

Leczenie chorób współistniejących poprawia kontrolę rytmu u pacjentów z przetrwałym migotaniem przedsionków - randomizowane badanie kliniczne RACE 3

Na podstawie: *Michiel Rienstra i wsp. Targeted therapy of underlying conditions improves sinus rhythm maintenance in patients with persistent atrial fibrillation: results of the RACE 3 trial. European Heart Journal (2018) 39, 2987-2996.*

Dr n. med. Michał M. Farkowski

Instytut Kardiologii w Warszawie

Aktualne wytyczne wskazują na potrzebę optymalnego leczenia internistycznego pacjentów z migotaniem przedsionków (AF) gdyż poprawia to wyniki terapii. Niniejsze badanie przeprowadzono celem odpowiedzi na pytanie, czy złożona interwencja obejmująca: modyfikację osi renina-angiotensyna-aldosteron, statynę oraz zmianę stylu życia poprawia kontrolę rytmu u pacjentów z wczesnym przetrwałym migotaniem przedsionków oraz wczesną niewydolnością serca.

RACE 3 było wieloośrodkowym otwartym randomizowanym badaniem klinicznym. Do badania kwalifikowano pacjentów z przetrwałym AF (napad < 6 mies., wywiad \leq 1 kardiowersji elektrycznej, ECV) i trwającym < 1 rok wywiadem niewydolności serca (HF) z zachowaną ($EF \geq 45\%$, NYHA II-III) lub zredukowaną ($EF < 45\%$, NYHA I-III) frakcją wyrzucania lewej komory (EF). Do kryteriów wyłączenia należały: $EF < 25\%$, klasa NYHA IV, wymiar lewego przedsionka przekraczający 50 mm, stosowanie antagonisty aldosteronu (MRA), AF związane z zabiegiem kardiochirurgicznym lub ostrym stanem kardiologicznym.

Wszyscy pacjenci włączeni do badania byli leczeni zgodnie z zasadą kontroli rytmu: w ciągu 3 tygodni od włączenia do badania wykonywano planową ECV, a w razie nawrotu AF stosowano leki antyarytmiczne (AAD) lub ablację. W grupie badanej zastosowano złożoną interwencję składającą się z czterech komponentów: 1) MRA, 2) statyna, 3) inhibitor konwertazy lub sartan (ACEi/ARB), 4) rehabilitacja kardiologiczna. Dążono do stosowania maksymalnych tolerowanych dawek leków; docelowe ciśnienie tętnicze ustalono poniżej 120/80 mmHg. Program rehabilitacyjny składał się z: aktywności fizycznej, ograniczeń dietetycznych oraz doradztwa w zakresie przestrzegania zaleceń lekarskich (wizyta co 6 tygodni). Wizyty kontrolne zaplanowano na 1, 3, 6, 9 i 12 miesięcy po ECV; udział w badaniu kończył 7-dniowy Holter EKG.

Pierwszorzędownym punktem końcowym badania była obecność rytmu zatokowego co najmniej przez sześć z siedmiu dni w Holterze EKG; analizowano również wiele klinicznych i laboratoryjnych drugorzędowych punktów końcowych. Ocena 7-dniowego Holtera EKG oraz punktów końcowych związanych z chorobowością i śmiertelnością sercowo-naczyniową lub bezpieczeństwem terapii prowadzona była przez niezależny komitet zaślepiony co do przydziału pacjenta do grupy badanej lub kontrolnej.



Pomiędzy majem 2009 a listopadem 2015, w 14 ośrodkach holenderskich i 3 angielskich zrekrutowano 250 pacjentów: 119 do grupy badanej, 126 do grupy kontrolnej; pięciu pacjentów nie spełniło kryteriów włączenia do badania. Pacjenci mieli średnio około 65 lat, byli to przeważnie mężczyźni (79%) z napadem AF trwającym średnio 2 mies., śr. punktacja CHA₂DS₂-VASc wynosiła 2, odsetek pacjentów z EF < 45% ok. 29%, śr. BMI 28-29, otyłość 37%.

Rytm zatokowy w 7-dniowym Holterze EKG na koniec rocznej obserwacji utrzymało 89 z 119 (75%) pacjentów w grupie badanej i 79 z 126 (63%) w grupie kontrolnej: OR 1.765, dolny limit 95% CI 1.021, P=0.042. Nie zanotowano istotnych różnic w zakresie śmiertelności lub ryzyka hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych. Ryzyko kolejnej CV lub szansa włączenia AAD były porównywalne w obu grupach, a ablację AF wykonano jedynie u 5 z 245 pacjentów. W obu grupach obserwowano poprawę w zakresie wartości ciśnienia tętniczego lub licznych parametrów laboratoryjnych, ale zmiany te były zwykle bardziej wyrażone w grupie badanej. Nie obserwowano istotnych różnic pomiędzy grupami w zakresie poprawy BMI, EF lub wymiaru lewego przedsionka. Analizując poszczególne składowe interwencje, w grupie badanej istotnie częściej stosowano MRA (85% vs 4%) oraz statyny (93% vs. 48%); w grupie badanej częściej obserwowano działania niepożądane (40% vs. 7%). Do końca badania, pełną interwencję obejmującą wszystkie cztery komponenty kontynuowało 58% pacjentów, podczas gdy przynajmniej trzy komponenty kontynuowało 87% badanych.

Autorzy wymieniają szereg ograniczeń badania, m. in.: relatywnie małą liczebność próby i wyselekcjonowaną populację chorych, skomplikowany charakter badanej interwencji (zwłaszcza programu rehabilitacji), nieznan status aktywności fizycznej grupy kontrolnej, krótki czas obserwacji, który być może nie pozwolił na rozwinięcie pełnego efektu badanej interwencji.

Podsumowując, badanie *RACE 3* wskazuje, że intensywne redukcja czynników ryzyka sercowo-naczyniowego poprzez farmakoterapię oraz rehabilitację kardiologiczną poprawia wyniki strategii kontroli rytmu u pacjentów z krótkotrwałym przetrwałym migotaniem przedsionków.

Finansowanie: grant badawczy The Netherlands Heart Found.

KOMENTARZ: Maria Trusz-Gluza

Migotanie przedsionków (AF) związane jest najczęściej z licznymi czynnikami ryzyka jego wystąpienia oraz z różnymi chorobami układu sercowo-naczyniowego. Dlatego zgodnie z wytycznymi ESC dotyczącymi AF zaleca się pacjentom modyfikację stylu życia i optymalizację leczenia tych chorób. Takie postępowanie znajduje często nazwę *upstream therapy*. Wcześniejsze wtórne analizy oraz meta-analizy różnych ważnych badań klinicznych wykazały, że jest ono skuteczne w zakresie prewencji pierwotnej AF. Tymczasem w kilku badaniach prospektywnych z zastosowaniem randomizacji, oceniających różne formy *upstream therapy* w prewencji wtórnej AF (badania GISSI-AF,



ANTIPAF, FORWARD i inne) nie udało się potwierdzić słuszności takiej terapii. Wyjątek stanowią szeroko cytowane badania australijskie grupy Sandersa (badania ARREST AF, LEGACY, CARDIO-FIT), w których stwierdzono, że agresywna farmakologiczna i nie farmakologiczna kontrola czynników ryzyka AF i sercowo-naczyniowych zmniejszała szansę nawrotu AF i zwiększała skuteczność ablacji AF. Były to jednak badania jednośrodkowo, bez zastosowania randomizacji i dotyczyły chorych oczekujących w kolejce na zabieg ablacji.

Badanie RACE 3 to dobrze zaplanowane i przeprowadzone randomizowane badanie wielośrodkowe oceniające złożoną interwencję z zastosowaniem leków (ACE-I/ARB, statyna) i modyfikacji stylu życia (zwiększenie aktywności ruchowej, restrykcje dietetyczne). Po rocznej obserwacji okazało się, że u chorych poddanych dodatkowym interwencjom w stosunku do leczonych konwencjonalnie istotnie częściej utrzymywał się rytm zatokowy. Różnica między grupami była jednak nieduża (75% vs 63%), co wymaga dodatkowego komentarza. Byli to przecież pacjenci z krótkim wywiadem AF oraz wczesną łagodną lub umiarkowaną niewydolnością serca. W początkowej fazie leczenia po kardiowersji chorzy nie otrzymywali leków antyarytmicznych (jedynie beta-bloker w 86% przypadków). W trakcie trwania badania ponowną kardiowersję wykonano u 56% chorych z grupy interwencyjnej i u 51% chorych z grupy odniesienia. Lek antyarytmiczny włączono u odpowiednio 45% i 43% badanych. Ablację AF wykonano jedynie u 5 chorych. W interpretacji wyników badania RACE 3 najważniejszy wydaje się względnie krótki czas obserwacji. Autorzy zaplanowali przedłużoną do 5 lat obserwację, której wyniki powinniśmy poznać w 2021 roku.

