

PEGASUS – Tikagrelor v sekundární prevenci u nemocných po infarktu myokardu

Jindřich Špinar^{1,3}, Lenka Špinarová², Jiří Vítovec²

¹ Interní kardiologická klinika LF MU a FN Brno, pracoviště Bohunice, přednosta prof. MUDr. Jindřich Špinar, CSc., FESC

² I. interní kardiologická klinika LF MU a FN u sv. Anny Brno, přednostka prof. MUDr. Lenka Špinarová, CSc., FESC

³ Mezinárodní centrum klinického výzkumu – FN u sv. Anny Brno

Souhrn

Předpoklad: Tikagrelor je inhibitor receptoru P2Y₁₂ a má prokázaný účinek na snížení ischemických příhod 1 rok po akutním infarktu myokardu. Jeho efekt v delším časovém období nebyl znám. **Metodika:** Zařazeno bylo 21 162 nemocných s anamnézou infarktu myokardu 1–3 roky před randomizací, která byla v poměru 1 : 1 : 1 na skupiny: tikagrelor 2krát 90 mg : tikagrelor 2krát 60 mg : placebo. Všichni nemocní museli být léčeni malou dávkou kyseliny acetylsalicylové. Pacienti byli sledováni 33 měsíců. Primární cíle byly: kardiovaskulární úmrtí, infarkt myokardu nebo cévní mozková příhoda. Primárním bezpečnostním cílem bylo krvácení. **Výsledky:** Obě dávky tikagreloru signifikantně snížily primární kombinovaný cíl za 3 roky – 7,85 % tikagrelor 2krát 90 mg, 7,77 % tikagrelor 2krát 60 mg a 9,04 % placebo (HR pro tikagrelor 2krát 90 mg vs placebo 0,85; 95% CI 0,75–0,96; p = 0,0080; HR pro tikagrelor 2krát 60 mg vs placebo 0,84; 95% CI 0,74–0,95; p = 0,0043). TIMI velké krvácení bylo vyšší u tikagreloru (2,60 % pro 2krát 90 mg, 2,30 % pro 2krát 60 mg a 1,06 % pro placebo, p < 0,001 pro obě dávky). Smrtelné intrakraniální krvácení bylo 0,63 %, 0,71 % a 0,60 % (NS). **Závěr:** Léčba tikagrelorem více než 1 rok po infarktu myokardu snižuje riziko úmrtí infarktu myokardu, cévní mozkové příhody s mírným zvýšením rizika velkých krvácení.

Klíčová slova: infarkt myokardu – sekundární prevence – tikagrelor

PEGASUS – Ticagrelor in secondary prevention on patients after a myocardial infarction

Summary

Background: Ticagrelor is a P2Y₁₂ receptor antagonist that has been shown to reduce ischemic events for up to a year after an acute coronary syndrome. The efficacy and safety of long-term ticagrelor therapy beyond 1 year after a myocardial infarction is unknown. **Methods:** We randomized 21,162 patients with a history of myocardial infarction within the prior 1–3 years in a double-blind 1 : 1 : 1 fashion to ticagrelor 90 mg twice daily, ticagrelor 60 mg twice daily, or placebo, all with low-dose aspirin, and followed them for a median of 33 months. The primary efficacy endpoint was the composite of cardiovascular death, myocardial infarction, or stroke. The primary safety endpoint was TIMI major bleeding. **Results:** Both doses of ticagrelor significantly reduced the primary combined efficacy endpoint compared to placebo with Kaplan-Meier rates at 3 years of 7.85 % with ticagrelor 90 mg, 7.77 % with ticagrelor 60 mg, and 9.04 % with placebo (HR for ticagrelor 90 mg vs placebo 0.85, 95% CI 0.75–0.96, p = 0.0080; HR for ticagrelor 60 mg vs placebo 0.84, 95% CI 0.74–0.95, p = 0.0043). Rates of TIMI major bleeding were higher with ticagrelor (2.60 % for 90 mg, 2.30 % for 60 mg and 1.06 % for placebo, p < 0.001 for each dose against placebo); the rates of intracranial hemorrhage or fatal bleeding were 0.63 %, 0.71 % and 0.60 % in the 3 arms, respectively. **Conclusions:** Treatment of patients more than 1 year after a myocardial infarction with ticagrelor reduces the risk of cardiovascular death, myocardial infarction, or stroke, and increases the risk of major bleeding.

Key words: myocardial infarction – secondary prevention – ticagrelor

Úvod

Infarkt myokardu je stále jednou z velmi závažných diagnóz. Díky systému primární péče stále více lidí přežívá, ale jsou ve významném ohrožení recidivy. Proto je na

tyto nemocné cíleně zaměřena intenzivní sekundární prevence. Jedním ze základních mechanismů další ischemické příhody je aktivace destiček – tvorba trombu. Kyselina acetylsalicylová má prokázanou účinnost na

snížení trombotických příhod, proto je doporučována po infarktu myokardu pro dlouhodobou léčbu. Přidání tikagreloru – inhibitoru receptoru P2Y₁₂ vedlo ke snížení trombotických příhod do 1 roku po akutním infarktu myokardu např. ve studii PLATO [1–3]. Na základě těchto výsledků jsou inhibitory receptoru P2Y₁₂ doporučovány po dobu 12 měsíců jak v amerických, tak v evropských doporučeních [4–7].

Na základě těchto údajů byla naplánována studie PEGASUS-TIMI 54, která testovala hypotézu, že přidání tikagreloru k malé dávce kyseliny acetylsalicylové sníží výskyt kardiovaskulárních příhod u stabilních pacientů po infarktu myokardu. Testovány byly dvě dávky, a to 2krát 60 mg a 2krát 90 mg [8].

Metodika

Studie PEGASUS-TIMI 54 byla dvojitě slepá, randomizovaná mezinárodní studie prováděná v 1 161 centrech v 31 zemích včetně České republiky. Zařazení mohli být nemocní 1–3 roky po infarktu myokardu s dalším vysokým rizikem, jako je věk nad 65 let, diagnostikovaný a léčený diabetes mellitus, předchozí infarkt myokardu, vícečetné postižení na koronarografii či kreatinová clearance < 60 ml/min. Mezi nepovolenou medikací patřily jiné inhibitory receptoru P2Y₁₂, antikoagulační léčba, dipyridamol a další. Kontraindikací byla též nutnost dialýzy či předchozí ischemická cévní mozková příhoda. Kontraindikací bylo také závažné krvácení v anamnéze. Doprovodnou mediací byla kyselina acetylsalicylová

v dávce 75–150 mg. Pokud pacient během studie musel podstoupit chirurgický nekardiální výkon, byla medikace 5 dní před zákrokem vysazena a nasazena co nejdříve po zákroku.

Primárním kombinovaným cílem byla kombinace kardiovaskulárního úmrtí, infarktu myokardu a cévní mozkové příhody. Sekundárním cílem byla celková mortalita. Primárním bezpečnostním cílem bylo krvácení hodnocené TIMI klasifikací jako velké [9,10].

Výsledky

Randomizováno bylo 21 162 nemocných v době od října roku 2010 do března roku 2013. Základní charakteristiku nemocných ukazuje tab. 1.

Průměrná doba od posledního infarktu byla 1,7 let, infarkty s ST elevacemi tvořily nadpoloviční většinu. Většina pacientů (83 %) byla léčena primární angioplastikou, u 59 % bylo postižení více tepen. Tab. 1 ukazuje velmi kvalitní farmakologickou léčbu splňující současná doporučení.

20 942 nemocných (99,0 %) dostalo alespoň jednu dávku studijního léku, během studie ukončilo léčbu 32,0 % při dávce 2krát 90 mg, 28,7 % při dávce 2krát 60 mg a 21,4 % na placebo ($p < 0,001$ pro obě dávky vs placebo). Medián sledování byl 33 měsíců, což v součtu dělá 56 004 patientských roků.

Výsledky

Obě dávky tikagreloru statisticky významně snížily primární kombinovaný cíl (kardiovaskulární úmrtí, infarkt

Tab. 1. Základní charakteristika nemocných

charakteristika	tikagrelor 2 × 90 mg	tikagrelor 2 × 90 mg	placebo
počet nemocných	7 050	7 045	7 067
věk	65,4	65,2	65,4
počet žen (%)	23,9	23,6	24,3
hmotnost (kg)	82,0	82,0	81,8
kuřáci (%)	16,8	17,1	16,2
doprovodná onemocnění (%)			
hypertenze	77,5	77,5	77,6
hypercholesterolemie	76,7	76,4	77,1
diabetes mellitus	31,8	32,8	31,9
clearance < 60 ml/min	23,8	22,2	23,6
typ infarktu myokardu (%)			
STEMI	53,4	53,4	54,0
NSTEMI	41,1	40,4	40,3
nedefinovaný IM	5,4	6,2	5,7
doprovodná medikace (%)			
ASA	99,8	99,9	99,9
statin	92,6	92,2	93,2
betablokátor	82,4	82,3	83,2
ACEI nebo ARB	80,9	79,9	80,6

myokardu a ischemická mozková příhoda), výskyt byl 7,85 % při dávce 2krát 90 mg, 7,77 % při dávce 2krát 60 mg a 9,04 % na placebo ($p = 0,008$ placebo vs 2krát 90 mg a $p = 0,004$ placebo vs 2krát 60 mg). Účinek tikagreloru byl konzistentní na každý z primárních dílčích cílů, u obou dávek byl výskyt primárního cíle 7,81 %, výskyt kardiovaskulárního úmrtí 2,90 % vs 3,39 % u placebo ($p = 0,57$), infarkt myokardu 4,47 % vs 5,25 % ($p = 0,0055$) a výskyt CMP 1,54 % vs 1,94 % ($p = 0,034$) (tab. 2).

Nebyl pozorován žádný rozdíl podle věku, pohlaví, typu infarktu myokardu či dávky kyseliny acetylsalicylové.

Primární bezpečnostní cíl – TIMI velké krvácení byl vyšší u obou dávek tikagreloru s výskytem po 3 letech 2,60 % u dávky 2krát 90 mg, 2,30 % u dávky 2krát 60 mg a 1,06 % u placebo ($p < 0,001$ pro obě dávky vs placebo). TIMI malé krvácení bylo podobné u obou dávek i u placebo (tab. 3). Výskyt smrtelného krvácení byl < 1 % a nelišil se mezi skupinami. Předčasné ukončení pro krvácení bylo častější na aktivní léčbě 7,8 % pro 2krát 90 mg, 6,2 % pro 2krát 60 mg a 1,5 % pro placebo.

Dušnost byla častější u obou dávek a pro dušnost významněji častěji byla léčba ukončena u pacientů s oběma dávkami 6,5 % vs 4,5 % vs 0,8 % ($p < 0,001$ pro obě dávky). Celkový výskyt dušnosti za 3 roky byl 18,9 % pro dávku 2krát 90 mg, 15,8 % pro dávku 2krát 60 mg a 6,4 % v placebové větvi ($p < 0,001$ pro obě dávky vs placebo). Většiny dušností byla charakterizována jako lehká (59 %) nebo střední (37 %). Závažná

dyspnoe byla udána jen v 0,4 % za 3 roky. Nebyly pozorovány žádné nežádoucí účinky hepatotoxické, nefrotoxické ani bradyarytmické.

Diskuse

Pacienti po srdečním infarktu zůstávají ve velkém riziku další koronární příhody po dlouhou dobu. Studie PEGASUS prokázala, že inhibitor P2Y₁₂ tikagrelor přidaný k malé dávce kyseliny acetylsalicylové snižuje signifikantně výskyt kardiovaskulárního úmrtí, infarktu myokardu a cévní mozkové příhody. Účinek tikagreloru je konzistentní u všech podskupin.

Ohledně délky antiagregační terapie se vedou dlouhé diskuse. Některé zpětné analýzy ukazují, že prodloužení duální antiagregace by mohlo být prospěšné, a to přesto, že studie s klopidoogrelem toto nepotvrdila [11]. Krátce po této práci byla publikována analýza studie CHARISMA prokazující efekt na snížení ischemických příhod, přesto ale současná doporučení udávají doporučenou délku podávání pro P2Y₁₂ receptorové antagonisty 1 rok po akutním infarktu myokardu [4–6]. Výsledky studie PEGASUS-TIMI 54 nyní přinášejí jasný průkaz prospěchu z dlouhodobého podávání tikagreloru u pacientů s předchozím akutním koronárním syndromem, a to na kardiovaskulární mortalitu. Podobné výsledky přinesla i studie DAPT u pacientů po implantaci koronárního stentu, jimž byl P2Y₁₂ blokátor podáván 12–30 měsíců po stentu společně s malou dávkou kyseliny acetylsalicylové. Po ukončení léčby ve studii DAPT se ale brzy ukázaly nežádoucí účinky potvrzující,

Tab. 2. Výsledky primárního cíle

cíl	tikagrelor 2 × 90 mg (N = 7 050) (n %)	tikagrelor 2 × 60 mg (N = 7 045) (n %)	placebo (N = 7 067) (n %)	tikagrelor 2 × 90 mg vs placebo HR (95% CI) p-value	tikagrelor 2 × 60 mg vs placebo HR (95% CI) p-value
kardiovaskulární úmrtí, infarkt myokardu, cévní mozková příhoda	493 (7,85)	487 (7,77)	578 (9,04)	0,85 (0,75–0,96) $p = 0,0080$	0,84 (0,74–0,95) $p = 0,0043$
ICHs, infarkt myokardu, CMP	438 (6,99)	445 (7,09)	535 (8,33)	0,82 (0,72–0,93) $p = 0,0016$	0,83 (0,73–0,94) $p = 0,0033$
kardiovaskulární úmrtí a in- farkt myokardu	424 (6,79)	422 (6,77)	497 (7,81)	0,85 (0,75–0,97) $p = 0,014$	0,85 (0,74–0,96) $p = 0,012$
ischemická choroba srdeční nebo infarkt myokardu	350 (5,59)	360 (5,75)	429 (6,68)	0,81 (0,71–0,94) $p = 0,0041$	0,84 (0,73–0,96) $p = 0,013$
kardiovaskulární úmrtí	182 (2,94)	174 (2,86)	210 (3,39)	0,87 (0,71–1,06) $p = 0,15$	0,83 (0,68–1,01) $p = 0,068$
koronární nemoc	97 (1,53)	106 (1,72)	132 (2,08)	0,73 (0,56–0,95) $p = 0,021$	0,80 (0,62–1,04) $p = 0,093$
infarkt myokardu	275 (4,40)	285 (4,53)	338 (5,25)	0,81 (0,69–0,95) $p = 0,010$	0,84 (0,72–0,98) $p = 0,031$
CMP	100 (1,61)	91 (1,47)	122 (1,94)	0,82 (0,63–1,07) $p = 0,14$	0,75 (0,57–0,98) $p = 0,034$
ischemická CMP	88 (1,41)	78 (1,28)	103 (1,65)	0,85 (0,64–1,14) $p = 0,28$	0,76 (0,56–1,02) $p = 0,063$
úmrtí celkově	326 (5,15)	289 (4,69)	326 (5,16)	1,00 (0,86–1,16) $p = 0,99$	0,89 (0,76–1,04) $p = 0,14$

Tab. 3. Krvácení a nežádoucí účinky

cíl	tikagrelor 2 × 90 mg (N = 6 988) (n %)	tikagrelor 2 × 60 mg (N = 6 958) (n %)	placebo (N = 6 996) (n %)	tikagrelor 2 × 90 mg vs placebo HR (95% CI) p-value	tikagrelor 2 × 60 mg vs placebo HR (95% CI) p-value
krvácení					
TIMI velké	127 (2,60)	115 (2,30)	54 (1,06)	2,69 (1,96–3,70) p < 0,001	2,32 (1,68–3,21) p < 0,001
TIMI malé	66 (1,31)	55 (1,18)	18 (0,36)	4,15 (2,47–7,00) p < 0,001	3,31 (1,94–5,63) p < 0,001
vyžadující transfuzi	122 (2,43)	105 (2,09)	37 (0,72)	3,75 (2,59–5,42) p < 0,001	3,08 (2,124,48) p < 0,002
vedoucí k ukončení léčby	454 (7,83)	355 (6,21)	88 (1,55)	5,67 (4,51–7,12) p < 0,001	4,31 (3,415,45) p < 0,001
smrtelné, nebo nesmrtelné intrakraniální	32 (0,63)	33 (0,71)	30 (0,60)	1,22 (0,742,01) p = 0,43	1,20 (0,73–1,97) p = 0,47
intrakraniální	29 (0,56)	28 (0,61)	23 (0,47)	1,44 (0,832,49) p = 0,19	1,33 (0,772,31) p = 0,31
smrtelné	6 (0,11)	11 (0,25)	12 (0,26)	0,58 (0,22–1,54) p = 0,27	1,00 (0,44–2,27) p = 1,00
další nežádoucí účinky					
dušnost	1 205 (18,93)	987 (15,84)	383 (6,38)	3,55 (3,16–3,98) p < 0,001	2,81 (2,50–3,17) p < 0,001
dušnost vedoucí k ukon- čení léčby	430 (6,50)	297 (4,55)	51 (0,79)	8,89 (6,65–11,88) p < 0,001	6,06 (4,50–8,15) p < 0,001
renální zhoršení	166 (3,30)	173 (3,43)	161 (2,89)	1,17 (0,94–1,46) p = 0,15	1,17 (0,94–1,45) p = 0,15
bradyarytmie	107 (2,04)	121 (2,32)	106 (1,98)	1,15 (0,88–1,50) p = 0,31	1,24 (0,96–1,61) p = 0,10
dna	115 (2,28)	101 (1,97)	74(1,51)	1,77 (1,32–2,37) p < 0,001	1,48 (1,10–2,00) p = 0,01

že nemocní by neměli přerušovat duální antiagregační léčbu a měli by v ní pokračovat i po 12 měsících. Obě studie – PEGASUS-TIMI 54 i DAPT potvrdily, že prodloužené podávání inhibitoru receptoru P2Y₁₂ vede ke snížení ischemických příhod, ale za cenu zvýšeného rizika krvácení u nemocných s koronárním onemocněním.

Tikagrelor zvyšuje TIMI velké krvácení, krvácení vyžadující transfuzi i krvácení vedoucí k ukončení léčby. Výskyt závažných krvácení, ireverzibilních či smrtelných je ale < 1 % za 3 roky ve všech 3 větvích studie. Je třeba ale připomenout, že protokol vyloučil nemocné s recentním krvácením, předchozí cévní mozkovou příhodou či s perorální antikoagulací. Proto by bezpečnostní hledisko nemělo být aplikováno na celou populaci.

Obě dávky tikagreloru způsobovaly dušnost, většinou krátce po zahájení léčby, ale tato dušnost nebyla natolik závažná, aby vedla k ukončení léčby ve srovnání s placebem. Tento výskyt ve studii PEGASUS-TIMI 54 byl ale vyšší než ve studii PLATO, možná proto, že investigátoři již cíleně dušnost sledovali [3]. Jiným vysvětlením je, že v akutní fázi je dušnost považována za přirozenou součást zdravotního stavu, zatímco u stabilních nemocných se již očekává méně. Zda dušnost byla projevem

srdečního selhání anebo se jedná o nežádoucí účinek léku při hromadění adenosinu, není zatím známo a bude pravděpodobně předmětem dalších analýz.

Obě dávky tikagreloru – 2krát 60 mg i 2krát 90 mg – byly stejně účinné na primární účinnostní cíl, avšak menší počet ukončení a lepší tolerance byla pozorována po nižší dávce. Obě dávky byly testovány jako přidány k malé dávce kyseliny acetylsalicylové, což je plně v souladu s doporučeními pro stabilní ischemickou chorobu srdeční [14,15].

Závěr

Přidání 2krát 90 mg tikagreloru nebo 2krát 60 mg tikagreloru k malé dávce kyseliny acetylsalicylové snižovalo riziko kardiovaskulárního úmrtí, srdečního infarktu či cévní mozkové příhody u nemocných s infarktem myokardu před 1–3 lety. Počet TIMI velkých krvácení byl vyšší při léčbě tikagrelorem [16]. Když dáme dohromady tato data s daty o použití tikagreloru v akutní fázi infarktu myokardu a následných 12 měsících, můžeme vyslovit doporučení pro dlouhodobé užívání tikagreloru u nemocných s vysokým rizikem po infarktu myokardu, kteří ale nemají vysoké riziko krvácení.

Literatura

1. Scirica BM, Cannon CP, Emanuelsson H et al. The incidence or arrhythmias and clinical arrhythmias events in patients with acute coronary syndromes treated with ticagrelor or clopidogrel in the PLATO trial. JACC 2010; 55(10s1): A108.E1006-A108.E1006. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0735-1097\(10\)61007-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0735-1097(10)61007-8)>.
2. Špinar J, Vitovec J. Ticagrelor a studie PLATO. Kardiolog Rev Int Med 2011; 13(4): 254–257.
3. Wallentin L, Becker RC, Budaj A et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. N Engl J Med 2009; 361(11): 1045–1057.
4. Amsterdam EA, Wenger NK, Brindis RG et al. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndromes: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation 2014; 130(25): 2354–2394.
5. Hamm CW, Bassand JP, Agewall S et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J 2011; 32(23): 2999–3054.
6. O’Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD et al. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of ST-Elevation Myocardial Infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation 2013; 127(4): e362–e425. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1161/CIR.0b013e3182742cf6>>.
7. Steg PG, James SK, Atar D et al. Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC). ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. Eur Heart J 2012; 33(20): 2569–2619.
8. Bonaca MP, Bhatt DL, Cohen M et al. PEGASUS investigators. Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. N Engl J Med 2015; 372(19):1791–1800. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa150087>>.
9. Bonaca MP, Bhatt DL, Braunwald E et al. Design and rationale for the Prevention of Cardiovascular Events in Patients With Prior Heart Attack Using Ticagrelor Compared to Placebo on a Background of Aspirin-Thrombolysis in Myocardial Infarction 54 (PEGASUS-TIMI 54) trial. Am Heart J 2014; 167(4): 437–444.e5. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ahj.2013.12.020>>.
10. Mehran R, Rao SV, Bhatt DL et al. Standardized Bleeding Definitions for Cardiovascular Clinical Trial. A Consensus Report From the Bleeding Academic Research Consortium. Circulation 2011; 123(23): 2736–2747.
11. Bhatt DL, Fox KA, Hacke W et al. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. N Engl J Med 2006; 354(16): 1706–1717.
12. Bhatt DL, Flather MD, Hacke W et al. Patients with prior myocardial infarction, stroke, or symptomatic peripheral arterial disease in the CHARISMA trial. J Am Coll Cardiol 2007; 49(19): 1982–1988.
13. Mauri L, Kereiakes DJ, Yeh RW et al. Twelve or 30 months of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stents. N Engl J Med 2014; 371(23): 2155–2166.
14. Fihn SD, Gardin JM, Abrams J et al. 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association task force on practice guidelines, and the American College of Physicians, American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. Circulation 2012; 126(25): e354–e471. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1161/CIR.0b013e318277d6a0>>.
15. Task Force Members, Montalescot G, Sechtem U et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2013; 34(38): 2949–3003.

prof. MUDr. Jindřich Špinar, CSc., FESC

✉ jspinar@fnbrno.cz

Interní kardiologická klinika LF MU a FN Brno, pracoviště Bohunice

www.fnbrno.cz

Doručeno do redakce 15. 3. 2015

Přijato po recenzi 30. 3. 2015