

Péče o pacienta po PCI v ambulanci praktického lékaře

doc. MUDr. Vilém Danzig, Ph.D., FESC

II. interní klinika kardiologie a angiologie VFN a 1. LF UK, Praha

Nemocný po perkutánní koronární intervenci (PCI), ať prováděnou v souvislosti s akutním koronárním syndromem (AKS) nebo ne, je už napořád pacientem s ischemickou chorobou srdeční (ICHS), který je indikován k dodržování všech zásad sekundární prevence. Ty zahrnují opatření režimová a farmakologická. V optimálním případě péči uskutečňuje kardiolog ve spolupráci s praktickým lékařem, jehož role je nezastupitelná. Zvláštní pozornost je třeba věnovat období těsně po proceduře.

Klíčová slova: perkutánní koronární intervence, akutní koronární syndrom, sekundární prevence ICHS.

Care of a patient after PCI at the general practitioner's surgery

A patient after PCI, whether performed in association with ACS or not, will always remain a patient with IHD who is supposed to follow all the principles of secondary prevention. These include lifestyle and pharmacological measures. Ideally, the care is provided by a cardiologist in collaboration with the general practitioner whose role is irreplaceable. Particular attention has to be paid to the immediate postoperative period.

Key words: percutaneous coronary intervention, acute coronary syndrome, secondary IHD prevention.

Úvod

Skupina pacientů „po PCI (PCI = perkutánní koronární intervence)“ je širokou skupinou nemocných. Za rok 2017 bylo celkem 23 488 PCI, z toho v souvislosti se STEMI 5977 (1). Mezi nemocnými je třeba aspoň do určité míry rozlišovat mezi 2 typy nemocných, a to pacienty, kteří podstoupili zákrok v souvislosti s akutním koronárním syndromem (AKS), resp. při infarktu myokardu a pacienty, kteří byli intervenováni pro stabilní námahovou anginu pectoris. Sám název PCI zahrnuje veškeré endovaskulární perkutánní výkony k ošetření stenóz, případně uzávěrů věnčitých tepen a zahrnuje v sobě i implantaci stentu do věnčité cévy. Termín PCI tak prakticky nahradil starší termín PTCA (perkutánní transluminální koronární angioplastika), ke kterému se stále častěji přidávalo „se stentem“ – stenting věnčité cévy je dnes rutinní součástí koronárních intervencí a prostá angioplastika nedoplněná implantací stentu je spíše výjimkou.

Pacienti obou skupin mají už na celý život jednoznačně potvrzenou závažnou diagnózu ICHS, je pro ně zcela zásadní dodržování **zásad sekundární prevence** a nepochybně patří do trvalé dispenzární péče kardiologa. Přijatelnou alternativou je dlouhodobá péče internisty, který má spolupracujícího kardiologa, u kterého jsou prováděna specializovaná vyšetření, kupříkladu echokardiografická, ergometrická či holterovské monitorace. Je třeba však zdůraznit, že role praktického lékaře v péči o kardiaka je nezastupitelná i u nemocných, kteří mají svého kardiologa. Nutnost multidisciplinárního přístupu, jehož integrální součástí je i praktický lékař, je explicitně zmiňována jako zásadní i v doporučených postupech Evropské kardiologické společnosti, kupříkladu v doporučeních pro léčbu srdečního selhání (2). Je opakovaně zmíněna nutnost koordinace péče s praktickým lékařem nemocného a vyzdvížen podíl PL na možném zlepšení osudu nemocného.

Ischemická choroba srdeční (ICHS) zůstává stále vedoucí příčinou mortality (za rok 2016 byla příčinou téměř 10 000 úmrtí podle Statistické ročenky České republiky 2016 (3)) – vzhledem k výskytu v populaci není možné, že by se některý praktický lékař ve své ordinaci s nemocnými po perkutánních intervencích a/nebo po prodělaném infarktu myokardu nesetkal. Naopak je třeba být připraven na to, že do ambulance přibude ročně hned několik takových nemocných. Stabilní anginou pectoris trpí ve věkové skupině nad 65 let 10–14 % populace v závislosti na pohlaví (o něco častěji muži) (4). Obě skupiny nemocných se do určité míry překrývají, z pacientů, kteří trpí stabilní námahovou anginou pectoris a jsou tedy kandidáty PCI, jich ročně zemře 1,2–2,4 % a dalších 0,6–2,7 % utrpí nefatální infarkt myokardu (3). Mortalita nemocných se stabilní námahovou anginou pectoris není tedy nikterak vysoká a v podstatě se jedná o onemoc-

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

doc. MUDr. Vilém Danzig, Ph.D., FESC, vilem.danzig@vfn.cz

II. interní klinika kardiologie a angiologie VFN a 1. LF UK, Karlovo náměstí 32, 128 08 Praha 2

Cit. zkr: Med. praxi 2018; 15(4): 197–202

Článek přijat redakcí: 17. 6. 2018

Článek přijat k publikaci: 11. 9. 2018

nění s relativně benigní prognózou. Tím spíše je však nemocné se suspektními potížemi třeba včas odeslat k odbornému vyšetření, a tím jim v indikovaných případech dopřát možnost profitovat z perkutánních intervencí. Mezi rizikové faktory patří srdeční selhání i asymptomatická systolická dysfunkce levé komory, významnější a proximálněji lokalizované stenózy věnčitých tepen i těžší angina pectoris (3).

Mezi úkoly praktického lékaře u nemocného po PCI při jeho první návštěvě patří **kontrola místa vpichu**, tedy přístupu do tepenného řečiště.

V posledních deseti letech se dramaticky změnil přístup ve prospěch přístupu radiálního, který je doporučován a preferován i u nemocných s infarktem myokardu indikovaných k přímé-direktní PCI (dPCI) (5). Radiální přístup přináší zásadní výhodu v nižším počtu komplikací, omezení imobility a umožnění rychlejší vertikalizace a rehabilitace nemocného oproti donedávna standardnímu přístupu z třísla. I při použití radiálního přístupu může vzniknout pseudoaneuryzma, které je většinou zjištěno již v nemocnici, kde jsou samozřejmě nemocní před dimisí pečlivě kontrolováni, ale lze se setkat i s jeho pozdější manifestací. Mezi pozdní komplikace femorálního přístupu patří vznik arteriovenózní píštěle, která může vést i k hemodynamicky významnému zkratu. Zejména u pacientů po katetrizaci z femorálního přístupu je třeba místo vpichu poslechnout fonendoskopem, případná píštěl se při fyzikálním vyšetření projeví systolickým šelestem. Nemocný se suspekci na píštěl, pseudoaneuryzma a/nebo s rozsáhlým organizovaným hematodem by měl být vyšetřen vaskulární sonografií a angiologem navržena další léčba. Pokud nemá praktický lékař snadný a rychlý kontakt na spolupracujícího angiologa, musí takového nemocného odeslat zpět na katetrizující pracoviště, které zajistí další vyšetření a léčbu.

Kromě poslechu je třeba nemocného po katetrizaci vyšetřit i pohledem a pohmatem, drobný hematod je těsně po dimisi téměř pravidlem, většinou mizí do týdne. Při delším přetrvávání je třeba rozlišit, zdali se jedná jen o plošnou extravazaci, pokud přetrvává zřetelná rezistence, je to také důvodem ke specializovanému vyšetření.

Nemocní jsou propouštěni z katetrizujících kardiocenter se znalostí nálezu na věnčitých tepnách s následným vyhodnocením rizika

vzniku akutního koronárního syndromu (AKS), případně i náhlé smrti. Týká se to zejména nemocných se stenózou hlavního kmene levé věnčité tepny nebo proximálního úseku ramus interventricularis anterior (RIA) levé věnčité tepny, kteří by do revaskularizace neměli být propuštěni. Období po intervenci na koronárních tepnách je do jisté míry obdobím zranitelnosti nemocného: kromě výše popsaných lokálních komplikací může dojít k restenóze ve stentu, případně jiné vzácné komplikaci. V takovém případě, který by se projevil (recidivou) bolestí na hrudi, žádné katetrizační pracoviště nemůže odmítnout vyšetření takového pacienta a záchranné služby většinou preferují převoz nemocného do centra, kde byl katetrizačně ošetřen – samozřejmě je-li to logisticky (vzdálenostně) jen trochu možné.

Moderním trendem i v České republice je provádění katetrizací cestou **stacionáře**, kdy nemocný ráno přichází, je vyšetřen a podroben základnímu laboratornímu vyšetření. Katetrizaci podstupuje v dopoledních hodinách a po několikahodinové observaci je s patřičným poučením propuštěn, nejlépe v doprovodu rodiny. Vyšetření jsou prováděna výhradně cestou radiálního přístupu, v případě nutnosti konverze na přístup femorální zůstává pacient v nemocnici, případně je pozván k novému vyšetření s již plánovaným přístupem z třísla. Častou příčinou nemožnosti transradiálního přístupu jsou příliš gracilní tepny, zejména u drobných žen. Důležitý je správný výběr nemocných k vyšetření cestou stacionáře, který provádí kardiolog. Vyšetření je vhodné spíše pro mladší nemocné bez vícečetných závažných komorbidit, ale selekční kritéria pro tento přístup jsou stále méně přísná a při nálezu stenóz indikovaných k perkutánní intervenci je tato intervence provedena v jednom sezení. Využívání stacionáře je trendem nejen moderním, ale bezpochyby i správným. Je to způsob, který méně zatěžuje zdravotnický systém, je příjemnější pro nemocného a je v souladu s moderním trendem „jednodenní“ medicíny (6).

Terapie pacientů po PCI

Pacienti po provedené PCI jsou často vráceni do běžného života bez zásadního omezení aktivit. Neznamená to však, že by byli zdraví, mají už na pořad („doživotně“) závažnou diagnózu ICHS a jsou indikováni k dodržování **zásad sekundár-**

ní prevence chronické ICHS. **Farmakoterapie** zahrnuje ve všech případech léčbu příznivě **ovlivňující prognózu** nemocných, kam standardně patří léčba antitrombotická a léčba hypolipidemická.

Antiagregační léčba je rutinní a nejčastější formou antitrombotické léčby u nemocných s ICHS. Jejím základem je celoživotní podávání malých dávek kyseliny acetylsalicylové (ASA acetylo-salicylic-acid). Doporučené dávky jsou 75–150 mg denně (7) a odvíjejí se od miligramáže originálního preparátu firmy Bayer. V Čechách je nejčastěji užívána standardní dávka 100 mg. Na trhu je celá řada preparátů, kromě nejdéle užívaného Anopyrinu je často užíván i Godasal s přidaným glycinem, který má podle výrobce chránit žaludeční sliznici. Další možnou formou ochrany je užívání tzv. enterosolventních tablet kyseliny acetylsalicylové, které se mají vstřebávat až ve střevě. Některá data však svědčí pro nedostatečné a nekonstantní vstřebávání (8).

Pojem **duální antiagregace** (dual-anti-platelet therapy, DAPT) znamená současné podávání další protidestičkové látky spolu s kyselinou acetylsalicylovou. V případě intervencí u chronické ICHS se jedná výlučně o klopido-grel ze skupiny thienopyridinů. Podáváme jej v chronické dávce 75 mg denně a to po dobu, která je určena v propouštěcí zprávě a která závisí na přesném typu použitého stentu. S rozvojem stále dokonalejších stentů potažených léky se doba nutného užívání duální antiagregace zkracuje. Po ukončení duální léčby zůstává pacient stále na léčbě ASA. Po zavedení stentu v souvislosti s akutním koronárním syndromem jsou dispoziční místo klopido-grelu látky tikagrerol a prasugrel, které jsou v léčbě takových nemocných preferovány, protože studie dokládají příznivější výsledky (9, 10). U nemocných s AKS se má používat klopido-grel jen v případech, kdy ostatní léky nejsou k dispozici (7). Situace v ČR je poněkud specifická tím, že moderní preparáty jsou kromě pacientů s renální insuficiencí dostupné s poměrně velkým doplatkem ze strany pacienta (počítá se do ochranného limitu a téměř celý doplatek je pacientovi pojišťovnou vrácen). Z pohledu praktického lékaře je důležité, že zmíněné molekuly jsou pro něj preskripčně omezené. Klopido-grel může předepsat i praktický lékař. Klopido-grel je správnou volbou pro duální antiagregaci u nemocných po implantaci stentu bez souvislosti s akutním koronárním syndromem.

Tab. 1. Doporučená délka a složení duální antiagregace po PCI

Stabilní ICHS: Bez vysokého rizika krvácení: 6 měsíců; kyselina acetylsalicylová + klopidoogrel S vysokým rizikem krvácení: 1–3 měsíce; kyselina acetylsalicylová + klopidoogrel
Akutní koronární syndrom: Bez vysokého rizika krvácení: 12 měsíců; kyselina acetylsalicylová + prasugrel nebo kyselina acetylsalicylová + tikagrelor, při nedostupnosti kyselina acetylsalicylová + klopidoogrel S vysokým rizikem krvácení: 6 měsíců kyselina acetylsalicylová + tikagrelor, při nedostupnosti kyselina acetylsalicylová + klopidoogrel
<i>K určení míry rizika krvácení lze použít i skórovací systém, pro rozhodování v době implantace stentu lze užít systému PRECISE-DAPT (11), který je dostupný v podobě on-line kalkulatoru na www.precisedaptscore.com</i>

Tab. 2. Doporučení pro životosprávu a všeobecná léčebná doporučení

Oblast	Doporučení (vybraná)
Poučení pro akutní potíže	Krátkodobě účinný nitrát Včasné přivolání ZS na lince 155
Protikuřácká intervence	Intervence každým lékařem při návštěvě Některé nemocné odeslat do center
Dietní opatření	Ovoce a zelenina 2–3 porce denně Ryby 2x týdně
Alkohol	Muži max. 2 jednotky denně, žena 1 Abstinenty nenutit ke konzumaci
Pohybová aktivita	Aspoň 30 minut minimálně 3x týdně Preferenčně aerobní zátěž střední intenzity
Sexuální aktivita	Běžné aktivity povolit po vyjití 2 pater
Očkování proti chřipce	Doporučit očkování

Doporučená délka duální antiagregace činí obecně 6 měsíců po PCI bez souvislosti s akutním koronárním syndromem a 12 měsíců při AKS. V obou případech může být doba zkrácena při zvýšeném riziku krvácení. Minimální délka duální antiagregace v závislosti na riziku krvácení a doporučená léčiva jsou uvedena v tabulce 1.

Složitá je situace u nemocných, u kterých je současně indikována trvalá léčba antikoagulační, nejčastěji z indikace prevence CMP a systémové embolizace u nemocných s fibrilací síní. Shoda panuje v tom, že po roce od PCI je indikována dále již „jen“ léčba antikoagulační. Nemocní na duální antiagregační léčbě mají současně užívat po dobu jejího užívání inhibitory protonové pumpy (PPI).

Hypolipidemická léčba zahrnuje především podávání blokátorů 3-hydroxy-3-methylglutaryl-koenzymu A, tedy statinů. Léčba je v rámci sekundární prevence indikována u všech nemocných po AKS, i všech nemocných po PCI. Současná doporučení jsou ohledně cílových hodnot velmi přísná: hodnota LDL má být pod 1,8 mmol/l, případně pokles o aspoň 50 % výchozí hodnoty (12). Za účelem dosažení těchto hodnot je stále častěji zapotřebí kombinační léčby, zejména přidáním ezetimibu, který brání vstřebávání cholesterolu. Jeho účinnost v monoterapii je poměrně nízká, ale přidáním ke statinu je dosahováno příznivých výsledků. Originálnímu ezetimibu skončil na jaře roku 2018

patent a v České republice se následně objevila celá řada generik, což snížilo cenu léku, který se tak stal dostupnějším. Léky budoucnosti jsou PCSK9 inhibitory (inhibitory proprotein-subtilisin-kexinlike-konvertázy). Jedná se o biologickou léčbu monoklonálními protilátkami, které jsou jednou za několik týdnů aplikovány subkutánně. Jsou to léky velmi drahé, ale byla jim již stanovena úhrada. Specializovaná lipidová centra budou mít možnost předpisu nejen nemocným s familiární hypercholesterolemií (pro které byl primárně lék určen), ale i nemocným v sekundární prevenci ICHS, u kterých nebylo možno dosáhnout cílových hodnot perorální léčbou. Co se týče doposud hojně předepisovaných fibrátů, jsou indikovány u nemocných s dominující hypertriglyceridemií a kombinovanou dyslipidemií, ale jasná data pro sekundární prevenci ICHS nemají a jako jediná léčba nejsou postačující a tedy nejsou indikovány. Fibráty jsou leckdy voleny jako alternativa statinů při jejich intoleranci či při obavách z jejich užívání. Právě obavy z nežádoucích účinků jsou velmi častým důvodem neužívání statinů. Tato léková skupina je opředená celou řadou mýtů, které jsou podporovány mnohými médii, ale nezakládají se na pravdě. Je povinností každého lékaře, včetně všeobecného praktického, aby pacienty v užívání statinů podporoval, protože důkazy o jejich příznivém vlivu na kardiovaskulární, ale i celkovou mortalitu není pochyb již po řadu desetiletí (13).

Mezi další prognózu-ovlivňující léky užívané rutinně u nemocných po PCI, a to zejména v souvislosti s PCI při akutním koronárním syndromu, patří ACE-inhibitory a betablokátory. Inhibitory angiotensin-konvertujícího enzymu (**ACE-inhibitory**) jsou indikovány u všech nemocných po PCI při akutním infarktu s elevací ST segmentu (pokud nejsou kontraindikovány), jejich náhrada sartany (preferenčně valsartanem) se v této indikaci doporučuje jen při jejich intoleranci, zejména pro kašel. Inhibitory ACE jsou zvláště výhodné u nemocných se současně přítomným diabetem mellitem, hypertenzí a/ nebo srdeční insuficiencí (14). **Betablokátory** jsou jasně indikovány při dysfunkci levé komory (ejekční frakce – EF < 40 %), ale existují důkazy pro jejich příznivé působení i u nemocných s normální či jen lehce sníženou systolickou funkcí. Možnou alternativou k betablokátorům jsou bradykardizující (non-dihydropyridinové) blokátor kalciových kanálů. Oproti často tradovanému názoru chronická obstrukční plicní nemoc (CHOPN), ani ischemická choroba dolních končetin (ICHDK) nepatří mezi kontraindikace podávání betablokátorů (15).

Jak betablokátory, tak i ACE-inhibitory jsou velmi často indikovány i u nemocných po provedení PCI bez souvislosti s akutním koronárním syndromem. Jde převážně o pacienty, u kterých indikace farmakoterapie vychází z již dříve známého onemocnění a PCI byla provedena až během této léčby: u hypertoniků, pacientů se srdečním selháním či syndromem námažové anginy pectoris. Existuje i originální fixní kombinace ověřeného ACE-inhibitoru perindoprilu a betablokátoru bisoprololu v jedné tabletě. Fixní kombinace a vůbec všechna opatření, která vedou k vyšší adhezenci k léčbě, jsou preferována na úrovni doporučení evropské a národních společností (16).

Další všeobecná léčebná a životosprávná opatření jsou uvedena v tabulce 2.

Režimová opatření

Nemocný by měl odcházet, a věřím, že v naprosté většině případů odchází, poučen už z nemocnice po provedení PCI, ale přesto je role praktického lékaře v trvalém systematickém působení na nemocného nezastupitelná, a to především v oblastech dietní a pohybové aktivity.

V oblasti pohybové aktivity je jednoznačně doporučována účast nemocného v programu

kardiorehabilitace, zejména u nemocných po akutním koronárním syndromu, těmto nemocným může být doporučena i komplexní lázeňská léčba. K žádosti v takovém případě postačuje vyplnit formulář a přiložit k němu propouštěcí zprávu z nemocnice. Výhodou lázeňské léčby je, že v jejím průběhu se nemoc-

ný může setkat s psychologem a prodiskutovat psychosociální problémy nemocného po provedené PCI, která, zejména je-li prováděna v souvislosti s AKS, může být pro nemocného silným psychickým otřesem. „Psychoterapie nemocným“ patří mezi povinnosti praktického lékaře u každého nemocného po provedené

PCI. Někdy není třeba váhat s předpisem antidepressiv, v některých případech je nezbytné nemocného odeslat k odborníkovi. Praktický lékař má při každé kontrole s nemocným dále rozebrat jeho pohybovou aktivitu, adherenci k léčbě a samozřejmostí je i kontinuální protikuřácká intervence.

LITERATURA

1. Neoficiální statistika ČKS za rok 2017 zpracovaná podle hlášení všech katetrizačních laboratoří v ČR.
2. Špinar J, et al. Summary of the 2016 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Prepared by the Czech Society of Cardiology. Cor et Vasa 2016; 58: e530–e568. Dostupné na [www: http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0010865016300996](http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0010865016300996).
3. Zdravotnická ročenka České republiky 2016. ÚZIS Praha 2017 [online]. Dostupné na [www: https://www.uzis.cz/publikace/zdravotnicka-rocenka-ceske-republiky-2016](https://www.uzis.cz/publikace/zdravotnicka-rocenka-ceske-republiky-2016).
4. Želízko M, et al. Summary of the 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease. Prepared by the Czech Society of Cardiology. Cor et Vasa 2014; 56: e259–e273. Dostupné na [www: http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S001086501400023X](http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S001086501400023X).
5. Kala P, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: Summary of the document prepared by the Czech Society of Cardiology. Cor et Vasa 2017; 59: e613–e644. Dostupné na [www: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0010865017301674](https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0010865017301674).
6. Jolly SS, Amlani S, Hamon M, Yusuf S, Mehta SR. Radial versus femoral access for coronary angiography or interven-

- on and the impact on major bleeding and ischemic events: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. Am Heart J 2009; 157: 132–140.
7. Motovská Z, et al. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS. Summary of the document prepared by the Czech Society of Cardiology. Cor et Vasa 2017; 59: e592–e612. Dostupné na [www: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0010865017301728](https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0010865017301728).
8. Bultas J, Karetová D. Enterosolventní forma kyseliny acetylsalicylové – ano, či ne? Remedia 2017; 2: 145–151.
9. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al. PLATO Investigators. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. N Engl J Med 2009; 361: 1045–1057.
10. Montalescot G, Wiviott SD, Braunwald E, et al. TRITON-TIMI 38 Investigators. Prasugrel compared with clopidogrel in patients undergoing percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction (TRITON-TIMI 38): double-blind, randomised controlled trial. Lancet 2009; 373: 723–731.
11. 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 analy-

- sis of individual-patient datasets from clinical trials. Lancet 2017; 389: 1025–1034.
12. Janský P, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: Summary of the document prepared by the Czech Society of Cardiology. Cor et Vasa 2017; 59: e389–e415. Dostupné na [www: http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0010865017300371](http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0010865017300371).
13. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). Lancet 1994; 344: 1383–1389.
14. Dagenais GR, Pogue J, Fox K, Simoons ML, Yusuf S. Angiotensin-converting-enzyme inhibitors in stable vascular disease without left ventricular systolic dysfunction or heart failure: a combined analysis of three trials. Lancet 2006; 368: 581–588.
15. Short PM, Lipworth SI, Elder DH, Schembri S, Lipworth BJ. Effect of beta blockers in treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a retrospective cohort study. BMJ 2011; 342: d2549.
16. Piepolli FM, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. European Heart Journal 2016; 37: 2315–2381.