

Postępy farmakoterapii chorób układu sercowo-naczyniowego

Doniesienia z *American Heart Association Scientific Sessions 2020*

Marcin Ojrzanowski , Jarosław D. Kasprzak 

I Klinika Kardiologii Katedry Kardiologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Artykuł jest tłumaczeniem pracy: Ojrzanowski M, Kasprzak JD. Progress in the treatment of cardiovascular diseases.

News from the American Heart Association Scientific Sessions 2020. Folia Cardiol. 2021; 16(3): 209–213. DOI: 10.5603/FC.2021.0018.

Należy cytować wersję pierwotną

Wstęp

Ryzyko sanitarno-epidemiologiczne związane z pandemią spowodowaną SARS-CoV-2 (*severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2*) wymusiło na organizatorach największych kongresów naukowych przeprowadzenie tych wydarzeń w formie interaktywnych spotkań internetowych. Nie ominęło to Sesji Naukowych *American Heart Association* (AHA) w roku 2020. Organizatorzy, wybierając format „virtual experience”, zapewnili dostęp *on-line* do prezentacji na żywo oraz możliwość zapoznania się z materiałami kongresowymi w późniejszym terminie. W tym opracowaniu zaprezentowano krótkie opracowania najciekawszych tematów, jakie pojawiły się na sesjach dotyczących najważniejszych badań klinicznych.

RIVER: Rivaroxaban vs. Warfarin in Atrial Fibrillation in Patients with Bioprosthetic Mitral Valves

Terapia nowymi lekami przeciwzakrzepowymi (doustnymi antykoagulantami niebędącymi antagonistami witaminy K [NOAC, *non-vitamin K oral anticoagulants*]) stanowi obecnie pierwszy wybór w zapobieganiu incydentom zakrzepowozatorowym u pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków (AF, *atrial fibrillation*). U chorych po zabiegu implantacji mechanicznej protezy zastawki mitralnej z towarzyszącym migotaniem przedsionków uznaną terapią jest stosowanie antagonistów witaminy K (VKA, *vitamin K*

antagonists) natomiast u pacjentów z rytmem zatokowym preferuje się utrzymanie po operacji 3–6 miesięcy leczenia przeciwzakrzepowego za pomocą VKA, chociaż w amerykańskich wytycznych AHA z 2021 roku dopuszcza się stosowanie wyłącznie terapii przeciwkrzepliwych.

Możliwość zastosowania riwaroksabanu u chorych z AF poddawanych wszczępieniu bioprotezy zastawki mitralnej oceniano w badaniu RIVER (*Rivaroxaban vs. Warfarin in AFib Patients with Bioprosthetic Mitral Valves*). Wzięło w nim udział 1005 pacjentów z AF (napadowym, przetrwałym lub utrwalonym) albo trzepotaniem przedsionków (AFL, *atrial flutter*). Interwencji podlegali wyżej wspomniani chorzy, którzy byli przynajmniej 2 doby po implantacji bioprotezy mitralnej i stanowili naturalnych kandydatów do leczenia przeciwkrzepliwego. Pacjentów przydzielano losowo do leczenia riwaroksabanem w dawce 20 mg/dobę lub warfaryną w dawce ustalonej według wartości międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (INR, *international normalized ratio*). Głównym punktem końcowym było zdarzenie złożone ze zgonu i poważnego zdarzenia sercowo-naczyniowego lub poważnego krwawienia w ciągu 12 miesięcy.

Terapia riwaroksabanem spełniła pokładane nadzieje – wystąpienie pierwszorzędnego punktu końcowego rejestrowano po średnio 347,5 dnia w grupie leczonej riwaroksabanem i po 340,1 dnia w grupie leczonej warfaryną ($p < 0,001$ dla równoważności – trend przewagi riwaroksabanu zarysował się w analizach pacjentów faktycznie otrzymujących dobrany w randomizacji sposób leczenia).

Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych wystąpił u 3,4% pacjentów przyjmujących riwaroksaban i u 5,1% z grupy otrzymujących warfarynę (bez znamiennej różnicy; współczynnik ryzyka [HR, *hazard ratio*] 0,65; 95-proc. przedział ufności [CI, *confidence interval*]: 0,35–1,20). Riwaroksaban istotnie lepiej zabezpieczał przed udarem mózgu, który rozpoznano w trakcie obserwacji u 0,6% chorych w tej grupie, natomiast w grupie leczonej warfaryną wystąpił u 2,4% badanych (HR 0,25; 95% CI: 0,07–0,88). Poważne krwawienie odnotowano odpowiednio u 1,4% w porównaniu z 2,6% pacjentów (bez znamiennej różnicy, HR 0,54; 95% CI: 0,21–1,35).

Wyniki badania potwierdzają co najmniej pełną równoważność prostszej terapii NOAC w stosunku do dawnego standardu. Oczywiście korzyści ze stosowania NOAC, jak brak konieczności ustalania dawki pod kontrolą INR czy niższe ryzyko groźnych krwawień, zachęcają do kontynuowania badań nad zagadnieniem będącym przedmiotem badania RIVER [1].

GALACTIC-HF: Registrational Study with Omecamtiv Mearbil/AMG 423 to Treat Chronic Heart Failure with Reduced Ejection Fraction

We współczesnej terapii przewlekłej niewydolności serca w zasadzie nie korzysta się z leków o działaniu inotropowym (pewien wyjątek może stanowić digoksyna). W szczególności stosowanie leków poprawiających siłę skurczu serca poprzez wpływ na gospodarkę jonami wapnia wiązało się w badaniach klinicznych z pogorszeniem przeżycia. Poszukiwania nowych dróg dla farmakoterapii niewydolności serca trwają jednak dalej. Bezpośrednie wspomaganie molekularnego mechanizmu skurczu komórki mięśnia sercowego poprzez aktywację miozyny to postulowane działanie, jakie wykazuje omekamtiw mekarbil. Przyspiesza on powstanie mocnego wiązania „główek” miozyny z filamentem aktyny, co przekłada się na zwiększeni liczby tych wiązań i w efekcie – na zwiększenie siły skurczu włókna. Celem klinicznym działania tego leku jest poprawa kurczliwości mięśnia sercowego u chorych z niewydolnością serca z obniżoną frakcją wyrzutową bez zwiększania zapotrzebowania miokardium na tlen.

W badaniu GALACTIC-HF oceniano ryzyko wystąpienia pierwszego incydentu związanego z niewydolnością serca oraz zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych u chorych przyjmujących omekamtiw mekarbil lub placebo w połączeniu ze standardową terapią. Do badania włączano pacjentów z objawową niewydolnością serca i obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory ($\leq 35\%$). Łącznie interwencji poddano 8256 pacjentów. Średnia wieku wynosiła 64,5 roku, w wyrównanych proporcjach płci. Ponad 3/4 grupy stanowiły osoby rasy białej. Blisko 90% chorych w chwili włączenia do badania przyjmowało przewlekle antagonistę układu

renina–angiotensyna–aldosteron (RAA) oraz beta-adrenolityk. Obserwacja trwała niespełna 2 lata.

Główny punkt końcowy, pod postacią pierwszego incydentu związanego z niewydolnością serca (konieczność pilnej wizyty ambulatoryjnej lub hospitalizacji z powodu nasilenia objawów niewydolności serca) lub zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, wystąpił u 37% pacjentów przyjmujących badany preparat, w grupie otrzymującej placebo znacznie częściej, bo u 39,1% (HR 0,92; 95% CI: 0,86–0,99; $p = 0,03$). Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych wystąpił odpowiednio u 19,6% oraz 19,4% pacjentów (HR 1,01; 95% CI: 0,92–1,11). W grupie przyjmującej omekamtiw mekarbil odnotowano 10-procentowe obniżenie mediany stężeń N-końcowego fragmentu propeptydu natriuretycznego typu B (NT-proBNP, *N-terminal pro-B-type natriuretic peptide*), jednak subiektywna poprawa jakości życia oceniana przez pacjentów za pomocą *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire* nie różniła się istotnie między grupami.

Znamienne, chociaż umiarkowane, zmniejszenie częstości występowania pierwszego incydentu związanego z niewydolnością serca w grupie chorych przyjmujących badany preparat pozwala rozważyć możliwość jego zastosowania w terapii niewydolności serca u chorych z obniżoną frakcją wyrzutową. W kontekście nowej fali leków o potwierdzonej skuteczności w niewydolności serca (fiozyny, ricoguat) właściwe pozycjonowanie omekamtiwu mekarbilu w schematach leczenia wymaga jednak rozszerzonych badań [2].

AFFIRM-AHF: Ferric Carboxymaltose for Iron Deficiency at Discharge after Acute Heart Failure: a Multicentre, Double-Blind, Randomised, Controlled Trial

Punktem wyjścia badania AFFIRM-AHF było spostrzeżenie kliniczne, potwierdzone w wieloośrodkowych badaniach [3], dotyczące gorszego przebiegu przewlekłej niewydolności serca u pacjentów z niedoborem żelaza. Dożylna suplementacja kompleksu żelaza i karboksymaltozy wpływała korzystnie zarówno na jakość życia takich pacjentów, jak i na rokowanie [4, 5]. Karboksymaltoza żelaza stanowi postać farmakologiczną pozwalającą na kontrolowane dostarczanie żelaza do tkanek docelowych. W stosunkowo krótkim czasie około 80% dawki jest deponowane w szpiku kostnym, a pozostałe 20% w wątrobie i śledzionie.

W trakcie trwającej 52 tygodnie obserwacji ocenie poddano grupę 1108 pacjentów hospitalizowanych z powodu ostrej niewydolności serca, u których stwierdzono niedobór żelaza (zdefiniowany jako stężenie ferrytyny $< 100 \mu\text{g/l}$ albo 100–299 $\mu\text{g/l}$ z nasyceniem transferryny żelazem $< 20\%$) i frakcją wyrzutową lewej komory poniżej 50%. Średnia frakcja wyrzutowa w badanej grupie wynosiła 33%. Uczestników przydzielano losowo do grup

otrzymujących dożylny preparat kompleksu żelaza i karboksymaltozy (FCM, *ferric carboxymaltose complex*) albo placebo. Dawki ustalano na podstawie masy ciała oraz stężenia hemoglobiny (Hb). Podanie leku następowało przed wypisaniem ze szpitala i po kolejnych 6 tygodniach. W przypadku utrzymującego się niedoboru żelaza i stężenia Hb w przedziale 8–15 g/dl chorym podawano kolejne dawki po 12 i 24 tygodniach. Leczenie podstawowe odpowiadało współczesnym standardom — pacjenci w blisko 90% przyjmowali inhibitory układu RAA, beta-adrenolityki i leki o działaniu diuretycznym.

Głównym punktem końcowym było zdarzenie złożone pod postacią całkowitej liczby ponownych hospitalizacji z powodu niewydolności serca lub zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych — podczas okresu obserwacji w grupie otrzymującej FCM pierwszorzędowy punkt końcowy odnotowano w 293 przypadkach (57,2/100 chorych/rok). W grupie otrzymującej placebo zdarzenie wystąpiło nieznamienne częściej ($p = 0,059$) — u 372 pacjentów. Badanie można zatem uznać za nieosiągające założonego celu; bardziej optymistyczne wątki pojawiły się w analizie złożonego drugorzędowego punktu końcowego — całkowitej liczby hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych i zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych: stwierdzono ją o 20% rzadziej (w 370 przypadkach) w grupie przyjmującej FCM i u 451 pacjentów w grupie otrzymującej placebo (ryzyko względne [RR, *relative risk*] 0,80; 95% CI: 0,64–1,00; $p = 0,05$). Suplementacja badanego leku pozwoliła także na zmniejszenie częstości hospitalizacji z powodu niewydolności serca w porównaniu z grupą otrzymującą placebo (RR 0,74; 95% CI: 0,58–0,94; $p = 0,013$), ale nie wykazano wpływu leczenia na zmniejszenie częstości zgonów ($p = 0,81$) [6].

EARLY-AF: Cryoablation or Drug Therapy for Initial Treatment of Atrial Fibrillation

cja przeskórna jest zabiegiem, który ma niekwestionowaną i ugruntowaną pozycję w leczeniu arytmii. W przypadku pierwszorazowego AF zwykle zaleca się, by przed wykonaniem ablacji podjąć próbę terapii przynajmniej jednym lekiem przeciwarystmicznym. Nie były, jak dotąd, dostępne przekonujące dane, które potwierdzałyby, że takie postępowanie jest skuteczniejsze w utrzymaniu rytmu zatokowego od ablacji jako terapii pierwszego wyboru.

Badaniem EARLY-AF objęto grupę 303 pacjentów z objawowym, dotychczas nieleczonym, napadowym AF. Chorych losowo przydzielono do grupy leczenia za pomocą krioablacji balonowej (154 chorych w wieku średnio 57,7 roku — 72,2% mężczyzn) lub do przeciwarystmicznego leczenia farmakologicznego (149 chorych w wieku średnio 59,5 roku — 68,5% mężczyzn). W okresie obserwacji trwającym 12 miesięcy wszyscy chorzy byli monitorowani za pomocą wszczepialnego rejestratora arytmii.

Pierwszorzędowy punkt końcowy określono jako AF lub AFL albo tachykardię przedsionkową w okresie od 91. dnia do końca obserwacji w przypadku grupy leczonej za pomocą ablacji lub od początku leczenia farmakologicznego do końca obserwacji. Zdarzenie to wystąpiło u 42,9% chorych leczonych ablacją oraz u 67,8% pacjentów poddanych farmakoterapii ($p < 0,001$). Objawowa tachyarytmia przedsionkowa nawróciła odpowiednio w przypadku 11% i 26,2% pacjentów (HR 0,39; 95% CI: 0,22–0,68). Co istotne, poważne zdarzenia niepożądane, włączając w to powikłania zabiegu ablacji, wystąpiły u 3,2% chorych leczonych zabiegowo — nie częściej niż u pacjentów leczonych zachowawczo (4%).

Badanie obejmowało względnie małą grupę pacjentów i nie określono w nim wpływu interwencji na ogólne ryzyko sercowo-naczyniowe, jednak jego wyniki dają podstawę do rozważania ablacji jako leczenia pierwszego rzutu u pacjentów z objawowym AF. *Novum* EARLY-AF polega na włączeniu pacjentów z nową diagnozą, a nie — jak w większości poprzednich badań — po nieskutecznej farmakoterapii; rangę dowodów zwiększa również wykorzystanie rejestratora zdarzeń elektrokardiograficznych do wykrywania nawrotów [7].

SAMSON: Self-Assessment Method for Statin Side-effects Or Nocebo

Korzystny efekt działania statyn w prewencji schorzeń układu krążenia nie ulega wątpliwości. Mimo licznych prób podważania tego stanu przez antynaukowe grupy społecznościowe rzetelne dane naukowe jednoznacznie przemawiają za koniecznością ich stosowania zarówno w prewencji pierwotnej, jak i wtórnej licznych chorób serca i naczyń. Jedną z najczęstszych przyczyn przerywania leczenia statynami przez pacjentów są działania niepożądane ze strony układu mięśniowego, choć w licznych badaniach nie wykazano obiektywnego zwiększenia częstości występowania tych objawów podczas terapii statyną w porównaniu z placebo. Ze względu na nieswoistość objawów ze strony układu ruchu i medialne nasilenie szkodliwych działań lobbystów antystatynowych leki te wydają się szczególnie narażać pacjentów je przyjmujących na efekt nocebo. Polega on na zgłaszaniu działań niepożądanych leku niezależnie od faktycznego potencjału ich wywoływania przez dany preparat. Powodem wystąpienia tych działań jest negatywne nastawienie pacjenta do terapii i w tym kontekście efekt nocebo można nazwać odwrotnością efektu placebo.

Zagadnienie potencjału wywoływania przez statyny objawowych działań niepożądanych było przedmiotem precyzyjnie zaprojektowanego badania SAMSON. Włączono do niego 60 chorych, którzy odstawili statyny w ciągu 2 tygodni od rozpoczęcia leczenia. Każdy otrzymał łącznie 12 fiolek, po cztery opakowania (każde na miesięczną terapię) zawierające atorwastatynę w dawce 20 mg, placebo i 4 puste fiołki na okres bez terapii. Przedmiotem randomizacji była

kolejność wykorzystywania przez pacjenta leku aktywnego lub placebo. Pacjenci korzystali z elektronicznego dzienniczka do raportowania wystąpienia objawów. Mieli również możliwość odstawienia leku w przypadku wystąpienia szczególnie dotkliwych objawów.

Pierwszorzędnym punktem końcowym było nasilenie intensywności objawów niepożądanych zależnych od efektu nocebo – stosunku intensywności objawów zgłaszanych podczas przyjmowania placebo pomniejszonej o intensywność objawów zgłaszanych w okresach bez interwencji – do intensywności objawów notowanych przez pacjentów podczas przyjmowania statyny skorygowanych w ten sam sposób.

W trakcie obserwacji 11 pacjentów zaprzestano przyjmowania statyn (4 w wyniku własnej decyzji, w 3 przypadkach była to decyzja badaczy). Średnie nasilenie objawów (w skali 0–100) podczas okresów bez leczenia wyniosło 8 (95% CI: 4,7–11,3). Podczas przyjmowania placebo chorzy ocenili nasilenie objawów średnio na 15,4 (wysoko znamiennej wzrost w porównaniu z okresami bez leczenia). W trakcie faktycznego leczenia statyną średnie nasilenie objawów wyniosło 16,3 – zatem przy porównaniu nasilenia objawów w trakcie leczenia statyną i w okresach przyjmowania placebo różnice okazały się nieistotne statystycznie ($p = 0,39$). Wartość wskaźnika nocebo wyniosła 2,2 (95% CI: 62,3–66,7); wyliczenia te zaburzyły pojedyncze przypadki pacjentów, którzy zgłaszali dużą intensywność objawów niepożądanych w okresach bez terapii, co przekładało się na zaniżanie wartości użytych do kalkulacji stosunku. Zindywidualizowane wyliczenia pozwoliły ostatecznie określić wartość wskaźnika nocebo na 0,9.

Wnioski z analizy danych pozwalają jednoznacznie stwierdzić, że wpływ statyn na nasilenie intensywności objawów postrzeganych jako działania niepożądane nie jest istotnie większy niż wpływ placebo. Wyniki te mają ważne znaczenie jako argument przeciw nieprawdziwym, a popularnym poglądom o częstej nietolerancji statyn [8].

OMENI: Omega-3 Fatty Acid Supplements in Elderly Patients after Myocardial Infarction

Wielonienasycone kwasy tłuszczowe n-3 (PUFA, *polyunsaturated fatty acids*) są postrzegane jako niezbędny składnik zbilansowanej diety. Wiele wątpliwości budzi jednak celowość ich suplementacji jako metoda obniżenia ryzyka sercowo-naczyniowego. Autorzy badania OMENI skupili się na specyficznej grupie starszych chorych po MI, by określić wpływ suplementacji PUFA na ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych w 2-letniej obserwacji.

Ocenie wpływu interwencji poddano 1027 chorych w wieku 70–82 lat, którzy przebyli kliniczny incydent spełniający kryteria MI w okresie 2–8 tygodni wcześniej. Współpracę pacjentów kontrolowano poprzez określanie

osoczowego stężenia kwasów tłuszczowych. Główne punkty końcowe stanowiły: MI niezakończony zgonem, nieplanowana rewaskularyzacja, udar mózgu, zgon z jakiegokolwiek przyczyny, hospitalizacja z powodu niewydolności serca. Drugorzędnym punktem końcowym było nowe rozpoznanie AF.

Częstość wystąpienia pierwszorzędnego punktu końcowego nie różniła się istotnie między grupą przyjmującą PUFA – 108 (21,4%), a chorymi przyjmującymi placebo – 102 (20%) ($p = 0,06$). Podobną zależność zaobserwowano w przypadku drugorzędnego punktu końcowego – odpowiednio 28 i 15 pacjentów ($p = 0,06$). Wyniki badania jednoznacznie wykazały, że suplementacja PUFA n-3 nie przynosi korzyści klinicznej w prewencji wtórnej MI ani w kontekście ograniczenia szerszego pojęcia ryzyka sercowo-naczyniowego w grupie starszych pacjentów po MI. Dane te są spójne z licznymi już danymi z zakończonych prospektywnych badań tego zagadnienia [9].

HARP-MINOCA: Coronary Optical Coherence Tomography and Cardiac Magnetic Resonance Imaging to Determine Underlying Causes of MINOCA in Women

Współczesne definicje MI w każdej z kolejnych modyfikacji są oparte na oznaczeniu stężenia troponiny sercowej. Pozostałe zawarte w definicji wyznaczniki kliniczne stanowią kryteria wspomagające i zamienne. Mimo spójnej definicji etiologia MI może być zróżnicowana, a jej trafne określenie pozwala wybrać najkorzystniejszy dla pacjenta sposób leczenia. Zdecydowanie najczęstszą przyczyną zawału jest okluzja naczynia wieńcowego spowodowana pęknięciem blaszki miażdżycowej. Wykonanie koronarografii i angioplastyki wieńcowa są więc dla większości pacjentów z MI postępowaniem z wyboru. Statystyki rejestrów medycznych wskazują, że u 6–15% pacjentów, w zdecydowanej większości kobiet, koronarografia nie ujawnia istotnych zwężeń w naczyniach wieńcowych mimo spełniania kryteriów MI i braku innej niż wieńcowa przyczyny tej diagnozy.

Autorzy badania HARP-MINOCA poddali dalszej diagnostyce 170 kobiet, u których rozpoznano zawał serca bez istotnych zwężeń w naczyniach wieńcowych (MINOCA, *myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries*). Poza koronarografią wykonano obrazowanie metodą wewnątrzwieńcowej optycznej tomografii koherentnej (OCT, *coronary optical coherence tomography*) oraz rezonansu magnetycznego serca (CMR, *cardiac magnetic resonance*). Uzyskano odpowiednio 145 oraz 116 przypadków, które z przyczyn technicznych mogły być poddane pełnej analizie daną metodą. Dzięki badaniu OCT wykryto 67 (46,2%) przypadków zmian mogących odpowiadać za wystąpienie MI (pęknięcia blaszki miażdżycowej, wylewy do blaszek

miażdżycowych). W przypadku 62 pacjentek (53,4%) W CMR potwierdzono niedokrwienne tło zawału, a w przypadku 24 chorych (20,7%) – inne niż niedokrwienne (zapalenie mięśnia sercowego, zespół takotsubo).

Zastosowanie dwóch metod identyfikacji przyczyn MINOCA pozwoliło zwiększyć skuteczność każdej z nich w postawieniu ostatecznej diagnozy, dając wartość 84,5% rozpoznań. W 63,8% przypadków potwierdzono przyczynę niedokrwiczną, a w 20,7% inną niż niedokrwiczną. Zakładając, że bez weryfikacji diagnozy większość chorych poddano by terapii typowej dla niedokrwiennej postaci zawału, można uznać, że zastosowana interwencja diagnostyczna pozwoliła w ponad 20% przypadków na wdrożenie adekwatnego leczenia, którego w przeciwnym razie chorzy mogliby być pozbawieni [10]. Wyniki badania potwierdzają rosnące zainteresowanie tematyką MINOCA i wskazują na potencjalne implikacje terapeutyczne precyzyjnej procedury diagnostycznej w tej nierzadkiej jednostce chorobowej.

Piśmiennictwo

1. Guimarães HP, Lopes RD, de Barros E Silva PGM, et al. RIVER Trial Investigators. Rivaroxaban in patients with atrial fibrillation and a bioprosthetic mitral valve. *N Engl J Med.* 2020; 383(22): 2117–2126, doi: [10.1056/NEJMoa2029603](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2029603), indexed in Pubmed: [33196155](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33196155/).
2. Teerlink JR, Diaz R, Felker GM, et al. GALACTIC-HF Investigators. Cardiac myosin activation with omecamtiv mecarbil in systolic heart failure. *N Engl J Med.* 2021; 384(2): 105–116, doi: [10.1056/NEJMoa2025797](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2025797), indexed in Pubmed: [33185990](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33185990/).
3. Enjuanes C, Klip IT, Bruguera J, et al. Iron deficiency and health-related quality of life in chronic heart failure: results from a multicenter European study. *Int J Cardiol.* 2014; 174(2): 268–275, doi: [10.1016/j.ijcard.2014.03.169](https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2014.03.169), indexed in Pubmed: [24768464](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24768464/).
4. Anker SD, Kirwan BA, van Veldhuisen DJ, et al. Effects of ferric carboxymaltose on hospitalisations and mortality rates in iron-deficient heart failure patients: an individual patient data meta-analysis. *Eur J Heart Fail.* 2018; 20(1): 125–133, doi: [10.1002/ejhf.823](https://doi.org/10.1002/ejhf.823), indexed in Pubmed: [28436136](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28436136/).
5. Ponikowski P, van Veldhuisen DJ, Comin-Colet J, et al. CONFIRM-HF Investigators. Beneficial effects of long-term intravenous iron therapy with ferric carboxymaltose in patients with symptomatic heart failure and iron deficiency†. *Eur Heart J.* 2015; 36(11): 657–668, doi: [10.1093/eurheartj/ehu385](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu385), indexed in Pubmed: [25176939](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25176939/).
6. Ponikowski P, Kirwan BA, Anker SD, et al. AFFIRM-AHF investigators. Ferric carboxymaltose for iron deficiency at discharge after acute heart failure: a multicentre, double-blind, randomised, controlled trial. *Lancet.* 2020; 396(10266): 1895–1904, doi: [10.1016/S0140-6736\(20\)32339-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32339-4), indexed in Pubmed: [33197395](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33197395/).
7. Andrade JG, Wells G, Deyell M, et al. Cryoablation or drug therapy for initial treatment of atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2021; 384(4): 305–315, doi: [10.1056/nejmoa2029980](https://doi.org/10.1056/nejmoa2029980).
8. Wood FA, Howard JP, Finegold JA, et al. N-of-1 trial of a statin, placebo, or no treatment to assess side effects. *N Engl J Med.* 2020; 383(22): 2182–2184, doi: [10.1056/NEJMc2031173](https://doi.org/10.1056/NEJMc2031173), indexed in Pubmed: [33196154](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33196154/).
9. Kalstad A, Myhre P, Laake K, et al. Effects of n-3 fatty acid supplements in elderly patients after myocardial infarction. *Circulation.* 2021; 143(6): 528–539, doi: [10.1161/circulationaha.120.052209](https://doi.org/10.1161/circulationaha.120.052209).
10. Reynolds HR, Maehara A, Kwong RY, et al. Coronary optical coherence tomography and cardiac magnetic resonance imaging to determine underlying causes of myocardial infarction with nonobstructive coronary arteries in women. *Circulation.* 2021; 143(7): 624–640, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.120.052008](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.052008), indexed in Pubmed: [33191769](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33191769/).