

**Najważniejszymi wydarzeniami listopada były coroczna konferencja Amerykańskiego Towarzystwa Kardiologicznego (American Heart Association, AHA) oraz publikacja nowych wytycznych amerykańskich towarzystw kardiologicznych odnośnie do migotania przedsionków (ang. *atrial fibrillation*, AF).**

Wytyczne dotyczące AF budzą szczególne zainteresowanie, ponieważ AF to jedno z kluczowych wyzwań współczesnej kardiologii, a każdy rok przynosi nowe, ważne badania, które wpływają na postępowanie. Poprzednie amerykańskie zalecenia ukazały się w 2019 r., europejskie – w 2020 r.

Nowe amerykańskie wytyczne wprowadzają wiele zmian, począwszy od klasyfikacji AF, a na postępowaniu skończywszy [Wiggins B i wsp. *J Am Coll Cardiol* 2023; doi: 10.1016/j.jacc.2023.10.021].

Proponowana klasyfikacja AF traktuje migotanie przedsionków, na wzór niewydolności serca, jako kontinuum choroby rozpoczynającej się od czynników ryzyka. Autorzy wyodrębiają 4 stadia, wymagające różnych strategii postępowania – od profilaktyki, modyfikacji stylu życia i czynników ryzyka po badania przesiewowe i terapię.

Stadium 1. cechuje się obecnością czynników ryzyka AF przy braku napadów tej arytmii. W stadium 2. stwierdzane są zmiany strukturalne lub elektryczne w sercu predysponujące do AF. Stadium 3. obejmuje znane nam z poprzedniej klasyfikacji postaci AF:

migotanie przedsionków napadowe (3A), przetrwałe (3B), długotrwałe przetrwałe (3C) oraz – to nowa, dodana kategoria – AF po skutecznej ablacji (3D). Stadium 4. to, podobnie jak wcześniej, utrwalone AF.

W nowych wytycznych za podstawę zapobiegania i leczenia AF uznano styl życia i modyfikację czynników ryzyka. W rezultacie bardziej stanowczo niż wcześniej zalecono aktywność fizyczną, rzucenie palenia, ograniczenie spożycia alkoholu oraz skuteczne leczenie nadciśnienia tętniczego i innych chorób współistniejących. Zadaniem lekarza jest przygotowanie indywidualnego planu i wyjaśnienie pacjentowi, co powinien on zrobić, żeby zmniejszyć ryzyko arytmii.

Nadal zaleca się stosowanie skali  $CHA_2DS_2-VASc$  jako predyktora ryzyka udaru mózgu, ale wytyczne pozwalają również na elastyczność w korzystaniu z pozostałych kalkulatorów, gdy mamy wątpliwości lub gdy konieczne jest uwzględnienie innych czynników ryzyka. Na przykład pacjenci z AF i pośrednim rocznym ryzykiem wystąpienia zdarzeń zakrzepowozatorowych (< 2%) mogą odnieść korzyści z uwzględnienia dodatkowych czynników mogących podnosić ryzyko udaru mózgu i przemawiać za włączeniem leczenia przeciwkrzepliwego. Należą do nich: większe obciążenie AF (przetrwałe lub utrwalone AF, uporczywe lub stałe AF w porównaniu z napadowym AF), otyłość, kardiomiopatia

przerostowa, źle kontrolowane nadciśnienie tętnicze, przewlekła choroba nerek, obturacyjny bezdech senny czy powiększenie lewego przedsionka.

Zalecenia podkreślają znaczenie wczesnego i ciągłego leczenia AF, skoncentrowanego na utrzymaniu rytmu zatokowego i zminimalizowaniu obciążenia ładunkiem AF. Przezcewnikowa ablacja awansowała do klasy I jako terapia 1. rzutu u wybranych pacjentów, m.in. u chorych z niewydolnością serca z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory. Nie ma wymogu podejmowania terapii lekami antyarytmicznymi, jeśli po przedstawieniu opcji leczenia przez lekarza pacjent zdecyduje się na najskuteczniejszą metodę, jaką jest ablacja. W zakresie leków antyarytmicznych, systematycznie wypieranych w kontroli rytmu przez ablację, nie ma istotnych zmian.

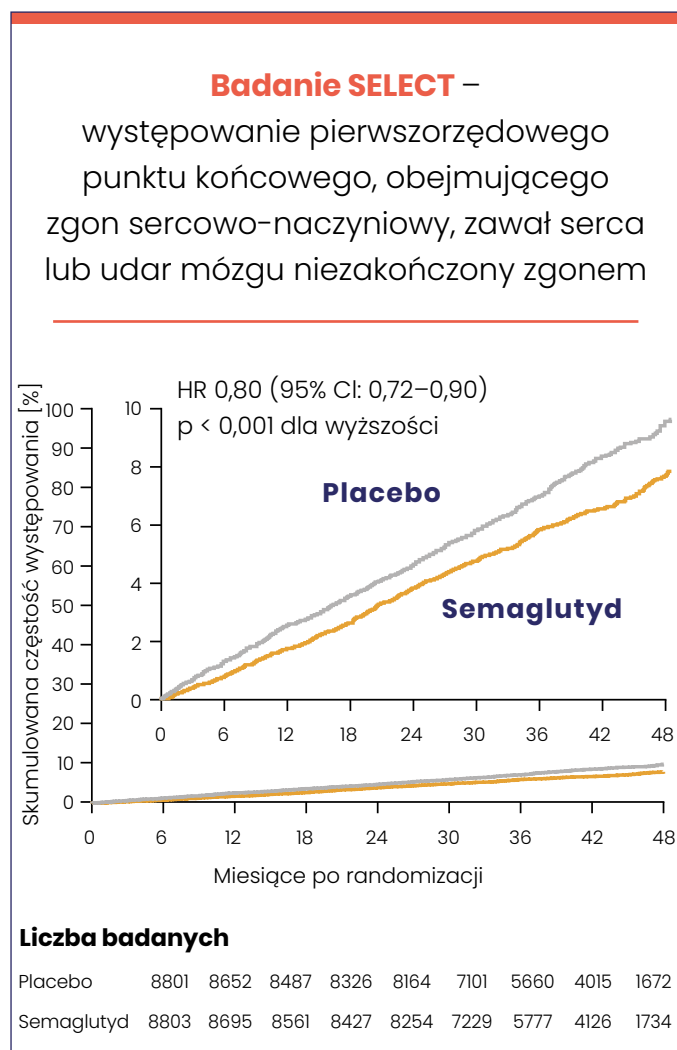
Nowe wytyczne podnoszą klasę zaleceń dla urządzeń do okluzji uszka lewego przedsionka z IIb (można rozważyć) do IIa (należy rozważyć) u pacjentów z wysokim ryzykiem udaru niedokrwinnego i przeciwwskazaniami do leczenia przeciwzakrzepowego.

W dokumencie zaktualizowano zalecenia dotyczące wykrywania AF za pomocą urządzeń wszczepialnych i ubieralnych. Choć zautomatyzowane algorytmy w różnych urządzeniach są ogólnie niezawodne w wykrywaniu AF, wymagany jest zapis EKG z arytmią potwierdzoną przez pracownika ochrony zdrowia. W porównaniu z europejskimi wytycznymi z 2020 r. największe różnice dotyczą klasyfikacji AF oraz rozszerzenia wskazań do przezcewnikowej ablacji jako leczenia 1. wyboru. Już niedługo, za niecały rok, poznamy nowe wytyczne europejskie.

## **Z kongresu AHA wybrałem 4 badania: SELECT, MINT, ARTESIA i ORBITA-2.**

**W badaniu SELECT** (Semaglutide Effects on Cardiovascular Outcomes in People with Overweight or Obesity) wykazano, że semaglutyd o 20% zmniejsza częstość występowania zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz zawału mięśnia sercowego lub udaru mózgu niezakończonych zgonem u pacjentów bez cukrzycy z otyłością lub nadwagą i chorobą sercowo-naczyniową. Wyniki badania zostały zaprezentowane na kongresie i opublikowane w NEJM [Lincoff AM i wsp. N Engl J Med 2023; 389: 2221–2232]. Głównymi kryteriami włączenia były: wiek  $\geq 45$  lat, BMI  $\geq 27$  kg/m<sup>2</sup>, udokumentowana choroba sercowo-naczyniowa (przebyty zawał serca, udar mózgu lub miażdżyca tętnic obwodowych) i brak cukrzycy (wymagana HbA<sub>1c</sub> < 6,5%). Do badania włączono prawie 18 tys. pacjentów w wieku 62 lat (średnio), z których 72% miało BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>, 76% przebyło zawał serca, a 23% – udar mózgu. Uczestnicy byli randomizowani 1 : 1 do grupy z semaglutydem w dawce 2,4 mg i do grupy placebo we wstrzyknięciu podskórnym. Średni czas obserwacji wyniósł 3,3 roku. Pierwszorzędowy złożony punkt końcowy – obejmujący zgon sercowo-naczyniowy, zawał serca lub udar mózgu niezakończony zgonem – występował istotnie rzadziej w grupie semaglutylu w porównaniu z placebo: 6,5% vs. 8,0% (HR 0,80; 95% CI: 0,72–0,90, p < 0,001). Zwraca uwagę szczególnie korzystny efekt semaglutylu w redukcji zawału serca, która wyniosła aż 28% (HR 0,72; 95% CI: 0,61–0,85). Co ważne, lek istotnie (o 19%) zmniejszał zgon ze wszystkich przyczyn (HR 0,81; 95% CI: 0,71–0,93). Tak jak należało się spodziewać, semaglutyd obniżał masę ciała

o 8,5 kg w porównaniu z placebo. Ponadto obserwowano obniżenie skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego oraz korzystny wpływ na profil kardiometaboliczny. Powikłania związane z układem pokarmowym (głównie nudności) występowały istotnie częściej w grupie semaglutynu (10% vs. 2%;  $p < 0,001$ ). Pacjenci odstawiali semaglutyn dwukrotnie częściej niż placebo (17% vs. 8%;  $p < 0,001$ ). W celu potwierdzenia skuteczności i bezpieczeństwa leku potrzebne są dłuższe obserwacje. Korzyści z prewencyjnego stosowania semaglutynu wydają się duże, jednak istotny odsetek przerywania terapii i jej aktualny koszt oddalają perspektywę powszechnego wykorzystywania leku u osób z chorobą sercowo-naczyniową i otyłością lub nadwagą.



**W badaniu MINT** (Myocardial Ischemia and Transfusion) wykazano, że liberalna strategia przetaczania krwi (możliwość przetaczania przy  $Hb < 10$  g/dl) w porównaniu ze strategią restrykcyjną ( $Hb$  7–8 g/dl) nie zmniejsza ryzyka ponownego zawału lub zgonu u pacjentów ze świeżym zawałem serca [Carson JL i wsp. *N Engl J Med* 2023; doi: 10.1056/NEJMod2307983]. Warto podkreślić, że w nowych – opublikowanych 2 miesiące przed ogłoszeniem wyników badania MINT – wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (European Society of Cardiology, ESC) odnośnie do ostrych zespołów wieńcowych (OZW) stwierdzono, iż nie ma rekomendacji co do optymalnej strategii transfuzji u osób z OZW. Do badania MINT włączono 3,5 tys. chorych ze świeżym zawałem serca i wyjściowym stężeniem  $Hb < 10$  g/dl, których następnie przydzielono losowo do restrykcyjnej strategii transfuzji (wartość graniczna  $Hb$  7 lub 8 g/dl) albo postępowania liberalnego (wartość graniczna  $Hb < 10$  g/dl). Średni wiek chorych wynosił 72 lata, a średnia przetoczona liczba jednostek koncentratu krwinek czerwonych – 0,7 w grupie strategii restrykcyjnej i 2,5 w grupie strategii liberalnej. W efekcie stężenie  $Hb$  było o 1,3–1,6 g/dl niższe w grupie strategii restrykcyjnej niż w grupie strategii liberalnej. Nie zaobserwowano istotnej różnicy w częstości występowania pierwszorzędnego punktu końcowego, obejmującego ponowny zawał lub zgon w ciągu 30 dni od zawału (16,9% – strategia restrykcyjna, 14,5% – strategia liberalna). Podobnie było w przypadku drugorzędowych punktów końcowych, które obejmowały poszczególne składniki pierwszorzędnego punktu końcowego oraz łącznie zgon z jakiegokolwiek przyczyny, zawał serca, nieplanowaną rewaskularyzację wieńcową lub ponowną ho-

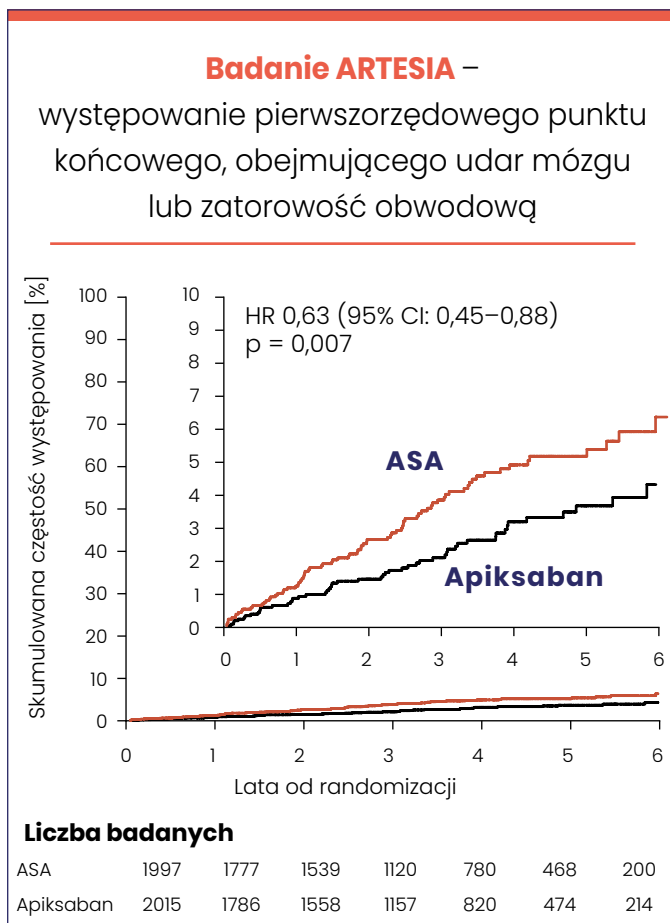
spitalizację z przyczyn sercowo-naczyniowych w ciągu 30 dni. Liberalna strategia transfuzji miała niewielką przewagę nad strategią restrykcyjną w każdym z ww. punktów końcowych – nie była to jednak przewaga istotna statystycznie. Wyniki sugerują możliwość istnienia korzyści ze stosowania liberalnych zasad transfuzji w wybranych przypadkach. W celu określenia profilu klinicznego pacjentów, którzy mogą odnieść korzyść z takiego postępowania, potrzebne są dalsze badania. Dodatkowych informacji możemy się spodziewać po ogłoszeniu wyników analiz *post hoc* badań porównujących oba sposoby postępowania w obserwacji dłuższej niż 30 dni.

**W badaniu ARTESIA** (Apixaban for the Reduction of Thrombo-Embolicism in Patients with Device-Detected Subclinical Atrial Fibrillation) wykazano, że u pacjentów z subklinicznym AF (ang. *subclinical atrial fibrillation*, SCAF) apiksaban w porównaniu z kwasem acetylosalicylowym (ASA) zmniejsza ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych przy jednoczesnym wzroście ryzyka krwawienia [Healey JS i wsp. *N Engl J Med* 2023; doi: 10.1056/NEJMoa2310234]. SCAF to bezobjawowe epizody arytmii, zwykle wykrywane przez urządzenia wszczepialne lub ubieralne. W SCAF występuje istotnie zwiększone ryzyko udaru, szczególnie gdy epizody trwają dłużej niż 23 godz., a ok. 30–40% wszystkich SCAF jest czasowo związanych z niedokrwieniem ośrodkowego układu nerwowego. Do badania ARTESIA włączono ponad 4 tys. pacjentów w średnim wieku ok. 77 lat, ze średnim wynikiem CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc ok. 4 pkt i z wszczepionymi stymulatorami/kardiowerterami-defibrylatorami, które zarejestrowały incydenty SCAF trwające od 6 min do 24 godz. Uczestnicy byli przydzielani losowo do grup otrzymujących apiksaban w dawce 5 mg 2 razy na dobę lub ASA w dawce 81 mg raz na dobę. Jeśli

w trakcie badania odnotowano SCAF trwające > 24 godz. lub objawowe AF, przerywano podawanie badanego leku i rozpoczynano leczenie przeciwkrzepliwe. Po ponad 4-letnim okresie obserwacji udar mózgu lub zatorowość obwodowa wystąpiły u 55 osób w grupie apiksabanu (0,78%/pacjentorok) i u 86 osób w grupie ASA (1,24%/pacjentorok) (HR 0,63; 95% CI: 0,45–0,88; p = 0,007). Większe ryzyko krwawień towarzyszyło leczeniu apiksabanem (1,71% vs. 0,94%; HR 1,80; 95% CI: 1,26–2,57; p = 0,001), przy czym nie było istotnej różnicy w zakresie krwawień prowadzących do zgonu. Podsumowując: u pacjentów ze SCAF apiksaban w porównaniu z ASA wiąże się z niższym o 37% ryzykiem udaru mózgu lub zatorowości płucnej i wyższym o 80% ryzykiem istotnego klinicznie krwawienia.

**Równoległe do publikacji wyników badania ARTESIA** ukazała się w „Circulation” metaanaliza 2 badań: ARTESIA i wcześniejszego NOAH-AFNET 6 – o podobnej metodyce, z edoksabanem [McIntyre WF i wsp. *Circulation* 2023; doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.123.067512]. Łącznie analizą objęto 6,5 tys. pacjentów ze SCAF. Metaanaliza wykazała, że doustne stosowanie leków przeciwkrzepliwych obniża ryzyko udaru niedokrwiennego mózgu (ryzyko względne, RR 0,68; 95% CI: 0,50–0,92). Doustne leki przeciwkrzepliwe zmniejszyły liczbę – traktowanych łącznie – zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych, udarów mózgu z jakiegokolwiek przyczyny, przypadków zatorowości obwodowej, zawału mięśnia sercowego lub zatorowości płucnej (RR 0,85; 95% CI: 0,73–1,00). Nie stwierdzono redukcji liczby zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych ani śmiertelności z jakiegokolwiek przyczyny. Doustne leczenie przeciwzakrzepowe zwiększało częstość występowania dużych krwawień (RR 1,62; 95% CI: 1,05–2,5). Metaanali-

za 2 dużych badań z randomizacją dostarcza wysokiej jakości dowodów na to, że doustne leczenie przeciwkrzepliwe edoksabanem lub apiksabanem obniża ryzyko udaru mózgu, a jednocześnie zwiększa częstość poważnych krwawień u chorych ze SCAF wykrytym przez urządzenie wszczepialne służące do terapii. Choć wyniki obu badań odnoszą się do pacjentów z wszczepionymi elektronicznymi urządzeniami kardiologicznymi, można rozważyć szersze implikacje – w odniesieniu do wszczepialnych i ubieralnych rejestratorów EKG używanych do badań przesiewowych w kierunku AF, oczywiście przy uwzględnieniu podwyższonego ryzyka powikłań zakrzepowo-zatorowych, które w omawianych badaniach było warunkiem włączenia. Czy profilaktyka przeciwkrzepliwa wejdzie do kanonu postępowania w przypadku SCAF? Wyniki ARTESIA i NOAH-AFNET 6 są zachęcające. Czekamy na dalsze obserwacje.

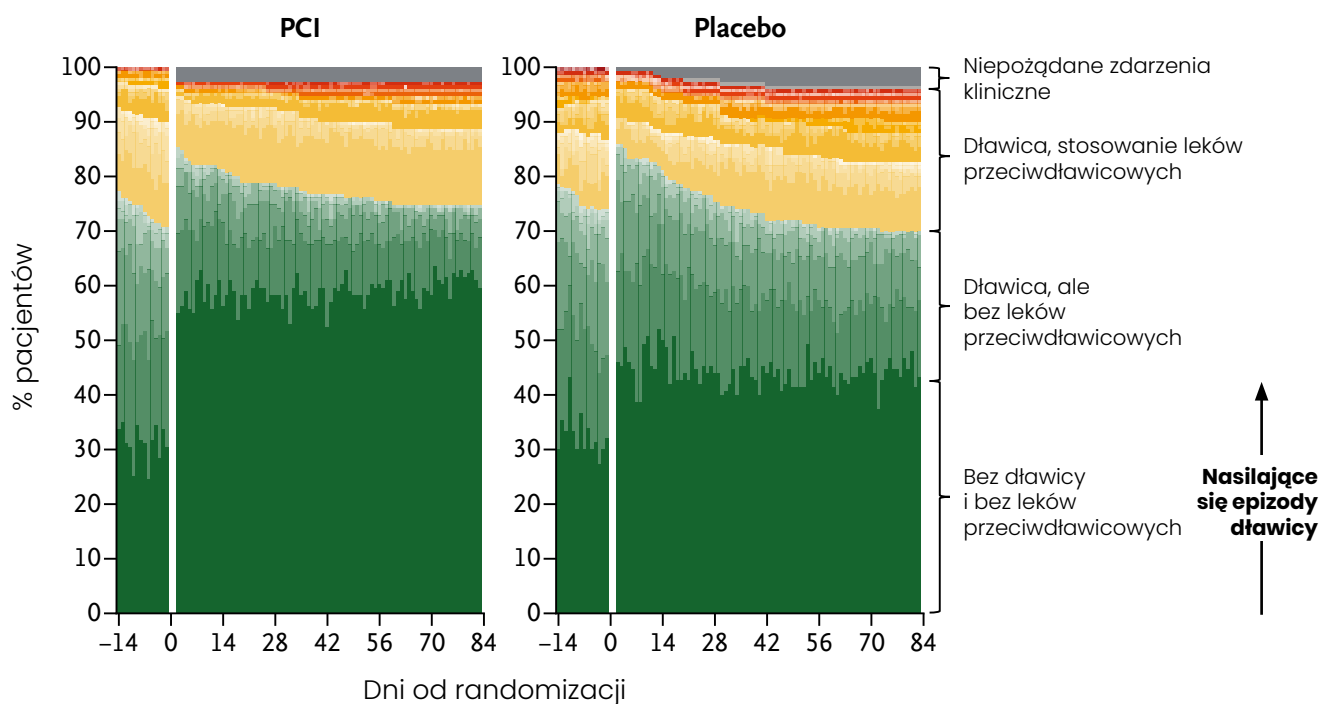


**W badaniu ORBITA-2** (Objective Randomized Blinded Investigation with Optimal Medical Therapy of Angioplasty in Stable Angina) udowodniono, że przezskórna interwencja wieńcowa (ang. *percutaneous coronary intervention*, PCI) zmniejsza objawy dławicy u pacjentów z przewlekłym zespołem wieńcowym (PZW) (klasy I–III według Kanadyjskiego Towarzystwa Sercowo-Naczyniowego – Canadian Cardiovascular Society, CCS) oraz istotnym zwężeniem tętnicy wieńcowej i potwierdzonym niedokrwieniem mięśnia sercowego w najważniejszym badaniu obrazowym lub inwazyjnym badaniu czynnościowym [Rajkumar CA i wsp. *N Engl J Med* 2023; doi: 10.1056/NEJMoa2310610]. Pierwsze badanie ORBITA przetestowało skuteczność PCI na bazie optymalnej terapii farmakologicznej. W badaniu ORBITA-2 autorzy zrobili odwrotnie. Najpierw odstawiono wszystkie leki przeciwdławicowe, tak żeby ocenić efekt samej PCI. Było to możliwe, ponieważ leki przeciwdławicowe nie modyfikują przebiegu PZW. Kontynuowano natomiast leczenie statynami i lekami przeciwplatekowymi, które poprawiają rokowanie chorych z PZW. Następnie pacjenci byli randomizowani do zabiegu PCI lub symulowanej procedury PCI. Inaczej niż w badaniu wcześniejszym włączano również osoby z chorobą wielonaczyniową (20%). W badaniu ORBITA-2 wykorzystano unikalny punkt końcowy w postaci codziennej oceny objawów. Pacjenci mieli zainstalowaną w smartfonach aplikację, w której każdego dnia zapisywali, czy doświadczyli epizodów dławicy piersiowej, a jeśli tak, to ilu. Okres obserwacji trwał 12 tygodni. Badanie ORBITA-2 wykazało wysoką skuteczność PCI w redukcji objawów dławicowych. Częstość występowania dławicy piersiowej była trzykrotnie mniejsza w ramieniu PCI (95% CI: 1,41–3,47; p < 0,0010). Nasilenie objawów

w skali CCS także zostało znacznie zredukowane przez PCI. Liczne skale oceny dławicy piersiowej używane do samooceny i równolegle stosowane przez lekarzy wykazały wyraźną poprawę w ramieniu PCI. W teście wysiłkowym czas do niedokrwienia wydłużył się o prawie 1 min. Nie było różnic w zakresie zdarzeń wieńcowych. Pierwsze badanie ORBITA wykazało, że leki całkiem dobrze radzą sobie z dławicą piersiową, a PCI niewiele pomaga. ORBITA-2 pokazuje jednak, że sama PCI też łagodzi objawy dławicy. Co ważne, zgodnie z aktualnymi wytycznymi w PZW z objawami stabilnej dławicy najpierw powinniśmy rozpocząć leczenie przeciwdławicowe, a potem rozważyć PCI. Wyniki ORBITA-2 kwestionują to zalecenie i sugerują dopuszczenie PCI jako

alternatywy. Badanie potwierdziło, że PCI bez leków przeciwdławicowych jest skuteczna w stabilnej dławicy piersiowej, jeśli pacjent ma istotne zwężenie tętnicy wieńcowej z towarzyszącym niedokrwieniem. PCI jest stosowana w PZW od prawie pół wieku – mimo to, gdyby nie badacze z Imperial College, tak naprawdę nie poznalibyśmy skutków procedury. Jednocześnie badanie ORBITA-2 wskazuje nowe obszary w zakresie PCI wymagające wyjaśnienia. U znacznej liczby pacjentów z grupy PCI objawy utrzymywały się mimo ustąpienia niedokrwienia. Byli też pacjenci poddani procedurze placebo, u których dławica piersiowa ustąpiła. Autorzy ORBITA-2 zapowiadają kolejne badania, mające wyjaśnić powyższe wątpliwości.

### Badanie ORBITA-2 – pierwszorzędowy punkt końcowy: ocena objawów dławicy piersiowej\*



\* Występowanie pierwszorzędowego punktu końcowego obejmującego wskaźnik objawów dławicowych (liczba epizodów dławicowych i liczba leków przeciwdławicowych przyjętych doraźnie w ciągu dnia) oraz działań niepożądanych (konieczność odśpienia z powodu bólów dławicowych, ostrego zespołu wieńcowego, zgonu)

**W badaniu drugiej fazy KARDIA-1**, prezentowanym na listopadowej konferencji AHA, pojedyncze podskórne wstrzyknięcie zilebesiranu skutecznie obniżało ciśnienie tętnicze u pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym nadciśnieniem tętniczym o około 10 mmHg przez okres do 6 miesięcy. Nie zaobserwowano istotnych działań niepożądanych. Mechanizm działania zilebesiranu polega na zmniejszeniu syntezy mRNA angiotensynogenu (AGT) w wątrobie. W efekcie stężenie AGT w surowicy obniża

się o ponad 90%. Wyniki badania budzą nadzieję, że stosowanie zilebesiranu najpewniej dwa razy w roku poprawi przestrzeganie zaleceń lekarskich i przyczyni się do skuteczności leczenia nadciśnienia tętniczego. Czy nadciśnienie tętnicze będziemy leczyć tak jak hipercholesterolemię? Biorąc pod uwagę, że jest to wczesna faza rozwoju klinicznej cząsteczki, czekamy na dalsze fazy badawcze, które dostarczą odpowiedzi na pytanie, czy ten kierunek rozwoju interwencji w nadciśnieniu tętniczym ma przyszłość.