



## Trendi v sekundarni preventivi po srčnem infarktu – umestitev novosti

Trends in secondary prevention after myocardial infarction – emerging approaches

Martina Turk Veselič, Mišo Šabovič

### Izvleček

Cilj sekundarne preventive po srčnem infarktu je zmanjšati tveganje za ponovne srčno-žilne dogodke, druge zaplete in umrljivost. Kljub medikamentni terapiji, ki so jo skozi čas priporočale smernice, je vedno ostajalo in še ostaja prisotno določeno preostalo srčno-žilno tveganje. Namen novejših raziskav je bil z dodatkom predvsem protitrombotičnih, hipolipemičnih ali protivnetnih zdravil brez pojavljanja pomembnih neželenih učinkov znižati to prisotno tveganje. V sklopu protitrombotičnega zdravljenja se je tako eno leto po akutnem koronarnem sindromu kot dodatek aspirinu izkazalo učinkovito podaljšano zdravljenje s tikagrelorjem ali z nizkimi odmerki rivaroksabana. Veliko novosti je tudi na področju hipolipemičnega zdravljenja, ki kot najbolj koristno zagovarja čim večje znižanje holesterola LDL. Raziskave kažejo, da so za doseganje ciljev učinkoviti ezetimib in zaviralci PCSK9. Tretja možnost učinkovitega proti-aterosklerotičnega zdravljenja so protivnetna zdravila, ki pa se še niso prebila v klinično prakso. Pri bolnikih po srčnem infarktu s sočasno sladkorno boleznijo dodaten ukrep v izboljšanju srčno-žilne napovedi izida omogoča uporaba agonistov receptorjev GLP-1 (*angl.* glucagon-like polypeptide-1) in zaviralcev SGLT2 (*angl.* sodium-glucose co-transporter 2). Če bolniki izpolnjujejo merila za uvedbo novih terapevtskih možnosti, je poleg zdravega življenjskega sloga smiselno čim bolj optimizirati medikamentno zdravljenje, saj lahko ob tem pričakujemo nadaljnje znižanje preostalega srčno-žilnega tveganja in s tem izboljšanje kakovosti življenja po srčnem infarktu.

### Abstract

The secondary prevention after myocardial infarction is aimed to reduce the risk for recurrent cardiovascular events, other complications, and thereby mortality. Despite the emerging guideline-directed pharmacological therapies, certain residual cardiovascular risk still remains. Recent studies focused on reducing this residual risk by adding mainly antithrombotic, lipid-lowering, or anti-inflammatory drugs (without exhibiting significant side effects) to the existent therapy. In the field of antithrombotic treatment, the prolongation of dual therapy with aspirin and ticagrelor or aspirin and low-dose rivaroxaban beyond one year after acute coronary syndrome proved to be efficient. There are also many novelties in the

Klinični oddelek za žilne bolezni, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ljubljana, Slovenija

**Korespondenca / Correspondence:** Martina Turk Veselič, e: [martina.turk@kclj.si](mailto:martina.turk@kclj.si)

**Ključne besede:** dvotirno antiagregacijsko zdravljenje; rivaroksaban; hipolipemiki; protivnetna zdravila; sladkorna bolezen

**Key words:** dual anti-platelet therapy; rivaroxaban; hypolipidemic agents; anti-inflammatory agents; diabetes mellitus

**Prispelo / Received:** 29. 9. 2020 | **Sprejeto / Accepted:** 17. 10. 2021

**Citirajte kot/Cite as:** Turk Veselič M, Šabovič M. Trendi v sekundarni preventivi po srčnem infarktu – umestitev novosti. Zdrav Vestn. 2022;91(3–4):128–40. DOI: <https://doi.org/10.6016/ZdravVestn.3169>



Avtorske pravice (c) 2022 Zdravniški Vestnik. To delo je licencirano pod Creative Commons Priznanje avtorstva-Nekomercialno 4.0 mednarodno licenco.

treatment of dyslipidemias where maximum possible lowering of LDL cholesterol is emphasized. In this regard, cardiovascular prognosis was improved by ezetimibe and PCSK9 inhibitors. Anti-inflammatory drugs represent the third option of effective anti-atherosclerotic treatment, though they have not yet entered the clinical platform. Moreover, for patients after myocardial infarction with concomitant diabetes, there are new possibilities in ameliorating their cardiovascular prognosis by using glucagon-like polypeptide-1 receptor agonists and sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors. Overall, besides a healthy lifestyle it is reasonable to optimize pharmacological treatment by including new therapeutic options for all patients meeting the criteria. That may lead to further reduction of residual cardiovascular risk and consequently to a better quality of life after myocardial infarction.

## 1 Uvod

Sekundarna preventiva po srčnem infarktu je predmet raziskav že desetletja. V zadnjih letih pa so na tem področju številni novi izsledki, ki potrjujejo, da lahko z dodatnim medikamentnim zdravljenjem še znižamo srčno-žilno tveganje. Temelj sekundarne preventive je vsekakor varovalni življenjski slog, ki vključuje zadostno telesno dejavnost, ustrezno prehrano, doseganje ciljne telesne mase ter prenehanje kajenja (1). Domet tega članka se omejuje na preventivno ukrepanje z zdravili. Prispevek povzema in primerja najnovejše raziskave s področja sekundarne medikamentne preventive po srčnem infarktu, jih umešča v širši kontekst ter poskuša podati usmeritve, ki naj bi se v prihodnje uveljavile v klinični praksi. Ob tem se navezuje na leta 2020 izdana priporočila Evropskega združenja za kardiologijo za obravnavo bolnikov po srčnem infarktu brez dviga ST veznice (NSTEMI) (2) ter priporočila o obravnavi bolnikov po srčnem infarktu z dvigom ST veznice (STEMI) iz leta 2017 (3). Hkrati vključuje tudi evropska priporočila za obravnavo hiperlipidemij, sladkorne bolezni pri srčno-žilnih bolnikih in priporočila o dvotirnem antiagregacijskem zdravljenju (4-6). Mestoma se dotika še priporočil o obravnavi bolnikov s kroničnim koronarnim sindromom, ki poleg različnih kliničnih entitet zajema tudi bolnike po srčnem infarktu (7). V prispevku navedeni razredi priporočil so: *I – obravnava je koristna, uporabna, učinkovita (se priporoča); IIa – dokazi in mnenja so v prid učinkovitosti/uporabnosti obravnave (je smiselno); IIb – učinkovitost/ uporabnost je vprašljiva (prihaja v poštev); III – obravnava ni učinkovita in je lahko tudi škodljiva (se odsvetuje).* Navedene so naslednje stopnje dokazov: *A – številne randomizirane klinične raziskave ali metaanalize; B – ena randomizirana ali več nerandomiziranih raziskav; C – skupno mnenje strokovnjakov in/ali podatki iz manjših raziskav, retrospektivnih raziskav, registrov.*

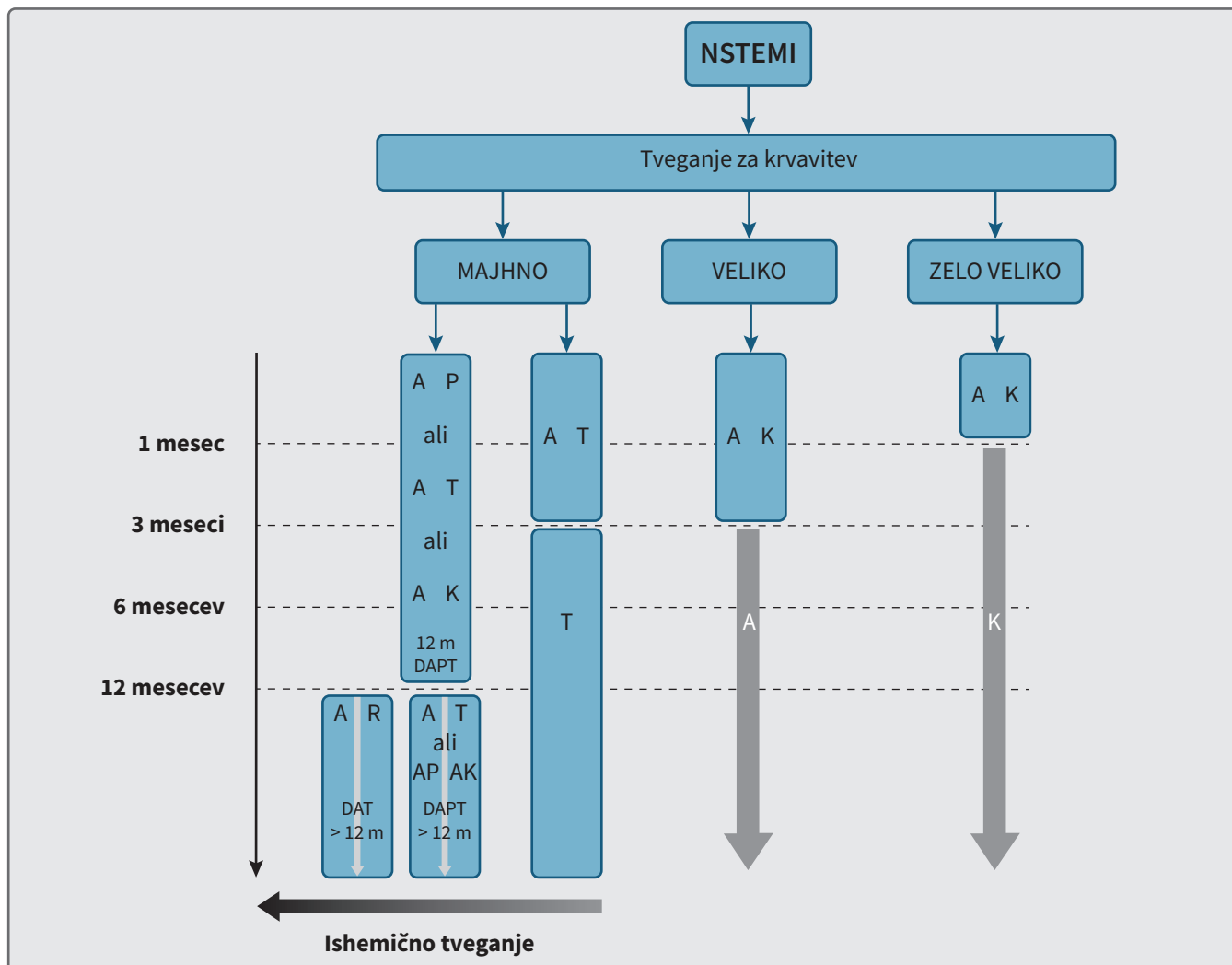
## 2 Protitrombotično zdravljenje

Izbira kombinacij protitrombotičnih zdravil, predvsem pa odločitev o trajanju večtirnega protitrombotičnega zdravljenja, vedno temelji na podlagi presoje tveganj za aterotrombotične dogodke in tveganj za krvavitve pri vsakem posamezniku; lahko se podaljša na več kot eno leto ali tudi skrajša (Slika 1).

### 2.1 Antiagregacijska zdravila

Temelj preventive po srčno-žilnem dogodku je antiagregacijsko zdravljenje z nizkimi odmerki aspirina. Tu vsekakor ne gre za novost. Aspirin je bil namreč sintetiziran leta 1897. Sprva je služil kot antipiretično in protivnetno zdravilo (v višjih odmerkih), odkritje protitrombotičnega delovanja pa je pomenilo njegov preboj na področje srčno-žilne preventive. Aspirin že v zelo nizkih odmerkih zavira tvorbo tromboksana A<sub>2</sub> in preprečuje agregacijo trombocitov (8). Že leta 1988 so v raziskavi ISIS-2 dokazali, da je aspirin v primerjavi s placebom v 5 tednih po srčnem infarktu zmanjšal tveganje za ponovitev infarkta za 49 % in umrljivost za 23 % (9). Kasnejša metaanaliza je potrdila utemeljenost njegove uporabe v dolgotrajni sekundarni preventivi po srčnem infarktu; prikazala je za 19 % zmanjšano tveganje za resne žilne dogodke in za 20 % zmanjšano tveganje za koronarne dogodke, toda brez povečanega tveganja za možganske krvavitve (10). Tako se dolgotrajno zdravljenje z aspirinom v nizkih odmerkih (75–100 mg) po srčnem infarktu v smernicah priporoča s stopnjo priporočila I A (2,3,7).

Za zdravljenje akutnega koronarnega sindroma je 12 mesecev po dogodku (zlasti po perkutani koronarni intervenciji) na mestu dvojna antiagregacijska terapija (angl. dual antiplatelet therapy, DAPT) z aspirinom in tikagrelorjem ali prasugrelom; če nista na razpolago, sta kontraindicirana, ali je tveganje za krvavitve preveliko, pa s klopido-grelom (stopnja priporočila I A) (Slika 1)



**Slika 1:** Algoritem odločanja izbire protitrombotičnih zdravil po perkutani koronarni intervenciji po srčnem infarktu. Povzeto po Collet JP, et al., 2020 (2).

Veliko tveganje za krvavitev pomeni povečano tveganje za spontano krvavitev med DAPT (npr. po PRECISE-DAPT točkovniku  $\geq 25$  točk). Zelo veliko tveganje za krvavitev je po definiciji nedavna krvavitev v zadnjem mesecu ali/in neodložljiva operacija.

Legenda: NSTEMI – srčni infarkt brez dviga ST veznice; DAPT – dvojna antiagregacijska terapija; DAT – dvotirna protitrombotična terapija (tukaj aspirin + rivaroksaban); A – aspirin; K – klopido­grel; P – prasugrel; R – rivaroksaban; T – tikagrelor.

(2,3). Gre za inhibitorje receptorja adeno­zin difosfat  $P2Y_{12}$ . Sprva so opisali učinkovitost klopido­grela, ki je kot dodatek aspirinu zmanjšal tveganje za kombiniran izid smrti zaradi srčno-žilnih vzrokov, srčnih infarktov in možganskih kapi za 20 %, vendar povečal tveganje za veliko krvavitev za 38 % (11). Nadaljnje raziskave v sklopu dvojne antiagregacijske terapije so s klopido­grelom primerjale močnejša inhibitorja receptorja  $P2Y_{12}$  prasugrel in tikagrelor, ki delujeta hitreje in zavirata trombocite v večji meri kot klopido­grel. Potrdile so dodatno zmanjšanje tveganja za kombiniran izid smrti zaradi srčnožilnih vzrokov, srčnega infarkta in možganske kapi (prasugrel za 19 %, tikagrelor za 16 %). Prasugrel je tveganje za veliko krvavitev povečal za 32 %, tikagrelor

pa slednjih celokupno ni pomembno povečal, povečalo se je le tveganje za velike krvavitve, ki niso v povezavi s CABG (za 19 %) (12,13). Novejša raziskava ISAR-REACT 5 je nasprotno ugotovila, da sta prasugrel in tikagrelor podobno vplivala na tveganje za krvavitve, pri tveganju za ishemične izide pa je bil uspešnejši prasugrel. S tikagrelorjem je bilo v primerjavi s prasugrelom v enem letu tveganje za kombiniran izid smrti, srčnega infarkta in možganske kapi za 36 % večje (14). Na podlagi te raziskave tako smernice pri izbiri inhibitorja receptorja  $P2Y_{12}$  pri bolnikih, ki bodo imeli perkutano koronarno revaskularizacijo (*angl.* percutaneous coronary intervention, PCI), dajejo prednost prasugrelu pred tikagrelorjem (stopnja priporočila *Ila B*) (2).

**Tabela 1:** Točkovnika DAPT in PRECISE-DAPT kot opora pri odločanju o trajanju dvojnega antiagregacijskega zdravljenja. Povzeto po Valgimigli M, et al., 2017 (6).

	Točkovnik DAPT	Točkovnik PRECISE-DAPT
Kdaj uporabimo?	po 12 mesecih DAPT brez dogodkov	v času stentiranja koronarnih arterij
Strategije trajanja	standardno (12 mesecev) vs. podaljšano (30 mesecev)	kratko (3–6 mesecev) vs. standardno/podaljšano (12–24 mesecev)
Dejavniki	starost <ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>\geq 75</math></li> <li>• 65 do <math>&lt; 75</math></li> <li>• <math>&lt; 65</math></li> </ul> kajenje sladkorna bolezen MI trenutno MI ali PCI v anamnezi opornica s paklitakselom premer opornice $< 3$ mm srčno popuščanje ali LVEF $< 30$ % stent v venskem graftu	Hb $\geq 12$ 11,5 11 10,5 $\leq 10$ Lkci $\leq 5$ 8 10 12 14 16 18 $\geq 20$ starost $\leq 50$ 60 70 80 $\geq 90$ oGF $\geq 100$ 80 60 40 20 0 že krvavitev NE DA točke 0 2 4 6 8 10 12 14 16 18 20 22 24 26 28 30
Razpon	-2 do 10 točk	0 do 100 točk
Predlagana meja za odločitev	$\geq 2$ točki $\rightarrow$ podaljšano DAPT $< 2$ točki $\rightarrow$ standardno DAPT	$\geq 25$ točk $\rightarrow$ kratko DAPT $< 25$ točk $\rightarrow$ standardno/podaljšano DAPT
Kalkulator	www.daptstudy.org	www.precisedaptscore.com

Legenda: DAPT – dvojno antiagregacijsko zdravljenje; MI – srčni infarkt; PCI – perkutana koronarna intervencija; LVEF – iztisni delež levega prekata; Hb – hemoglobin; Lkci – levkociti; oGF – ocenjena glomerulna filtracija.

Na podlagi ugodne raziskave s tikagrelorjem v prvih 12 mesecih po akutnem koronarnem sindromu so v raziskavi PEGASUS-TIMI 54 raziskovali, ali bi koristi lahko prineslo tudi podaljšanje dvojnega antiagregacijskega zdravljenja. V podaljšani sekundarni preventivi v stabilni fazi po srčnem infarktu so kot dodatek aspirinu preizkusili tikagrelor v odmerkih 2-krat po 90 mg in 2-krat 60 mg. Oba odmerka sta v primerjavi s placebom pomembno zmanjšala tveganje za pojavnost kombiniranega izida smrti zaradi srčnožilnih vzrokov, srčnega infarkta in možganske kapi (za 15 % oz. 16 %), je pa višji odmerek bolj povečal tveganje za krvavitve (razmerje tveganja 2,69 oz. 2,32) (15). Zato smernice STEMI dopuščajo podaljšanje dvojnega antiagregacijskega zdravljenja s tikagrelorjem 2-krat po 60 mg in aspirinom do 3 leta (stopnja priporočila *IIB B*), in sicer pri bolnikih z velikim ishemičnim tveganjem (starost nad 50 let in  $\geq 1$  od meril: starost nad 65 let, zdravljena sladkorna bolezen, že prej srčni infarkt, večžilna koronarna bolezen, kronična ledvična bolezen z oGF  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), ki niso imeli zapletov s krvavitvami (Slika 1) (3). Ključno je torej individualno prilagajanje na podlagi tehtanj med tveganji za ishemične dogodke

in krvavitvami. Pri odločitvi glede trajanja dvojnega antiagregacijskega zdravljenja si je mogoče pomagati z validiranim točkovnikom DAPT, po katerem se ob doseženih  $\geq 2$  točkah svetuje podaljšanje zdravljenja nad 12 mesecev ter na drugi strani s točkovnikom PRECISE-DAPT, pri katerem je ob vrednosti  $\geq 25$  (katera pomeni visoko tveganje za krvavitve) potreben razmislek o ukinitvi inhibitorja receptorja P2Y<sub>12</sub> že po 3–6 mesecih po srčnem infarktu (Tabela 1) (2,6,16). Če obstaja zadržek za podaljšanje dvojne antiagregacijske terapije s tikagrelorjem, je namesto slednjega na podlagi raziskave DAPT možno uporabiti tudi prasugrel ali klopidogrel. Vsak od režimov ima različno razmerje med protiishemično koristjo in tveganjem za krvavitve, vendar neposredna primerjava med režimi ob različni zasnovi raziskav ni možna (Slika 1) (2).

Pri bolnikih z nizkim tveganjem tako za krvavitve kot ishemične zaplete prihaja na podlagi raziskave TWILIGHT v poštev le 3-mesečno dvojno antiagregacijsko zdravljenje s kombinacijo aspirina in tikagrelorja, nato pa podaljšanje do 12 mesecev samo s tikagrelorjem (Slika 1). Skupina, ki je od tretjega meseca dalje v sklopu protitrombotičnega zdravljenja prejela

samo tikagrelor, je imela pomembno manjše tveganje za krvavitve (zmanjšanje tveganja za 44 %). Raziskava ni bila zasnovana za opredelitev ishemičnih zapletov, vendar v preverjanju t.i. neinferiornosti ob zdravljenju samo s tikagrelorjem niso zaznali povečanega tveganja za umrljivost, srčni infarkt in možgansko kap (17).

Na področju protitrombotičnega zdravljenja po srčnem infarktu je možno pričakovati spremembe ob razvoju in širši uporabi žilnih opornic nove generacije (ultratanke, biološko razgradljive opornice, opornice brez polimerov) (18). Vsekakor je tu potreben personalizirani pristop, ki upošteva tako koronarno patologijo, specifične opravljene posega kot tudi širše klinične značilnosti bolnika.

## 2.2 Neposredni peroralni antikoagulant

Ob obstoječem srčnožilnem tveganju kljub dvojni antiagregacijski terapiji se je kot naslednja možnost dodatnega protitrombotičnega delovanja ponudilo sočasno zaviranje delovanja koagulacijske kaskade.

### 2.2.1 Akutni koronarni sindrom

V raziskavah po akutnem koronarnem sindromu sta bila preizkušena rivaroksaban in apiksaban, neposredna in selektivna zaviralca koagulacijskega faktorja Xa. V raziskavi ATLAS ACS-2-TIMI 51 so dvojnemu antiagregacijskemu zdravljenju z aspirinom in klopidogrelom/tiklopidinom dodali rivaroksaban v nizkih odmerkih 2,5 mg dvakrat dnevno, 5 mg dvakrat dnevno ali placebo. Oba odmerka sta pomembno zmanjšala tveganje za primarni kombinirani izid smrti zaradi srčnožilnih vzrokov, srčnega infarkta in možganske kapi (za 15–16 %). Zanimivo je le nižji odmerek (2-krat po 2,5 mg) pomembno zmanjšal umrljivost zaradi srčnožilnih vzrokov (za 34 %) ali iz katerega koli vzroka (za 32 %). Na drugi strani je proučevana kombinacija zdravil pomembno povečala tveganje za obsežne krvavitve za 3- do 4-krat (npr. razmerje tveganja za možgansko krvavitve 3,28; za obsežno krvavitve, ki ni v povezavi s CABG 3,96) (19). Tveganja so tako presešla koristi. Kljub temu so na podlagi raziskave v smernicah podali priporočilo stopnje *IIBB*, da pri bolnikih po srčnem infarktu, ki imajo majhno tveganje za krvavitve, veliko tveganje za ishemične zaplete in so brez anamneze o možganski kapi, poleg dvotirne antiagregacijske terapije z aspirinom in klopidogrelom prihaja v poštev dodatek nizkega odmerka rivaroksabana (2-krat po 2,5 mg) (2,3). Glede na omejitve raziskave (kot visoka stopnja manjkajočih podatkov, različen vpliv dveh

odmerkov na posamezne komponente primarnega izida) predlagani režim ni prešel v klinično prakso. Poleg tega v Sloveniji za to indikacijo zdravila ni mogoče predpisati v breme ZZZS.

Porast obsežnih krvavitev so zabeležili tudi v raziskavi APPRAISE-2, v kateri so bolnikom po akutnem koronarnem sindromu poleg antiagregacijskega zdravljenja dodali terapevtske odmerke apiksabana (2-krat po 5 mg). Za razliko od raziskave ATLAS tukaj ni prišlo do pomembnega zmanjšanja ponavljajočih se ishemičnih dogodkov (20).

V zadnjem času se je pojavilo vprašanje, ali bi bilo aspirin mogoče nadomestiti z nizkim odmerkom rivaroksabana. V raziskavi GEMINI-ACS-1 so pri bolnikih po akutnem koronarnem sindromu primerjali rivaroksaban 2-krat po 2,5 mg z aspirinom 100 mg kot dodatek klopidogrelu ali tikagrelorju. Med rivaroksabanom in aspirinom niso dokazali pomembnih razlik ne v pojavnosti krvavitev kot tudi ne v ishemičnih dogodkih (21). Izsledki v prihodnje postavljajo rivaroksaban v zelo nizkih odmerkih kot možno alternativo aspirinu, kar bi lahko pomenilo konec obdobja temeljnega mesta, ki so ga imeli nizki odmerki aspirina pri zdravljenju po akutnem koronarnem sindromu.

### 2.2.2 Stabilna koronarna bolezen

V nadaljevanju se je raziskovanje z nizkimi odmerki neposrednih peroralnih antikoagulantov osredinilo na stabilno koronarno bolezen. Prelomna na tem področju je raziskava COMPASS (Tabela 2), ki je dokazala, da dodatek rivaroksabana v nizkih odmerkih (2-krat po 2,5 mg) aspirinu v skoraj vseh fazah stabilne koronarne bolezni zmanjša obolevnost in umrljivost. Kombinacija zdravil je v primerjavi z zdravljenjem zgolj z aspirinom zmanjšala tveganje za kombinirani izid smrti zaradi srčnožilnih vzrokov, srčnega infarkta in možganske kapi za 26 % in umrljivost za 23 %. Izid se je primerljivo izboljšal pri bolnikih po srčnem infarktu (predstavljali so 69 % vseh preiskovancev) kot pri tistih brez anamneze infarkta. Rezultati se niso razlikovali glede na čas od infarkta (med skupinami 2 leti, 2–5 let in 5–20 let po infarktu). Koristi kombinacije rivaroksabana z aspirinom so bile podobne med skupino, ki je imela po smernicah urejeno sekundarno preventivo (nekadilci, blokator beta, inhibitor ACE, antilipemiki), in skupino, ki tega ni imela. Kombinacija je pomenila tudi povečano tveganje za krvavitve (za 66 %), vendar je šlo predvsem za krvavitve iz prebavil, ni pa bilo pomembnega porasta možganskih krvavitev ali krvavitev s smrtnim izidom. Ob tem je bilo tveganje za krvavitve



Tabela 2: Pregled nekaterih ključnih velikih kliničnih raziskav zadnjih let.

Raziskava (leto objave)	Zdravilo	Trajanje	Število preiskovancev	Preiskovanci po srčnem infarktu	Primarni opazovani izidi (drugi izidi- navedeni v oklepaju)	Rezultati (proučevano zdravilo vs. kontrolno zdravilo)	Relativno zmanjšanje srčno-žilnega tveganja	Neželjeni učinki	Tveganje za neželene učinke (zdravilo vs. kontrolno)
<b>COMPASS-CAD</b> (2018)	rivaroksaban 2-krat po 2,5 mg + aspirin 100 mg (R+A) vs. rivaroksaban 2-krat po 5 mg (R) vs. aspirin 100 mg (A)	povprečno 1,95 let	27.395 koronarna bolezen: 24.824	MI v zadnjih 20 letih (69 %)	kombinirani izid -smrt iz SŽ vzrokov, MI, MK  (umrljivost) (skupna klinična korist – dogodki)	R vs. A: NS R+A vs. A: 4 % vs. 6 % (NNT 50) 3 % vs. 4 % 5 % vs. 6 %	26 % 23 % 22 %	velike krvavitve	R+A vs. A: 3 % vs. 2 % (HR 1,66)
<b>ODYSSEY</b> (2018)	alirokumab 75 mg/2 t. sc. (povečanje do 150 mg ali opustitev – tarčni LDLH 0,6-1,3 mmol/l) vs. placebo	mediana 2,8 leti	18.924	AKS pred 1–12 meseci (mediana 2,6 mesecev), LDLh $\geq$ 1,8/ ne-HDLh $\geq$ 2,6 mmol/l/ apolipo B 80 mg/dcl	kombinirani izid – smrt zaradi koronarne bolezn, MI; ishemična MK-ne/fatalna, NAP-hospitalizacija (LDLh - 12 mesecev) (umrljivost)	9,5 % vs. 11,1 % (NNT 63)  2,38 $\rightarrow$ 1,1 mmol/l 3,5 % vs. 4,1 %	15 %  NS	reakcija na injekcijskem mestu	3,8 % vs. 2,1 %
<b>REDUCE-IT</b> (2019)	ikozapent etil 2-krat po 2g (omega-3 PUFA) vs. placebo	mediana 4,9 let	8.179	SŽ bolezn (71 %) ali SB + vsaj 1 dejavnik tveganja TG > 1,52 mmol/l	kombinirani izid - SŽ smrt, MI, MK, NAP, koronarna revaskularizacija (SŽ smrt)	17,2 % vs. 22 % (NNT 21)  4,3 % vs. 5,2 %	25 %  20 % (p=0,03)	resne krvavitve	2,7 % vs. 2,1 % (NS)
<b>COLCOT</b> (2019)	nizek odmerek kolhicina 0,5 mg vs. placebo	mediana 22,6 m	4.745	30 dni po MI	kombinirani izid -smrt iz SŽ vzrokov, srčni zastoj z uspešnim oživljanjem, MI, MK, nujna hospit. zaradi angine, ki je vodila v koronarno revaskularizacijo	5,5 % vs. 7,1 % (NNT 63)	23 %	pljučnica	0,9 % vs. 0,4 %

Raziskava (leto objave)	Zdravilo	Trajanje	Število preiskovancev	Preiskovanci po srčnem infarktu	Primarni opazovani izidi (drugi izidi- navedeni v oklepaju)	Rezultati (proučevano zdravilo vs. kontrolno zdravilo)	Relativno zmanjšanje srčno-žilnega tveganja	Neželjeni učinki	Tveganje za neželene učinke (zdravilo vs. kontrolno)
<b>REWIND</b> (2019)	dulaglutid 1-krat/t. sc. (GLP1-RA) vs. placebo	mediana 5,4 let	9.901	SŽ boleznj (31,5 %), dej.tveg., 20,6 % po MI/ MK	kombinirani izid -smrt iz SŽ vzrokov, MI, MK (smrt – katerikoli vzrok)	12 % vs. 13,4 % (NNT 71) skupina s SŽ boleznimi: 17,9 % vs. 20,3 % NS	12 % 13 %	v prebavilih	47,4 % vs. 34,1 %

Legenda: R – rivaroksaban; A – aspirin; MI – srčni infarkt; MK – možganska kap; HR – razmerje tveganja; AKS – akutni koronarni sindrom; NNT – število potrebnih zdravljenj (izračunano za primarni opazovani izid); LDLh – holesterol v lipoproteinih majhne gostote; ne-HDLh – holesterol, ki ni v lipoproteinih visoke gostote; NAP – nestabilna angina pektoris; SŽ – srčno-žilni; NS-statistično nepomembno, PUFA – polinenasičene maščobne kisline; SB – sladkorna bolezen; TG – trigliceridi; GLP1-RA – agonisti glukagonu podobnih polipeptid 1 receptorjev.

večje v prvem letu kot v prihodnjih letih, zmanjšanje velikih srčno-žilnih dogodkov pa je vztrajalo skozi ves čas. Skupna korist je tako govorila v prid uporabi kombinacije nizkih odmerkov rivaroksabana in aspirina. Ni podatkov, zakaj so preiskovanci v uvajalni fazi raziskave pri jemanju zdravila slabo sodelovali, v raziskavi prav tako srčnega infarkta niso klasificirali po posameznih tipih, kar predstavlja omejitve pomena raziskave. Raziskava se je zaradi učinkovitosti končala predčasno, kar lahko preceni učinek zdravljenja (22). Na podlagi vključitvenih meril za raziskavo COMPASS so bila sprejeta slovenska priporočila za uporabo nizkih odmerkov rivaroksabana v kombinaciji z aspirinom. To kombinacijo lahko predpišemo bolnikom s koronarno boleznijo, ki pa nimajo sočasne indikacije za antikoagulacijsko ali dvotirno antiagregacijsko zdravljenje oz. drugih kontraindikacij, so starejši od 65 let, če pa so stari manj kot 65 let, pa imajo prizadeti vsaj dve žilni povirji ali vsaj dodatna dva dejavnika tveganja od naštetih v nadaljevanju: kajenje, sladkorna bolezen, oGF < 60 ml/min, srčno popuščanje, v anamnezi nelakunarno ishemično možgansko kap pred ≥ 1 mesecem (23).

V najnovjših smernicah NSTEMI je stopnja priporočila za podaljšano dvotirno protitrombotično zdravljenje enaka tako za kombinacijo aspirina in nizkih odmerkov rivaroksabana kot v primeru dvojnega antiagregacijskega zdravljenja (Slika 1). V pošteve pride le pri bolnikih brez povečanega tveganja za obsežno krvavitev. Če pa je prisotno veliko tveganje za ishemične dogodke (kompleksna koronarna bolezen in vsaj eno dodatno merilo), je stopnja priporočila *Ila*, v primeru zmernega tveganja za ishemične dogodke pa *Iib* (Slika 1) (2). Če ob dvojni antiagregacijski terapiji ni bilo dogodkov, se jo praviloma odločamo podaljšati po 12 mesecih in ne šele kasneje, potem ko smo eno antiagregacijsko zdravilo že opustili. Če presojamo o zdravljenju kasneje, je glede na zasnovo raziskave umestna uvedba dodatka nizkih odmerkov rivaroksabana.

### 3 Zaviralci adrenergičnih receptorjev beta in zaviralci ACE

Na tem področju v zadnjih letih ni bilo pomembnih raziskav. Že starejša metaanaliza je potrdila, da zaviralci adrenergičnih receptorjev beta znižujejo umrljivost za 19 % (24). Smernice priporočajo zaviralce adrenergičnih receptorjev beta pri bolnikih po srčnem infarktu, ki imajo sistolično disfunkcijo levega prekata ali srčno popuščanje z znižanim iztisnim deležem ≤ 40 % (stopnja priporočila *I A*) (2,7). Ob akutnem koronarnem sindromu prihaja v poštev intravenska

uporaba, če ni znakov akutnega srčnega popuščanja in je sistolični krvni tlak nad 120 mmHg. Rutinska raba zaviralcev adrenergičnih receptorjev beta pri vseh bolnikih po srčnem infarktu (brez kontraindikacij) ima v smernicah za obravnavo bolnikov po STEMI stopnjo priporočila *Ila B*. Upoštevati je treba, da so bili zaviralci beta pri bolnikih z normalnim iztisnim deležem preizkušani v obdobju pred sodobnimi načini revaskularizacije. Zaenkrat nimamo dokazov, ki bi govorili v prid opustitvi zdravljenja pri bolnikih, ki jih dobro prenašajo (3,7). Poleg preventivne vloge so zaviralci adrenergičnih receptorjev beta učinkoviti tudi v sklopu protiishemičnega zdravljenja. S tega stališča smernice v akutni fazi po infarktu priporočajo nadaljevanje kroničnega zdravljenja z zaviralci adrenergičnih receptorjev beta (razen v primeru poslabšanja srčnega popuščanja) (*IC*) (2).

V preteklosti so številne raziskave potrdile dolgoročne ugodne srčno-žilne učinke zaviralcev ACE in sartanov. Ena od teh je raziskava EUROPA, v kateri se je ob perindoprilu zmanjšalo tveganje za kombinirani izid smrti zaradi srčnožilnih vzrokov, srčnega infarkta in srčnega zastoja za 20 % (25). Nadalje je več raziskav (npr. SOLVD, AIRE, TRACE) potrdilo, da zaviralci ACE preprečujejo srčnožilne dogodke in tudi preoblikovanje miokarda pri bolnikih z znižanim iztisnim deležem levega prekata (26). Smernice za obravnavo bolnikov po STEMI predvidevajo uvedbo zaviralca ACE znotraj 24 ur po srčnem infarktu pri bolnikih, ki imajo prisotno srčno popuščanje, sistolično disfunkcijo levega prekata, sladkorno bolezen ali v primeru infarkta sprednje stene (stopnja priporočila *IA*). Če je prisotna intoleranca na zaviralce ACE, se priporoča uvedba sartana, in sicer najraje valsartana (stopnja priporočila *IB*). Ponovno je stopnja priporočila za uporabo pri vseh bolnikih (brez zgornjih meril, v primeru da nimajo kontraindikacij) nižja (*Ila A*) (3). V najnovejših smernicah NSTEMI se z namenom zmanjšati splošno in srčnožilno umrljivost in obolevnost priporoča uvedba inhibitorja ACE (ali v primeru neprenašanja sartana) pri bolnikih po srčnem infarktu, ki imajo srčno popuščanje z znižanim iztisnim deležem  $\leq 40$  %, sladkorno bolezen ali kronično ledvično bolezen (stopnja priporočila *IA*) (2). Podobno tudi smernice za obravnavo bolnikov s kroničnim koronarnim sindromom priporočajo zaviralce ACE v primeru pridruženih stanj (srčno popuščanje, arterijska hipertenzija ali sladkorna bolezen) s stopnjo priporočila *IA*, pri bolnikih z zelo velikim tveganjem za srčno-žilne dogodke pa s stopnjo priporočila *Ila A* (7).

## 4 Hipolipemično zdravljenje

### 4.1 Statini

Raziskave so potrdile, da so bile nižje vrednosti holesterola LDL, dosežene s statini visoke intenzivnosti (v primerjavi s statini srednje intenzivnosti), povezane z večjim znižanjem srčnožilnih dogodkov, in sicer tako prvih kot celokupnih. Dolgoročne klinične koristi so vsaj delno pripisali ugodnim pleiotrofnim učinkom statinov: vplivu na vnetje, oksidativni stres, delovanje endotela in protitrombotično delovanje (27). Metaanaliza raziskav je potrdila, da pričetek zdravljenja s statini pred perkutanim koronarnim posegom v primerjavi s pričetkom po posegu zmanjša tveganje za srčni infarkt v 30 dneh (relativno zmanjšanje tveganja za 62 % vs. 15 %). Zgodnejši pričetek zdravljenja je pomenil tudi manj drugih srčnožilnih dogodkov. Poleg koristnega delovanja v prvem mesecu je metaanaliza potrdila tudi dolgoročno učinkovitost statinov pri preprečevanju velikih srčnožilnih dogodkov (28). Pri vseh bolnikih z akutnim koronarnim sindromom, ki nimajo kontraindikacij, se tako priporoča čimprejšnja uvedba statina visoke intenzivnosti, ne glede na izhodiščne vrednosti holesterola LDL (stopnja priporočila *IA*). Po 4–6 tednih je potrebno preveriti, ali so bile dosežene tarčne vrednosti: znižanje LDL holesterol za  $\geq 50$  % od izhodišča in LDL holesterol  $< 1,4$  mmol/l. Statini nižje intenzivnosti pridejo v poštev le pri bolnikih s povečanim tveganjem za neželene učinke, to je pri starejših, v primeru okvare ledvic, okvare jeter ali predvidenega medsebojnega učinkovanja z drugimi zdravili (2,4).

Smernice podajajo tudi razmislek o možni uporabi polnitvenega visokega odmerka statina pri bolnikih, ki imajo predvideno perkutano koronarno intervencijo (stopnja priporočila *Ila B*) (4). Novejša raziskava SECURE-PCI sicer govori proti uporabi polnitvenih odmerkov statinov na splošno pri vseh bolnikih z akutnim koronarnim sindromom. Pri vseh v raziskavo vključenih preiskovancih namreč ob uporabi polnitvenega odmerka atorvastatina 80 mg (pred predvideno PCI in 24 ur po njej) niso dokazali 30-dnevnega pomembnega zmanjšanja tveganja za velike srčnožilne dogodke. Slednje pa so potrdili v skupini preiskovancev, ki so imeli opravljen PCI (65 % vseh vključenih; ostale so zdravili s kirurško koronarno revaskularizacijo ali z zdravili). Pri teh bolnikih se je tveganje za smrt, srčni infarkt, možgansko kap in nepredvideno koronarno revaskularizacijo zmanjšalo za 28 %. Še bolj izrazito pa je bilo zmanjšanje pri bolnikih, ki so bili s PCI zdravljeni ob STEMI (za 46 %) (29).



## 4.2 EZETIMIB

Da kombinacija zdravil izboljša klinične izide, so dokazali tudi na področju hipolipemičnega zdravljenja. V raziskavi IMPROVE-IT so simvastatinu dodali ezetimib, tj. zdravilo, ki zmanjšuje črevesno absorpcijo holesterola. Dodatek ezetimiba je zmanjšal vrednosti holesterola LDL za približno 24 %. S kombinacijo zdravil se je v obdobju spremljanja z mediano 6 let pomembno zmanjšalo tveganje za dogodke, kot so: srčnožilna smrt, srčni infarkt, možganska kap, nestabilna angina pectoris (z zahtevo po hospitalizaciji), koronarna revaskularizacija  $\geq 30$  dni po randomizaciji (skupno zmanjšanje tveganja za 9 %). Od tega je bilo 56 % dogodkov prvih, 44 % pa nadaljnjih, kar potrjuje pomembnost nadaljevanja kombiniranega hipolipemičnega zdravljenja po prvem srčnožilnem dogodku (30,31). Pri bolnikih z akutnim koronarnim sindromom tako smernice priporočajo dodatek ezetimiba po 4–6 tednih maksimalnega odmerka statina, ki ga bolnik še prenaša, če ob tem ni bila dosežena tarčna vrednost holesterola LDL (stopnja priporočila I B) (2,4).

## 4.3 Zaviralci proprotein konvertaze subtilizinski tipa 9 (PCSK9)

Pomemben, morda kar revolucionaren korak naprej na področju hipolipemičnega zdravljenja je odkritje monoklonskih protiteles, ki zavirajo proprotein konvertazo subtilizinski tip 9 (PCSK9) in tako preprečujejo razgradnjo receptorjev LDL. Na račun povečane gostote receptorjev LDL na hepatocitih se poveča odstranjevanje holesterola LDL iz plazme. PCSK9 zaviralci, kamor sodita evolokumab in alirokumab, tako znižajo vrednosti holesterola LDL za približno 60 %.

Zaviranje PCSK9 z evolokumabom kot dodatek statinu v raziskavi FOURIER je pri bolnikih z aterosklerotičnimi srčnožilnimi boleznimi vodilo v pomembno zmanjšanje srčnožilnih dogodkov. Zabeležili so znižanje tveganja za kombinirani izid srčnožilnih smrti, srčnega infarkta, možganskih kapi, hospitalizacij zaradi nestabilne koronarne bolezni in koronarnih revaskularizacij za 15 %. Z evolokumabom se je mediana vrednost holesterola LDL znižala iz 2,4 mmol/l na 0,78 mmol, preiskovanci so torej imeli korist od znižanja holesterola LDL pod tarčne vrednosti. Med preiskovanci jih je 81,1 % imelo v anamnezi srčni infarkt (z mediano 3,35 leta od zadnjega dogodka) (32). Te so zajeli v nadaljnjo analizo raziskave FOURIER in potrdili, da je klinična korist evolokumaba odvisna od stopnje in obsežnosti koronarne bolezni. Kot podskupine z večjim

tveganjem so opredelili preiskovance, ki so imeli srčni infarkt v zadnjih 2 letih, preiskovance, ki so imeli vsaj dva srčna infarkta, in pa preiskovance z vztrajajočo večžilno koronarno boleznijo. Te značilnosti so se izkazale kot neodvisni napovednik za slabši srčno-žilni izid. Relativno zmanjšanje tveganja z evolokumabom pa je bilo bistveno večje v navedenih podskupinah z večjim tveganjem kot pri preostalih preiskovancih: v podskupini s srčnim infarktom v zadnjih 2 letih za 20 % (vs. 5 %), v podskupini z vsaj dvema srčnima infarktoma za 18 % (vs. 7 %) in v skupini z vztrajajočo večžilno koronarno boleznijo za 21 % (vs. 7 %). V teh podskupinah je torej preko znižanja holesterola LDL z evolokumabom prišlo do večjega in zgodnejšega zmanjšanja srčnožilnega tveganja. Smiselno je torej odkriti skupine z največjim tveganjem med bolniki po srčnem infarktu. Na podlagi tovrstnih raziskav bo v prihodnje vse bolj pridobivala na veljavi personalizirana medicina (33).

Zmanjšanje ponovnih ishemičnih dogodkov so potrdili tudi z alirokumabom v raziskavi ODYSSEY (Tabela 2). Zajeli so bolnike z mediano 2,6 meseca po akutnem koronarnem sindromu. Bolniki so alirokumab prejeli kot dodatek statinu visoke intenzivnosti (atorvastatin ali rosuvastatin) v najvišjem odmerku, ki so ga še prenesli. Kombinirani izid smrti zaradi koronarne bolezni, srčnih infarktov, vseh ishemičnih možganskih kapi in hospitalizacij zaradi nestabilne angine pectoris se je v medianem času sledenja 2,8 let zmanjšal za 15 %. Največje zmanjšanje srčnožilnega tveganja je bilo pri preiskovancih, ki so imeli izhodiščne vrednosti holesterola LDL  $\geq 2,6$  mmol/l (34).

V raziskavah z evolokumabom in alirokumabom vpliva na srčno-žilno umrljivost niso dokazali, kar je lahko v povezavi z glavno omejitvijo raziskav – razmeroma kratkim spremljanjem. Razen reakcij na vbojdem mestu o stranskih učinkih niso poročali. Ker gre za novost, nobena od raziskav ne more napovedati dolgoročne varnosti zdravljenja z monoklonskimi protitelesi PCSK9. Omejitev raziskav pomeni tudi neuporaba ezetimiba, ki je v smernicah pogoj za uvedbo zaviralca PCSK9 (32,34). Smernice namreč priporočajo zdravljenje z zaviralci PCSK9 v primeru, da se tarčni holesterol LDL ne doseže po 4–6 tednih zdravljenja s kombinacijo statina v največjem odmerku, ki ga bolniki še prenašajo, in ezetimiba (stopnja priporočila I B) (2,4). Enaka priporočila, ki do doseganja tarčnih vrednosti lipidov najprej vključujejo statin, nato dodatek ezetimiba in nazadnje še zaviralca PCSK9, veljajo tudi za bolnike s kroničnim koronarnim sindromom (7). Predpisovanje zaviralcev PCSK9 sicer v nobeni od evropskih držav ne poteka tako široko, kot priporočajo smernice

Evropskega združenja za kardiologijo. V Sloveniji je v breme ZZZS v sklopu sekundarne preventive ateroskleroze ob pridruženih stanjih, ki povečujejo srčnožilno ogroženost (huda/razširjena večžilna aterosklerotična bolezen, hitro napredovanje aterosklerotične žilne bolezni, družinska hiperholesterolemija, sladkorna bolezen z okvaro tarčnih organov ali z dodatnimi dejavniki tveganja ali koncentracija Lp(a) > 500 mg/L) možno uvesti zaviralec PCSK-9, če ob kombinaciji statina (v največjih možnih odmerkih, ki jih posameznik še prenaša) ter ezetimiba ostaja povišana vrednost holesterola LDL nad 2,6 mmol/l; če teh pridruženih stanj ni, pa nad 3,6 mmol/l. Znotraj sekundarne preventive ateroskleroze je zaviralec PCSK-9 možno predpisati tudi ob koncentraciji Lp(a) > 1000 mg/l in hkrati dokumentiranim napredovanjem ateroskleroze. V poštev pa pride, če bolnik dokumentirano ne prenaša statinov (35).

#### 4.4 Omega-3 polinenasičene maščobne kisline

Rezultati raziskav na področju omega-3 polinenasičenih maščobnih kislin si nasprotujejo. Nedavna metaanaliza ob uporabi polinenasičenih maščobnih kislin n-3 ni potrdila zmanjšanja tveganja za umrljivost, srčni infarkt ali velike žilne dogodke, kar je veljalo tudi za skupino z znano koronarno boleznijo (36). Zato rutinskega zdravljenja smernice zaenkrat ne priporočajo (4). Izsledki raziskav pa vseeno nakazujejo, da bi bolniki z velikim srčnožilnim tveganjem, zlasti tisti s povišanimi vrednostnimi trigliceridov, lahko imeli koristi od zdravljenja z omega-3 maščobnimi kislinami (37). Obetajoči so rezultati raziskave REDUCE-IT (Tabela 2), ki je vključila bolnike z izhodiščno povišanimi vrednostmi trigliceridov. V primerjavi z ostalimi raziskavami je uporabila tudi višji odmerek omega-3 maščobnih kislin, in sicer ikozapent etil (očiščen in stabilen ester eikozapentaenoične kisline) 2-krat po 2 g. V medianem obdobju spremljanja 4,9 let so dosegli zmanjšanje tveganja za kombinirani izid srčnožilne smrti, srčnega infarkta, možganske kapi, nestabilne angine pectoris in koronarnih revaskularizacij za 25 %. To izboljšanje se je pojavilo neodvisno od dosežene vrednosti trigliceridov v enem letu, kar pomeni, da so k ugodnemu srčnožilnemu profilu prispevali tudi drugi učinki na presnovo, med katerimi so možni protitrombotično delovanje, učinki na stabiliziranje membrane, stabiliziranje ali zmanjšanje koronarnih plakov ter protivnetno delovanje (38). Da ikozapent etil po 4g dnevno zmanjšuje aterosklerotične plake (vključno z vulnerabilnimi), je potrdila najnovejša raziskava EVAPORATE (39).

## 5 Protivnetna zdravila

Kronično vnetje nizke stopnje je pomemben etiološki dejavnik v kontinuiranem procesu ateroskleroze. V raziskavi CANTOS so predpostavili, da bi z znižanjem vnetja lahko zmanjšali preostalo srčnožilno tveganje pri bolnikih z anamnezo srčnega infarkta (v stabilni fazi) in vrednostjo hsCRP nad 2 mg/l. Proučevali so kanakinumab, tj. monoklonsko protitelo, ki deluje na interleukin-1 $\beta$ . Izkazalo se je, da kanakinumab v odmerku 150 mg (daje se podkožno enkrat na 3 mesece) tveganje za ponovne srčnožilne dogodke zmanjša za 15 % (kombinirani izid smrti zaradi srčnožilnih vzrokov, srčnega infarkta, možganske kapi), in sicer brez vpliva na vrednosti lipidov. Zdravilo na umrljivost ni vplivalo, je pa bilo med neželenimi učinki z uporabo kanakinumaba povezanih več okužb s smrtnim izidom (40).

Najnovejša velika klinična raziskava na področju protivnetnega delovanja COLCOT (Tabela 2) je preizkusila nizek odmerek kolhicina, ki se sicer uporablja za zdravljenje protina in perikarditisa. V raziskavo so vključili bolnike v akutni fazi (povprečno 13,5 dni) po srčnem infarktu z mediano spremljanja 22,6 mesecev. Nizek odmerek kolhicina (0,5 mg dnevno) je v primerjavi s placebom pomembno zmanjšal tveganje za kombinirani izid smrti zaradi srčnožilnih vzrokov, srčnega zastoja z uspešnim oživljanjem, srčnega infarkta, možganske kapi in nujnih hospitalizacij zaradi angine pectoris, ki je vodila v koronarno revaskularizacijo, in sicer za 23 %. Med neželenimi učinki so v skupini s kolhicinom zabeležili večjo incidenco pljučnic (41). Dodatna analiza je pokazala, da je največjo korist imela skupina, ki je nizke odmerke kolhicina prejela zelo zgodaj (prve 3 dni) po srčnem infarktu. V tej skupini se je v primerjavi s placebom tveganje za srčnožilne ishemične dogodke zmanjšalo kar za 48 %, kar govori v prid čimprejšnji uvedbi kolhicina pri zdravljenju v bolnišnici (42).

Gre za zanimiv koncept protivnetnega delovanja, ki pa se zaenkrat še omejuje na raziskovalno področje, saj ta zdravila še niso registrirana za sekundarno preventivo ateroskleroze.

## 6 Zdravljenje sladkorne bolezni pri bolnikih po srčnem infarktu

Med bolniki s koronarno boleznijo jih ima približno 20–30 % pridruženo sladkorno bolezen, pri približno 70 % preostalih bolnikov pa se z oralnim glukozotolerančnim testom pričakuje potrditev novo ugotovljene sladkorne bolezni ali motene tolerance za glukozo. Temelj zdravljenja ostaja metformin, ki dokazano

dolgoročno izboljšuje izid srčnožilnih stanj. Je pa pri bolnikih po srčnem infarktu tudi na področju zdravljenja sladkorne bolezni tipa 2 prišlo do ugodnih novih terapevtskih možnosti, ko so se pojavila zdravila, ki pomembno zmanjšujejo srčnožilne dogodke: sem sodijo agonisti receptorjev GLP-1 (*angl.* glucagon-like polypeptide-1) in zaviralci SGLT2 (*angl.* sodium-glucose co-transporter 2) (5,43).

V raziskavi LEADER so pri sladkornih bolnikih z visokim srčnožilnim tveganjem (30,7 % jih je bilo po srčnem infarktu) ob zdravljenju z agonistom receptorjev GLP-1 liraglutidom dokazali znižanje tveganja za kombinirani izid smrti zaradi srčnožilnih vzrokov, srčnega infarkta in možganske kapi za 13 %. Liraglutid je tudi pomembno vplival na znižanje tveganja za umrljivost (22 % zaradi srčnožilnih vzrokov in 15 % iz katerega koli vzroka). Med upoštevanja vrednimi neželenimi učinki so bile akutne bolezni žolčnika, reakcije na vbodnem mestu, slabost, bruhanje, driska, zmanjšan apetit in nelagodje v trebuhu (44). Do pomembnega zmanjšanja tveganja za kombinirani izid smrti zaradi srčnožilnih vzrokov, srčnih infarktov in možganskih kapi – za 12 % (v medianem obdobju spremljanja 5,4 let) je prišlo tudi z dulaglutidom v raziskavi REWIND (Tabela 2). Raziskava je sicer zajela širšo populacijo srčnožilnih bolnikov, med katerimi jih je le 20,6 % imelo v anamnezi srčni infarkt ali možgansko kap (45). Med agonisti receptorja GLP-1 so raziskovali še liksisenatid po akutnem koronarnem sindromu, ki pa ni vodil v pomembno zmanjšanje srčnožilnih dogodkov. Bolniki po srčnem infarktu so bili zajeti tudi v raziskavi Harmony Outcomes, v kateri je albiglutid, ki ga sicer ni na trgu, za 22 % zmanjšal resne srčnožilne dogodke (5).

Med zaviralci SGLT-2 se je kot učinkovit pri preprečevanju smrti zaradi srčnožilnih vzrokov, srčnega infarkta in možganskih kapi izkazal empagliflozin (raziskava EMPA-REG OUTCOME, v kateri je bilo 46,6 % preiskovancev po srčnem infarktu), ne pa dapagliflozin (raziskava DECLARE-TIMI 58, v kateri je 40,6 % preiskovancev imelo srčnožilne bolezni). Tveganje za omenjeni kombiniran izid je empagliflozin relativno zmanjšal za 14 %. K temu zmanjšanju je pomembno prispevalo za 38 % zmanjšanje srčnožilnih smrti z ločitvijo skupine z empagliflozinom in placebom v ugodni smeri že 2 meseca po pričetku raziskave. Empagliflozin je pomembno zmanjšal tudi tveganje za celokupno

umrljivost, in sicer za 32 %. Zaviralci SGLT-2, katerih mehanizem delovanja je preprečevanje resorpcije glukoze v proksimalnem ledvičnem tubulu in povečanje glukozurije, so se izkazali kot učinkoviti tudi pri zmanjševanju hospitalizacij zaradi srčnega popuščanja. Empagliflozin je tveganje za slednje zmanjšal za 35 %, dapagliflozin pa tveganje za kombinirani izid smrti zaradi srčnožilnih vzrokov in hospitalizacij zaradi srčnega popuščanja za 17 %. Kot neželeni učinek se je pri dapagliflozinu (pomembno v primerjavi s placebom) pojavljala ketoacidoza, pri obeh zaviralcih SGLT2 pa okužbe spolovil (46,47).

Raziskave kažejo, da so agonisti receptorjev GLP-1 najverjetneje koristni predvsem v sklopu zmanjševanja aterosklerotičnih dogodkov, zaviralci SGLT2 pa z zmanjševanjem izidov, povezanih s srčnim popuščanjem. Tem izsledkom raziskav so prilagojene najnovejše smernice. Pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 in srčnožilno boleznijo ali z zelo velikim srčnožilnim tveganjem za preprečevanje srčnožilnih dogodkov se priporoča uporaba agonistov receptorja GLP1 (liraglutid, semaglutid ali dulaglutid) ali uporaba zaviralcev SGLT2 (empagliflozin, kanagliflozin ali dapagliflozin) (stopnja priporočila I A). Za zmanjšanje tveganja smrti se priporoča zdravljenje z liraglutidom ali empagliflozinom (stopnja priporočila I B) (5).

## 7 Zaključek

Optimiziranje medikamentnega zdravljenja po srčnem infarktu teži h kombinaciji zdravil tako na področju protitrombotičnega kot hipolipemičnega zdravljenja. Zanimivo je, da so se v sklopu dvotirnega protitrombotičnega zdravljenja na dolgi rok kot koristni izkazali nizki odmerki zdravil. V smislu izboljšanja sodelovanja bolnikov so vabljivi režimi, ki omogočajo periodično zdravljenje. Pri bolnikih po srčnem infarktu so zdaj na voljo tudi za srce in ožilje ugodni pristopi zdravljenja morebitne pridružene sladkorne bolezni. Zaključimo lahko, da novejša raziskava ponujajo možnost različnih dodatnih prijemašč, preko katerih lahko vplivamo na upočasnen proces ateroskleroze in tako izboljšamo napoved izida pri bolnikih po srčnem infarktu.

## Izjava o navzkrižju interesov

Avtorji nimamo navzkrižja interesov.

## Literatura

- Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, et al.; ESC Scientific Document Group. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J*. 2016;37(29):2315-81. DOI: [10.1093/eurheartj/ehw106](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw106) PMID: [27222591](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27222591/)
- Collet JP, Thiele H, Barbato E, Barthelémy O, Bauersachs J, Bhatt DL, et al. The 'Ten Commandments' for the 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2020;41(37):3495-7. DOI: [10.1093/eurheartj/ehaa624](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa624) PMID: [33085966](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33085966/)
- Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, et al.; ESC Scientific Document Group. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: the Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2018;39(2):119-77. DOI: [10.1093/eurheartj/ehx393](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx393) PMID: [28886621](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28886621/)
- Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al.; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020;41(1):111-88. DOI: [10.1093/eurheartj/ehz455](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455) PMID: [31504418](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31504418/)
- Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, Bailey CJ, Ceriello A, Delgado V, et al.; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J*. 2020;41(2):255-323. DOI: [10.1093/eurheartj/ehz486](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz486) PMID: [31497854](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31497854/)
- Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, Collet JP, Costa F, Jeppsson A, et al.; ESC Scientific Document Group; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG); ESC National Cardiac Societies. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2018;39(3):213-60. DOI: [10.1093/eurheartj/ehx419](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx419) PMID: [28886622](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28886622/)
- Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C, et al.; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2020;41(3):407-77. DOI: [10.1093/eurheartj/ehz425](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz425) PMID: [31504439](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31504439/)
- Montinari MR, Minelli S, De Caterina R. The first 3500 years of aspirin history from its roots - A concise summary. *Vascul Pharmacol*. 2019;113:1-8. DOI: [10.1016/j.vph.2018.10.008](https://doi.org/10.1016/j.vph.2018.10.008) PMID: [30391545](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30391545/)
- ISIS-2 Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. *Lancet*. 1988;2(8607):349-60. PMID: [2899772](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2899772/)
- Baigent C, Blackwell L, Collins R, Emberson J, Godwin J, Peto R, et al.; Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet*. 2009;373(9678):1849-60. DOI: [10.1016/S0140-6736\(09\)60503-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60503-1) PMID: [19482214](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19482214/)
- Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK; Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial Investigators. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med*. 2001;345(7):494-502. DOI: [10.1056/NEJMoa010746](https://doi.org/10.1056/NEJMoa010746) PMID: [11519503](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11519503/)
- Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzylo W, Gottlieb S, et al.; TRITON-TIMI 38 Investigators. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2007;357(20):2001-15. DOI: [10.1056/NEJMoa0706482](https://doi.org/10.1056/NEJMoa0706482) PMID: [17982182](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17982182/)
- Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C, et al.; PLATO Investigators. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2009;361(11):1045-57. DOI: [10.1056/NEJMoa0904327](https://doi.org/10.1056/NEJMoa0904327) PMID: [19717846](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19717846/)
- Schüpke S, Neumann FJ, Menichelli M, Mayer K, Bernlochner I, Wöhrle J, et al.; ISAR-REACT 5 Trial Investigators. Ticagrelor or Prasugrel in Patients with Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med*. 2019;381(16):1524-34. DOI: [10.1056/NEJMoa1908973](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1908973) PMID: [31475799](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31475799/)
- Bonaca MP, Bhatt DL, Cohen M, Steg PG, Storey RF, Jensen EC, et al.; PEGASUS-TIMI 54 Steering Committee and Investigators. Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2015;372(19):1791-800. DOI: [10.1056/NEJMoa1500857](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1500857) PMID: [25773268](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25773268/)
- Bunc M, Čerček M, Kanič V, Kovačič D, Noč M, Fras Z. Trajanje zdravljenja z dvema antiagregacijskima zdraviloma pri bolnikih z akutnim koronarnim sindromom : strokovno soglasje in priporočila (skrajšana različica) Delovne skupine za invazivno in intervencijsko kardiologijo Zdrženja kardiologov Slovenije. Zdrženje kardiologov SlovenijeSodobna kardiologija 2017. Redno letno znanstveno-strokovno srečanje z mednarodno udeležbo. Zbornik prispevkov = book of papers. 2017; Ljubljana. Ljubljana: Zdrženje kardiologov Slovenije = Slovenian Society of Cardiology; 2017.
- Mehran R, Baber U, Sharma SK, Cohen DJ, Angiolillo DJ, Briguori C, et al. Ticagrelor with or without Aspirin in High-Risk Patients after PCI. *N Engl J Med*. 2019;381(21):2032-42. DOI: [10.1056/NEJMoa1908419](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1908419) PMID: [31556978](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31556978/)
- Howard CE, Nambi V, Jneid H, Khalid U. Extended Duration of Dual-Antiplatelet Therapy After Percutaneous Coronary Intervention: How Long Is Too Long? *J Am Heart Assoc*. 2019;8(20):e012639. DOI: [10.1161/JAHA.119.012639](https://doi.org/10.1161/JAHA.119.012639) PMID: [31576769](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31576769/)
- Mega JL, Braunwald E, Wiviott SD, Bassand JP, Bhatt DL, Bode C, et al.; ATLAS ACS 2-TIMI 51 Investigators. Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med*. 2012;366(1):9-19. DOI: [10.1056/NEJMoa1112277](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1112277) PMID: [22077192](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22077192/)
- Alexander JH, Lopes RD, James S, Kilaru R, He Y, Mohan P, et al.; APPRAISE-2 Investigators. Apixaban with antiplatelet therapy after acute coronary syndrome. *N Engl J Med*. 2011;365(8):699-708. DOI: [10.1056/NEJMoa1105819](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1105819) PMID: [21780946](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21780946/)
- Ohman EM, Roe MT, Steg PG, James SK, Povsic TJ, White J, et al. Clinically significant bleeding with low-dose rivaroxaban versus aspirin, in addition to P2Y12 inhibition, in acute coronary syndromes (GEMINI-ACS-1): a double-blind, multicentre, randomised trial. *Lancet*. 2017;389(10081):1799-808. DOI: [10.1016/S0140-6736\(17\)30751-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30751-1) PMID: [28325638](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28325638/)
- Connolly SJ, Eikelboom JW, Bosch J, Dagenais G, Dyal L, Lanus F, et al.; COMPASS investigators. Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable coronary artery disease: an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2018;391(10117):205-18. DOI: [10.1016/S0140-6736\(17\)32458-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32458-3) PMID: [29132879](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29132879/)
- Blinic A, Boc V, Fras Z, Kovačič D, Kozak M, Šabović M, et al. Priporočila za predpisovanje majhnih odmerkov rivaroksabana 2 x 2,5 mg v kombinaciji z acetilsalicilno kislino. *ISIS*. 2019:37-9.
- Teo KK, Yusuf S, Furberg CD. Effects of prophylactic antiarrhythmic drug therapy in acute myocardial infarction. An overview of results from randomized controlled trials. *JAMA*. 1993;270(13):1589-95. DOI: [10.1001/jama.1993.03510130095038](https://doi.org/10.1001/jama.1993.03510130095038) PMID: [8371471](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8371471/)



25. Fox KM; EUROpean trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease Investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet*. 2003;362(9386):782-8. DOI: [10.1016/S0140-6736\(03\)14286-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)14286-9) PMID: [13678872](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/13678872/)
26. Sleight P. Angiotensin II and trials of cardiovascular outcomes. *Am J Cardiol*. 2002;89(2):11A-6A. DOI: [10.1016/S0002-9149\(01\)02322-0](https://doi.org/10.1016/S0002-9149(01)02322-0) PMID: [11835905](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11835905/)
27. Ray KK, Cannon CP, McCabe CH, Cairns R, Tonkin AM, Sacks FM, et al.; PROVE IT-TIMI 22 Investigators. Early and late benefits of high-dose atorvastatin in patients with acute coronary syndromes: results from the PROVE IT-TIMI 22 trial. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46(8):1405-10. DOI: [10.1016/j.jacc.2005.03.077](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2005.03.077) PMID: [16226162](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16226162/)
28. Navarese EP, Kowalewski M, Andreotti F, van Wely M, Camaro C, Kolodziejczak M, et al. Meta-analysis of time-related benefits of statin therapy in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol*. 2014;113(10):1753-64. DOI: [10.1016/j.amjcard.2014.02.034](https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2014.02.034) PMID: [24792742](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24792742/)
29. Berwanger O, Santucci EV, de Barros E Silva PG, Jesuino IA, Damiani LP, Barbosa LM, et al.; SECURE-PCI Investigators. Effect of Loading Dose of Atorvastatin Prior to Planned Percutaneous Coronary Intervention on Major Adverse Cardiovascular Events in Acute Coronary Syndrome: The SECURE-PCI Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2018;319(13):1331-40. DOI: [10.1001/jama.2018.2444](https://doi.org/10.1001/jama.2018.2444) PMID: [29525821](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29525821/)
30. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, et al.; IMPROVE-IT Investigators. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med*. 2015;372(25):2387-97. DOI: [10.1056/NEJMoa1410489](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1410489) PMID: [26039521](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26039521/)
31. Murphy SA, Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, White JA, Likhnygina Y, et al. Reduction in Total Cardiovascular Events With Ezetimibe/Simvastatin Post-Acute Coronary Syndrome: the IMPROVE-IT Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67(4):353-61. DOI: [10.1016/j.jacc.2015.10.077](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.10.077) PMID: [26821621](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26821621/)
32. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, et al.; FOURIER Steering Committee and Investigators. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 2017;376(18):1713-22. DOI: [10.1056/NEJMoa1615664](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1615664) PMID: [28304224](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28304224/)
33. Sabatine MS, De Ferrari GM, Giugliano RP, Huber K, Lewis BS, Ferreira J, et al. Clinical Benefit of Evolocumab by Severity and Extent of Coronary Artery Disease: analysis From FOURIER. *Circulation*. 2018;138(8):756-66. DOI: [10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034309](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034309) PMID: [29626068](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29626068/)
34. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, Bhatt DL, Bittner VA, Diaz R, et al.; ODYSSEY OUTCOMES Committees and Investigators. Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med*. 2018;379(22):2097-107. DOI: [10.1056/NEJMoa1801174](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1801174) PMID: [30403574](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30403574/)
35. Fras Z, Blinc A, Cevc M, Černič Šuligoj N, Čokolič M, Jug B, et al. Klinična pot bolnika, ki je kandidat za zdravljenje z zaviralcem PCSK9 in algoritmi za zdravljenje. Ljubljana: Združenje kardiologov Slovenije; 2018.
36. Aung T, Halsey J, Kromhout D, Gerstein HC, Marchioli R, Tavazzi L, et al.; Omega-3 Treatment Trialists' Collaboration. Associations of Omega-3 Fatty Acid Supplement Use With Cardiovascular Disease Risks: Meta-analysis of 10 Trials Involving 77917 Individuals. *JAMA Cardiol*. 2018;3(3):225-34. DOI: [10.1001/jamacardio.2017.5205](https://doi.org/10.1001/jamacardio.2017.5205) PMID: [29387889](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29387889/)
37. Baum SJ, Scholz KP. Rounding the corner on residual risk: implications of REDUCE-IT for omega-3 polyunsaturated fatty acids treatment in secondary prevention of atherosclerotic cardiovascular disease. *Clin Cardiol*. 2019;42(9):829-38. DOI: [10.1002/clc.23220](https://doi.org/10.1002/clc.23220) PMID: [31254481](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31254481/)
38. Bhatt DL, Steg PG, Miller M, Brinton EA, Jacobson TA, Ketchum SB, et al.; REDUCE-IT Investigators. Cardiovascular Risk Reduction with Icosapent Ethyl for Hypertriglyceridemia. *N Engl J Med*. 2019;380(1):11-22. DOI: [10.1056/NEJMoa1812792](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1812792) PMID: [30415628](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30415628/)
39. Budoff MJ, Bhatt DL, Kinninger A, Lakshmanan S, Muhlestein JB, Le VT, et al. Effect of icosapent ethyl on progression of coronary atherosclerosis in patients with elevated triglycerides on statin therapy: final results of the EVAPORATE trial. *Eur Heart J*. 2020;41(40):3925-32. DOI: [10.1093/eurheartj/ehaa652](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa652) PMID: [32860032](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32860032/)
40. Ridker PM, Everett BM, Thuren T, MacFadyen JG, Chang WH, Ballantyne C, et al.; CANTOS Trial Group. Antiinflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease. *N Engl J Med*. 2017;377(12):1119-31. DOI: [10.1056/NEJMoa1707914](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1707914) PMID: [28845751](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28845751/)
41. Tardif JC, Kouz S, Waters DD, Bertrand OF, Diaz R, Maggioni AP, et al. Efficacy and Safety of Low-Dose Colchicine after Myocardial Infarction. *N Engl J Med*. 2019;381(26):2497-505. DOI: [10.1056/NEJMoa1912388](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1912388) PMID: [31733140](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31733140/)
42. Bouabdallaoui N, Tardif JC, Waters DD, Pinto FJ, Maggioni AP, Diaz R, et al. Time-to-treatment initiation of colchicine and cardiovascular outcomes after myocardial infarction in the Colchicine Cardiovascular Outcomes Trial (COLCOT). *Eur Heart J*. 2020;41(42):4092-9. DOI: [10.1093/eurheartj/ehaa659](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa659) PMID: [32860034](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32860034/)
43. Fras Z. Klinična preventiva - sodobne smernice za preprečevanje boleznih srca in žilja ob sladkorni bolezni in predhodnih stanjih. 21 slovenski forum o preventivi bolezni srca in žilja 2020. Zbornik prispevkov. Ljubljana: Združenje kardiologov Slovenije; 2020. pp. 7-13.
44. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JF, Nauck MA, et al.; LEADER Steering Committee; LEADER Trial Investigators. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375(4):311-22. DOI: [10.1056/NEJMoa1603827](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1603827) PMID: [27295427](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27295427/)
45. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, Diaz R, Lakshmanan M, Pais P, et al.; REWIND Investigators. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2019;394(10193):121-30. DOI: [10.1016/S0140-6736\(19\)31149-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31149-3) PMID: [31189511](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31189511/)
46. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al.; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373(22):2117-28. DOI: [10.1056/NEJMoa1504720](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1504720) PMID: [26378978](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26378978/)
47. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, et al.; DECLARE-TIMI 58 Investigators. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2019;380(4):347-57. DOI: [10.1056/NEJMoa1812389](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1812389) PMID: [30415602](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30415602/)