

Новые подходы к ведению пациента с высоким суммарным риском (обзор рекомендаций 2019 года)

Н. В. Орлова, д.м.н., проф.
Т. В. Пинчук, к.м.н., доцент
М. А. Лаперишвили, ординатор
С. В. Горяйнова, соискатель ученой степени к.м.н.

Кафедра факультетской терапии ПФ ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Минздрава России, г. Москва

New approaches to managing patients with high total risk (review of year 2019 recommendations)

N. V. Orlova, T. V. Pinchuk, M. A. Laperishvili, S. V. Goryaynova
 Russian National Research Medical University n.a. N.I. Pirogov, Moscow, Russia

Резюме

Сердечно-сосудистые заболевания являются ведущей причиной смерти во всем мире. Современные рекомендации Европейского общества кардиологов (ESC) – 2019 основаны на результатах крупных многоцентровых клинических исследований, доказавших эффективность более жестких подходов к ведению пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском. Новые схемы медикаментозной терапии, определение новых целевых значений АД, уровней липидов крови и коррекция гипергликемии, профилактика тромбоемболических осложнений, направлены на снижение риска сердечно-сосудистых событий и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. В статье рассмотрены рекомендации 2019 года Европейского общества кардиологов по ведению пациентов с хронической коронарной болезнью, с нарушениями липидного обмена, с сахарным диабетом.

Ключевые слова: рекомендации 2019 года Европейского общества кардиологов, дислипидемия, сахарный диабет, хронический коронарный синдром, суммарный риск.

Summary

Cardiovascular disease is the leading cause of death worldwide. The current recommendations of the European Society of Cardiology (ESC) – 2019 are based on the results of large multicenter clinical trials that have proven the effectiveness of more stringent approaches to the management of patients with high cardiovascular risk. New regimens of drug therapy, the definition of new target values for blood pressure, blood lipid levels and the correction of hyperglycemia, the prevention of thromboembolic complications, are aimed at reducing the risk of cardiovascular events and mortality from cardiovascular diseases. The article discusses recommendations of the European Society of Cardiology – 2019 on the management of patients with chronic coronary disease, with lipid metabolism disorders, and diabetes mellitus.

Key words: recommendations of the European Society of Cardiology – 2019, dyslipidemia, diabetes mellitus, chronic coronary syndrome, total risk.

2019 год ознаменовался окончанием крупных многоцентровых исследований и выходом новых рекомендаций Европейского общества кардиологов (ESC) по ведению пациентов с дислипидемиями, нарушениями углеводного обмена и хроническим коронарным синдромом (ХКС). ХКС – новый термин, который активно внедряется в клиническую практику. Анализ изменений этих рекомендаций наряду с рекомендациями ведения пациентов с артериальной гипертензией 2018 года ESC позволяет пересмотреть тактику ведения пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями на всех стадиях: начиная с определения групп риска пациентов, заканчивая новыми подходами к назначению лекарственных препаратов. Ведущим значением в первичной профилактике и контроле течения заболевания является изменение образа

жизни с учетом известных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Значимая роль в профилактике, лечении и предотвращении осложнений возлагается на врачей амбулаторного звена.

Изменения в последних рекомендациях Европейского общества кардиологов затронули формирование групп риска. Если сравнивать новые рекомендации ESC [1, 2, 4, 5] и Американской коллегии кардиологов (ACC/АНА) [3], европейские расширяют критерии для определения высокого и очень высокого риска, внесены дополнительные модификаторы. С 2003 года для оценки риска смерти человека от сердечно-сосудистых заболеваний в течение ближайших 10 лет используется шкала SCORE (Systematic COronary Risk Evaluation), учитывающая возраст, пол, факт курения, уровень систо-

лического артериального давления и холестерина. С 2016 года в шкале расширился диапазон возраста с 40–65 до 40–70 лет [1]. В настоящее время дополнительными модификаторами риска являются: социальная депривация (закрытые коллективы, изоляция от общества); психиатрические заболевания; лечение препаратами от вируса иммунодефицита человека (ВИЧ); отсутствие физической активности; алиментарное или абдоминальное ожирение; аутоиммунные и воспалительные заболевания; психосоциальный стресс, включающий физическое истощение; гипертрофия левого желудочка; раннее развитие сердечно-сосудистых заболеваний в семейном анамнезе; хроническая почечная недостаточность; обструктивное апноэ сна. Женский пол, по последним исследованиям, теперь не является смягчающим фактором в вероятности развития сердечно-со-

судистых заболеваний у пациентов с сахарным диабетом [2]. На практике реальный риск может быть выше рассчитанного, поэтому следует принимать во внимание статистику, характерную для определенного региона.

Изменения коснулись диагностики пациентов с ССЗ – увеличена роль визуализирующих методик в первичной диагностике у пациентов. Начальным методом исследования для выявления поражения коронарных артерий рекомендуются неинвазивные визуализирующие функциональные методы исследования у пациентов с наличием клинических симптомов ИБС или подозрением на бессимптомную обструкцию коронарных артерий. Выбор метода исследования предлагается совершать на основании клинической вероятности ИБС [5]. «Клиническая вероятность» – новый термин, введенный в рекомендациях ESC по ХКС 2019 года. На клиническую вероятность обструктивной ИБС влияют статистика по заболеваемости в данном регионе среди групп населения, клиника и анамнез. В отличие от клинической вероятности, ранее введенный термин «предстесовая вероятность» (ПТВ) основывается на данных возраста, пола и вариации симптоматики. Учитывая данные новых исследований [6] по анализу результатов PROMISE и SCOTT-HEART, к показателям оценки ПТВ добавилась одышка, за счет чего удалось более точно выделить группы пациентов с показаниями к инвазивным и неинвазивным исследованиям коронарных артерий. Более 50% пациентов, ранее относившихся к группе высокой клинической вероятности обструктивной ИБС, присвоена ПТВ менее 15%. Теперь к этой группе принадлежат около 57% пациентов, согласно тем же исследованиям, вероятность развития инфаркта миокарда (ИМ) у этих пациентов в течение года равна менее 1% и прогноз для жизни можно считать благоприятным. Данный пересмотр поможет увеличить соотношение выполняемых исследований коронарных артерий для выявления обструктивной ИБС, что помогает рационализировать экономическую эффективность и правильно распределить нагрузку на лечебные учреждения.

Инвазивная ангиография рекомендована как альтернативный метод для диагностики обструктивной ИБС пациентам с высокой клинической вероятностью ИБС и симптомами, рефрактерными к медикаментозной терапии, или развитием симптомов ишемии при незначительной физической нагрузке у пациентов с высоким риском сердечно-сосудистых событий. Данный метод исследования должен служить методом выбора для диагностики стенозов перед проведением вмешательств по реваскуляризации миокарда [5].

Пересмотрена роль нагрузочного ЭКГ тестирования. Если раньше стресс-ЭКГ был рекомендован как начальный метод тестирования у пациентов с симптомами стенокардии и средней предстесовой вероятностью ИБС (15–65%), новые рекомендации предлагают использовать этот метод для оценки толерантности к физической нагрузке, степени изменения артериального давления, нарушений ритма в ответ на нагрузку для оценки риска возникновения жизнеугрожающих событий у пациентов и понимания влияния заболевания на качество жизни.

Выявление атеросклеротической бляшки по результатам ультразвукового исследования сонных или бедренных артерий должно считаться новым фактором, обуславливающим переход пациента в более высокую группу риска. Вместе с тем не рекомендуется использовать ультразвуковой анализ толщины комплекса интима-медиа в сонных артериях как важный прогностический признак [5].

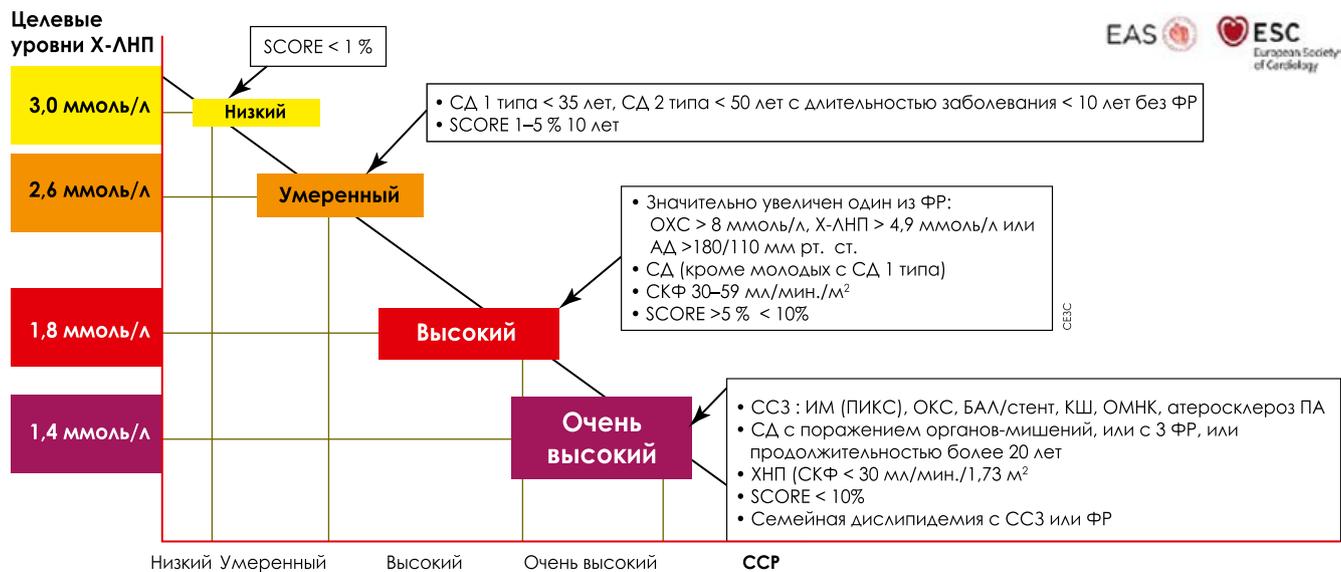
Мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) коронарных артерий может быть использована как метод скрининга у пациентов с подозрением на ишемическую болезнь сердца, если другие неинвазивные методы исследования малоинформативны, однако у этого метода исследования существуют противопоказания, которые значительно ограничивают его применение: фибрилляция предсердий, морбидное ожирение, неспособность пациента самостоятельно задержать дыхание. Благодаря этому методу исследования оценивается индекс Агатсона – степень кальциноза коронарных артерий, который следует

использовать как дополнительный фактор у пациентов с низким и средним уровнем риска. Согласно последним исследованиям, атеросклероз коронарных артерий и ишемическая болезнь сердца с индексом Агатсона более 100 баллов встречается с частотой от 12,7 до 18,9 на тысячу человек [7]. Поэтому модификация группы риска в более высокую с изменением постоянной терапии на основании полученных данных может считаться экономически оправданной [5].

С выходом рекомендаций 2019 года по лечению дислипидемий всем пациентам хотя бы раз в жизни рекомендовано проверить уровень липопротеина (а) в плазме крови для выделения субъектов с уровнем ЛП(а) выше 180 мг/дл (более 430 нмоль/л). Таким пациентам присваивается пожизненный риск, эквивалентный риску пациентов с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией. В рандомизированных исследованиях показано, что, хотя повышенный уровень в плазме ЛП(а) является менее серьезным фактором риска, чем повышение липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), пожизненный высокий уровень ЛП(а) непосредственно ассоциирован с более высокой вероятностью развития ИБС, в связи с чем необходимо назначить постоянную терапию для предотвращения раннего дебюта сердечно-сосудистых заболеваний.

Выделяют шесть клинических групп по клиническому течению ИБС:

1. пациенты с подозрением на ИБС и стабильными симптомами стенокардии и (или) одышкой;
2. пациенты с дебютом сердечной недостаточности (СН) или левожелудочковой (ЛЖ) дисфункцией с подозрением на ИБС;
3. пациенты со стабильными симптомами менее года после острого коронарного синдрома (ОКС) или с недавней реваскуляризацией;
4. пациенты со сроком диагностики ИБС или реваскуляризации более года;
5. пациенты со стенокардией с подозрением на вазоспазм или микрососудистое заболевание;
6. асимптомные пациенты с ИБС, выявленной на скрининге.



ПА – периферические артерии, ИМ – инфаркт миокарда, ОМНК – острое нарушение мозгового кровообращения
 СД – сахарный диабет, ХПН – хроническая почечная недостаточность, АД – артериальное давление, ФР – фактор риска,
 ССЗ – сердечно-сосудистое заболевание

2018 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk (European Heart Journal 2019 -doi: 10.1093/eurheartj/ehz455)

Рисунок. Целевые значения X-ЛНП в зависимости от сердечно-сосудистого риска (профессор Т. В. Адашева, РНМОТ, 2019).

Каждый из сценариев течения ИБС имеет различные риски. Модификация факторов риска, медикаментозная терапия и реваскуляризация снижают риски сердечно-сосудистых событий, включая ОИМ и летальный исход.

Пациенты с фибрилляцией предсердий и ИБС или другим большим фактором риска теперь относятся к очень высокому риску, а при отсутствии данных о наличии ИБС или других факторов риска – к высокому. Соответственно целевые значения терапии должны быть подобраны и изменены.

Изменилось отношение к целевому уровню показателей липидного профиля пациентов, что диктует необходимость вести более интенсивную гиполипидемическую терапию:

- для пациентов с высоким риском и (или) при наличии сахарного диабета второго типа (СД2) рекомендовано снижение ЛПНП более 50 % от исходного уровня, целевое значение – ниже 1,8 ммоль/л (70 мг/дл.);
- для пациентов со средним уровнем риска следует принимать целевой уровень ЛПНП ниже 2,6 ммоль/л (менее 100 мг/дл), при наличии СД2 данный уровень рекомендован;
- для первичной профилактики у пациентов очень высокой груп-

пы риска с фибрилляцией предсердий, независимо от наличия ИБС, особенно при наличии СД2, должно достигаться снижение ЛПНП более 50 % от исходного уровня, целевое значение – ниже 1,4 ммоль/л (55 мг/дл);

- при низком уровне риска можно считать целевым уровень ЛПНП ниже 3,0 ммоль/л (менее 116 мг/дл);
- если в течение 2 лет повторно возникает сердечно-сосудистое событие у пациентов с ИБС на фоне приема максимально допустимой терапии статинов при хорошей переносимости, можно считать целевым уровень ЛПНП ниже 1,0 ммоль/л (менее 40 мг/дл);
- для вторичной профилактики у пациентов с очень высоким риском рекомендуется снижение ЛПНП более 50 % от исходного уровня, целевое значение – ниже 1,4 ммоль/л (55 мг/дл) (см. рис.).

Такой подход к целевым значениям базируется на данных нескольких мета-анализов и рандомизированных исследований [8, 9], согласно которым снижение риска сердечно-сосудистых событий пропорционально снижению уровня ЛПНП. Чем выше был исходный уровень ЛПНП, тем сильнее будет снижение общего риска.

Медикаментозная терапия, направленная на уменьшение количества всех фракций липопротеидов низкой плотности в циркулирующей крови, отражается на лабораторных показателях ЛПНП. При воздействии на липопротеиды через механизм, который видоизменяет ЛП и инактивирует, снижение лабораторных показателей может быть непропорционально. Поэтому рекомендуется лабораторная диагностика уровня ApoB для понимания общей картины состояния липидного обмена, особенно у пациентов с высоким уровнем триглицеридов (ТГ), сахарным диабетом, ожирением, или метаболическим синдромом, или очень низким уровнем ЛПНП в плазме крови. Ранее этот лабораторный показатель оценивался как альтернативный для оценки риска только у пациентов с повышенным уровнем ТГ [4].

Всем пациентам с сердечно-сосудистыми заболеваниями рекомендуется скрининг на наличие сахарного диабета второго типа с помощью проведения оценки уровня глюкозы натощак и уровня гликозилированного гемоглобина с возможностью проведения орального глюкозотолерантного теста (ОГТТ) для подтверждения сомнительных результатов или определения нарушения толерантности к глюкозе.

Изменился подход к целевому уровню артериального давления (АД) – появилось больше персонализации. Если ранее всем пациентам было рекомендовано снижение АД менее 140 мм рт. ст., теперь у большинства пациентов рекомендованы целевые значения 130/80 мм рт. ст. или ниже, у пациентов младше 65 лет следует поддерживать АД в диапазоне 120–129 мм рт. ст., старше 65 лет – 130–139 мм рт. ст., менее 130 мм рт. ст. – при наличии высокого риска или диабетической нефропатии. Более низкие цифры артериального давления допустимы при хорошей переносимости, но не менее 120 мм рт. ст., диастолическое давление – менее 80, но более 70 мм рт. ст. у большинства пациентов [1]

Какие изменения коснулись тактики лечения после стентирования (ЧКВ) пациентов из групп высокого и очень высокого риска? Схема и позиция касательно двойной антитромбоцитарной терапии у пациентов после перенесенного ЧКВ не изменились и подробно описаны в рекомендациях по реваскуляризации миокарда ESC 2018 года и рекомендациях по ДАТТ 2017 года. Теперь предпочтение отдается новым оральным антикоагулянтам (апиксабан – 5 мг, дабигатран – 150 мг, эдоксабан – 60 мг, ривароксабан – 20 мг в день) вместо возможного назначения антагонистов витамина К у пациентов с показаниями к назначению оральных антикоагулянтов, при этом антитромбоцитарная терапия не отменяется. При наличии в анамнезе фибрилляции предсердий пациенты групп высокого и очень высокого риска автоматически попадают в группу лиц, кому рекомендована терапия НОАК на длительное время, значит, риск кровотечений должен оцениваться лечащим врачом обязательно. Согласно новым рекомендациям, если в качестве антикоагулянта используется ривароксабан в дозировке 20 мг или дабигатран 150 мг, если есть основания подозревать риск кровотечений, превышающий риск возможного тромбоза стента или других тромботических осложнений, следует перейти на дозировки ниже: 15 мг для ривароксабана и 110 мг для дабигатрана соответственно на время использования ДАТТ. В таких же

случаях рассматривается возможность ранней отмены аспирина (до недели) и дальнейшее ведение пациента с НОАК и клопидогрелом независимо от типа позиционированного стента [5].

Пациентам с сахарным диабетом, при хорошей переносимости ДАТТ и отсутствии кровотечений в анамнезе, следует рассмотреть возможность пролонгации ДАТТ до 3 лет. Как уже сказано, изменились подходы к целевым значениям липидограммы, а значит, внедряется более жесткий подход к гиполипидемической терапии. Рекомендуется начинать высокоинтенсивную терапию статинами пациентам, предварительно их не получавших, чтобы снизить уровень ЛПНП на более чем 50% от исходного уровня или менее 1,4 ммоль/л, а если наблюдается повторное сердечно-сосудистое событие в течение 2 лет, целевое значение ЛПНП снижается до уровня ниже 1,0 ммоль/л. Причем рекомендуется не только начинать терапию как можно раньше после реваскуляризации, но и, по возможности, назначать загрузочную дозировку в предоперационном периоде. Также теперь статины являются препаратом выбора и рекомендованы для снижения риска сердечно-сосудистой смертности у пациентов с гипертриглицеридемией (ТГ выше 2,3 ммоль/л (200 мг/дл) [4], ранее терапию статинами лишь предлагалось рассматривать возможной. Согласно новым рекомендациям, если целевые значения не достигнуты, рекомендуется добавление эзетимиба. Этот препарат нарушает всасывание холестерина в кишечнике из пищи и желчи на уровне щеточной каемки путем воздействия на С1-подобный белок Ниманна-Пика (NPC1L1), не нарушая всасывание жирорастворимых витаминов. Благодаря снижению всасываемого холестерина уменьшается его количество, доставляемое в печень. В свою очередь, печень в ответ запускает механизм коррекции липопротеидов низкой плотности в крови в сторону снижения. По данным клинических исследований, добавление эзетимиба к терапии статинами показало снижение уровня ЛПНП на 21–27% по сравнению с плацебо, а применение комбинации эзетимиба со статинами у пациентов, предварительно не получавших статины, ве-

дет к более выраженному снижению (на 15% больше) ЛПНП по сравнению с монотерапией статинами [9]. Стоит отметить, что данный препарат показал высокую эффективность при монотерапии и применении с другими гиполипидемическими препаратами. Это следует учитывать, если по какой-то причине терапию статинами проводить не представляется возможным или их приходится отменять из-за побочных эффектов. По данным мета-анализа многоцентровых клинических исследований, имеется 18,5%-ное снижение ЛПНП при применении 10 мг в день эзетимиба в качестве монотерапии по сравнению с плацебо, в дополнение к этому наблюдалось повышение уровня ЛПВП на 3% и снижение общего холестерина на 13%, что является существенными показателями [8]. Относительно новый класс препаратов – PCSK9-ингибиторы (evolucumab и alirocumab), назначение которого в ранних рекомендациях по терапии дислипидемий ESC – 2016 рассматривалось возможным при непереносимости статинов, теперь является рекомендуемым классом препаратов для назначения пациентам очень высокого риска для вторичной профилактики при недостижении целевых значений липидов плазмы крови. Это связано с завершением крупных исследований по влиянию на прогноз течения сердечно-сосудистых заболеваний при лечении PCSK9-ингибиторами пациентов высокого риска (FOURIER) и оценке исходов сердечно-сосудистых заболеваний после острого коронарного синдрома при лечении препаратом alirocumab (ODYSSEY Outcomes). Снижение риска наблюдалось в диапазоне 15–20% по сравнению с исходными значениями. Исследования сфокусированы на пациентах с необходимостью вторичной профилактики, в анамнезе которых присутствовали такие сосудистые заболевания, как ИБС без осложнений, атеросклероз периферических артерий, ишемический инсульт, недавно перенесенный ОКС (медиана – 2,6 месяца). Эффективность оценивалась в течение года применения препарата. Влияние на отдаленный прогноз еще нуждается в оценке.

Белок PCSK9 связывается с рецепторами ЛПНП, вызывая их лизо-

сомальную утилизацию, в связи с чем повышенные уровни этого белка ассоциированы с повышенным уровнем ЛПНП плазмы крови. Механизм действия ингибиторов белка PCSK9 заключается в снижении его уровня в плазме крови, увеличивается экспрессия рецепторов ЛПНП. В результате увеличивается внутриклеточная утилизация ЛПНП, что ведет к снижению их уровня в плазме крови [4].

Для пациентов с сахарным диабетом второго типа и сердечно-сосудистыми заболеваниями с высоким и очень высоким риском рекомендованы гипогликемические препараты эмпаглифозин, канаглифозин, лираглутид для снижения риска сердечно-сосудистых событий. Эмпаглифозин и лираглутид также рекомендованы для пациентов с СД и ССЗ для снижения смертности.

Эмпаглифозин является обратимым высокоактивным селективным и конкурентным ингибитором натрий-зависимого переносчика второго типа. По данным исследования EMPA-REG OUTCOME, 7020 пациентов с диагнозом СД2 более 10 лет и наличием сердечно-сосудистых заболеваний получали рандомизированно 10 мг в день, 25 мг в день и плацебо соответственно, наблюдение велось в среднем 3,1 года [10]. Осуществлялся контроль прочих факторов риска – среднее артериальное давление на протяжении исследования составляло 135/77 мм рт. ст., и средние значения ЛПНП были 2,2 ммоль/л.

Эмпаглифозин продемонстрировал значительное снижение риска первичной комбинированной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть, нелетальный ИМ или нелетальный инсульт) на 14% по сравнению с плацебо (ОР [отношение рисков] = 0,86; 95%-ный ДИ [доверительный интервал]: 0,74–0,99), САР (снижение абсолютного риска) составило 1,6% по сравнению с плацебо. Первичные результаты продемонстрировали значительное – 38%-ное снижение сердечно-сосудистой смертности (ОР = 0,62; 95% ДИ: 0,49–0,77). САР у пациентов, принимающих эмпаглифозин, составило 2,2% по сравнению с пла-

цебо. Также получены данные о незначительном (13%) снижении риска нелетального инфаркта миокарда (P = 0,30) и незначительном (24%) увеличении риска нелетального инсульта. Преимущества для лечения ССЗ были продемонстрированы во всех подгруппах пациентов. Похожие исследования проводились по канаглифозину. В исследовании CANVAS после 3,1 года приема пациентами 100–300 мг канаглифозина по сравнению с плацебо снизилась комбинированная конечная точка сердечно-сосудистой смертности на 14% (P = 0,02), значимых изменений по сердечно-сосудистой смертности или общей смертности не получено [11].

Лираглутид представляет собой аналог человеческого глюкагонподобного пептида 1. В исследованиях LEADER, включающих 9340 пациентов с сахарным диабетом и высоким сердечно-сосудистым риском (81%), рандомизированно получали 0,6–1,8 мг в день лираглутида и плацебо соответственно в дополнение к прочей гипогликемической терапии. После наблюдения в течение 3,1 года в среднем исследование показало значительное снижение первичной комбинированной конечной точки (сердечно-сосудистой смерти, нелетального инфаркта миокарда, нелетального инсульта) на 13%. В дополнение наблюдалось снижение сердечно-сосудистой смертности и общей смертности на 22 и 15% соответственно [12]. В медикаментозной профилактике сердечно-сосудистых событий сохранили позиции ИАПФ и блокаторы ангиотензиновых рецепторов. Помимо коррекции артериальной гипертензии, эти группы препаратов обладают выраженными протективными эффектами и показаны пациентам с ИБС, ХСН, пациентам с низкой фракцией выброса левого желудочка, перенесенным ОИМ, сахарным диабетом. В рекомендациях по ведению пациентов с хроническим коронарным синдромом (2019) целевыми значениями систолического АД у лиц моложе 65 лет при наличии ИБС, определены значения менее 130 мм рт. ст. [1].

Современные рекомендации Европейского общества кардиологов (ESC) 2019 года основаны на результатах крупных многоцентровых клинических исследований, доказавших эффективность более жестких подходов к ведению пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском. Новые схемы медикаментозной терапии, определение новых целевых значений АД, уровней липидов крови и коррекция гипергликемии, профилактика тромбозов эмболических осложнений направлены на снижение риска сердечно-сосудистых событий и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний.

Список литературы

1. Williams B., Mancia G., Spiering W. et al. ESC Scientific Document Group (2018) 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur. Heart J.*, 2018; 39 (33): 3021–3104.
2. Consentino F, Grant P, Aboyans V et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD *Eur Heart J*; 2019; 41 (2), 255–323.
3. Donna K. Arnett, Roger S. Blumenthal, Michelle A. Albert et al. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: Executive Summary. *Journal of the American College of Cardiology*; 2019; 74: (10), 1376–1414.
4. François Mach, Colin Baigent, Alberico L. Catapano et al. (EAS) 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *European Heart Journal* 2019; 41 (1), 111–188.
5. Juhani Knuuti, William Wijns, Antti Saraste et al. 2019 ESC Guidelines for the Diagnosis and Management of Chronic Coronary Syndromes. *Eur Heart J*. 2020, 41 (3), 407–477.
6. Adamson PD, Newby DE, Hill CL et al. Comparison of international guidelines for assessment of suspected stable angina: insights from the PROMISE and SCOT-HEART. *JACC Cardiovasc Imaging* 2018; 11: 1301–1310.
7. Mortensen MB, Falk E, Li D et al. Statin trials, cardiovascular events, and coronary artery calcification: implications for a trial-based approach to statin therapy in MESA. *JACC Cardiovasc Imaging* 2018; 11: 221–230.
8. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP et al. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2015; 372: 2387–2397.
9. Fulcher J, O'Connell R, Voysey M et al. Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: meta-analysis of individual data from 174,000 participants in 27 randomised trials. *Lancet* 2015; 385: 1397–1405.
10. Zinman B, Inzucchi SE, Lachin JM et al. Rationale, Design, and baseline characteristics of a randomized, placebo-controlled cardiovascular outcome trial of empagliflozin (EMPA-REG OUTCOME). *Cardiovasc Diabetol* 2014; 13: 102.
11. Neal B, Perkovic V, Matthews DR et al. Rationale, Design and Baseline Characteristics of the CANagliflozin Cardiovascular Assessment Study-Renal (CANVAS-R): A Randomized, Placebo-Controlled Trial. *Diabetes Obes Metab* 2017; 19: 387–393.
12. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375: 311–322.

