digoksyny nie były istotne statystycznie. Antagonistę witaminy K stosowano u 98,7% osób, a kwas acetylosalicylowy u pozostałych pacjentów.

Łączna liczba wizyt niezbędna do uzyskania pożądanego HR była znacznie wyższa w grupie rygorystycznej kontroli HR (684 v. 75,  $p < 0,001$ ). W grupie nierygorystycznej kontroli HR pożądaną HR osiągnięto u 97,7%, natomiast w grupie rygorystycznej kontroli HR u 75,2% osób. Pożądaną HR w trakcie umiarkowanego wysiłku osiągnięto w tej grupie u 72,6% pacjentów. Po osiągnięciu docelowej kontroli częstotliwości rytmu komór średnia spoczynkowa HR w grupach nierygorystycznej i rygorystycznej kontroli HR wynosiła 93 v.

76/min ( $p < 0,001$ ). Podczas wizyty rocznej średnia spoczynkowa HR wynosiła 86 v. 75/min ( $p < 0,001$ ), podczas wizyty 2-letniej — 84 v. 75/min ( $p < 0,001$ ), a podczas wizyty końcowej — 85 v. 76/min ( $p < 0,001$ ).

Pierwotny punkt końcowy osiągnęło 81 pacjentów (38 w grupie nierygorystycznej kontroli HR i 43 w grupie rygorystycznej kontroli HR). Trzyletnie skumulowane ryzyko wystąpienia pierwotnego punktu końcowego było o 2% niższe w grupie nierygorystycznej kontroli HR (12,9 v. 14,9%;  $p < 0,001$ ; HR 0,84). Skorygowane ryzyko względne po korekcy uwzględniającej różnice dotyczące występowania choroby wieńcowej, częstości zastosowania statyn i ciśnienia tętniczego wynosiło 0,80.

Wśród 241 pacjentów dużego ryzyka ocenionych na 2 lub więcej punktów w skali CHADS pierwotny punkt końcowy wystąpił u 17 ze 133 chorych w grupie nierygorystycznej kontroli HR oraz u 25 ze 108 pacjentów w grupie rygorystycznej kontroli HR ( $p$  dla braku niższości  $< 0,001$ ). Wśród 373 osób ocenionych na mniej niż 2 punkty w skali CHADS pierwotny punkt końcowy wystąpił u 21 ze 178 pacjentów w grupie nierygorystycznej kontroli HR i 18 ze 195 chorych w grupie rygorystycznej kontroli HR ( $p$  dla braku niższości = 0,02).

Objawy związane z AF stwierdzano u 45,6% pacjentów z grupy nierygorystycznej kontroli HR i 46,0% osób z grupy rygorystycznej kontroli HR ( $p = 0,92$ ). Objawy obejmowały duszność wysiłkową, zmęczenie, kołatanie serca.

Częstość występowania HF była podobna w obu grupach (3,8 v. 4,1%; HR 0,97). Między grupami nierygorystycznej i rygorystycznej kontroli HR nie stwierdzano istotnych różnic w klasyfikacji według NYHA (NYHA I 70,0 v. 70,4%; NYHA II 23,3 v. 23,4%; NYHA III 6,7 v. 6,2%). Częstsze zastosowanie skojarzonego leczenia dromotropowo-ujemnego i większe dawki leków rzadko przekładały się na zwiększone ryzyko związane z leczeniem. Częstość występowania utraty przytomności była podobna w obu grupach (1,0%). Zagrożające życiu działania niepożądane leków dromotropowo-ujemnych stwierdzano odpowiednio u 1,1% i 0,7% pacjentów, a wszczęcie stymulatora serca z powodu bradykardii było konieczne odpowiednio u 0,8% i 1,4% pacjentów.