

Nástroje rýchleho rozhodovania k individualizovanej antikoagulačnej terapii pri fibrilácii predsiení

L. Horániová

Súhrn

Non-vitamin K dependentné antikoagulanty (NOAK) od doby zavedenia na trh dokázali svoju účinnosť aj bezpečnosť v množstve štúdií, odľahčili zdravotnícky systém od záťaže pravidelných INR kontrol a dovolili spestriť jedálniček našich pacientov. S novými liečivami však prišli aj nové výzvy, nové štúdie, nové odporúčania, a udržať kontakt s tak dynamicky sa vyvíjajúcimi zmenami za posledných 10 rokov sa stalo veľmi náročným. V rámci tejto práce sa pokúsime zhrnúť elektronické nástroje (mobilné aplikácie, medicínske kalkulačky, webové stránky, základné algoritmy) vhodné na použitie v našich ambulanciách na rýchle rozhodovanie o liečbe NOAK pri fibrilácii predsiení, v najčastejších klinických situáciách.

Kľúčové slová

non-vitamin K dependentné antikoagulanty (NOAK) – mobilné aplikácie v medicíne – titrácia liečby NOAK – medicínske kalkulačky – praktický sprievodca NOAK

Summary

Rapid decision-making tools for individualized anticoagulant therapy in atrial fibrillation. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants (NOACs) have proven their effectiveness and safety in a number of studies since their launch, relieving the health care system of the burden of regular INR inspections and allowing our patients to diversify their diets. However, new drugs also come with new challenges, new studies, new recommendations, and keeping in touch with such dynamically evolving changes over the last 10 years has become very challenging. As part of this work, we will try to summarize the electronic tools (mobile applications, medical calculators, websites, basic algorithms) suitable for use in our clinics for rapid decision-making on the treatment with NOAC in atrial fibrillation, in the most common clinical situations.

Key words

non-vitamin K dependent anticoagulants (NOACs) – mobile applications in medicine – titration of NOAC treatment – medical calculators – practical guide to NOAC

ÚVOD

Takmer 60 rokov vlastnil unikát perorálnej antikoagulačnej terapie z indikácie prevencie tromboembolických príhod pri fibrilácii predsiení (FiP) warfarín. Príchodom dabigatranu v roku 2010 a hneď nato ďalších nových, perorálnych molekúl ovplyvňujúcich antikoaguláciu, nastala nová epocha, ktorej cieľom bolo uľahčiť manažment antikoagulácie ako pre pacienta, tak aj pre lekára. Z pohľadu pacienta skutočne došlo k odstráneniu potravinových limitácií, ktoré užívanie warfarínu prinášalo a dokonca odpadlo nepohodlie pravidelných laboratórnych kontrol. Čo však pohľad lekára? Nová skupina liekov známych NOAK známa svojou nezávislos-

ťou na vitamín K, je značne heterogénnou skupinou. Molekuly sa navzájom líšia svojím mechanizmom účinku, biologickou dostupnosťou, metabolizmom, schopnosťou väzby na proteíny, degradáciou renálnou cestou, absorpciou s jedlom a práve táto rozdielna farmakokinetika, významne ovplyvňuje aj naše medicínske rozhodovanie, pri výbere NOAK podľa individuálnych potrieb nášho pacienta. Okrem toho pribúdajú nové a nové štúdie a následné odporúčania, ktoré reagujú na všetky nové klinické výzvy. Udržať kontakt a vedomosti s novinkami a ich rýchla aplikácia v časovo limitovaných ambulantných návštevách je veľmi náročné. Vo svete medicíny založenej na dôkazoch, NOAK

potvrdili svoju efektivitu aj bezpečnosť a predpovedateľný antikoagulačný efekt bez potreby rutinného monitoringu, ale musíme zvažovať množstvo praktických aspektov. V rámci tejto práce by sme chceli zhrnúť základné elektronické nástroje a algoritmy nápomocné v rozhodovacom procese pri výbere antikoagulácie pri fibrilácii predsiení v rozdielnych klinických situáciách.

INDIKÁCIA A TITRÁCIA ANTIKOAGULAČNEJ TERAPIE PRI FIBRILÁCII PREDSIENÍ

V prvej línii je dôležité správne zaklasifikovať fibriláciu predsiení podľa CHA₂DS₂-VASc skóre, ktoré je kľúčové k indikácii antikoagulačnej terapie. V elek-



Obr. 1. QR kódy medicínskych kalkulačiek Mediatelly, MDCALC.

tronickej forme existuje niekoľko aplikácií obsahujúce túto klasifikáciu ako Mediatelly, MDCALC (obr. 1). Indikujúca hodnota CHA_2DS_2-VASc k antikoagulácii je ≥ 2 u mužov a ≥ 3 u žien (trieda odporúčania IA) a $CHA_2DS_2-VASc \geq 1$ u mužov a ≥ 2 u žien (v triede odporúčania IIa B) podľa odporúčaní Európskej kardiologickej spoločnosti (ESC) pre fibriláciu predsiení z roku 2020 [1]. V európskych odporúčaní sa vekový limit na indikáciu NOAK neuvádza, dokonca NOAK patria k preferovanej voľbe okrem situácií, kedy sú NOAK jednoznačne kontraindikované (mechanické náhrady chlopní, stredne významná až významná mitrálna stenóza). V slovenských podmienkach musíme akceptovať indikačné obmedzenia, ktoré môžeme nájsť na <https://www.health.gov.sk/Clanok?lieky202201>, kde základ spoločný všetkým NOAK (tab. 1). Lišia sa však svojimi limitáciami na úhradu (na úrovni najlacnejšieho lieku v danej referenčnej skupine): edoxabán, apixabán musia k úhrade spĺňať aspoň jednu z nasledujúcich podmienok, a to:

- vek ≥ 75 rokov,
- alebo prekonanie cievnej mozgovej príhody/transitornej ischemickej ataky (CMP/TIA),
- alebo systémovej embolizácie (SE),
- alebo má pacient vyššie riziko krvácania (vyjadrené v prípade fibrilácie predsiení škálou HAS-BLED ≥ 3),
- alebo anamnézu závažného krvácania,
- event. alergia či dokázaná intolerancia na rivaroxabán [1].

Rivaroxabán je práve tým najlacnejším liekom skupiny a dabigatran je limitovaný na pacientov s vekom and 75 rokov,

Hradená liečba sa môže indikovať:

- Na prevenciu cievnej mozgovej príhody a systémovej embolizácie u dospelých pacientov s nevalvulárnou fibriláciou predsiení s aspoň jedným z nasledovných rizikových faktorov:
 - a) prekonaná mozgová príhoda, tranzitórny ischemický atak alebo systémovej embolizácia (SE),
 - b) ejekčná frakcia ľavej komory $< 40\%$,
 - c) symptomatické srdcové zlyhanie ≥ 2 podľa NYHA,
 - d) vek ≥ 75 rokov alebo
 - e) vek ≥ 65 rokov s jedným z nasledovných ochorení: diabetes mellitus, ochorenie koronárnych artérií alebo hypertenzia.
- Pri indikáciách podľa písmen b) až e) sa vyžaduje súčasne splnenie aspoň jednej z týchto podmienok:
 1. chronická liečba warfarínom nie je dostatočne kontrolovaná v terapeutickom rozmedzí INR 2–3, t.j. dve merania zo šiestich nie sú v takto uvedenom terapeutickom rozmedzí,
 2. za prvé tri mesiace od začiatku liečby warfarínom sa nedosiahne terapeutické rozmedzie INR 2–3 alebo liečba warfarínom je kontraindikovaná.

Tab. 1. Spoločné indikačné obmedzenia apixabánu, rivaroxabánu, dabigatranu, edoxabánu [1].

po CMP, TIA či SE a alergiou na rivaroxabán [1]. Na základe týchto limitov je možné pacientom and 65 rokov spĺňajúcich indikačné kritéria s vyšším krvácaním rizikom ($HAS-BLED \geq 3$), predpisovať len edoxabán či apixabán. Ak už náš pacient spĺňa kritéria na predpis NOAK, musíme zvážiť viacero parametrov, ktoré nás budú viesť k výberu najvhodnejšej a najmenej rizikovej molekuly. Jedným z prvých parametrov je clearance kreatinínu podľa Cockcroft-Gault formuly. K jeho výpočtu je rovnako vhodné použiť kalkulačky vo vyššie uvedených aplikáciách. Od tohoto parametru sa odvíja prípadná redukcia dávky a plánovanie ďalších laboratórnych kontrol počas ambulantného sledovania (tab. 2), pričom z bezpečnostného, ale aj ekonomického hľadiska je vhodné voliť molekulu s čo najväčšou toleranciou z pohľadu clearance kreatinínu. Po prepočte clearance kreatinínu upravujeme dávku podľa kritérií na redukciu dávky s ohľadom na renálnu dysfunkciu, vek, hmotnosť a komedikáciu (tab. 3).

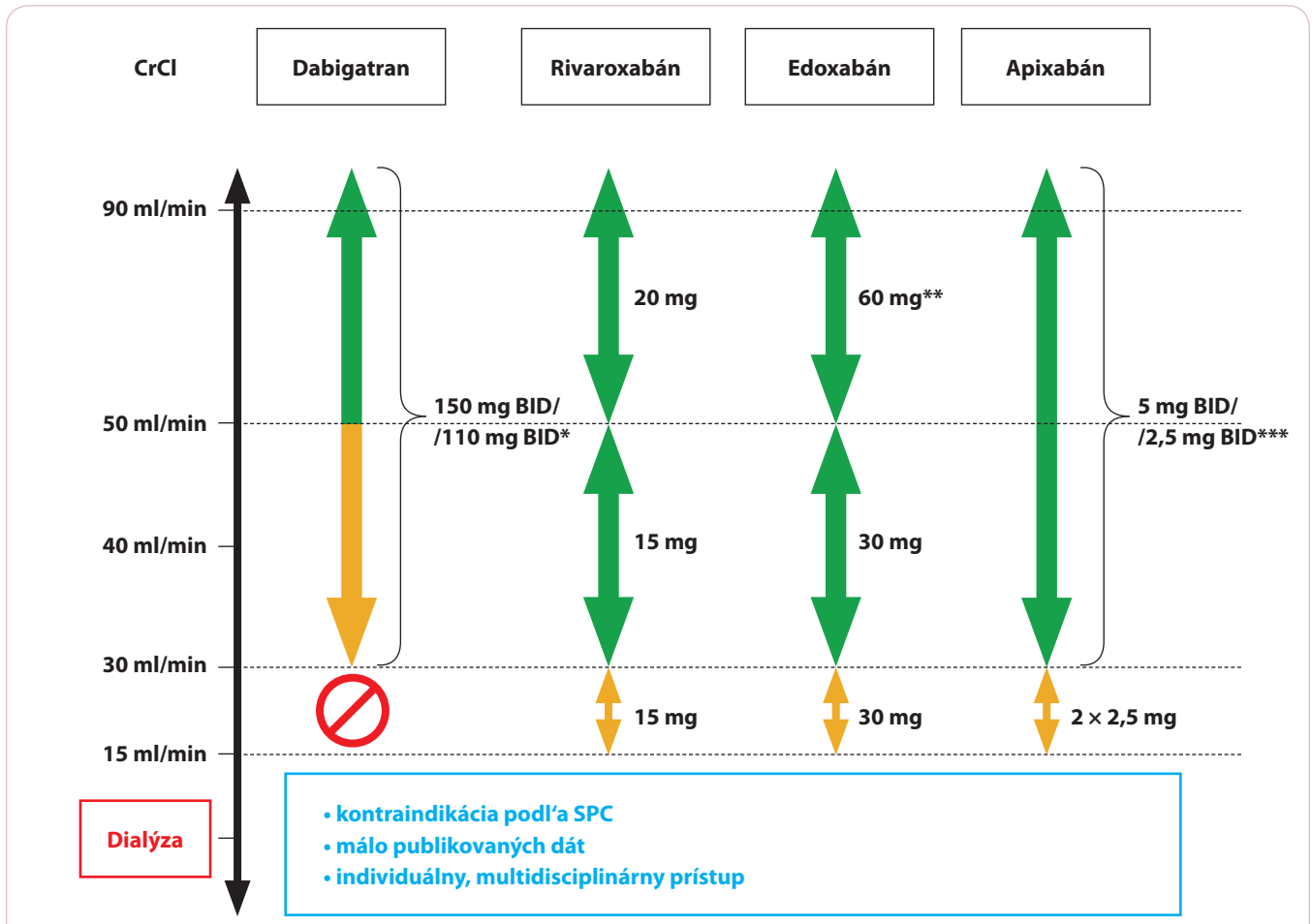
KLINICKÉ SITUÁCIE OVPLYVŇUJÚCE ANTIKOAGULAČNÚ TERAPIU

Aj napriek správne nastaveniu liečby sme však opakovane konfrontovaní so si-

tuáciami, ako infarkt myokardu, CMP na NOAK, krvácané komplikácie, malignita, či urgentné alebo plánované intervencie a iné, kedy musíme reagovať adekvátnym vysadením lieku či úpravou dávkovania. Praktický prehľad a rýchlu pomoc možno čerpať z aplikácie vytvorenej Európskou asociáciou pre srdcový rytmus (EHRA) s názvom EHRA key messages s podsúborom s názvom Practical Guide on the use of NOACs (obr. 2). Aplikácia je voľne dostupná v angličtine, kde možno získať ešte rozsiahlejší rozbor klinických situácií a navrhovaného postupu, pričom je aktualizovaná pri každej zmene odporúčaní, čo značne uľahčuje naše rozhodovanie podľa najnovších kritérií. Na rýchle rozhodovanie si urobme spolu prehľad postupu pri tých najčastejších klinických situáciách z našich ambulancií podľa EHRA 2021 Praktického sprievodcu na použitie non-vitamin K antagonistov orálnej antikoagulácie u pacientov s fibriláciou predsiení (obr. 2).

Perioperačný manažment

V rámci predoperačnej prípravy je nutné zhodnotiť v prvom rade rizikovosť výkonu (tab. 4) a následne znova podľa clearance kreatinínu navrhnúť vysadzovanie antikoagulačnej terapie (tab. 5).



Tab. 2. Dávkovanie NOAK podľa renálnych funkcií.

*110 mg BID u pacientov s vysokým rizikom krvácania podľa SPC; ** kritéria redukcie dávky rozdielne od renálnych funkcií (váha ≤ 60 kg, konkomitantná liečba P-Gp inhibitorom); ***2,5 mg BID, iba ak 2 z 3 kritérií sú splnené: vek ≥ 80 rokov, váha ≤ 60 kg, kreatinín ≥ 133 μmol/l) (BID: 2x denne, CrCl: clearance kreatinínu, NOAK: non-vitamin K dependentné antikoagulantia) [5–8].

| | Štandardná dávka | Poznámky/zníženie dávky |
|--------------------------|-----------------------|---|
| apixabán ⁵ | 5 mg BID | 2,5 mg BID, ak dve podmienky z troch sú splnené: váha ≤ 60 kg, vek ≥ 80 rokov, kreatinín sérum ≥ 133 μmol/l (1,5 mg/dl), alebo ak CrCl 15–29 ml/min |
| dabigatrán ⁶ | 150 mg BID/110 mg BID | bez predchádzajúcej redukcie dávky vo fáze III. testovania* |
| edoxabán ⁷ | 60 mg QD | 30 mg QD, ak: váha ≤ 60 kg alebo CrCl 15–49 ml/min alebo konkomitantná terapia so silným P-Gp inhibítorom |
| rivaroxabán ⁸ | 20 mg QD | 15 mg QD ak CrCl ≤ 15–49 ml/min |

Tab. 3. Kritéria redukcie dávky NOAK v rámci prevencie CMP u pacientov s fibriláciou predsiení.

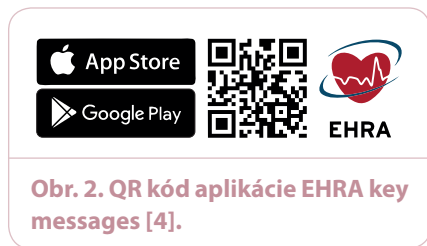
BID: 2x denne, CrCl: clearance kreatinínu, NOAK: non-vitamin K dependentné antikoagulantia, QD: 1x denne; *110 mg BID, ak vek ≥ 80 rokov, konkomitantná liečba verapamilom, zvýšené riziko krvácania z gastrointestinálneho traktu, CMP: cievná mozgová príhoda [3].

Malignita a NOAK

Jednou z citlivých klinických situácií na rozhodnutie o antikoagulačnej te-

rapii je malignita. Pri diagnostike malignity musíme adekvátne vyhodnotiť krvácavé riziko súvisiace s FiP podľa

HAS-BLED skóre, ale aj riziko krvácania v súvislosti s malignitou samotnou. Hovoríme o prítomnosti meta-



stáz heparu či mozgu, ktoré výrazne navyšujú riziko krvácania. V neposlednej rade musíme zvažovať situácie súvisiace s onkologickou terapiou, či už s chirurgickým riešením, rádioterapiou, implantáciou centrálnych venózných katétrov, liečbou asociovanou trombo-cytopéniou... Ak vyhodnotíme riziko antikoagulácie ako relatívne nízke oproti benefitu, máme na výber NOAK/warfarín/nízkomolekulový heparín (LMWH). Našou preferenciou z hľadiska bezpečnosti a účinnosti zostávajú NOAK, avšak len do situácie, pokiaľ sa nejedná o nádorové ochorenie GIT, vtedy naša voľba antikoagulácie pri FiP smeruje na VKA/LMWH.

Cievna mozgová príhoda a NOAK

Situáciou, ktorá robí vrásky nielen kardiológom, ale aj neurológom, je akútna cievna mozgová príhoda pri terapii NOAK. Za posledných 11 rokov prítomnosti NOAK na trhu bol vytvorený algoritmus postupu v danej situácii s popisom podmienok indikujúcich možnosti podania trombolýzy s či bez podania antidota (tab. 6). Následne sa pacienti po CMP opätovne vracajú k svojmu ambulantnému kardiológovi s otázkou o navrátenie antikoagulačnej terapie a mnohokrát na to nie je ľahká odpoveď, ale vo väčšine prípadov si vieme vystačiť s prehľadom načasovania zahájenia antikoagulácie po CMP podľa tab. 7.

Infarkt myokardu (IM) a NOAK

V bežnej praxi ambulantného kardiológa, internistu či lekára urgentného príjmu sú podstatné dve klinické situácie v súvislosti s NOAK a IM.

Výkony, ktoré NEVYHNUTNE NEVYŽADUJÚ prerušenie antikoagulačnej liečby

- **Stomatologické zákroky:** extrakcia jedného až troch zubov, paradontálna chirurgia, incízia abscesu, zubné implantácie
- **Oftalmologické zákroky:** zákrok pri katarakte alebo glaukóme
- **Endoskopia bez invazívneho zákroku**
- **Povrchové chirurgické výkony** (napr. incízia abscesu, malé kožné excízie, atď.)
- **Elektrofyziológické vyšetrenie srdca alebo katetrizačná ablácia** okrem komplexných výkonov
- **Rutinná elektívna koronárna/periférna arteriová intervenca** okrem komplexných výkonov
- **Implantácia kardiostimulátora alebo ICD (implantovateľný kardioverter-defibrilátor)** (ak sa nejedná o zložité anatomicke podmienky, napr. pri vrodenej srdcovej chybe)
- **Intramuskulárne injekcie**

Zákroky s NÍZKYM RIZIKOM krvácania (t.j. zriedkavým alebo s minimálnym klinickým významom)

- **Komplexné zubné výkony**
- **Endoskopický zákrok s biopsiou**
- **Malé ortopedické výkony**

Zákroky s VYSOKÝM RIZIKOM krvácania (t.j. častým a/alebo s veľkým klinickým významom)

- **Spinálna alebo epidurálna anestézia, diagnostická lumbálna punkcia**
- **Hrudná chirurgia**
- **Brušná chirurgia**
- **Veľké ortopedické operácie**
- **Extrakorporálna litotrypsia rázovou vlnou (ESWL)**
- **Veľké urologické výkony/biopsia**
- **Komplexné endoskopické výkony** (mnohopočetná polypectomia, ERCP so sfinkterotómiou)
- **Kardiochirurgia**
- **Periférna artériová revaskularizácia** (operácia aneurizmu aorty, cievny bypass)
- **Komplexné invazívne kardiologické intervencie**
- **Neurochirurgia**

Tab. 4. Klasifikácia elektívnych chirurgických výkonov podľa krvácaného rizika [4].

1. Ako zaliečiť pacienta s akútnym infarktomyokardu?

2. Ako dlho má trvať tripletná terapia (TAT) či duálna antitrombotická terapia (DAT) po IM?

Odpoveď na otázku 1 je jednoduchá. Pri STEMI zaliečime nasycovacími dávkami kyselinou acetylsalicylovou (ASA) + inhibítory P2Y12 vrátane nefrakcionovaného heparínu (UFH), bez ohľadu na čas podania NOAK [1].

Pri NSTEMI nasycujeme ASA + UFH v prípade urgentnej koronarografie do

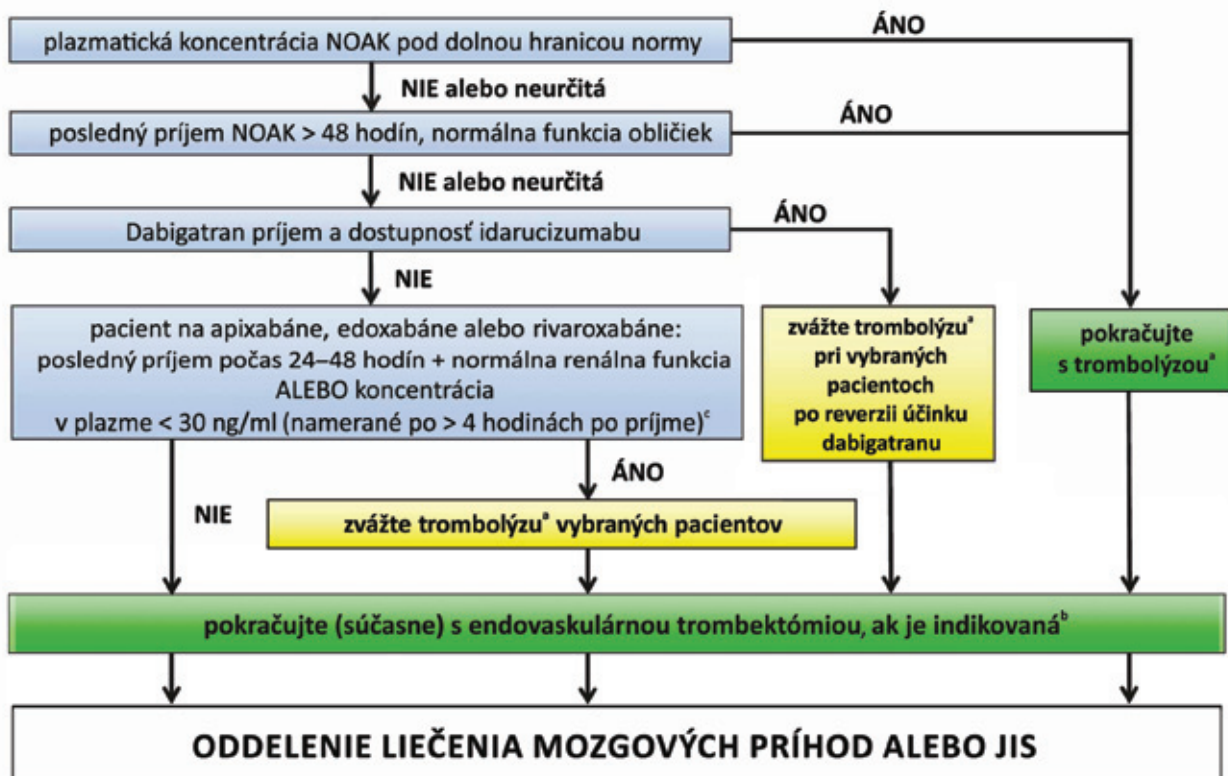
24 hod., v ostatných prípadoch snaha o prechod NOAK na LMWH a DAPT do doby koronarografického vyšetrenia [2].

V otázke 2 musíme dať na miskú váh ischemické a krvácané riziko a podľa toho volíme tripletnú antitrombotickú terapiu po dobu 1 mesiaca, event. 1 týždňa. Podrobnejšiu charakteristiku viď tab. 8. Čo sa týka dávkovania NOAK po akútnom koronárnom syndróme (AKS) či elektívnej perkutánnej koronárnej intervencie (PKI) v triple terapii a duálnej antitrombotickej terapii (NOAK + P2Y12),

| | Dabigatran | | Apaxibán – edoxabán – rivaroxabán | |
|---|--|---------------|-----------------------------------|---------------|
| | Zanedbateľné riziko krvácania/alebo možnosť adekvátnej lokálnej hemostázy: vykonajte výkon pri najnižšej koncentrácii lieku v krvi (napríklad 12 hodín alebo 24 hodín po poslednom podaní) | | | |
| | Nízke riziko | Vysoké riziko | Nízke riziko | Vysoké riziko |
| CrCl ≥ 80 mL/min | ≥24 h | ≥48 h | ≥24 h | ≥48 h |
| CrCl 50–79 mL/min | ≥36 h | ≥72 h | ≥24 h | ≥48 h |
| CrCl 30–49 mL/min | ≥48 h | ≥96 h | ≥24 h | ≥48 h |
| CrCl 15–29 mL/min | neindikované | neindikované | ≥36 h | ≥48 h |
| CrCl < 15 mL/min bez | | | | |
| oficiálnej indikácie k použitiu | bez premostenia s LMWH/UFH | | | |
| Obnovte plnú dávku NOAK ≥ 24h po intervenciách s nízkym rizikom krvácania a 48 (72)h po intervenciách s vysokým rizikom krvácania | | | | |

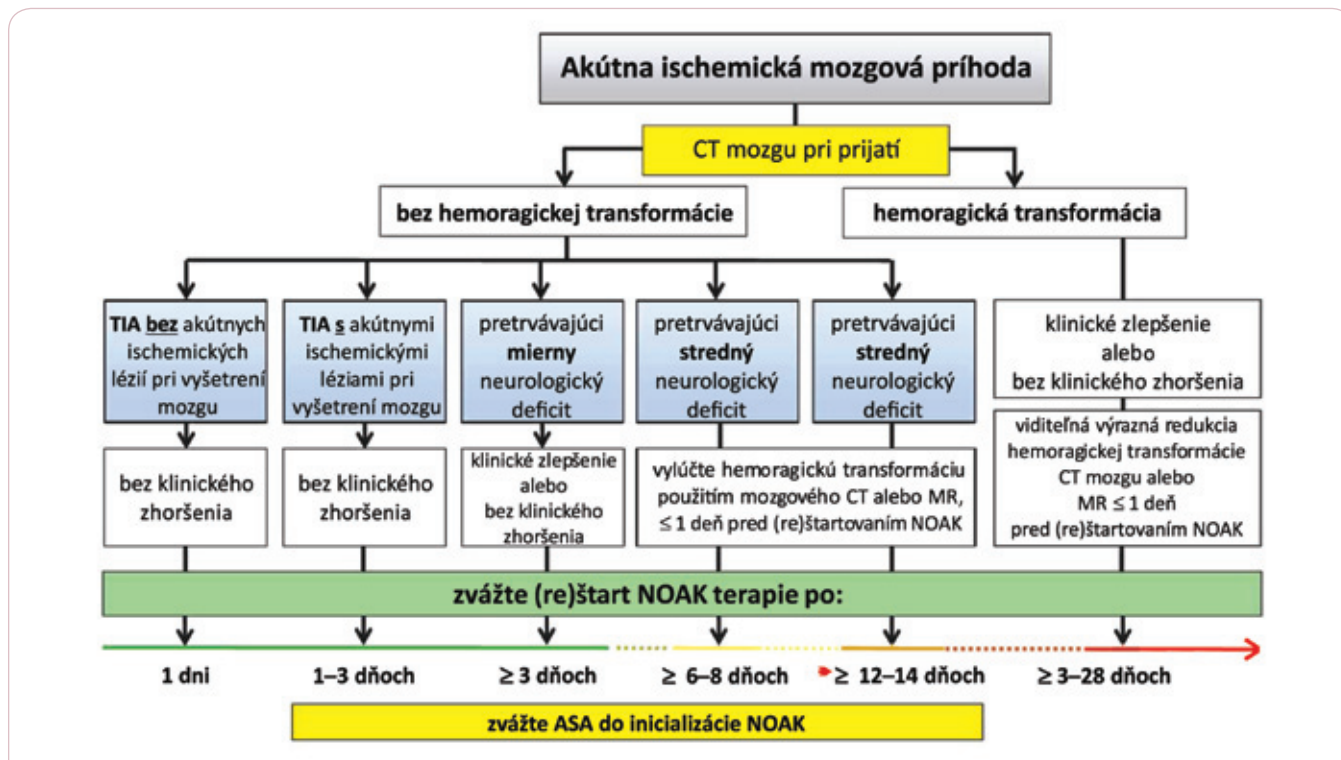
Tab. 5. Načasovanie poslednej dávky NOAK pred elektívnou intervenciou.

CrCl: clearance kreatinínu, NOAK: non-vitamin K dependentné antikoagulantia, UFH: nefrakcionovaný heparín, LMWH: nízkomolekulárny heparín.

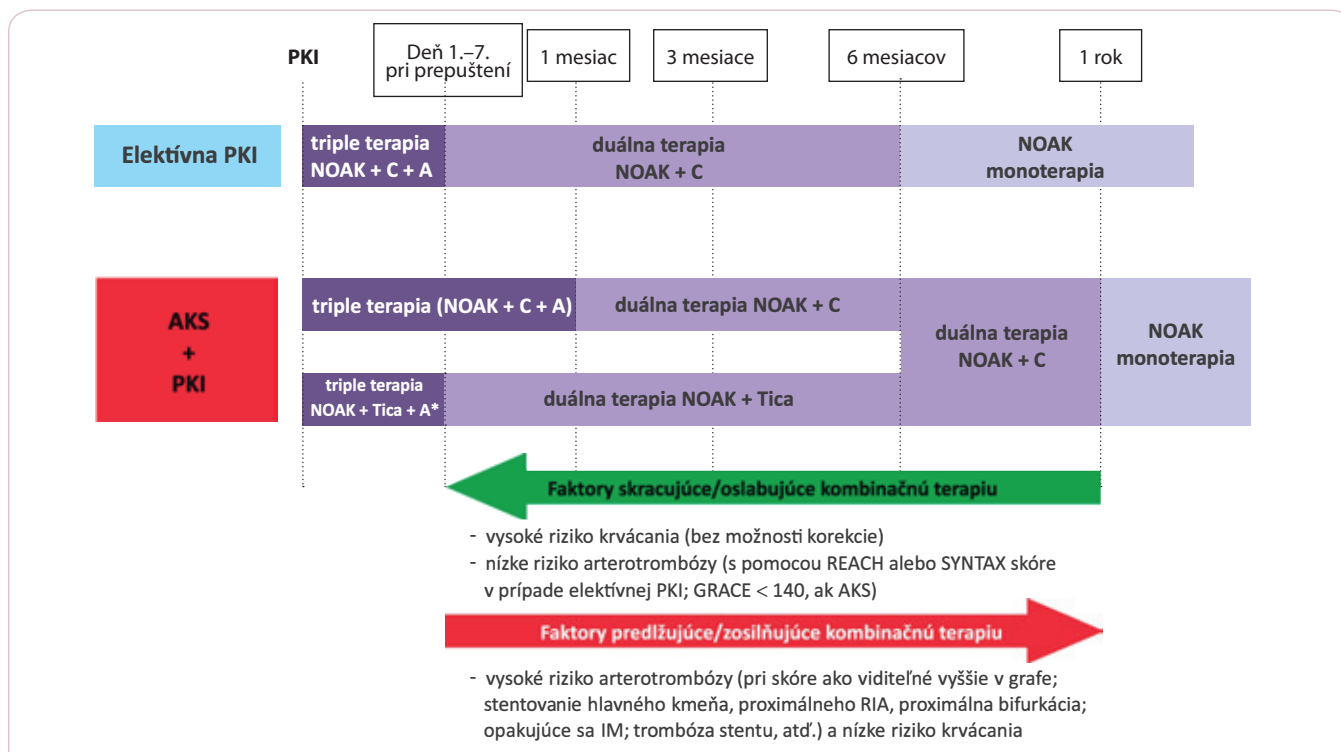


Tab. 6. Akútny manažment akútnej ischemickej mozgovej príhody s relevantným deficitom u pacientov na NOAK.

a) Systémová trombolýza, iba ak je indikovaná a nie sú iné kontraindikácie intravenózne aplikácie. b) Endovaskulárna trombektómia, ak je oklúzia cieľovej cievy a procedúra je indikovaná. c) Podľa dohody expertov. (CT: počítačová tomografia, MR: magnetická rezonancia, NOAK: non-vitamin K dependentné antikoagulantia, TIA: tranzitorná ischemická ataka, ASA: kyselina acetylsalicylová).



Tab. 7. Reiniciácia antikoagulačnej terapie po TIA/CMP – založená na dohode expertov [4].
 CT: počítačová tomografia, MR: magnetická rezonancia, NOAK: non-vitamin K dependentné antikoagulanciá, TIA: tranzičná ischemická ataka, ASA: kyselina acetylsalicylová.



Tab. 8. Antikoagulačná terapia po elektívnej PKI alebo AKS u pacientov s fibriláciou predsiení.
 A: aspirín 1 × 75–100 mg, C: clopidogrel 1 × 75 mg, Tica: ticagrelol 2 × 90mg, AKS: akútny koronárny syndróm, NOAK: non-vitamin K dependentné antikoagulanciá, PKI: perkutánna koronárna intervencia, PPI: inhibítory protónovej pumpy, AF: fibrilácia predsiení, IM: infarkt myokardu, RIA: ramus interventricularis anterior [9,10].

máme postupovať podľa platných kritérií redukcie dávky NOAK podľa súhrnu charakteristických vlastností lieku (SPC), pričom odporúčania ESC pre fibriláciu predsiení z roku 2020 pripúšťajú možnosť redukcie rivaroxabánu a dabigatranu pri vysokom krvácanom riziku pacienta (HAS-BLED ≥ 3) [1]. EHRA praktický sprievodca použitia NOAK pri FiP pripúšťa aj redukciu rivaroxabánu na 15 mg, event. 10 mg pri CrCl 30–49 ml/min, avšak dáta k tejto redukcii nie sú sufficientné [4]. Tikagrelol spomínaný v krátkodobej triple terapii a následnej duálnej terapii NOAK + tikagrelol podľa EHRA nateraz nemá oporu v slovenských indikačných obmedzeniach, preto túto alternatívu nemôžeme používať.

ZÁVER

Prítomnosť NOAKov v terapeutickom armentárii kardiológa a internistu výrazne uľahčila život pacientom, ale aj lekárom. Podmienkou pri výbere NOAK je však zohľadnenie nielen ischemického a krvácaného rizika, ale aj komorbidít pacienta, komedikácie a prítomnosti klinických situácií, ktoré ovplyvňujú výber molekuly, dávku aj následný manažment antikoagulačnej liečby. Práve mobilné aplikácie s prehľadnými algoritmami a medicínske kalkulačky sú ná-

strojmi, ktoré napomáhajú individualizovať antikoagulačnú terapiu NOAK podľa najnovších odporúčaní. Veríme, že ich prehľad v tejto práci bude nápomocný k rýchlemu rozhodovaniu v našich preťažovaných ambulanciách pre benefit a bezpečnosť našich pacientov.

Literatúra

1. Hindricks G, Potpara T, Dagres N et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): the Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J* 2021; 42(5): 373–498. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa612.
2. Collet JP, Thiele H, Barbato E et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2021; 42(14): 1289–1367. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa575.
3. Zoznam kategorizovaných liekov za obdobie 1. 1. 2022–3. 12. 2022 Článok B – Indikačné obmedzenia. 2021 [online]. Available from: <https://www.health.gov.sk/Clanok?lieky202201>.
4. Steffel J, Collins R, Antz M et al. 2021 European Heart Rhythm Association practical guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Europace* 2021; 23(10): 1612–1676. doi: 10.1093/europace/euab065.
5. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365(11): 981–992. doi: 10.1056/NEJMoa1107039.

rillation. *N Engl J Med* 2011; 365(11): 981–992. doi: 10.1056/NEJMoa1107039.

6. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361(12): 1139–1151. doi: 10.1056/NEJMoa0905561.

7. Giugliano RP, Ruff CT, Braumwald W et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2013; 369(22): 2093–2104. doi: 10.1056/NEJMoa1310907.

8. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365(10): 883–891. doi: 10.1056/NEJMoa1009638.

9. Lopes RD, Heizer G, Aronson R et al. Antithrombotic therapy after acute coronary syndromes or PCI in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2019; 380(16): 1509–1524. doi: 10.1056/NEJMoa1817083.

10. Knuuti J, Wijns W, Saraste A et al. 2019 ESC Guidelines for diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J* 2020; 41(3): 407–477. doi: 10.1093/eurheartj/ehz425.

Autorka článku nedeklarovala konflikt záujmov s výnimkou nasledujúcich skutočností: participácia na klinických štúdiách/firemnom grante spoločnosti Amgen Slovakia s.r.o., prednášajúci pre spoločnosť Bayer, spol. s r.o.

MUDr. Lenka Horániová
Kardiocentrum Nitra
lenkahoraniova@gmail.com