

# Postępy farmakoterapii w niewydolności serca i prewencji chorób układu sercowo-naczyniowego – doniesienia z internetowej edycji Kongresu Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego 2020

Piotr Hamala , Jarosław D. Kasprzak 

Katedra i Klinika Kardiologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Artykuł jest tłumaczeniem pracy: Hamala P, Kasprzak JD. Advances in heart failure pharmacotherapy and cardio-vascular prevention: reports from The Congress of European Society of Cardiology 2020. *Folia Cardiol.* 2021; 16(5): 348–352. DOI: 10.5603/FC.2021.0050.

Należy cytować wersję pierwotną

## Wstęp

Ze względu na pandemię choroby koronawirusowej (COVID-19, *coronavirus disease 2019*) tegoroczny Kongres Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC, *European Society of Cardiology*) przybrał formę elektroniczną. Mimo zmienionej formy nie zabrakło w programie interesujących doniesień o zakończonych w ostatnim roku międzynarodowych badaniach klinicznych. W tym roku szczególnie obfitowały one w ważne, pozytywne wyniki, które najprawdopodobniej zmienią praktyczne podejście do terapii. Poniżej przedstawiono subiektywną selekcję najciekawszych z zaprezentowanych wyników.

## LoDoCo2 – low-dose-colchicine-2

Progresja procesu miażdżycowego, destabilizacja i pęknięcie blaszki miażdżycowej są związane z aktywacją procesu zapalnego, w której uczestniczą między innymi interleukiny IL-1 $\beta$  i IL-18. Kolchicina, działając przeciwzapalnie, blokuje szlaki patofizjologiczne prowadzące do produkcji tych interleukin, stąd hipoteza o korzystnym działaniu kolchicyny w przewlekłej chorobie wieńcowej [1]. Wykonane badanie było konsekwencją przeprowadzonego wcześniej pilotowego badania LoDoCo, podczas którego obserwowano korzystne efekty terapii kolchicyną w prewencji wtórnej zdarzeń sercowo naczyniowych, ale ze względu na niezbyt liczną badaną grupę (n = 532) i protokół niezakładający podwójnie zaślepionej próby

wyniki wymagały jeszcze potwierdzenia w badaniu dostarczającym dowodów o większej sile [2]. Badanie LoDoCo2 było to randomizowane, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowane placebo badanie obejmujące łącznie 5522 pacjentów w wieku 35–82 lat. Kryteria włączenia stanowiły: przewlekła choroba wieńcowa, potwierdzona metodą koronarografii lub tomografii komputerowej (wskaźnik Agatston > 400 jH.), brak zaostrzeń choroby wieńcowej przez co najmniej 6 miesięcy. Kryteriami wyłączenia były umiarkowana i ciężka niewydolność nerek, ciężka niewydolność serca, ciężka wada zastawek serca i wystąpienie niepożądanego reakcji podczas terapii kolchicyną w wywiadzie. Włączonych do badania pacjentów podzielono na dwie grupy. Pierwsza grupa przyjmowała kolchicynę w dawce doustnej 0,5 mg/dobę (n = 2762), a druga – placebo (n = 2760 pacjentów). Mediana czasu obserwacji wynosiła 29 (12–64) miesięcy, a pierwszorzędowy złożony punkt końcowy obejmował: rewaskularyzację mięśnia sercowego z powodu niedokrwienia, niedokrwienno udar mózgu, zawał serca, zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych. Drugorzędowych punktów końcowych było 8, część z nich złożona. W skład pierwszego, kluczowego, wchodziły: zgon sercowo-naczyniowy, zawał serca, niedokrwienno udar mózgu. Drugi zawierał zawał serca i rewaskularyzację mięśnia sercowego spowodowaną niedokrwieniem. W skład trzeciego wchodziły zgon sercowo-naczyniowy i zawał serca. Kolejnymi, hierarchicznie uporządkowanymi drugorzędowymi punktami końcowymi były zawał serca,

Adres do korespondencji: lek. Piotr Hamala, Katedra i Klinika Kardiologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, ul. Kniaziewiczza 1/5, 91–347 Łódź, tel./faks +48 42 653 99 09, e-mail: piotrhamala@gmail.com

udar niedokrwienny mózgu, zgon (z jakiegokolwiek przyczyny) i zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych.

Pierwszorzędowy złożony punkt końcowy osiągnięto u 264 pacjentów w grupie przyjmującej placebo i 187 w grupie leczonej kolchicyną. Ryzyko wystąpienia punktu końcowego w grupie leczonej kolchicyną w porównaniu z grupą przyjmującą placebo było znamienne zmniejszone – o 31% (95-proc. przedział ufności [CI, *confidence interval*]: 0,57–0,83;  $p < 0,001$ ). Podobnie obserwowano zmniejszenie o 28% ryzyka wystąpienia drugorzędowego punktu końcowego (95% CI: 0,57–0,92;  $p = 0,007$ ). Nie stwierdzono między grupami różnic pod względem częstotliwości występowania niepożądanych efektów obu terapii. Podsumowując, u pacjentów z przewlekłym zespołem wieńcowym kolchicyna dodana do standardowego leczenia była bezpieczna i poprawiała skuteczność prewencji wtórnej incydentów sercowo-naczyniowych, stając się mocnym kandydatem do uzupełnienia palety leków prewencyjnych stosowanych w przewlekłych zespołach wieńcowych [3].

## EMPEROR-Reduced

Bardzo oczekiwanym badaniem było EMPEROR-Reduced służące testowaniu użyteczności stosowania empagliflozyny dodanej do standardowego leczenia w grupie pacjentów z niewydolnością serca i obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory (LVEF, *left ventricular ejection fraction*). Badaną grupę stanowiło 3730 pacjentów z 20 krajów z niewydolnością serca i LVEF mniejszą lub równą 30% lub z EF większą lub równą 30% przy współwystępowaniu wysokich wartości N-końcowego fragmentu propeptydu natriuretycznego typu B (NT-proBNP, *N-terminal pro-B-type natriuretic peptide*). W grupie znajdowali się zarówno chorzy na cukrzycę typu 2, jak i pacjenci bez rozpoznanej cukrzycy typu 2. Pierwszorzędowym punktem końcowym były hospitalizacja z powodu niewydolności serca i zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych. Pierwszy drugorzędowy punkt końcowy stanowiła całkowita liczba hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych w trakcie obserwacji, a drugi drugorzędowym punktem końcowym – tempo obniżania filtracji kłębuszkowej. Mediana czasu obserwacji wynosiła 16 miesięcy. Niezależnie od statusu cukrzycy do grupy leczonej empagliflozyną objęto randomizacją 1863 pacjentów (10 mg/d. doustnie [*p.o.*, *per os*]), a 1867 pacjentów otrzymywało placebo. W analizie krzywych przeżycia dla pierwszorzędowego punktu końcowego w grupie przyjmującej placebo 462 pacjentów osiągnęło punkt końcowy, a w grupie badanej 361, co oznaczało 25-procentowe obniżenie ryzyka wystąpienia zgonu krążeniowego lub hospitalizacji spowodowanej niewydolnością serca (95% CI: 0,65–0,86;  $p < 0,0001$ ). Gdy pierwszorzędowe punkty końcowe porównywano osobno, to redukcja ryzyka ich wystąpienia przedstawiała się następująco: dla hospitalizacji z powodu niewydolności serca współczynnik ryzyka

(HR, *hazard ratio*) i 95-proc. CI wynosiły 0,69 i 0,69–0,81;  $p < 0,0001$ , a dla zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych – 0,92 i 0,75–1,12;  $p$  nieistotne statystycznie (NS). Korzystny efekt w grupie badanej, z punktu widzenia redukcji ryzyka wystąpienia punktów końcowych, obserwowano również dla punktów drugorzędowych – w szczególności wystąpiła istotna różnica w tempie spadku współczynnika filtracji kłębuszkowej (eGFR, *estimated glomerular filtration rate*) między grupami. W grupie przyjmującej placebo spadek eGFR wynosił 4,2 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, a w grupie badanej 0,9 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> ( $p < 0,0001$ ). Powyższa obserwacja koresponduje z wynikami analizy ryzyka wystąpienia złożonego nerkowego punktu końcowego, którego elementy składowe stanowiły kwalifikacja do przewlekłej dializy, przeszczepienie nerki oraz głęboki i utrwalony spadek eGFR. Podczas analizy wystąpienia powyższego złożonego punktu końcowego obserwowano obniżenie ryzyka w badanej grupie (HR 0,50; 95% CI: 0,32–0,77;  $p < 0,001$ ). Autorzy porównali powyższe wyniki z wynikami badania DAPA-HF (randomizowane, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby badanie; porównanie terapii dapagliflozyną z placebo w populacji pacjentów z niewydolnością serca,  $n = 2373$ , którego wyniki zaprezentowano na Kongresie ESC w Paryżu w 2019 r.) [4]. Pacjenci z EMPEROR-Reduced charakteryzowali się niższą LVEF 27,7 ± 6,0 w porównaniu z 31,2 ± 6,7%, niższym eGFR 61,8 ± 21,7 w porównaniu z 66,0 ± 19,6 ml/min i wyższym stężeniem NT-proBNP 1926 (1153–3525) w porównaniu z 1887 (1077–3429) pg/ml. Redukcja ryzyka wystąpienia pierwszorzędowego punktu końcowego w badanych grupach była taka sama w obu badaniach (25%), ale pacjenci z badania EMPEROR-Reduced charakteryzowali się mniejszą redukcją ryzyka wystąpienia zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych niż pacjenci z badania DAPA-HF, ale znacznie większym obniżeniem ryzyka wystąpienia złożonego nerkowego punktu końcowego (HR i 95% CI odpowiednio 0,50 i 0,32–0,77 vs. 0,71 i 0,44–1,16). Te różnice w analizach przeżycia mogą być tłumaczone różnicą w stopniu zaawansowania ciężkości niewydolności serca między badanymi grupami w obu badaniach. Trudno precyzyjnie porównywać obie próby między innymi z powodu niejednorodności w zdefiniowaniu pozostałych punktów końcowych. Dokładniejsze poznanie różnic między empagliflozyną i dapagliflozyną wymagałoby przeprowadzenia badania *head-to-head* obu cząsteczek [5], obecnie jednak oba te badania dają silny asumpt do zaliczenia inhibitorów kotransportera sodowo-glukozowego 2 (SGLT2, *sodium-glucose co-transporter 2*) jako użytecznych leków w niewydolności serca niezależnie od statusu cukrzycowego.

## DAPA-CKD

Ważnym i trudnym do osiągnięcia celem terapii prewencyjnych jest nefroprotekcja. Celem badania DAPA-CKD było

porównanie terapii dapagliflozyną (10 mg/d. p.o.) z podaniem placebo pod względem wpływu na ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych i nerkowych w grupie pacjentów z przewlekłą chorobą nerek. W badaniu uczestniczyło 4304 pacjentów z 21 krajów. Mediana czasu obserwacji wynosiła 2,4 roku. Kryteria włączenia stanowiły: wiek ponad 18 lat, eGFR w przedziale 25–75 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, wskaźnik albumina/kreatynina w zakresie 200–5000 mg/g, tolerowanie maksymalnej dawki inhibitora konwertazy angiotensyny/inhibitora receptora angiotensyny (ACEI/ARB [angiotensin converting-enzyme inhibitor/angiotensin receptor blocker]) przez co najmniej 4 tygodnie (jeśli nie przeciwwskazany). W powyższej grupie znajdowali się zarówno chorzy na cukrzycę typu 2, jak pacjenci bez rozpoznania cukrzycy typu 2.

Kryteriami wyłączenia były rozpoznania cukrzycy typu 1, wielotorbielowatości nerek, nefropatii toczniowej, zapalenia naczyń związanego z przeciwciałami przeciwko cytoplazmie neutrofilów (ANCA, *anti-neutrophil cytoplasmic antibodies*) i przebycie terapii immunosupresyjnej w ciągu 6 miesięcy przed planowanym włączeniem do badania. Grupę badaną porównano z grupą kontrolą, dopasowaną pod względem wieku, płci, pochodzenia etnicznego, proporcji rozpoznań cukrzycy typu 2, skurczowego ciśnienia tętniczego, przesączania kłębuszkowego, wskaźnika albumina/kreatynina i odsetka uczestników przyjmujących ACEI/ARB.

Pierwszorządowy złożony punkt końcowy obejmował: trwałe zmniejszenie przesączania kłębuszkowego o co najmniej 50%, schyłkową chorobę nerek, zgon związany z chorobą nerek i zgon związany z przyczynami sercowo-naczyniowymi. Osiągnęło go 312 uczestników w grupie otrzymującej placebo i 197 w grupie przyjmującej dapagliflozynę. Badana grupa charakteryzowała się 39-procentową redukcją ryzyka wystąpienia pierwszorządowego złożonego punktu końcowego (HR 0,61; 95% CI: 0,51–0,72;  $p < 0,0001$ ).

Kolejnym elementem była analiza złożonego nerkowego pierwszorządowego punktu końcowego, który zdefiniowano tak samo jak poprzedni, ale z wyłączeniem zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych. Powyższy punkt końcowy osiągnęło 243 uczestników w grupie otrzymującej placebo i 142 w grupie przyjmującej dapagliflozynę. Badana grupa charakteryzowała się 44-procentową redukcją ryzyka względnego (HR 0,56; 95% CI: 0,45–0,6;  $p < 0,0001$ ) częstości występowania pierwszorządowego nerkowego złożonego punktu końcowego.

Korzystny efekt dapagliflozyny obserwowano w podgrupach zarówno chorych na cukrzycę typu 2, jak i bez rozpoznanej cukrzycy typu 2 (HR i 95% CI wynosiły odpowiednio 0,64 i 0,52–0,79 vs. 0,50 i 0,35–0,72;  $p = 0,24$ ), co oznacza, że rozpoznanie cukrzycy typu 2 nie wpływa na korzystne efekty terapii dapagliflozyną.

Drugorzędowy punkt końcowy obejmował hospitalizację z powodu niewydolności serca i zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych. W grupie przyjmującej placebo osiągnęło go 138 pacjentów, a w grupie leczonej dapagliflozyną

– 100 pacjentów (HR 0,71; 95% CI: 0,55–0,92;  $p = 0,0089$ ). Podczas analizy ryzyka śmiertelności całkowitej obserwowano 31-procentową redukcję ryzyka względnego (HR 0,69; 95% CI: 0,53–0,88;  $p = 0,0035$ ).

Tolerancja dapagliflozyny nie była gorsza niż tolerancja preparatu placebo. Proporcje dyskontynuacji terapii z powodu nietolerancji wynosiły 12,8% w grupie badanej i 14,4% w grupie kontrolnej ( $p = 0,16$ ). W badanej podgrupie bez cukrzycy typu 2 epizody hipoglikemii nie wystąpiły. Podsumowując, badanie dostarcza dowodów na kolejne korzyści terapii dapagliflozyną nie tylko wśród pacjentów z cukrzycą i niewydolnością serca, ale też w grupie pacjentów z chorobą nerek [6].

## BRACE-CORONA

Pandemia COVID-19 zmotywowała świat nauki do błyskawicznego gromadzenia danych naukowych. Jedną z kontrowersji związanych z koronawirusem był fakt, że błonowa cząsteczka enzymu konwertującego angiotensynę 2 (ACE2, *angiotensin-converting enzyme 2*) jest receptorem, do którego powinowactwo wykazuje SARS-CoV-2 (*severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*). Inhibicja układu renina–angiotensyna wiąże się ze zwiększoną ekspresją ACE2 na błonie komórkowej, w związku z czym na początku pandemii pojawiły się obawy o niekorzystny wpływ ACEI/ARB na ryzyko i przebieg infekcji COVID-19. Chociaż obawy te nie potwierdziły się w stanowiskach eksperckich [6, 7], to brazylijscy badacze zaprojektowali w marcu i błyskawicznie zrealizowali prospektywne badanie z zakresu tej tematyki. Badanie BRACE-CORONA miało umożliwić wyjaśnienie, czy odstawianie bądź kontynuacja terapii ACEI wpływa na rokowanie pacjentów hospitalizowanych z powodu infekcji SARS-CoV-2. Było to randomizowane badanie, do którego włączono 659 pacjentów. Czas obserwacji wynosił 30 dni, a średnia wieku pacjentów 55 lat; 41% grupy stanowiły kobiety. Do kryteriów włączenia zaliczono: wiek co najmniej 18 lat, hospitalizację z powodu COVID-19, wywiad przewlekłego stosowania ACEI/ARB. Kryteria wyłączenia stanowiły: wywiad zaostżenia niewydolności serca w ostatnim roku, terapia co najmniej 4 lekami hipotensyjnymi, terapia sakubitrilem/walsartanem. Podstawowym parametrem, analizowanym w celu oceny rokowania w tej grupie, była obliczona w toku obserwacji liczba dni do zgonu i liczba dni spędzonych poza szpitalem (*number of days alive and out of hospital*). Nie obserwowano istotnych różnic statystycznych pod względem liczby przeżytych dni i dni poza szpitalem – średnio wynosiły one  $21,9 \pm 8,0$  dni w grupie, w której ACEI/ARB odstawiono, i  $22,9 \pm 7,1$  dni w grupie, w której kontynuowano terapię (*mean ratio* 0,95; 95% CI: 0,90–1,01;  $p = 0,09$ ). Drugorzędowym punktem końcowym była śmiertelność ze wszystkich przyczyn. Nie ujawniono różnicy w proporcji występowania powyższego punktu końcowego w obserwowanych podgrupach. W grupie kontynuującej

terapię ACEI/ARB śmiertelność z wszystkich przyczyn wynosiła 2,8%, a w grupie nieprzyjmującej ACEI/ARB – 2,7%, ryzyko względne (HR i 95% CI: 0,97 i 0,38–2,52;  $p = 0,95$ ).

W dyskusji podkreślono stosunkowo młody wiek badanej grupy (średnia wieku 55 lat) jako czynnik, który może powodować różnice w rokowaniu pacjentów poddanych terapii ACEI/ARB, brak porównania osobno efektów terapii lekami z każdej z grup – ACEI i ARB (różne mechanizmy działania każdej grupy leków) – oraz stosunkowo krótki czas obserwacji. Podsumowując, w powyższym badaniu nie znaleziono dowodów na niekorzystny rokowniczo wpływ terapii ACEI/ARB u pacjentów hospitalizowanych z powodu COVID-19 [8].

## RATE-AF

Prospektywne, randomizowane badanie RATE-AF przeprowadzono w celu porównania długoterminowej terapii beta-adrenolitykiem i digoksyną u pacjentów z utrwalonym migotaniem przedsionków (AF, *atrial fibrillation*) i objawami niewydolności serca. Kryteriami włączenia były: wiek co najmniej 60 lat, utrwalone AF, objawy niewydolności serca w II lub wyższej klasie według *New York Heart Association* (NYHA) oraz potrzeba wdrożenia terapii kontroli częstości komór. Kryteriami wyłączenia były: częstość rytmu serca poniżej 60/min, wywiad złej tolerancji terapii obniżającej częstość rytmu serca, wywiad rozpoznanej niewydolności serca. Obserwację efektów wprowadzonych interwencji przeprowadzono za pośrednictwem kwestionariusza oceny jakości życia SF-36 (*Quality-of-Life Assessment Questionnaire SF-36*) w 6. miesiącu obserwacji. W 6. i 12. miesiącu obserwacji oceniono również: częstość rytmu serca, skalę według NYHA, stężenie NT-proBNP, a w 12. miesiącu ponownie jakość życia, LVEF i występowanie działań niepożądanych.

Grupę 160 pacjentów, przy użyciu algorytmu minimalnej randomizacji (wg płci i klasy wg *European Heart Rhythm Association* [EHRA]), podzielono na dwie grupy leczone w celu uzyskania kontroli częstości rytmu serca digoksyną ( $n = 80$ ) lub beta-adrenolitykiem (bisoprolol) ( $n = 80$ ). Średnia wieku wynosiła  $76 \pm 8$  lat, 46% grupy stanowiły kobiety.

Podczas analizy wyników dla podstawowego parametru, czyli jakości życia w 6. miesiącu obserwacji, nie obserwowano różnic między grupami ( $p = 0,3$ ). W 12. miesiącu obserwacji niektóre elementy kwestionariusza wskazywały na lepszą jakość życia wśród pacjentów przyjmujących digoksynę, na przykład SF36-GH (ogólne poczucie zdrowia;  $p = 0,049$ ), SF36-PF (funkcjonowanie fizyczne;  $p = 0,05$ ). Nie ujawniono różnic w redukcji częstości rytmu komór. Klasa według NYHA w 12. miesiącu obserwacji obniżyła się w grupie leczonej digoksyną ze średnio 2,4 do 1,5, a w grupie leczonej beta-adrenolitykiem – z 2,4 do 2,0 ( $p < 0,001$ ). Stężenie NT-proBNP w 12. miesiącu

obserwacji obniżyło się w grupie leczonej digoksyną ze średnio 1095 do 960 pg/ml, a w grupie leczonej beta-adrenolitykiem wzrosło z 1041 do 1250 pg/ml ( $p = 0,005$ ). Frakcja wyrzutowa lewej komory w 12. miesiącu obserwacji wzrosła w grupie leczonej digoksyną ze średnio 56,2% do 59,7%, a w grupie leczonej beta-adrenolitykiem – z 57,6% do 59,8% ( $p = 0,45$ ). Działania niepożądane częściej obserwowano w grupie leczonej beta-adrenolitykiem (142 przypadki) niż w grupie leczonej digoksyną (29 przypadków). Powyższe dane sugerują korzystniejszy efekt i większe bezpieczeństwo stosowania digoksyny w przewlekłej terapii kontroli częstości komór u pacjentów z utrwalonym AF niż terapii bisoprololem, w przeciwieństwie do obowiązujących obecnie zaleceń.

## EAST-AFNET 4

Mimo prowadzenia optymalnej terapii u pacjentów z AF wciąż obserwuje się powikłania tej choroby, takie jak: zaostrenie niewydolności serca, ostry zespół wieńcowy, udar niedokrwieny mózgu. W przeprowadzonych do tej pory badaniach nie udowodniono przewagi kontroli rytmu serca nad kontrolą częstości komór [8, 9]. Wobec powyższego, zaprojektowano badanie EAST-AFNET 4 w celu odpowiedzi na pytanie, czy wczesna kontrola rytmu serca poprawia rokowanie w porównaniu z typową terapią. Było to prospektywne, randomizowane badanie przeprowadzone w 11 krajach Europy Środkowej i Zachodniej (w tym w Polsce). Kryteria włączenia stanowiły: co najmniej 2 pkt. w skali CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc, wystąpienie udokumentowanego w elektrokardiogramie (EKG) napadu AF krócej niż przed rokiem. Pacjentów objęto randomizacją do dwóch strategii terapii. Pierwsza strategia (wczesnej kontroli rytmu,  $n = 1395$ ) polegała na wczesnym włączaniu leków przeciwyaritmicznych, antykoagulacji lub wczesnej kwalifikacji do ablacji AF, a w przypadku ponownego napadu AF – kwalifikacji do powtórnej ablacji albo modyfikacji farmakoterapii przeciwyaritmicznej. W drugiej grupie ( $n = 1394$ ) kontrolę rytmu serca wdrażano tylko u pacjentów z objawami, do tej pory poddawanych optymalnej terapii kontrolującej częstość rytmu serca.

Pierwszorzędowy punkt końcowy był złożony; w jego skład wchodziły zaostrenie niewydolności serca, ostry zespół wieńcowy, udaru mózgu i zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych. Drugim ocenianym elementem była liczba dni spędzonych w szpitalu w przeliczeniu na lata.

Mediana obserwacji wynosiła 5,1 (3,8–6,4) roku. Pierwszorzędowy punkt końcowy osiągnęło 249 pacjentów z grupy wczesnej strategii kontroli rytmu oraz 316 pacjentów z drugiej grupy. Poważne zdarzenie niepożądane wystąpiło u 68 (4,9%) pacjentów w grupie wczesnej strategii kontroli rytmu, w porównaniu z 19 (1,4%) pacjentami z drugiej grupy ( $p < 0,001$ ). Udar mózgu wystąpił u 40 (2,9%) pacjentów w grupie wczesnej strategii kontroli

rytmu, w porównaniu z 62 pacjentów (4,4%) w grupie drugiej ( $p = 0,03$ ) [10].

Porównując grupy pod względem liczby nocy spędzonych w szpitalu, nie obserwowano różnic. W grupie wczesnej strategii kontroli rytmu serca pacjenci spędzili w szpitalu średnio  $5,8 \pm 22$  noce, a w drugiej grupie –  $5,1 \pm 15$  nocy (iloraz szans [OR, *odds ratio*] i 99% CI: 1,08 i 0,92–1,28). Po 2 latach obserwacji więcej pacjentów utrzymywało rytm zatokowy w grupie wczesnej strategii kontroli rytmu – 82,1% w porównaniu z 60,5% (OR i 95% CI: 3,13 i 2,55–3,84). Nie obserwowano różnicy między grupami w klasie według EHRA; 74,3% pacjentów w grupie wczesnej strategii kontroli rytmu i 72,6% w drugiej grupie było zakwalifikowanych do I klasy według EHRA (OR i 95% CI: 1,14 i 0,93–1,40). Nie udokumentowano też istotnej zmiany LVEF w pierwszej i drugiej grupie ( $1,5 \pm 9,8\%$  vs.  $0,8 \pm 9,8\%$ ; OR i 95% CI: 0,23 i 0,46–0,91).

W podsumowaniu należy podkreślić, że badanie EAST-AFNET 4 pozwala zidentyfikować grupę pacjentów, u których można myśleć o lepszych efektach prewencyjnych dzięki strategii kontroli rytmu z użyciem wczesnej ablacji AF – zapewniała ona lepsze rokowanie niż kontrola częstości rytmu komór, a zarazem była bezpieczna.

## Podsumowanie

Pierwszy internetowy kongres ESC zostanie zatem zapamiętany nie tylko z powodu zmienionej przez pandemię formy, ale – w opinii autorów – także ze względu na dużą liczbę znaczących badań klinicznych, o przewidywanym bezpośrednim wpływie na wytyczne postępowania w tak częstych jednostkach chorobowych, jak niewydolność serca, przewlekłe zespoły wieńcowe czy AF.

## Piśmiennictwo

- Imazio M, Andreis A, Brucato A, et al. Colchicine for acute and chronic coronary syndromes. *Heart*. 2020; 106(20): 1555–1560, doi: [10.1136/heartjnl-2020-317108](https://doi.org/10.1136/heartjnl-2020-317108), indexed in Pubmed: [32611559](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32611559/).
- Nidorf SM, Eikelboom JW, Budgeon CA, et al. Low-dose colchicine for secondary prevention of cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol*. 2013; 61(4): 404–410, doi: [10.1016/j.jacc.2012.10.027](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.10.027), indexed in Pubmed: [23265346](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23265346/).
- Nidorf SM, Fiolet ATL, Mosterd A, et al. LoDoCo2 Trial Investigators. Colchicine in patients with chronic coronary disease. *N Engl J Med*. 2020; 383(19): 1838–1847, doi: [10.1056/NEJMoa2021372](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2021372), indexed in Pubmed: [32865380](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32865380/).
- McMurray JV, Solomon S, Inzucchi S, et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med*. 2019; 381(21): 1995–2008, doi: [10.1056/nejmoa1911303](https://doi.org/10.1056/nejmoa1911303).
- Packer M, Butler J, Filippatos G, et al. Evaluation of the effect of sodium–glucose co-transporter 2 inhibition with empagliflozin on morbidity and mortality of patients with chronic heart failure and a reduced ejection fraction: rationale for and design of the EMPEROR-Reduced trial. *Eur J Heart Fail*. 2019; 21(10): 1270–1278, doi: [10.1002/ehf.1536](https://doi.org/10.1002/ehf.1536).
- Heerspink H, Stefansson B, Chertow G, et al. Rationale and protocol of the Dapagliflozin And Prevention of Adverse outcomes in Chronic Kidney Disease (DAPA-CKD) randomized controlled trial. *Nephrol Dial Transplant*. 2020; 35(2): 274–282, doi: [10.1093/ndt/gfz290](https://doi.org/10.1093/ndt/gfz290), indexed in Pubmed: [32030417](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32030417/).
- Gheblawi M, Wang K, Viveiros A, et al. Angiotensin-converting enzyme 2: SARS-CoV-2 receptor and regulator of the renin-angiotensin system: celebrating the 20th anniversary of the discovery of ACE2. *Circ Res*. 2020; 126(10): 1456–1474, doi: [10.1161/CIRCRESAHA.120.317015](https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.120.317015), indexed in Pubmed: [32264791](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32264791/).
- Position statement of the ESC Council on Hypertension on ACE-inhibitors and angiotensin receptor blockers. [https://www.escardio.org/Councils/Council-on-Hypertension-\(CHT\)/News/position-statement-of-the-esc-council-on-hypertension-on-ace-inhibitors-and-ang](https://www.escardio.org/Councils/Council-on-Hypertension-(CHT)/News/position-statement-of-the-esc-council-on-hypertension-on-ace-inhibitors-and-ang) (October 8, 2021).
- Lopes RD, Macedo AV, de Barros E Silva PG, et al. BRACE CORONA investigators. Continuing versus suspending angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers: Impact on adverse outcomes in hospitalized patients with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) – the BRACE CORONA Trial. *Am Heart J*. 2020; 226: 49–59, doi: [10.1016/j.ahj.2020.05.002](https://doi.org/10.1016/j.ahj.2020.05.002), indexed in Pubmed: [32502882](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32502882/).
- Packer DL, Mark D, Robb R, et al. Effect of catheter ablation vs antiarrhythmic drug therapy on mortality, stroke, bleeding, and cardiac arrest among patients with atrial fibrillation. *JAMA*. 2019; 321(13): 1261–1274, doi: [10.1001/jama.2019.0693](https://doi.org/10.1001/jama.2019.0693), indexed in Pubmed: [30874766](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30874766/).
- Nattel S, Guasch E, Savelieva I, et al. Early management of atrial fibrillation to prevent cardiovascular complications. *Eur Heart J*. 2014; 35(22): 1448–1456, doi: [10.1093/eurheartj/ehu028](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu028), indexed in Pubmed: [24536084](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24536084/).
- Kirchhof P, Camm AJ, Goette A, et al. EAST-AFNET 4 Trial Investigators. Early rhythm-control therapy in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2020; 383(14): 1305–1316, doi: [10.1056/NEJMoa2019422](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2019422), indexed in Pubmed: [32865375](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32865375/).