Optimální farmakoterapie po PCI pro chronickou ICHS

Pavel Červinka

Klinika kardiologie Krajská zdravotní, a. s., Masarykova nemocnice v Ústí nad Labem, o. z., a UJEP, Ústí nad Labem

Kardiovaskulární onemocnění jsou nejčastější příčinou úmrtí ve vyspělých zemích světa i v České republice. Farmakoterapie po PCI pro chronickou ICHS musí být přísně individuální s respektem k patientským charakteristikám (věk, anamnéza IM či předchozího revaskularizačního výkonu, přítomnost dalších RF, atd.), koronárnímu nálezu a systolické funkci LK (rozsah postižení koronárního stromu, kompletní versus nekompletní revaskularizace, zachovalá versus snížená systolická funkce LK) a také s přihlédnutím ke specifikům samotného PCI výkonu (počet a délka stentů, lékové versus holé stenty, PCI bifurkační stenózy, PCI chronického uzávěru nebo zákrok na kmeni levé věnčité tepny atd.). Cílem léčby je odstranění obtíží a zlepšení prognózy nemocných.

Klíčová slova: perkutánní koronární intervence, chronická ischemická choroba srdeční, duální protidestičková léčba, antikoagulační léčba, nefarmakologické ovlivnění rizikových faktorů.

Optimal pharmacotherapy following percutaneous coronary intervention for chronic coronary artery disease

Cardiovascular diseases are responsible for the majority of deaths in the developed countries as well as in the Czech Republic. Pharmacotherapy after PCI in patients with chronic CAD must be tailored to the individual patient with respect to patient characteristics (age, history of MI, presence of other risk factors, etc.), coronary involvement and systolic function of the left ventricle (single versus multivessel disease, completeness of revascularization, preserved or depressed left ventricular systolic function), and with respect to the percutaneous procedure itself (number of stents, bare versus drug-eluting stents, bifurcation stenosis, left main PCI, etc.). The goal of the treatment is pain relief and improvement of the patient's outcome.

Key words: percutaneous coronary intervention, chronic coronary artery disease, dual antiplatelet treatment, oral anticoagulant treatment, non-pharmacologic modification of risk factors.

Úvod

Ischemická choroba srdeční (ICHS), zejména její akutní formy, je hlavní příčinou úmrtnosti ve vyspělých zemích světa i v České republice (1). Cílem léčby chronické ICHS je zlepšit prognózu (prevence infarktu myokardu a náhlé smrti) a zmírnění nebo odstranění symptomů. U všech nemocných s chronickou ICHS je vždy nutno zvažovat revaskularizační léčbu pomocí perkutánních koronárních intervencí (PCI) nebo aortokoronárního bypassu (AKB) (1, 2, 3, 4, 5). Bez ohledu na typ revaskularizačního zákroku je základním kamenem léčba onemocnění, která anginózní obtíže zhoršují nebo vyvolávají, ovliv-

nění rizikových faktorů ICHS, nefarmakologická a farmakologická intervence.

Zatímco režimová opatření jsou univerzální, farmakologická léčba po PCI pro chronickou ICHS musí být přísně individuální s přihlédnutím nejen k tzv. patientským charakteristikám (pohlaví, věk, anamnéza prodělaného IM či předchozího revaskularizačního zákroku nebo přítomnost dalších RF), ale také k celkovému koronárnímu nálezu (rozsah postižení koronárního stromu, kompletní versus nekompletní revaskularizace) a systolické funkci LK (zachovalá versus snížená systolická funkce LK) a dále s přihlédnutím ke specifikům samotnému PCI

výkonu (počet a délka stentů, lékové versus holé stenty, PCI bifurkační stenózy, PCI chronického uzávěru nebo zákrok na kmeni levé věnčité tepny).

Režimová opatření

Cíle režimových a farmakologických opatření shrnuje tabulka 1.

■ **Kouření.** Jeden z nejsilnějších rizikových faktorů. Je prokázáno, že u nemocných s dokumentovanou ICHS zvyšuje pětiletou úmrtnost a naopak, u nemocných po revaskularizačních výkonech vedlo přerušení kouření k poklesu úmrtnosti i nemocnosti (6).

Tab. 1. Léčebné cíle v sekundární prevenci

Faktor	Cíle
Kouření	Žádná expozice tabáku v jakékoliv formě.
Strava	Racionální strava s nízkým obsahem nasycených tuků se zaměřením na celozrnné výrobky, zeleninu a ryby.
Fyzická aktivita	2,5–5 hodin fyzické aktivity ve střední zátěži týdně nebo 30–60 minut po většinu dní.
Hmotnost	BMI 20–25 kg/m ² , obvod pasu < 94 cm u mužů a < 80 cm u žen.
Krevní tlak	< 140/90 mmHg
Lipidy: LDL-C je primárním cílem	Velmi vysoké riziko: LDL-C < 1,4 mmol/l nebo snížení alespoň o 50 % oproti výchozí hodnotě. Vysoké riziko: LDL-C < 1,8 mmol/l nebo snížení alespoň o 50 % oproti výchozí hodnotě. Nízké až střední riziko: LDL-C < 2,6 a 3 mmol/l respektive. Sekundární cílové hodnoty pro non-HDL-C jsou u osob s velmi vysokým, vysokým a středním rizikem < 2,2 a 2,6 a 3,4 mmol/l, v uvedeném pořadí. Pro HDL-C nemáme žádné cílové hodnoty, ale hodnoty > 1,0 mmol/l u mužů a 1,2 mmol/l u žen odpovídají nižšímu riziku. Pro TG nemáme žádné cílové hodnoty, ale hodnoty < 1,7 mmol/l odpovídají nižšímu riziku a vyšší hodnoty ukazují na potřebu zhodnocení dalších rizikových faktorů.
Diabetes mellitus	HbA1C < 53 mmol/mol

h – hodina; min. – minuta; kg – kilogram; cm – centimetr; m – metr; mm Hg – milimetr rtuti; LDL-C – Low Densit Lipoprotein C; mmol/l – milimol na litr; HDL – High Densit Lipoprotein; TG – triglyceridy

Všem nemocným je proto nutno doporučit striktní zákaz kouření. Zanechání kouření je pravděpodobně jedním z neefektivnějších preventivních opatření s dokumentovaným 36% snížením úmrtnosti po prodělaném infarktu myokardu (7).

- **Dieta.** Doporučuje se dieta nízkotučná, s převahou nenasycených mastných kyselin, s dostatkem zeleniny, ovoce. Z masa je preferováno „bílé maso“, tj. ryby a drůbež. Obézním nemocným by měla být doporu-

čena redukce hmotnosti. Alkohol, zejména červené víno v menším množství (2 dcl/den), může být přínosem svým vlivem na lipoproteiny s vysokou hustotou (8).

- **Fyzická aktivita.** Je jednoznačně doporučována. Jednak může zvýšit toleranci námahy, vede k poklesu hmotnosti, má příznivý vliv na úpravu krevních lipidů, krevního tlaku, glukózové tolerance a inzulínové rezistence. Pohlavní styk nezakazujeme, pokud vyvolává anginózní obtíže, použití

krátkodobého nitrátu před stykem může být přínosné. Úloha stresu při vzniku aterosklerózy je kontroverzní, nicméně stres sám může anginózní obtíže vyvolávat, proto uklidnění nemocného a snaha o vyloučení stresujících vlivů patří mezi základní režimová opatření (9, 10).

- **Léčba dalších rizikových faktorů.** Správná léčba zvýšeného krevního tlaku a diabetu mellitu je nedílnou součástí léčby nemocných s ICHS a anginou pectoris. Úprava anémie či léčba zvýšené funkce štítné žlázy nebo hyperurikémie je rovněž nezbytná (1).

Revaskularizace myokardu

Indikacemi k revaskularizaci u pacientů se stabilní ICHS jsou přetrvávající symptomy navzdory intenzivní farmakologické léčbě a/nebo zlepšení prognózy. V rozhodování o způsobu revaskularizace má významnou úlohu „kardiotým“ složený z klinických a/nebo neinvazivních kardiologů, kardiochirurgů a intervenčních kardiologů, stejně jako z anesteziologů a odborníků jiných specializací, pokud je to nezbytné. Tento tým by měl poskytovat vyvážené multidisciplinární rozhodnutí. Kardiotým by měl vzít při procesu rozhodování o léčebné strategii v úvahu kromě pacientových preferencí i individuální kardiální a extrakardiální charakteristiky pacienta, očekávanou chirurgickou mortalitu i komplexnost revaskularizace.

Obr. 1. Nejčastěji používané skórovací systémy k určení optimální doby duální protidestičkové léčby po PCI

Název skóre	PRECISE-DAPT skóre	DAPT skóre
Doba použití	V době implantace stentu	Po 12 měsících DAPT bez příhod
Trvání DAPT		Standardní DAPT (12 měsíců) vs. dlouhodobá DAPT (30 měsíců)
Kalkulace	<p>HB ≥ 2 11–5 11 10–5 ≤ 10</p> <p>Leu ≤ 5 8 10 12 14 16 18 ≥ 20</p> <p>Věk ≤ 50 60 70 80 ≥ 90</p> <p>CrCl ≥ 100 80 60 40 20 0</p> <p>Krvácení Ne Ano</p> <p>Body 0 2 4 6 8 10 12 14 16 18 20 22 24 26 28 30</p>	<p>Věk</p> <p>≥ 75 -2 body</p> <p>$65 \leq 75$ -1 bod</p> <p>< 65 0 bodů</p> <p>Kouření +1 bod</p> <p>Diabetes +1 bod</p> <p>IM na počátku +1 bod</p> <p>PCI/IM +1 bod</p> <p>Paclitaxel lékový stent +1 bod</p> <p>Diametr stentu < 3 mm +1 bod</p> <p>SS/EF < 30 % +2 body</p> <p>Stent v žilním štěpu +2 body</p>
Skóre	0–100 bodů	-2 až 10 bodů
Rozhodnutí podle počtu bodů	Skóre ≥ 25 bodů → Krátká DAPT Skóre ≤ 25 bodů → Standard DAPT	Skóre ≥ 2 → Dlouhodobá DAPT Skóre < 2 → Standardní DAPT

DAPT – Dual Antiplatelet Treatment (dvojitá protidestičková léčba); Hb – hemoglobin; Leu – leukocyty; CrCl – clearance kreatininu; IM – infarkt myokardu; PCI – Percutaneous Coronary Intervention; SS – srdeční selhání; EF – ejekční frakce

Obr. 2. Antitrombotická léčba po PCI u nemocných s chronickou ICHS

DAPT – Dual AntiPlatelet Treatment (dvojitá protidestičková léčba); ESC – European Society of Cardiology (Evropská kardiologická společnost); třída I – důkazy, případně všeobecný souhlas, že daná léčba nebo procedura je prospěšná, přínosná, účinná; třída IIa – váha důkazů/názorů ve prospěch přínosu/účinnosti; třída IIb – přínos/účinnost méně doložen/a důkazy/názory

Farmakologická léčba po PCI

Jak již bylo uvedeno výše, konkomitantní farmakologická léčba je u nemocných s chronickou ICHS a PCI přísně individuální s přihlédnutím k patientským charakteristikám, morfologickému nálezu na věnčitých tepnách a stavu levé komory srdeční a v neposlední řadě i s přihlédnutím k samotnému perkutánnímu výkonu. V medikamentózní terapii zaujímá klíčovou roli léčba cílená na **prevenci ischemických příhod**, reprezentovaná duální antiagregační a hypolipidemickou léčbou, u kterých je prokázán příznivý vliv na mortalitu. Druhou velkou heterogenní skupinu tvoří **léčba antiischemická**. U nemocných po předchozím IM se sníženou systolickou funkcí mají důležitou úlohu i betablokátory a inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu. Ostatní léky (např. nitráty) zlepšují toleranci námahy i kvalitu života. V léčbě se uplatňuje kombinační terapie s ohledem na přídatná onemocnění nebo přítomnost kontraindikací. Kombinace také umožňuje zesílit efekt jednotlivých typů léků. PCI představuje v dnešní době díky pokrokům v instrumentariu, stentům i adjuvantní léčbě rutinní a bezpečnou léčbu nemocných s chronickou ICHS. Riziko úmrtí je ve spojení s PCI velmi nízké a je udáváno okolo 0,5 % (11).

Medikace zaměřená na prevenci kardiovaskulárních příhod

■ Duální antiagregační léčba (DAPT) po PCI.

DAPT představovaná kyselinou acetylosalicylovou a inhibitory receptoru P2Y₁₂ je základní léčbou pacientů se stabilní ICHS podstupující elektivní PCI (12). Výběr typu inhibitoru receptoru P2Y₁₂ a délka jeho podávání by měla zohlednit individuální riziko ischemie a krvácení. Použití různých skórovacích systémů nám může pomoci v rozhodování o délce DAPT (obrázek 1 a 2) (13, 14). V případě stabilní ICHS/elektivní PCI volíme nejčastěji clopidogrel. Prasugrel nebo ticagrelor nejsou u této skupiny nemocných doporučovány (na rozdíl od akutních koronárních syndromů chybí data z randomizovaných studií) a jejich užití je spíše výjimečné u rizikových výkonů, jako jsou intervence na kmeni levé věnčité tepny, rekanalizace chronicky uzavřených tepen nebo u nemocných s historií trombózy stentu při užívání clopidogrelu.

■ Délka podávání DAPT musí respektovat typ implantovaného stentu. Nicméně, v současné době se prakticky výhradně používají pouze lékové stenty, a to lékové stenty 2. generace

(tenčí mřížky stentu a biodegradabilní nebo biokompatibilní polymer), které prokázaly lepší klinické výsledky ve srovnání s lékovými stenty 1. generace nebo holými stenty při stejné bezpečnosti (15). Trvání DAPT po elektivní PCI s implantací jakéhokoliv stentu u stabilní ICHS je doporučováno na šest měsíců. Ve specifických situacích může být doba DAPT zkrácena (< 6 měsíců) nebo naopak prodloužena (> 6–12 měsíců). Rozhodnutí o délce DAPT je individuální s přihlédnutím k řadě faktorů (patientské charakteristiky, nález na věnčitých tepnách, komplexnost perkutánního výkonu, kompletnost versus nekompletnost revaskularizačního výkonu, atd.). Po ukončení DAPT je doporučena celoživotní léčba jedním protidestičkovým lékem (většinou kyselinou acetylosalicylovou). Specifickou kombinací antikoagulační a antiagregační léčby vyžadují pacienti se stabilní ICHS a fibrilací síní, kteří podstupují PCI. I zde je léčba přísně individuální a liší se případ od případu (obrázek 3).

■ **Statiný.** Nemocní s již dokumentovanou ICHS jsou považováni za nemocné s velmi vysokým rizikem vzniku kardiovaskulárních příhod. Efekt statinů byl prokázán v primárně i sekundárně preventivních studiích s prokázanou redukcí kardiovaskulární mortality o 28–42 % (16). Základním léčebným cílem zůstává LDL cholesterol (LDL-C), sekundárními cíli potom koncentrace apoB a non HDL cholesterolu (non-HDL-C). Naší snahou by mělo být dosažení hodnoty LDL cholesterolu < 1,4 mmol/l (nebo snížení alespoň o 50 % ve srovnání s hladinou před léčbou), non HDL-C < 2,2 mmol/l a apoB < 0,65 g/l. Intervenní studie zaměřené na snižování LDL-C prokázaly přímý vztah mezi dosaženou hodnotou LDL-C a poklesem cévního rizika bez ohledu na vstupní koncentraci LDL-C („čím níže, tím lépe“). K dosažení výše zmíněných cílových hodnot musíme u řady nemocných použít kombinační terapii maximální tolerovanou dávkou statinu a ezetimibu (17). Recentně byl prokázán efekt PCSK9 monoklonálních protilátek (evolocumab) na snížení kardiovaskulárních příhod u nemocných s již prokázanou aterosklerózou, u kterých není možno dosáhnout optimálních hodnot LDL-C lipoproteinu při optimální hypolipidemické léčbě (18).

Obr. 3. Pacienti s indikací antikoagulační léčby po PCI a chronickou ICHS

PCI – Percutaneous Coronary Intervention; ICHS – ischemická choroba srdeční; trojitá terapie – duální protidestičková léčba v kombinaci s perorální antikoagulační léčbou (OAC); duální terapie – podávání jediného protidestičkového léčiva (kyseliny acetylsalicylové či clopidogrelu) a OAC; třída IIaB – váha důkazů/názorů ve prospěch přínosu/účinnosti a data pocházejí z jedné randomizované klinické studie nebo velkých nerandomizovaných studií; třída IIaA – přínos/účinnost méně doložen/a důkazy/názory a data pocházejí z více randomizovaných klinických studií nebo metaanalýz

Medikace zaměřená proti ischemii

- **Nitráty.** Společně s betablokátory a blokátory vápníkových kanálů patří mezi léky, které slouží ke zmírnění nebo odstranění anginózních bolestí. Jejich použití má význam pouze při nekompletní revaskularizaci myokardu, v případě kompletní revaskularizace jejich užití postrádá smysl. Efektem těchto léků je snížení spotřeby kyslíku v myokardu nebo zvýšení perfuze. Účinek nitrátů spočívá hlavně v jejich vlivu (dilatace) na venózní systém (snížení předtížení levé komory), ve vyšších dávkách však působí i arteriální dilataci (včetně koronárního řečiště), a tím snižují i dotížení. K dispozici jsou retardované perorální preparáty (izosorbit dinitrát, izosorbit-5-mononitrát, molsidomin) a zejména pro nemocné s úpornými bolestmi hlavy i transdermální náplasti (nitroglycerin). Nitráty by nikdy neměly být kombinovány se sildenafilem (Viagra) pro nebezpečí

prolongované a život ohrožující hypotenze. Krátkodobé nitráty nemusí být používány pouze při záchvatu anginy, ale je vhodné i jejich profylaktické užití (1, 19).

- **Betablokátory (BB).** Zatímco betablokátory představují základ léčby nemocných po infarktu myokardu se sníženou systolickou funkcí < 40 % nebo v případě srdečního selhání (20), u nemocných s chronickou ICHS jejich efekt na mortalitu nebyl prokázán ve velké randomizované studii. Pokud nejsou žádné jiné důvody pro jejich nasazení (např. hypertenze), má se zvážet jejich použití u asymptomatických nemocných pouze v případě, že je ischemií ohrožena rozsáhlá oblast myokardu (> 10 %) (1). U nemocných s bronchiálním astmatem, inzulinodependentních diabetiků, nemocných s hyperlipoproteinemií nebo nemocných se sklonem k bradykardii (optimální tepová frekvence je 50–60 tepů za minu-

tu) všeobecně preferujeme selektivní BB. Vazodilatačního účinku kardioselektivních BB využíváme u pacientů s ischemickou chorobou dolních končetin. Pokud BB z nějakého důvodu vysazujeme, mělo by se tak dít postupně vzhledem k možnému „rebound“ fenoménu.

- **Blokátory kalciových kanálů.** Jde o velkou skupinu léků s různou chemickou strukturou, které specificky blokují vstup vápníku do buněk srdečního svalu a hladkého svalstva cévní stěny. Vzhledem k heterogenitě je odlišný i jejich mechanismus účinku. Můžeme říci, že tyto léky užíváme v léčbě stabilní anginy pectoris, jen pokud jsou kontraindikovány BB (1).
- **Inhibitory angiotenzin-konvertujícího enzymu (iACE).** Nejsou základním kamenem léčby chronické ICHS. Jsou doporučovány u nemocných se sníženou systolickou funkcí levé komory srdeční < 40 %, u pacientů s manifestním srdečním selháním, u hypertoniců nebo diabetiků. Sartany jsou možnou alternativou při kontraindikaci iACE (1).
- **Další léky užívané v léčbě stabilní anginy pectoris.** U nemocných s refrakterními anginózními obtížemi při difúzním aterosklerotickém postižení koronárního řečiště je možno zkusit léky ovlivňující metabolismus myokardu, např. trimetazidin (1). Ivabradin je doporučován u nemocných s ICHS a sníženou systolickou funkcí se srdeční frekvencí > 70/minutu. Molsidominy mají podobný účinek jako dlouhodobé nitráty (1).

Závěr

Cílem léčby chronické ICHS je zlepšit prognózu a/nebo zmírnění či odstranění symptomů. Farmakologická léčba po PCI pro chronickou ICHS musí být přísně individuální s přihlédnutím k patientským charakteristikám, celkovému koronárnímu nálezu, systolické funkci levé komory a dále s přihlédnutím ke specifickým samotnému PCI výkonu. Základním kamenem samozřejmě zůstává léčba onemocnění, která anginózní obtíže zhoršují nebo vyvolávají a ovlivňují rizikových faktorů ICHS.

LITERATURA

1. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. The Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Car-

diology (ESC). Eur Heart J 2020; 41: 407–477.

2. Pflieger M, Winslow BT, Mill SK, et al. Medical management of stable coronary artery disease. Am Fam Physician 2011; 83: 819–826.

3. National Institutes of Health NH, Lung, Blood Institute. Morbidity & Mortality: 2012 Chart Book on Cardiovascular, Lung, and Blood Diseases. Bethesda, MD: National Heart, Lung, and Blood Institute; 2012.

4. Crea F. Chronic ischaemic heart disease. In: ESC textbook of cardiology. Oxford: Oxford University Press; 2010.
5. Perk J, De Backer G, Gohlke H, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012): The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts. *Eur Heart J* 2012; 33: 1635–1701.
6. Lam Tea. IARC Handbooks of Cancer Prevention, Tobacco Control, Vol. 11: Reversal of Risk After Quitting Smoking. IARC, World Health Organization, 2007: 366.
7. Critchley J, Capewell S. Smoking cessation for the secondary prevention of coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2004(1): CD003041.
8. Filion KB, ElKhoury F, Bielinski M, et al. Omega-3 fatty acids in high-risk cardiovascular patients: a metaanalysis of randomized controlled trials. *BMC Cardiovasc Disord* 2010; 10: 24.
9. Gupta BP, Murad MH, Clifton MM, et al. The effect of lifestyle modification and cardio-vascular risk factor reduction on erectile dysfunction: a systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med* 2011; 171: 1797–1803
10. Kostis JB, Jackson G, Rosen R, et al. Sexual dysfunction and cardiac risk (the Second Princeton Consensus Conference). *Am J Cardiol* 2005; 96: 85M–93M.
11. Kfner S, Cassese S, Valeskini M, et al. ISAR-DESIRE 3 Investigators. Long term efficacy and safety of paclitaxel-eluting balloon for the treatment of drug-eluting stent restenosis: 3-year results of a randomized controlled trial. *JACC Cardio-vasc Interv* 2015; 8: 877–884.
12. Schomig A, Neumann FJ, Kastrati A, et al. A randomized comparison of antiplatelet and anticoagulant therapy after the placement of coronary artery stents. *N Engl J Med* 1996; 334: 1084–1089.
13. Yeh RW, Secemsky EA, Kereiakes DJ, et al. DAPT Study Investigators. Development and validation of a prediction rule for benefit and harm of dual antiplatelet therapy beyond 1 year after percutaneous coronary intervention. *JAMA* 2016; 315: 1735–1749.
14. Costa F, van Klaveren D, James S, et al. Derivation and validation of the predicting bleeding complications in patients undergoing stent implantation and subsequent dual antiplatelet therapy (PRECISE-DAPT) score: a pooled analysis of individual patient datasets from clinical trials. *Lancet* 2017; 389: 1025–1034.
15. Sarno G, Lagerqvist B, Frobert O, et al. Lower risk of stent thrombosis and restenosis with unrestricted use of 'new-generation' drug-eluting stents: a report from the nationwide Swedish Coronary Angiography and Angioplasty Registry (SCAAR). *Eur Heart J* 2012; 33: 606–613.
16. Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, et al. SC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J* 2011; 32: 1769–1818.
17. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J* 2020; 41: 111–188.
18. Sabatine MC, Giugliano RP, Keech AC, et al. For the FOURIER Steering Committee and Investigators. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 2017; 376: 1713–1722.
19. Henderson RA, O'Flynn N. Management of stable angina: summary of NICE guidance. *Heart* 2012; 98: 500–507.
20. Hjalmarson A, Goldstein S, Fagerberg B, et al. Effects of controlled release 3003a ESC Guidelines metoprolol on total mortality, hospitalizations, and well being in patients with heart failure: the Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in congestive heart failure (MERIT-HF). MERIT-HF Study Group. *JAMA* 2000; 283: 1295–1302.