

Terapia nadciśnienia tętniczego i chorób współtowarzyszących w 2018 roku — coraz mocniejsza pozycja spironolaktonu

Management of hypertension and associated co-morbidities in 2018: growing role of spironolactone

Krzysztof Narkiewicz

Katedra Nadciśnienia Tętniczego i Diabetologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

STRESZCZENIE

W opublikowanym w 2015 roku badaniu PATHWAY-2 wykazano, że spironolakton jest najskuteczniejszym lekiem czwartego rzutu w terapii chorych z nadciśnieniem opornym. W latach 2016–2017 ukazały się kolejne publikacje potwierdzające przydatność spironolaktonu w leczeniu nadciśnienia tętniczego oraz chorób współistniejących. Celem niniejszego opracowania jest przybliżenie wyników tych badań w kontekście zarówno zaleceń nadciśnieniowych, jak i codziennej praktyki klinicznej.

Choroby Serca i Naczyń 2017, 14 (5), 233–237

Słowa kluczowe: *oporne nadciśnienie tętnicze, spironolakton, antagoniści aldosteronu, randomizowane badania kliniczne*

ABSTRACT

The PATHWAY-2 study published in 2015 has shown that spironolactone is the most effective add-on drug for the treatment of resistant hypertension. In 2016 and 2017, several studies have confirmed usefulness of spironolactone in management of hypertension and associated co-morbidities. The aim of this review is to summarize these results in context of both hypertension guidelines and clinical practice.

Choroby Serca i Naczyń 2017, 14 (5), 233–237

Key words: *resistant arterial hypertension, spironolactone, aldosterone antagonists, randomized clinical trials*

WPROWADZENIE

W zaleceniach Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego

(PTNT) z 2015 roku zdefiniowano oporne nadciśnienie tętnicze jako wartości ciśnienia co najmniej 140/90 mm Hg w przypadku stosowania 3 leków hipotensyjnych (w tym diuretyku), właściwie skojarzonych i stosowanych w maksymalnych tolerowanych dawkach [1]. W zaleceniach PTNT podkreśla się, że w przypadku braku skuteczności terapii trójlekowej

w kolejnym kroku należy zastosować antagonistę aldosteronu (tab. 1).

Zasadność tych rekomendacji potwierdzono w badaniu PATHWAY-2 (*Spironolactone versus placebo, bisoprolol, and doxazosin to determine the optimal treatment for drug-resistant hypertension*) [2] opublikowanym pół roku po ukazaniu się zaleceń PTNT. Badaniem tym objęto chorych z opornym

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. n. med. Krzysztof Narkiewicz
Katedra Nadciśnienia Tętniczego i Diabetologii
Gdański Uniwersytet Medyczny
ul. Dębinki 7c, 80–952 Gdańsk
tel./faks 58 349 25 03
e-mail: knark@gumed.edu.pl

Tabela 1. Podstawowe zasady terapii hipotensyjnej u pacjentów z opornym nadciśnieniem tętniczym (źródło [1])

Przed wdrożeniem dodatkowej terapii należy wykluczyć pozorną oporność i wyeliminować usuwalne przyczyny oporności
U pacjentów nieskutecznie leczonych lekiem blokującym układ renina–angiotensyna–aldosteron, diuretykiem oraz antagonistą wapnia w maksymalnych dawkach należy dołączyć antagonistę aldosteronu
W kolejnym kroku należy dołączyć alfa-adrenolityk (doksazosyna) lub beta-adrenolityk (preferowane wazodylatacyjne)
W kolejnym kroku należy zamienić diuretyk tiazydowy/tiazydopodobny na pętlowy, w szczególności w przypadku znacznego upośledzenia funkcji nerek
W kolejnym kroku należy rozważyć dołączenie leku bezpośrednio rozszerzającego tętniczki (dihydralazyne) lub działającego ośrodkowo (klonidyna)
W wyjątkowych przypadkach rzeczywistego opornego nadciśnienia tętniczego, po wyczerpaniu wszystkich powyższych zaleceń farmakoterapii, można rozważyć procedury inwazyjne (denerwację nerek)
Kwalifikację do ewentualnego zabiegu denerwacji nerek pozostawia się hipertensjologom, a wykonanie kardiologom inwazyjnym w wyspecjalizowanych ośrodkach

nadciśnieniem tętniczym, u których mimo stosowania terapii trójlekowej (inhibitor konwertazy angiotensyny lub sartan + antagonistą wapnia + + diuretyk tiazydopodobny) nie uzyskano normalizacji ciśnienia tętniczego. Podczas trwającej rok obserwacji do dotychczasowego leczenia dodawano w sposób randomizowany spironolakton (25–50 mg), bisoprolol (5–10 mg), doksazosynę (4–8 mg) lub placebo. Okazało się, że obniżenie ciśnienia tętniczego po spironolaktonie było znamienne większe ($p < 0,001$) niż w trakcie leczenia doksazosyną i bisoprololem (ryc. 1). Spironolakton wykazał zatem przewagę nad innymi

lekami czwartego rzutu — silniej obniżał ciśnienie tętnicze i był tak samo dobrze tolerowany.

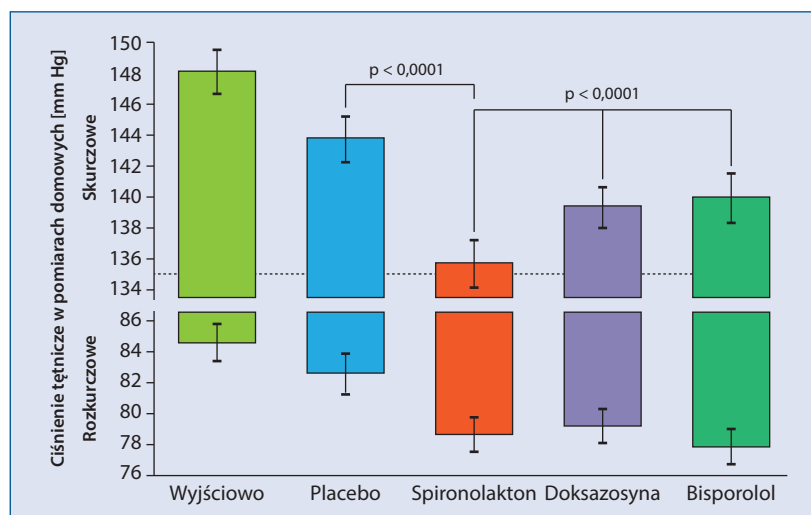
W badaniu PATHWAY-2 w sposób ostateczny potwierdzono doniesienia z wcześniejszych prac wskazujące na dobry efekt hipotensyjny antagonistów aldosteronu (zwłaszcza spironolaktonu), nawet w małych dawkach (25–50 mg/d.) [3]. Należy podkreślić, że efekt ten jest szczególnie silnie wyrażony u chorych z wysokimi wartościami ciśnienia tętniczego, ale nie zależy od wieku chorych ani stężenia potasu [4]. Należy pamiętać, że przydatność spironolaktonu — jako leku czwartego rzutu — wykazano także

w badaniu ASCOT (*Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial*) [5], które jest powszechnie uważane za kamień milowy w historii farmakoterapii sercowo-naczyniowej.

Kilka miesięcy po opublikowaniu badania PATHWAY-2 ukazały się wyniki badania SPRINT (*Systolic Blood Pressure Intervention Trial*) [6] ukazujące korzyści intensywnej terapii hipotensyjnej. O implikacjach tych dwóch badań i „kontrataku” spironolaktonu pisaliśmy w czasopiśmie „Choroby Serca i Naczyń” pod koniec 2015 roku [7]. Celem niniejszej publikacji jest przybliżenie najnowszych badań i stanowisk z lat 2016–2017, których autorzy podkreślają nie tylko coraz mocniejszą pozycję spironolaktonu w terapii nadciśnienia tętniczego i innych chorób układu sercowo-naczyniowego, ale wskazujących na potencjalną przydatność tego leku w zupełnie nowych wskazaniach.

NADCIŚNIENIE TĘTNICZE

Najnowsze metaanalizy wskazują jednoznacznie na korzyści ze stosowania spironolaktonu na każdym etapie leczenia nadciśnienia opornego [8], zwłaszcza jako leku czwartego rzutu, który w tym wskazaniu wykazuje ewidentną przewagę nad innymi klasami leków [9]. Normaliza-



Rycina 1. Ciśnienie tętnicze (pomiar domowy) w badaniu PATHWAY-2 (na podstawie [2])

cji ciśnienia tętniczego (na podstawie bardziej obiektywnego całodobowego monitorowania tego parametru) po włączeniu spironolaktonu można się spodziewać u blisko 80% chorych, którzy wcześniej nie osiągnęli zadowalającej kontroli, przyjmując 3 leki hipotensyjne [10].

Korzystny efekt spironolaktonu obserwuje się także u chorych z zespołem obturacyjnego bezdechu śródseńskiego, których szczególnie często charakteryzuje oporność na leczenie hipotensyjne. Co ciekawe, u tych chorych zaobserwowano nie tylko poprawę kontroli ciśnienia tętniczego, ale także zmniejszenie wskaźnika liczby bezdechów i splyconych oddechów [11].

Podkreśla się, że efekt hipotensyjny spironolaktonu w nadciśnieniu opornym jest większy niż po denerwacji nerkowej [12]. Wielu badaczy zwraca uwagę, że obniżenie ciśnienia tętniczego jest silniej wyrażone po spironolaktonie niż po eplerenonie; dotyczy to zarówno nadciśnienia pierwotnego, jak i pierwotnego hiperaldosteronizmu [13]. Spironolakton jest zdecydowanie najczęściej stosowanym (ok. 90% rynku) antagonistą aldosteronu także w Stanach Zjednoczonych [14]. Profesor Calhoun, amerykański autorytet w zakresie nadciśnienia opornego, uważa, że takie postępowanie lekarzy jest słuszne [15]. Jego zdaniem podstawą terapii powinien być spironolakton, a eplerenon jest cenną alternatywą jedynie u tych chorych, u których wystąpią działania niepożądane związane ze spironolaktonem.

Za bardzo interesujące należy uznać obserwacje, zgodnie z którymi efekt hipotensyjny spironolaktonu — w przeciwieństwie do inhibitorów konwertazy angiotensyny i sartanów — jest silnie wyrażony nawet w przy-

padku bardzo dużego spożycia soli [16]. Oczywiście ta obserwacja nie zwalnia lekarzy z obowiązku namawiania chorych do ograniczenia spożycia sodu.

NIEWYDOLNOŚĆ SERCA

Antagoniści aldosteronu — zarówno spironolakton, jak i eplerenon — mają ugruntowaną pozycję (najwyższy stopień rekomendacji) w leczeniu niewydolności serca z obniżoną frakcją wyrzutową. Dużo więcej wątpliwości dotyczy ich zastosowania w niewydolności serca z zachowaną funkcją skurczową. W badaniu TOPCAT (*Treatment of Preserved Cardiac Function Heart Failure With an Aldosterone Antagonist*) [17] u chorych leczonych spironolaktonem wykazano zmniejszenie liczby hospitalizacji (wtórny punkt końcowy), ale nie częstości występowania pierwotnego punktu końcowego. Interpretację wyników tego badania utrudniają wątpliwości dotyczące jakości selekcji oraz leczenia chorych w ośrodkach rosyjskich, w których wyniki radykalnie odbiegały od obserwacji w ośrodkach amerykańskich [18]. Najnowsze badania wskazują, że włączenie spironolaktonu u pacjentów z dysfunkcją rozkurczową pogarszającą się nawet podczas niewielkiego wysiłku może prowadzić do poprawy jego tolerancji [19].

MIGOTANIE PRZEDSIONKÓW

Zastosowanie antagonistów aldosteronu może hamować proces włóknienia przedsionków, a tym samym obniżyć ryzyko wystąpienia migotania przedsionków. Najświeższa metaanaliza 14 badań klinicznych z udziałem łącznie ponad 5000 chorych wykazała, że leczenie antagonistami aldosteronu wiązało się ze zmniejszeniem częstości tego zaburzenia rytmu

o 52% ($p < 0,001$) [20]. Obniżenie ryzyka wystąpienia pierwszego napadu migotania przedsionków wynosiła 48% ($p < 0,001$). Leczenie tą klasą leków zwiększało prawdopodobieństwo utrzymania rytmu zatokowego po kardiowersji o 63% ($p < 0,001$). Wpływ antagonistów aldosteronu nie osiągnął poziomu znamienności statystycznej w przypadku migotania przedsionków występującego w okresie okołoperacyjnym.

BEZPIECZEŃSTWO

W wielu międzynarodowych rejestrach wykazano, że antagoniści aldosteronu, zarówno w przypadku nadciśnienia tętniczego opornego, jak i niewydolności serca, są klasą leków zbyt rzadko stosowaną w praktyce klinicznej. Wynika to często z obaw lekarzy dotyczących działań niepożądanych, zwłaszcza hiperkaliemii. W tym kontekście warto zwrócić uwagę na nową metaanalizę dotyczącą tego zagadnienia opartą na 7 badaniach klinicznych, do których włączono łącznie ponad 16 tys. chorych z zawałem serca i/lub niewydolnością krążenia [21]. Zaletą tego badania było uwzględnienie częstości występowania hiperkaliemii w grupie przyjmującej placebo. Okazało się, że mimo częstszego występowania podwyższonego stężenia potasu w grupie leczonej antagonistami aldosteronu blisko w połowie przypadków za zaburzenia gospodarki elektrolitowej były odpowiedzialne czynniki „pozalekowe”. Autorzy sugerują ich rozważenie przed decyzją o odstąpieniu antagonistów aldosteronu. Należy także pamiętać, że ta klasa leków może być niezwykle przydatna w przypadku nierzadko występującej u chorych z grupy wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego tendencji do hipokaliemii.

Jest coraz więcej dowodów na bezpieczeństwo metaboliczne antagonistów aldosteronu, które wręcz mogą poprawiać insulinowrażliwość i działać hepatoprotekcyjne u chorych z zespołem metabolicznym i niealkoholową stłuszczeniową chorobą wątroby [22]. Te wstępne obserwacje wymagają potwierdzenia w większych badaniach klinicznych.

Przed wieloma laty sugerowano, że spironolakton ze względu na swoje działanie endokrynne może zwiększać ryzyko rozwoju nowotworów. Obawy te zostały jednoznacznie rozwiane w najnowszych publikacjach obejmujących dziesiątki tysięcy chorych. W badaniach tych nie zaobserwowano wzrostu ryzyka w odniesieniu do któregośkolwiek z nowotworów. Co więcej, okazało się, że leczenie spironolaktonem było związane z niższym o 9% ryzykiem wystąpienia raka dolnych dróg moczowych [23]. Jeszcze większe zainteresowanie wywołało badanie brytyjskie, w którym wykazano, że leczenie spironolaktonem wiązało się z ponad 30-procentową redukcją ryzyka ($p < 0,001$) wystąpienia raka prostaty [24], który jest najczęstszym nowotworem u mężczyzn.

PODSUMOWANIE

Nie ma najmniejszych wątpliwości, że trwa dobra passa spironolaktonu, który stał się kluczowym elementem terapii chorych z opornym nadciśnieniem tętniczym. Jego znaczenie może wzrosnąć jeszcze bardziej nie tylko z powodu wymienionych w niniejszym artykule badań dokumentujących jego skuteczność, bezpieczeństwo oraz potencjalne nowe wskazania, ale także z powodu ogólnoświatowej dyskusji dotyczącej zarówno kryteriów rozpoznawania, jak i celu leczenia nadciśnienia tę-

niczego. W świetle wyników badania SPRINT wszystkie towarzystwa naukowe już obniżyły lub w najbliższym czasie obniżą wartości ciśnienia, które będą celem u chorych. Z tego względu stosowanie spironolaktonu będzie rozważane coraz częściej. Nie bez znaczenia w tym kontekście są także rewolucyjne zalecenia amerykańskie z listopada 2017 roku, w których rekomenduje się rozpoznawanie nadciśnienia tętniczego już przy wartościach powyżej 130/80 mm Hg [25]. Rok 2018 zapowiada się zatem ekscytująco — między innymi z powodu planowanej w czerwcu publikacji zaleceń europejskich, których autorzy będą musieli się odnieść do zaleceń z za wielkiej wody.

PIŚMIENNICTWO

1. Tykarski A, Narkiewicz K, Gaciong Z. Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym — 2015 rok. Wytyczne Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego. *Nadciśnienie Tętnicze w Praktyce*. 2015; 1(1): 1–70.
2. Williams B, MacDonald TM, Morant S, et al. British Hypertension Society's PATHWAY Studies Group. Spironolactone versus placebo, bisoprolol, and doxazosin to determine the optimal treatment for drug-resistant hypertension (PATHWAY-2): a randomised, double-blind, crossover trial. *Lancet*. 2015; 386(10008): 2059–2068, doi: [10.1016/S0140-6736\(15\)00257-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00257-3), indexed in Pubmed: 26414968.
3. Václavík J, Sedlák R, Jarkovský J, et al. Addition of spironolactone in patients with resistant arterial hypertension (ASPIRANT): a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Hypertension*. 2011; 57(6): 1069–1075, doi: [10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.169961](https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.169961), indexed in Pubmed: 21536989.
4. Liu G, Zheng XX, Xu YL, et al. Effect of aldosterone antagonists on blood pressure in patients with resistant hypertension: a meta-analysis. *J Hum Hypertens*. 2015; 29(3): 159–166, doi: [10.1038/jhh.2014.64](https://doi.org/10.1038/jhh.2014.64), indexed in Pubmed: 25078487.
5. Chapman N, Dobson J, Wilson S, et al. Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Investigators. Effect of spironolactone on blood pressure in subjects with resistant hypertension. *Hypertension*. 2007; 49(4): 839–845, doi: [10.1161/01.HYP.0000259805.18468.8c](https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000259805.18468.8c), indexed in Pubmed: 17309946.
6. Wright JT, Williamson JD, Whelton PK, et al. SPRINT Research Group. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. *N Engl J Med*. 2015; 373(22): 2103–2116, doi: [10.1056/NEJMoa1511939](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1511939), indexed in Pubmed: 26551272.
7. Narkiewicz K. Terapia opornego nadciśnienia tętniczego — badanie PATHWAY-2, czyli spironolakton kontratakuje. *Choroby Serca i Naczyń*. 2015; 12(6): 341–346.
8. Liu L, Xu B, Ju Y. Addition of spironolactone in patients with resistant hypertension: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Exp Hypertens*. 2017; 39(3): 257–263, doi: [10.1080/10641963.2016.1246564](https://doi.org/10.1080/10641963.2016.1246564), indexed in Pubmed: 28448185.
9. Sinnott SJ, Tomlinson LA, Root AA, et al. Comparative effectiveness of fourth-line anti-hypertensive agents in resistant hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol*. 2017; 24(3): 228–238, doi: [10.1177/2047487316675194](https://doi.org/10.1177/2047487316675194), indexed in Pubmed: 27856806.
10. Doménech M, Sastre E, Camafort M, et al. Misdiagnosis of resistant hypertension: real frequency of true resistant hypertension in patients with suspected resistance to treatment. *Med Clin (Barc)*. 2017 [Epub ahead of print], doi: [10.1016/j.medcli.2017.06.046](https://doi.org/10.1016/j.medcli.2017.06.046), indexed in Pubmed: 28778683.
11. Yang L, Zhang H, Cai M, et al. Effect of spironolactone on patients with resistant hypertension and obstructive sleep apnea. *Clin Exp Hypertens*. 2016; 38(5): 464–468, doi: [10.3109/10641963.2015.1131290](https://doi.org/10.3109/10641963.2015.1131290), indexed in Pubmed: 27367159.
12. Rosa J, Zelinka T, Petrák O, et al. Should all patients with resistant hypertension receive spironolactone? *Curr Hypertens Rep*. 2016; 18(11): 81, doi: [10.1007/s11906-016-0690-1](https://doi.org/10.1007/s11906-016-0690-1), indexed in Pubmed: 27787836.
13. Parthasarathy HK, Ménard J, White WB, et al. A double-blind, randomized study comparing the antihypertensive effect of eplerenone and spironolactone in patients with hypertension and evidence of primary aldosteronism. *J Hypertens*. 2011; 29(5): 980–990, doi: [10.1097/HJH.0b013e3283455ca5](https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e3283455ca5), indexed in Pubmed: 21451421.
14. Hwang AY, Dave C, Smith SM. Trends in antihypertensive medication use among US patients with resistant hypertension, 2008 to 2014. *Hypertension*. 2016; 68(6): 1349–1354, doi: [10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.08128](https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.08128), indexed in Pubmed: 27777360.
15. Dudenbostel T, Calhoun DA. Use of aldosterone antagonists for treatment of uncontrolled resistant hypertension. *Am J Hypertens*. 2017; 30(2): 103–109, doi: [10.1093/ajh/hpw105](https://doi.org/10.1093/ajh/hpw105), indexed in Pubmed: 27609503.
16. Ghazi L, Dudenbostel T, Lin CP, et al. Urinary sodium excretion predicts blood pressure response to spironolactone in patients with resistant hypertension independent of aldosterone status. *J Hypertens*. 2016; 34(5): 1005–1010, doi: [10.1097/HJH.0000000000000870](https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000000870), indexed in Pubmed: 26886564.

17. Pitt B, Pfeffer MA, Assmann SF, et al. Spironolactone for heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med.* 2014; 370(15): 1383–1392, doi: [10.1056/NEJMoa1313731](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1313731), indexed in Pubmed: [24716680](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24716680/).
18. Pfeffer MA, Claggett B, Assmann SF, et al. Regional variation in patients and outcomes in the Treatment of Preserved Cardiac Function Heart Failure With an Aldosterone Antagonist (TOP-CAT) trial. *Circulation.* 2015; 131(1): 34–42, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.114.013255](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.013255), indexed in Pubmed: [25406305](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25406305/).
19. Kosmala W, Rojek A, Przewlocka-Kosmala M, et al. Effect of aldosterone antagonism on exercise tolerance in heart failure with preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol.* 2016; 68(17): 1823–1834, doi: [10.1016/j.jacc.2016.07.763](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.07.763), indexed in Pubmed: [27765184](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27765184/).
20. Neefs J, van den Berg NWE, Limpens J, et al. Aldosterone pathway blockade to prevent atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol.* 2017; 231: 155–161, doi: [10.1016/j.ijcard.2016.12.029](https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.12.029), indexed in Pubmed: [28062142](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28062142/).
21. Vukadinović D, Lavall D, Vukadinović AN, et al. True rate of mineralocorticoid receptor antagonists-related hyperkalemia in placebo-controlled trials: A meta-analysis. *Am Heart J.* 2017; 188: 99–108, doi: [10.1016/j.ahj.2017.03.011](https://doi.org/10.1016/j.ahj.2017.03.011), indexed in Pubmed: [28577687](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28577687/).
22. Polyzos SA, Kountouras J, Mantzoros CS, et al. Effects of combined low-dose spironolactone plus vitamin E vs vitamin E monotherapy on insulin resistance, non-invasive indices of steatosis and fibrosis, and adipokine levels in non-alcoholic fatty liver disease: a randomized controlled trial. *Diabetes Obes Metab.* 2017; 19(12): 1805–1809, doi: [10.1111/dom.12989](https://doi.org/10.1111/dom.12989), indexed in Pubmed: [28452101](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28452101/).
23. Chuang YW, Yu MC, Huang ST, et al. Spironolactone and the risk of urinary tract cancer in patients with hypertension: a nationwide population-based retrospective case-control study. *J Hypertens.* 2017; 35(1): 170–177, doi: [10.1097/HJH.0000000000001130](https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000001130), indexed in Pubmed: [27906842](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27906842/).
24. Mackenzie IS, Morant SV, Wei Li, et al. Spironolactone use and risk of incident cancers: a retrospective, matched cohort study. *Br J Clin Pharmacol.* 2017; 83(3): 653–663, doi: [10.1111/bcp.13152](https://doi.org/10.1111/bcp.13152), indexed in Pubmed: [27735065](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27735065/).
25. Whelton P, Carey R, Aronow W, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: Executive Summary. *J Am Coll Cardiol.* 2017, doi: [10.1016/j.jacc.2017.11.005](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.11.005).