



## Препоръки на Европейското дружество по кардиология за лечение на стабилна коронарна артериална болест 2013

### Работна група за лечение на стабилна коронарна артериална болест на Европейското дружество по кардиология (European Society of Cardiology, ESC)

Членове на работната група: Gilles Montalescot\* (Председател) (Франция), Udo Sechtem\* (Председател) (Германия), Stephan Achenbach (Германия), Felicita Andreotti (Италия), Chris Arden (Обединено кралство), Andrzej Budaj (Полша), Raffaele Bugiardini (Италия), Filippo Crea (Италия), Thomas Cuisset (Франция), Carlo Di Mario (Обединено кралство), J. Rafael Ferreira (Португалия), Bernard J. Gersh (САЩ), Anselm K. Gitt (Германия), Jean-Sebastien Hulot (Франция), Nikolaus Marx (Германия), Lionel H. Opie (Южна Африка), Matthias Pfisterer (Швейцария), Eva Prescott (Дания), Frank Ruschitzka (Швейцария), Manel Sabaté (Испания), Roxu Senior (Обединено кралство), David Paul Taggart (Обединено кралство), Ernst E. van der Wall (Нидерландия), Christiaan J.M. Vrints (Белгия).

Европейските препоръки са преведени и се разпространяват с помощта на образователен грант от Дружество на Кардиолозите в България.

Комитет за практически препоръки (Committee for Practice Guidelines, CPG) на ESC: Jose Luis Zamorano (Председател) (Испания), Stephan Achenbach (Германия), Helmut Baumgartner (Германия), Jeroen J. Вaх (Нидерландия), Héctor Bueno (Испания), Veronica Dean (Франция), Christi Deaton (Обединено кралство), Cetin Erol (Турция), Robert Fagard (Белгия), Roberto Ferrari (Италия), David Hasdai (Израел), Arno W. Hoes (Нидерландия), Paulus Kirchhof (Германия/Обединено кралство), Juhani Knuuti (Финландия), Philippe Kolh (Белгия), Patrizio Lancellotti (Белгия), Ales Linhart (Чешка Република), Petros Nihoyannopoulos (Обединено кралство), Massimo F. Piepoli (Италия), Piotr Ponikowski (Полша), Per Anton Sirnes (Норвегия), Juan Luis Tamargo (Испания), Michal Tendera (Полша), Adam Torbicki (Полша), William Wijns (Белгия), Stephan Windecker (Швейцария).

Рецензенти: Juhani Knuuti (Координатор на прегледа към CPG) (Финландия), Marco Valgimigli (Координатор на прегледа) (Италия), Héctor Bueno (Испания), Marc J. Claeys (Белгия), Norbert Donner-Banzhoff (Германия), Cetin Erol (Турция), Herbert Frank (Австрия), Christian Funck-Brentano (Франция), Oliver Gaemperli (Швейцария), José R. Gonzalez-Juanatey (Испания), Michalis Namiolos (Гърция), David Hasdai (Израел), Steen Husted (Дания), Stefan K. James (Швеция), Kari Kervinen (Финландия), Philippe Kolh (Белгия), Steen Dalby Kristensen (Дания), Patrizio Lancellotti (Белгия), Aldo Pietro Maggioni (Италия), Massimo F. Piepoli (Италия), Axel R. Pries (Германия), Francesco Romeo (Италия), Lars Rydén (Швеция), Maarten L. Simoons (Нидерландия), Per Anton Sirnes (Норвегия), Ph. Gabriel Steg (Франция), Adam Timmis (Обединено кралство), William Wijns (Белгия), Stephan Windecker (Швейцария), Aylin Yildirim (Турция), Jose Luis Zamorano (Испания).

Редактор: Доц. д-р Николай Рунев – Катедра по пропедевтика на вътрешните болести, Медицински университет – София.

\*Автори за кореспонденция: Приносът към документите и на двамата председатели е равносетен. Председател, Франция: Професор Gilles Montalescot, Institut de Cardiologie, Pitié-Salpêtrière University Hospital, Bureau 2-236, 47-83 Boulevard de l'Hôpital, 75013 Paris, France. Tel: +33 1 42 16 30 06, Fax: +33 1 42 16 29 31. Email: gilles.montalescot@psl.aphp.fr. Председател, Германия: Професор Udo Sechtem, Abteilung für Kardiologie, Robert Bosch Krankenhaus, Auerbachstr. 110, DE-70376 Stuttgart, Germany. Tel: +49 711 8101 3456, Fax: +49 711 8101 3795, Email: udo.sechtem@rbk.de

Други подразделения на ESC, взели участие в разработката на този документ:

Дружества: Acute Cardiovascular Care Association (ACCA), European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI), European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR), European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI), Heart Failure Association (HFA)

Работни групи: Cardiovascular Pharmacology and Drug Therapy, Cardiovascular Surgery, Coronary Pathophysiology and Microcirculation, Nuclear Cardiology and Cardiac CT, Thrombosis, Cardiovascular Magnetic Resonance

Съвети: Cardiology Practice, Primary Cardiovascular Care

Съдържанието на тези Препоръки на Европейското дружество по кардиология (ESC) е публикувано само за лично и образователно ползване. Използването им за комерсиални цели не е разрешено. Нито една част от Препоръките на ESC не може да бъде превеждана или размножавана под каквато и да било форма, без писменото разрешение на ESC. Разрешението може да се получи чрез подаване на писмена молба до Oxford University Press, издателя на European Heart Journal, и на страната, упълномощена да издава такива разрешения от името на ESC.

Отказ от право на отговорност: Препоръките на ESC представят становищата на ESC, постигнати след внимателно обмисляне на доказателствата, налични към момента на написването. Здравните специалисти се насърчават да ги вземат изцяло предвид при изготвяне на своята клинична оценка. Препоръките, обаче, не отменят индивидуалната отговорност на здравните специалисти да вземат решения, подходящи за обстоятелствата при конкретните пациенти, при консултиране със съответния пациент и, когато е подходящо и необходимо, с настойника или лицето, полагащо грижи за пациента. Отговорност на здравния специалист е и да провери правилата и наредбите, отнасящи се до лекарствата и медицинските изделия към момента на предписването.

Европейско дружество по кардиология 2013. Всички права запазени. За разрешение, моля пишете на адрес: journals.permissions@oup.com

Формулярите, съдържащи данни за авторите и рецензентите са налични на уебсайта на ESC [www.escardio.org/guidelines](http://www.escardio.org/guidelines)

Публикувано онлайн, преди отпечатване: 30 август 2013 г.

**Ключови думи** Препоръки • Ангина пекторис • Миокардна исхемия • Стабилна коронарна артериална болест • Рискови фактори • Антиишемични лекарства • Коронарна реvascularизация

## Съдържание

1. Предисловие.....	06
2. Въведение.....	07
3. Дефиниции и патофизиология (вижте уеб приложенията).....	07
4. Епидемиология.....	08
5. Естествена еволюция и прогноза.....	09
6. Диагноза и оценка (вижте уеб приложенията).....	09
6.1. Симптоми и признаци (вижте уеб приложенията).....	09
6.2. Неинвазивни сърдечни изследвания.....	11
6.2.1 Основни изследвания.....	11
6.2.1.1 Биохимични тестове (вижте уеб приложенията).....	12
6.2.1.2 Електрокардиограма при покой.....	13
6.2.1.3 Ехокардиография при покой (вижте уеб приложенията).....	13
6.2.1.4 Сърдечен магнитен резонанс при покой.....	14
6.2.1.5 Амбулаторно електрокардиографско мониторане.....	14
6.2.1.6 Рентгенография на гръден кош.....	14
6.2.2 Три важни стъпки при вземането на решение.....	14
6.2.3 Принципи на диагностичните тестове.....	14
6.2.4 Стрес тест за диагностициране на исхемия.....	17
6.2.4.1 Електрокардиограма при тест с натоварване.....	17
6.2.4.2 Стрес изобразителни методи (вижте уеб приложенията).....	19
6.2.4.2.1 Стрес ехокардиография.....	19
6.2.4.2.2 Миокардна перфузионна сцинтиграфия (еднофотонна емисионна компютърна томография и позитронна емисионна томография).....	19
6.2.4.2.3 Стрес сърдечен магнитен резонанс.....	20
6.2.4.2.4 Хибридни техники.....	20
6.2.5 Неинвазивни техники за оценка на коронарната анатомия.....	20
6.2.5.1 Компютърна томография.....	20
6.2.5.1.1 Калциев скор (score).....	20
6.2.5.1.2 Коронарна компютърна томографска ангиография.....	21
6.2.5.2 Магнитно резонансна коронарна ангиография.....	21
6.3. Инвазивна коронарна ангиография (вижте уеб приложенията).....	21
6.4. Стратификация на риска от събития (вижте уеб приложенията).....	22
6.4.1 Стратификация на риска от събития чрез клиничната оценка.....	23
6.4.2 Стратификация на риска от събития чрез камерната функция.....	24
6.4.3 Стратификация на риска от събития чрез стрес тестове.....	24
6.4.3.1 Електрокардиограма при стрес тестове.....	24
6.4.3.2 Стрес ехокардиография.....	25
6.4.3.3 Стрес перфузионна сцинтиграфия (еднофотонна емисионна компютърна томография и позитронна емисионна томография).....	25
6.4.3.3.4 Стрес сърдечен магнитен резонанс.....	25
6.4.3.3.5 Стрес перфузионна сцинтиграфия (вижте уеб приложенията).....	25
6.4.3.3.6 Стрес ехокардиография.....	25
6.4.3.3.7 Стрес перфузионна сцинтиграфия (вижте уеб приложенията).....	25
6.4.3.4 Стрес сърдечен магнитен резонанс.....	25
6.4.4 Стратификация на риска от събития чрез коронарната анатомия.....	26
6.4.4.1 Коронарна компютърна томографска ангиография.....	26
6.4.4.2 Инвазивна коронарна ангиография.....	26
6.5. Диагностични аспекти при асимптомни индивиди без известна коронарна артериална болест (вижте уеб приложенията).....	27
6.6. Аспекти на лечението при пациенти с известна коронарна артериална болест.....	28
6.7. Специални диагностични съображения: ангина с „нормални“ коронарни артерии (вижте уеб приложенията).....	28
6.7.1 Микроваскуларна ангина.....	29
6.7.1.1 Клинична картина (вижте уеб приложенията).....	29
6.7.1.2 Патогенеза и прогноза (вижте уеб приложенията).....	29
6.7.1.3 Диагноза и лечение на коронарната микроваскуларна болест (вижте уеб приложенията).....	29
6.7.2 Вазоспастична ангина.....	29
6.7.2.1 Клинична картина.....	29
6.7.2.2 Патогенеза и прогноза (вижте уеб приложенията).....	29
6.7.2.3 Диагноза на вазоспастичната ангина.....	30
6.7.2.3.1 Електрокардиография.....	30
6.7.2.3.2 Коронарна артериография.....	30
7. Начин на живот и медикаментозно лечение.....	30
7.1. Рискови фактори и лечение на исхемията.....	30
7.1.1 Общо лечение на пациенти със стабилна коронарна артериална болест.....	30
7.1.2 Промени в начина на живот и контрол на рисковите фактори.....	30
7.1.2.1 Тютюнопушене.....	30
7.1.2.2 Хранителен режим (Таблица 25).....	31
7.1.2.3 Физическа активност.....	31
7.1.2.4 Сексуална активност.....	31
7.1.2.5 Контрол на телесното тегло.....	32
7.1.2.6 Контрол на липидите.....	32
7.1.2.7 Артериална хипертония.....	32
7.1.2.8 Диабет и други нарушения.....	32
7.1.2.9 Психосоциални фактори.....	33
7.1.2.10 Сърдечна рехабилитация.....	33
7.1.2.11 Ваксинация срещу грип.....	33
7.1.2.12 Хормонална заместителна терапия.....	33
7.1.3 Медикаментозно лечение на пациенти със стабилна коронарна артериална болест.....	33
7.1.3.1 Цели на лечението.....	33
7.1.3.2 Медикаменти.....	33
7.1.3.3 Антиишемични медикаменти.....	33
7.1.3.3.1 Нитрати.....	33
7.1.3.3.2 β-блокери.....	34
7.1.3.3.3 Блокери на калциевите канали.....	34
7.1.3.3.4 Ивабрадин.....	37
7.1.3.3.5 Никорандил.....	37
7.1.3.3.6 Триметазидин.....	37
7.1.3.3.7 Ранолозин.....	37

7.1.3.3.8	Алопуринол.....	38
7.1.3.3.9	Молсидомин.....	38
7.1.3.4	Пациенти с ниско артериално налягане.....	38
7.1.3.5	Пациенти с ниска сърдечна честота.....	38
7.2.	Превенция на събития.....	38
7.2.1	Антитромбоцитни средства.....	38
7.2.1.1	Нискодозиран аспирин.....	38
7.2.1.2	P2Y12 инхибитори.....	38
7.2.1.3	Комбиниране на антитромбоцитни средства.....	38
7.2.1.4	Незадоволителен отговор към антитромбоцитните средства.....	39
7.2.2	Липидопонижаващи средства (вижте по-горе Контрол на липидите).....	39
7.2.3	Блокери на системата ренин-ангиотензин-алдостерон.....	39
7.3.	Други лекарства.....	39
7.3.1	Аналгетици.....	39
7.4.	Стратегия.....	39
7.5.	Лечение на специфични форми на SCAD.....	40
7.5.1	Микроваскуларна ангина.....	40
7.5.2	Лечение на вазоспастична ангина.....	41
8.	Реваскуларизация.....	41
8.1.	Перкутанна коронарна интервенция.....	41
8.1.1	Вид на стента и двойна антитромбоцитна терапия.....	41
8.1.2	Интракоронарна оценка на тежестта на стенозата (частичен резерв на кръвотока /FFR/, вътресъдов ултразвук /IVUS/и оптична кохерентна томография /ОСТ/) (вижте уеб приложенията).....	43
8.2.	Коронарна артериална байпас хирургия.....	44
8.2.1	Артериални спрямо венозни графтове.....	44
8.2.2	Хирургия с екстракорпорално кръвообращение (on-pump) спрямо хирургия без екстракорпорално кръвообращение (off-pump) (вижте уеб приложенията).....	44
8.3.	Реваскуларизация спрямо медикаментозна терапия.....	44
8.3.1	Общи правила за реваскуларизация (вижте уеб приложенията).....	44
8.3.1.1	След миокарден инфаркт.....	44
8.3.1.2	Левокамерна дисфункция.....	46
8.3.1.3	Многоклонова болест и/или обширна исхемична зона.....	46
8.3.1.4	Стволова стеноза на лявата коронарна артерия.....	47
8.3.2	Реваскуларизация при нискорискови популации.....	47
8.3.2.1	Рандомизирани проучвания (вижте уеб приложенията).....	47
8.3.2.2	Ограничения на рандомизираните проучвания (вижте уеб приложенията).....	48
8.3.2.3	Цялостна интерпретация.....	49
8.3.2.4	Текущи проучвания за лечение на стабилна коронарна артериална болест при пациенти с проявена исхемия.....	49
8.4.	Перкутанна коронарна интервенция спрямо коронарна артериална байпас хирургия (вижте уеб приложенията).....	49
8.4.1	Скорешни данни и препоръки.....	49
8.4.2	Таргетни популации на рандомизираните проучвания (вижте уеб приложенията).....	52
8.5.	Скорове и решения (вижте уеб приложенията).....	52
8.5.1	Скорове (вижте уеб приложенията).....	52
8.5.2	Целесъобразност на реваскуларизацията (вижте уеб приложенията).....	52

9.	Специални групи или съображения.....	52
9.1.	Жени (вижте уеб приложенията).....	52
9.2.	Пациенти с диабет (вижте уеб приложенията).....	52
9.3.	Пациенти с хронично бъбречно заболяване (вижте уеб приложенията).....	53
9.4.	Пациенти в напреднала възраст (вижте уеб приложенията).....	53
9.5.	Пациенти след реваскуларизация (вижте уеб приложенията).....	54
9.6.	Повторна реваскуларизация при пациенти с предшестваща коронарна артериална байпас хирургия (вижте уеб приложенията).....	54
9.7.	Хронични тотални оклузии (вижте уеб приложенията).....	54
9.8.	Рефрактерна ангина (вижте уеб приложенията).....	54
9.9.	Първична здравна помощ (вижте уеб приложенията).....	55
9.10.	Ограничения на препоръките (вижте уеб приложенията).....	55
	Източници.....	55

## Списък на таблиците

Таблица 1	Класове на препоръките.....	06
Таблица 2	Нива на доказателствата.....	07
Таблица 3	Основни характеристики на стабилната коронарна артериална болест.....	08
Таблица 4	Традиционна клинична класификация на гръдната болка.....	10
Таблица 5	Класификация на тежестта на ангина според Канадското сърдечно-съдово дружество.....	10
Таблица 6	Кръвни тестове за оценка на пациенти с известна или подозирана стабилна коронарна артериална болест за оптимизиране на медикаментозната терапия.....	11
Таблица 7	Кръвни тестове за рутинна повторна оценка при пациенти с хронична стабилна коронарна артериална болест.....	12
Таблица 8	Електрокардиография в покой за първоначална диагностична оценка на стабилна коронарна артериална болест.....	12
Таблица 9	Ехокардиография.....	13
Таблица 10	Амбулаторно електрокардиографско мониториране за първоначална диагностична оценка на стабилна коронарна артериална болест.....	13
Таблица 11	Рентгенография на гръден кош за първоначална диагностична оценка на стабилна коронарна артериална болест.....	14
Таблица 12	Характеристики на често използваните тестове за диагностициране наличието на коронарна артериална болест.....	15
Таблица 13	Клинични вероятности, предхождащи тестовете, при пациенти със симптоми на стабилна ангина.....	15
Таблица 14	Извършване на електрокардиография с физическо натоварване за първоначална диагностична оценка на ангина пекторис или за оценка на симптомите.....	18
Таблица 15	Приложение на тест с физическо натоварване или фармакологичен стрес тест в комбинация с изобразителни техники.....	18
Таблица 16	Приложение на коронарна компютърна томографска ангиография за диагностициране на стабилна коронарна артериална болест.....	20
Таблица 17	Дефиниции на риска при различните видове тестове.....	22
Таблица 18	Стратификация на риска чрез ехокардиографска количествена оценка на камерната функция в покой при стабилна коронарна артериална болест.....	24

Таблица 19 Стратификация на риска чрез тестове за исхемия.....	25
Таблица 20 Стратификация на риска чрез инвазивна или неинвазивна коронарна ангиография при пациенти със стабилна коронарна артериална болест.....	26
Таблица 21 Тестове при асимптомни пациенти с риск за стабилна коронарна артериална болест.....	27
Таблица 22 Повторна оценка при пациенти със стабилна коронарна артериална болест.....	28
Таблица 23 Изследвания при пациенти с подозирана коронарна микроваскуларна болест.....	29
Таблица 24 Диагностични тестове при подозирана вазоспастична ангина.....	30
Таблица 25 Препоръчителен хранителен прием.....	31
Таблица 26 Прагови стойности на артериалното налягане за дефиниране на хипертония с различни видове измервания.....	32
Таблица 27 Основни нежелани лекарствени реакции, противопоказания, междулекарствени взаимодействия и предпазни мерки при антиисхемична медикаментозна терапия.....	35
Таблица 28 Фармакологично лечение на пациенти със стабилна коронарна артериална болест.....	36
Таблица 29 Лечение на пациенти с микроваскуларна ангина.....	41
Таблица 30 Стентирание и перипроцедурни антитромбоцитни стратегии при пациенти със стабилна коронарна артериална болест.....	42
Таблица 31 Приложение на частичния резерв на кръвотока, вътресъдовия ултразвук и оптичната кохерентна томография при стабилна коронарна артериална болест.....	43
Таблица 32 Показания за реваскуларизация на пациенти със стабилна коронарна артериална болест на оптимална медикаментозна терапия (адаптирани от Препоръки на ESC/EACTS 2010).....	46
Таблица 33 Характеристики на седемте най-скорошни рандомизирани проучвания.....	48
Таблица 34 Проследяване на реваскуларизирани пациенти със стабилна коронарна артериална болест.....	53
Таблица 35 Терапевтични възможности при рефрактерна ангина.....	54

## Списък на фигурите

Фигура 1 Алгоритъм за първоначална диагностика.....	16
Фигура 2 Неинвазивни тестове при пациенти с междинна предхождаща теста вероятност за SCAD.....	17
Фигура 3 Поведение, базирано на определяне на риска.....	23
Фигура 4 Медикаментозно лечение на пациенти със стабилна коронарна артериална болест.....	40
Фигура 5 Глобална стратегия за интервенции при пациенти със стабилна коронарна артериална болест с проявена исхемия.....	45
Фигура 6 Перкутанна коронарна интервенция или коронарна артериална байпас хирургия при стабилна коронарна артериална болест без засягане на ствола на лявата коронарна артерия.....	50
Фигура 7 Перкутанна коронарна интервенция или коронарна артериална байпас хирургия при стабилна коронарна артериална болест със засягане на ствола на лявата коронарна артерия.....	51

## Съкращения и акроними

<sup>99m</sup> Tc	technetium-99m
<sup>201</sup> Tl	thallium 201
ABCBI	ATP-binding cassette sub-family B member 1
ABI	ankle-brachial index
ACC	American College of Cardiology
ACCF	American College of Cardiology Foundation
ACCOMPLISH	Avoiding Cardiovascular Events Through Combination Therapy in Patients Living With Systolic Hypertension
ACE	angiotensin converting enzyme
ACIP	Asymptomatic Cardiac Ischaemia Pilot
ACS	acute coronary syndrome
ADA	American Diabetes Association
ADP	adenosine diphosphate
AHA	American Heart Association
ARB	angiotensin II receptor antagonist
ART	Arterial Revascularization Trial
ASCOT	Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial
ASSERT	Asymptomatic atrial fibrillation and Stroke Evaluation in pacemaker patients and the atrial fibrillation Reduction atrial pacing Trial
AV	atrioventricular
BARI 2D	Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes
BEAUTIFUL	Morbidity-Mortality Evaluation of the I <sub>f</sub> Inhibitor Ivabradine in Patients With Coronary Artery Disease and Left Ventricular Dysfunction
BIMA	bilateral internal mammary artery
BMI	body mass index
BMS	bare metal stent
BNP	B-type natriuretic peptide
BP	blood pressure
b.p.m.	beats per minute
CABG	coronary artery bypass graft
CAD	coronary artery disease
CAPRIE	Clopidogrel vs. Aspirin in Patients at Risk of Ischaemic Events
CASS	Coronary Artery Surgery Study
CCB	calcium channel blocker
CCS	Canadian Cardiovascular Society
CFR	coronary flow reserve
CHARISMA	Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischaemic Stabilization, Management and Avoidance
CI	confidence interval
CKD	chronic kidney disease
CKD-EPI	Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
CMR	cardiac magnetic resonance
CORONARY	The CABG Off or On Pump Revascularization Study
COURAGE	Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation
COX-1	cyclooxygenase-1
COX-2	cyclooxygenase-2
CPG	Committee for Practice Guidelines
CT	computed tomography
CTA	computed tomography angiography
CV	cardiovascular
CVD	cardiovascular disease
CXR	chest X-ray

CYP2C19*2	cytochrome P450 2C19	MERLIN-TIMI 36	Metabolic Efficiency with Ranolazine for Less Ischemia in Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndromes: Thrombolysis In Myocardial Infarction
CYP3A	cytochrome P3A	MET	metabolic equivalents
CYP3A4	cytochrome P450 3A4	MI	myocardial infarction
CYP450	cytochrome P450	MICRO-HOPE	Microalbuminuria, cardiovascular and renal sub-study of the Heart Outcomes Prevention Evaluation study
DANAMI	Danish trial in Acute Myocardial Infarction	MPI	myocardial perfusion imaging
DAPT	dual antiplatelet therapy	MRI	magnetic resonance imaging
DBP	diastolic blood pressure	NO	nitric oxide
DECOPI	Desobstruction Coronaire en Post-Infarctus	NSAIDs	non-steroidal anti-inflammatory drugs
DES	drug-eluting stents	NSTE-ACS	non-ST-elevation acute coronary syndrome
DHP	dihydropyridine	NYHA	New York Heart Association
DSE	dobutamine stress echocardiography	OAT	Occluded Artery Trial
EACTS	European Association for Cardiothoracic Surgery	OCT	optical coherence tomography
EACP	enhanced external counterpulsation	OMT	optimal medical therapy
EMA	European Medicines Agency	PAR-1	protease activated receptor type 1
EASD	European Association for the Study of Diabetes	PCI	percutaneous coronary intervention
ECG	electrocardiogram	PDE5	phosphodiesterase type 5
Echo	echocardiogram	PES	paclitaxel-eluting stents
ED	erectile dysfunction	PET	positron emission tomography
EF	ejection fraction	PRECOMBAT	Premier of Randomized Comparison of Bypass Surgery vs. Angioplasty Using Sirolimus-Eluting Stent in Patients with Left Main Coronary Artery Disease
ESC	European Society of Cardiology	PTP	pre-test probability
EXCEL	Evaluation of XIENCE PRIME or XIENCE V vs. Coronary Artery Bypass Surgery for Effectiveness of Left Main Revascularization	PUFA	polyunsaturated fatty acid
FAME	Fractional Flow Reserve vs. Angiography for Multi-vessel Evaluation	PVD	peripheral vascular disease
FDA	Food & Drug Administration (USA)	QoL	quality of life
FFR	fractional flow reserve	RBBB	right bundle branch block
FREEDOM	Design of the Future Revascularization Evaluation in patients with Diabetes mellitus: Optimal management of Multivessel disease	REACH	Reduction of Atherothrombosis for Continued Health
GFR	glomerular filtration rate	RITA-2	Second Randomized Intervention Treatment of Angina
HbA1c	glycated haemoglobin	ROOBY	Veterans Affairs Randomized On/Off Bypass
HDL	high density lipoprotein	SAPT	single antiplatelet therapy
HDL-C	high density lipoprotein cholesterol	SBP	systolic blood pressure
HR	hazard ratio	SCAD	stable coronary artery disease
HRT	hormone replacement therapy	SCORE	Systematic Coronary Risk Evaluation
hs-CRP	high-sensitivity C-reactive protein	SCS	spinal cord stimulation
HU	Hounsfield units	SES	sirolimus-eluting stents
ICA	invasive coronary angiography	SIMA	single internal mammary artery
IMA	internal mammary artery	SPECT	single photon emission computed tomography
IONA	Impact Of Nicorandil in Angina	STICH	Surgical Treatment for Ischaemic Heart Failure
ISCHEMIA	International Study of Comparative Health Effectiveness with Medical and Invasive Approaches	SWISSI II	Swiss Interventional Study on Silent Ischaemia Type II
IVUS	intravascular ultrasound	SYNTAX	SYnergy between percutaneous coronary intervention with TAXus and cardiac surgery
JSAP	Japanese Stable Angina Pectoris	TC	total cholesterol
KATP	ATP-sensitive potassium channels	TENS	transcutaneous electrical neural stimulation
LAD	left anterior descending	TERISA	Type 2 Diabetes Evaluation of Ranolazine in Subjects With Chronic Stable Angina
LBBB	left bundle branch block	TIME	Trial of Invasive vs. Medical therapy
LIMA	Left internal mammary artery	TIMI	Thrombolysis In Myocardial Infarction
LDL	low density lipoprotein	TMR	transmyocardial laser revascularization
LDL-C	low density lipoprotein cholesterol	TOAT	The Open Artery Trial
LM	left main	WOEST	What is the Optimal antiplatelet and anticoagulant therapy in patients with oral anticoagulation and coronary Stenting
LMS	left main stem		
LV	left ventricular		
LVEF	left ventricular ejection fraction		
LVH	left ventricular hypertrophy		
MACE	major adverse cardiac events		
MASS	Medical, Angioplasty, or Surgery Study		
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease		
MERLIN	Metabolic Efficiency with Ranolazine for Less Ischaemia in Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndromes		

## 1. Предисловие

Препоръките обобщават и подлагат на оценка всички налични към момента на написването доказателства по специфична тема, с цел да подпомогнат лекарите в избора на най-добрите стратегии за лечение на конкретния пациент с дадено заболяване, вземайки предвид повлияването на клиничния изход, както и съотношението риск-полза, отнасящи се до специфични диагностични или терапевтични средства. Препоръките не заместват, а допълват учебниците и обхващат теми от съществено важния обучителен арсенал на Европейското дружество по кардиология (European Society of Cardiology, ESC). Препоръките трябва да подпомагат лекаря при вземане на решения в ежедневно практика. Окончателните решения относно конкретния пациент, обаче, трябва да се вземат от лекуващия(те) лекар(и).

В последните години ESC, както и други дружества и организации, са публикували голям брой препоръки. Поради приноса им в клиничната практика, при разработването на препоръки са установени критерии за качество, с цел постигане на прозрачност на всички решения за потребителя. Указанията относно формулирането и издаването на препоръки на ESC могат да бъдат намерени на уебсайта на ESC (<http://www.escardio.org/guidelines-surveys/esc-guidelines/about/Pages/rules-writing.aspx>). Препоръките на ESC представят официалната позиция на ESC върху дадена тема и са редовно осъвременявани.

Членовете на тази Работна група са избрани от ESC така, че да представят специалистите, полагащи медицински грижи за пациенти с тази патология. Избраните експерти в областта са направили подробен преглед на публикуваните доказателства за диагностицирането, лечението и/или предотвратяването на дадено заболяване, в съответствие с политиката на Комитета за практически препоръки (Committee for Practice Guidelines, CPG) на ESC. Изготвена е критична оценка на диагностичните и терапевтични процедури, включително оценка на съотношението риск-полза. При налични данни са включени приблизителни оценки на очаквания

здравен ефект за по-големи популации. Нивата на доказателствата и тежестта на препоръките за специфичните терапевтични възможности са преценени и степенувани според предварително дефинирани скали, както е посочено в таблици 1 и 2.

Експертите в групите по написване и преразглеждане са попълнили декларации за всички възможни взаимовръзки, които биха могли да бъдат възприети като действителни или потенциални източници на конфликти на интерес. Тези формуляри са събрани във файл и могат да бъдат намерени на уебсайта на ESC (<http://www.escardio.org/guidelines>). Всички промени в декларациите за интерес, които възникват през периода на написването, трябва да бъдат подадени до ESC и осъвременени. Работната група е получила финансова подкрепа изцяло от ESC, без каквото и да е участие на свързаната със здравеопазването индустрия.

Комитетът за практически препоръки (CPG) на ESC упражнява контрол и координира подготовката на нови препоръки, изготвени от Работната група, експертните или консенсусните групи. Комитетът е отговорен и за процеса на одобряване на тези препоръки. Препоръките на ESC са подложени на подробен преглед от CPG и външни експерти. След подходящи повторни разглеждания, те са одобрени от всички експерти, участващи в Работната група. Окончателният документ е одобрен от CPG за публикуване в *European Heart Journal*.

Целта при разработване на препоръките на ESC е не само включване на най-скорошните научни изследвания, но и създаване на програми за обучение и прилагане на тези препоръки. За приложение на препоръките се изготвят техни съкратени „джобни“ издания, обобщени презентации, брошури с най-важните послания и електронни версии за дигитални средства (смартфони и др.). Тези версии са съкратени и поради това, при необходимост, потребителят трябва винаги да направи справка с пълната версия на текста, която е достъпна безплатно на уебсайта на ESC. Националните дружества на ESC се насърчават да одобрят, преведат и приложат препоръките на ESC. Програмите за приложение са

**Таблица 1: Класове на препоръките**

Класове на препоръките	Дефиниция	Препоръки за употреба
Клас I	Доказателства и/или общо съгласие, че дадено лечение или процедура е благоприятно(а), полезно(а), ефективно(а).	Препоръчва се/показано(а) е
Клас II	Противоречиви доказателства и/или разнопосочност на мненията относно полезността/ефикасността на дадено лечение или процедура.	
Клас IIa	Тежестта на доказателствата/мненията е в полза на полезността/ефикасността.	Трябва да се вземе предвид
Клас IIb	Полезността/ефикасността е по-слабо подкрепена от доказателства/мнения.	Може да се вземе предвид
Клас III	Доказателства и/или общо съгласие, че дадено лечение или процедура не е полезно(а)/ефективно(а), а в някои случаи може да бъде увреждащо(а)	Не се препоръчва

**Таблица 2: Нива на доказателственост**

Ниво на доказателственост А	Данни, получени от многобройни рандомизирани клинични изпитвания или мета-анализи.
Ниво на доказателственост В	Данни, получени от единично рандомизирано клинично изпитване или големи нерандомизирани проучвания.
Ниво на доказателственост С	Консенсус на експертни мнения и/или малки проучвания, ретроспективни проучвания, регистри.

необходими, тъй като е установено, че изходът от заболяването може да бъде благоприятно повлиян от задълбоченото прилагане на клиничните препоръки.

Необходимо е да се проведат изследвания и да се създадат регистри за удостоверяване, че препоръките се спазват в ежедневната практика, завършвайки по този начин цикъла клинични проучвания – писане на препоръки – приложението им в клиничната практика.

Препоръките, обаче, не отменят индивидуалната отговорност на здравните специалисти да вземат решения, съобразени с конкретните обстоятелствата при всеки отделен пациент, при консултиране със съответния пациент и, когато е подходящо и необходимо, с настойника или лицето, полагащо грижи за пациента. Отговорност на здравния специалист е и да провери правилата и наредбите, отнасящи се до лекарствата и медицинските изделия към момента на предписването им.

## 2. Въведение

Тези препоръки трябва да се прилагат при пациенти с известна или подозирана стабилна коронарна артериална болест (Stable coronary artery disease, SCAD). Това заболяване обхваща няколко групи пациенти: (i) тези със стабилна ангина пекторис или други симптоми, преценени като свързани с коронарната артериална болест (coronary artery disease, CAD), напр. диспнея; (ii) тези, които са били симптомни при известна обструктивна или необструктивна CAD, но са станали асимптомни след приложено лечение и се нуждаят от редовно проследяване; (iii) тези, които са получили симптоми за първи път и са преценени, че вече са в хронично стабилно състояние (напр. данни от анамнезата показват, че подобни симптоми са налице в продължение на няколко месеца). Следователно, SCAD дефинира различни еволюционни етапи на CAD с изключение на случаите, при които в клиничната картина преобладава коронарната артериална тромбоза (остри коронарни синдроми).

Пациентите с първа или рекурентна проява на ангина, които могат, обаче, да бъдат категоризирани като такива с нискорисков остър коронарен синдром (acute coronary syndrome, ACS) в съответствие с настоящите препоръки за ACS на ESC [отсъствие на рекурентна поява на гръдна болка, отсъствие на признаци на сърдечна недостатъчност, липса на промени в електрокардиограмата (ECG) при покой, липса на повишение в маркерите за миокардна некроза

(за предпочитане тропонин) и, следователно, неизискващи незабавна интервенция]<sup>1</sup> трябва също да бъдат лекувани в съответствие с алгоритмите, представени в тези Препоръки. Въпреки че рутинният скрининг на асимптомни пациенти не се насърчава,<sup>2</sup> тези препоръки могат също да се прилагат и при асимптомни пациенти за по-нататъшна оценка поради патологичен резултат от някой от тестовете. Следователно, приложението на настоящите Препоръки се простира от асимптомни индивиди до пациенти, стабилизирани след ACS.

Традиционното разбиране за SCAD е, че представлява заболяване, което причинява гръдни симптоми, свързани с физическо натоварване и стрес, поради стеснения  $\geq 50\%$  на ствола на лявата коронарна артерия и  $\geq 70\%$  на една или няколко от главните коронарни артерии. В сравнение с предходната версия на Препоръките<sup>3</sup>, настоящото издание е взело предвид не само тези атеросклеротични стеснения, но и микроваскуларната дисфункция, и коронарния вазоспазъм при съставяне на диагностичните и прогностични алгоритми; настоящите Препоръки разграничават също и диагностичните тестове от прогностичната оценка; те отдават по-голямо значение на вероятността за заболяване преди теста (pre-test probability, PTP), която оказва силно влияние върху диагностичните алгоритми и вземат предвид последните постижения в областта на технологиите, значението на физиологичната оценка на CAD в катетеризационната лаборатория и увеличаващите се доказателства, че прогностичната полза от реваскуларизацията може да се окаже по-малка, отколкото традиционно се очаква.

С цел ограничаване дължината на печатния текст, допълнителната информация, таблици, фигури и библиография са достъпни като уеб приложения на уеб-сайта на ESC ([www.escardio.org](http://www.escardio.org)).

## 3. Дефиниции и патофизиология (вижте уеб приложенията)

Стабилната коронарна артериална болест се характеризира най-общо с епизоди на обратимо несъответствие между нуждите и доставката на кислород в миокарда, свързано с исхемия или хипоксия, които обикновено се индуцират от физическо натоварване, емоционален или друг вид стрес и са възпроизводими, но могат да настъпят и спонтанно. Такива епизоди на исхемия/хипоксия често се свързват с преходен гръден дискомфорт (ангина пекторис). SCAD включва и стабилизирани, често асимптомни фази на заболяването след остър коронарен синдром (ACS).

Тъй като преходът от нестабилни към стабилни синдроми представлява един непрекъснат процес без ясни граници (континуум), ангина в покой, причинена от коронарен вазоспазъм, може да се разглежда в сферата на SCAD,<sup>3-5</sup> както в настоящия документ, или обратно, в сферата на ACS, както в някои,<sup>6</sup> но не и в други,<sup>1</sup> препоръки за ACS. Приложението в последно време на ултрасензитивни тропонинови тестове показва, че епизоди на незначително освобождаване на тропонин (под прага за остър миокарден инфаркт) често се наблюдават при пациенти със стабилна CAD и е установено, че те имат прогностично значение,<sup>7,8,9</sup> което подчертава наличието на континуум между подгрупите с CAD.

Разнообразните клинични прояви на SCAD (вж. също раздел 6.1) са свързани с различни подлежащи механизми, които

**Таблица 3: Основни характеристики на стабилната коронарна артериална болест**

Патогенеза
Стабилни анатомични атеросклеротични и/или функционални промени в епикардните съдове и/или микроциркулацията
Естествена еволюция
Стабилни симптомни или асимптомни фази, които могат да бъдат прекъснати от ACS
Механизми на миокардната исхемия
Фиксирани или динамични стенози на епикардните коронарни артерии;
Микроваскуларна дисфункция;
Фокален или дифузен епикарден коронарен спазъм;
Горепосочените механизми могат да се припокриват при един и същ пациент и да се променят във времето.
Клинични прояви
Индуцирана от усилие ангина, причинена от: <ul style="list-style-type: none"> <li>• епикардни стенози;</li> <li>• микроваскуларна дисфункция;</li> <li>• вазоконстрикция в участъка на динамична стеноза;</li> <li>• комбинация от горните.</li> </ul>
Ангина при покой, причинена от: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Вазоспазъм (фокален или дифузен) <ul style="list-style-type: none"> <li>• епикарден, фокален;</li> <li>• епикарден, дифузен;</li> <li>• микроваскуларен;</li> <li>• комбинация от горните.</li> </ul> </li> </ul>
Асимптомна: <ul style="list-style-type: none"> <li>• поради отсъствие на исхемия и/или на LV дисфункция;</li> <li>• независимо от наличието на исхемия и/или на LV дисфункция.</li> </ul>
Исхемична кардиомиопатия

ACS = остър коронарен синдром; LV = лява камера/левокамерен; SCAD = стабилна коронарна артериална болест.

основно включват: (i) обструкция на епикардни артерии от атеросклеротични плаки; (ii) фокален или дифузен спазъм на нормални или стеснени от плаки артерии; (iii) микроваскуларна дисфункция и (iv) левокамерна дисфункция, причинена от предшестваща остра миокардна некроза и/или хибернация (исхемична кардиомиопатия) (Таблица 3). Тези механизми могат да действат самостоятелно или в комбинация. Стабилните коронарни плаки със и без предшестваща реваascularизация обаче, могат да бъдат и напълно клинично асимптомни (тихи). Допълнителна информация за взаимовръзките между симптомите и механизмите на подлежащото заболяване, хистологията на епикардните лезии, дефинициите и патогенезата на вазоспазма, дефиницията на микроваскуларната дисфункция и на исхемичната кардиомиопатия са представени в раздели 3.1 – 3.5 на уеб приложението.

Миокардната исхемия и хипоксия при SCAD са причинени от преходен дисбаланс между кръвоснабдяването и метаболитните нужди. Последствията от исхемията настъпват в предвидима във времето последователност, която включва:

- (1) Повишена концентрация на H<sup>+</sup> и K<sup>+</sup> във венозната кръв, която дренира исхемичната зона
- (2) Признаци на камерна диастолна и последваща систолна дисфункция с регионални нарушения в движението на камерната стена
- (3) Развитие на ST – T промени
- (4) Сърдечна исхемична болка (ангина).<sup>10</sup>

Тази последователност обяснява защо образните техники, основаващи се на перфузията, метаболизма или движението на стената, са по-чувствителни от тези, базирани на електрокардиографията (ECG) или симптомите, за откриване на исхемия. Ангината се причинява, в крайна сметка, от освобождаването на исхемични метаболити, напр. аденозин, които стимулират чувствителните нервни окончания, макар че ангина може да отсъства дори при тежка исхемия поради, например, нарушена трансмисия на болезнените стимули към мозъчната кора и други, все още неизяснени потенциални механизми.<sup>11</sup>

Функционалната тежест на коронарните лезии може да бъде оценена чрез измерване на резерва на коронарния кръвоток (coronary flow reserve, CFR) и интракоронарните артериални налягания (частичен резерв на кръвотока (fractional flow reserve, FFR). По-подробно описание може да намерите в уеб приложението.

## 4. Епидемиология

Поради многостранните изяви на SCAD е трудно да се оцени нейното разпространение и честота, като процентите варират между отделните проучвания в зависимост от използваната дефиниция. За целите на епидемиологията, стабилната ангина е по същество диагноза, която се основава на анамнезата и следователно, разчита на клиничната преценка. Въпросникът „Rose angina“ притежава специфичност от ~80 – 95%,<sup>12</sup> но чувствителността му варира значително от 20 до 80% в сравнение с клиничната диагноза, данните от ECG и коронарната ангиография.

Разпространението на ангината в популационните проучвания се увеличава с възрастта и при двата пола, от 5 – 7% при жените и от 4 – 7% при мъжете на възраст 45 – 64 години, до 10 – 12% при жените и до 12 – 14% при мъжете на възраст 65 – 84 години.<sup>13</sup> Интерес предизвиква фактът, че ангината е по-честа при жените в средна възраст, отколкото при мъжете, вероятно поради по-високата честота на възникване на функционална CAD, напр. микроваскуларна ангина, при жените,<sup>14,15</sup> докато обратното е вярно за пациентите в напреднала възраст.

Наличните данни предполагат годишна честота на неуловената ангина пекторис от 1.0% при мъжете от западните популации на възраст 45 – 65 години и малко по-висока честота при жените на възраст под 65 години.<sup>13,16</sup> С възрастта настъпва рязко покачване и заболяемостта при мъжете и жените на възраст 75 – 84 години достига почти 4%.<sup>16</sup> Честотата на ангина варира паралелно с наблюдаваните международни разлики в смъртността от CAD.<sup>16,17</sup>

Тенденциите във времето показват намаляване на годишния темп на смъртността от CAD.<sup>18</sup> Въпреки това, броят на пациентите с диагноза CAD изглежда не е намалял, което предполага, че прогнозата на пациентите с установена CAD се подобрява. Подобрената чувствителност на диагностичните методи може допълнително да допринесе за съвремен-



ната висока честота на разпространение на диагностицираната CAD.

Липсват епидемиологични данни за микроваскуларната ангина и вазоспастичната ангина. Въпреки това, последните клинични данни показват, че коронарни вазомоторни нарушения са налице при две трети от пациентите, които страдат от стабилна ангина, но нямат коронарни стенози на ангиография.<sup>19</sup>

## 5. Естествена еволюция и прогноза

При много пациенти първите прояви на CAD са ендотелна дисфункция и микроваскуларно заболяване. И двете са свързани с повишен риск от усложнения на CAD.<sup>20-22</sup>

Съвременни данни относно прогнозата могат да бъдат получени от клиничните изпитвания на антиангинозна и превантивна терапия и/или реваскуларизация, въпреки че тези данни са повлияни от избора на проучваните популации. Според тези данни, процентите за годишна смъртност варират между 1.2 – 2.4% за година,<sup>23-28</sup> с годишна честота на сърдечната смърт между 0.6 и 1.4% и на нефаталния миокарден инфаркт (myocardial infarction, MI) между 0.6% в изпитването Second Randomized Intervention Treatment of Angina (RITA-2)<sup>26</sup> и 2.7% в изпитването Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation (COURAGE).<sup>23</sup> Тези стойности са в съответствие с данните от обсервационните регистри.<sup>13,29</sup>

Въпреки това, в рамките на популация със стабилна CAD, индивидуалната прогноза може да варира значително в зависимост от изходните клинични, функционални и анатомични характеристики. Това се илюстрира от данните на регистъра Reduction of Atherothrombosis for Continued Health (REACH)<sup>30</sup>, който обхваща пациенти с много висок риск, повечето от тях с периферно артериално заболяване или прекаран инфаркт на миокарда и почти 50% с диабет. Поради това годишната смъртност при тази популация достига 3.8%<sup>30</sup>, докато пациентите с необструктивни плаки в коронарните артерии имат годишна смъртност от едва 0.63%.

Прогностичната оценка е важна част от лечението на пациенти със SCAD. От една страна, това е от значение за откриване на пациентите с по-тежки форми на заболяването, които могат да имат подобрение в крайния лечебен резултат при прилагане на по-агресивни изследвания и, потенциално, на интервенция, включително реваскуларизация. От друга страна, това е от значение и за идентифициране на пациентите с по-лека форма на болестта и по-добра прогноза, избягвайки по този начин ненужните инвазивни и неинвазивни тестове и реваскуларизационни процедури.

Обичайните рискови фактори за развитие на CAD<sup>31-33</sup> – хипертония,<sup>34</sup> хиперхолестеролемия,<sup>35</sup> диабет,<sup>36</sup> заседнал начин на живот,<sup>37</sup> затлъстяване,<sup>37</sup> тютюнопушене,<sup>34,38</sup> и фамилен анамнез<sup>39</sup> – оказват неблагоприятно влияние върху прогнозата при пациенти с установено заболяване, вероятно чрез ефектите си върху прогресията на атеросклеротичните болестни процеси. Въпреки това, подходящото лечение може да намали тези рискове.<sup>40-42</sup> Повишената сърдечна честота в покой е също показател за по-лоша прогноза при пациентите с подозирана или доказана CAD.<sup>43</sup> Като цяло, крайният резултат е по-лош при пациенти с намалена левокамерна фракция на изтласкване (left ventricular ejection

fraction, LVEF) и сърдечна недостатъчност, с по-голям брой засегнати съдове, по-проксимална локализация на коронарните стенози, по-голяма тежест на лезиите, по-обширна исхемия, по-изразено понижаване на функционалния капацитет, напреднала възраст, сигнификантна депресия и по-тежка ангина.<sup>44-47</sup>

## 6. Диагноза и оценка (вижте уеб приложенията)

Диагнозата и оценката на SCAD включват клинично изследване, включително откриване на значителна дислипидемия, хипергликемия или други биохимични рискови фактори, и специфични сърдечни изследвания, като стрес тестове или коронарни изобразителни методи. Тези изследвания могат да бъдат прилагани за потвърждаване наличието на исхемия при пациенти със съмнение за SCAD, за доказване или отхвърляне на асоциирани състояния или отключващи фактори, за подпомагане стратифицирането на риска, свързан с болестта, и за оценка ефикасността на лечението. В практиката, диагностичната и прогностична оценки се извършват по-скоро едновременно, отколкото поотделно, като много от изследванията, използвани за диагностика, предлагат и прогностична информация. Въпреки това, за по-голяма яснота, процесите на получаване на диагностична и прогностична информация са разгледани поотделно в този текст.

### 6.1. Симптоми и признаци (вижте уеб приложенията)

Внимателното снемане на анамнеза остава крайъгълният камък в диагностицирането на гръдната болка. В повечето случаи е възможно да се постави сигурна диагноза само въз основа на анамнезата, въпреки че физикалният преглед и обективните тестове често са необходими за нейното потвърждаване, за изключване на алтернативни диагнози,<sup>48</sup> и оценка на тежестта на основното заболяване.

Характеристиките на свързаната с дискомфорт миокардна исхемия (ангина пекторис) могат да бъдат разделени в четири категории: локализация, характер, продължителност и връзка с физическо усилие и други обострящи или облекчаващи фактори. Дискомфортът, причинен от миокардна исхемия, обикновено се локализира в гръдния кош, близо до стернума, но може да се усети навсякъде от епигастриума до долната челюст или зъбите, между плешките или в рамото с ирадиация към китката и пръстите на ръката.

Дискомфортът често се описва като натиск, стягане или тежест; понякога като задушаване, констрикция или парене. Може да бъде от полза пациентът директно да се попита за наличие на „дискомфорт“, тъй като много хора не усещат „болка“ или „натиск“ в гърдите. Гръдната болка може да бъде придружена от задух, а дискомфортът в гърдите може да е съпроводен от по-малко специфични симптоми, като умора или отпадналост, гадене, парене, безпокойство или усещане за надвиснала заплаха. Задухът може да бъде единственият симптом на SCAD, като понякога може да бъде трудно разграничим от задуха, причинен от заболяване на бронхите и белите дробове.

Продължителността на дискомфорта е кратка – в болшинството от случаите не повече от 10 минути, а по-често дори минути или по-малко – но гръдна болка с продължи-

телност от няколко секунди е малко вероятно да се дължи на ангина. Важна характеристика е връзката с физическо натоварване, специфични дейности или емоционален стрес. Класически, симптомите се появяват или засилват при повишено физическото натоварване, напр. ходене по наклон нагоре или срещу бриз, или в студено време, и бързо изчезват в рамките на няколко минути при отслабване на тези фактори. Обострянето на симптомите след прехранване или след събуждане сутрин са класически характеристики на ангина пекторис. Ангината може да намалее при продължаване на физическото натоварване (walk-through angina) или при повторно физическо усилие (warm-up angina).<sup>49</sup> Букално или сублингвално прилаганите нитрати бързо облекчават ангинозната болка. Ангинозният праг – а следователно и симптомите – могат да варират значително през различните дни и дори в рамките на един и същи ден.

Дефинициите на типичната и нетипична ангина са посочени в предшестваща публикация и са обобщени в Таблица 4.<sup>50</sup> Атипичната ангина най-често се проявява с гръдна болка, наподобяваща по локализация и характер тази на типичната ангина, която се повлиява от нитрати, но липсват преципитиращи фактори. Често болката се описва като започваща в покой с нисък интензитет, който бавно се усилюва, задържа своя максимум за период до 15 минути и след това бавно намалява. Това характерно описание трябва да алармира клинициста за възможно наличие на коронарен вазоспазм.<sup>51</sup> Друга нетипична проява е болката с ангинозна локализация и качество, която се предизвиква от физическо натоварване, но се появява известно време след натоварването и слабо се повлиява от нитрати. Тази проява е често наблюдавана при пациенти с микроваскуларна ангина.<sup>52</sup>

При неангинозната болка липсват описаните характерни качества, като тя може да обхваща само малка част от лявата или дясната гръдна половина и да продължи няколко часа или дори дни. Обикновено тя не се облекчава от нитроглицерин (въпреки че това е възможно при спазъм на хранопровода) и може да бъде предизвикана при палпация. При такива случаи трябва да бъдат потърсени несърдечни причини за болката.<sup>48</sup>

Класификацията на Канадското сърдечно-съдово дружество (The Canadian Cardiovascular Society) се прилага широко като степенуваща система за стабилна ангина<sup>53</sup> за определяне на прага, при който се появяват симптомите във връзка с

**Таблица 5: Класификация на тежестта на ангина според Канадското сърдечно-съдово дружество**

Клас I	<u>Обичайната активност, като ходене и изкачване на стълби, не предизвиква ангина.</u> Ангина при усилено или бързо, или продължително физическо натоварване по време на работа или отмора.
Клас II	<u>Леко ограничение на обичайната активност.</u> Ангина при бързо ходене или изкачване на стълби, ходене или изкачване на стълби след хранене, или в студено, ветровито време, или при емоционален стрес, или само през първите няколко часа след събуждане. Ходене по равно в разстояние на повече от две преки и изкачване на обикновените стълби на повече от един етаж с нормална крачка и при нормални условия.
Клас III	<u>Изразено ограничение на обичайната физическа активност.</u> Ангина при ходене по равно на една до две преки <sup>a</sup> или изкачване на стълбите на един етаж при нормални условия и с нормална крачка.
Клас IV	<u>Невъзможност за извършване на каквато и да е физическа активност без дискомфорт</u> – ангинозният синдром може се изяви при покой.

<sup>a</sup>Еквивалентно на 100 – 200 m.

физически дейности (Таблица 5). Важно е да се има предвид, обаче, че степенуващата система изрично приема, че във всички степени може да появи болка в покой като изява на асоцииран и насложен коронарен вазоспазм.<sup>5</sup> Също така е важно да се помни, че определеният клас е показателен за максималното ограничение, като пациентът може да се чувства по-добре в други дни.

Пациенти с гръдна болка се срещат често в общата практика. Прилагането на добре валидираното прогностично правило, съдържащо пет определящи фактора [а именно, възраст/пол (мъже  $\geq$  55 години, жени  $\geq$  65 години); известно съдово заболяване; възприятие на пациента, че болката е от сърдечен произход; засилване на болката по време на физическо натоварване и липса на възпроизводимост на болката при палпация: по една точка за всяка детерминанта] води до точност на изключването на CAD със специфичност от 81% ( $\leq$  2 точки) и чувствителност от 87% (3 – 5 точки).<sup>54</sup> Това правило следва да се използва в контекста на другите клинични данни, напр. наличие на кашлица или пареща болка (правейки диагнозата CAD по-малко вероятна). Обратно, клинични характеристики като ирадиране на болката към лявата ръка, известна сърдечна недостатъчност и захарен диабет, правят диагнозата CAD по-вероятна.<sup>55</sup>

При физикалния преглед на пациент с (предполагаема) ангина пекторис е важно да се оцени наличието на анемия, хипертония, клапно сърдечно заболяване, хипертрофична обструктивна кардиомиопатия или аритмии. Препоръчва се също така лекарят да изчисли индекса на телесната маса (body mass index, BMI) и да потърси данни за некоронарно съдово заболяване, което може да е асимптомно [включва палпация на периферен пулс и аускултация на каротидните и феморалните артерии, както и оценка на индекса глезен-мишница (ankle brachial index, ABI)] и други признаци на съпътстващи заболявания, като щитовидна дисфункция, бъбречно заболяване или диабет. Лекарят трябва да се оп-

**Таблица 4: Традиционна клинична класификация на гръдната болка**

Типична ангина (дефинитивна)	Отговаря и на трите от посочените характеристики: <ul style="list-style-type: none"> <li>• субстернален гръден дискомфорт с характерно качество и продължителност;</li> <li>• провокиран от физическо усилие или емоционален стрес;</li> <li>• отзвучаващ в рамките на минути при покой и/или приложение на нитрати.</li> </ul>
Атипична ангина (вероятна)	Отговаря на две от посочените характеристики.
Неангинозна гръдна болка	Липса или отговаря само на една или на нито една от тези характеристики.

ита да възпроизведе симптомите чрез палпация (това прави SCAD по-малко вероятно: виж по-горе).<sup>54</sup> Въпреки това, при ангина пекторис не съществуват специфични признаци. По време на или непосредствено след епизод на миокардна исхемия, може да бъде аускултиран трети или четвърти сърдечен тон, а по време на исхемия може да се изяви също и митрална инсуфициенция. Тези признаци, обаче, често са недоловими и неспецифични.

## 6.2. Неинвазивни сърдечни изследвания

Въпреки че много неинвазивни кардиологични изследвания могат да подкрепят диагнозата SCAD, оптимално използване на ресурсите се постига само ако вероятните диагнози преди провеждането на тестовете се базират най-вече на клиничните находки. След поставянето на диагнозата SCAD, по-нататъшното поведение зависи до голяма степен от тежестта на симптомите, риска за пациента от неблагоприятни сърдечно-съдови събития и неговите предпочитания. Изборът е между профилактично лечение плюс симптоматична медикаментозна терапия или допълнително реваскуларизация, като в този случай трябва да се определи вида на реваскуларизацията. Тези терапевтични подходи ще бъдат

разгледани в отделни глави. Тъй като има малък брой рандомизирани проучвания, оценяващи здравните резултати от диагностичните тестове, наличните доказателства са класирани според данните от нерандомизирани проучвания или мета-анализи.

### 6.2.1 Основни изследвания

Преди обмисляне на провеждането на което и да е изследване, трябва да се оцени общото здравословно състояние, съпътстващите заболявания и качеството на живот (quality of life, QoL) на пациента. Ако оценката показва, че реваскуларизацията е малко вероятно да бъде приемлив подход, по-нататъшното изследване може да се ограничи до клиничния минимум и да се започне подходящо лечение, което може да включва изпитване на антиангинозно лекарство, дори ако диагнозата на SCAD не е напълно доказана.

Основните (първа линия) изследвания при пациенти с подозирана SCAD включват стандартните лабораторни биохимични тестове (Таблица 6), електрокардиограма (ECG) в покой (Таблица 8), възможно амбулаторно мониториране на ECG (ако е налице клинично съмнение, че симптомите могат да бъдат свързани с пароксизмална аритмия) (Таблица 10), ехокардиография в покой (Таблица 9) и, при избрани пациенти, рентгенография на гръден кош (Таблица 11). Тези изследвания могат да бъде извършени в амбулаторни условия.

**Таблица 6: Кръвни тестове за оценка на пациенти с известна или подозирана стабилна коронарна артериална болест с цел оптимизиране на медикаментозната терапия**

Препоръки	Клас <sup>a</sup>	Ниво <sup>b</sup>	Източн. <sup>c</sup>
Ако оценката предполага клинична нестабилност или ACS, се препоръчват повторни измервания на тропонин, за предпочитане чрез високочувствителни и ултрачувствителни тестове, за да се изключи миокардна некроза, свързана с ACS.	I	A	73, 74
При всички пациенти се препоръчва пълна кръвна картина, включително хемоглобин и диференциално броене на белите кръвни клетки.	I	B	75
Препоръчва се скринингът за потенциален T2DM при пациенти с подозирана и установена SCAD да се започне с HbA1c и плазмените нива на глюкозата на гладно, и да се добави OGTT, ако HbA1c и плазмените нива на глюкозата на гладно са неубедителни.	I	B	57, 58, 76
При всички пациенти се препоръчва измерване на креатинин и оценка на бъбречната функция (креатининов клирънс).	I	B	77
При всички пациенти се препоръчва липиден профил на гладно (включително LDL). <sup>d</sup>	I	C	-
Ако е налице клинично съмнение за нарушена тиреоидна функция, се препоръчва оценка на тиреоидните хормони.	I	C	-
Чернодробни функционални изследвания се препоръчват при пациентите в ранен етап след започване на терапия със статини.	I	C	-
Измерване на креатинкиназа се препоръчва при пациенти, които приемат статини и съобщават за симптоми, предполагащи миопатия.	I	C	-
Измервания на BNP/NT-proBNP трябва да се имат предвид при пациенти със съмнение за сърдечна недостатъчност.	IIa	C	-

ACS = остър коронарен синдром; BNP = B-тип натриуретичен пептид; HbA1c = гликиран хемоглобин; LDL = липопротеини с ниска плътност; NT-proBNP N-терминален про B-тип натриуретичен пептид; OGTT = орален глюкозо-толерантен тест; SCAD = стабилна коронарна артериална болест; T2DM = захарен диабет тип 2.

<sup>a</sup>Клас на препоръката.

<sup>b</sup>Ниво на доказателствата.

<sup>c</sup>Източник(ци), подкрепящ(и) препоръките за клас I (A + B) и IIa + IIb (A + B).

<sup>d</sup>За подробности вижте препоръките за дислипидемия.<sup>62</sup>

### 6.2.1.1 Биохимични тестове (вижте уеб приложенията)

Лабораторните изследвания се използват за откриване на възможните причини за исхемия, за установяване на сърдечно-съдовите (CV) рискови фактори и свързаните с тях състояния и за определяне на прогнозата.

Хемоглобинът, като част от пълната кръвна картина и – когато е налице клинично съмнение за щитовидна дисфункция – стойностите на хормоните на щитовидната жлеза, предоставят информация, свързана с възможните причини за исхемия. Пълната кръвна картина, включваща общия брой на белите кръвни клетки и хемоглобина, може да добави също информация относно прогнозата.<sup>56</sup>

Плазмените стойности на глюкозата на гладно и гликирания хемоглобин (HbA1c) трябва да се измерват при всеки пациент със съмнение за CAD. Ако и двете са неубедителни, се препоръчва допълнително орален глюкозо-толерантен тест.<sup>57,58</sup> Изследването на глюкозния метаболизъм е важно поради добре известната връзка между нежеланите сърдечно-съдови (CV) събития и диабета. Още повече, установено е, че повишеното ниво на глюкозата на гладно или след обременяване предсказват неблагоприятен краен резултат при SCAD, независимо от конвенционалните рискови фактори.<sup>59</sup> Накрая, гликираният хемоглобин (HbA1c) предсказва крайния резултат както при диабетици, така и при индивиди без диабет.<sup>60,61</sup> Пациентите с диабет трябва да бъдат лекувани в съответствие с Препоръките на ESC/Европейската асоциация за изучаване на диабета (European Association for the Study of Diabetes, EASD).<sup>57</sup>

Липидният профил на гладно, включващ общия холестерол (total cholesterol, TC), холестерола в липопротеините с висока плътност (high density lipoprotein, HDL), холестерола в липопротеините с ниска плътност (low density lipoprotein, LDL) и триглицеридите, трябва също да се изследва при всички пациенти с подозирана или доказана исхемична болест, включително стабилна ангина, за оценка на рисковия профил на пациента и установяване на необходимостта от лечение.<sup>62</sup>

Липидният профил и гликемичният статус трябва да се преоценяват периодично, за да се определи ефикасността на лечението, а при пациенти без захарен диабет, за откриване на новопоявил се диабет (Таблица 7). Липсват достатъчно данни за препоръки относно честотата на повторна оценка на тези рискови фактори. Съществува консенсус за измерването им веднъж годишно.<sup>62</sup>

При наличие на хипертония, диабет или реноваскуларно заболяване може да се развие бъбречна дисфункция с нега-

тивно влияние върху прогнозата при пациенти със стабилна ангина пекторис.<sup>63-65</sup> Следователно, необходима е изходна оценка на бъбречната функция чрез изчисляване скоростта на гломерулна филтрация (glomerular filtration rate, GFR) чрез креатинин (или цистатин C) – базиран метод, напр. чрез формулите на Cockcroft – Gault,<sup>66</sup> Изменение на диетата при бъбречно заболяване (Modification of Diet in Renal Disease (MDRD)),<sup>67</sup> или Колаборация върху епидемиологията на хроничното бъбречно заболяване (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration, CKD-EPI).<sup>68</sup>

Ако има клинично съмнение за нестабилна CAD, трябва да се измерят биохимичните маркери за миокардно увреждане, напр. тропонин T или тропонин I, за предпочитане чрез високочувствителни или ултрачувствителни тестове. Ако е налице повишена стойност на тропонина, по-нататъшното лечение трябва да следва препоръките за остър коронарен синдром без ST-елевация (non-ST-elevation acute coronary syndrome, NSTEMI-ACS).<sup>1</sup> Тъй като тропонините имат централна роля при откриването на нестабилни пациенти,<sup>1,7</sup> измерването на тропонин се препоръчва при всеки пациент, хоспитализиран за симптоматична SCAD.

С помощта на високочувствителните тестове при голям брой пациенти със SCAD могат да се установят много ниски стойности на тропонин. Тези стойности обикновено са под нивата, дефинирани като повишени. Въпреки че е налице известна прогностична стойност на количеството тропонин, установено при стабилни пациенти,<sup>8,9</sup> тропонинът не притежава достатъчно независима прогностична стойност, за да бъде препоръчано систематичното му измерване при амбулаторни пациенти със SCAD.

За повишените нива на високочувствителния C-реактивен протеин (high-sensitivity C-reactive protein, hs-CRP) също се съобщава, че са свързани с увеличен риск от събития при пациенти със SCAD. Наскоро проведен анализ на 83 проучвания, обаче, установява доста различия в съобщените и публикувани резултати, което прави евентуалната независима връзка между hs-CRP и прогнозата при пациенти със SCAD достатъчно неубедителна, за да не се препоръчва рутинно измерване на този показател.<sup>69</sup>

Въпреки че и други биомаркери могат да имат допълнителна прогностична стойност, липсват достатъчно доказателства, за да се препоръча рутинното използване на

**Таблица 7: Кръвни тестове за рутинна повторна оценка при пациенти с хронична стабилна коронарна артериална болест**

Препоръки	Клас <sup>a</sup>	Ниво <sup>b</sup>	Източн. <sup>c</sup>
Ежегоден контрол на липидите, глюкозния метаболизъм (вж. препоръка 3 в Табл. 6) и креатинина се препоръчва при всички пациенти с известна SCAD.	I	C	-

SCAD = стабилна коронарна артериална болест.

<sup>a</sup>Клас на препоръката.

<sup>b</sup>Ниво на доказателствата.

<sup>c</sup>Източник(ци), подкрепящ(и) препоръките за клас I (A + B) и IIa + IIb (A + B).

**Таблица 8: Електрокардиография в покой за първоначална диагностична оценка на стабилна коронарна артериална болест**

Препоръки	Клас <sup>a</sup>	Ниво <sup>b</sup>	Източн. <sup>c</sup>
ЕЦГ в покой се препоръчва при всички пациенти при първия преглед.	I	C	-
ЕЦГ в покой се препоръчва при всички пациенти по време на или непосредствено след епизод на гръдна болка при съмнение за клинична нестабилност на CAD.	I	C	-

ЕЦГ = електрокардиограма; SCAD = стабилна коронарна артериална болест.

<sup>a</sup>Клас на препоръката.

<sup>b</sup>Ниво на доказателствата.

<sup>c</sup>Източник(ци), подкрепящ(и) препоръките за клас I (A + B) и IIa + IIb (A + B).

натриуретичните пептиди, маркерите на хемостазата или генетичните тестове в поведението при пациенти със SCAD (за допълнителна информация вижте уеб приложенията).<sup>70-72</sup>

**6.2.1.2 Електрокардиограма при покой**

При всички пациенти със съмнение за CAD трябва да се направи запис на 12-канална ECG в покой. Нормалната ECG в покой не е необичайна дори при пациенти с тежка ангина и не изключва диагнозата на исхемия. Въпреки това, ECG в покой може да покаже признаци на CAD, като преживян MI или нарушения в реполаризацията. ECG записът ще бъде база за сравнение в бъдеще.

ECG може да допринесе за изясняване на диференциалната диагноза, ако се извърши по време на болка, с установяване на динамични промени в ST-сегмента при наличие на исхемия. ECG по време на гръдна болка и веднага след това винаги е полезна и има диагностична роля при пациенти с вазоспазъм, тъй като изместването на ST-сегмента е поне частично обратимо след отзвучаване на спазъма. ECG може да покаже и други промени, като левокамерна хипертрофия (LVH), ляв или десен бедрен блок (LBBB или RBBB), преждевременно възбуждение (пreekитация), аритмии или нарушения в проводимостта. Тази информация може да бъде от полза за откриване на механизмите, отговорни за гръдната болка (предсърдното мъждене може да бъде свързано с гръден дискомфорт без епикардна коронарна болест),<sup>78</sup> при избора на подходящи по-нататъшни изследвания или при адаптиране на индивидуалното лечение на пациента. ECG в покой играе роля и при стратификацията на риска, както е посочено по-нататък.

**6.2.1.3 Ехокардиография при покой (вижте уеб приложенията)**

Трансторакалната двуразмерна и Доплер ехокардиография в покой предоставя информация за сърдечната структура и функция. Въпреки че левокамерната функция често е нормална при тези пациенти, възможно е да се установят регионални нарушения в миокардната кинетика, които увеличават вероятността от CAD. Освен това, заболявания като клапна сърдечна болест (аортна стеноза) или хипертрофична кардиомиопатия могат да бъдат изключени като друга причина за симптомите. Накрая, може да бъде измерена глобалната камерна функция – важен прогностичен показател при пациенти със SCAD.<sup>29,79</sup> Ехокардиографията е особено полезна при пациенти със сърдечни шумове<sup>80</sup>, преживян MI или симптоми/признаци на сърдечна недостатъчност.

След провеждане на ехокардиография при покой, може да се добави ултразвуково изследване на каротидните артерии чрез подходящ трансдюсер, извършено от обучени клиницисти.<sup>81,82</sup> Установяването на увеличена дебелина на интима-медия и/или плаки показва наличието на атеросклеротично заболяване, с последващи изводи за необходимостта от превантивна терапия<sup>37</sup> и увеличава вероятността за откриване на CAD при следващите диагностични тестове.<sup>83</sup>

Тъканната Доплер ехокардиография и измерването на скоростта на „напрягане“ (strain rate) могат също да бъдат полезни за откриване на сърдечна недостатъчност със запазена EF, като обяснение за симптомите, появяващи се при физическа активност.<sup>84</sup> Нарушеното диастолно пълнене е първият признак за активна исхемия и може да насочи към наличието на микроваскуларна дисфункция при пациенти с оплаквания от задых като възможен еквивалент на ангина.<sup>85,86</sup>

**Таблица 9: Ехокардиография**

Препоръки	Клас <sup>a</sup>	Ниво <sup>b</sup>	Източн. <sup>c</sup>
Трансторакална ехокардиография в покой се препоръчва при всички пациенти за: а. изключване на други причини за ангина; б. откриване на регионални нарушения в миокардната кинетика, предполагащи CAD; с. измерване на LVEF за стратификация на риска. д. оценка на диастолната функция.	I	B	27, 79, 80
Ултразвуково изследване на каротидните артерии трябва да бъде извършено от обучени клиницисти за откриване на увеличена IMT и/или плака при пациенти със съмнение за SCAD без известно атеросклеротично заболяване.	IIa	C	-

CAD = коронарна артериална болест; IMT = дебелина на интима-медия; LVEF = левокамерна фракция на изтласкване; SCAD = стабилна коронарна артериална болест.

<sup>a</sup>Клас на препоръката.

<sup>b</sup>Ниво на доказателствата.

<sup>c</sup>Източник(ци), подкрепящ(и) препоръките за клас I (A + B) и IIa + IIb (A + B).

Въпреки че диагностичните ползи от ехокардиографията при пациенти с ангина са съсредоточени главно в специфични подгрупи, оценката на левокамерната функция е от значение при всички пациенти за стратификация на риска (вж. раздел 6.4). Ето защо ехокардиография (или алтернативни методи за оценка на левокамерната функция, ако ехокардиографията е с недостатъчно добро качество) трябва да се извършва при всички пациенти с първа проява на симптоми на SCAD.

**Таблица 10: Амбулаторно електрокардиографско мониториране за първоначална диагностична оценка на стабилна коронарна артериална болест**

Препоръки	Клас <sup>a</sup>	Ниво <sup>b</sup>	Източн. <sup>c</sup>
Амбулаторно ECG мониториране се препоръчва при пациенти със SCAD и съмнение за аритмия.	I	C	-
Амбулаторно ECG мониториране трябва да се има предвид при пациенти със съмнение за вазоспастична ангина.	IIa	C	-

ECG = електрокардиограма; SCAD = стабилна коронарна артериална болест.

<sup>a</sup>Клас на препоръката.

<sup>b</sup>Ниво на доказателствата.

<sup>c</sup>Източник(ци), подкрепящ(и) препоръките за клас I (A + B) и IIa + IIb (A + B).

Няма показания за многократно провеждане на ехокардиографско изследване в покой при пациенти с неустановена SCAD, при липса на промяна в клиничния статус.

#### 6.2.1.4 Сърдечен магнитен резонанс при покой

Сърдечният магнитен резонанс (cardiac magnetic resonance, CMR) също може да се използва за откриване на структурни сърдечни нарушения и оценка на камерната функция.<sup>87</sup> Приложението на CMR се препоръчва при пациенти, при които независимо от използването на ехо-контрастни вещества, трансторакалната ехокардиография не е в състояние да отговори на клиничен въпрос (обикновено поради ограничен акустичен прозорец) и при които няма противопоказания за CMR.

#### 6.2.1.5 Амбулаторно електрокардиографско мониториране

Амбулаторното ECG (Холтер) мониториране може да открие данни за миокардна исхемия по време на нормалните ежедневни дейности, но при SCAD рядко добавя важна диагностична информация към или надхвърляща тази, предоставена от стрес теста.<sup>88</sup> Липсват и достатъчно доказателства, които да подкрепят рутинното прилагане на амбулаторно ECG мониториране като метод за прецизно прогнозиране.

Амбулаторно проследяване, обаче, играе роля при пациенти със съмнение за аритмии или вазоспастична ангина (изисква се оборудване за оценка на ST-сегмента).

#### 6.2.1.6 Рентгенография на гръден кош

Рентгенографията на гръден кош (CXR) се използва често при оценката на пациенти с гръдна болка: при SCAD, обаче, CXR не предоставя специфична информация за целите на диагностиката и стратификацията на риска. В някои случаи изследването може да бъде полезно при оценка на пациенти със съмнение за сърдечна недостатъчност.<sup>89</sup> CXR може да бъде полезна и при пациенти с белодробни заболявания, които често съпътстват SCAD, или за изключване на друга причина за гръдна болка при атипични клинични прояви.

### 6.2.2 Три важни стъпки при вземането на решение

Препоръчва се използването на стъпков подход за вземане на решения при пациенти със съмнение за SCAD. Процесът започва с клинична оценка на вероятността за наличие на

SCAD при даден пациент (определяне на PTP, стъпка 1) (вж. по-долу). Стъпка 1 се последва от неинвазивен тест за диагностициране на SCAD или на неструктивна атеросклероза (обикновено чрез извършване на каротиден ултразвук) при пациенти с междинна вероятност за заболяването (стъпка 2). След поставянето на диагноза SCAD, се назначава оптимална медикаментозна терапия (OMT) и се извършва стратификация на риска от последващи събития (по-нататък в текста, „риск от събития“) (стъпка 3) – обикновено на базата на наличните неинвазивни тестове – за да се селектират пациентите, които биха имали полза от инвазивно изследване и реваскуларизация. В зависимост от тежестта на симптомите може да се извърши ранна инвазивна коронарна ангиография (ICA) с инвазивно потвърждение на значимостта на стенозата (FFR) и последваща реваскуларизация, заобикаляйки неинвазивните тестове в стъпки 2 и 3.

### 6.2.3 Принципи на диагностичните тестове

Интерпретирането на резултатите от неинвазивните сърдечни тестове изисква прилагането на т.нар. Bayes подход за диагнозата. Този подход използва предхождаща теста оценка на заболяването от клинициста [наричана предхождаща теста вероятност (pre-test probability, PTP)] заедно с резултатите от диагностичните тестове, за да генерира индивидуализирани, последващи теста вероятности за заболяването при даден пациент. PTP се влияе от разпространението на болестта в изследваната популация, както и от клиничните характеристики (включително наличие на сърдечно-съдови рискови фактори) на индивида.<sup>90</sup> Главни детерминанти на PTP са възраст, пол и естество на симптомите.<sup>90</sup>

Чувствителността и специфичността се използват често за определяне точността на даден диагностичен метод, но те предоставят непълно описание на изпълнението на теста в клинични условия. Първо, някои диагностични методи могат да се извършат по-добре при някои пациенти в сравнение с други – като коронарната компютърна томографска ангиография (СТА), която е „сензитивна“ към сърдечната честота, телесното тегло и наличието на калцификация. Второ, въпреки че чувствителността и специфичността са математически независими от PTP, в клиничната практика много тестове се представят по-добре при нискорискови популации; в примера, използван по-горе, коронарната СТА ще има по-висока точност при изследване на популации с ниска вероятност за заболяване, включващи по-млади индивиди и с по-малко коронарен калций.

Поради взаимната зависимост между PTP (клиничната вероятност даден пациент да има CAD) и извършването на съответните диагностични методи (вероятността даден пациент да има заболяване, ако тестът е положителен или да няма заболяване, ако тестът е отрицателен), препоръките за диагностичните тестове трябва да вземат предвид предхождащата теста вероятност (PTP). Тестът може дори да навреди, ако броят на фалшивите резултати е по-висок от броя на верните резултати от този тест. Неинвазивните изобразителни диагностични методи за CAD имат чувствителност и специфичност приблизително 85% (Таблица 12). Следователно, 15% от всички диагностични резултати ще бъде фалшиви и, като следствие, неизвършването на теста би гарантирало по-малко погрешни диагнози при пациенти с PTP под 15% (ако се приеме, че всички пациенти са здрави) или PTP над 85% (ако се приеме, че всички пациенти са болни). В тези случаи тестът трябва да бъде извършен само по наложителни причини. Това е причината, поради която тази Работна група

**Таблица 11: Рентгенография на гръден кош за първоначална диагностична оценка на стабилна коронарна артериална болест**

Препоръки	Клас <sup>a</sup>	Ниво <sup>b</sup>	Источн. <sup>c</sup>
CXR се препоръчва при пациенти с атипична проява на симптомите или съмнение за белодробно заболяване.	I	C	-
CXR трябва да се има предвид при пациенти със съмнение за сърдечна недостатъчност.	IIa	C	-

CXR = рентгенография на гръден кош.

<sup>a</sup>Клас на препоръката.

<sup>b</sup>Ниво на доказателствата.

<sup>c</sup>Източник(ци), подкрепящ(и) препоръките за клас I (A + B) и IIa + IIb (A + B).

**Таблица 12: Характеристики на често използваните тестове за диагностициране наличието на коронарна артериална болест**

	Диагноза на CAD	
	Чувствителност (%)	Специфичност (%)
ECG с физическо натоварване <sup>a,91,94,95</sup>	45–50	85–90
Стрес ехокардиография с физическо натоварване <sup>96</sup>	80–85	80–88
Стрес SPECT с физическо натоварване <sup>96-99</sup>	73–92	63–87
Добутамин-стрес ехокардиография <sup>96</sup>	79–83	82–86
Добутамин-стрес MRI <sup>b,100</sup>	79–88	81–91
Стрес ехокардиография с вазодилатор <sup>96</sup>	72–79	92–95
Стрес SPECT с вазодилатор <sup>96,99</sup>	90–91	75–84
Стрес MRI с вазодилатор <sup>b,98,100-102</sup>	67–94	61–85
Коронарна СТА <sup>c,103-105</sup>	95–99	64–83
Стрес PET с вазодилатор <sup>97,99,106</sup>	81–97	74–91

CAD = коронарна артериална болест; СТА = компютърна томографска ангиография; ECG = електрокардиограма; MRI = магнитно резонансно изобразяване; PET = позитронна емисионна томография; SPECT = еднофотонна емисионна компютърна томография.

<sup>a</sup>Резултати без/с минимално референтно отклонение.

<sup>b</sup>Резултати, получени при популации със средна до висока честота на разпространение на заболяването, без компенсиране на референтното отклонение.

<sup>c</sup>Резултати, получени при популации с ниска до средна честота на разпространение на заболяването.

не препоръчва тестове при пациенти с (i) ниска РТР <15% и (ii) висока РТР >85%. При такива пациенти е безопасно да се предположи, че имат (i) необструктивна CAD или (ii) обструктивна CAD.

Ниската чувствителност на ECG с физическо натоварване – само 50% (въпреки отличната специфичност от 90%, стойности получени от проучвания, избягващи отклоненията при потвърждение)<sup>91</sup> – е причина за нарастване на фалшивите тестови резултати, в сравнение с верните, при популации с РТР >65%.<sup>92</sup> Ето защо, Работната група не препоръчва извършване на стрес тест с физическо натоварване за *диагностични* цели при такива високорискови популации. Въпреки това, тестът може да предостави ценна *прогностична* информация при такива популации.<sup>93</sup>

В тази нова версия на Препоръките, по-голяма тежест се придава на тестовете, базирани на оценката на предходните теста вероятности.<sup>107</sup> Тази Работна група е избрала най-скорошните данни за разпространението на CAD за основа на клиничния алгоритъм в тези Препоръки,<sup>108</sup> както е обсъдено в уеб приложенията и показано в Таблица 13. Уеб

**Таблица 13: Клинични вероятности, предхождащи тестовете<sup>a</sup>, при пациенти със симптоми на стабилна ангина<sup>108</sup>**

Възраст	Типична ангина		Атипична ангина		Неангинозна болка	
	Мъже	Жени	Мъже	Жени	Мъже	Жени
30–39	59	28	29	10	18	5
40–49	69	37	38	14	25	8
50–59	77	47	49	20	34	12
60–69	84	58	59	28	44	17
70–79	89	68	69	37	54	24
>80	93	76	78	47	65	32

ECG = електрокардиограма; РТР = предхождаща теста вероятност; SCAD = стабилна коронарна артериална болест.

<sup>a</sup>Показаните вероятности за обструктивна коронарна болест отразяват оценките за пациенти на възраст 35, 45, 55, 65, 75 и 85 години.

- Групите в белите кутийки имат РТР <15% и следователно, могат да бъдат лекувани без провеждане на по-нататъшни тестове.
- Групите в сините кутийки имат РТР от 15 – 65%. При възможност за изпълнение, те биха могли да бъдат подложени на ECG с физическо натоварване като първоначален тест. Ако, обаче, локалната експертиза и наличността позволяват провеждане на неинвазивен тест за исхемия, базиран на изобразяване, той трябва да бъде предпочетен поради неговите превъзхождащи диагностични възможности. При млади пациенти трябва да се има предвид облъчването.
- Групите в светлочервените кутийки имат РТР между 66 – 85% и следователно, трябва да бъдат подложени на неинвазивен изобразителен функционален тест за поставяне на диагноза SCAD.
- В групите в тъмночервените кутийки РТР е >85% и може да се приеме наличие на SCAD. Те изискват само стратификация на риска.

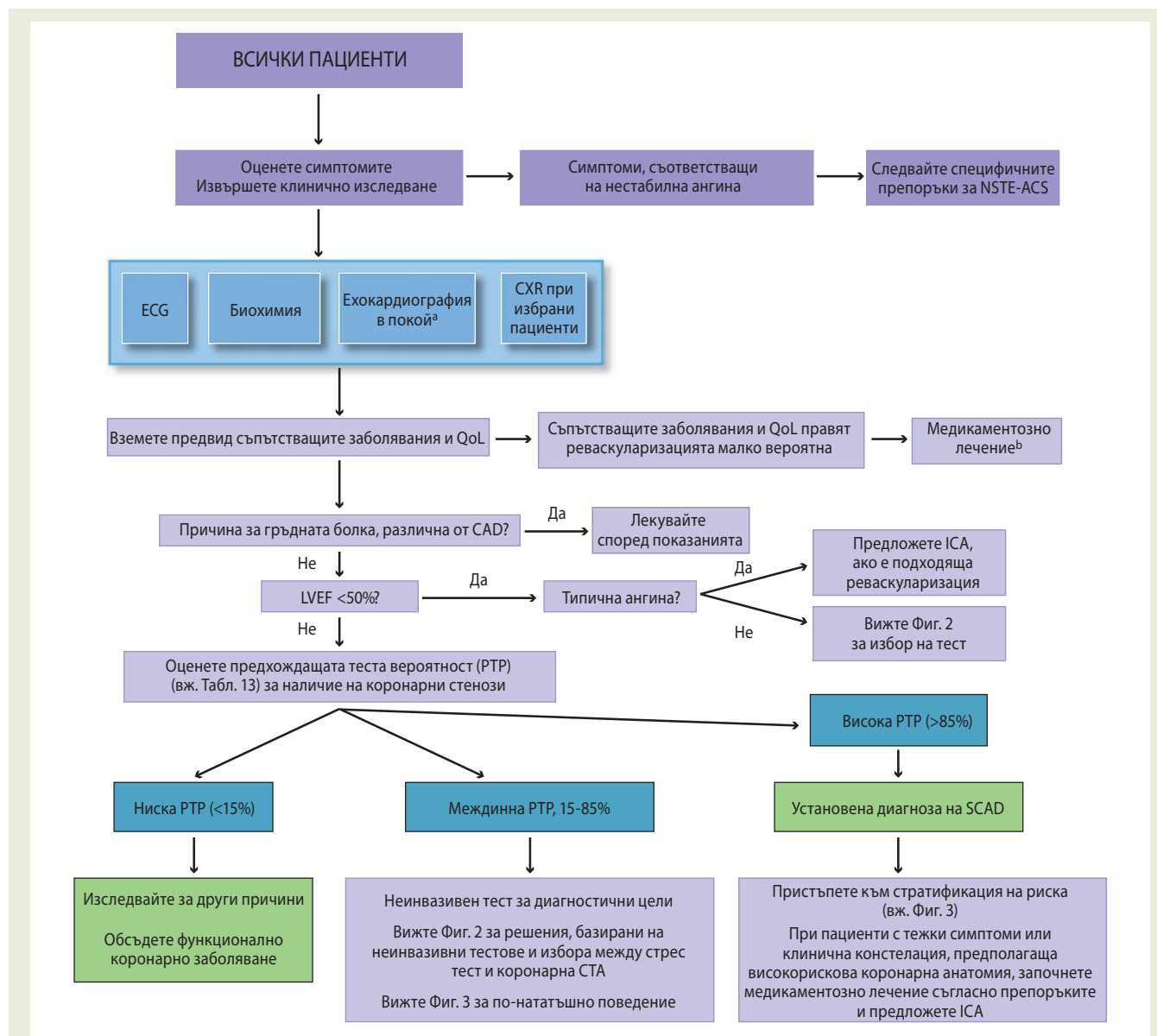
приложенията съдържат и повече информация за промените, в сравнение с предходните препоръки за стабилна ангина на ESC, и причините, поради които ECG тестът с физическо натоварване е запазен в алгоритъма.

Ако е ясно, че болката е неангинозна, може да се назначат други диагностични тестове за откриване на гастро-интестинални, белодробни или свързани с костно-мускулната система причини за гръдната болка (Фигура 1). Независимо от това, при тези пациенти трябва също да се предприемат действия за намаляване на рисковите фактори, въз основа на често прилаганите диаграми за риска, като SCORE (<http://www.heartscore.org/Pages/welcome.aspx>) или рисков скор по Framingham (<http://hp2010.nhlbihin.net/atp/iii/calculator.asp>). Пациентите с подозирена SCAD и със съпътстващи заболявания, поради които реваскуларизацията не е препоръчителна, трябва да бъдат лекувани медикаментозно, но при необходимост може да се използва изобразяване с фармакологичен стрес тест за потвърждаване на диагнозата. Пациентите с намалена левокамерна фракция на изтласкване (LVEF) <50% и типична ангина са изложени на висок риск от сърдечно-съдови събития (вж. по-нататък в текста) и трябва да им бъде предложена ICA без предходен тест (вж. Фигура 1).

При пациентите с възможна ангинозна болка, но много ниска вероятност от значима CAD <15%, трябва да бъдат изключени други сърдечни причини за гръдна болка, а сърдечно-съдовите им рискови фактори – коригирани, въз

основа на оценката на рисковия скор.<sup>37</sup> Не е необходимо извършването на специфични неинвазивни стрес тестове.<sup>92</sup> При пациенти с повтарящи се, непровокирани пристъпи на гръдна болка само в състояние на покой да се има предвид наличието на вазоспастична ангина, която трябва да се диагностицира и лекува адекватно (вж. по-долу). Пациентите с междинна PTP от 15 – 85% трябва да бъдат подложени на по-нататъшни неинвазивни тестове. При пациенти с клинична PTP >85%, диагнозата на CAD трябва да се постави клинично,

като по-нататъшните тестове няма да подобрят точността. Допълнителните тестове, обаче, могат да бъдат показани за стратификация на риска от събития, особено ако с първоначалната медикаментозна терапия не се постига контрол на симптомите (Фигура 1). При пациенти с тежка ангина при ниско ниво на физическо натоварване и при тези с клинична констелация, показваща висок риск от събития,<sup>109</sup> директното преминаване към ICA е разумен вариант. При такива обстоятелства, показанието за реваскуларизация трябва да



**Фигура 1:** Алгоритъм за първоначална диагностика на пациенти със съмнение за SCAD.

CAD = коронарна артериална болест; СТА = компютърна томографска ангиография; СХР = рентгенография на гръден кош; ECG = електрокардиограма; ICA = инвазивна коронарна ангиография; LVEF = левокамерна фракция на изтласкване; PTP = предполагаща теста вероятност; SCAD = стабилна коронарна артериална болест; NSTEMI-ACS = остър коронарен синдром без ST-елевация; QoL = качество на живот.

<sup>a</sup>Може да се пропусне при много млади и здрави пациенти със силно съмнение за извънсърдечна причина за гръдната болка и при пациенти с множество заболявания, при които резултатът от ехокардиографията не повлиява по-нататъшното поведение.

<sup>b</sup>Ако диагнозата за SCAD е несигурна, провеждането на фармакологичен стрес тест с изобразяване преди началото на лечението може да е обосновано.



зависи от резултата на интрапроцедурния тест за частичен резерв на кръвотока (FFR), когато е необходимо.<sup>110</sup>

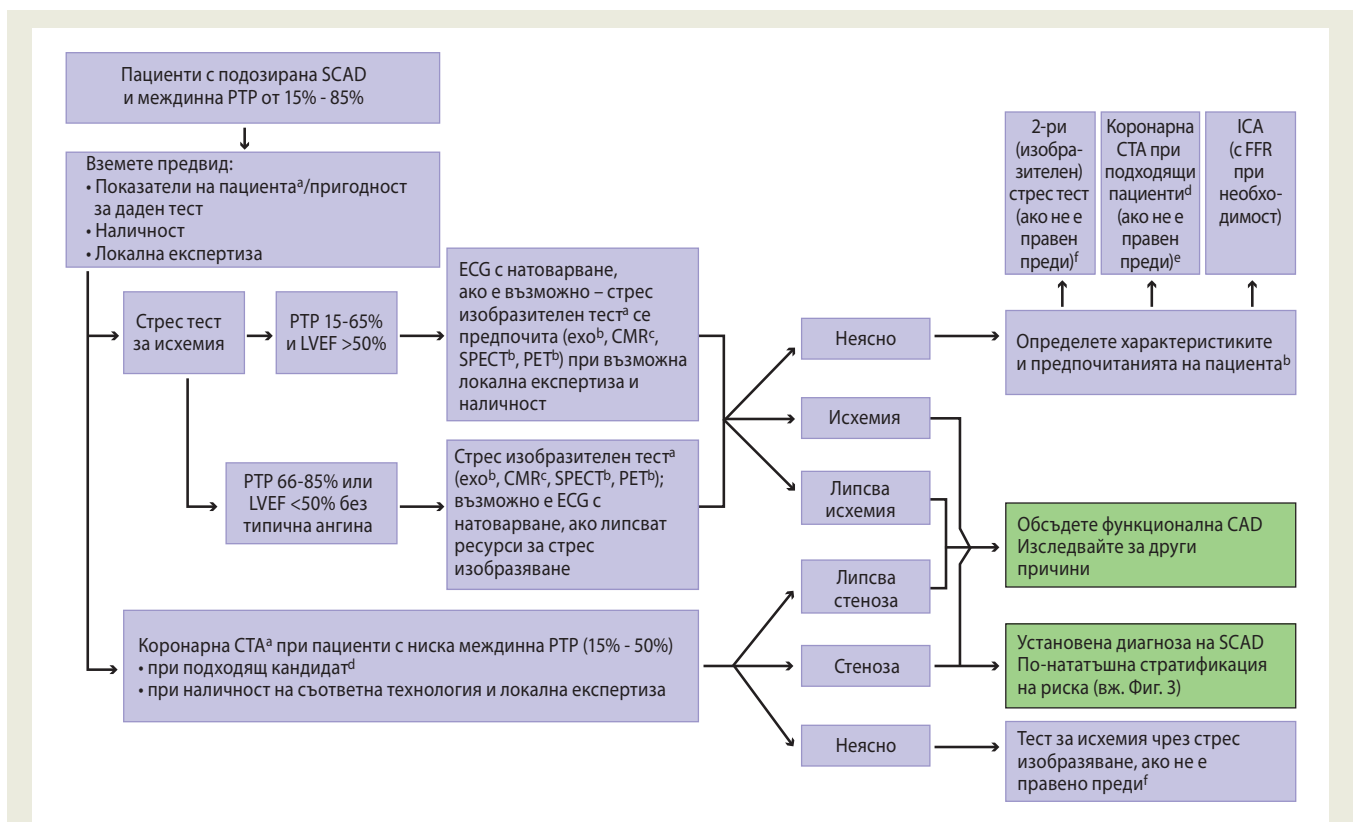
Много високата негативна предсказваща стойност на коронарната СТА, показваща отсъствие на стенози, може да вдъхне увереност у пациентите и насочващите лекари, че назначаването на медикаментозна терапия, без да се провеждат по-нататъшни тестове или инвазивно лечение, е добра стратегия. Това прави теста потенциално полезен, особено за пациенти с ниска междинна РТР (Фигура 2). Трябва да се има предвид, че е възможно свръхдиагностициране на стенози при пациенти със скор по Agatston >400,<sup>104,105</sup> и изглежда разумно резултатът от коронарната СТА да се определи като „неясен“, ако наличието на тежки фокални или дифузни калцификации не позволява категоричното отиференциране на съдовия лумен (вж. Фигура 2). За получаване на оптимални резултати е необходимо стриктно придържане към публикуваните професионални стандарти.<sup>111</sup> Имайки предвид изло-

жените съображения, коронарната СТА може да се счита за алтернатива на тестовете за исхемия, особено при пациенти с гръдна болка при междинна РТР по-ниска от 50%.<sup>112</sup>

### 6.2.4 Стрес тест за диагностициране на исхемия

#### 6.2.4.1 Електрокардиограма при тест с натоварване

Поради своето опростено изпълнение и широка достъпност, тестът с натоварване на велоергометър или тредмил (бягаща пътека), използвайки 12-канално ECG мониториране, остава полезна опция (Таблица 14) при пациенти със съмнение за SCAD и предхождаща теста вероятност (РТР) 15 – 65%, при която тестът е добре изпълняван (вж. по-горе). Подробно описание на процедурата с физическо натоварване, нейното интерпретиране, влиянието на лекарствата и други фактори върху извършването на теста, както и изпълнението му при специални групи пациенти могат да бъдат намерени в предходната версия на тези Препоръки на уебсайта на ESC.<sup>3</sup>



**Фигура 2:** Неинвазивни тестове при пациенти със съмнение за SCAD и междинна предхождаща теста вероятност.

CAD = коронарна артериална болест; СТА = компютърна томографска ангиография; CMR = сърдечен магнитен резонанс; ECG = електрокардиограма; ICA = инвазивна коронарна ангиография; LVEF = левокамерна фракция на изтласкване; PET = позитронна емисионна компютърна томография; РТР = предхождаща теста вероятност; SCAD = стабилна коронарна артериална болест; SPECT = еднофотонна емисионна компютърна томография.

<sup>a</sup>Вземете предвид възрастта на пациента спрямо експозицията на облъчване.

<sup>b</sup>При невъзможност за тест с физическо натоварване използвайте вместо него фармакологичен стрес тест с ехокардиография или SPECT/PET.

<sup>c</sup>CMR се извършва само с фармакологичен стрес тест.

<sup>d</sup>Характеристиките на пациента трябва да предполагат висока вероятност чрез коронарната СТА да се постигне пълно диагностициране (вж. раздел 6.2.5.1.2), имайки предвид, че резултатът е неясен при пациенти с тежка дифузна или фокална калцификация.

<sup>e</sup>Действайте по начина, указан в долната лява кутийка за коронарна СТА.

<sup>f</sup>Действайте по начина, указан за стрес тест в кутийката за исхемия.

Основното диагностично електрокардиографско отклонение по време на ECG теста с натоварване се състои в хоризонтална или низходяща депресия на ST-сегмента  $\geq 0,1$  mV, персистираща в продължение на най-малко 0,06 – 0,08 сек. след J точката, в едно или повече ECG отвеждания. Трябва да се отбележи, че при около 15% от пациентите, диагностичните промени в ST-сегмента се появяват само по време на възстановителната фаза. Тестът предоставя и допълнителна информация, напр. отговор от страна на сърдечната честота, артериалното налягане, изява на симптоми, както и постигнато ниво на натоварване, които имат както диагностично, така и прогностично значение.

За да се получи максимална диагностична информация от ECG теста с натоварване, той трябва да бъде симптом-лимитиран и да се извършва при липса на антиишемични лекарства. Съществуват голям брой обзори и мета-анализи върху изпълнението на ECG теста с натоварване за диагностициране на коронарната болест, които показват променлива информативност на теста в зависимост от избрания диагностичен праг. При натоварване, водещо до ST-депресия  $\geq 0,1$  mV или 1 mm за дефиниране на положителен тест, се съобщават чувствителност и специфичност за откриване на

значима CAD (обикновено стенози с диаметър  $\geq 50\%$ ), вариращи съответно между 23 – 100% (средно 68%) и 17 – 100% (средно 77%).<sup>91</sup> Ограничавайки анализа до онези проучвания, в които се избягват работните отклонения, съобщената чувствителност е между 45 – 50%, а специфичността 85 – 90% (Таблица 12).<sup>94,95</sup> Добавянето на кардиопулмоналния тест с натоварване може значително да подобри чувствителността,<sup>113</sup> но тази комбинация от тестове не е широко прилагана.

Важно е да се запомни, че тези цифри са валидни само при пациенти без значими изходни ECG нарушения. ECG тестът с натоварване няма диагностична стойност при наличие на ляв бедрен блок (LBBB), ритъм от пейсмейкър и синдром на Wolff-Parkinson-White, при които не е възможна интерпретация на ECG промените. Освен това, фалшиво-положителните резултати са по-чести при пациенти с променена ECG в покой при наличие на левокамерна хипертрофия (LVH), електролитен дисбаланс, нарушения във вълна-камерното провеждане, предсърдно мъждене<sup>78,114</sup> и употреба на дигиталис.

ECG тестът с натоварване също е по-малко чувствителен и специфичен при жените.<sup>95</sup> Въпреки това, неотдавнашно рандомизирано изпитване, сравняващо първоначална диаг-

**Таблица 14: Извършване на електрокардиография с физическо натоварване за първоначална диагностична оценка на ангина пекторис или за оценка на симптомите**

Препоръки	Клас <sup>a</sup>	Ниво <sup>b</sup>	Източн. <sup>c</sup>
ECG с физическо натоварване се препоръчва като първоначален тест за поставяне на диагноза SCAD при пациенти със симптоми на ангина и междинна PTP за CAD (Таблица 13, 15–65%), при липса на антиишемична терапия, освен ако не могат да понесат натоварване или имат ECG промени, които правят ECG невъзможна за оценяване.	I	B	115, 116
Стрес изобразяване се препоръчва като първоначален тест при възможна локална експертиза и наличност.	I	B	117–120
ECG с физическо натоварване трябва да се има предвид при пациенти на лечение, за оценка на контрола на симптомите и исхемията.	IIa	C	-
ECG с физическо натоварване не се препоръчва за диагностични цели при пациенти с $\geq 0,1$ mV ST-депресия на ECG в покой или приемащи дигиталис.	III	C	-

CAD = коронарна артериална болест; ECG = електрокардиограма; PTP = предхождаща теста вероятност; SCAD = стабилна коронарна артериална болест.

<sup>a</sup>Клас на препоръката.

<sup>b</sup>Ниво на доказателствата.

<sup>c</sup>Източник(ци), подкрепящ(и) нивото на доказателствата.

**Таблица 15: Приложение на тест с физическо натоварване или фармакологичен стрес тест в комбинация с изобразителни техники**

Препоръки	Клас <sup>a</sup>	Ниво <sup>b</sup>	Източн. <sup>c</sup>
Стрес изобразяване се препоръчва като първоначален тест за диагностициране на SCAD, ако PTP е между 66–85% или ако LVEF е <50% при пациенти без типична ангина.	I	B	143, 144
Стрес тест с изобразяване се препоръчва при пациенти с ECG нарушения в покой, поради които не е възможна точна интерпретация на ECG промените по време на стрес.	I	B	117, 145
Стрес тестът с физическо натоварване се препоръчва пред фармакологичния тест винаги, когато е възможно.	I	C	-
Стрес изобразяване трябва да се има предвид при симптомни пациенти с предшестваща ревазуларизация (PCI или CABG).	IIa	B	146, 147
Стрес тест с изобразяване трябва да се има предвид за оценка на функционалната тежест на средностепенните лезии на коронарна артериография.	IIa	B	148, 149

CABG = коронарна артериална байпас хирургия; ECG = електрокардиограма; PCI = перкутанна коронарна интервенция; PTP = предхождаща теста вероятност; SCAD = стабилна коронарна артериална болест.

<sup>a</sup>Клас на препоръката.

<sup>b</sup>Ниво на доказателствата.

<sup>c</sup>Източник(ци), подкрепящ(и) нивото на доказателствата.

ностична стратегия на нуклеарно миокардно перфузионно изобразяване (MPI) с натоварване и стандартен тест с натоварване на тредмил при симптомни жени със съмнение за CAD и запазен функционален капацитет, които са били в състояние да понесат натоварване, не показва значима полза от по-скъпата MPI стратегия за клиничните крайни резултати.<sup>115</sup>

При някои пациенти ECG тестът с натоварване може да бъде неинформативен; напр., когато не се постига 85% от максималната сърдечна честота при отсъствие на симптоми или признаци на исхемия, когато натоварването се ограничава от ортопедични или други несърдечни проблеми, или когато ECG промените са двусмислени. При тези пациенти трябва да се избере алтернативен неинвазивен фармакологичен стрес тест с изобразяване (*Фигура 2*). При подходящо подбрани пациенти (*Фигура 2*), друга възможност представлява коронарната компютърна томографска ангиография (СТА). Нещо повече, „нормалната“ ECG при стрес тест на пациенти, приемащи антиисхемични лекарства, не изключва значимо коронарно заболяване.

Стрес тестът с натоварване може да бъде полезен и за оценка на ефикасността на медикаментозното лечение или след ревазуларизация, както и за подпомагане предписването на определен вид упражнения след овладяване на симптомите. За тези показания, стрес тестът с натоварване трябва да се извършва на фона на лечението, за да се оцени контролът на исхемията или извършването физическо усилие. Ефектът на рутинното периодично провеждане на тест с натоварване върху крайните резултати на пациентите не е отделно изследван.

#### 6.2.4.2 Стрес изобразителни методи (вижте уеб приложенията)

**6.2.4.2.1 Стрес ехокардиография.** Стрес ехокардиографията се извършва с физическо натоварване (на велоергометър или тредмил) или с фармакологични средства.<sup>121</sup> Физическото натоварване осигурява по-физиологична среда в сравнение с фармакологичните тестове и предоставя допълнителни физиологични данни, като време и степен на физическото натоварване, както и информация за промените в сърдечната честота, артериалното налягане и ECG. Поради това, при възможност за изпълнение от страна на пациента, тестът с физическо натоварване е за предпочитане (*Таблица 15*).

От друга страна, фармакологичният тест се препочита, когато вече е налице значително нарушение в движението на стената при покой (добутамин за оценка на жизнеспособността на миокарда) и/или ако пациентът не е в състояние да извърши адекватно физическо натоварване. Доскоро стрес ехокардиографията разчиташе на индуцирането на нарушения в задебеляването на камерната стена като маркер за исхемия (несъответствие между нужди и доставка). Тъй като повечето данни за диагностичната точност на метода се получени чрез използване на този стандарт, налице е възражение относно това, че стойностите за чувствителност и специфичност, приети в тези Препоръки (*Таблица 12*) се позовават предимно на стари проучвания, проведени по времето, когато контрастните вещества не са били широко прилагани в клиничната практика.

Предпочитаният медикамент за индуциране на несъответствие между нуждите и доставката на кислород е добутамин. Миокардната контрастна ехокардиография, използваща микромехурчета, позволява оценка на миокардната перфузия, която предоставя данни, надхвърлящи оценката на задебеляването на миокарда по време на стрес ехокар-

диография както с вазодилаторни, така и с инотропни средства.<sup>122,123</sup> Този подход, обаче, не се прилага широко в клиничната практика.

Контрастните вещества трябва да се използват при всички пациенти, подложени на всички видове стрес ехокардиография, когато два или повече последователни сегмента (в 17 сегментен левокамерен модел) не се визуализират добре в покой.<sup>122</sup> Използването на контраст по време на стрес ехокардиография не само подобрява качеството на изображението, но и повишава увереността на разчитания и подпомага точността за откриване на CAD.<sup>122,124</sup> Тъканната Доплер ехокардиография и изобразяването на скоростта на „напрягане“ (strain rate) могат също да подобрят диагностичната стойност на стрес ехокардиографията чрез усъвършенстване на способността ѝ да установи исхемия, надхвърляйки оценката за движението на камерната стена.<sup>125</sup>

**6.2.4.2.2 Миокардна перфузионна сцинтиграфия (еднофотонна емисионна компютърна томография и позитронна емисионна томография).** Съдържащите технеций-99m (<sup>99m</sup>Tc) радиофармацевтици са най-често използваните маркери, прилагани при еднофотонна емисионна компютърна томография (SPECT), в съчетание със симптом-лимитиран тест с физическо натоварване на велоергометър или тредмил (*Таблица 15*). Изследването с талий 201 (<sup>201</sup>Tl) е свързано с висока степен на облъчване и сега по-рядко се използва. Новите SPECT камери намаляват значително облъчването и/или времето за получаване на изображенията.<sup>126</sup>

Независимо от вида на използвания радиофармацевтик или камера, SPECT перфузионната сцинтиграфия се извършва за получаване на изображенията на регионалното поглъщане на маркера, което отразява относителния регионален миокарден кръвоток. При тази техника, миокардната хиперперфузия се характеризира с намалено поглъщане на маркера при стрес в сравнение с това при покой. Повишеното поемане на миокардния перфузионен агент в белодробните полета открива стрес-индуцирана камерна дисфункция при пациенти с тежка и обширна CAD.<sup>127</sup> Както всички стрес-изобразителни техники, SPECT перфузията също има по-значима предсказваща стойност за наличието на CAD, отколкото ECG с физическо натоварване (*Таблица 12*). Преходната исхемична дилатация и понижената след приложението стрес фракция на изтласкване (EF) са важни неперфузионни фактори, предсказващи тежка CAD.

Фармакологичният стрес тест с перфузионна сцинтиграфия е показан при пациенти, които не са в състояние да понесат адекватно физическо натоварване, или може да се прилага като алтернатива на стрес теста с физическо натоварване. Аденозинът може да предизвика бронхоспазм при индивиди с бронхиална астма чрез активиране на A<sub>1</sub>, A<sub>2B</sub> и A<sub>3</sub> рецепторите, в допълнение към активирането на A<sub>2A</sub> аденозиновия рецептор, който предизвиква хиперемия. Това ограничение съществува независимо от използваната изобразителна техника, но в тези случаи, като алтернативен стресор може да се използва добутамин или регаденозон<sup>128</sup> – селективен A<sub>2A</sub> рецепторен агонист.

Миокардното перфузионно изобразяване (MPI) чрез позитронна емисионна томография (PET) превъзхожда изобразяването чрез SPECT за установяване на SCAD по отношение на качеството на изображението, сигурността на интерпретацията и диагностичната точност.<sup>129</sup> SPECT скенерите и изобразителните радиомаркери, обаче, са по-широко достъпни и по-евтини от PET скенерите и позитрон-емитиращи-

те радиомаркери (напр.  $^{82}\text{Rb}$ ,  $^{13}\text{N}$ -амоняк).<sup>130</sup> Поради това, в сравнение с другите стрес изобразителни техники, PET рядко се използва за диагностициране на SCAD. PET има уникалната способност да определя количествено кръвотока в mL/min/g, което позволява откриване на микроваскуларно заболяване.<sup>131</sup>

**6.2.4.2.3 Стрес сърдечен магнитен резонанс.** Стрес тестът със сърдечен магнитен резонанс (CMR), в съчетание с инфузия на добутамин, може да се използва за откриване на индуцирани от исхемия нарушения в миокардната кинетика.<sup>132</sup> Доказано е, че техниката има сравним профил на безопасност с добутамин-стрес ехокардиографията (dobutamine stress echocardiography, DSE).<sup>133,134</sup> Добутамин-стрес CMR може да бъде полезен при пациенти с незадоволителен акустичен прозорец,<sup>132,135</sup> особено тези, при които фармакологичното перфузионно изобразяване с използване на аденозин е противопоказано (Таблица 15).

Перфузионният CMR е по-широко използван от добутамин-стрес CMR. Неотдавнашни проучвания потвърдиха добрата диагностична точност на CMR перфузионното изобразяване при 1,5 Tesla (T), в сравнение с нуклеарното перфузионно изобразяване.<sup>102,136</sup>

Наскоро бяха преразгледани подробностите, свързани с протоколите за стрес тестовете и изобразителните техники.<sup>137</sup> Анализът се извършва или визуално за откриване на ниско-сигналните зони на намалена перфузия, или с помощта на компютър за определяне на възходящата крива на усилване на миокардния сигнал по време на първото преминаване. Количествените CMR перфузионни измервания показват добри корелации с измерванията на частичния резерв на кръвотока (FFR).<sup>138</sup> Въпреки ограничената достъпност, приложението на висококачествени магнити 3,0 T осигурява по-висока диагностична точност в сравнение с апаратите 1,5 T.<sup>139,140</sup>

**6.2.4.2.4 Хибридни техники.** Хибридните SPECT/CT, PET/CT и PET/CMR техники на изобразяване понастоящем са достъп-

ни в малък брой селектирани центрове. Хибридното изобразяване е нова техника, която комбинира функционални и анатомични аспекти и е с многообещаващо бъдещо клинично приложение. Ограничените данни, налични към този момент, показват по-висока диагностична точност в сравнение със самостоятелните техники.<sup>141</sup> Първоначалните съобщения обръщат внимание и на прогностичната стойност на хибридното изобразяване.<sup>142</sup>

## 6.2.5 Неинвазивни техники за оценка на коронарната анатомия

### 6.2.5.1 Компютърна томография

Пространствената и времева резолюция, както и обемното покритие на съвременните мултидетекторни линейни СТ системи са достатъчни за постигане на ясни изображения на коронарните артерии при много пациенти.<sup>150</sup> Дозата на облъчване е важен въпрос, поради което е необходимо да се предприемат специални мерки за избягване на ненужно високите дози на облъчване, когато СТ се използва за изобразяване на коронарните артерии.<sup>151</sup> СТ изобразяването на коронарните артерии може да се извършва без инжектиране на контрастно вещество (коронарен калциев скор) или след интравенозно инжектиране на йодирано контрастно вещество (коронарна СТА).

**6.2.5.1.1 Калциев скор.** Мултидетекторната линейна СТ позволява откриването на коронарна калцификация в не-контрастно усилените набори от изображения. Въз основа на консенсус, пикселите над прага от 130 Hounsfield единици (HU) се дефинират като представляващи коронарен калций. Калцираните лезии обикновено се определят количествено, използвайки „скор на Agatston“.<sup>152</sup>

С изключение на пациентите с бъбречна недостатъчност – които могат да имат калцификация на медията – натрупването на коронарен калций се наблюдава изключително като следствие на коронарна атеросклероза. Количеството калций корелира приблизително с общия обем на атеро-

**Таблица 16: Приложение на коронарна компютърна томографска ангиография за диагностициране на стабилна коронарна артериална болест**

Препоръки	Клас <sup>a</sup>	Ниво <sup>b</sup>
Коронарна СТА трябва да се има предвид като алтернатива на стрес изобразителните техники за изключване на SCAD при пациенти, попадащи в долния обхват на междинната PTP за SCAD, при които може да се очаква добро качество на изображенията.	IIa	C
Коронарна СТА трябва да се има предвид при пациенти, попадащи в долния обхват на междинната PTP за SCAD след неубедителни резултати от ECG с натоварване или стрес тест с изобразяване, или при които има противопоказания за стрес тест, за да се избегне иначе необходимата инвазивна коронарна ангиография, ако може да се очаква достатъчно качество на диагностичните изображения на коронарната СТА.	IIa	C
Не се препоръчва изследване за коронарен калций чрез СТ за откриване на индивиди със стеноза на коронарна артерия.	III	C
Коронарна СТА не се препоръчва при пациенти с предшестваща коронарна реваскуларизация.	III	C
Коронарна СТА не се препоръчва като „скрининг“ тест при асимптомни индивиди без клинично съмнение за коронарна артериална болест.	III	C

СТА = компютърна томографска ангиография; ECG = електрокардиограма; PTP = предхождаща теста вероятност;

SCAD = стабилна коронарна артериална болест.

<sup>a</sup>Клас на препоръката.

<sup>b</sup>Ниво на доказателствата.

склеротичните плаки в коронарните артерии,<sup>153</sup> но корелацията със степента на стесняване на лумена е слаба. Дори при тежка калцификация не е задължително наличието на стеноза на лумена и „нулевият“ калциев скор не може да се използва за изключване на коронарни артериални стенози при симптомни индивиди (Таблица 16), особено при такива в млада възраст и с остра симптоматика.<sup>154</sup>

**6.2.5.1.2 Коронарна компютърна томографска ангиография.** След интравенозно инжектиране на контрастно вещество, със СТ може да се визуализира луменът на коронарните артерии. Подходящата технология (поне 64-срезова СТ) и подбор на пациента, както и неговата внимателна подготовка, са задължителни. Според експертен консенсус, само пациенти, които могат да задържат адекватно дишането, без тежко затлъстяване, с благоприятен калциев скор (напр., Agatston скор <400) и разпределение, в синусов ритъм и със сърдечна честота 65 удара в минута или по-ниска (за предпочитане 60 удара в минута или по-малко), трябва да се имат предвид за коронарна СТА.<sup>111</sup> Препоръчва се прилагане на бързодействащи бета-блокери или други лекарства за понижаване на сърдечната честота, ако е необходимо.

Тъй като специфичността на коронарната СТА намалява с нарастване на количеството коронарен калций,<sup>103,155,156</sup> а честотата на коронарните стенози е доказано висока при симптомни индивиди с Agatston скор >400,<sup>157</sup> не е разумно да се провежда коронарна СТА, ако калциевият скор надхвърля 400.<sup>158</sup> На ниво пациент, обаче, сегментната калцификация оказва по-силно влияние върху диагностичната точност, отколкото общият калций,<sup>159</sup> а влиянието на калция върху точността на коронарната СТА е по-малко изразено при ниска сърдечна честота и при съвременните СТ системи.<sup>160,161</sup> В случай, че не е определен калциев скор, а калцификациите се визуализират само на завършено коронарно СТА изображение, може да е разумно въздържането от количествено определяне на степента на стенозата в зоните с обширни калцификации и резултатът от теста да се обозначи като „неясен“ (вж. Фигура 2).

При пациенти със съмнение за CAD, многоцентрови проучвания, използващи 64-срезова СТ, показват чувствителност от 95 – 99% и специфичност от 64 – 83% (Таблица 12), както и негативна предсказваща стойност от 97 – 99% за откриване на индивиди с поне една коронарна артериална стеноза, установена чрез инвазивна коронарна ангиография (ICA).<sup>103,105</sup> Мета-анализи на по-малки изпитвания потвърждават високата чувствителност (98 – 99%) и негативна предсказваща стойност (99 – 100%), успоредно с по-ниска специфичност (82 – 89%) и позитивна предсказваща стойност (91 – 93%).<sup>162</sup> В многоцентрово проучване, което включва пациенти с известна CAD, предшествващи перкутанна коронарна интервенция (PCI) и миокарден инфаркт (MI), диагностичната точност е по-ниска (чувствителност 85% и специфичност 90%).<sup>104</sup> Тежката степен на коронарна калцификация повлиява отрицателно точността на коронарната СТА.<sup>155,159</sup> Също така, коронарната СТА е по-слабо надеждна при пациенти с коронарни стенове, поради артефактите, причинени от метала, и ограничената пространствена резолюция на СТ. Оценка на коронарните артериални байпас графтове (CABG) е много точна, докато оценяването на нативните коронарни съдове при пациенти с предшествваща байпас хирургия е трудно и проявява тенденция към фалшиво-положителни находки.<sup>163,164</sup>

Въпреки липсата към този момент на проспективни проучвания, които да рандомизират пациенти за коронарна СТА с оглед на „твърдите“ клинични крайни показатели при пациенти със стабилна ангина (както и при другите изобразителни техники), данните от регистри потвърждават вероятността за отлична прогноза, ако коронарната СТА показва липса на коронарни артериални стенози.<sup>165-167</sup> Показанията за коронарна СТА са обобщени на Фигура 2.

Диагностичните възможности на коронарната СТА са най-добри при индивиди в по-ниския диапазон на междинната предхождаща теста вероятност (РТР) за заболяването.<sup>162,168</sup> Така, коронарната СТА може да бъде полезна за изключване на коронарни стенози при такива пациенти, ако – въз основа на техните характеристики, както е описано по-горе – е възможно да се очаква добро качество на изображението и разумно ниска експозиция на облъчването и ако са налични адекватна технология и локална експертиза. При същите предварителни условия, коронарната СТА трябва да се има предвид и при пациенти с резултат от стрес тест, който противоречи на клиничната оценка (особено положителен резултат от стрес тест, когато клиничната оценка не насочва към наличието на тежки стенози), освен ако не бъде избрана ICA за изключване на CAD (Таблица 16).

Имайки предвид процента на фалшиво-положителни резултати от стрес тестовете при някои популации, напр. пациенти с левокамерна хипертрофия (LVH), коронарната СТА може да бъде препоръчана като тест от първа линия при избрани индивиди. Въпреки това, коронарната СТА не може да изключи функционална CAD при тези пациенти. Липсват данни, които да подкрепят прилагането на коронарна СТА за скрининг при асимптомни индивиди и СТА не трябва да се използва за тези цели.<sup>2</sup> Новите разработки при коронарната СТА, като СТ-FFR, се нуждаят от допълнително валидиране.<sup>169</sup>

### 6.2.5.2 Магнитно резонансна коронарна ангиография

Коронарната магнитно резонансна (MR) ангиография позволява неинвазивна визуализация на коронарните артерии без излагане на пациента на йонизиращо лъчение. Едно скорошно малко, многоцентрово проучване показва чувствителност, специфичност, позитивна и негативна предсказваща стойности съответно от 88, 72, 71 и 88% в базирания на пациенти анализ.<sup>170</sup> Продължителността на времето за получаване на изображението, по-ниската пространствена резолюция и зависимостта от оператора остават големи ограничения на метода.<sup>171</sup> Предимствата на техниката включват оценка на цялостната сърдечна анатомия и функция в рамките на едно и също изследване. Въпреки това, в момента, MR коронарната ангиография трябва да се разглежда преди всичко като метод за научни изследвания и не се препоръчва за рутинна клинична практика при диагностичната оценка на SCAD.

## 6.3. Инвазивна коронарна ангиография (вижте уеб приложенията)

Неинвазивните тестове могат да установят вероятността за наличие на обструктивна коронарна болест с приемлива степен на сигурност. Така, инвазивната коронарна ангиография (ICA) ще бъде рядко необходима при стабилни пациенти със съмнение за CAD, с единствената цел за установяване или изключване на диагнозата. Такива ситуации могат да възникнат при пациенти, които не са в състояние да понесат стрес изобразителни техники,<sup>172</sup> при пациенти с

намалена LVEF <50% и типична ангина (вж. *Фигура 1*) или лица със специфични професии, като пилоти, поради регулаторни изисквания. ICA може, обаче, да бъде показана след неинвазивна стратификация на риска за определяне на възможностите за реваскуларизация. При пациенти, които имат висока PTP и тежки симптоми или клинична констелация, предполагаща висок риск от събития, ранното провеждане на ICA без предходна неинвазивна стратификация на риска може да бъде добра стратегия за установяване на лезии, потенциално подходящи за реваскуларизация (вж. *Фигура 1*). Препоръчва се провеждане на FFR тест, ако е необходимо.<sup>172</sup>

Методите, използвани за извършване на ICA, се подобриха значително, което доведе до намаляване на честотата на усложнения и бърза дехоспитализация. Това важи особено за ICA, извършвана през радиална артерия.<sup>173</sup> Общият процент на големи усложнения, свързани с рутинната феморална диагностична катетеризация – главно кървене, изискващо кръвопреливане – е все още между 0,5 – 2%.<sup>174</sup> Общата честота на смърт, инфаркт на миокарда или инсулт е от порядъка на 0,1 – 0,2%.<sup>175</sup>

ICA не трябва да се извършва при пациенти с ангина, които отказват инвазивни процедури, предпочитат да избегнат реваскуларизация, които не са кандидати за PCI или CABG, или при които не се очаква реваскуларизацията да подобри функционалния им статус или качеството на живот.

Интракоронарните техники за диагностична оценка на коронарната анатомия са накратко споменати в уеб приложенията на този документ.

## 6.4. Стратификация на риска от събития (вижте уеб приложенията)

Дългосрочната прогноза на SCAD зависи от редица фактори, напр. клинични и демографски променливи, LV функция, резултата от стрес тестовете и коронарната анатомия, установена чрез ангиографските техники.

При обсъждане на стратификацията на риска при пациенти със SCAD трябва да се има предвид, че рискът от събития се отнася предимно за риска от сърдечно-съдова смърт и миокарден инфаркт, въпреки че в някои проучвания се използват дори по-широки комбинации от сърдечно-съдови (CV) крайни точки. Тъй като смъртта поради каквато и да е причина е по-точно дефинирана в сравнение с други, по-слаби крайни точки – включително миокарден инфаркт (MI) – тези препоръки стратифицират риска от събития съгласно тази „твърда“ крайна точка. Процесът на стратификация на риска служи за откриване на пациентите с висок риск от събития, които биха имали полза от реваскуларизацията, надхвърляща само подобряването на симптомите.

Дефиницията на групата пациенти с висок риск от събития, които биха имали полза от реваскуларизация, е променена спрямо предишната версия на тези Препоръки. В предходните Препоръки идентифицирането на висок риск от събития беше базирано само на Duke тредмил скората, а годишен риск от сърдечна смърт >2% беше приет като праг, отвъд който се препоръчва коронарна ангиография за установяване на необходимостта от реваскуларизация.<sup>3</sup> Тази стойност се основаваше на CV смъртност в плацебо-рамената на проучвания при „високорискови“ популации, като напр. diabetic Microalbuminuria, cardiovascular, and renal sub-study of the Heart Outcomes Prevention Evaluation (MICRO-HOPE)<sup>176</sup> и Impact Of Nicorandil in Angina (IONA)<sup>177</sup>, в които годишните проценти за CV смъртност са надвишавали 2%.

В тези Препоръки, пациентите с годишна смъртност >3% се определят като пациенти с висок риск от събития. Както е показано в уеб приложенията и исхемично-, и анатомично-ориентираните индекси водят до сходни заключения за откриване на пациентите, които остават с висок риск от събития, ако се прилага само медикаментозно лечение, и биха имали полза от реваскуларизационни процедури с оглед на прогнозата. Поради това, в тези Препоръки целта на диаг-

**Таблица 17: Дефиниции на риска при различните видове тестове<sup>a</sup>**

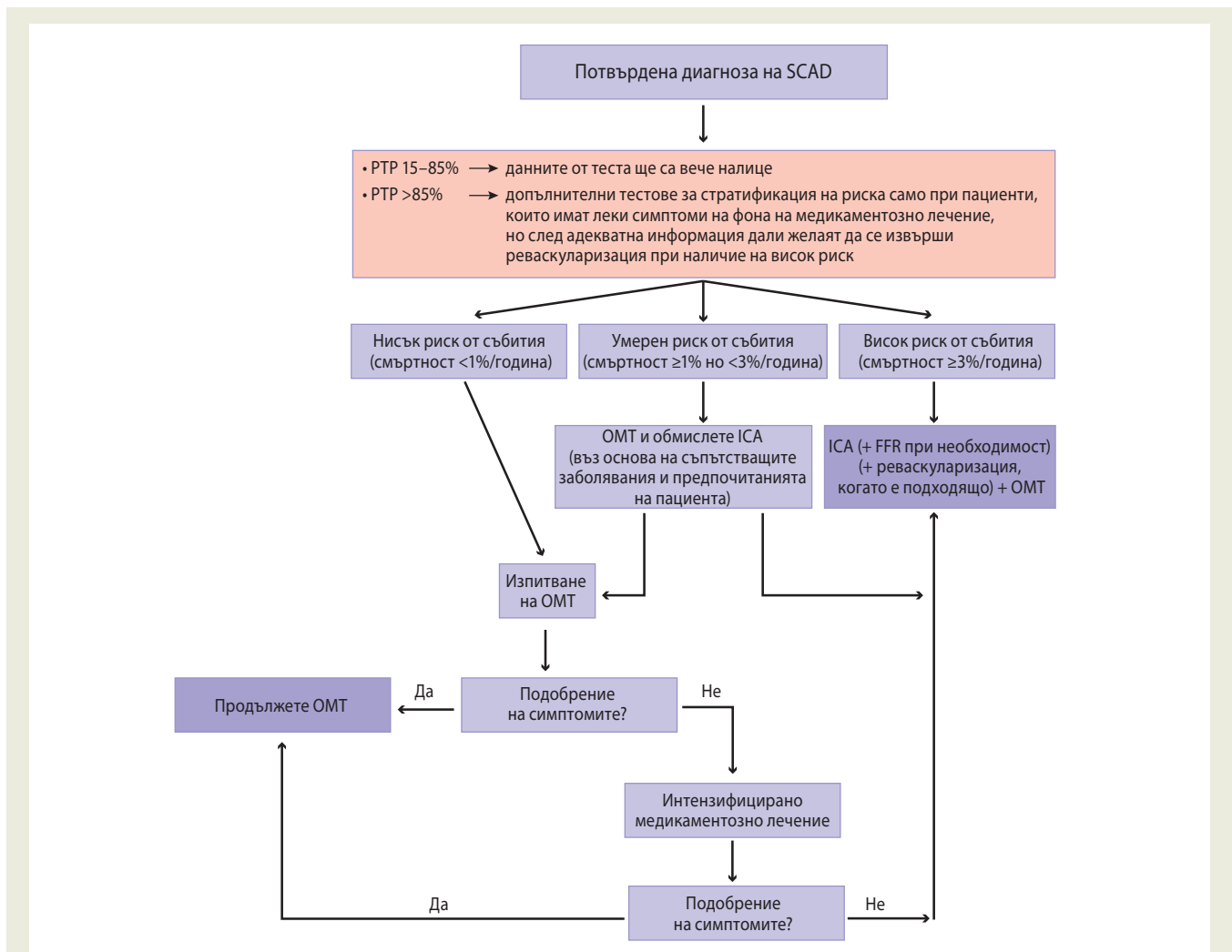
Стрес ECG с физическо натоварване <sup>b</sup>	Висок риск Умерен риск Нисък риск	CV смъртност >3%/година. CV смъртност между 1 и 3%/година. CV смъртност <1%/година.
Изобразяване на исхемията	Висок риск Умерен риск Нисък риск	Площ на исхемията >10% (>10% при SPECT; ограничени количествени данни при CMR – вероятно ≥2/16 сегмента с нови перфузионни дефекти или ≥3 сегмента с добутамин-индуцирана дисфункция; ≥3 сегмента на лявата камера (LV) при стрес ехокардиография). Площ на исхемията между 1 до 10% или исхемия, която не отговаря на критериите за високорискова от CMR или стрес ехокардиография. Липса на исхемия.
Коронарна СТА <sup>c</sup>	Висок риск Умерен риск Нисък риск	Значителни лезии от високорискова категория (триклонова болест с проксимални стенози, стволова стеноза на лявата коронарна артерия /LM/, CAD с проксимална стеноза на лявата предна низходяща артерия). Значителна(и) лезия(и) в голям и проксимален сегмент на коронарна(и) артерия(и), но не от високорискова категория. Нормална коронарна артерия или само наличие на плаки.

SCAD = коронарна артериална болест; CMR = сърдечен магнитен резонанс; СТА = компютърна томографска ангиография; CV = сърдечно-съдова; ECG = електрокардиограма; ICA = инвазивна коронарна ангиография; LM = ствол на лявата коронарна артерия; PTP = предхождаща теста вероятност; SPECT = еднофотонна емисионна компютърна томография.

<sup>a</sup>За подробно обяснение на обосновката на схемата за стратификация на риска вижте уеб приложенията.

<sup>b</sup>От номограмата (вижте уеб приложенията, Фигура W1) или <http://www.cardiology.org/tools/medcalc/duke/>.

<sup>c</sup>Вижте Фигура 2; да се има предвид възможно надценяване на наличието на значима многоклонова болест от коронарната СТА при пациенти с висока междинна PTP (≥50%) и/или тежки дифузни или фокални калцификации и да се обмисли извършване на допълнителен стрес тест при пациенти без тежки симптоми преди инвазивната коронарна ангиография (ICA).



**Фигура 3:** Поведение, базирано на определяне на риска, за прогноза при пациенти с гръдна болка и съмнение за SCAD (относно избора на тест вижте Фиг. 2, относно дефинициите за риска от събития вижте Таблица 17). ICA = инвазивна коронарна ангиография; OMT = оптимална медикаментозна терапия; PTP = предхождаща теста вероятност; SCAD = стабилна коронарна артериална болест.

ностичната стратегия, основана на риска от събития, е да се идентифицират пациентите с годишна смъртност >3%.

За целите на настоящите Препоръки, пациенти с нисък риск от събития са тези с годишна смъртност <1%, подобно на дефиницията, избрана в предишното издание.<sup>3</sup> Групата с междинен риск от събития има годишна смъртност ≥1%, но ≤3% (Таблица 17).

Последователността в оценяването на риска може да се опише като:

- (1) Стратификация на риска чрез клиничната оценка;
- (2) Стратификация на риска чрез камерната функция;
- (3) Стратификация на риска чрез отговора на стрес тестовете;
- (4) Стратификация на риска чрез коронарната анатомия.

Стратификацията на риска от събития обикновено следва пирамидална структура, с основно изискване всички пациенти да имат стратификация на риска от събития чрез клинична оценка, преминава към оценка на левокамерната функция чрез ехокардиография в покой и, при повечето

пациенти, към неинвазивна оценка на исхемия/коронарна анатомия (която обикновено се получава в процеса на поставяне на диагноза за SCAD, както е обсъдено по-горе). Инвазивна коронарна ангиография (ICA) за стратификация на риска се изисква само при избрана подгрупа от пациенти.

### 6.4.1 Стратификация на риска от събития чрез клиничната оценка

Клиничната анамнеза и физикалното изследване могат да предоставят важна прогностична информация. На това ниво, ECG може да се включи в стратификацията на риска от събития, а резултатите от лабораторните изследвания, разгледани в предишния раздел, могат допълнително да променят оценката на риска от събития. Доказано е, че диабетът, хипертонията, активното тютюнопушене и повишените нива на общия холестерол (ТС) (нелекувани или повишени въпреки лечението) предсказват неблагоприятен изход при пациенти със SCAD или други популации с установена коронарна болест.<sup>178</sup> Нарастването на възрастта е важен фактор, който следва да се има предвид, както и наличието на хронично

бъбречно или периферно съдово заболяване,<sup>65,179</sup> преживян миокарден инфаркт (MI),<sup>180</sup> симптоми и признаци на сърдечна недостатъчност,<sup>180,181</sup> модел на проява (скорошно начало или прогресия) и тежест на ангината, особено при неповлияване от лечението.<sup>45,182</sup> Тази информация, обаче, е твърде комплексна, за да бъде поставена в рамките на клинично полезен скор за риска от събития при пациенти със SCAD, поради което се препоръчва да се използват данните – особено за тежестта на ангината – за модулиране на решенията, взети въз основа на предхождащата теста вероятност (PTP) и неинвазивната исхемично/анатомична оценка на прогнозата (Фигура 3).

#### 6.4.2 Стратификация на риска от събития чрез камерната функция

Най-силният предсказващ фактор за дългосрочна преживяемост е левокамерната (LV) функция. При пациенти със SCAD понижаването на левокамерната фракция на изтласкване корелира с нарастване на смъртността. В регистъра Coronary Artery Surgery Study (CASS), 12-годишната преживяемост при пациенти с фракция на изтласкване (EF)  $\geq 50\%$ , 35 – 49% и  $< 35\%$  е била съответно 73, 54 и 21%, ( $P < 0,0001$ ).<sup>183</sup> Следователно, пациент с LVEF  $< 50\%$  е вече с висок риск от сърдечно-съдова смърт (годишна смъртност  $> 3\%$ ), дори и без да се отчитат допълнителните фактори за риска от събития, като степен на исхемията. Тъй като понижената LVEF  $< 50\%$  е свързана с толкова значимо увеличение на риска от събития, при тези пациенти е важно да не се пропуснат съдове със стенози, предизвикващи исхемия.<sup>184,185</sup> Ето защо е необходимо да се извършва стрес тест с изобразяване, вместо ECG с физическо натоварване (Фигура 2).

Въпреки че вероятността за запазена камерна систолна функция е висока при пациенти с нормална ECG, нормална рентгенография на гръден кош (CXR) и липса на анамнеза за преживян MI,<sup>186</sup> асимптомната камерна дисфункция не е рядка находка.<sup>187</sup> Поради това, както бе отбелязано по-горе, ехокардиографията в покой се препоръчва при всички пациенти със съмнение за SCAD (Таблица 18).

#### 6.4.3 Стратификация на риска от събития чрез стрес тестове

Симптоматични пациенти с подозирана или известна CAD трябва да бъдат подложени на стрес тест, за да се извърши стратификация на риска от събития и това да се използва като основа за терапевтичните решения, ако са показани за коронарна реваascularизация (Таблица 19). Липсват, обаче, публикувани рандомизирани изпитвания, които да показват

по-добър краен резултат за пациентите, чиято стратификация на риска от събития е извършена чрез стрес тест, в сравнение с тези, при които такъв не е проведен и поради това доказателствата са само от наблюдателни проучвания. Тъй като при повечето пациенти се извършва все пак някакъв диагностичен тест, резултатите от него могат да бъдат използвани и за стратификация на риска от събития. Пациентите с висока PTP  $> 85\%$ , които не се нуждаят от диагностичен тест, трябва да се подложат на стрес тест с изобразяване за стратификация на риска от събития, а показанието за реваascularизация трябва да се обсъди на базата на риска от събития за конкретния пациент (Фигура 3). Ако при пациентите с PTP  $> 85\%$  е извършена ранна ICA поради симптоматика, за стратификация на риска от събития може допълнително да се изисква измерване на частичния резерв на кръвотока (FFR), в зависимост от случая (Фигура 3). За указанията относно стрес тест с изобразяване за откриване на жизнеспособен миокард се позоваваме на Препоръките за сърдечна недостатъчност на ESC.<sup>89</sup>

##### 6.4.3.1 Електрокардиограма при стрес тестове

Прогнозата за пациенти с нормална ECG при физическо натоварване и нисък клиничен риск за тежка CAD<sup>109</sup> е отлична. В едно проучване, в което 37% от амбулаторните пациенти, насочени за неинвазивен тест, отговарят на критериите за нисък риск от събития,<sup>182</sup>  $< 1\%$  са имали засягане на ствола на лявата коронарна артерия (left main stem, LMS) или са починали в рамките на 3 години. Следователно, когато е възможно, трябва да се извършват изследвания с по-ниски разходи, като тредмил тест, за първоначална стратификация на риска от събития, а пациентите с висок риск от събития трябва да се насочват за коронарна артериография.

Прогностичните маркери при теста с физическо натоварване включват: физически капацитет, отговор на артериалното налягане и индуцирана от физическото натоварване исхемия (клинична и електрокардиографска). Максималният капацитет за физическо натоварване е важен прогностичен маркер. Този показател е най-малкото частично повлиян от степента на камерната дисфункция в покой и от величината на допълнителната LV дисфункция, предизвикана от физическото натоварване.<sup>188</sup> Физическият капацитет, обаче, се повлиява също и от възрастта, общото физическо състояние, съпътстващите заболявания и психологическото състояние. Той може да се измерва чрез: максималната продължителност на натоварването, постигнатото ниво на максимален метаболитен еквивалент (MET), достигнатото максимално работно натоварване във ватове, максималната сърдечна честота и двойното (честота-налягане) произведение. Специфичната променлива, използвана за измерване на физическия капацитет, е с по-несъществено значение, отколкото включването на тези маркери при изготвяне на оценката.

Duke тредмил скорът е добре валидиран и съчетава времето за физическо натоварване, отклоненията в ST-сегмента и ангината по време на натоварване за изчисляване на риска от събития при пациента (за повече информация и уеб-базиран метод за изчисляване на Duke тредмил скор, вижте уеб приложенията).<sup>189</sup> Пациентите с висок риск от събития, с годишна смъртност  $> 3\%$ , могат също да бъдат идентифицирани с помощта на калкулатора за риска на Duke (<http://www.cardiology.org/tools/medcalc/duke/>).

**Таблица 18: Стратификация на риска чрез ехокардиографска количествена оценка на камерната функция в покой при стабилна коронарна артериална болест**

Препоръки	Клас <sup>a</sup>	Ниво <sup>b</sup>
Ехокардиография в покой се препоръчва за количествена оценка на LV функция при всички пациенти със съмнение за SCAD.	I	C

LV = левокамерна; SCAD = стабилна коронарна артериална болест.

<sup>a</sup>Клас на препоръката.

<sup>b</sup>Ниво на доказателствата.



**Таблица 19: Стратификация на риска чрез тестове за исхемия**

Препоръки	Клас <sup>a</sup>	Ниво <sup>b</sup>	Източн. <sup>c</sup>
Препоръчва се стратификация на риска, базирана на клиничната оценка и резултата от стрес теста, първоначално проведен за поставяне на диагноза SCAD.	I	B	109, 206–209
Препоръчва се стрес тест с изобразяване за стратификация на риска при пациенти с неубедителни резултати от ECG с физическо натоварване. <sup>d</sup>	I	B	210
При пациенти със стабилна коронарна болест след значителна промяна в нивото на симптомите се препоръчва стратификация на риска чрез стрес ECG (освен ако те не могат да понесат натоварване или имат ECG промени, които правят ECG невъзможна за оценка) или, за предпочитане, стрес тест с изобразяване при възможна локална експертиза и наличност.	I	B	210–212
Препоръчва се стрес тест с изобразяване за стратификация на риска при пациенти с известна SCAD и влошаване на симптомите, ако зоната и степента на исхемията биха повлияли клиничното решение.	I	B	146, 213–215
При пациенти с LBBB трябва да се има предвид фармакологичен стрес тест с ехокардиография или SPECT.	IIa	B	216–218
При пациенти с ритъм от пейсмейкър трябва да се има предвид стрес ехокардиография или SPECT.	IIa	B	219, 220

ECG = електрокардиограма; LBBB = ляв бедрен блок; SCAD = стабилна коронарна артериална болест;

SPECT = еднофотонна емисионна компютърна томография.

<sup>a</sup>Клас на препоръката.

<sup>b</sup>Ниво на доказателствата.

<sup>c</sup>Източници, подкрепящи нивото на доказателствата.

<sup>d</sup>Стрес тест с изобразяване е бил обичайно извършван за поставяне на диагноза SCAD при повечето от тези пациенти.

#### 6.4.3.2 Стрес ехокардиография

Стрес ехокардиографията е ефективна за стратифициране на пациентите според техния риск от последващи сърдечно-съдови събития;<sup>190,191</sup> Тя има отлична негативна предсказваща стойност при пациентите с отрицателен тест (липса на индуцирано нарушение в миокардната кинетика),<sup>192</sup> които имат честота на събития (смърт или MI) <0,5% на година. При пациенти с нормална изходна LV функция, рискът от бъдещи събития нараства със степента и тежестта на индуцираните нарушения в движението на камерната стена. Пациентите с индуцирани нарушения в кинетиката на  $\geq 3$  от 17-те сегмента на стандартния LV модел, са с висок риск от събития (съответстващ на годишна смъртност >3%) и следва да се насочат за коронарна ангиография.<sup>118,193,194</sup>

#### 6.4.3.3 Стрес перфузионна сцинтиграфия (еднофотонна емисионна компютърна томография и позитронна емисионна томография)

Миокардното перфузионно изобразяване чрез еднофотонна емисионна компютърна томография (SPECT) е полезен метод за неинвазивна стратификация на риска, лесно откриващ пациентите с най-висок риск от последваща смърт и MI. Големи проучвания са установили, че нормалното стрес перфузионно изследване е свързано с честота на сърдечна смърт и MI от <1% на година, който е почти толкова нисък, колкото този в общата популация.<sup>195</sup> Обратно, обширните стрес-индуцирани перфузионни дефекти, дефектите в зони на различни коронарни артерии, преходната исхемична LV дилатация след стрес теста и увеличеното белодробно поглъщане на <sup>201</sup>Tl в изображенията след стрес теста са неблагоприятни прогностични показатели.<sup>196</sup> Пациентите със стрес-индуциран обратим перфузионен дефицит >10% от целия LV миокард ( $\geq 2$  от 17-те сегмента) представляват високорискова подгрупа.<sup>194,197</sup> При тези пациенти следва да се обмисли ранна коронарна артериография.

Степента и тежестта на исхемията и цикатриксите при миокардно перфузионно изобразяване (MPI) чрез позитронна емисионна томография (PET) при пациенти с известна или подозирана CAD също осигуряват по-добра оценка на риска от сърдечна смърт и смърт от каквато и да е причина в сравнение с традиционните коронарни рискови фактори.<sup>198</sup> Нещо повече, коронарната вазодилататорна дисфункция, количествено оценена чрез PET, корелира независимо със сърдечна смъртност както при диабетици, така и при пациентите без диабет.<sup>199</sup>

#### 6.4.3.4 Стрес сърдечен магнитен резонанс

Налице е независима връзка между неблагоприятните сърдечни крайни резултати в многовариантен анализ при пациенти с патологичен стрес сърдечен магнитен резонанс (CMR) с добутамин и >99% преживяемост без събития при пациенти без данни за исхемия в продължение на 36-месечен период на проследяване.<sup>200</sup> Подобни данни са установени и за перфузионен CMR, използващ аденозин-индуциран стрес.<sup>201</sup> Приемайки, че биологичните принципи са едни и същи при стрес ехокардиография, стрес SPECT и CMR, нововъзникналите нарушения в движението на камерната стена ( $\geq 3$  сегмента в 17-сегментния модел), индуцирани от стреса, или стрес-индуцираните обратими перфузионни дефицити >10% ( $\geq 2$  сегмента) от левокамерния миокард, трябва да се разглеждат като показателни за висок риск от събития.<sup>194</sup> Все още липсват, обаче, данни, доказващи, че това разграничение може да бъде направено от CMR по начина, характерен за SPECT. В действителност, CMR оценките за степента на перфузионен дефицит като процент от цялата лява камера са неточни в сравнение със SPECT, тъй като понастоящем стандартните CMR апарати изследват само три среза от лявата камера.

#### 6.4.4 Стратификация на риска от събития чрез коронарната анатомия

##### 6.4.4.1 Коронарна компютърна томографска ангиография

В едно проучване, пациентите с позитивно ремоделирани коронарни сегменти и слабо „засенчване“ от плаката на коронарна компютърна томографска ангиография (СТА) са имали по-висок риск от развитие на остър коронарен синдром (ACS) спрямо пациентите само с лезии без такива характеристики.<sup>202</sup> Изглежда, че броят на коронарните артерии с необструктивни плаки има прогностично значение, като наличието на плаки и в трите главни коронарни съда, визуализирани чрез коронарна СТА, е свързано с повишена смъртност (отношение на риска 1,77 в сравнение с индивиди без установена плака).<sup>203</sup> Въпреки това, действителната клинична полза от изобразяване на съдовата стена чрез коронарна СТА за стратификация на риска от събития, освен установяването на значителна коронарна стеноза, остава понастоящем неясна.

Големи проспективни проучвания са установили прогностичната стойност на коронарната СТА както за наличието и степента на стенози на коронарния лумен, така и за наличието на необструктивна коронарна атеросклеротична плака. Доказана е високата ѝ прогностична стойност, независимо от традиционните рисков фактори, по отношение на смъртността и появата на големи сърдечно-съдови събития.<sup>165-167,203,204</sup> Важно е да се отбележи, че честотата на събитията е много ниска при липса на каквато и да е плака (0,22 – 0,28% на година за смъртността).<sup>165</sup> При пациенти с коронарна плака, но без стеноза, смъртността е по-висока, но остава под 0,5%, потвърждавайки отличната прогноза, изготвена въз основа на липсата на коронарна стеноза на компютърно томографските изображения. Обратно, пациенти със стволова стеноза на лявата коронарна артерия или триклонова болест с проксимални стенози имат унивариантен коефициент на риска от смърт поради каквато и да е причина от 10,52, което показва, че годишната смъртност при стенози, установени чрез коронарна СТА, е подобна на тази при изследвания чрез ICA.<sup>44,165</sup> Смъртността при еднокло-

ва и двуклонова болест е също в границите на очакваната от изследванията чрез ICA.<sup>44,165</sup>

Поради потенциалното надценяване на obstructивната коронарна болест от коронарната СТА,<sup>105,168</sup> може да е разумно да се извърши допълнителен тест за исхемия, преди да се изпрати за ICA пациент с висок риск от събития, който е слабо симптоматен, на базата на анатомията, визуализирана само чрез коронарна СТА (Таблица 20).

##### 6.4.4.2 Инвазивна коронарна ангиография

Независимо от известните ограничения на ICA за откриване на вулнерабилни плаки, данните от коронарната ангиография за степента и тежестта на луменната обструкция, както и локализацията на коронарната болест са доказани важни прогностични показатели при пациенти с ангина (Таблица 20).<sup>41,181,205</sup>

Няколко прогностични индекси се използват за оценка на връзката между тежестта на заболяването и риска от последващи сърдечни събития. Най-опростена и най-широко използвана е класификацията на заболяването като: едноклонова, двуклонова, триклонова или CAD със засягане на ствола на лявата коронарна артерия (LM). В регистъра CASS на медикаментозно лекувани пациенти, 12-годишната преживяемост при пациентите с нормални коронарни артерии е 91%, в сравнение със 74% при тези с едноклонова болест, 59% при тези с двуклонова болест и 50% при тези с триклонова болест ( $P < 0,001$ ).<sup>183</sup> Пациентите с тежка стеноза на ствола на лявата коронарна артерия имат лоша прогноза, когато се лекуват медикаментозно. Наличието на тежко проксимално засягане на лявата предна низходяща (LAD) артерия също значително намалява степента на преживяемост. Съобщава се, че 5-годишната преживяемост при триклонова болест плюс >95% проксимална стеноза на LAD е 59%, в сравнение със 79% при триклонова болест без стеноза на LAD.<sup>44</sup> Трябва да се признае, обаче, че в тези „по-стари“ проучвания, превантивната терапия не е била на нивото на настоящите препоръки за начин на живот и медикаментозно лечение. Съответно, абсолютните стойности на риска от съ-

**Таблица 20: Стратификация на риска чрез инвазивна или неинвазивна коронарна артериография при пациенти със стабилна коронарна артериална болест**

Препоръки	Клас <sup>a</sup>	Ниво <sup>b</sup>
ICA (при необходимост с FFR) се препоръчва за стратификация на риска при пациенти с тежка стабилна ангина (CCS 3) или с клиничен профил, предполагащ висок риск от събития, особено ако симптомите не се повлияват достатъчно от медикаментозното лечение.	I	C
ICA (при необходимост с FFR) се препоръчва при пациенти с леки или липсващи симптоми на фона на медикаментозно лечение, при които неинвазивната стратификация на риска показва висок риск от събития и се обмисля реваскуларизация за подобряване на прогнозата.	I	C
ICA (при необходимост с FFR) трябва да се има предвид за стратификация на риска от събития при пациенти с неубедителна диагноза от неинвазивните тестове или противоречиви резултати от различните неинвазивни тестове.	IIa	C
При наличие на коронарна СТА за стратификация на риска от събития трябва да се има предвид възможно надценяване на тежестта на стенозата в сегментите с тежка калцификация, особено при пациенти с висока междинна РТР. Може да е необходим допълнителен стрес тест с изобразяване преди насочването на пациент с малко или липсващи симптоми за ICA.	IIa	C

CCS = Канадско сърдечно-съдово дружество; СТА = компютърна томографска ангиография; FFR = частичен резерв на кръвотока; ICA = инвазивна коронарна ангиография; РТР = предполагаща теста вероятност; SCAD = стабилна коронарна артериална болест.

<sup>a</sup>Клас на препоръката.

<sup>b</sup>Ниво на доказателствата.

бития, получени от тези проучвания, вероятно надценяват риска от бъдещи събития. Годишните нива на смъртност, съответстващи на определени ангиографски варианти, могат да бъдат намерени в уеб приложената фигура W3.

Повече информация за стратификацията на риска от събития чрез вътресъдов ултразвук или оптична кохерентна томография и инвазивното измерване на функционалната тежест на коронарните лезии може да бъде намерена в уеб приложенията на този документ.

## 6.5. Диагностични аспекти при асимптомни индивиди без известна коронарна артериална болест (вижте уеб приложенията)

В опит да се намали високият процент на коронарна смърт при асимптомни възрастни лица, често се извършват като скрининг изследвания голям брой измервания на рискови фактори и рискови маркери, както и стрес тестове. Подробности относно стойността на различните опити за постигане на тази цел могат да бъдат намерени в новите Европейски Препоръки за превенция.<sup>37</sup> Ключовите послания на тези Препоръки по отношение на тестовете при асимптомни индивиди без известна CAD са обобщени в уеб приложенията на този документ. Последните препоръки на American College of Cardiology Foundation/American Heart Association (ACCF/AHA) за оценка на CV риск при асимптомни възрастни

лица предоставят указания, които са почти идентични с тези на новите Европейски Препоръки.<sup>2,37</sup> Тези указания са адаптирани за целите на настоящите Препоръки (Таблица 21).

Няма данни за това какъв да бъде терапевтичният подход при асимптомни пациенти, които са подложени на стрес тест и имат патологичен резултат от него, извън указанията, включени в настоящите Препоръки. Въпреки това, принципите за стратификация на риска, описани по-горе за симптомните пациенти, се прилагат също и при тези индивиди.<sup>230</sup> Така, пациентите с нисък и умерен риск трябва да получават профилактично лечение, както е посочено в Европейските Препоръки за превенция на сърдечно-съдовите заболявания в клиничната практика.<sup>37</sup> Само пациентите с висок риск от събития, определен на базата на резултат от стрес тест, извършен без ясна индикация (за дефинициите вижте Таблица 17), следва да се обсъдят за ICA. Важно е да се напомни, че все още липсват данни, показващи подобрена прогноза след съответно лечение.

Лица, чиито професии повлияват обществената сигурност (напр. пилоти на самолети, шофьори на камиони или автобуси) или професионални или известни спортисти, често биват подлагани на периодични тестове с натоварване за оценяване на физическия капацитет и преценка за възможно сърдечно-съдово заболяване, включително CAD. Въпреки че наличните данни са недостатъчни, за да обосноват този подход, в някои случаи тези оценки се правят поради съдебно-медицински причини. Прагът за добавяне на изобразителен тест към стандартната електрокардиография с физическо натоварване при такива лица може основателно

**Таблица 21: Тестове при асимптомни пациенти с риск за стабилна коронарна артериална болест**

Препоръки	Клас <sup>a</sup>	Ниво <sup>b</sup>	Източн. <sup>c</sup>
При асимптомни възрастни лица с хипертония или диабет трябва да се има предвид ECG в покой за оценка на сърдечно-съдовия риск.	IIa	C	-
При асимптомни възрастни лица с умерен риск (вж. SCORE за дефиниция на умерен риск – www.heartscore.org) трябва да се има предвид измерване дебелината на интима-медия със скрининг за атеросклеротични плаки чрез каротиден ултразвук, измерване на индекса глезен-мишница или измерване на коронарния калций чрез CT, за оценка на сърдечно-съдовия риск.	IIa	B	221-225
При асимптомни възрастни лица с диабет, на възраст ≥ 40 години, може да се обсъди измерване на коронарния калций чрез CT за оценка на сърдечно-съдовия риск.	IIb	B	226, 227
При асимптомни възрастни лица без хипертония или диабет може да се обсъди ECG в покой.	IIb	C	-
При асимптомни възрастни лица с умерен риск (вж. SCORE за дефиниция на умерен риск – www.heartscore.org) (включително възрастни със заседнал начин на живот, обмислящи започване на интензивна програма с физически натоварвания) може да се има предвид ECG с физическо натоварване за оценка на сърдечно-съдовия риск, особено когато се обръща внимание на не-ECG маркери като физически капацитет.	IIb	B	228, 229
При асимптомни възрастни лица с диабет или асимптомни възрастни лица с тежка фамилна анамнеза за CAD, или когато предшестваш тест за оценка на риска предполага висок риск от CAD, като напр. коронарен калциев скор от 400 или повече, извършването на стрес изобразителни тестове (MPI, стрес ехокардиография, перфузионен CMR) могат да се има предвид за по-нататъшна оценка на сърдечно-съдовия риск.	IIb	C	-
При асимптомни възрастни лица с нисък или умерен риск (на базата на SCORE) стрес изобразителните тестове не са показани за по-нататъшна оценка на сърдечно-съдовия риск.	III	C	-

CAD = коронарна артериална болест; CMR = сърдечен магнитен резонанс; CT = компютърна томография; CV = сърдечно-съдов; MPI = миокардно перфузионно изобразяване; SCORE = систематична оценка на коронарния риск.

<sup>a</sup>Клас на препоръката.

<sup>b</sup>Ниво на доказателствата.

<sup>c</sup>Източници, подкрепящи нивото на доказателствата.

да бъде по-нисък, отколкото при средностатистическия пациент. От друга страна, обсъжданите по-горе съображения за останалите асимптомни индивиди се отнасят и за тези лица.

## 6.6. Аспекти на лечението при пациенти с известна коронарна артериална болест

Клиничното протичане при пациенти с известна SCAD може да продължи да бъде стабилно или да се усложни от фази на нестабилност, MI и сърдечна недостатъчност. В хода на заболяването може да се наложи реваскуларизация(и). Указания за лечението на пациентите при тези клинични ситуации са дадени в съответните препоръки.<sup>1,89,172,231</sup>

Липсват рандомизирани изпитвания, в които се оценява влиянието върху крайния резултат на различните стратегии за проследяване на пациенти със SCAD. По-специално, в момента няма данни, които да посочват, че проследяване чрез която и да е форма на стрес тест подобрява крайния резултат при асимптомни пациенти.<sup>232</sup> Въпреки това, след първоначалната оценка, документираща наличието на нисък риск от събития (Фигура 3), може да се обсъди преоценка на прогнозата след изтичане на периода за валидност на теста и в случай, че прогнозата на пациента става по-неясна и потенциално по-неблагоприятна (Таблица 22). В предходните препоръки е предложен период от 3 години,<sup>91</sup> въпреки че средният период на валидност на нормално SPECT изследване на миокардната перфузия е дори по-дълъг при пациенти без известна CAD (приблизително 5,5 години).<sup>233,234</sup> За разлика от това, периодът на валидност при пациенти с известна CAD е по-кратък и неблагоприятно повлиян от наличието на клинични рискови фактори, като възраст, женски пол и наличие на диабет.<sup>233</sup> Поради това се изисква клинична преценка за определяне на необходимостта от повторни стрес тестове, които трябва да се извършват с помощта на същите стрес и изобразителни техники.<sup>91</sup>

Въз основата на консенсус, могат да бъдат направени следните препоръки:

## 6.7. Специални диагностични съображения: ангина с „нормални“ коронарни артерии (вижте уеб приложенията)

Още от въвеждането на ICA е известно, че много пациенти, особено жени, които се подлагат на тази процедура поради симптоми на гръдна болка или задух при усилие, считани за безпокоителни от пациента и/или лекаря, нямат значима обструктивна CAD.<sup>235,236</sup> Тези пациенти често имат един от следните видове гръдна болка, всеки от които е свързан с различна патология:

- (1) Ангина предимно с типични характеристики (въпреки че продължителността ѝ може да бъде по-голяма и връзката ѝ с физическо натоварване – до известна степен непостоянна), която често се свързва с отклонения в резултатите от стрес тестовете и често представлява ангина, дължаща се на микроваскуларно заболяване (микроваскуларна ангина).

**Таблица 22: Повторна оценка при пациенти със стабилна коронарна артериална болест**

Препоръки	Клас <sup>a</sup>	Ниво <sup>b</sup>
Препоръчват се проследяващи визити на всеки 4-6 месеца през първата година след назначаване на терапия за SCAD, които могат да бъдат продължени до 1 година след това. Визитите трябва да бъдат при общопрактикуващия лекар, който може да насочи към кардиолог в случай на несигурност. Тези визити трябва да включват внимателна анамнеза и клинично подходящи биохимични тестове.	I	C
Препоръчва се ежегодно провеждане на ECG в покой и допълнително ECG при възникване на промяна в ангинозния статус или симптоми, предполагащи поява на аритмия, или при промяна на лекарство, което би могло да доведе до нарушения в проводимостта.	I	C
Препоръчва се, ако се счете за уместно, ECG с физическо натоварване или стрес тест с изобразяване при наличие на рекурентни или нововъзникнали симптоми, след изключване на нестабилност.	I	C
Може да се обсъди повторна оценка на прогнозата чрез стрес тест при асимптомни пациенти, след изтичане на периода на валидност на предшествия тест („гаранционен период“).	IIb	C
Може да се обсъди повторна ECG с физическо натоварване да се проведе най-малко 2 години след последния тест (освен ако има промяна в клиничната картина).	IIb	C

ECG = електрокардиограма; SCAD = стабилна коронарна артериална болест.

<sup>a</sup>Клас на препоръката.

<sup>b</sup>Ниво на доказателствата.

- (2) Болка, която притежава типичните характеристики на ангина от гледна точка на локализация и продължителност, но се появява предимно в покой (атипична ангина), която може да се дължи на коронарен спазъм (вазоспастична ангина).
- (3) Болка, която включва малка част от лявата половина на гръдния кош, продължава няколко часа или дори дни, не се облекчава от нитроглицерин и може да бъде предизвикана при палпация (не-ангинозна болка, често от костно-мускулен произход).

За клинично-патологичната корелация на симптомите с коронарната анатомия вижте уеб приложенията на този документ. Пациентите с микроваскуларна ангина често имат типична констелация от класическите атеросклеротични рискови фактори и представляват голяма група пациенти, подлагащи се на различни неинвазивни стрес тестове и дори повторна ICA, с намерението за реваскуларизация. Микроваскуларната болест може да съпътства наличието на ангиографски значими стенози ( $\geq 70\%$ ). Тези случаи вероятно принадлежат към групата на приблизително 20% от

пациентите, чиито симптоми персистират без промяна или са показали само незначително подобрение след успешна реваскуларизация.<sup>237,238</sup>

За разлика от тях, пациентите с вазоспастична ангина изпитват стенокардна болка предимно в състояние на покой, която също може да доведе до спешна коронарна ангиография. Основанието за ангиография е да не се пропусне потенциално лечима оклузивна или почти оклузивна лезия при тези пациенти, които могат да се явят като болни с остър коронарен синдром (ACS) с ST-елевация, миокарден инфаркт без ST-елевация или нестабилна ангина.

Разбира се, гръдната болка може също да се дължи на гастро-езофагеална рефлуксна болест, мускулно-скелетен проблем, заболяване на аортата или перикардна болест. Подробното обсъждане на поведението при тази група с неангинозна болка е извън целта на тези Препоръки.

## 6.7.1 Микроваскуларна ангина

### 6.7.1.1 Клинична картина (вижте уеб приложенията)

Първична коронарна микроваскуларна болест трябва да се подозира при пациенти с достатъчно типична гръдна болка, при които, въпреки промените в ECG и/или резултатите от стрес тестовете, показателни за миокардна исхемия, коронарната ангиография не открива фиксирани или динамични обструкции в епикардните коронарни артерии.<sup>52</sup> Микроваскуларната болест може да възникне и в условията на специфични заболявания,<sup>239</sup> като хипертрофична кардиомиопатия или аортна стеноза, и в тези случаи се определя като вторична коронарна микроваскуларна болест (която не е предмет на тези Препоръки).

Артериалната хипертония със или без свързана с нея камерна хипертрофия, е често срещана в популацията с гръдна болка и „нормални коронарни артерии“. Последствието от коронарната микроваскуларна болест – която все още често се нарича „хипертонична болест на сърцето“, но среща и при пациенти с диабет или тежка фамилна анамнеза за съдово заболяване – е намален резерв на коронарния кръвоток (CFR), а по-късно, интерстициална и периваскуларна фиброза, водеща до нарушена диастолна функция.<sup>86</sup> Дори и по-късно в хода на заболяването могат да се появят епикардни плаки и стенози, с евентуална доминираща проява в клиничната картина.<sup>86</sup>

### 6.7.1.2 Патогенеза и прогноза (вижте уеб приложенията)

Повече подробности за клиничните прояви, патогенезата и прогнозата на коронарната микроваскуларна болест са разгледани в уеб приложенията на тези Препоръки.

### 6.7.1.3 Диагноза и лечение на коронарната микроваскуларна болест (вижте уеб приложенията)

Диагнозата и лечението на пациенти с микроваскуларна ангина представляват сложно предизвикателство. Диагнозата може да се постави, ако пациентът с ангина, индуцирана чрез физическо натоварване, има нормални коронарни артерии или такива с необструктивни лезии на артериография (коронарна СТА или ICA), но обективни признаци на исхемия, предизвикана от физическо усилие (ST-депресия при ECG с натоварване, исхемични промени на MPI). Обикновено не се индуцират нарушения в миокардната кинетика при добутамин-стрес ехокардиография (DSE) (Таблица 23).<sup>240</sup> Необходимо да се направи разграничение между тази болка и гръдната болка от несърдечен произход. Дифузият коронарен артериален спазъм, изразен в дисталните сегменти на

**Таблица 23: Изследване при пациенти с подозирана коронарна микроваскуларна болест**

Препоръки	Клас <sup>a</sup>	Ниво <sup>b</sup>
Ехокардиография с физическо натоварване или добутамин трябва да се обсъди, за да се установи дали регионалните нарушения в миокардната кинетика възникват във връзка с ангина и ST промени.	Ia	C
Трансторакална Доплер ехокардиография на LAD с измерване на диастолния коронарен кръвоток след интравенозно приложение на аденозин и в покой може да се обсъди за неинвазивно измерване на коронарния резерв на кръвотока.	Ib	C
Интракоронарно приложение на ацетилхолин и аденозин с Доплер измервания може да се обсъди по време на коронарна артериография, ако артериограмата е визуално нормална, за да се оцени ендотел-зависимия и ендотел-независимия коронарен резерв на кръвотока и да се открие микроваскуларен/епикарден вазоспазъм.	Ib	C

FFR = частичен резерв на кръвотока; LAD = лява предна низходяща артерия.

<sup>a</sup>Клас на препоръката.

<sup>b</sup>Ниво на доказателствата.

епикардните коронарни артерии и вероятно достигащ до микроциркулацията, може да бъде провокиран с интракоронарно инжектиране на ацетилхолин при значителна част от пациентите с типична коронарна микроваскуларна болест.<sup>241</sup> Клиничните прояви на пациентите с микроваскуларна болест се различават от тези на болните с чисто вазоспастична ангина, тъй като първите обикновено имат симптоми, свързани с физическо натоварване в допълнение към симптомите при покой.

Инвазивните и неинвазивни методи, подкрепящи диагнозата микроваскуларна болест (и в подкрепа на някои от препоръките по-долу) са обсъдени в уеб приложенията на този документ.

## 6.7.2 Вазоспастична ангина

### 6.7.2.1 Клинична картина

Пациентите с вазоспастична ангина имат ангинозна болка с типична локализация, която възниква в състояние на покой, но не и – или се появява рядко – при усилие. Тази болка обикновено се появява през нощта и в ранните сутрешни часове. Ако гръдната болка е тежка, това може да доведе до хоспитализация. Нитратите обикновено облекчават болката в рамките на минути. Ангина в състояние на покой, причинена от спазъм, се наблюдава често при пациенти със стабилна обструктивна атеросклероза, докато индуцирана от спазъм ангина при усилие се появява рядко при пациенти с необструктивна атеросклероза.<sup>242</sup>

### 6.7.2.2 Патогенеза и прогноза (вижте уеб приложенията)

Тези аспекти на вазоспастичната ангина са разгледани в уеб приложенията на този документ.

### 6.7.2.3 Диагноза на вазоспастичната ангина

#### 6.7.2.3.1 Електрокардиография

Класическата ECG находка по време на вазоспазъм е ST-елевация. Ангиографски при тези пациенти обикновено се установява фокален оклузивен спазъм (ангина на Prinzmetal или вариантна ангина).<sup>243</sup> Повечето пациенти с коронарен вазоспазъм, обаче, показват ангиографски дистално изразен дифузен субтотален вазоспазъм, който обикновено е свързан с ST-депресия. Тази форма на спазъм обикновено се свързва с микроваскуларен спазъм и се открива при пациенти с микроваскуларна ангина и ангина в покой. При други пациенти не се наблюдава отклонение на ST-сегмента по време на провокиран вазоспазъм.<sup>244,245</sup> Тъй като пристъпите на вазоспазъм проявяват тенденция към бързо отзвучаване, често е трудно да се документират на 12-канална ECG. Повторното 24-часово ECG мониториране може да е в състояние да „улови“ отклоненията на ST-сегмента, свързани с ангинозните симптоми при тези пациенти.

#### 6.7.2.3.2 Коронарна артериография

Въпреки че наличието на ST-елевация по време на ангинозна болка и нормалната коронарна артериография правят диагнозата вариантна ангина много вероятна, често съществува несигурност по отношение на диагнозата при по-слабо документирани или клинично по-неясни случаи.

Спонтанен спазъм по време на коронарна ангиография се наблюдава рядко при пациенти със симптоми, предполагащи вазоспастична ангина. Поради това, често се използват провокиращи тестове за доказване на наличието и вида на коронарния вазоспазъм. Хипервентиляционният и студовият пресорен тест имат ограничена чувствителност за от-

криване на коронарния спазъм. Ето защо, понастоящем в повечето центрове се използва инжектиране на ацетилхолин в коронарна артерия за провокация на коронарен спазъм (Таблица 24). Ацетилхолинът се инжектира на интервали, в нарастващи дози до 200 µg.<sup>246</sup> Интракоронарната провокация с ергоновин в нарастващи дози до 60 µg дава сходни резултати.<sup>246</sup>

Коронарният спазъм може да бъде фокален или дифузен. Редукцията на лумена със 75 – 99%, в сравнение с диаметъра след инжектиране на нитроглицерин, се дефинира като спазъм в литературата,<sup>247</sup> но силна гръдна болка с ST-депресия може да се появи и при отсъствие на епикарден спазъм.<sup>248</sup> Последният феномен, наречен микроваскуларен спазъм, се наблюдава често при пациенти с анамнеза за микроваскуларна ангина. Редукция на лумена <30% се наблюдава често в неспастични коронарни сегменти и може да представлява „физиологичен“ констрикторен отговор към високи дози ацетилхолин или към провокацията с ергоновин.

Провокирането на коронарен спазъм с ацетилхолин или ергоновин е безопасен тест<sup>249,250</sup> при условие, че агентът се влива селективно в лявата или дясната коронарна артерия. Описан е и неинвазивен интравенозен провокиращ тест с ергоновин, с провеждане на ехокардиография или перфузионна скintiграфия като допълнение към електрокардиографското мониториране, с което се повишават чувствителността и специфичността на тези тестове.<sup>251</sup> Тъй като при *интравенозно* инжектиране на ергоновин, обаче, могат да настъпят фатални усложнения в резултат на продължителен спазъм, засягащ множество съдове<sup>252</sup>, се предпочита интракоронарният път на въвеждане. Провокиращият тест с *интравенозен* ергоновин не се препоръчва при пациенти без известна коронарна анатомия, нито при пациенти с високостепенни обструктивни лезии, установени с коронарна артериография.

**Таблица 24: Диагностични тестове при подозирана вазоспастична ангина**

Препоръки	Клас <sup>a</sup>	Ниво <sup>b</sup>
При възможност, се препоръчва ECG по време на ангинозния пристъп.	I	C
Препоръчва се коронарна артериография при пациенти с характерна епизодична гръдна болка в покой и промени в ST-сегмента, които отзвучават с нитрати и/или калциеви антагонисти, за да се определи степента на подлежащото коронарно заболяване.	I	C
Трябва да се обсъди амбулаторно мониториране на ST-сегмента за откриване на ST-отклонение при липса на повишена сърдечна честота.	IIa	C
Трябва да се обсъди интракоронарен провокиращ тест за установяване на коронарен спазъм при пациенти с нормална находка или с необструктивни лезии на коронарна артериография и клинична картина на коронарен спазъм, за да се диагностицират участъкът и видът на спазъма.	IIa	C

ECG = електрокардиограма.

<sup>a</sup>Клас на препоръката.

<sup>b</sup>Ниво на доказателствата.

## 7. Начин на живот и медикаментозно лечение

### 7.1. Рискови фактори и лечение на исхемията

#### 7.1.1 Общо лечение на пациенти със стабилна коронарна артериална болест

Целта на лечението на SCAD е да облекчи симптомите и да подобри прогнозата. Поведението при пациентите с CAD включва: промяна в начина на живот, контрол на рисковите фактори за CAD, прилагане на медикаментозна терапия, базирана на доказателствата и обучение на пациентите. Препоръките за промяна в начина на живот са описани в неотдашните препоръки на ESC.<sup>37,62</sup>

#### 7.1.2 Промени в начина на живот и контрол на рисковите фактори

##### 7.1.2.1 Тютюнопушене

Тютюнопушенето е силен и независим рисков фактор за сърдечно-съдово заболяване (CVD) и тютюнопушенето като цяло, включително експозиция на тютюнопушене в околната среда, трябва да се избягва при всички пациенти със CVD.<sup>253</sup> Ползте от прекратяване на тютюнопушенето са добре известни,<sup>254</sup> а отказът от тютюнопушене е потенциално най-ефективната от всички превантивни мерки, свързана

с намаляване на смъртността след MI с 36%.<sup>255</sup> Клиническите, лекуващи пациенти с CAD, могат да се възползват от уникалната ситуация и да подчертават, че рискът от бъдещи коронарни събития може да бъде драстично намален чрез прекратяване на тютюнопушенето. Ето защо, статусът на тютюнопушене трябва да бъде оценяван систематично (включително пасивното тютюнопушене), а всички пушачи трябва да бъдат съветвани да откажат тютюнопушенето и да им се предложи помощ за прекратяването.<sup>37</sup> Отказът от тютюнопушене е сложен процес, тъй като тютюнопушенето е както фармакологично, така и психологическо силно пристрастяване. Съветването, насърчаването и медикаментозната помощ трайно подобряват процентите на успеваемост. Никотин-заместителната терапия е безопасна при пациенти с CAD и трябва да бъде рутинно предлагана.<sup>256,257</sup> В някои проучвания е установено, че бупропион и варениклин са безопасни за употреба от пациенти със стабилна CAD,<sup>258-260</sup> въпреки че безопасността на варениклин беше наскоро поставена под въпрос в един мета-анализ<sup>261</sup> поради установената връзка с малко, но статистически значимо нарастване на CVD.

#### 7.1.2.2 Хранителен режим (Таблица 25)

Здравословната диета намалява риска от CVD. Основните принципи на здравословната диета са обобщени по-долу. Енергийният прием трябва да бъде ограничен до количеството енергия, необходимо за поддържане (или постигане) на здравословно тегло, а именно индекс на телесна маса (BMI) <25 kg/m<sup>2</sup>. Най-общо, при следване на правилата за здравословно хранене не са необходими хранителни добавки. Консумацията на N-3 полиненаситени мастни киселини (PUFA), главно от мазна риба, е потенциално свързана с благоприятни ефекти върху сърдечните рискови фактори, по-специално намаляване на триглицеридите, въпреки че не всички рандомизирани, контролирани изпитвания са показали намаление на сърдечно-съдовите събития.<sup>262-264</sup> Настоящите препоръки са за увеличаване на приема на PUFA по-скоро чрез консумация на риба, отколкото чрез добав-

ки.<sup>37</sup> Наскоро, най-голямото проучване, провеждано досега с т. нар. Средиземноморска диета, допълнена с екстра-чист зехтин или ядки, доказва намаление на честотата на големите сърдечно-съдови инциденти при пациенти с висок риск от сърдечно-съдови събития, но без предшестващо сърдечно-съдово заболяване.<sup>266</sup>

#### 7.1.2.3 Физическа активност

Редовната физическа активност е свързана с намаляване на сърдечно-съдовата заболеваемост и смъртност при пациенти с установена CAD, поради което трябва да намери място в ежедневните дейности. Аеробните упражнения трябва да се предлагат на пациенти с известна CAD, обикновено като част от структурирана сърдечна рехабилитационна програма, с необходимост от оценка на физическия капацитет и на риска, свързан с физическите упражнения. Пациентите с преживян остър миокарден инфаркт, CABG, перкутанна коронарна интервенция (PCI), стабилна ангина пекторис или стабилна хронична сърдечна недостатъчност трябва да бъдат подложени на умерено до силно интензивни аеробни тренировъчни упражнения в продължение на 30-минути,  $\geq 3$  пъти седмично. Пациентите със заседнал начин на живот трябва да бъдат силно насърчавани да започнат програми с упражнения с лек интензитет, след подходяща стратификация на риска свързан с физическите упражнения.<sup>37</sup> При пациентите със значима CAD, които не са кандидати за реваскуларизация, тренировките с физически упражнения могат да предложат алтернативни начини за облекчаване на симптомите и подобряване на прогнозата.

#### 7.1.2.4 Сексуална активност

Сексуалната активност е свързана с физическо натоварване, достигащо до 6 METS (1 MET = приблизително 3,5 mL кислородна консумация/kg/мин), в зависимост от вида на активността. Симпатиковата активация е присъща за сексуалната възбуда, а отговорът на сърдечната честота и кръвното налягане (BP) може да бъде по-висок от очакваното за нивото на физическа активност. Поради това, сексуалната активност може да доведе до исхемия и приемът на нитроглицерин преди полов акт може да се окаже полезен, така както и при друга физическа активност.

Пациенти с лека ангина, успешна коронарна реваскуларизация и сърдечна недостатъчност с функционален клас I по Нюйоркската сърдечна асоциация (New York Heart Association, NYHA) обикновено не се нуждаят от специална оценка преди да възобновят сексуалната активност. Пациенти с по-изразени симптоми на сърдечно заболяване, включително умерена ангина, могат да се ръководят от стрес теста с физическо натоварване, като средство за оценка на риска и окуражаване на пациента. Тренировките с физически упражнения трябва да са насочени към подобряване на физическия капацитет и намаляване на миокардната кислородна консумация по време на сексуална активност.

Еректилната дисфункция (erectile dysfunction, ED) е свързана със сърдечно-съдови рискови фактори и се среща по-често при пациенти с CAD. Общият знаменател между еректилната дисфункция и CAD са ендотелната дисфункция и антихипертензивните лекарства – по-специално  $\beta$ -блокери и тиазидите – увеличават риска от еректилна дисфункция.

Начинът на живот и фармакологичната намеса – включително редуция на тегло, тренировки с физически упражнения, прекратяване на тютюнопушенето и лечението със

**Таблица 25: Препоръчителен хранителен прием**

- Наситените мастни киселини трябва да съставляват <10% от общия енергиен прием, чрез заместване с полиненаситени мастни киселини.
- Транс-ненаситените мастни киселини трябва да съставляват <1% от общия енергиен прием.
- <5 g сол на ден.
- 30-45 g фибри на ден, от пълнозърнести продукти, плодове и зеленчуци.
- 200 g плодове на ден (в 2-3 приема).
- 200 g зеленчуци на ден (в 2-3 приема).
- Риба поне два пъти седмично, като единият прием включва мазна риба.
- Консумацията на алкохолни напитки трябва да се ограничи до 2 чаши на ден (20 g/ден алкохол) за мъжете и 1 чаша на ден (10 g/ден алкохол) за небременните жени.

статици – подобряват ED.<sup>267</sup> Медикаментозната терапия с инхибитори на фосфодиестераза тип 5 (PDE5) (силденафил, тадалафил и варденафил) е ефективна, безопасна и се понася добре от мъже със стабилна CAD.<sup>268</sup> Нискорисковите пациенти, както са дефинирани по-горе, обикновено могат да приемат инхибитори на PDE5, без претоварване на сърцето. Употребата на лекарства, донори на азотен окис, т.е. всички препарати на основата на нитроглицерин, както и изосорбид мононитрат и изосорбид динитрат, обаче, са абсолютно противопоказани при прием на инхибитори на PDE5, поради риск от синергични ефекти върху вазодилатацията, водещи до хипотония и хемодинамичен колапс. Инхибиторите на PDE5 не се препоръчват при пациенти с ниско кръвно налягане, тежка сърдечна недостатъчност (III-IV клас по NYHA), рефрактерна ангина или неотдавнашни сърдечно-съдови събития.<sup>269,270</sup> Пациентите трябва да бъдат информирани за потенциалните вредни взаимодействия между инхибиторите на PDE5 и нитратите. Ако пациент на лечение с инхибитор на PDE5 получи болка в гърдите, нитрати не трябва да се прилагат в първите 24 часа (силденафил, варденафил) до 48 часа (тадалафил).

#### 7.1.2.5 Контрол на телесното тегло

Наднорменото тегло и затлъстяването са свързани с повишен риск от смърт при CAD. При индивидите с наднормено тегло и затлъстяване се препоръчва намаляване на теглото за постигане на благоприятни ефекти върху артериалното налягане, дислипидемията и глюкозния метаболизъм.<sup>37</sup> Наличието на симптоми на сънна апнея трябва да се оцени внимателно, особено при пациенти със затлъстяване. Съзнателна апнея е свързана с нарастване на сърдечно-съдовата заболеваемост и смъртност.<sup>271</sup>

#### 7.1.2.6 Контрол на липидите

Дислипидемията трябва да се лекува медикаментозно и чрез промяна в начина на живот, в съответствие с препоръките за дислипидемия.<sup>62</sup> Пациентите с установена CAD имат много висок риск от сърдечно-съдови събития и е необходимо да се започне лечение със статини, независимо от стойностите на холестерола в липопротеините с ниска плътност (LDL-C). Целите на лечението са стойности на LDL-C под 1.8 mmol/L (<70 mg/dL) или намаление с >50% на LDL-C, когато не може да бъде постигната прицелната стойност. При повечето пациенти това е постижимо чрез монотерапия със статини. И други медикаменти (напр., фибрати, смоли, никотинова киселина, езетимиб) могат да понижат стойността на LDL-холестерола, но няма съобщени данни, че те подобряват крайните клинични резултати. Въпреки че повишените нива на триглицеридите и ниските стойности на HDL-холестерола (HDL-C) се свързват с повишен риск от сърдечно-съдови заболявания, данните от клиничните изпитвания са недостатъчни за посочване на ясни прицелни стойности на лечението.

При пациенти, подложени на PCI за SCAD, е доказано, че аторвастатин във високи дози намалява честотата на перипроцедурния MI както при нелекувани до този момент със статини, така и при пациенти на постоянна терапия със статини.<sup>62,272</sup> Поради това, може да се обсъди високоинтензивна терапия със статин преди PCI.<sup>62</sup>

#### 7.1.2.7 Артериална хипертония

Особено внимание трябва да се обърне на контрола на повишеното кръвно налягане, но праговете за дефиниране на хипертонията с 24-часово амбулаторно и домашно монито-

**Таблица 26: Прагови стойности на артериалното налягане за дефиниране на хипертония с различни видове измервания (адаптирано по Umpierrez и сътр. 2012<sup>273</sup>).**

	SBP (mmHg)	DBP (mmHg)
Артериално налягане на работното място	140	90
Артериално налягане у дома	135	85
Артериално налягане при амбулаторно измерване		
24 часа	130	80
През деня (или при събуждане)	135	85
През нощта (или по време на сън)	120	70

BP= артериално налягане; DPB= диастолно артериално налягане; SBP= систолно артериално налягане.

риране се различават от тези, измерени на работното място или в клиниката (вж. таблица 26). Повишеното кръвно налягане е основен рисков фактор за CAD, както и за сърдечна недостатъчност, мозъчно-съдово заболяване и бъбречна недостатъчност. Налице са достатъчно доказателства, за да се препоръча намаляване на систолното артериално налягане (SBP) <140 mmHg и на диастолното артериално налягане (DBP) <90 mmHg при хипертоници със SCAD. Въз основа на настоящите данни, може обосновано да се препоръча понижаване на SBP/DBP до стойности в границите 130 – 139/80 – 85 mmHg. При диабетици се препоръчват прицелни стойности на кръвното налягане <140/85 mmHg (вижте по-долу).<sup>37,273</sup>

#### 7.1.2.8 Диабет и други нарушения

(вижте също глава 9 и уеб приложенията)

Захарният диабет е значим рисков фактор за сърдечно-съдови усложнения, увеличава риска от прогресия на коронарната болест и трябва да се лекува внимателно, с добър контрол на гликирания хемоглобин (HbA1c) до <7,0% (53 mmol/mol) като цяло и <6,5% – 6,9% (48 – 52 mmol/mol) на индивидуална основа. Гликемичният контрол трябва да се основава на индивидуална преценка в зависимост от характеристиките на пациента, включително възраст, наличие на усложнения и продължителност на диабета.

Както и при други заболявания, препоръчва се внимание към корекцията на рисковите фактори, включително контрол на теглото, препоръки за физически упражнения и лечение със статини с прицелна стойност на LDL-C от 1,8 mmol/L (<70 mg/dL) при диабетици с ангиографски потвърдена CAD.<sup>62</sup> Целта на традиционното лечение на кръвното налягане при диабет, т.е. под 130 mmHg, не се подкрепя от данните за крайните резултати в клинични изпитвания и е трудно постижима при голяма част от пациентите. Поради това, прицелната стойност на кръвното налягане при пациенти с CAD и диабет трябва да бъде <140/85 mmHg. Поради бъбречните протективни ефекти, винаги е необходимо включването на инхибитор на ангиотензин-конвертиращия ензим (ACE) или ренин-ангиотензин-рецепторен блокер.<sup>37,274,275</sup>



Пациентите с хронично бъбречно заболяване (CKD) са с висок риск и е необходимо особено внимание за корекция на рисковите фактори и постигане на прицелните стойности за кръвното налягане и липидите. Статините обикновено се понасят добре в стадии 1 – 2 на CKD (GFR >60 – 89 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>), докато в стадии 3 – 5 на CKD, трябва да бъдат избрани статини с минимална екскреция през бъбреците (аторвастатин, флувастатин, питавастатин, розувастатин).<sup>62</sup>

#### 7.1.2.9 Психосоциални фактори

Депресията, безпокойството и дистресът са чести при пациенти с CAD. Пациентите трябва да бъдат оценени за психосоциален дистрес и да им се предложат подходящи грижи. В случай на клинично значими симптоми на депресия, тревожност и враждебност те трябва да се насочат за психотерапия, медикаментозно лечение или сътрудничество. Този подход може да намали симптомите и да подобри качеството на живот, въпреки че липсват убедителни данни за благоприятен ефект върху сърдечните крайни показатели.<sup>37</sup>

#### 7.1.2.10 Сърдечна рехабилитация

При пациенти с CAD се препоръчва специфичен режим за намаляване на риска, включен в програмата за сърдечна рехабилитация.<sup>37,276</sup> Сърдечна рехабилитация се предлага често след MI или скорозна коронарна интервенция, но трябва да се има предвид при всички пациенти с CAD, включително тези с хронична ангина. Базираната на физически упражнения сърдечна рехабилитация е ефективна за намаляване на общата и сърдечно-съдова смъртност, както и на хоспитализациите,<sup>276</sup> докато ефектите ѝ върху общия брой MI или ревазуларизации (CABG или PCI) са по-неясни, особено в дългосрочен план.<sup>277,278</sup>

Съществуват данни и за благоприятен ефект на сърдечната рехабилитация върху качеството на живот (QoL). При избрани подгрупи, базираната в центрове сърдечна рехабилитация може да бъде заместена от неотстъпваща по качество домашна рехабилитация. Участието на пациентите в сърдечната рехабилитация остава твърде ниско, особено при жените, хората в напреднала възраст или с нисък социално-икономически статус, като би могло да се подобри чрез систематично насочване.

#### 7.1.2.11 Ваксинация срещу грип

Препоръчва се ежегодна противогрипна ваксинация при пациенти с CAD, особено при тези в напреднала възраст.<sup>279,280</sup>

#### 7.1.2.12 Хормонална заместителна терапия

В продължение на десетилетия, данните от епидемиологични и лабораторни изследвания ни караха да вярваме, че циркулиращите естрогени оказват благоприятен ефект върху риска от CVD и че това може да се отнесе и към полза от хормон-заместителната терапия (HRT). Резултатите от големи рандомизирани клинични изпитвания, обаче, не подкрепят това твърдение; напротив, HRT увеличава риска от CVD при жени на възраст над 60 години.<sup>281</sup>

Механизмите не са ясни, като ефектът от HRT, назначена в по-ранна възраст (т.е. по време на менопаузата) при жени с интактен съдов ендотел и малко CV рискови фактори, все още се обсъжда.<sup>282</sup> Понастоящем HRT не се препоръчва за първична или вторична профилактика на CVD.

### 7.1.3 Медикаментозно лечение на пациенти със стабилна коронарна артериална болест

#### 7.1.3.1 Цели на лечението

Двете цели на медикаментозното лечение при пациенти със стабилна CAD са облекчаване на симптомите и предотвратяване на сърдечно-съдови инциденти.

**Облекчаване на ангинозните симптоми:** бързодействащите препарати с нитроглицерин са в състояние да осигурят незабавно облекчение на ангинозната симптоматика веднага след началото на пристъпа или при очаквана поява на симптомите (незабавно лечение или предотвратяване на ангина). Антиишемичните лекарства – но също и промените в начина на живот, редовните тренировки с физически упражнения, обучението на пациента и ревазуларизацията – имат своята роля за намаляване или премахване на симптомите в дългосрочен план (дългосрочна превенция).

**Предотвратяване появата на сърдечно-съдови събития:** усилията за предотвратяване на MI и смърт при коронарна болест са фокусирани главно върху намаляване на честотата на възникване на остри тромботични събития и развитието на камерна дисфункция. Тези цели се постигат чрез медикаментозно лечение или промяна в начина на живот, които: (I) забавят прогресията на плаката; (II) стабилизират плаката чрез намаляване на възпалението и (III) предотвратяват тромбоза при руптура на плаката или поява на ерозия. При пациенти с тежки лезии в коронарните артерии, снабдяващи голяма площ от застрашения миокард, комбинираната медикаментозна и ревазуларизационна стратегия предлага допълнителни възможности за подобряване на прогнозата чрез увеличаване на сърдечната перфузия или осигуряване на алтернативни перфузионни пътища.

#### 7.1.3.2 Медикаменти.

Данните в подкрепа на оптималната медикаментозна терапия (OMT) при SCAD са разгледани в детайли другаде,<sup>283</sup> а са обобщени по-долу. В *таблица 27* са посочени основните странични ефекти, противопоказанията и главните междулекарствени взаимодействия за всеки клас лекарства. *Таблица 28* представя препоръките за медикаментозна терапия.

#### 7.1.3.3 Антиишемични медикаменти

**7.1.3.3.1 Нитрати.** Нитратите осигуряват коронарна артериоларна и венозна вазодилатация, която е в основата на симптоматичното облекчаване на ангина при усилие, въздействащи чрез активния си компонент азотен окис (NO) и чрез намаляване на преднатоварването.

**Краткодействащи нитрати за остра ангина при усилие.** Сублингвално приложеният нитроглицерин е стандартната начална терапия за ангина при усилие. При започване на ангинозната болка пациентът трябва да остане в седнало положение (изправеното положение може да провокира синкоп, а легналото – увеличава връщането на венозна кръв и работата на сърцето) и да приема сублингвално нитроглицерин (0,3 – 0,6 mg) на всеки 5 минути докато болката персистира или максимална доза 1,2 mg в рамките на 15 минути. Нитроглицерин под формата на спрей действа по-бързо. Нитроглицерин може да се приема и профилактично в случаите, когато може да се очаква ангина, като физическа активност след хранене, емоционален стрес, сексуална активност и в студено време.<sup>283</sup>

**Изосорбид динитрат** (5 mg сублингвално) помага за спране развитието на ангинозните атаки за около 1 час. Тъй като динитратът изисква чернодробна конверсия в моно-

нитрат, началото на антиангинозното действие (в рамките на 3 – 4 минути) е по-бавно, отколкото при нитроглицерин. След перорален прием хемодинамичните и антиангинозни ефекти продължават няколко часа, което осигурява по-продължителна защита срещу ангина от сублингвално прилагания нитроглицерин.<sup>284</sup>

**Дългодействащи нитрати за профилактика на ангина.** Дългодействащите нитрати не са постоянно ефективни, ако се приемат редовно за дълъг период, без интервал на преустановен или нисък нитратен прием от около 8 – 10 часа (толеранс). Влошаването на ендотелната дисфункция е потенциално усложнение на дългодействащите нитрати, поради което честата практика на тяхното рутинно използване като терапия от първа линия при пациенти с ангина при усилие се нуждае от преоценка.<sup>283</sup>

*Изосорбид динитрат* (перорален) се предписва често за профилактика на ангина. Във важно плацебо-контролирано проучване, продължителността на физическото натоварване се е подобрила значително в продължение на 6 – 8 часа след единични перорални дози от 15 – 120 mg изосорбид динитрат, но само за 2 часа, когато същите дози са били многократно прилагани четири пъти дневно, независимо от много по-високата плазмена концентрация на изосорбид динитрат по време на продължителната, отколкото по време на острата терапия.<sup>284</sup> При формата с удължено освобождаване на изосорбид динитрат, ексцентричното дозиране два пъти дневно, с 40 mg сутрин и повторно приложени 7 часа по-късно, не е превъзхождало плацебо в голямо многоцентрово проучване.<sup>284</sup> Следователно, продължителното лечение с изосорбид динитрат не е базирано на доказателства.

*Мононитратите* имат сходна дозировка и ефекти с тези на изосорбид динитрат. Нитратният толеранс – също потенциален проблем – може да бъде предотвратен чрез промяна в дозировката и времето на приложение, както и чрез използване на форми с бавно освобождаване.<sup>285,286</sup> Така, прилаганите само два пъти дневно форми с бързо освобождаване или много високите дози на мононитрат с бавно освобождаване – също два пъти дневно – осигуряват продължителен антиангинозен ефект.

*Трансдермалните пластири с нитроглицерин* не успяват да покрият период от 24 часа при продължителна употреба. Приложениято им, прекъсвано от 12-часови интервали, позволява „включване“ и „изключване“ (on/off) на ефектите в рамките на минути и продължителност от 3 – 5 часа. Липсват данни за ефикасността на втората и третата дози при продължително приложение.

*Нежелани лекарствени реакции на нитратите.* Хипотонията е най-сериозната, а главоболието е най-често срещаната нежелана реакция при нитратите. Главоболието (повлияващо се от аспирин) може да улесни загубата на комплайънс, въпреки, че често отшумява в хода на лечението.

*Неуспех на лечението.* Освен загубата на комплайънс, неуспехът на лечението включва развитие на резистентност към азотния окис и нитратен толеранс (привикване).

*Лекарствени взаимодействия на нитратите.* Много от тях са фармакодинамични, включително потенциране на съдоразширяващите ефекти при едновременна употреба с блокери на калциевите канали (calcium channel blockers, CCB). Трябва да се отбележи, че е възможна поява на сериозна хипотония при съвместно приложение със селективните инхибитори на PDE5 (силденафил и други), използвани за лечение на еректилна дисфункция или белодробна хипертония. Силденафил понижавя кръвното налягане с около

8,4/5,5 mmHg и с много повече при едновременна употреба с нитрати. В случай на непреднамерено комбиниране на PDE5 и нитрати, може да е необходимо прилагане по спешност на  $\alpha$ -адренергични агонисти или дори норепинефрин. Нитратите не трябва да се прилагат с  $\alpha$ -адренергични блокери. При мъже с проблеми на простатата, приемащи тамсулозин ( $\alpha$ 1A и  $\alpha$ 1D блокер), могат да бъдат давани нитрати.

**7.1.3.3.2  $\beta$ -блокери.**  $\beta$ -Блокерите действат директно върху сърцето, като намаляват сърдечната честота, контрактилитета, атриовентрикуларната (AV) проводимост и ектопичната активност. Освен това, те могат да увеличат перфузията на исхемичните зони чрез удължаване на диастолата и увеличаване на съдовото съпротивление в неискхемичните участъци. При пациенти с преживян MI, с  $\beta$ -блокери се постига 30% намаление на риска от сърдечно-съдова смърт и MI.<sup>287</sup> Следователно,  $\beta$ -блокерите могат да имат протективна роля при пациенти със SCAD, макар и без подкрепящи данни от плацебо-контролирани клинични изпитвания. Неотдавнашен ретроспективен анализ на регистъра REACH показва, обаче, че при пациенти само с рисков фактори за CAD, известен преживян MI или известна CAD без MI, употребата на  $\beta$ -блокери не е била свързана с по-нисък риск от сърдечно-съдови събития.<sup>288</sup> Въпреки приложения подход на propensity score matching, анализът не притежава убедителността на рандомизираната оценка. Наред с другите ограничения, повечето от изпитванията на  $\beta$ -блокери при пациенти с преживян MI са били извършени преди въвеждането на други медикаменти за вторична профилактика, като статини и ACE-инхибитори, поради което тяхната ефективност остава неясна, когато се добавят към съвременните терапевтични стратегии.  $\beta$ -Блокерите са с доказан ефект за контролиране на ангина, предизвикана от физическо усилие, подобряване на физическия капацитет и ограничаване както на симптомните, така и на асимптомните исхемични епизоди. По отношение на контролирането на ангината  $\beta$ -блокери и ССВ имат сходен ефект.<sup>289-292</sup>  $\beta$ -Блокерите могат да се комбинират с дихидропиридинови (DHPs) за контрол на ангината.<sup>293-297</sup> Комбинирана терапия на  $\beta$ -блокери с верапамил и дилтиазем трябва да се избягва поради риска от брадикардия или AV блок (*Таблица 27*).

Най-широко използваните в Европа  $\beta$ -блокери са тези с преобладаваща  $\beta$ 1-блокада, като метопролол,<sup>298</sup> бизопрлол, атенолол или небиволол. Карведилол, неселективен  $\beta$ - $\alpha$ 1 блокер, е също често прилаган. Всички те намаляват честотата на сърдечните събития при пациенти със сърдечна недостатъчност.<sup>299-302</sup> В обобщение, има доказателства за прогностичните ползи от употребата на  $\beta$ -блокери при пациенти с преживян MI или със сърдечна недостатъчност. Екстраполирането на тези данни показва, че  $\beta$ -блокери могат да бъдат антиангинозна терапия от първа линия при стабилни CAD пациенти без противопоказания. Небиволол и бизопрлол се отделят частично чрез бъбреците, докато карведилол и метопролол се метаболизират в черния дроб, поради което са по-безопасни при пациенти с бъбречно увреждане.

**7.1.3.3.3 Блокери на калциевите канали.** Калциевите антагонисти (т.е. блокери на калциевите канали, ССВ) действат главно чрез вазодилатация и намаляване на периферното съдово съпротивление. ССВ са хетерогенна група от лекарства, които могат да бъдат класифицирани химически като дихидропиридинови (DHP) и недихидропиридинови (не-DHP), като тяхна обща фармакологична характеристика е селек-

**Таблица 27: Основни нежелани лекарствени реакции, противопоказания, междулекарствени взаимодействия (DDI) и предпазни мерки при антиисхемична медикаментозна терапия. (Списъкът не е изчерпателен: направете справка с кратките характеристики на продуктите за подробности.)**

Лекарствен клас	Нежелани лекарствени реакции <sup>a</sup>	Противопоказания	Лекарствени взаимодействия	Предпазни мерки
Краткодействащи и дългодействащи нитрати <sup>329</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Главоболие</li> <li>Зачервяване</li> <li>Хипотония</li> <li>Синкоп и постурална хипотония</li> <li>Рефлекторна тахикардия</li> <li>Метхемоглобинемия</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Хипертрофична обструктивна кардиомиопатия</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Инхибитори на PDE5 (силденафил или подобни средства)</li> <li>α-адренергични блокери</li> <li>ССВ</li> </ul>	-
β-блокери <sup>291,293,302,b</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Умора, депресия<sup>304</sup></li> <li>Брадикардия</li> <li>Сърдечен блок</li> <li>Бронхоспазъм</li> <li>Периферна вазоконстрикция</li> <li>Постурална хипотония</li> <li>Импотентност</li> <li>Хипогликемия/маскирани признаци на хипогликемия</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ниска сърдечна честота или проводно нарушение</li> <li>Кардиогенен шок</li> <li>Астма</li> <li>повишено внимание при COPD; могат да се прилагат кардиоселективни β-блокери на фона на лечение с пълни дози инхалаторни стероиди и дългодействащи β-агонисти<sup>330</sup></li> <li>Тежко периферно съдово заболяване</li> <li>Декомпенсирана сърдечна недостатъчност</li> <li>Вазоспастична ангина</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>ССВ, понижаващи сърдечната честота</li> <li>Медикаменти, забавящи проводимостта в синусовия възел или AV възела</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Диабетици</li> <li>• COPD<sup>330</sup></li> </ul>
ССВ: понижаващи сърдечната честота <sup>303,304,331</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Брадикардия</li> <li>Нарушение в сърдечната проводимост</li> <li>Ниска фракция на изтласкване</li> <li>Запек</li> <li>Гингивална хиперплазия</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ниска сърдечна честота или проводно нарушение</li> <li>Синдром на болния синусов възел</li> <li>Застойна сърдечна недостатъчност</li> <li>Ниско кръвно налягане</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Медикаменти с кардиодепресивно действие (β-блокери, флекаинид)</li> <li>Субстрати на CYP3A4</li> </ul>	-
ССВ: Дихидропиридинови <sup>27,305,331</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Главоболие</li> <li>Подуване на глезените</li> <li>Умора</li> <li>Зачервяване</li> <li>Рефлекторна тахикардия</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Кардиогенен шок</li> <li>Тежка аортна стеноза</li> <li>Обструктивна кардиомиопатия</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Субстрати на CYP3A4</li> </ul>	-
Ивабрадин <sup>307</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Зрителни нарушения</li> <li>Главоболие, замаяност</li> <li>Брадикардия</li> <li>Предсърдно мъждене</li> <li>Сърдечен блок</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ниска сърдечна честота или проводно нарушение</li> <li>Алергия</li> <li>Тежко чернодробно заболяване</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Лекарства, удължаващи QTc</li> <li>Макролидни антибиотици</li> <li>Анти-HIV</li> <li>Антигъбични</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Възраст &gt;75 години</li> <li>• Тежка бъбречна недостатъчност</li> </ul>
Никорандил <sup>177</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Главоболие</li> <li>Зачервяване</li> <li>Замаяност, слабост</li> <li>Гадене</li> <li>Хипотония</li> <li>Орални, анални, стомашно-чревни улцерации</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Кардиогенен шок</li> <li>Сърдечна недостатъчност</li> <li>Ниско кръвно налягане</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Инхибитори на PDE5 (силденафил или подобни средства)</li> </ul>	-
Триметазидин <sup>315,316</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Стомашен дискомфорт</li> <li>Гадене</li> <li>Главоболие</li> <li>Двигателни нарушения</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Алергия</li> <li>Болест на Parkinson</li> <li>Тремор и двигателни нарушения</li> <li>Тежко бъбречно увреждане</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Не са съобщавани</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Умерено бъбречно увреждане</li> <li>• Пациенти в напреднала възраст</li> </ul>
Ранолазин <sup>317,218,318</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Замаяност</li> <li>Запек</li> <li>Гадене</li> <li>Удължаване на QT интервала</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Чернодробна цироза</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Субстрати на CYP450 (дигоксин, симвастатин, циклоспорин)</li> <li>Лекарства, удължаващи QTc</li> </ul>	-
Алопуринол <sup>323</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Обрив</li> <li>Стомашен дискомфорт</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Свръхчувствителност</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>*Меркаптопуринови/Азатиоприн</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Тежка бъбречна недостатъчност</li> </ul>

AV = атриовентрикуларен; ССВ = блокери на калциевите канали; CHF = застойна сърдечна недостатъчност; COPD = хронична обструктивна белодробна болест; DDI = междулекарствени взаимодействия; HIV = човешки имунодефицитен вирус; PDE5 = фосфодиестераза тип 5.

<sup>a</sup>Много често или често; може да варира в зависимост от специфичните лекарства в терапевтичния клас.

<sup>b</sup>Атенолол, метопролол CR, бисопролол, карведилол.

**Таблица 28: Фармакологично лечение на пациенти със стабилна коронарна артериална болест**

Показание	Клас <sup>a</sup>	Ниво <sup>b</sup>	Източн. <sup>c</sup>
<b>Общи съображения</b>			
Оптималната медикаментозна терапия изисква поне едно лекарство за облекчаване на ангина/исхемия плюс лекарства за профилактика на събития.	I	C	-
Препоръчва се обучение на пациентите относно болестта, рисковите фактори и стратегията на лечение.	I	C	-
Показана е оценка на отговора на пациента скоро след започване на терапията.	I	C	-
<b>Облекчаване на ангина/исхемия<sup>d</sup></b>			
Препоръчват се краткодействащи нитрати.	I	B	3, 329
Показана е първа линия на лечение с β-блокери и/или блокери на калциевите канали за контрол на сърдечната честота и симптомите.	I	A	3, 331
Като втора линия на лечение се препоръчва добавянето на дългодействащи нитрати или ивабрадин, или никорандил, или ранолазин, в зависимост от сърдечната честота, артериалното налягане и поносимостта.	IIa	B	177, 307, 3, 199, 284, 286, 308, 319-321, 328
Като втора линия на лечение може да се има предвид триметазидин.	IIb	B	313, 315
В зависимост от съпътстващите заболявания/поносимостта, при избрани пациенти е показано приложението на медикаменти от втора линия като първа линия на лечението.	I	C	-
При асимптомни пациенти с обширни зони на исхемия (>10%) трябва да се имат предвид β-блокери.	IIa	C	-
При пациенти с вазоспастична ангина трябва да се имат предвид блокери на калциевите канали и нитрати, а да се избягват бета-блокери.	IIa	B	3, 365
<b>Профилактика на събития</b>			
При всички пациенти със SCAD се препоръчва нискодозиран аспирин ежедневно.	I	A	333, 334, 366
Клопидогрел е показан като алтернатива, в случай на непоносимост към аспирин.	I	B	335
При всички пациенти със SCAD се препоръчват статини.	I	A	62
Препоръчва се употреба на ACE инхибитори (или ARB) при наличие на други заболявания (напр., сърдечна недостатъчност, хипертония или диабет).	I	A	348, 349, 351, 352

ACE = ангиотензин-конвертиращ ензим; ARB = ангиотензин-рецепторен блокер; SCAD = стабилна коронарна артериална болест.

<sup>a</sup>Клас на препоръката.

<sup>b</sup>Ниво на доказателствата.

<sup>c</sup>Източник(ци), подкрепящ(и) нивото на доказателствата.

<sup>d</sup>Липсва установена полза за прогнозата.

тивното инхибиране на отварянето на L-каналите в гладката мускулатура на съдовете и в миокарда. Разликите между DHP и не-DHP се състоят в различните участъци на свързване върху порите на калциевите канали и в по-голямата съдова селективност на представителите на DHP (амлодипин, нифедипин, фелодипин).

Поради инхибиране на синусовия възел не-DHP могат да понижат сърдечната честота (верапамил и дилтиазем) и изявяват антиангинозни свойства.

- **Недихидропиридинови (понижаващи сърдечната честота блокери на калциевите канали)**

*Верапамил.* От всички CCB, верапамил разполага с най-широки одобрени показания, включително всички видове ангина (при усилие, вазоспастична, нестабилна), надкамерни тахикардии и хипертония.

Индиректни данни показват добър профил на безопасност, но с риск от сърдечен блок, брадикардия и сърдечна недостатъчност. В сравнение с метопролол проявява сходна антиангинозна активност.<sup>298</sup> В сравнение с атенолол при хипертония с CAD, верапамил води до по-ниска честота на новопоявил се диабет, по-малко ангинозни пристъпи,<sup>303</sup> и по-рядко до депресия.<sup>304</sup> Комбинацията на верапамил с β-блокери не се препоръчва (поради риска от сърдечен блок): вместо това, може да се прилага комбинацията DHP – β-блокери.

*Дилтиазем.* С ниската си честота на нежелани реакции дилтиазем притежава предимства, в сравнение с верапамил, за лечението на ангина при усилие.<sup>295</sup> Подобно на верапамил, той действа чрез периферна вазодилатация, намаляване на индуцираната от физическо усилие коронарна кон-

стрикция, умерен негативен инотропен ефект и инхибиране на синусовия възел. Липсват проучвания върху крайните клинични резултати, сравняващи дилтиазем и верапамил. Както при верапамил, комбинирането с  $\beta$ -блокери, както и приложение при пациенти с CAD и левокамерна дисфункция, не се препоръчва.

#### • Дихидропиридинови

*Дългодействащ нифедипин.* Този медикамент е мощен артериален вазодилатор с малко на брой сериозни нежелани ефекти. Дългодействащият нифедипин е особено добре проучен при хипертензивни пациенти с ангина, когато е добавен към  $\beta$ -блокери.<sup>27</sup> В голямото плацебо-контролирано изпитване ACTION, дългодействащият нифедипин е доказал безопасността си при пациенти със SCAD и е намалил необходимостта от коронарна ангиография и сърдечно-съдови интервенции.<sup>27</sup> Противопоказанията на нифедипин са малко (тежка аортна стеноза, обструктивна кардиомиопатия или сърдечна недостатъчност) и внимателното комбиниране с  $\beta$ -блокери обикновено е възможно и желателно. Съдоразширяващите нежелани ефекти включват главоболие и оток около глезените.

*Амлодипин.* Много дългият полуживот и добрата поносимост на амлодипин го правят ефективен, с еднократен дневен прием, антиангинозен и антихипертензивен медикамент, отличавайки го от лекарствата, които се приемат два или три пъти дневно. Нежеланите ефекти са малко – главно оток около глезените. При пациенти с CAD и нормално артериално налягане амлодипин е намалил сърдечно-съдовите събития в 24-месечно изпитване.<sup>305</sup> Индуцираната от физическо натоварване исхемия се редуцира по-ефективно от амлодипин, отколкото от бета-блокери атенолол, а комбинацията на двата медикамента дава дори по-добри резултати.<sup>306</sup>

Комбинацията CCB –  $\beta$ -блокери, обаче, недостатъчно се прилага в практиката, дори в проучвания, съобщаващи за „оптимално лекувана“ стабилна ангина при усилие.

*Други.* Фелодипин, лацидипин и лерканидипин притежават стандартните свойства на останалите дългодействащи DHP.

**7.1.3.3.4 Ивабрадин.** Ивабрадин е медикамент, понижаващ сърдечната честота чрез селективно инхибиране на пейсмейкърния поток през If каналите в синусовия възел, следователно, намалява нуждите на миокарда от кислород, без да повлиява инотропното състояние или артериалното налягане.<sup>307</sup> Той е одобрен от Европейската агенция по лекарствата (EMA) за лечение на хронична стабилна ангина при пациенти с непоносимост към или с недостатъчен контрол от  $\beta$ -блокери, чиято сърдечна честота надвишава 60 удара/мин. (в синусов ритъм).<sup>220,307</sup> Ивабрадин е бил толкова ефективен, колкото атенолол или амлодипин при пациенти със SCAD; добавянето на ивабрадин 7,5 mg два пъти дневно към терапията с атенолол е довело до по-добър контрол на сърдечната честота и ангинозните симптоми.<sup>307-309</sup> При 1507 пациенти с предшестваща ангина, включени в изпитването Morbidity-Mortality Evaluation of the If Inhibitor Ivabradine in Patients With Coronary Artery Disease and Left Ventricular Dysfunction (BEAUTIFUL), ивабрадин е редуцирал честотата на комбинирания краен показател (сърдечно-съдова смърт и хоспитализация по повод MI и HF) и е намалил броя на хоспитализациите по повод MI. Ефектът е бил най-изразен при пациентите със сърдечна честота  $\geq 70$  удара/мин.<sup>310</sup> Следователно, ивабрадин е ефективно антиангинозно средство, самостоятелно или в комбинация с  $\beta$ -блокери.

**7.1.3.3.5 Никорандил.** Никорандил е нитратно производно на никотинамид, което може да бъде прилагано за профилактика и дългосрочно лечение на ангина,<sup>177</sup> и може да бъде добавяно към  $\beta$ -блокери и CCB. Той е одобрен от EMA, но не и от FDA. Никорандил разширява епикардните коронарни артерии и стимулира АТФ-чувствителните калиеви канали (KATP) в гладката мускулатура на съдовете. В проспективното проучване Impact Of Nicorandil in Angina (IONA) със средна продължителност 1,6 години при 5126 пациенти със SCAD, честотата на сърдечно-съдови събития е била намалена с 14% (относителен риск 0,86;  $P = 0,027$ ). Въпреки това, не се съобщава за облекчаване на симптомите.<sup>177</sup> Дългосрочната употреба на перорален никорандил може да стабилизира коронарната плака при пациенти със стабилна ангина.<sup>311</sup> Редките нежелани реакции включват орална, чревна и периаанална улцерация.

**7.1.3.3.6 Триметазидин.** Триметазидин е антиисхемичен метаболитен медикамент<sup>312</sup> с антиангинозна ефективност, сходна с тази на пропранолол, в дози от 20 mg три пъти дневно. Сърдечната честота и произведението сърдечна честота  $\times$  налягане в покой и при максимално усилие са останали непроменени в групата на триметазидин, доказвайки немеханичното му антиисхемично действие.<sup>313,314</sup>

Триметазидин (35 mg два пъти дневно), добавен към бета-блокери (атенолол), подобрява индуцираната от усилие миокардна исхемия, както е обобщено от EMA през юни 2012,<sup>315</sup> но остава противопоказан при болест на Parkinson и двигателни нарушения [като тремор (треперене), мускулна ригидност, нарушение в походката, и „синдром на неспокойните крака“]. При диабетичи триметазидин подобрява HbA1c и гликемията, като едновременно с това повишава поемането на глюкоза в предмишницата.<sup>316</sup> Триметазидин не е оценяван в големи проучвания върху крайните резултати при пациенти със SCAD.

**7.1.3.3.7 Ранолазин.** Ранолазин е селективен инхибитор на късния натриев поток, с антиисхемични и метаболитни свойства.<sup>317,318</sup> Дози от 500–2000 mg дневно намаляват честотата на ангина и увеличават физическия капацитет, без промени в сърдечната честота или кръвното налягане.<sup>318</sup> През 2009 г. EMA одобрява ранолазин като допълнителен медикамент за лечение на стабилна ангина при пациенти с недостатъчен контрол от – или непоносимост към – средствата от първа линия (бета-блокери и/или калциеви антагонисти).<sup>310</sup> При 6560 пациенти от изпитването Metabolic Efficiency with Ranolazine for Less Ischemia in Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndromes: Thrombolysis In Myocardial Infarction (MERLIN-TIMI 36) с неотдавнашен ACS без ST-елевация (NSTE-ACS),<sup>319</sup> лечението с ранолазин не е показало полза като цяло. При пациентите с предшестваща хронична ангина, включени в изпитването MERLIN, ранолазин е намалил рекурентната исхемия [коефициент на риска (HR) 0,78;  $P = 0,002$ ].<sup>320,321</sup> При тези, проучвани след коронарно събитие, ранолазин е намалил честотата на първо увеличение на HbA1c с 32%.<sup>320</sup> В неотдавнашното проучване TERISA (Type 2 Diabetes Evaluation of Ranolazine in Subjects With Chronic Stable Angina), ранолазин е редуцирал епизодите на стабилна ангина при 949 диабетичи на лечение с един или два антиангинозни медикамента и е довел до намалена употреба на сублингвален нитроглицерин, като ползите са били по-изразени при пациентите с по-високи, отколкото при тези с по-ниски стойности на HbA<sub>1c</sub>. Тези резултати показват, че това лекарство може да

се добавя към други утвърдени антиангинозни медикаменти, особено при пациенти с по-високи стойности на HbA<sub>1c</sub>, които могат да разчитат в по-голямата част от случаите на медикаментозно повлияване.<sup>322</sup>

Плазмените нива на ранолозин се увеличават с инхибитори на цитохром Р3А (СУР3А) (дилтиазем, верапамил, макролидни антибиотици, сок от грейпфрут). Клирънсът на ранолозин се намалява при бъбречно или чернодробно увреждане.<sup>317</sup> Ранолозин удължава QTc и поради това трябва да се използва внимателно при пациенти с удължен QT или на лечение с лекарства, удължаващи QT-интервала.<sup>317</sup>

**7.1.3.3.8 Алопуринол.** Алопуринол, инхибитор на ксантин оксидазата, която намалява пикочната киселина при индивиди с подагра, има също антиангинозно действие. Налице са ограничени клинични доказателства, но в рандомизирано кръстосано проучване на 65 пациенти със SCAD, алопуринол в доза 600 mg/ден е удължил времето до поява на депресия на ST-сегмента и на гръдна болка.<sup>323</sup> При бъбречно увреждане такива високи дози могат да имат токсични нежелани ефекти. При оптимално лекувани пациенти със SCAD алопуринол намалява съдовия оксидативен стрес,<sup>206</sup> докато при пациенти със сърдечна недостатъчност съхранява аденозин трифосфата (АТР).<sup>324</sup>

**7.1.3.3.9 Молсидомин.** Този директен донор на NO има анти-исхемични ефекти, сходни с тези на изосорбид динитрат.<sup>325</sup> Дългодействащият, приеман еднократно дневно препарат от 16 mg е също толкова ефективен, колкото 8 mg два пъти дневно.<sup>325</sup>

#### 7.1.3.4 Пациенти с ниско артериално налягане

Антиангинозните лекарства трябва да се започват в много ниски дози, като се предпочитат тези без или с ограничено въздействие върху артериалното налягане, като ивабрадин (при пациенти със синусов ритъм), ранолозин или триметазидин.

#### 7.1.3.5 Пациенти с ниска сърдечна честота

Редица проучвания са доказали, че повишената сърдечна честота в покой е силен независим рисков фактор за неблагоприятен изход при пациенти със SCAD. Съществува линейна връзка между сърдечната честота в покой и големите сърдечно-съдови събития, с персистиращо намаляване на CV риск при по-ниска сърдечна честота.<sup>43,326-328</sup> Доказана е клинична полза от редукцията на сърдечната честота чрез различни лекарства. Въпреки че понижаването на СЧ <60 удара/мин. е важна цел при лечението на SCAD, пациентите с ниска сърдечна честота трябва да бъдат лекувани различно. Медикаментите, понижаващи сърдечната честота (β-блокери, ивабрадин, понижаващи сърдечната честота ССВ) трябва да се избягват или прилагат, при необходимост, с повишено внимание, започвайки с най-ниските дози. За предпочитане е да се използват антиангинозни лекарства, които не забавят сърдечната честота.

## 7.2. Превенция на събития

### 7.2.1 Антитромбоцитни средства

Антитромбоцитните средства намаляват тромбоцитната агрегация и предотвратяват образуването на коронарен тромб. Поради доброто си съотношение полза/риск при пациенти със стабилна CAD и ниската си себестойност, нискодозираният аспирин е лекарство на избор в по-големия

брой от случаите, а клопидогрел може да се има предвид при някои пациенти. Използването на антитромбоцитни средства е свързано с повишен риск от кървене.

#### 7.2.1.1 Нискодозиран аспирин

Аспиринът остава крайъгълен камък в медикаментозната терапия за предотвратяване на артериална тромбоза. Той действа чрез необратимо инхибиране на тромбоцитната циклооксигеназа-1 (COX-1) и, съответно, на производството на тромбоксан, което обичайно се постига при постоянно прилагане на доза  $\geq 75$  mg/ден. Обратно на антитромбоцитните ефекти, стомашно-чревните нежелани ефекти на аспирин нарастват при по-високи дози. Оптималното съотношение риск/полза изглежда се постига с аспирин в дози от 75–150 mg/ден.<sup>332-334</sup>

#### 7.2.1.2 P2Y<sub>12</sub> инхибитори

P2Y<sub>12</sub> инхибиторите, включително триенопиридините, действат като антагонисти на тромбоцитния аденозин дифосфатен (ADP) рецептор P2Y<sub>12</sub>, инхибирайки по този начин тромбоцитната агрегация. Основното проучване в подкрепа на използването на тиенопиридин при пациенти със стабилно коронарно заболяване е изпитването Clopidogrel vs. Aspirin in Patients at Risk of Ischaemic Events (CAPRIE), което доказва ползата от клопидогрел в сравнение с аспирин (също с благоприятен профил на безопасност) за предотвратяване на сърдечно-съдови събития в три категории пациенти: с предшестваш MI, предшестваш инсулт или периферно съдово заболяване (PVD).<sup>335</sup> Отчетената полза от клопидогрел се дължи в най-голяма степен на тази в подгрупата с PVD, а дозата на аспирин, с която е извършено сравнението (325 mg/day), не е била най-безопасната. Ето защо, клопидогрел следва да се предлага като втора линия на лечение, особено при пациенти със сърдечно-съдово заболяване и непоносимост към аспирин. Празугрел и тикагрелор са нови P2Y<sub>12</sub> антагонисти, с които се постига по-голяма степен на тромбоцитна инхибиция в сравнение с клопидогрел.<sup>336,337</sup> Както празугрел, така и тикагрелор водят до значимо понижение на сърдечно-съдовите крайни резултати в сравнение с клопидогрел при пациенти с ACS,<sup>338,339</sup> но липсват клинични проучвания, оценяващи ползата от тези лекарства при пациенти със SCAD. При стабилизирани и медикаментозно овладяни пациенти след нестабилна ангина или MI без елевация на ST-сегмента, няма данни в подкрепа на благоприятния ефект от изразеното инхибиране на тромбоцитите.<sup>340</sup>

#### 7.2.1.3 Комбиниране на антитромбоцитни средства

Двойната антитромбоцитна терапия, комбинираща аспирин и тиенопиридин, е стандарт в лечението на пациенти с ACS, включително и след острата фаза, когато пациентите са стабилизирани, или при тези със SCAD, които са били подложени на планова PCI.<sup>1,338,339,341,342</sup> В проучването Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management, and Avoidance (CHARISMA),<sup>343</sup> обаче, двойната антитромбоцитна терапия не е показала полза при пациентите със стабилно съдово заболяване или с риск от атеротромботични събития, въпреки че значителна полза е наблюдавана в post-hoc анализа на пациенти с доказано атеротромботично заболяване, и по-специално при коронарните пациенти с анамнеза за преживян MI.<sup>344</sup> Комбинирана антитромбоцитна терапия наскоро беше изследвана и с антагонист на активирания от протеаза рецептор тип 1 (PAR-1).<sup>341</sup> Комбинираният първичен краен показател за ефикасност – CV смърт, MI или инсулт – е бил значително намален

с ворапаксар в допълнение към стандартната антитромбоцитна терапия при пациенти със стабилна атеросклеротична болест, като тази полза е била особено подчертана в групата от пациенти с преживян MI.<sup>345</sup> Комбинацията, обаче, е повишила риска от умерено или тежко кървене, включително вътречерепна хеморагия. Като цяло, въз основа на тези post-hoc анализи, комбинираната антитромбоцитна терапия може да бъде от полза само при определени пациенти с висок риск от исхемични събития, но не може да се препоръчва за системна употреба при пациенти със SCAD.

#### 7.2.1.4 Незадоволителен отговор към антитромбоцитните средства

Съществуват значителни вариации в отговора към антитромбоцитната терапия, поради което използването на функционални и/или генетични тестове за насочване на този вид лечение породи наскоро голям интерес. Високата тромбоцитна реактивност при лечение с аспирин и/или клопидогрел се дължи на множество фактори, включително липса на комплайънс от страна на пациента, ускорен обмен на тромбоцитите, лекарствени взаимодействия, характеристики на пациента (като възраст, пол, диабет) и мононуклеотидни полиморфизми [*цитохром P450 2C19 (CYP2C19\*2), ATP-binding cassette sub-family B member 1 (ABCB1)*] за клопидогрел. Влиянието на генетичните варианти върху отговора към антитромбоцитните средства, особено към клопидогрел, е добре установено при пациенти с ACS и планирана PCI, но не и при пациенти със стабилна CAD.<sup>346</sup> Понастоящем, обаче, не съществува препоръка за извършване на генетични изследвания при пациенти със стабилна CAD. Изследването на тромбоцитната функция при пациенти със SCAD, с предстояща PCI не се препоръчва като рутинна практика (вж. раздел 8).<sup>347</sup>

#### 7.2.2 Липидопонижаващи средства (вижте по-горе Контрол на липидите)

Пациентите с доказана CAD са с много висок риск и трябва да бъдат лекувани със статини в съответствие с указанията на Препоръките на ESC/European Atherosclerosis Society за лечение на дислипидемия.<sup>62</sup> Прицелната стойност за LDL-C е <1,8 mmol/L и/или редуция с >50% при невъзможност за постигане на таргетната стойност.

#### 7.2.3 Блокери на системата ренин-ангиотензин-алдостерон

Инхибиторите на ангиотензин-конвертиращия ензим намаляват общата смъртност, MI, инсулта и сърдечната недостатъчност в специфични подгрупи от пациенти, включително тези със сърдечна недостатъчност,<sup>348-350</sup> предшествашо самостоятелно проявено съдово заболяване,<sup>351-353</sup> или високорисков диабет.<sup>354</sup> Поради това е уместно да се обмисли приложението на ACE инхибитори при пациенти със SCAD, особено при съпътстваща хипертония, LVEF ≤40%, диабет или хронично бъбречно заболяване (CKD), освен ако не са противопоказани.

Не всички клинични изпитвания, обаче, са демонстрирали, че ACE инхибиторите намаляват общата и сърдечно-съдовата смъртност, честотата на нефатален MI, инсулт и сърдечна недостатъчност при пациенти с атеросклероза и запазена LV функция.<sup>351,352,355</sup> При хипертоници със SCAD се предпочита комбинираната терапия, включваща ACE инхибитор и дихидропиридинов ССВ, като напр. периндоприл/амлодипин в Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial

(ASCOT) и бенazeприл/амлодипин в Avoiding Cardiovascular Events Through Combination Therapy in Patients Living With Systolic Hypertension (ACCOMPLISH).<sup>356,357</sup> Обратно, добавянето на ангиотензин II рецепторен антагонист (ARB) към ACE инхибитор е свързано с повече нежелани събития, без увеличение на ползата.<sup>358,359</sup>

Следователно, лечението с ARB може да бъде алтернативна терапия при пациенти със SCAD и показание за, но непоносимост към ACE инхибитори. Липсват, обаче, проучвания върху крайния резултат, които да доказват благоприятен ефект на ARB при SCAD.

Алдостеронова блокада със спиронолактон или еплеренон се препоръчва при пациенти с преживян MI без значителна бъбречна дисфункция или хиперкалиемия, които вече получават в терапевтични дози ACE инхибитор и β-блокери, имат LVEF ≤40% и страдат от диабет или сърдечна недостатъчност.<sup>360</sup>

### 7.3. Други лекарства

#### 7.3.1 Аналгетици

Употребата на селективните инхибитори на циклооксигеназа-2 (COX-2) и традиционните неселективни нестероидни противовъзпалителни средства (NSAID) е свързана с повишен риск от CV събития в неотдавнашни клинични проучвания при артрит и превенция на рак и не се препоръчва.<sup>361-363</sup> При пациенти с повишен CV риск, нуждаещи се от облекчаване на болката, се препоръчва да се започне с парацетамол или аспирин в най-ниската ефективна доза, особено за краткосрочни нужди.

Ако за облекчаване на болката е необходима употреба на нестероидни противовъзпалителни средства, те трябва да се използват в най-ниските ефективни дози и за възможно най-кратък срок. При пациенти с атеросклеротична съдова болест – и по-специално при SCAD – лечението с NSAID, когато е показано по други причини, трябва да се комбинира с нискодозиран аспирин, за да се осигури ефективно инхибиране на тромбоцитите.

### 7.4. Стратегия

Фигура 4 обобщава медикаментозното лечение при пациенти със SCAD. Тази обща стратегия може да се коригира в зависимост от съпътстващите заболявания на пациента, противопоказанията, личните предпочитания и разходите за лекарства. Медикаментозното лечение се състои от комбинация от *най-малко* едно лекарство за облекчаване на ангина плюс медикаменти за подобряване на прогнозата, както и използване на сублингален нитроглицерин за овладяване на гръдната болка. Препоръчително е добавянето на β-блокери или ССВ към краткочействащия нитрат като първа линия на лечение за контролиране на сърдечната честота и симптомите. При невъзможност за постигане на контрол върху симптомите се препоръчва преминаване към другия вариант (ССВ или β-блокери) или към комбиниране на β-блокери с дихидропиридинов ССВ. Комбинацията от понижаващ сърдечната честота ССВ и β-блокери не се препоръчва. Други антиангинозни лекарства могат да се прилагат като втора линия на лечение при незадоволителен контрол на симптомите. При избрани пациенти с непоносимост или противопоказания както към β-блокери, така и към ССВ, лекарствата от втора линия може да се използват като пър-

ва линия на лечение. Оптимална превенция на събития се постига чрез предписване на антитромбоцитни средства и статини. При избрани пациенти може да се обмисли приложението на ACE инхибитори или ARB.

## 7.5. Лечение на специфични форми на SCAD

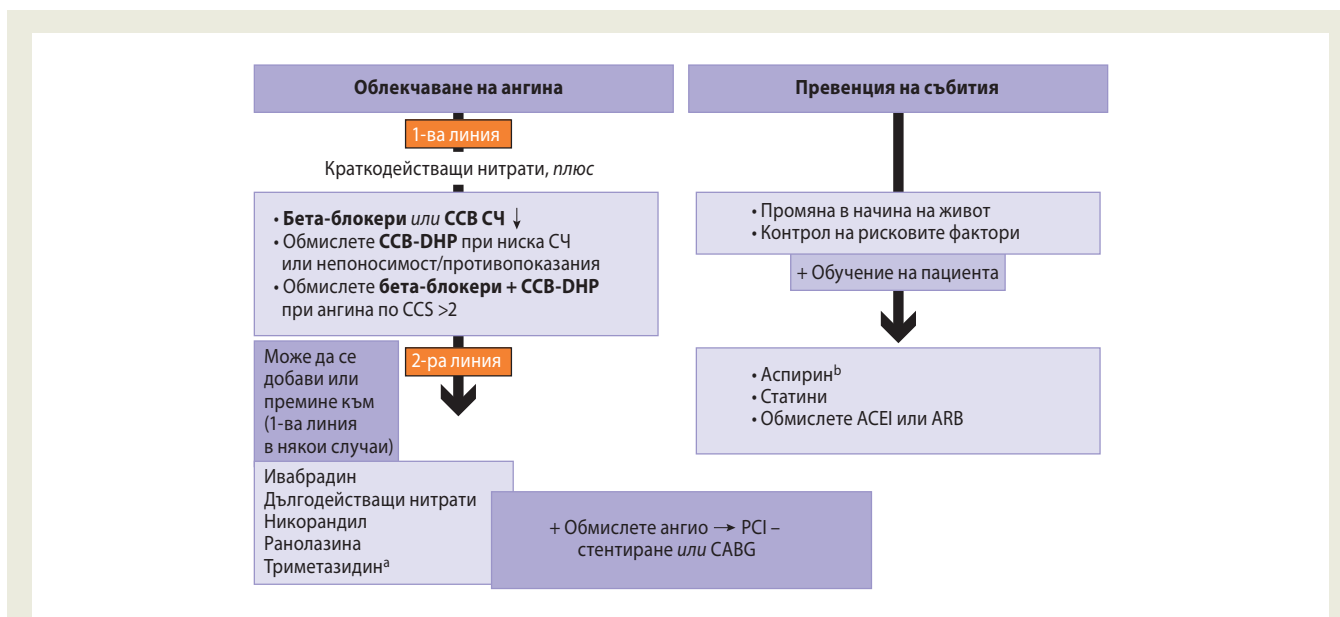
### 7.5.1 Микроваскуларна ангина

Всички пациенти с микроваскуларна ангина трябва да постигнат оптимален контрол на коронарните рискови фактори. Симптоматичното лечение е емпирично поради ограничените познания за причините. Освен това, резултатите от наличните терапевтични изпитвания не могат да бъдат приети като убедителни поради селекцията на различни пациенти, малкият брой пациенти, неадекватният дизайн и липсата на явно клинично подобрение на микроваскуларното заболяване.

Приложението на традиционните антиишемични лекарства е първата стъпка в медикаментозното лечение.<sup>52</sup> Краткодействащите нитрати могат да се използват за лечение на ангинозните пристъпи, но често те показват само частичен ефект. Приложението на  $\beta$ -блокери изглежда рационален подход, тъй като основният симптом е свързаната с усилие ангина; те действително подобряват симптомите в редица проучвания и поради това трябва да бъдат терапия на първи избор, особено при пациенти с данни за повишена адренергична активност (напр., висока сърдечна честота в покой или по време на физически упражнения с ниско работно натоварване).

Калциевите антагонисти и дългодействащите нитрати са показали променливи резултати в клиничните изпитвания и са по-полезни, когато се използват в допълнение към

$\beta$ -блокери при недостатъчен контрол на симптомите. Калциевите антагонисти, обаче, могат да бъдат първа линия на терапия при пациенти със значително променлив праг на ангина при усилие.<sup>367</sup> При пациенти с персистиращи симптоми, независимо от оптималното антиишемично медикаментозно лечение, са предлагани редица други видове лечение. ACE инхибиторите (и евентуално ARB) могат да подобрят микроваскуларната функция, противодействайки на вазоконстрикторните ефекти на ангиотензин II; те са подобрили симптомите и резултатите при физическо натоварване в малки изпитвания и могат да бъдат полезни, особено при пациенти с хипертония или захарен диабет.  $\alpha$ -Адренергичните антагонисти могат да намалят симпато-медираната вазоконстрикция и могат да се имат предвид при отделни пациенти, въпреки че по отношение на клиничните ползи резултатите обикновено са разочаровачни. Подобряване на физическия капацитет е наблюдавано в малко изпитване с никорандил.<sup>368</sup> Облекчаване на ангинозните симптоми, вероятно дължащо се главно на подобряване на ендотелната функция, се съобщава при лечение със статини и естроген заместителна терапия.<sup>369,370</sup> При пациенти с ангина, която е рефрактерна към различни комбинации от предходните лекарства, могат да се предложат други форми на лечение. Ксантиновите производни (аминофилин, бамифилин) могат да бъдат добавени към антиишемичното лечение за намаляване на ангината чрез блокада на аденозиновите рецептори; аденозинът е наистина основен медиатор на исхемичната сърдечна болка (вж. Таблица 29). Новите антиишемични лекарства, като ранолазин или ивабрадин, показват добри ефекти при някои пациенти с микроваскуларна ангина. И накрая, в случай на рефрактерна ангина, могат да бъдат обсъждани допълнителни интервенции (вж. раздел 9 за рефрактерна ангина).



**Фигура 4:** Медикаментозно лечение на пациенти със стабилна коронарна артериална болест. ACEI = инхибитор на ангиотензин-конвертиращия ензим; ARB = ангиотензин-рецепторен блокер; CABG = коронарна артериална байпас хирургия; CCB = блокери на калциевите канали; CCS = Канадско сърдечно-съдово дружество; DHP = дихидропиридин; PCI = перкутанна коронарна интервенция; СЧ = сърдечна честота.

<sup>a</sup>Данни за диабетици.

<sup>b</sup>При непоносимост, обмислете клопидогрел.



**Таблица 29: Лечение на пациенти с микроваскуларна ангина**

Препоръки	Клас <sup>a</sup>	Ниво <sup>b</sup>	Източн. <sup>c</sup>
Препоръчва се всички пациенти да получават лекарства за вторична профилактика, включително аспирин и статини.	I	B	371
β-блокери се препоръчват като първа линия на лечение.	I	B	372
Калциеви антагонисти се препоръчват, ако с β-блокери не се постига достатъчен ефект върху симптомите или има непоносимост към тях.	I	B	367
АСЕ инхибитори или никорандил могат да се имат предвид при пациенти с рефрактерни симптоми.	IIb	B	368
Ксантинови производни или немедикаментозни методи, като невростимулаторни техники, могат да се имат предвид при пациенти със симптоми, които са рефрактерни към посочените по-горе лекарства.	IIb	B	373–375

АСЕ = ангиотензин-конвертиращ ензим.

<sup>a</sup>Клас на препоръката.<sup>b</sup>Ниво на доказателствата.<sup>c</sup>Източник(ци), подкрепящ(и) нивото на доказателствата.

При пациенти с микроваскуларна ангина повлияването на симптомите с медикаментозно лечение е много вариативно и е необходимо експериментиране с различни лекарствени комбинации, преди да се постигне задоволителен контрол върху симптомите.

### 7.5.2 Лечение на вазоспастична ангина

Всички пациенти с вазоспастична ангина трябва да постигнат оптимален контрол на коронарните рискови фактори, особено чрез спиране на тютюнопушенето и лечение с аспирин. Свързаната с наркотици причина (напр. кокаин или амфетамини), следва да бъде системно изследвана и при доказване – овладяна. Хроничното превантивно лечение на вазоспастичната ангина се основава главно на прилагането на ССВ.<sup>376</sup> Средните дози на тези лекарства (240 – 360 mg/ден за верапамил или дилтиазем, 40 – 60 mg/ден за нифедипин) обикновено предотвратяват спазъма при около 90% от пациентите. Дългодействащите нитрати могат да се добавят при някои пациенти за подобряване на ефикасността на лечението и трябва да се планират така, че да покриват периода от деня, в който най-често настъпват исхемичните пристъпи, за да се предотврати развитието на нитратен толеранс. β-Блокерите трябва да се избягват, тъй като те биха могли да благоприятстват спазъма чрез липсата на противодействие от страна на β-медираната вазодилатация спрямо α-медираната вазоконстрикция.

При около 10% от случаите, коронарният артериален спазъм е рефрактерен към стандартната терапия с вазо-

дилататори, въпреки че тази рефрактерност обикновено е налице за кратки периоди при повечето пациенти. Много високи дози на калциевите антагонисти и нитрати обикновено предотвратяват преходните исхемични епизоди в тези критични периоди. В много редки случаи, при които дори това лечение е недостатъчно, добавянето на антиадренергични лекарства, като гванетидин или клонидин, може да е от полза.<sup>377</sup> PCI с имплантиране на стент в участъка на спазъма (дори при отсъствие на значителна стеноза),<sup>378</sup> както и химическа или хирургична симпатектомия,<sup>379</sup> са също съобщавани, но не се препоръчват. Поради широкото разпространение на тихите исхемични епизоди и възможни аритмии, 24-часовото амбулаторно ECG мониториране може да се използва за проверка на ефективността на лечението.

Имплантирането на автоматичен кардиовертер-дефибрилатор или на пейсмейкър е показано при пациенти със свързани с исхемия животозастрашаващи тахиаритмии или брадиаритмии, съответно, когато коронарният спазъм се повлиява слабо или несигурно от медикаментозното лечение.

## 8. Реваскуларизация

### 8.1. Перкутанна коронарна интервенция

Напредъкът в техниките, оборудването, стентовете и придружаващата терапия направиха PCI рутинна и безопасна процедура при пациенти със SCAD и подходяща коронарна анатомия. Рискът от смърт, свързан с процедурата при SCAD е <0,5%.<sup>380-382</sup> Ефикасността на PCI при SCAD в сравнение с медикаментозното лечение и CABG е била предмет на задълбочена оценка.

#### 8.1.1 Вид на стента и двойна антитромбоцитна терапия

Непокритите с медикамент „голи“ метални стентове (bare metal stents, BMS) са свързани с 20-30% честота на рецидив на ангиографска стеноза (рестеноза) в рамките на 6-9 месеца след имплантирането. Медикамент-излъчващите стентове (drug-eluting stents (DES) намаляват честотата на ангиографска рестеноза и повторна реваскуларизация поради изява на исхемия. При първото поколение DES тази полза е широко демонстрирана въпреки малко по-високата честота на късна и много късна тромбоза на стента,<sup>383</sup> свързана със забавена ендотелизация, която изисква по-продължителна двойна антитромбоцитна терапия (DAPT) за предотвратяване на стент-тромбоза. Първото поколение сиролimus-излъчващи стентове (SES) и паклитаксел-излъчващи стентове (PES) са подробно сравнени в рандомизирани контролирани изпитвания. Ангиографските резултати са били по-добри при SES и са намерили израз в значителни разлики по отношение на повторната реваскуларизация.<sup>384</sup> Най-скорошните или „второ поколение“ DES (с по-тънки стратове и биоразградими или в по-голяма степен биосъвместими полимери) са показали по-добри клинични резултати по отношение както на ефикасността, така и на безопасността, в сравнение с първото поколение DES.<sup>385</sup> Второто поколение DES – особено тези, тествани в големи изпитвания и сравнени с други DES с доказан резултат – са следователно препоръчителните стентове при пациенти със SCAD без противопоказание за DAPT (вж. Таблица 30).

**Таблица 30: Стентирание и перипроцедурни антитромбоцитни стратегии при пациенти със стабилна коронарна артериална болест**

Препоръки	Клас <sup>a</sup>	Ниво <sup>b</sup>	Източн. <sup>c</sup>
DES се препоръчват при пациенти със SCAD, подложени на стентирание, ако липсва противопоказание за продължителна DAPT.	I	A	172
Аспирин се препоръчва при планово стентирание.	I	B	172
Клопидогрел се препоръчва при планово стентирание.	I	A	172
Празугрел или тикагрелор трябва да се имат предвид при пациенти с тромбоза на стента на фона на непрекъснато лечение с клопидогрел.	IIa	C	-
Антагонистите на гликопротеин IIb/IIIa трябва да се имат предвид само в „спасителни“ ситуации.	IIa	C	172
Изследвания на тромбоцитната функция или генетични тестове могат да се има предвид при специфични или високорискови ситуации (напр., анамнеза за тромбоза на стента; незадоволителен комплайънс; съмнение за резистентност; висок риск от кървене), ако резултатите могат да променят лечебната стратегия.	IIb	C	-
Празугрел или тикагрелор могат да се имат предвид в специфични високорискови ситуации при планово стентирание (напр. стентирание на ствола на лявата коронарна артерия; висок риск от тромбоза на стента; диабет).	IIb	C	-
Предварително лечение с клопидогрел (когато коронарната анатомия е неизвестна) не се препоръчва.	III	A	386, 388, 387
Рутинно изследване на тромбоцитната функция (клопидогрел и аспирин) за уточняване на антитромбоцитната терапия преди или след планово стентирание не се препоръчва.	III	A	347, 398
Празугрел или тикагрелор не се препоръчват при нискорисково планово стентирание.	III	C	-

DAPT = двойна антитромбоцитна терапия; DES = медикамент-излъчващи стентове; SCAD = стабилна коронарна артериална болест.

<sup>a</sup>Клас на препоръката.

<sup>b</sup>Ниво на доказателствата.

<sup>c</sup>Източник(ци), подкрепящ(и) нивото на доказателствата.

Неотдавнашен мета-анализ потвърждава, че предварителното лечение с клопидогрел при стабилни пациенти, подлежащи на планова PCI, не намалява смъртността или честотата на големи нежелани сърдечни събития (major adverse cardiac events, MACE), в сравнение с приложението на клопидогрел в катетеризационната лаборатория.<sup>386</sup> Въз основа на няколко рандомизирани изпитвания и този мета-анализ – и противно на разпространената обичайна практика – пациентите със SCAD, които се подлагат на диагностична коронарна ангиография с възможността да бъде извършена *ad-hoc* PCI (реваскуларизация в рамките на същата процедура), не трябва да бъдат лекувани с клопидогрел преди да стане известна коронарната анатомия.<sup>249,386-388</sup> Рискът от кървене при рутинната DAPT, прилагана преди катетеризацията при пациенти, които не се нуждаят от стентирание (без значима CAD или CAD, изискваща CABG), не се компенсира от установената полза по отношение на исхемичните събития при тези, подлагани на PCI. Независимо от огромните предимства, доказани при пациенти с ACS – и особено при диабетици – при липсата на рандомизирани клинични изпитвания, приложението на празугрел и тикагрелор не може да се препоръча при пациенти със SCAD, подлежащи на планова PCI. Приложението на тези лекарства извън показанията (off-label), обаче, е честа практика при някои високорискови пациенти, особено в случаи на доказана тромбоза на стента. След стентирание, преждевременното прекратяване на анти-

тромбоцитната терапия е основен рисков фактор за стент-тромбоза и трябва да се избягва.<sup>389,390</sup>

Според съвременните препоръки е необходимо да се прилага DAPT за период 6-12-месеца след имплантиране на стентове от първо поколение.<sup>172</sup> Новото поколение DES е свързано с по-ниска честота на стент-тромбоза,<sup>391,392</sup> а неотдавнашни данни от регистри и рандомизирани клинични изпитвания показват, че по-кратката продължителност на DAPT може да е достатъчна при пациенти със стабилна коронарна болест.<sup>393-396</sup> Имайки предвид съотношението полза/риск за DAPT с продължителност над 6 месеца и докато се изчаква повече информация от текущите проучвания на различни по продължителност терапевтични режими, включително повече от 1 година, ние подкрепяме настоящата препоръка на ESC за 6-12 месечно прилагане на DAPT при пациенти със SCAD, подложени на PCI реваскуларизация с последно поколение DES (вж. раздел 9.5 за повече подробности и препоръки).<sup>172</sup> По-късата продължителност (1 – 3 месеца) е оправдана при пациенти с висок риск от кървене или подлежащи на неотложна операция, или при съпътстващо антикоагулантно лечение, по отношение на което приложението само на клопидогрел е показало значими предимства в едно, малкомащабно изпитване (What is the Optimal antiplatelet and anticoagulant therapy in patients with oral anticoagulation and coronary Stenting (WOEST)).<sup>397</sup>

### 8.1.2 Интракоронарна оценка на тежестта на стенозата (частичен резерв на кръвотока, вътресъдов ултразвук и оптична кохерентна томография) (вижте уеб приложенията)

Когато неинвазивният стрес тест с изобразяване е противопоказан, недостатъчен за диагноза или невъзможен за изпълнение, измерването на частичния резерв на кръвотока (FFR) по време на инфузия на аденозин е особено полезно за откриване на хемодинамично или функционално значима стеноза, предизвикваща исхемия, която обосновава реваскуларизацията (вж. Таблица 31). При пациенти с FFR >0,80, проучванията от ерата на BMS са показали, че медикаментозното лечение осигурява по-добри крайни резултати, отколкото незабавната реваскуларизация.<sup>110,172,399</sup> Съответно, пациент със стеноза и FFR >0,80 (две измервания или по време на инфузия на аденозин) не трябва да бъде реваскуларизиран. Неотдавнашното проучване Fractional Flow Reserve vs. Angiography for Multivessel Evaluation (FAME-2) потвърждава, че пациентите със SCAD и стеноза с FFR ≤0,80, имат полза от PCI реваскуларизацията в допълнение към ОМТ – полза, която се дължи само на намалената необходимост от спешна реваскуларизация (поради тази причина проучването беше преждевременно прекратено от DSMB). Пациентите без исхемия имат отлични крайни резултати и само с медикаментозно лечение.<sup>400</sup> Въпреки че проучването страда от съществени ограничения (отвореният характер на изпитването може да е повлиял на

решението за „спешна“ реваскуларизация; нискорискова популация), измерването на FFR може да насочва PCI по клинично ефективен начин.

Частичният резерв на кръвотока, макар като цяло да не е полезен при много високостепенни лезии (ангиографски >90%), които на практика винаги имат FFR ≤0,80, може да помогне за вземането на решение кога да се реваскулизира при различни неясни клинични ситуации. Една такава ситуация е „многоклоновата болест“, която се среща в много хетерогенна популация. При тези пациенти измерването на FFR може да промени стратегията на реваскуларизация (PCI спрямо CABG) и обема на реваскуларизация, според функционалната оценка на стенозата в критични коронарни локализации. Друга критична ситуация за реваскуларизация е стволната стеноза на лявата коронарна артерия (LM), която има огромно прогностично значение и често определя вида на лечението. Скорошно едноцентрово проучване показва, че ангиографията не винаги е надеждна при определяне тежестта на LM стенози и че отсрочената реваскуларизация, ако FFR >0,80, може да бъде безопасен подход.<sup>401</sup>

Друга, отнасяща се до тези Препоръки ситуация, при която измерването на FFR може да е от полза, е при пациентите след ACS. След лечението на виновната лезия, пациентът може да се счита за пациент със стабилна или стабилизирана CAD. Неинвазивният стрес тест/изобразяване, непосредствено след острата фаза може да бъде невъзможно, противопоказано или рисковано. Невиновните стенози при пациенти със скоросен ACS могат да бъдат оценени чрез FFR по време на първичната процедура или на следващ етап.<sup>399,402</sup>

Използването на вътресъдов ултразвук (IVUS) е широко използвано при SCAD с много различни подгрупи от лезии (вж. Таблица 31). За разлика от измерването на FFR, IVUS е диагностичен метод за изобразяване и не дава оценка на функционалната тежест на стенозата. Приетите отпреди гранични стойности от 3,5 или 4,0 mm<sup>2</sup> за стеноза на голяма епикардна артерия и 6,0 mm<sup>2</sup> за стволна стеноза на лявата коронарна артерия<sup>403</sup> са показали, че са ненадеждни и слабо корелират с FFR, с донякъде по-добри резултати, когато абсолютните IVUS измервания са коригирани за референтния съдов размер. След установяване на показанието за лечение, когато е необходима допълнителна информация, IVUS превъзхожда измерването на FFR, тъй като предоставя анатомична характеристика на лезията по отношение на размера на съда и състава на плаката, и може да контролира разгъването на стента и разположението на стратевите. Оптичната кохерентна томография (OCT), разработена като нов интракоронарен метод за изобразяване с висока резолюция (<10 μm), е в състояние да предложи подробна оценка на повърхностни компоненти, включително измерване на дебелината на фиброзната „шапка“ на липидните плаки.<sup>404</sup> Ползата от OCT при пациенти със SCAD и вулнерабилни плаки не е добре установена,<sup>404</sup> и със сигурност не се препоръчва лечение на нефункционално критични лезии на базата само на наличието на елементи на нестабилност. Усъвършенстваната техника за получаване на изображения позволява оптимизиране на разгъването и разполагането на стента, както и дългосрочна оценка на неговото ендотелизиране.<sup>404</sup>

**Таблица 31: Приложение на частичния резерв на кръвотока, вътресъдовия ултразвук и оптичната кохерентна томография при SCAD**

Препоръки	Клас <sup>a</sup>	Ниво <sup>b</sup>	Източн. <sup>c</sup>
FFR се препоръчва за откриване на хемодинамично значима коронарна(и) лезия(и) при липса на данни за исхемия.	I	A	399, 401, 405
Реваскуларизация на стенози с FFR <0,80 се препоръчва при пациенти със симптоми на ангина или позитивен стрес тест.	I	B	400
IVUS или OCT могат да се имат предвид за характеристика на лезиите.	IIb	B	404, 406
IVUS или OCT могат да се имат предвид за подобряване разгъването на стента.	IIb	B	404
Реваскуларизация на ангиографски интермедиерна стеноза, без свързана с нея исхемия или без FFR <0,80 не се препоръчва.	III	B	399, 405

FFR = частичен резерв на кръвотока; IVUS = вътресъдов ултразвук; OCT = оптична кохерентна томография; SCAD = стабилна коронарна артериална болест.

<sup>a</sup>Клас на препоръката.

<sup>b</sup>Ниво на доказателствата.

<sup>c</sup>Източник(ци), подкрепящ(и) нивото на доказателствата.

## 8.2. Коронарна артериална байпас хирургия

### 8.2.1 Артериални спрямо венозни графтове

През последните 25 години основната техника на CABG се състои в използване на а. mammaria interna (IMA) като байпас към лявата предна низходяща (LAD) коронарна артерия и допълнителни венозни графтове, ако е необходимо. Въвеждането ѝ става след известна публикация на Клиниката в Кливланд през 1986 г., която доказва, че свързването на IMA към LAD подобрява преживяемостта и намалява последващата честота на MI, рецидивираща ангина и необходимостта от повторна реваскуларизация.<sup>407</sup>

Оттогава досега, няколко ангиографски изследвания са потвърдили превъзходството по отношение на проходимостта на графтовете с двете IMA в сравнение с венозните байпаси както в ранните, така и в късните етапи след CABG.<sup>408,409</sup> Най-важното е, че тази превъзхождаща проходимост на артериалните графтове изглежда намира израз в полза относно преживяемостта. През 2001 г. систематичен преглед, сравняващ използването на едната (SIMA) и двете (BIMA) IMA за байпас, съобщава за значителна полза относно преживяемостта при BIMA графтовете, с коефициент на риска от смърт 0.81.<sup>410</sup> Неотдавнашни проучвания съобщават, че ползата относно преживяемостта при BIMA графтовете продължава до второто и третото десетилетие на проследяване<sup>411,412</sup> и особено при пациенти с диабет.<sup>169</sup>

Предидните опасения, че прилагането на BIMA графтове може да увеличи ранната следоперативна смъртност и/или заболяемост са разсеяни от проучването Arterial Revascularization Trial (ART), което е едно от най-големите изпитвания, провеждани някога в сърдечната хирургия, с рандомизирани 3102 пациенти към SIMA или BIMA, с допълнителни байпаси при необходимост.<sup>413</sup> Докато първичният краен резултат от това изпитване е 10-годишна преживяемост, междинният анализ на безопасността след 1 година показва сходна смъртност от около 2% и в двете групи, без разлика в честотата на MI, смърт или инсулт, но с леко повишение в честотата на реконструкция на раната в гръдната кост в групата с BIMA (1,9 спрямо 0,6%).<sup>413</sup> Понастоящем данните се анализират, за да се определят ключовите фактори, свързани с пациента и оперативната интервенция, които предразполагат към стернална дехисценция.

Съществуват предложения вместо втори IMA графт да се използва по-скоро радиалната артерия като втори артериален байпас. В две рандомизирани изпитвания проходимостта на радиалната артерия след 1 година е съобщена различно: като „превъзхождаща“ и „еквивалентна“ на тази на венозните байпаси.<sup>414,415</sup> В допълнително, малко, рандомизирано изпитване, 5-годишната проходимост на радиалната артерия е превъзхождала значително тази на венозните графтове, когато е била поставяна в циркумфлексната коронарна система.<sup>416,417</sup>

Независимо от това, въпреки ангиографските и клинични доказателства за потенциалното превъзходство на артериалните байпаси, в действителност по-голямата част от байпасите – с изключение на IMA към LAD – се извършват с графтове от v. saphena. Най-добрите съвременни данни показват, че процентът на проходимост на тези венозни графтове е малко по-нисък при операциите без екстракорпорално кръвообращение и когато са взети по-скоро чрез ендоскопска, отколкото чрез отворена техника.<sup>418,419</sup>

### 8.2.2 Хирургия с екстракорпорално кръвообращение (on-pump) спрямо хирургия без екстракорпорално кръвообращение (off-pump) (вижте уеб приложенията)

Хирургията без екстракорпорално кръвообращение (операция на „биещо“ сърце, off-pump surgery) е предложена за първи път преди почти три десетилетия.<sup>420</sup> Различни рандомизирани проучвания и мета-анализи са показали липса на значим благоприятен ефект върху смъртността,<sup>421,422</sup> но са установили намаление в честотата на инсултите, трансфузиите, ре-операциите поради периоперативно кървене и следоперативни усложнения, вероятно за сметка на по-големия брой повторни реваскуларизации при CABG на „биещо“ сърце. И двете най-големи рандомизирани изпитвания, Veterans Affairs (VA) Randomized On/Off Bypass (ROOBY) ( $n = 2203$ )<sup>419</sup> и CABG Off or On Pump Revascularization Study (CORONARY) ( $n = 4752$ )<sup>421</sup> съобщават за липса на разлика в първичния комбиниран краен показател на 30-тия ден. В изпитването ROOBY се установява по-лош краен резултат (смърт или усложнение) в комбинирания показател след 1 година за хирургията без екстракорпорално кръвообращение (9,9 спрямо 7,4%), докато резултатите от изпитването CORONARY все още се очакват към момента на съставянето на тези Препоръки. За разлика от рандомизираните изпитвания, няколко големи регистри, базирани на сходство в характеристиките<sup>423-425</sup> и включващи предимно високорискови пациенти, съобщават намаление на смъртността при пациентите, подложени на CABG при „биещо“ сърце, въпреки че off-pump операции се извършват все още в малък брой центрове.

## 8.3. Реваскуларизация спрямо медикаментозна терапия

### 8.3.1 Общи правила за реваскуларизация (вижте уеб приложенията)

Решението за реваскуларизация трябва да се основава на наличие на значителна обструктивна стеноза на коронарните артерии, степента на свързаната с нея исхемия и очакваните ползи за прогнозата и/или симптомите (Фигура 5). Съществуват голям брой клинични, анатомични, технически и фактори на околната среда, които следва да се обсъдят преди очакването на възможна полза от реваскуларизацията (Таблица 32, Фигура 5). Големият брой възможни комбинации затруднява осигуряването на абсолютни препоръки за всяка ситуация. В тази връзка, за даден пациент в определена болница, основна е ролята на клиничната преценка, изготвена по-скоро чрез консенсус, отколкото чрез индивидуални решения, след обсъждане с т.нар. „сърдечен екип“ (Heart Team), но едновременно с това и индивидуализирана, тъй като в много от случаите предпочитаният подход често е доста ограничаващ.

Когато е технически осъществима, с приемливо ниво на риска и добра очаквана продължителност на живота, реваскуларизацията е показана при хронична ангина, рефрактерна на ОМТ. Тя може да се разглежда и като първа линия на лечение в случаите, разгледани по-долу.

#### 8.3.1.1 След миокарден инфаркт

Изпитването Swiss Interventional Study on Silent Ischemia Type II (SWISSI II), включващо 201 пациенти със скоросен MI с елевация на ST-сегмента или MI без елевация на ST-сегмента, е

проучвало дали реваскуларизацията с PCI е по-добра от медикаментозното лечение при стабилни пациенти с тиха миокардна исхемия (вж. описанието по-долу).

По време на дългия 10-годишен период на проследяване, първичният краен показател, който е включвал преживяемост без сърдечна смърт, нефатален MI или реваскуларизация, е била значително по-добра в групата с PCI.

Перкутанната коронарна интервенция (PCI) е редуцирала значително честотата на общата и сърдечната смъртност и на MI. В допълнение, обективните данни за исхемия са били по-малко в групата с реваскуларизация.<sup>431</sup>

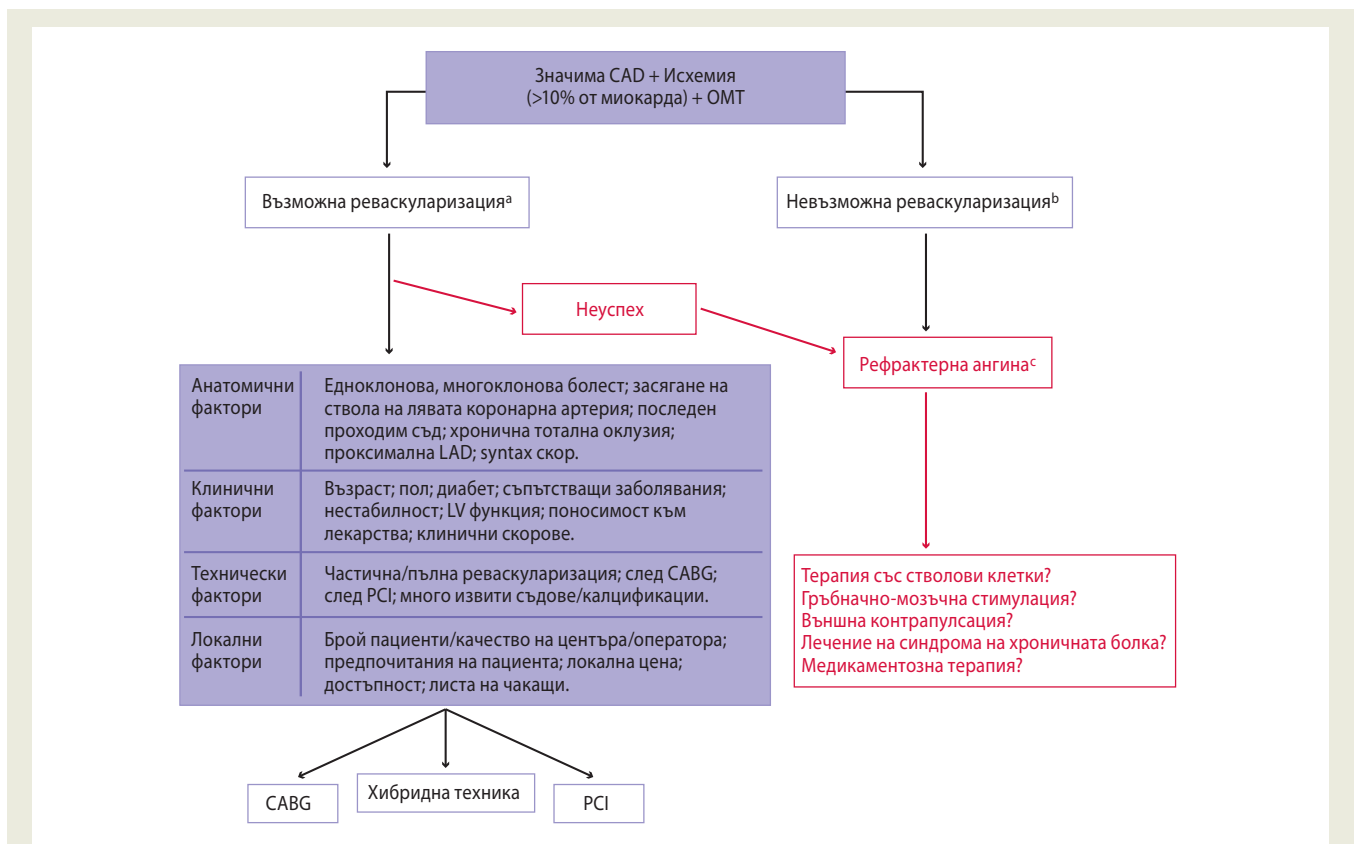
Изпитването Danish trial in Acute Myocardial Infarction (DANAMI) сравнява отсрочена инвазивна стратегия, включваща PCI или CABG, с консервативна стратегия при 503 пациенти с индуцируема миокардна исхемия, които са били лекувани с тромболиза за първи MI. Стрес тестът е извършен при изписването и при пациентите, рандомизирани за инвазивната стратегия, е проведена ангиография в рамките на две седмици след стрес теста. Пациентите с нестабилна ангина са били изключени.

При стрес теста е установена ангина плюс исхемия при 25%, само ангина при 16% и тиха исхемия при 57%.<sup>432</sup> През 2,5-годишния период на проследяване инвазивната стра-

тегия е била свързана с намаление в честотата на повторен инфаркт и ангина както при пациентите със симптомна, така и при тези с асимптомна исхемия.<sup>433</sup>

Обратно, изпитването Occluded Artery Trial (OAT), следващо стратегия на рутинна PCI, провеждана 3 до 28 дни след остър MI, не е установило ясна полза по отношение на смъртност, повторен инфаркт или сърдечна недостатъчност по време на 4-годишното проследяване при асимптомни или слабо симптомни пациенти с оклузия на свързаната с инфаркта артерия.<sup>434</sup> Резултатите от проучването OAT, обаче, не трябва да се тълкуват като отнасящи се до всички пациенти с MI с елевация на ST-сегмента, а само до тези с късно „отваряне“ на оклудирани артерия и отсъстваща или минимална ангина. Две по-малки проучвания [The Open Artery Trial (TOAT) и Desobstruction Coronaire en Post-Infarctus (DECOP1)] разглеждат подобни ситуации при стабилни пациенти след MI с Q-зъбец, без остатъчна исхемия и с персистираща тотална оклузия на свързаната с инфаркта артерия, като не показват клинична полза от стентирането в сравнение с медикаментозното лечение.<sup>435,436</sup>

Проучвания на реваскуларизация след фибринолиза. Старите изпитвания (не се обсъждат в този документ), сравняващи инвазивен с консервативен подход след фибринолитич-



**Фигура 5:** Глобална стратегия за интервенции при пациенти със стабилна коронарна артериална болест (SCAD) с проявена исхемия.

CABG = коронарна артериална байпас хирургия; CAD = коронарна артериална болест; LAD = лява предна низходяща артерия; LV = лява камера/левокамерен; ОМТ = оптимална медикаментозна терапия; PCI = перкутанна коронарна интервенция.

<sup>a</sup>Показание за реваскуларизация с оглед на прогнозата или симптомите (вж. Таблица 32).

<sup>b</sup>Неподходящ за реваскуларизация поради анатомията или клиничното състояние.

<sup>c</sup>Вижте раздел 9.

на терапия, не са установили разлики в крайните резултати на пациентите, но следва да се има предвид, че тези проучвания са предшестващи въвеждането на стентиранието и съвременната антитромбоцитна терапия.<sup>437-439</sup> За разлика от тях, в мета-анализ на по-скорошни рандомизирани проучвания, сравняващи систематичната ранна PCI с консервативната стратегия, насочвана от исхемията, се отбелязват благоприятни тенденции при ранната PCI и значително намаление на смъртността или честотата на MI.<sup>440,441</sup>

### 8.3.1.2 Левокамерна дисфункция

Най-общо, ревакуларизацията подобрява преживяемостта при „по-болни“ пациенти, особено при наличие на LV дисфункция.<sup>442-447</sup> От ранните дни на коронарната ангиография е добре известно, че LV дисфункция е един от най-мощните показатели за неблагоприятна прогноза.<sup>448</sup> С подобряването на техниките за ревакуларизация, LV дисфункция се превърна в основен таргет – а не противопоказание – на коронарната ревакуларизация. Няколко по-стари изследвания, включително мета-анализ, показват, че преживяемостта се подобрява чрез CABG в сравнение с медикаментозното лечение при пациенти с лека до умерена систолна дисфункция.<sup>445,449-452</sup> Рандомизираното изпитване CASS, сравняващо

байпас хирургията с медикаментозното лечение, не показва разлики в преживяемостта, освен в подгрупата от пациенти с фракция на изтласкване (EF) от 0,35 – 0,49 и триклонова коронарна болест.<sup>453</sup> По-скорошното изпитване Surgical Treatment for Ischemic Heart Failure (STICH) при индивиди с по-тежко нарушение на LV функция (EF <0,35) не показва разлика в преживяемостта на 5-тата година между CABG и OMT,<sup>430</sup> въпреки намалението на CV смъртност и честотата на хоспитализации по повод големи CV събития в групата с CABG. Нещо повече, ако данните се анализират по получено лечение и по протокол, поради големия брой кръстосани преминавания от един към друг вид терапия, разликите в смъртността поради каквато и да е причина достигат статистическа значимост в полза на групата с CABG; в този смисъл, може да се счита, че изпитването е доказало умерен положителен резултат в полза на хирургичната интервенция, с потенциално важни клинични последствия. Резултатите от подгрупата, анализирана чрез тест за жизнеспособен миокард, са неубедителни.<sup>429</sup>

8.3.1.3 Многоклонова болест и/или обширна исхемична зона  
Обсервационните проучвания от регистъра CASS и мета-анализът на седем рандомизирани изпитвания – включващи

**Таблица 32: Показания за ревакуларизация на пациенти със стабилна коронарна артериална болест на оптимална медикаментозна терапия (адаптирани от Препоръки на ESC/EACTS 2010)<sup>172</sup>**

Показание <sup>a</sup>	За подобряване на прогнозата:		За подобряване на симптомите, персистиращи на фона на OMT:		Източн. <sup>f</sup>
	Клас <sup>d</sup>	Ниво <sup>e</sup>	Клас <sup>d</sup>	Ниво <sup>e</sup>	
Препоръчва се екипен подход (Heart Team) при ревакуларизация на пациенти с непотектирана стволова стеноза на лявата коронарна артерия, 2–3-клонова болест, диабет или съпътстващи заболявания.	I	C	I	C	172, 426–428
Стволова стеноза на лявата коронарна артерия > 50%. <sup>b</sup>	I	A	I	A	172
Всяка проксимална стеноза на LAD > 50%. <sup>b</sup>	I	A	I	A	172
2–3-клонова болест с нарушена LV функция / CHF.	I	B	IIa	B	172
Единичен запазен съд (>50% стеноза на диаметъра <sup>b</sup> ).	I	C	I	A	172
Доказана обширна зона на исхемия (>10% от LV <sup>c</sup> )	I	B	I	B	172
Всяка значима стеноза с ограничаващи симптоми или симптоми, които не се повлияват от (или има непоносимост към) OMT.	NA	NA	I	A	172
Диспнея/сърдечна недостатъчност с >10% миокардна исхемия/жизнеспособност в резултат на стеноза >50%.	IIb	B <sup>429,430</sup>	IIa	B	172
Без ограничаващи симптоми с OMT в съд, различен от ствола на лявата коронарна артерия или проксимална LAD, или единичен запазен съд, или съд към зона на исхемия <10% от миокарда или с FFR ≥0,80.	III	A	III	C	23, 25, 172, 400

Референциите към тези препоръки може да намерите в Таблица 8 на оригиналните препоръки за миокардна ревакуларизация на ESC.<sup>172</sup>

CCS = Канадско сърдечно-съдово дружество; CHF = застойна сърдечна недостатъчност; FFR = частичен резерв на кръвотока; LAD = лява предна низходяща артерия; LV = лява камера/левокамерен; NA = неприложимо; OMT = оптимална медикаментозна терапия; SCAD = стабилна коронарна артериална болест.

<sup>a</sup>При асимптомни пациенти, решението ще се ръководи от степента на исхемията при стрес тест.

<sup>b</sup>C документирана исхемия или FFR <0,80 за ангиографски стенози 50 – 90%.

<sup>c</sup>Както е оценено от неинвазивния тест (SPECT, MRI, стрес ехокардиография).

<sup>d</sup>Клас на препоръката.

<sup>e</sup>Ниво на доказателствата.

<sup>f</sup>Източник(ци), подкрепящ(и) нивото на доказателствата.

общо 2649 пациенти – с CABG спрямо медикаментозно лечение, разкриват полза относно преживяемостта за хирургичната интервенция при пациенти с триклонова болест (или стволова стеноза на лявата коронарна артерия) и липса на разлика при пациентите с едно- или двуклонова болест, с изключение на тези със засягане на проксималната част на LAD плюс още една голяма коронарна артерия.<sup>445,454-458</sup> В допълнение, тези проучвания са показали по-голяма ефикасност от CABG спрямо медикаментозното лечение по отношение на облекчаването на симптомите, имайки предвид обаче, че в тези проучвания методите за медикаментозно лечение и вторична профилактика са остарели по днешните стандарти. В по-скорошното изпитване Medical, Angioplasty, or Surgery Study (MASS II) на CABG, PCI и медикаментозната терапия пациентите, лекувани с CABG, имат по-добра преживяемост и по-ниска честота на последващ MI и необходимост от допълнителни ревакуларизационни процедури за период на проследяване 10 години.<sup>459</sup> Значението на тежестта на симптомите се подчертава в две проучвания от регистъра CASS, които показват, че при пациенти с лека ангина пекторис и триклонова болест, предимството относно преживяемостта е главно при тези с лека до умерена LV дисфункция. От друга страна, сред пациентите с тежка ангина, преживяемостта е била подобрена независимо от LV функция. В допълнение, колкото по-голям е броят на проксималните стенози, толкова по-голяма е ползата от хирургичната интервенция.<sup>456,460</sup> Обсервационните проучвания също са в подкрепа на предимство относно преживяемостта за CABG при пациенти с двуклонова болест и тежка или обширна исхемия, или тежка ангина.<sup>197,461-464</sup> Концепцията за полза от ревакуларизацията при пациенти с продължителна исхемия се изследва от провежданото в момента проучване International Study of Comparative Health Effectiveness with Medical and Invasive Approaches (ISCHEMIA).<sup>197,214,465</sup>

#### 8.3.1.4 Стволова стеноза на лявата коронарна артерия

Предимството относно преживяемостта за байпас операциите при пациенти с 50% или по-голяма стволова стеноза на лявата коронарна артерия (LM) е установено чрез изумителните разлики, отбелязани при подгрупа от 113 пациенти в проучването Veterans Administration Cooperative Study,<sup>466,467</sup> и потвърдено от последващ мета-анализ,<sup>468</sup> и в проучванията от регистъра CASS.<sup>469,470</sup> Резултатите сега трябва да се интерпретират повторно в светлината на по-новите данни, оценяващи функционалната тежест на стволите стенози и възможността за безопасно отлагане на ревакуларизацията при FFR >0,80.<sup>401</sup>

Независимо от това, CAD на ствола на лявата коронарна артерия (стенози от 50% или по-големи) продължава да бъде показание от Клас 1 за ревакуларизация.<sup>172,471</sup> Вероятно няма да се предприемат по-нататъшни рандомизирани, контролирани изпитвания, сравняващи байпас операциите или PCI с медикаментозното лечение при пациенти с CAD на ствола на лявата коронарна артерия.

### 8.3.2 Ревакуларизация при нискорискови популации

8.3.2.1 Рандомизирани проучвания (вижте уеб приложенията)  
По-старите рандомизирани проучвания, които са изследвали ревакуларизацията спрямо OMT са разгледани в уеб приложенията.<sup>26,41,461,472,473,459,474-477</sup> Трите най-скорошни проучвания са и най-големите и информативни проучвания относно сравнението между ревакуларизация и OMT.

Изпитването Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation (COURAGE) ( $n = 2287$ ) сравнява PCI + OMT със самостоятелно прилагана OMT при пациенти със SCAD или исхемия и коронарни лезии, подходящи за PCI. Таргетна популация за изпитването COURAGE са били пациенти с хронична ангина пекторис Клас I – III според Канадското сърдечно-съдово дружество (CCS), стабилни пациенти след MI и асимптомни пациенти с обективни данни за миокардна исхемия. Всички пациенти са имали ангиографски потвърдена CAD с най-малко един съд, отговарящ на Клас I или II показания за PCI на AHA/American College of Cardiology (ACC). Били са включени и пациенти с предшестващ CABG. Пациентите със стеноза >80% на един или повече съда, снабдяващи голяма площ от миокарда, са могли да участват дори при отсъствие на обективни данни за исхемия. Първичният краен показател смърт поради каквато и да е причина или нефатален MI не се е различавал между двете групи за периода на проследяване от средно 4,6 години.<sup>23,478</sup> Въпреки това, при инвазивно лекуваните пациенти е била установена сигнификантно по-ниска честота на ангина до 3-тата година на проследяването. В едно подпроучване пациентите с исхемия >10% на стрес миокардна перфузионна сцинтиграфия са имали по-висока смъртност или MI. По-голям брой пациенти на терапия с PCI + OMT са показали значително намаление на исхемията (33 спрямо 19%;  $P = 0,0004$ ). Пациентите с редукция на исхемията са имали по-нисък некоригиран риск от смърт или MI, особено ако изходната исхемия е била от умерена до тежка.<sup>214</sup>

Изпитването Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation (BARI-2D) ( $n = 2368$ ) е оценило дали PCI или CABG (изборът е направен по преценка на лекуващия лекар), в комбинация с OMT, са по-добри, отколкото самостоятелно прилаганата OMT при пациенти със SCAD и захарен диабет тип 2.<sup>25</sup> Таргетната популация е включвала пациенти с диагностициран диабет тип 2 и ангиографски доказана CAD, която не е изисквала ревакуларизация за бърз контрол на тежка или нестабилна ангина. Пациентите със стеноза >70% и симптоми на ангина са били показани за рандомизация дори без доказана исхемия. За разлика от тях, приблизително 30% от пациентите са били асимптомни, но с положителен резултат от стрес тест. Първичният краен показател смърт поради каквато и да е причина на 5-тата година от проследяването, както и честотата на MI или инсулт не са се различавали между двете лечебни стратегии. Пациентите с най-тежко заболяване са били селектирани по-скоро за CABG, отколкото за PCI, и са съставлявали група с по-висок риск, която е имала по-голяма полза от ранната ревакуларизация (намаление на MI в сравнение с OMT).

В изпитването Fractional Flow Reserve vs. Angiography for Multivessel Evaluation (FAME-2) 888 пациенти със SCAD и функционално значима стеноза (FFR  $\leq 0,80$ ) са били рандомизирани за FFR-насочвана PCI плюс OMT или само за OMT.<sup>400</sup> Таргетната популация на проучването са били пациенти с поне една функционално значима стеноза и обширни зони на исхемичен миокард (средна стойност на FFR 0,68), докато нискорисковите пациенти с неисхемични стойности на FFR не са били рандомизирани, а са били проследявани в отделен регистър. Проучването е било преждевременно прекратено от Борда по мониториране на данните за безопасността (Data Safety Monitoring Board) поради сигнификантната редукция на честотата на повторна хоспитализация и ревакуларизация по спешност в групата с FFR  $\leq 0,80$  на PCI, в сравнение с групата с FFR  $\leq 0,80$  на OMT. Между двете

стратегии не е имало разлика по отношение на смъртността или MI. При пациентите без исхемия (в регистъра), крайните резултати са били благоприятни при пациентите в групата само на ОМТ.

Като цяло, през последните 10 години са публикувани седем големи ( $n = 200$  или повече) рандомизирани проучвания, сравняващи реваскуларизация спрямо медикаментозно лечение при хронична SCAD (Таблица 33). Обикновено популациите в тези проучвания са подбирани след ангиограма, имали са поне една значителна стеноза на епикардна коронарна артерия при наличие на типична или подозирана ангина – със или без доказана миокардна исхемия – с, най-общо, добра LV функция, без съпътстващи заболявания, като са изключвани пациенти с висок ангиографски риск, със стеноза на лявата коронарна артерия, CABG, многоклонова болест или лезии, преценени за реваскуларизация без необходимост от по-нататъшно обсъждане за самостоятелно прилагане на ОМТ.

Резултатите от тези проучвания, сравняващи миокардната реваскуларизация с ОМТ, са били донякъде последователни в потвърждение на това, че с изключение на по-значимото облекчаване на симптомите и по-малката честота на реваскуларизация по спешност, реваскуларизацията няма предимство в сравнение със самостоятелно приложената

ОМТ за намаляване на смъртността при ангиографски избрани пациенти със SCAD, признавайки възможността за кръстосано преминаване от медикаментозна терапия към интервенционна по време на проследяването. Въпреки че интервенционните и хирургичните техники са се подобрили през последните две десетилетия, това се отнася и за медикаментозната терапия за същия период.

Като резултат, ОМТ може значително да подобри дългосрочните крайни резултати при пациенти, лекувани консервативно, но и при тези, подложени на реваскуларизация, намалявайки влиянието на самата реваскуларизация върху преживяемостта при пациенти без ACS.

### 8.3.2.2 Ограничения на рандомизираните проучвания (вижте уеб приложенията)

Всички тези проучвания имат своите ограничения, които могат да ограничат тяхната обща приложимост. Тези ограничения са обсъдени в допълнителните уеб приложения. Накратко:

- Някои подгрупи пациенти, които са често срещани в клиничната практика, са по-слабо представени и количеството на доказателствата може да е недостатъчно или дори да противоречи на други проучвания.

**Таблица 33: Характеристики на седемте най-скорошни рандомизирани проучвания**

	TIME <sup>475</sup>	MASS II <sup>479</sup>	SWISSI II <sup>431</sup>	COURAGE <sup>23</sup>	BARI-2D <sup>25</sup>	JSAP4 <sup>77</sup>	FAME-2 <sup>400</sup>
Набиране (години)	1996–2000	1995–2000	1991–97	1999–2004	2001–2005	2002–2004	2010–2012
Брой пациенти (n)	301	611	201	2287	2368	384	888
Средна възраст (години)	80	60	55	61	62	64	64
Ангина по CCS	II–IV	II–III	0	0–III	0–II	0–II	I–IV
Стрес исхемия (% от пациентите)	69	NA	100	NA	NA	NA	100
Предшествващ MI (% от пациентите)	47	44	100	39	38	15	37
Средна LVEF (%)	52	67	57	62	NA	65	16% с EF <0,50
Ангиографски подбор	Не	Да	Да	Да	Да	Да	Да
Задължително документирана исхемия	Не	Не	Да	Не	Не	Не	Да
Реваскуларизация	PCI или CABG	PCI или CABG	PCI	PCI	PCI или CABG	PCI	PCI
Първична крайна цел (PEP)	Ангина	Смърт/MI/рефрактерна ангина	Смърт/MI/реваскуларизация	Смърт/MI	Смърт	Смърт/ACS	Смърт/MI/реваскуларизация по спешност
Реваскуларизацията с по-добър ефект върху първичната крайна цел (PEP)	Да	Не на 1 година Да на 5 година (CABG)	Да	Не	Не	Да	Да

CABG = коронарна артериална байпас хирургия; CCS = Канадско сърдечно-съдово дружество; LVEF = левокамерна фракция на изтласкване; MI = миокарден инфаркт; PCI = перкутанна коронарна интервенция; ACS = остър коронарен синдром; NA = неприложимо.



- Пациентите са включвани само след извършена коронарна ангиография: следователно заключенията от тези изпитвания не могат да бъдат отнесени към пациенти с неизвестна коронарна анатомия.
- Честотата на преминаване от ОМТ към реваскуларизация е била висока, при това много по-висока от първоначално очакваната, което показва, че реваскуларизацията е била просто отложена при 33-42% от пациентите, рандомизирани за консервативен подход.
- Доказаната исхемия не е била задължителна за включване в COURAGE или в BARI 2D. Много от пациентите с тежка исхемия – т.е. с по-висок риск – не са били рандомизирани в проучването.
- Бързата еволюция на реваскуларизационните техники (напр., DES за PCI и артериални графтове за CABG) и на антитромбоцитната, антикоагулантна, липидо-понижаваща и антиисхемична терапия правят много от проучванията остарели според съвременните стандарти или трудни за интерпретация (напр., използваните стентове са били предимно BMS).
- ОМТ е била провеждана особено добре в тези проучвания (без да отразява настоящата /тогава/ практика), което подчертава нуждата от обучение на лекарите в клиничната практика за необходимостта от и целта на ОМТ.
- COURAGE и BARI 2D не са успели да постигнат статистическата крайна точка за превъзходство и поради това са били неутрални изпитвания, показващи, че първоначалният подход на лечение е бил неутрален по отношение на смъртността или MI.
- Няколко мета-анализи на рандомизирани проучвания, както и регистри, базирани на сходство в характеристиките, са показали разнопосочни резултати по отношение на крайните показатели за фатален изход.

### 8.3.2.3 Цялостна интерпретация

При нискорискови пациенти със стабилна CAD, след доказване на исхемия и внимателен клиничен и ангиографски подбор, стратегията за първоначална ОМТ е безопасна и трябва да бъде стандартният подход. При липса на достатъчен период за провеждане на ОМТ, кардиолозите и хирурзите трябва да бъдат по-консервативни при вземане на решение за преминаване към реваскуларизация, особено при високорискови съпътстващи заболявания, трудна коронарна анатомия, леко изразени симптоми или при пациенти без явна индуцируема исхемия. Изпитванията показват, че независимо от честото преминаване от ОМТ към реваскуларизация, болшинството от пациентите остават само на ОМТ за целия период на изпитването.

Когато първоначалната ОМТ е неуспешна и пациентите продължават да бъдат симптомни или когато рискът от исхемия е от съществено значение, е необходимо да се обсъдят различни варианти (оптимизиране на ОМТ или реваскуларизация). Предимствата, ограниченията и съветите на „сърдечния екип“ трябва да бъдат изцяло представени в дискусиата с пациента.

Ранните рискове от реваскуларизацията са добре известни: ранен перипроцедурен MI, тромбоза на стента или късна рестеноза (понастоящем намалени до голяма степен от второто поколение DES) след PCI, периперативен MI, инсулт, когнитивна дисфункция, инфекция на оперативната рана, продължителен болничен престой и рехабилитация след CABG. Потенциалните предимства на първоначалната реваскуларизационна стратегия (PCI или CABG) включват по-

значимо облекчаване на симптомите и намалена смъртност, по-малко лекарства, по-малко болнични посещения и по-редки реваскуларизации в рамките на първата година при глобално подобро качество на живот. Предимството на реваскуларизацията спрямо ОМТ за облекчаване на симптомите намалява, обаче, с течение на времето. ОМТ е по-безопасна в краткосрочен план и толкова безопасна, колкото и реваскуларизацията относно смъртността до 5-тата година при пациентите, отговарящи на критериите за нисък риск в тези изпитвания. Въпреки това, ОМТ изисква по-високи дози и по-голям брой лекарства, което може да имат пряко въздействие върху придържането към лечението, нежеланите ефекти, лекарствените взаимодействия, качеството на живот и дългосрочните разходи на пациента и осигурителните фондове.

### 8.3.2.4 Текущи проучвания за лечение на стабилна коронарна артериална болест при пациенти с проявена исхемия

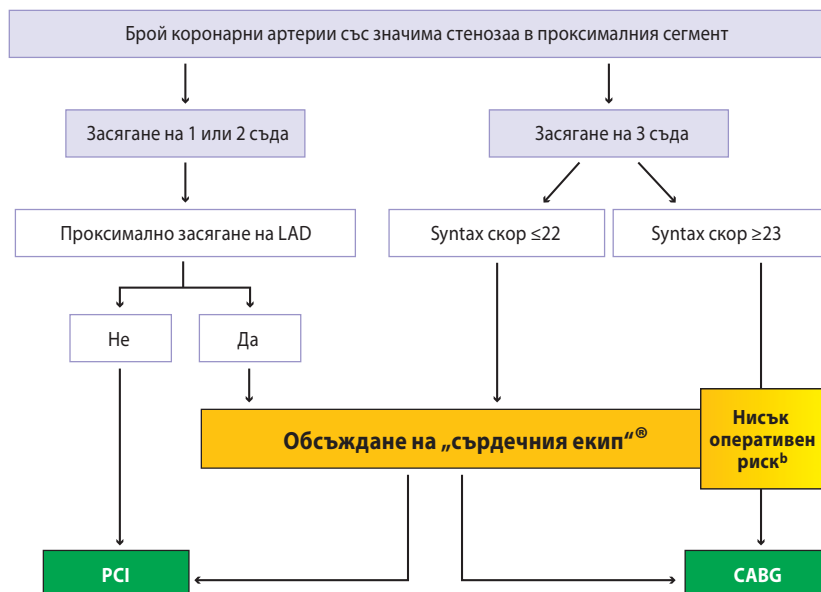
Няколко проучвания показват, че пациентите с по-обширна исхемия имат полза от реваскуларизацията и че тази полза може да се трансформира в дългосрочна полза относно преживяемостта, ако исхемията е тежка и намаляването ѝ е значително. Тази хипотеза е слабо изследвана проспективно, въпреки че положителните резултати от рандомизирани изпитвания Asymptomatic Cardiac Ischaemia Pilot (ACIP) и SWISSI II – с подгрупови анализи на популацията, подложена на CABG в проучването BARI 2D, плюс резултатите за PCI във FAME 2 – категорично доказват, че степента на исхемията играе ключова роля в оценката на ползата от реваскуларизация.<sup>25,431,461,480</sup>

Хипотезата за вземане на решение за инвазивен подход преди извършване на ангиография, а не след това (както е в COURAGE и BARI 2D) – въз основа на доказана, клинично значима исхемия при стрес тест или на хемодинамична оценка на стенозите, установени при ангиография – със сигурност се нуждае от преоценка. Тази хипотеза в момента се оценява в рандомизирани изпитвания: в продължаващото изпитване ISCHEMIA пациентите са рандомизирани – преди провеждането на коронарна ангиография – към консервативна ОМТ стратегия или към инвазивна стратегия, когато е доказана миокардна исхемия, като първичният краен показател е смърт или MI.

## 8.4. Перкутанна коронарна интервенция спрямо коронарна артериална байпас хирургия (вижте уеб приложенията)

### 8.4.1 Скорешни данни и препоръки

Относителните показания за PCI и CABG при пациенти със SCAD са ясно дефинирани в скорешните препоръки.<sup>172,217,481,482</sup> Налице е нарастващо признание за ролята на „сърдечния екип“ в постигането на консенсус дали, кога и как да се извърши реваскуларизацията на пациентите. *Фигури 6 и 7* показват предложените алгоритми за улесняване на процеса за вземане на решения и избягване, по възможност, на необходимостта от систематично обсъждане на всеки пациент чрез локално съгласувани протоколи (вж. специфичните препоръки на ESC за миокардна реваскуларизация относно класа и степента на доказателственост за съответните показания за PCI и CABG).<sup>172</sup> Препоръките подчертават значението на ОМТ при всички пациенти и за двете процедури,



**Фигура 6:** Перкутанна коронарна интервенция (PCI) или коронарна артериална байпас хирургия (CABG) при стабилна коронарна артериална болест без засягане на ствола на лявата коронарна артерия. CABG = коронарна артериална байпас хирургия; LAD = лява предна низходяща артерия; PCI = перкутанна коронарна интервенция.

<sup>a</sup>>50% стеноза и данни за исхемия, >90% стеноза в две ангиографски проекции или FFR = 0,80.

<sup>b</sup>CABG е предпочитаният метод при повечето пациенти, освен ако съпътстващи заболявания или особености на пациента не изискват обсъждане от „сърдечния екип“ (Heart Team). В зависимост от локалната практика (времеви ограничения, работно натоварване) може да се позволи директно преминаване към CABG при тези нискорискови пациенти, когато не се изисква официално обсъждане от мултидисциплинарния екип (адаптирано от Препоръки за миокардна реваскуларизация на ESC/EACTS 2010).

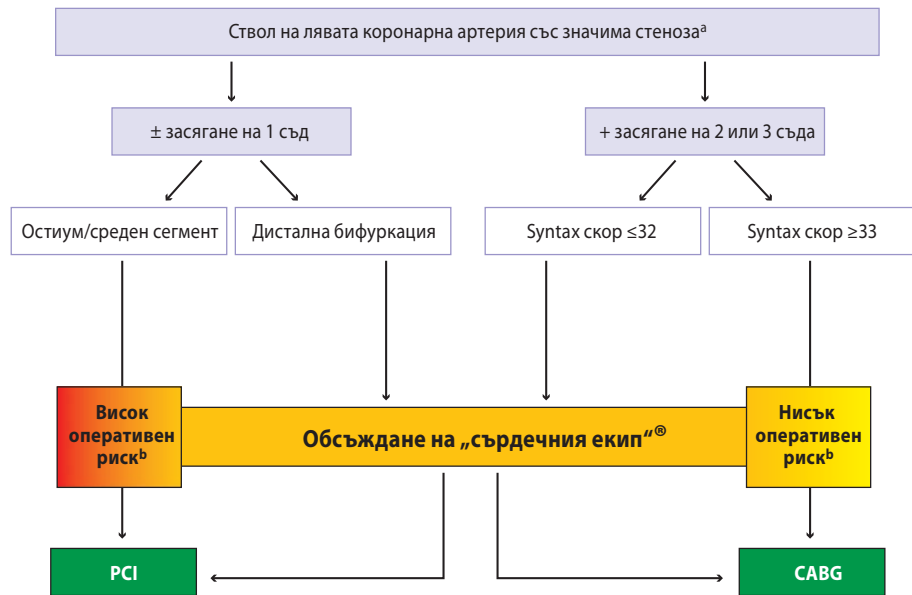
както и ключовата роля на „сърдечния екип“ в повечето решения за реваскуларизация при пациенти с многоклонова болест или стволова стеноза на лявата коронарна артерия. Това се отнася особено за пациенти с триклонова болест и Syntax скор  $\geq 22$  или когато не е възможно осъществяването на пълна реваскуларизация чрез една реваскуларизационна техника, или при наличие на диабет. При тези пациенти, CABG трябва най-често да е предпочитаният подход.

В изпитването SYNERGY between percutaneous coronary intervention with TAXUS and cardiac surgery (SYNTAX), 1800 пациенти с триклонова болест или стволова стеноза на лявата коронарна артерия са били рандомизирани за CABG или PCI. Публикациите за 5-годишните резултати от изпитването SYNTAX потвърждават първоначалните заключения, с висока честота на големи нежелани сърдечни или мозъчносъдови събития на 12-ия месец в групата с PCI, до голяма степен дължащи се на по-големия брой повторни реваскуларизации.<sup>427,483,484</sup> На 5-тата година, смъртността поради каквато и да е причина е била 13,9% при PCI спрямо 11,4% при CABG ( $P = 0,10$ ), а сърдечната смъртност 9,0 спрямо 5,3% ( $P = 0,003$ ) в полза на CABG. Честотата на големите нежелани сърдечни събития е била също значително понижена при CABG.<sup>484</sup>

Интересното е, че този благоприятен ефект се дължи на горните две групи от точки на SYNTAX скор. Въпреки че при PCI и CABG анализ е извършван за всички крайни показатели при SYNTAX скор от 22 или по-малко, налице е бил отчетлив благоприятен ефект при CABG на 5-тата година, особено

при пациентите със скор от 33 или повече. При тези с междинен или висок SYNTAX скор, честотата на големите нежелани сърдечни събития е била значително повишена при PCI (междинен скор 25,8% за групата на CABG спрямо 36,0% за групата на PCI;  $P = 0,008$ ; висок скор: 26,8 спрямо 44,0%;  $P < 0,0001$ ).

Тези находки са в съответствие с ползата относно преживяемостта при CABG, съобщена в редица големи, базирани на сходство в характеристиките, регистри, сравняващи крайните резултати при PCI и CABG.<sup>485-487</sup> Действително, в едно наскоро публикувано проучване на 7235 двойки от пациенти, съчетани по отношение на многобройни изходни характеристики, сумарните проценти за 8-годишна преживяемост са били 78,0% за CABG и 71,2% за стентирането (HR 0,68; 95% CI 0,64 – 0,74;  $P < 0,001$ ). За групите със сходни анатомични характеристики, коефициентите на риска (HR) са варирали от 0,53 ( $P < 0,001$ ) при пациентите с триклонова болест, включително проксималната част на LAD до 0,78 ( $P = 0,05$ ) при тези с двуклонова болест, но без засягане на LAD. Понисък риск от смърт след CABG е наблюдаван при всички подгрупи, стратифицирани по брой на изходните рискови фактори.<sup>487</sup> Съвсем наскоро, изпитването Asymptomatic atrial fibrillation and Stroke Evaluation in pacemaker patients and the atrial fibrillation Reduction atrial pacing Trial (ASSERT) съобщи резултатите относно преживяемостта при 86 244, подложени на CABG, и 103 549, подложени на PCI, пациенти, съчетани по характеристики, с дву- или триклонова CAD. На 4-тата година от проследяването е имало повишена смъртност при



**Фигура 7:** Перкутанна коронарна интервенция (PCI) или коронарна артериална байпас хирургия (CABG) при стабилна коронарна артериална болест със засягане на ствола на лявата коронарна артерия. CABG = коронарна артериална байпас хирургия; PCI = перкутанна коронарна интервенция. <sup>a</sup>>50% стеноза и данни за исхемия, >70% стеноза в две ангиографски проекции или FFR = 0,80. <sup>b</sup>Най-общо, предпочитан вариант. В зависимост от локалната практика (времеви ограничения, работно натоварване), може да се вземе директно решение без официално обсъждане от мултидисциплинарния екип, но за предпочитане с локално съгласувани протоколи (адаптирано от Препоръки за миокардна реваскуларизация на ESC/EACTS 2010).

PCI в сравнение с CABG. Независимо от статистическата корекция, този огромен регистър не може да елиминира объркващите променливи и факта, че е възможно по-болните пациенти да са били насочени за PCI.<sup>488</sup>

В SYNTAX, резултатите за 705 пациенти със засягане на ствола на лявата коронарна артерия (LMS) са се различавали от тези за останалите пациенти с триклонова CAD. При тези пациенти не е имало като цяло разлика между CABG и PCI по отношение на смъртността (8,4% за CABG спрямо 7,3% за PCI;  $P = 0,64$ ) или MI (4,1 спрямо 6,9%;  $P = 0,14$ ), но е имало по-висока честота на инсулт при CABG (4% спрямо 1,2%;  $P = 0,02$ ). Предимството на CABG е било редукция на повторните реваскуларизации до 12% спрямо 20% за стентирването ( $P = 0,004$ ).

Друго рандомизирано изпитване на 600 пациенти със засягане на ствола на лявата коронарна артерия (LMS) – ‘Premier of Randomized Comparison of Bypass Surgery vs. Angioplasty Using Sirolimus-Eluting Stent in Patients with Left Main Coronary Artery Disease’ (PRECOMBAT), съобщава за честота на комбинирания краен показател от смърт, мозъчно-съдов инцидент и MI от 4,7% за CABG и 4,4% за PCI.<sup>489</sup> Освен това, честотата на инсултите е била значително по-ниска, отколкото в SYNTAX и сходна за PCI (0,4%) и CABG (0,7%). Трябва да се признае, че Left Main SYNTAX е представлявал подгрупов анализ, а PRECOMBAT не е имало достатъчна статистическа сила за установяване на разлика в клиничния краен показател за фатален изход. Съответно, необходими са още големи рандомизирани контролирани изпитвания, за да се установи оптималният модел на реваскуларизация на LM с тази степен на сложност [напр., Evaluation of XIENCE

PRIME или XIENCE V спрямо Coronary Artery Bypass Surgery for Effectiveness of Left Main Revascularization (EXCEL)].

Междувременно, ангиографските характеристики на стволната стеноза (LM) са ключови при избора между PCI и CABG (калцификация, остиално/медиално/дистално засягане, размер на LM, дистални лезии, т.н.), като най-малкото при по-ниска степен на засягане на LMS, PCI осигурява еквивалентни, ако не и превъзхождащи, резултати спрямо CABG.

Изпитването Design of the Future Revascularization Evaluation in patients with Diabetes mellitus: Optimal management of Multivessel disease (FREEDOM) (вж. раздел 9.2 върху диабета за подробности) – установява значително намаление на първичния исхемичен краен показател на 5-тата година при пациенти, лекувани с CABG, спрямо тези с PCI и, имайки предвид резултатите от предходни изпитвания, показва, че е налице значителна полза относно смъртността при байпас операция в сравнение с PCI, при диабетици с многоклонова болест, когато и двата варианта на реваскуларизация са технически осъществими,<sup>426</sup> макар и с цената на повишен риск от нефатален инсулт.

Ролята на хибридната коронарна реваскуларизация (Фигура 5), комбинираща артериален графт с а. mammaria interna sinistra (LIMA) към LAD и PCI на поне една артерия, различна от LAD, нараства и представлява възможен вариант при пациенти с многоклонова болест и технически затруднения при една от двете техники на реваскуларизация, съпътстващи заболявания, предшестваща реваскуларизация с ограничения за нови графтове или в достъпа за PCI (напр. оклузия). Тя позволява пълна реваскуларизация с

предимствата и на двата ревакуларизационни метода. До сега няма публикувано рандомизирано проучване, а само малка серия от пациенти, което изключва представянето на солидни препоръки.

#### 8.4.2 Таргетни популации на рандомизираните проучвания (вижте уеб приложенията)

През последните две десетилетия са проведени около 20 изпитвания, сравняващи PCI спрямо CABG, които са съобщавали за липса на съществена разлика между двете интервенционни техники по отношение на преживяемостта, вероятно свързана с ниския риск на проучваните популации.<sup>490</sup>

За разлика от тях, няколко регистри, базирани на сходство в характеристиките, последователно са демонстрирали ползата от CABG за преживяемостта след интервенция, съпроводена със значително намаляване на необходимостта от повторна интервенция, макар че това е възможно да бъде повлияно от допълнителни обръквачи фактори.<sup>485-487</sup>

### 8.5. Скорове и решения (вижте уеб приложенията)

#### 8.5.1 Скорове (вижте уеб приложенията)

Интервенционните и хирургически скорове са разработени за оценка на риска при различните ревакуларизационни стратегии.<sup>428,491</sup> Въпреки че липсва проспективно потвърждение на тези скорове в рандомизирани проучвания, сравняващи CABG с PCI, препоръките – а сега и практиката – са базирани солидно на тези скорове за вземане на решения при отделните пациенти.

#### 8.5.2 Целесъобразност на ревакуларизацията (вижте уеб приложенията)

Критериите за целесъобразност се основават на експертен консенсус относно това кога дадена процедура е подходяща.<sup>492</sup> Това, обаче, е важен и комплексен въпрос, тъй като разходите за изобразителните техники и ревакуларизации трябва да бъдат непрекъснато контролирани.

## 9. Специални групи или съображения

### 9.1. Жени (вижте уеб приложенията)

Коронарната артериална болест се развива 5 – 10 години по-късно при жените, отколкото при мъжете. Неотдавнашни проучвания показват, че намаляването на смъртността от CAD не включва по-младите жени, при които тя е останала непроменена.<sup>493</sup> Препоръките за CVD са най-общо базирани на проучвания, провеждани предимно при мъже, като средният процент на жените, включени в клинични изпитвания от 2006 г. досега, е 30%.<sup>494</sup> Рисковите фактори за CVD са идентични за жените и мъжете, въпреки че тяхното разпределение се различава във времето и между отделните региони. Стабилната ангина е най-честата първоначална проява на CAD при жените.<sup>495</sup> Налице е широко разпространено разбиране, че жените с CAD имат симптоми, различни от тези при мъжете. Част от това се обяснява с проявата на симптомите

при жените в по-късна възраст, когато те стават все по-малко специфични. Редица проучвания са доказали свързани с пола разлики в полаганите грижи при остра и хронична CAD, поне отчасти свързани с различията в проявите и патофизиологията. В сравнение с мъжете, жените имат по-висока честота на процедурни усложнения, включително смърт, инсулт и съдови усложнения. Жените имат също по-висока честота на усложнения след CABG, но, въпреки че броят на включените в изпитвания жени е ограничен, резултатите не показват свързани с пола разлики в изхода от лечението.<sup>496,497</sup> Въпреки това, може би е разумно да се възприеме по-консервативен подход при предприемането на PCI и CABG при жени.

Вероятно най-важната разлика между CAD при мъже и при жени е, че при жените със симптоми на MI и ангина два пъти по-често от мъжете липсва значима обструктивна CAD.<sup>23,480</sup> (вж. раздел 6.7.1 за микроваскуларна ангина).<sup>498</sup> Въпреки това, представата, че тези жени са с „нормални“ коронарни артерии трябва да бъде преразгледана в светлината на подпроучването с IVUS на изпитването Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE), доказващо, че в извадка от 100 такива жени, ~80% имат дефинитивна коронарна атеросклероза, прикрита от позитивното ремоделиране.<sup>499</sup> До натрупването на достатъчно доказателства, базирани на изпитвания, жените с гръдна болка и без обструктивна коронарна болест трябва да бъдат скринирани за наличие на сърдечно-съдови рискови фактори и да се лекуват според стратификацията на риска, както е описано в Препоръките за превенция на CVD,<sup>37</sup> допълнени от индивидуализирано симптоматично лечение за ангина (вж. раздели 7.5.1 и 7.5.2 за лечение на микроваскуларна и вазоспастична ангина). Понастоящем, хормоналната заместителна терапия (HRT) не се препоръчва за първична или вторична превенция на сърдечно-съдовите заболявания.

### 9.2. Пациенти с диабет (вижте уеб приложенията)

Смъртността от сърдечно-съдови заболявания (CVD) е три пъти по-висока при мъже диабетици и два до пет пъти при жените с диабет, в сравнение със сходни по възраст и пол индивиди без захарен диабет. В последните Европейски Препоръки за превенция на CVD се препоръчват прицелни стойности на HbA1c <7% (<53 mmol/mol) и на артериалното налягане <140/85 mmHg. Високата честота на разпространение на значима CAD и прекомерно високата сърдечно-съдова смъртност предполагат ползи от рутинния скрининг, включващ и асимптомни пациенти. Поради липсата на резултати от изпитвания, които да потвърждават клинична полза, тази стратегия не се препоръчва. Ревакуларизацията на коронарните артерии при диабетици продължава да бъде предизвикателство. Решението да се използва PCI или CABG като предпочитан метод за ревакуларизация трябва да се основава на анатомичните фактори, заедно с клиничните показатели и други логистични или локални фактори (вж. раздел 8 и *Фигура 6*). Като правило, PCI се препоръчва при диабетичи с едноклонова болест. От друга страна, като се имат предвид резултатите от изпитването FREEDOM, CABG се препоръчва при пациенти с диабет и многоклонова болест след обсъждане от „сърдечния екип“ (Heart Team).

### 9.3. Пациенти с хронично бъбречно заболяване (вижте уеб приложенията)

Хроничното бъбречно заболяване е рисков фактор за – и силно свързано с – CAD и оказва голямо влияние върху крайните резултати и терапевтичните решения. Употребата на лекарства и йодни контрастни вещества излага пациентите на повече усложнения. Също така, това е група от пациенти, недобре проучена в клинични изпитвания, с ограничено, базиращо се на солидни доказателства, лечение.

### 9.4. Пациенти в напреднала възраст (вижте уеб приложенията)

Тази популация е специфична поради редица причини:

- (1) По-висока честота на съпътстващи заболявания.
- (2) Популацията е обикновено подценявана по отношение на лечението и участието в клинични изпитвания.
- (3) Затруднено диагностициране поради атипични симптоми и затруднения при провеждането на стрес тестове.

**Таблица 34: Проследяване на реваскуляризиранни пациенти със стабилна коронарна артериална болест**

Препоръки	Клас <sup>a</sup>	Ниво <sup>b</sup>	Източн. <sup>c</sup>
<b>Общи мерки</b>			
При всички реваскуляризиранни пациенти се препоръчва вторична профилактика и планиране на проследяващи визити.	I	A	500
Препоръчва се предоставяне на указания на пациента преди изписването му относно връщането на работа и възстановяването на всички дейности. Пациентите трябва да бъдат съветвани да потърсят незабавна медицинска помощ при (повторна) поява на симптоми.	I	C	-
<b>Антитромбоцитна терапия</b>			
Препоръчва се антитромбоцитна монотерапия (SAPT), обикновено с аспирин, за неопределен период.	I	A	172, 333 501–503
DAPT е показана в продължение поне на 1 месец след имплантиране на BMS.	I	A	501,502 504,505
DAPT е показана в продължение на 6 до 12 месеца след имплантиране на второ поколение DES.	I	B	504, 505
DAPT може да се прилага в продължение на повече от 1 година при пациенти с висок исхемичен риск (напр., тромбоза на стента, повторен ACS на фона на DAPT, състояние след MI/дифузна CAD) и нисък риск от кървене.	IIb	B	504, 505
DAPT може да се прилага в продължение на 1 до 3 месеца след имплантиране на DES при пациенти с висок риск от кървене или неотложна хирургична интервенция, или на съпътстващо антикоагулантно лечение.	IIb	C	-
<b>Изобразителни методи</b>			
При симптомни пациенти е показан по-скоро стрес тест с изобразяване (стрес ехокардиография, MRI или MPS), отколкото стрес ECG.	I	C	-
При пациенти с данни за нисък исхемичен риск (<5% от миокарда) при стрес тест с изобразяване, се препоръчва оптимална медикаментозна терапия.	I	C	-
При пациенти с данни за висок исхемичен риск (>10% от миокарда) при стрес тест с изобразяване, се препоръчва коронарна ангиография.	I	C	-
Късният (след 6 месеца) стрес изобразителен тест след реваскуляризация може да се има предвид за откриване на пациенти с рестеноза след стентирание или с оклузия на графт, независимо от симптомите. <sup>d</sup>	IIb	C	-
След високорискови PCI (напр., при засягане на LM), може да се има предвид късна (след 3-12 месеца) контролна ангиография, независимо от симптомите.	IIb	C	-
Систематична контролна ангиография, ранна или късна след PCI, не се препоръчва.	III	C	-

ACS = остър коронарен синдром; BMS = непокрити с медикамент („голи“) метални стентове; CABG = коронарна артериална байпас хирургия; DAPT = двойна антитромбоцитна терапия; DES = медикамент-излъчващи стентове; ECG = електрокардиограма; LM = ствол на лявата коронарна артерия; MPS = миокардна перфузионна сцинтиграфия; MRI = магнитно резонансно изобразяване; PCI = перкутанна коронарна интервенция; SAPT = антитромбоцитна монотерапия.

<sup>a</sup>Клас на препоръката.

<sup>b</sup>Ниво на доказателствата.

<sup>c</sup>Източник(ци), подкрепящ(и) нивото на доказателствата.

<sup>d</sup>Специфични подгрупи от пациенти с показание за ранен стрес тест:

- пациенти с професии, критични за безопасността (напр., пилоти, шофьори, водолази) и активни спортисти.
- пациенти, които биха искали да участват в дейности, изискващи висока кислородна консумация.

- (4) Пациентите по-често са насочвани за PCI, отколкото за CABG, но възрастта не трябва да е единственият критерий при избор на вида реваскуларизация.
- (5) По-висок риск от усложнения по време на и след коронарна реваскуларизация.

### 9.5. Пациенти след реваскуларизация (вижте уеб приложенията)

Медикаментозното лечение и вторичната профилактика трябва да се започнат по време на хоспитализацията, когато пациентите са силно мотивирани. Стратегиите за проследяване трябва да се концентрират върху оценката на симптомите на пациента, функционалното състояние и вторичната профилактика, а не само върху откриването на рестеноза или оклузия на графт. Препоръките са представени по-долу в Таблица 34.

### 9.6. Повторна реваскуларизация при пациенти с предшестваща коронарна артериална байпас хирургия (вижте уеб приложенията)

Повторната реваскуларизация при пациент, който вече е бил подложен на CABG, представлява клинично предизвикателство.<sup>506-508</sup> Съображенията при определяне на предпочитания метод за реваскуларизация включват възраст на пациента, съпътстващи заболявания и степен на дифузно засягане от коронарната болест, както и риска от увреждане на проходимите графтове, втрелуменната емболизация във венозните бай-паси, липсата на подходящи артериални и венозни графтове и промени в циркулацията, несвързана с бай-пасите. PCI може да се предпочете при пациенти с дискретни лезии в графтовете и запазена LV функция или достъпни за PCI стенози на нативните съдове. Повторната байпас операция може да се предпочете, когато съдовете са неподходящи за PCI и когато са налице добри дистални съдови сегменти за поставяне на байпас.

Използването на устройства за предпазване от дистална емболизация се препоръчва при интервенции на графтове от вена сафена. Необходимо е всяка реваскуларизационна стратегия да се придружава от оптимизирано медикаментозно лечение с антиангинозни лекарства и редукция на рисковите фактори.

### 9.7. Хронични тотални оклузии (вижте уеб приложенията)

Хронични тотални оклузии (chronic total occlusions, CTO) се установяват при 15 – 30% от всички пациенти, насочени за коронарна ангиография. Хроничните тотални оклузии се свързват с по-лоша прогноза. При пациенти със симптоми от оклузията или с обширни исхемични зони е необходимо обсъждане на реваскуларизация. Перкутанната коронарна интервенция (PCI) на CTO представлява предизвикателство към техническите умения на оператора и изисква детайлно познаване на съвременните техники и специализирано оборудване. Хирургичното лечение с имплантиране на дистален байпас представлява също възможен избор.

## 9.8. Рефрактерна ангина (вижте уеб приложенията)

Терминът „рефрактерна ангина“ се дефинира като „хронично състояние, причинено от клинично установена обратима миокардна исхемия при наличие на CAD, което не може да бъде адекватно контролирано с комбинацията от медикаментозно лечение, ангиопластика или коронарна артериална байпас хирургия“. За тази група пациенти са набелязани редица възможности за лечение, включително някои нови фармакологични средства (вж. раздел 7.1.3.2 за лекарствата) и нефармакологични методи (вж. Таблица 35).

Сред немедикаментозните методи, лечението с усилен вълна контрапулсация и техниките с невростимулация са показали, че могат да облекчат симптомите и да подобрят качеството на живот, въпреки че все още липсват убедителни доказателства за редукция на исхемията и смъртността. Обратно, трансмиокардната или перкутанната миокардна реваскуларизация са изоставени поради липса на ефективност.

**Таблица 35: Терапевтични възможности при рефрактерна ангина**

Препоръки	Клас <sup>a</sup>	Ниво <sup>b</sup>	Источн. <sup>c</sup>
ЕЕСР трябва да се има предвид за облекчаване на симптомите при пациенти с инвалидираща ангина, рефрактерна на оптималните медикаментозни и реваскуларизационни стратегии.	IIa	B	509, 510
TENS може да се има предвид за облекчаване на симптомите на инвалидираща ангина, рефрактерна на оптималните медикаментозни и реваскуларизационни стратегии.	IIb	C	-
SCS може да се има предвид за облекчаване на симптомите и подобряване качеството на живот при пациенти с инвалидираща ангина, рефрактерна на оптималните медикаментозни и реваскуларизационни стратегии.	IIb	B	511
TMR не е показана при пациенти с инвалидираща ангина, рефрактерна на оптималните медикаментозни и реваскуларизационни стратегии.	III	A	514

ЕЕСР = усилен вълна контрапулсация; TENS = транскутанна електрическа нервна стимулация; TMR = трансмиокардна реваскуларизация; SCS = гръбначно-мозъчна стимулация.

<sup>a</sup>Клас на препоръката.

<sup>b</sup>Ниво на доказателствата.

<sup>c</sup>Източник(ци), подкрепящ(и) нивото на доказателствата.

## 9.9. Първична здравна помощ (вижте уеб приложенията)

Лекарите от първичната здравна помощ имат важна роля за откриването и лечението на пациенти със SCAD. По-специално:

- откриване на онези пациенти със симптоми на възможна SCAD, които изискват по-нататъшна оценка и изследвания
- откриване на тези с повишен риск от развитие на SCAD и гарантиране, че коригируемите рискови фактори са активно контролирани чрез промяна в начина на живот и медикаментозно лечение, за да се намали техният бъдещ риск
- гарантиране, че индивидите със SCAD са наясно с ползите, както по отношение на контрола на симптомите, така и за прогнозата, от оптималната медикаментозна терапия и, в съответните случаи, с ползите от перкутанна интервенция или операция

- създаване на системен подход за проследяване на пациентите със SCAD на подходящи интервали, за повторна оценка от лекаря от първичната здравна помощ на клиничните симптоми, медикаментите и рисковите фактори.

## 9.10. Ограничения на препоръките (вижте уеб приложенията)

Тези препоръки притежават ограниченията, присъщи на наличните към момента данни от изпитвания и неизяснените въпроси относно най-добрите изобразителни методи, какъв е най-добрият съвременен фармакологичен подход и каква е реалната полза от миокардната реваскуларизация.

Текстът на CME „Препоръки на ESC за лечение на стабилна коронарна артериална болест 2013“ е акредитиран от Европейския съвет за акредитация по кардиология (European Board for Accreditation in Cardiology, EBAC). EBAC работи в съответствие със стандартите за качество на Европейския съвет по акредитация за продължаващо медицинско образование (European Accreditation Council for Continuing Medical Education, EACCME), който е институция на Европейския съюз на медицинските специалисти (European Union of Medical Specialists, UEMS). В съответствие с препоръките на EBAC/EACCME, всички автори, участващи в тази програма, са оповестили потенциалните конфликти на интереси, които биха могли да предизвикат пристрастие в статията. Организационният комитет е отговорен да гарантира, че всички потенциални конфликти на интереси, свързани с програмата, са декларирани пред участниците преди началото на дейностите за CME. Въпроси към CME относно тази статия могат да се задават на адреси: European Heart Journal <http://www.oxforde-learning.com/eurheartj> и European Society of Cardiology <http://www.escardio.org/guidelines>.

## Източници

- Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, Bax J, Boersma E, Bueno H, Caso P, Dudek D, Gielen S, Huber K, Ohman M, Petrie MC, Sonntag F, Uva MS, Storey RF, Wijns W, Zahger D, Bax JJ, Auricchio A, Baumgartner H, Ceconi C, Dean V, Deaton C, Fagard R, Funck-Brentano C, Hasdai D, Hoes A, Knuuti J, Kolh P, McDonagh T, Moulin C, Poldermans D, Popescu BA, Reiner Z, Sechtem U, Sirnes PA, Torbicki A, Vahanian A, Windecker S, Achenbach S, Badimon L, Bertrand M, Botker HE, Collet JP, Crea F, Danchin N, Falk E, Goudevenos J, Gulba D, Hambrecht R, Herrmann J, Kastrati A, Kjeldsen K, Kristensen SD, Lancellotti P, Mehilli J, Merkely B, Montalescot G, Neumann FJ, Neyses L, Perk J, Roffi M, Romeo F, Ruda M, Swahn E, Valgimigli M, Vrints CJ, Widimsky P. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2011;**32**:2999–3054.
- Greenland P, Alpert JS, Beller GA, Benjamin EJ, Budoff MJ, Fayad ZA, Foster E, Hlatky MA, Hodgson JM, Kushner FG, Lauer MS, Shaw LJ, Smith SC Jr., Taylor AJ, Weintraub WS, Wenger NK, Jacobs AK, Anderson JL, Albert N, Buller CE, Creager MA, Ettinger SM, Guyton RA, Halperin JL, Hochman JS, Nishimura R, Ohman EM, Page RL, Stevenson WG, Tarkington LG, Yancy CW. 2010 ACCF/AHA guideline for assessment of cardiovascular risk in asymptomatic adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2010;**56**:e50–e103.
- Fox K, Garcia MA, Ardissino D, Buszman P, Camici PG, Crea F, Daly C, DeBacker G, Hjemdahl P, Lopez-Sendon J, Marco J, Morais J, Pepper J, Sechtem U, Simoons M, Thygesen K, Priori SG, Blanc JJ, Budaj A, Camm J, Dean V, Deckers J, Dickstein K, Lekakis J, McGregor K, Metra M, Morais J, Osterspey A, Tamargo J, Zamorano JL. Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary: The Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2006;**27**:1341–1381.
- Gibbons RJ, Chatterjee K, Daley J, Douglas JS, Fihn SD, Gardin JM, Grunwald MA, Levy D, Lytle BW, O'Rourke RA, Schafer WP, Williams SV, Ritchie JL, Cheitlin MD, Eagle KA, Gardner TJ, Garson A Jr, Russell RO, Ryan TJ, Smith SC Jr. ACC/AHA/ACP-ASIM guidelines for the management of patients with chronic stable angina: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Patients With Chronic Stable Angina). *J Am Coll Cardiol* 1999;**33**:2092–2197.
- Campeau L. The Canadian Cardiovascular Society grading of angina pectoris revisited 30 years later. *Can J Cardiol* 2002;**18**:371–379.
- Anderson JL, Adams CD, Antman EM, Bridges CR, Califf RM, Casey DE Jr., Chavey WE 2nd, Fesmire FM, Hochman JS, Levin TN, Lincoff AM, Peterson ED, Theroux P, Wenger NK, Wright RS, Smith SC Jr., Jacobs AK, Halperin JL, Hunt SA, Krumholz HM, Kushner FG, Lytle BW, Nishimura R, Ornato JP, Page RL, Riegel B. ACC/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non-ST-Elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction) developed in collaboration with the American College of Emergency Physicians, the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and the Society of Thoracic Surgeons endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation and the Society for Academic Emergency Medicine. *J Am Coll Cardiol* 2007;**50**:e1–e157.
- Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD. Third universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J* 2012;**33**:2551–2567.
- Ndrepepa G, Braun S, Mehilli J, Birkmeier KA, Byrne RA, Ott I, Hosl K, Schulz S, Fusaro M, Pache J, Hausleiter J, Laugwitz KL, Massberg S, Seyfarth M, Schomig A, Kastrati A. Prognostic value of sensitive troponin T in patients with stable and unstable angina and undetectable conventional troponin. *Am Heart J* 2011;**161**:68–75.
- Omland T, de Lemos JA, Sabatine MS, Christophi CA, Rice MM, Jablonski KA, Tjora S, Domanski MJ, Gersh BJ, Rouleau JL, Pfeffer MA, Braunwald E. A sensitive cardiac troponin T assay in stable coronary artery disease. *N Eng J Med* 2009;**361**:2538–2547.
- Crea F. Chronic ischaemic heart disease. In: *ESC textbook of cardiology*. Oxford: Oxford University Press; 2010.
- Crea F, Pupita G, Galassi AR, el-Tamimi H, Kaski JC, Davies G, Maseri A. Role of adenosine in pathogenesis of anginal pain. *Circulation* 1990;**81**:164–172.
- Rose GA, Blackburn H. Cardiovascular survey methods. *Monogr Ser World Health Organ* 1968;**56**:1–188.
- National Institutes of Health NH, Lung, and Blood Institute. *Morbidity & Mortality: 2012 Chart Book on Cardiovascular, Lung, and Blood Diseases*. Bethesda, MD: National Heart, Lung, and Blood Institute; 2012.
- Reis SE, Holubkov R, Conrad Smith AJ, Kelsey SF, Sharaf BL, Reichek N, Rogers WJ, Merz CN, Sopko G, Pepine CJ. Coronary microvascular dysfunction is highly prevalent in women with chest pain in the absence of coronary artery disease: results from the NHLBI WISE study. *Am Heart J* 2001;**141**:735–741.



15. Han SH, Bae JH, Holmes DR Jr., Lennon RJ, Eckhout E, Barsness GW, Rihal CS, Lerman A. Sex differences in atheroma burden and endothelial function in patients with early coronary atherosclerosis. *Eur Heart J* 2008;**29**:1359–1369.
16. Hemingway H, McCallum A, Shipley M, Manderbacka K, Martikainen P, Keskimäki I. Incidence and prognostic implications of stable angina pectoris among women and men. *JAMA* 2006;**295**:1404–1411.
17. Ducimetiere P, Ruidavets JB, Montaye M, Haas B, Yarnell J. Five-year incidence of angina pectoris and other forms of coronary heart disease in healthy men aged 50–59 in France and Northern Ireland: the Prospective Epidemiological Study of Myocardial Infarction (PRIME) Study. *Int J Epidemiol* 2001;**30**:1057–1062.
18. Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, Benjamin EJ, Berry JD, Borden WB, Bravata DM, Dai S, Ford ES, Fox CS, Fullerton HJ, Gillespie C, Hailpern SM, Heit JA, Howard VJ, Kissela BM, Kittner SJ, Lackland DT, Lichtman JH, Lisabeth LD, Makuc DM, Marcus DM, Marelli A, Matchar DB, Moy CS, Mozaffarian D, Mussolino ME, Nichol G, Paynter NP, Soliman EZ, Sorlie PD, Sotoodehnia N, Turan TN, Virani SS, Wong ND, Woo D, Turner MB. Heart disease and stroke statistics: 2012 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2012;**125**:e2–e220.
19. Ong P, Athanasiadis A, Borgulya G, Mahrholdt H, Kaski JC, Sechtem U. High prevalence of a pathological response to acetylcholine testing in patients with stable angina pectoris and unobstructed coronary arteries. The ACOVA Study (Abnormal COronary VAasomotion in patients with stable angina and unobstructed coronary arteries). *J Am Coll Cardiol* 2012;**59**:655–662.
20. Kitta Y, Obata JE, Nakamura T, Hirano M, Kodama Y, Fujioka D, Saito Y, Kawabata K, Sano K, Kobayashi T, Yano T, Nakamura K, Kugiyama K. Persistent impairment of endothelial vasomotor function has a negative impact on outcome in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2009;**53**:323–330.
21. Gulati M, Cooper-DeHoff RM, McClure C, Johnson BD, Shaw LJ, Handberg EM, Zineh I, Kelsey SF, Arnsdorf MF, Black HR, Pepine CJ, Merz CN. Adverse cardiovascular outcomes in women with nonobstructive coronary artery disease: a report from the Women's Ischemia Syndrome Evaluation Study and the St James Women Take Heart Project. *Arch Intern Med* 2009;**169**:843–850.
22. Jespersen L, Hvelplund A, Abildstrom SZ, Pedersen F, Galatius S, Madsen JK, Jorgensen E, Kelbaek H, Prescott E. Stable angina pectoris with no obstructive coronary artery disease is associated with increased risks of major adverse cardiovascular events. *Eur Heart J* 2012;**33**:734–744.
23. Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, Hartigan PM, Maron DJ, Kostuk WJ, Knudtson M, Dada M, Casperson P, Harris CL, Chaitman BR, Shaw L, Gosselin G, Nawaz S, Title LM, Gau G, Blaustein AS, Booth DC, Bates ER, Spertus JA, Berman DS, Mancini GB, Weintraub WS. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med* 2007;**356**:1503–1516.
24. Chung SC, Hlatky MA, Faxon D, Ramanathan K, Adler D, Mooradian A, Rihal C, Stone RA, Bromberger JT, Kelsey SF, Brooks MM. The effect of age on clinical outcomes and health status BARI 2D (Bypass Angioplasty Revascularization Investigation in Type 2 Diabetes). *J Am Coll Cardiol* 2011;**58**:810–819.
25. Frye RL, August P, Brooks MM, Hardison RM, Kelsey SF, MacGregor JM, Orchard TJ, Chaitman BR, Genuth SM, Goldberg SH, Hlatky MA, Jones TL, Molitch ME, Nestor RW, Sako EY, Sobel BE. A randomized trial of therapies for type 2 diabetes and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2009;**360**:2503–2515.
26. Henderson RA, Pocock SJ, Clayton TC, Knight R, Fox KA, Julian DG, Chamberlain DA. Seven-year outcome in the RITA-2 trial: coronary angioplasty versus medical therapy. *J Am Coll Cardiol* 2003;**42**:1161–1170.
27. Poole-Wilson PA, Lubsen J, Kirwan BA, van Dalen FJ, Wagener G, Danchin N, Just H, Fox KA, Pocock SJ, Clayton TC, Motro M, Parker JD, Bourassa MG, Dart AM, Hildebrandt P, Hjalmarson A, Kragten JA, Molhoek GP, Otterstad JE, Seabra-Gomes R, Soler-Soler J, Weber S. Effect of long-acting nifedipine on mortality and cardiovascular morbidity in patients with stable angina requiring treatment (ACTION trial): randomised controlled trial. *Lancet* 2004;**364**:849–857.
28. Steg PG, Greenlaw N, Tardif JC, Tendera RM, Ford I, Kaab S, Abergel H, Fox KM, Ferrari R. Women and men with stable coronary artery disease have similar clinical outcomes: insights from the international prospective CLARIFY registry. *Eur Heart J* 2012;**33**:2831–2840.
29. Daly CA, De Stavola B, Sendon JL, Tavazzi L, Boersma E, Clemens F, Danchin N, Delahaye F, Gitt A, Julian D, Mulcahy D, Ruzyllo W, Thygesen K, Verheugt F, Fox KM. Predicting prognosis in stable angina: results from the Euro heart survey of stable angina: prospective observational study. *BMJ* 2006;**332**:262–267.
30. Steg PG, Bhatt DL, Wilson PW, D'Agostino R Sr., Ohman EM, Rother J, Liao CS, Hirsch AT, Mas JL, Ikeda Y, Pencina MJ, Goto S. One-year cardiovascular event rates in outpatients with atherothrombosis. *JAMA* 2007;**297**:1197–1206.
31. Bayturan O, Kapadia S, Nicholls SJ, Tuzcu EM, Shao M, Uno K, Shreevatsa A, Lavoie AJ, Wolski K, Schoenhagen P, Nissen SE. Clinical predictors of plaque progression despite very low levels of low-density lipoprotein cholesterol. *J Am Coll Cardiol* 2010;**55**:2736–2742.
32. Chhatrwalla AK, Nicholls SJ, Wang TH, Wolski K, Sipahi I, Crowe T, Schoenhagen P, Kapadia S, Tuzcu EM, Nissen SE. Low levels of low-density lipoprotein cholesterol and blood pressure and progression of coronary atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 2009;**53**:1110–1115.
33. Kronmal RA, McClelland RL, Detrano R, Shea S, Lima JA, Cushman M, Bild DE, Burke GL. Risk factors for the progression of coronary artery calcification in asymptomatic subjects: results from the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Circulation* 2007;**115**:2722–2730.
34. Nicholls SJ, Hsu A, Wolski K, Hu B, Bayturan O, Lavoie A, Uno K, Tuzcu EM, Nissen SE. Intravascular ultrasound-derived measures of coronary atherosclerotic plaque burden and clinical outcome. *J Am Coll Cardiol* 2010;**55**:2399–2407.
35. Pekkanen J, Linn S, Heiss G, Suchindran CM, Leon A, Rifkin BM, Tyroler HA. Ten-year mortality from cardiovascular disease in relation to cholesterol level among men with and without preexisting cardiovascular disease. *N Engl J Med* 1990;**322**:1700–1707.
36. Bayturan O, Tuzcu EM, Uno K, Lavoie AJ, Hu T, Shreevatsa A, Wolski K, Schoenhagen P, Kapadia S, Nissen SE, Nicholls SJ. Comparison of rates of progression of coronary atherosclerosis in patients with diabetes mellitus versus those with the metabolic syndrome. *Am J Cardiol* 2010;**105**:1735–1739.
37. Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren M, Albus C, Benlian P, Boysen G, Cifkova R, Deaton C, Ebrahim S, Fisher M, Germano G, Hobbs R, Hoes A, Karadeniz S, Mezzani A, Prescott E, Ryden L, Scherer M, Syvanne M, Scholte Op Reimer WJ, Vrints C, Wood D, Zamorano JL, Zannad F, Cooney MT, Bax J, Baumgartner H, Ceconi C, Dean V, Fagard R, Funck-Brentano C, Hasdai D, Kirchhof P, Knutti J, Kolh P, McDonagh T, Moulin C, Popescu BA, Sechtem U, Sirnes PA, Tendera M, Torbicki A, Vahanian A, Windecker S, Aboyans V, Equerra EA, Baigent C, Brotons C, Burell G, Ceriello A, De Sutter J, Deckers J, Del Prato S, Diener HC, Fitzsimons D, Fras Z, Hambrecht R, Jankowski P, Keil U, Kirby M, Larsen ML, Mancia G, Manolis AJ, McMurray J, Pajak A, Parkhomenko A, Rallidis L, Rigo F, Rocha E, Ruilope LM, van der Velde E, Vanuzzo D, Viigimaa M, Volpe M, Wiklund O, Wolpert C. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012): The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts) \* Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J* 2012;**33**:1635–1701.
38. Frey P, Waters DD, DeMicco DA, Breazna A, Samuels L, Pipe A, Wun CC, Benowitz NL. Impact of smoking on cardiovascular events in patients with coronary disease receiving contemporary medical therapy (from the Treating to New Targets [TNT] and the Incremental Decrease in End Points Through Aggressive Lipid Lowering [IDEAL] trials). *Am J Cardiol* 2011;**107**:145–150.
39. Otaki Y, Gransar H, Berman DS, Cheng VY, Dey D, Lin FY, Achenbach S, Al-Mallah M, Budoff MJ, Cademartiri F, Callister TQ, Chang HJ, Chinnaiyan K, Chow BJ, Delago A, Hadamitzky M, Hausleiter J, Kaufmann P, Maffei E, Raff G, Shaw LJ, Villines TC, Dunning A, Min JK. Impact of family history of coronary artery disease in young individuals (from the CONFIRM registry). *Am J Cardiol* 2013;**111**:1081–1086.
40. Nicholls SJ, Ballantyne CM, Barter PJ, Chapman MJ, Erbel RM, Libby P, Raichlen JS, Uno K, Borgman M, Wolski K, Nissen SE. Effect of two intensive statin regimens on progression of coronary disease. *N Engl J Med* 2011;**365**:2078–2087.
41. Mock MB, Ringqvist I, Fisher LD, Davis KB, Chaitman BR, Kouchoukos NT, Kaiser GC, Alderman E, Ryan TJ, Russell RO Jr., Mullin S, Fray D, Killip 3rd. Survival of medically treated patients in the coronary artery surgery study (CASS) registry. *Circulation* 1982;**66**:562–568.
42. Harris PJ, Harrell FE Jr., Lee KL, Behar VS, Rosati RA. Survival in medically treated coronary artery disease. *Circulation* 1979;**60**:1259–1269.
43. Diaz A, Bourassa MG, Guertin MC, Tardif JC. Long-term prognostic value of resting heart rate in patients with suspected or proven coronary artery disease. *Eur Heart J* 2005;**26**:967–974.
44. Califf RM, Armstrong PW, Carver JR, D'Agostino RB, Strauss WE. 27th Bethesda Conference: matching the intensity of risk factor management with the hazard for coronary disease events. Task Force 5. Stratification of patients into high, medium and low risk subgroups for purposes of risk factor management. *J Am Coll Cardiol* 1996;**27**:1007–1019.
45. Califf RM, Mark DB, Harrell FE Jr., Hlatky MA, Lee KL, Rosati RA, Pryor DB. Importance of clinical measures of ischemia in the prognosis of patients with documented coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1988;**11**:20–26.
46. Ladwig KH, Roll G, Breithardt G, Budde T, Borggrefe M. Post-infarction depression and incomplete recovery 6 months after acute myocardial infarction. *Lancet* 1994;**343**:20–23.
47. Frasure-Smith N, Lesperance F, Talajic M. Depression following myocardial infarction. Impact on 6-month survival. *JAMA* 1993;**270**:1819–1825.
48. Amsterdam EA, Kirk JD, Bluemke DA, Diercks D, Farkouh ME, Garvey JL, Kontos MC, McCord J, Miller TD, Morise A, Newby LK, Ruberg FL, Scordo KA, Thompson PD. Testing of low-risk patients presenting to the emergency department with chest pain: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2010;**122**:1756–1776.
49. Lockie TP, Rolandi MC, Guilcher A, Perera D, De Silva K, Williams R, Asress KN, Patel K, Plein S, Chowiecnyk P, Siebes M, Redwood SR, Marber MS. Synergistic adaptations to exercise in the systemic and coronary circulations that underlie the warm-up angina phenomenon. *Circulation* 2012;**126**:2565–2574.
50. Diamond GA. A clinically relevant classification of chest discomfort. *J Am Coll Cardiol* 1983;**1**:574–575.



51. Lanza GA, Sestito A, Sgueglia GA, Infusino F, Manolfi M, Crea F, Maseri A. Current clinical features, diagnostic assessment and prognostic determinants of patients with variant angina. *Int J Cardiol* 2007;**118**:41–47.
52. Lanza GA, Crea F. Primary coronary microvascular dysfunction: clinical presentation, pathophysiology, and management. *Circulation* 2010;**121**:2317–2325.
53. Campeau L. Letter: Grading of angina pectoris. *Circulation* 1976;**54**:522–523.
54. Boesner S, Haasenritter J, Becker A, Karatolios K, Vaucher P, Gencer B, Herzig L, Heinzl-Gutenbrunner M, Schaefer JR, Abu Hani M, Keller H, Sonnichsen AC, Baum E, Donner-Banzhoff N. Ruling out coronary artery disease in primary care: development and validation of a simple prediction rule. *CMAJ* 2010;**182**:1295–1300.
55. Boesner S, Becker A, Abu Hani M, Keller H, Sonnichsen AC, Haasenritter J, Karatolios K, Schaefer JR, Baum E, Donner-Banzhoff N. Accuracy of symptoms and signs for coronary heart disease assessed in primary care. *Br J Gen Pract* 2010;**60**:e246–e257.
56. Madjid M, Fatemi O. Components of the complete blood count as risk predictors for coronary heart disease: in-depth review and update. *Tex Heart Inst J* 2013;**40**:17–29.
57. Ryden L. ESC Guideline diabetes 2013. *Eur Heart J* 2013.
58. Bartnik M, Ryden L, Malmberg K, Ohrvik J, Pyorala K, Standl E, Ferrari R, Simons M, Soler-Soler J, Euro Heart Survey I. Oral glucose tolerance test is needed for appropriate classification of glucose regulation in patients with coronary artery disease: a report from the Euro Heart Survey on Diabetes and the Heart. *Heart* 2007;**93**:72–77.
59. Lenzen M, Ryden L, Ohrvik J, Bartnik M, Malmberg K, Scholte Op Reimer W, Simons ML. Diabetes known or newly detected, but not impaired glucose regulation, has a negative influence on 1-year outcome in patients with coronary artery disease: a report from the Euro Heart Survey on diabetes and the heart. *Eur Heart J* 2006;**27**:2969–2974.
60. Selvin E, Steffes MW, Zhu H, Matsushita K, Wagenknecht L, Pankow J, Coresh J, Brancati FL. Glycated hemoglobin, diabetes, and cardiovascular risk in nondiabetic adults. *N Eng J Med* 2010;**362**:800–811.
61. Gerstein HC, Islam S, Anand S, Almahmeed W, Damasceno A, Dans A, Lang CC, Luna MA, McQueen M, Rangarajan S, Rosengren A, Wang X, Yusuf S. Dysglycaemia and the risk of acute myocardial infarction in multiple ethnic groups: an analysis of 15,780 patients from the INTERHEART study. *Diabetologia* 2010;**53**:2509–2517.
62. Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, Agewall S, Alegria E, Chapman MJ, Durrington P, Erdine S, Halcox J, Hobbs R, Kjekshus J, Filardi PP, Riccardi G, Storey RF, Wood D, Bax J, Vahanian A, Auricchio A, Baumgartner H, Ceconi C, Dean V, Deaton C, Fagard R, Filippatos G, Funck-Brentano C, Hasdai D, Hoes A, Kearney P, Knuuti J, Kolh P, McDonagh T, Moulin C, Poldermans D, Popescu BA, Sechtem U, Sirnes PA, Tendera M, Torbicki A, Vardas P, Widimsky P, Windecker S, Berkenboom G, De Graaf J, Descamps O, Gotcheva N, Griffith K, Guida GF, Gulec S, Henkin Y, Huber K, Kesaniemi YA, Lekakis J, Manolis AJ, Marques-Vidal P, Masana L, McMurray J, Mendes M, Pagava Z, Pedersen T, Prescott E, Rato G, Rosano G, Sans S, Stalenhoef A, Tokgozoglul L, Viigimaa M, Wittekoek ME, Zamorano JL. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J* 2011;**32**:1769–1818.
63. Sedlis SP, Jurkowitz CT, Hartigan PM, Goldfarb DS, Lorin JD, Dada M, Maron DJ, Spertus JA, Mancini GB, Tho KK, O'Rourke RA, Boden WE, Weintraub WS. Optimal medical therapy with or without percutaneous coronary intervention for patients with stable coronary artery disease and chronic kidney disease. *Am J Cardiol* 2009;**104**:1647–1653.
64. Reddan DN, Szczech LA, Tuttle RH, Shaw LK, Jones RH, Schwab SJ, Smith MS, Califf RM, Mark DB, Owen WJ Jr. Chronic kidney disease, mortality, and treatment strategies among patients with clinically significant coronary artery disease. *J Am Soc Nephrol* 2003;**14**:2373–2380.
65. Di Angelantonio E, Chowdhury R, Sarwar N, Aspelund T, Danesh J, Gudnason V. Chronic kidney disease and risk of major cardiovascular disease and non-vascular mortality: prospective population based cohort study. *BMJ* 2010;**341**:c4986.
66. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976;**16**:31–41.
67. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med* 1999;**130**:461–470.
68. Inker LA, Schmid CH, Tighiouart H, Eckfeldt JH, Feldman HI, Greene T, Kusek JW, Manzi J, Van Lente F, Zhang YL, Coresh J, Levey AS, Investigators C-E. Estimating glomerular filtration rate from serum creatinine and cystatin C. *N Eng J Med* 2012;**367**:20–29.
69. Hemingway H, Philipson P, Chen R, Fitzpatrick NK, Damant J, Shipley M, Abrams KR, Moreno S, McAllister KS, Palmer S, Kaski JC, Timmis AD, Hingorani AD. Evaluating the quality of research into a single prognostic biomarker: a systematic review and meta-analysis of 83 studies of C-reactive protein in stable coronary artery disease. *PLoS Med* 2010;**7**:e1000286.
70. Sabatine MS, Morrow DA, de Lemos JA, Omland T, Sloan S, Jarolim P, Solomon SD, Pfeffer MA, Braunwald E. Evaluation of multiple biomarkers of cardiovascular stress for risk prediction and guiding medical therapy in patients with stable coronary disease. *Circulation* 2012;**125**:233–240.
71. Sutaria S, Philipson P, Fitzpatrick NK, Abrams K, Moreno SG, Timmis A, Hingorani AD, Hemingway H. Translational phases of evidence in a prognostic biomarker: a systematic review and meta-analysis of natriuretic peptides and the prognosis of stable coronary disease. *Heart* 2012;**98**:615–622.
72. Humphries SE, Drenos F, Ken-Dror G, Talmud PJ. Coronary heart disease risk prediction in the era of genome-wide association studies: current status and what the future holds. *Circulation* 2010;**121**:2235–2248.
73. Reichlin T, Hochholzer W, Bassetti S, Steuer S, Stelzig C, Hartwiger S, Biedert S, Schaub N, Buergel C, Potocki M, Noveanu M, Breidthardt T, Twerenbold R, Winkler K, Bingisser R, Mueller C. Early diagnosis of myocardial infarction with sensitive cardiac troponin assays. *N Eng J Med* 2009;**361**:858–867.
74. Keller T, Zeller T, Peetz D, Tzikas S, Roth A, Czyz E, Bickel C, Baldus S, Warnholtz A, Frohlich M, Sinning CR, Eleftheriadis MS, Wild PS, Schnabel RB, Lubos E, Jachmann N, Genth-Zotz S, Post F, Nicaud V, Tiret L, Lackner KJ, Munzel TF, Blankenberg S. Sensitive troponin I assay in early diagnosis of acute myocardial infarction. *N Eng J Med* 2009;**361**:868–877.
75. da Silveira AD, Ribeiro RA, Rossini AP, Stella SF, Ritta HA, Stein R, Polanczyk CA. Association of anemia with clinical outcomes in stable coronary artery disease. *Coron Artery Dis* 2008;**19**:21–26.
76. Schwarz PE, Li J, Lindstrom J, Tuomilehto J. Tools for predicting the risk of type 2 diabetes in daily practice. *Horm Metab Res* 2009;**41**:86–97.
77. Di Angelantonio E, Danesh J, Eiriksdottir G, Gudnason V. Renal function and risk of coronary heart disease in general population: new prospective study and systematic review. *PLoS Med* 2007;**4**:e270.
78. Androulakis A, Aznaouridis KA, Aggeli CJ, Roussakis GN, Michaelides AP, Kartalis AN, Stougiannos PN, Dilaveris PE, Misovoulos PI, Stefanadis CI, Kallikazaros IE. Transient ST-segment depression during paroxysms of atrial fibrillation in otherwise normal individuals: relation with underlying coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2007;**50**:1909–1911.
79. Daly C, Norrie J, Murdoch DL, Ford I, Dargie HJ, Fox K. The value of routine noninvasive tests to predict clinical outcome in stable angina. *Eur Heart J* 2003;**24**:532–540.
80. Douglas PS, Garcia MJ, Haines DE, Lai WW, Manning WJ, Patel AR, Picard MH, Polk DM, Ragosta M, Ward RP, Weiner RB. ACCF/AHA/ASNC/HFSA/HRS/SCAI/SCCM/SCCT/SCMR 2011 Appropriate Use Criteria for Echocardiography. A Report of the American College of Cardiology Foundation Appropriate Use Criteria Task Force, American Society of Echocardiography, American Heart Association, American Society of Nuclear Cardiology, Heart Failure Society of America, Heart Rhythm Society, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Critical Care Medicine, Society of Cardiovascular Computed Tomography, and Society for Cardiovascular Magnetic Resonance Endorsed by the American College of Chest Physicians. *J Am Coll Cardiol* 2011;**57**:1126–1166.
81. Korcarz CE, Hirsch AT, Bruce C, DeCara JM, Mohler ER, Pogue B, Postley J, Tzou WS, Stein JH. Carotid intima-media thickness testing by non-sonographer clinicians: the office practice assessment of carotid atherosclerosis study. *J Am Soc Echocardiogr* 2008;**21**:117–122.
82. Stein JH, Korcarz CE, Hurst RT, Lonn E, Kendall CB, Mohler ER, Najjar SS, Rembold CM, Post WS, American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task F. Use of carotid ultrasound to identify subclinical vascular disease and evaluate cardiovascular disease risk: a consensus statement from the American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force. Endorsed by the Society for Vascular Medicine. *J Am Soc Echocardiogr* 2008;**21**:93–111.
83. Plichtart M, Celermajer DS, Zureik M, Helmer C, Jouven X, Ritchie K, Tzourio C, Ducimetiere P, Empana JP. Carotid intima-media thickness in plaque-free site, carotid plaques and coronary heart disease risk prediction in older adults. The Three-City Study. *Atherosclerosis* 2011;**219**:917–924.
84. O'Mahony MS, Sim MF, Ho SF, Steward JA, Buchalter M, Burr M. Diastolic heart failure in older people. *Age Ageing* 2003;**32**:519–524.
85. Aroesty JM, McKay RG, Heller GV, Royal HD, Als AV, Grossman W. Simultaneous assessment of left ventricular systolic and diastolic dysfunction during pacing-induced ischemia. *Circulation* 1985;**71**:889–900.
86. Shaw LJ, Bugiardini R, Merz CN. Women and ischemic heart disease: evolving knowledge. *J Am Coll Cardiol* 2009;**54**:1561–1575.
87. Hendel RC, Patel MR, Kramer CM, Poon M, Carr JC, Gerstard NA, Gillam LD, Hodgson JM, Kim RJ, Lesser JR, Martin ET, Messer JV, Redberg RF, Rubin GD, Rumsfeld JS, Taylor AJ, Weigold JW, Woodard PK, Brindis RG, Douglas PS, Peterson ED, Wolk MJ, Allen JM. ACCF/ACR/SCCT/SCMR/ASNC/NASCI/SCAI/SIR 2006 appropriateness criteria for cardiac computed tomography and cardiac magnetic resonance imaging: a report of the American College of Cardiology Foundation Quality Strategic Directions Committee Appropriateness Criteria Working Group, American College of Radiology, Society of Cardiovascular Computed Tomography, Society for Cardiovascular Magnetic Resonance, American Society of Nuclear Cardiology, North American Society for Cardiac Imaging, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Interventional Radiology. *J Am Coll Cardiol* 2006;**48**:1475–1497.

88. Cohn PF, Fox KM, Daly C. Silent myocardial ischemia. *Circulation* 2003;**108**:1263–1277.
89. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Bohm M, Dickstein K, Falk V, Filippatos G, Fonseca C, Gomez-Sanchez MA, Jaarsma T, Kober L, Lip GY, Maggioni AP, Parkhomenko A, Pieske BM, Popescu BA, Ronnevik PK, Rutten FH, Schwitzer J, Seferovic P, Stepińska J, Trindade PT, Voors AA, Zannad F, Zeiher A, Bax JJ, Baumgartner H, Ceconi C, Dean V, Deaton C, Fagard R, Funck-Brentano C, Hasdai D, Hoes A, Kirchhof P, Knuuti J, Kolh P, McDonagh T, Moulin C, Reiner Z, Sechtem U, Sirnes PA, Tendera M, Torbicki A, Vahanian A, Windecker S, Bonet LA, Avraamides P, Ben Lamin HA, Brignole M, Coca A, Cowburn P, Dargie H, Elliott P, Flachskampf FA, Guida GF, Hardman S, Lung B, Merkely B, Mueller C, Nanas JN, Nielsen OW, Orn S, Parissis JT, Ponikowski P. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2012;**33**:1787–1847.
90. Diamond GA, Forrester JS. Analysis of probability as an aid in the clinical diagnosis of coronary-artery disease. *N Eng J Med* 1979;**300**:1350–1358.
91. Gibbons RJ, Abrams J, Chatterjee K, Daley J, Deedwania PC, Douglas JS, Ferguson TB Jr., Fihn SD, Fraker TD Jr., Gardin JM, O'Rourke RA, Pasternak RC, Williams SV, Alpert JS, Antman EM, Hiratzka LF, Fuster V, Faxon DP, Gregoratos G, Jacobs AK, Smith SC Jr. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with chronic stable angina: summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients With Chronic Stable Angina). *Circulation* 2003;**107**:149–158.
92. Diamond GA, Kaul S. Gone fishing! on the „real-world“ accuracy of computed tomographic coronary angiography: Comment on the „Ontario multidetector computed tomographic coronary angiography study“. *Arch Intern Med* 2011;**171**:1029–1031.
93. Mark DB, Hlatky MA, Harrell FE Jr., Lee KL, Califf RM, Pryor DB. Exercise treadmill score for predicting prognosis in coronary artery disease. *Ann Intern Med* 1987;**106**:793–800.
94. Froelicher VF, Lehmann KG, Thomas R, Goldman S, Morrison D, Edson R, Lavori P, Myers J, Dennis C, Shabetai R, Do D, Froning J. The electrocardiographic exercise test in a population with reduced workup bias: diagnostic performance, computerized interpretation, and multivariable prediction. Veterans Affairs Cooperative Study in Health Services #016 (QUEXTA) Study Group. Quantitative Exercise Testing and Angiography. *Ann Intern Med* 1998;**128**:965–974.
95. Morise AP, Diamond GA. Comparison of the sensitivity and specificity of exercise electrocardiography in biased and unbiased populations of men and women. *Am Heart J* 1995;**130**:741–747.
96. Heijnenbroek-Kal MH, Fleischmann KE, Hunink MG. Stress echocardiography, stress single-photon-emission computed tomography and electron beam computed tomography for the assessment of coronary artery disease: a meta-analysis of diagnostic performance. *Am Heart J* 2007;**154**:415–423.
97. Mc Ardle BA, Dowsley TF, deKemp RA, Wells GA, Beanlands RS. Does rubidium-82 PET have superior accuracy to SPECT perfusion imaging for the diagnosis of obstructive coronary disease?: A systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2012;**60**:1828–1837.
98. de Jong MC, Genders TS, van Geuns RJ, Moelker A, Hunink MG. Diagnostic performance of stress myocardial perfusion imaging for coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur Radiol* 2012;**22**:1881–1895.
99. Higgins JP, Williams G, Nagel JS, Higgins JA. Left bundle-branch block artifact on single photon emission computed tomography with technetium Tc 99m (Tc-99m) agents: mechanisms and a method to decrease false-positive interpretations. *Am Heart J* 2006;**152**:619–626.
100. Nandalur KR, Dwamena BA, Choudhri AF, Nandalur MR, Carlos RC. Diagnostic performance of stress cardiac magnetic resonance imaging in the detection of coronary artery disease: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2007;**50**:1343–1353.
101. Hamon M, Fau G, Nee G, Ehtisham J, Morello R. Meta-analysis of the diagnostic performance of stress perfusion cardiovascular magnetic resonance for detection of coronary artery disease. *J Cardiovasc Magn Reson* 2010;**12**:29.
102. Schwitzer J, Wacker CM, Wilke N, Al-Saadi N, Sauer E, Huettler K, Schonberg SO, Luchner A, Strohm O, Ahlstrom H, Dill T, Hoebel N, Simor T. MR-IMPACTII: Magnetic Resonance Imaging for Myocardial Perfusion Assessment in Coronary artery disease Trial: perfusion-cardiac magnetic resonance vs. single-photon emission computed tomography for the detection of coronary artery disease: a comparative multicentre, multivendor trial. *Eur Heart J* 2012;**34**(10):775–81.
103. Budoff MJ, Dowe D, Jollis JG, Gitter M, Sutherland J, Halamert E, Scherer M, Bellinger R, Martin A, Benton R, Delago A, Min JK. Diagnostic performance of 64-multidetector row coronary computed tomographic angiography for evaluation of coronary artery stenosis in individuals without known coronary artery disease: results from the prospective multicenter ACCURACY (Assessment by Coronary Computed Tomographic Angiography of Individuals Undergoing Invasive Coronary Angiography) trial. *J Am Coll Cardiol* 2008;**52**:1724–1732.
104. Miller JM, Rochitte CE, Dewey M, Arbab-Zadeh A, Niinuma H, Gottlieb I, Paul N, Clouse ME, Shapiro EP, Hoe J, Lardo AC, Bush DE, de Roos A, Cox C, Brinker J, Lima JA. Diagnostic performance of coronary angiography by 64-row CT. *N Eng J Med* 2008;**359**:2324–2336.
105. Meijboom WB, Meijs MF, Schuijf JD, Cramer MJ, Mollet NR, van Mieghem CA, Nieman K, van Werkhoven JM, Pundziute G, Weustink AC, de Vos AM, Pugliese F, Rensing B, Jukema JW, Bax JJ, Prokop M, Doevendans PA, Hunink MG, Krestin GP, de Feyter PJ. Diagnostic accuracy of 64-slice computed tomography coronary angiography: a prospective, multicenter, multivendor study. *J Am Coll Cardiol* 2008;**52**:2135–2144.
106. Jaarsma C, Leiner T, Bekkers SC, Crijns HJ, Wildberger JE, Nagel E, Nelemans PJ, Schalla S. Diagnostic performance of noninvasive myocardial perfusion imaging using single-photon emission computed tomography, cardiac magnetic resonance, and positron emission tomography imaging for the detection of obstructive coronary artery disease: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2012;**59**:1719–1728.
107. National Institute for Health and Clinical Excellence. (2010) *Chest pain of recent onset*. (Clinical guideline 95.). <http://guidance.nice.org.uk/CG95>, <http://www.nice.org.uk/guidance/CG95> (7 August 2013).
108. Genders TS, Steyerberg EW, Alkadhi H, Leschka S, Desbiolles L, Nieman K, Galema TW, Meijboom WB, Mollet NR, de Feyter PJ, Cademartiri F, Maffei E, Dewey M, Zimmermann E, Laule M, Pugliese F, Barbargallo R, Sinitsyn V, Bogaert J, Goetschalckx K, Schoepf UJ, Rowe GW, Schuijf JD, Bax JJ, de Graaf FR, Knuuti J, Kajander S, van Mieghem CA, Meijs MF, Cramer MJ, Gopalan D, Feuchtner G, Friedrich G, Krestin GP, Hunink MG. A clinical prediction rule for the diagnosis of coronary artery disease: validation, updating, and extension. *Eur Heart J* 2011;**32**:1316–1330.
109. Miller TD, Roger VL, Hodge DO, Gibbons RJ. A simple clinical score accurately predicts outcome in a community-based population undergoing stress testing. *Am J Med* 2005;**118**:866–872.
110. Tonino PA, De Bruyne B, Pijls NH, Siebert U, Ikeno F, van't Veer M, Klauss V, Manoharan G, Engstrom T, Oldroyd KG, Ver Lee PN, MacCarthy PA, Fearon WF. Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention. *N Eng J Med* 2009;**360**:213–224.
111. Abbara S, Arbab-Zadeh A, Callister TQ, Desai MY, Mamuya W, Thomson L, Weigold WG. SCCT guidelines for performance of coronary computed tomographic angiography: a report of the Society of Cardiovascular Computed Tomography Guidelines Committee. *J Cardiovasc Comput Tomogr* 2009;**3**:190–204.
112. Genders TS, Meijboom WB, Meijs MF, Schuijf JD, Mollet NR, Weustink AC, Pugliese F, Bax JJ, Cramer MJ, Krestin GP, de Feyter PJ, Hunink MG. CT coronary angiography in patients suspected of having coronary artery disease: decision making from various perspectives in the face of uncertainty. *Radiology* 2009;**253**:734–744.
113. Belardinelli R, Lacalaprice F, Carle F, Minnucci A, Cianci G, Perna G, D'Eusanio G. Exercise-induced myocardial ischaemia detected by cardiopulmonary exercise testing. *Eur Heart J* 2003;**24**:1304–1313.
114. Pradhan R, Chaudhary A, Donato AA. Predictive accuracy of ST depression during rapid atrial fibrillation on the presence of obstructive coronary artery disease. *Am J Emerg Med* 2012;**30**:1042–1047.
115. Shaw LJ, Mieres JH, Hendel RH, Boden WE, Gulati M, Veledar E, Hachamovitch R, Arrighi JA, Merz CN, Gibbons RJ, Wenger NK, Heller GV. Comparative effectiveness of exercise electrocardiography with or without myocardial perfusion single photon emission computed tomography in women with suspected coronary artery disease: results from the What Is the Optimal Method for Ischemia Evaluation in Women (WOMEN) trial. *Circulation* 2011;**124**:1239–1249.
116. Gianrossi R, Detrano R, Mulvihill D, Lehmann K, Dubach P, Colombo A, McArthur D, Froelicher V. Exercise-induced ST depression in the diagnosis of coronary artery disease. A meta-analysis. *Circulation* 1989;**80**:87–98.
117. Fleischmann KE, Hunink MG, Kuntz KM, Douglas PS. Exercise echocardiography or exercise SPECT imaging? A meta-analysis of diagnostic test performance. *JAMA* 1998;**280**:913–920.
118. Chelliah R, Anantharam B, Burden L, Alhajiri A, Senior R. Independent and incremental value of stress echocardiography over clinical and stress electrocardiographic parameters for the prediction of hard cardiac events in new-onset suspected angina with no history of coronary artery disease. *Eur J Echocardiogr* 2010;**11**:875–882.
119. Marwick TH, Shaw L, Case C, Vasey C, Thomas JD. Clinical and economic impact of exercise electrocardiography and exercise echocardiography in clinical practice. *Eur Heart J* 2003;**24**:1153–1163.
120. Mattered JA, Arain SA, Sinusas AJ, Finta L, Wackers FJ. Exercise testing with myocardial perfusion imaging in patients with normal baseline electrocardiograms: cost savings with a stepwise diagnostic strategy. *J Nucl Cardiol* 1998;**5**:498–506.
121. Sicari R, Nihoyannopoulos P, Evangelista A, Kasprzak J, Lancellotti P, Poldermans D, Voigt JU, Zamorano JL. Stress echocardiography expert consensus statement: European Association of Echocardiography (EAE) (a registered branch of the ESC). *Eur J Echocardiogr* 2008;**9**:415–437.
122. Senior R, Becher H, Monaghan M, Agati L, Zamorano J, Vanoverschelde JL, Nihoyannopoulos P. Contrast echocardiography: evidence-based recommendations by European Association of Echocardiography. *Eur J Echocardiogr* 2009;**10**:194–212.

123. Senior R, Moreo A, Gaibazzi N, Agati L, Tiemann K, Shivalkar B, von Bardeleben S, Galiuto L, Lardoux H, Trocino G, Carrio I, Le Guludec D, Sambucetti G, Becher H, Colonna P, Cate FT, Bramucci E, Cohen A, Bezante G, Aggeli C, Kasprzak JD. Comparison of Sulfur Hexafluoride Microbubble (SonoVue)-Enhanced Myocardial Echocardiography to gated Single Photon Emission Computerized Tomography for the Detection of Significant Coronary Artery Disease: A Large European Multicentre Study. *J Am Coll Cardiol* 2013;**pii**: S0735-1097(13)02262-6. doi: 10.1016/j.jacc.2013.04.082. [Epub ahead of print]
124. Plana JC, Mikati IA, Dokainish H, Lakkis N, Abukhalil J, Davis R, Hetzell BC, Zoghbi WA. A randomized cross-over study for evaluation of the effect of image optimization with contrast on the diagnostic accuracy of dobutamine echocardiography in coronary artery disease The OPTIMIZE Trial. *JACC Cardiovasc Imaging* 2008;**1**:145-152.
125. Voigt JU, Exner B, Schmiedehausen K, Huchzermeyer C, Reulbach U, Nixdorff U, Platsch G, Kuwert T, Daniel WG, Flachskampf FA. Strain-rate imaging during dobutamine stress echocardiography provides objective evidence of inducible ischemia. *Circulation* 2003;**107**:2120-2126.
126. Imbert L, Poussier S, Franken PR, Songy B, Verger A, Morel O, Wolf D, Noel A, Karcher G, Marie PY. Compared performance of high-sensitivity cameras dedicated to myocardial perfusion SPECT: a comprehensive analysis of phantom and human images. *J Nucl Med* 2012;**53**:1897-1903.
127. Ritchie JL, Bateman TM, Bonow RO, Crawford MH, Gibbons RJ, Hall RJ, O'Rourke RA, Parisi AF, Verani MS. Guidelines for clinical use of cardiac radionuclide imaging. Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Assessment of Diagnostic and Therapeutic Cardiovascular Procedures (Committee on Radionuclide Imaging), developed in collaboration with the American Society of Nuclear Cardiology. *J Am Coll Cardiol* 1995;**25**:521-547.
128. Al Jaroudi W, Iskandrian AE. Regadenoson: a new myocardial stress agent. *J Am Coll Cardiol* 2009;**54**:1123-1130.
129. Bateman TM, Heller GV, McGhie AJ, Friedman JD, Case JA, Bryngelson JR, Hertenstein GK, Moutray KL, Reid K, Cullom SJ. Diagnostic accuracy of rest/stress ECG-gated Rb-82 myocardial perfusion PET: comparison with ECG-gated Tc-99m sestamibi SPECT. *J Nucl Cardiol* 2006;**13**:24-33.
130. Di Carli MF, Hachamovitch R. New technology for noninvasive evaluation of coronary artery disease. *Circulation* 2007;**115**:1464-1480.
131. Kajander S, Joutsiniemi E, Saraste M, Pietila M, Ukkonen H, Saraste A, Sipilä HT, Teras M, Maki M, Airaksinen J, Hartiala J, Knuuti J. Cardiac positron emission tomography/computed tomography imaging accurately detects anatomically and functionally significant coronary artery disease. *Circulation* 2010;**122**:603-613.
132. Nagel E, Lehmkuhl HB, Bocksch W, Klein C, Vogel U, Frantz E, Ellmer A, Dreyse S, Fleck E. Noninvasive diagnosis of ischemia-induced wall motion abnormalities with the use of high-dose dobutamine stress MRI: comparison with dobutamine stress echocardiography. *Circulation* 1999;**99**:763-770.
133. Wahl A, Paetsch I, Gollersch A, Roethemeyer S, Foell D, Gebker R, Langreck H, Klein C, Fleck E, Nagel E. Safety and feasibility of high-dose dobutamine-atropine stress cardiovascular magnetic resonance for diagnosis of myocardial ischaemia: experience in 1000 consecutive cases. *Eur Heart J* 2004;**25**:1230-1236.
134. Secknus MA, Marwick TH. Evolution of dobutamine echocardiography protocols and indications: safety and side effects in 3,011 studies over 5 years. *J Am Coll Cardiol* 1997;**29**:1234-1240.
135. Hundley WG, Hamilton CA, Thomas MS, Herrington DM, Salido TB, Kitzman DW, Little WC, Link KM. Utility of fast cine magnetic resonance imaging and display for the detection of myocardial ischemia in patients not well suited for second harmonic stress echocardiography. *Circulation* 1999;**100**:1697-1702.
136. Greenwood JP, Maredia N, Younger JF, Brown JM, Nixon J, Everett CC, Bijsterveld P, Ridgway JP, Radjenovic A, Dickinson CJ, Ball SG, Plein S. Cardiovascular magnetic resonance and single-photon emission computed tomography for diagnosis of coronary heart disease (CE-MARC): a prospective trial. *Lancet* 2012;**379**:453-460.
137. Heydari B, Jerosch-Herold M, Kwong RY. Assessment of myocardial ischemia with cardiovascular magnetic resonance. *Prog Cardiovasc Dis* 2011;**54**:191-203.
138. Lockie T, Ishida M, Perera D, Chiribiri A, De Silva K, Kozerke S, Marber M, Nagel E, Rezavi R, Redwood S, Plein S. High-resolution magnetic resonance myocardial perfusion imaging at 3.0-Tesla to detect hemodynamically significant coronary stenoses as determined by fractional flow reserve. *J Am Coll Cardiol* 2011;**57**:70-75.
139. Cheng AS, Pegg TJ, Karamitsos TD, Searle N, Jerosch-Herold M, Choudhury RP, Banning AP, Neubauer S, Robson MD, Selvanayagam JB. Cardiovascular magnetic resonance perfusion imaging at 3-tesla for the detection of coronary artery disease: a comparison with 1.5-tesla. *J Am Coll Cardiol* 2007;**49**:2440-2449.
140. Bernhardt P, Walcher T, Rottbauer W, Wöhrle J. Quantification of myocardial perfusion reserve at 1.5 and 3.0 Tesla: a comparison to fractional flow reserve. *Int J Cardiovasc Imaging* 2012;**28**:2049-2056.
141. Gaemperli O, Bengel FM, Kaufmann PA. Cardiac hybrid imaging. *Eur Heart J* 2011;**32**:2100-2108.
142. Pazhenkottil AP, Nkoulou RN, Ghadri JR, Herzog BA, Buechel RR, Kuest SM, Wolfrum M, Fiechter M, Husmann L, Gaemperli O, Kaufmann PA. Prognostic value of cardiac hybrid imaging integrating single-photon emission computed tomography with coronary computed tomography angiography. *Eur Heart J* 2011;**32**:1465-1471.
143. Sabharwal NK, Stoykova B, Taneja AK, Lahiri A. A randomized trial of exercise treadmill ECG versus stress SPECT myocardial perfusion imaging as an initial diagnostic strategy in stable patients with chest pain and suspected CAD: cost analysis. *J Nucl Cardiol* 2007;**14**:174-186.
144. Underwood SR, Anagnostopoulos C, Cerqueira M, Ell PJ, Flint EJ, Harbinson M, Kelion AD, Al-Mohammad A, Prvulovich EM, Shaw LJ, Tweddel AC. Myocardial perfusion scintigraphy: the evidence. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004;**31**:261-291.
145. Garber AM, Solomon NA. Cost-effectiveness of alternative test strategies for the diagnosis of coronary artery disease. *Ann Intern Med* 1999;**130**:719-728.
146. Yao SS, Qureshi E, Sherrid MV, Chaudhry FA. Practical applications in stress echocardiography: risk stratification and prognosis in patients with known or suspected ischemic heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2003;**42**:1084-1090.
147. Berman DS, Hachamovitch R, Kiat H, Cohen I, Cabico JA, Wang FP, Friedman JD, Germano G, Van Train K, Diamond GA. Incremental value of prognostic testing in patients with known or suspected ischemic heart disease: a basis for optimal utilization of exercise technetium-99m sestamibi myocardial perfusion single-photon emission computed tomography. *J Am Coll Cardiol* 1995;**26**:639-647.
148. Doesch C, Seeger A, Doering J, Herdeg C, Burgstahler C, Claussen CD, Gawaz M, Miller S, May AE. Risk stratification by adenosine stress cardiac magnetic resonance in patients with coronary artery stenoses of intermediate angiographic severity. *JACC Cardiovasc Imaging* 2009;**2**:424-433.
149. Yao SS, Bangalore S, Chaudhry FA. Prognostic implications of stress echocardiography and impact on patient outcomes: an effective gatekeeper for coronary angiography and revascularization. *J Am Soc Echocardiogr* 2010;**23**:832-839.
150. Halliburton S, Arbab-Zadeh A, Dey D, Einstein AJ, Gentry R, George RT, Gerber T, Mahesh M, Weigold WG. State-of-the-art in CT hardware and scan modes for cardiovascular CT. *J Cardiovasc Comput Tomogr* 2012;**6**:154-163.
151. Hausleiter J, Martinoff S, Hadamitzky M, Martuscelli E, Pschierer I, Feuchtnner GM, Catalan-Sanz P, Czermak B, Meyer TS, Hein F, Bischoff B, Kuse M, Schomig A, Achenbach S. Image quality and radiation exposure with a low tube voltage protocol for coronary CT angiography results of the PROTECTION II Trial. *JACC Cardiovasc Imaging* 2010;**3**:1113-1123.
152. Agatston AS, Janowitz WR, Hildner FJ, Zusmer NR, Viamonte M Jr., Detrano R. Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography. *J Am Coll Cardiol* 1990;**15**:827-832.
153. O'Rourke RA, Brundage BH, Froelicher VF, Greenland P, Grundy SM, Hachamovitch R, Pohost GM, Shaw LJ, Weintraub WS, Winters WL Jr., Forrester JS, Douglas PS, Faxon DP, Fisher JD, Gregoratos G, Hochman JS, Hutter AM Jr., Kaul S, Wolk MJ. American College of Cardiology/American Heart Association Expert Consensus document on electron-beam computed tomography for the diagnosis and prognosis of coronary artery disease. *Circulation* 2000;**102**:126-140.
154. Marwan M, Ropers D, Pflederer T, Daniel WG, Achenbach S. Clinical characteristics of patients with obstructive coronary lesions in the absence of coronary calcification: an evaluation by coronary CT angiography. *Heart* 2009;**95**:1056-1060.
155. Brodoefel H, Burgstahler C, Tsiflikas I, Reimann A, Schroeder S, Claussen CD, Heuschmid M, Kopp AF. Dual-source CT: effect of heart rate, heart rate variability, and calcification on image quality and diagnostic accuracy. *Radiology* 2008;**247**:346-355.
156. Chen CC, Chen CC, Hsieh IC, Liu YC, Liu CY, Chan T, Wen MS, Wan YL. The effect of calcium score on the diagnostic accuracy of coronary computed tomography angiography. *Int J Cardiovasc Imaging* 2011;**27** Suppl 1:37-42.
157. van Werkhoven JM, de Boer SM, Schuijff JD, Cademartiri F, Maffei E, Jukema JW, Boogers MJ, Kroft LJ, de Roos A, Bax JJ. Impact of clinical presentation and pretest likelihood on the relation between calcium score and computed tomographic coronary angiography. *Am J Cardiol* 2010;**106**:1675-1679.
158. Meijns MF, Meijboom WB, Prokop M, Mollet NR, van Mieghem CA, Doevendans PA, de Feyter PJ, Cramer MJ. Is there a role for CT coronary angiography in patients with symptomatic angina? Effect of coronary calcium score on identification of stenosis. *Int J Cardiovasc Imaging* 2009;**25**:847-854.
159. Vavere AL, Arbab-Zadeh A, Rochitte CE, Dewey M, Niinuma H, Gottlieb I, Clouse ME, Bush DE, Hoe JW, de Roos A, Cox C, Lima JA, Miller JM. Coronary artery stenoses: accuracy of 64-detector row CT angiography in segments with mild, moderate, or severe calcification: a subanalysis of the CORE-64 trial. *Radiology* 2011;**261**:100-108.
160. Alkadhi H, Scheffel H, Desbiolles L, Gaemperli O, Stolzmann P, Plass A, Goerres GW, Luescher TF, Genoni M, Marinček B, Kaufmann PA, Leschka S. Dual-source computed tomography coronary angiography: influence of obesity, calcium load, and heart rate on diagnostic accuracy. *Eur Heart J* 2008;**29**:766-776.
161. Westwood ME, Raatz HD, Misso K, Burgers L, Redekop K, Lhachimi SK, Armstrong N, Kleijnen J. Systematic Review of the Accuracy of Dual-Source

- Cardiac CT for Detection of Arterial Stenosis in Difficult to Image Patient Groups. *Radiology* 2013; **267**(2):387–95.
162. Paech DC, Weston AR. A systematic review of the clinical effectiveness of 64-slice or higher computed tomography angiography as an alternative to invasive coronary angiography in the investigation of suspected coronary artery disease. *BMC Cardiovasc Disord* 2011; **11**:32.
  163. Ropers D, Pohle F, Kuettner A, Pflederer T, Anders K, Daniel WG, Bautz W, Baum U, Achenbach S. Diagnostic accuracy of noninvasive coronary angiography in patients after bypass surgery using 64-slice spiral computed tomography with 330-ms gantry rotation. *Circulation* 2006; **114**:2334–2341.
  164. Weustink AC, Nieman K, Pugliese F, Mollet NR, Meijboom WB, van Mieghem C, ten Kate GJ, Cademartiri F, Krestin GP, de Feyter PJ. Diagnostic accuracy of computed tomography angiography in patients after bypass grafting: comparison with invasive coronary angiography. *JACC Cardiovasc Imaging* 2009; **2**:816–824.
  165. Min JK, Dunning A, Lin FY, Achenbach S, Al-Mallah M, Budoff MJ, Cademartiri F, Callister TQ, Chang HJ, Cheng V, Chinnaiyan K, Chow BJ, Delago A, Hadamitzky M, Hausleiter J, Kaufmann P, Maffei E, Raff G, Shaw LJ, Villines T, Berman DS. Age- and sex-related differences in all-cause mortality risk based on coronary computed tomography angiography findings results from the International Multicenter CONFIRM (Coronary CT Angiography Evaluation for Clinical Outcomes: An International Multicenter Registry) of 23,854 patients without known coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2011; **58**:849–860.
  166. Hadamitzky M, Freissmuth B, Meyer T, Hein F, Kastrati A, Martinoff S, Schomig A, Hausleiter J. Prognostic value of coronary computed tomographic angiography for prediction of cardiac events in patients with suspected coronary artery disease. *JACC Cardiovasc Imaging* 2009; **2**:404–411.
  167. Chow BJ, Small G, Yam Y, Chen L, Achenbach S, Al-Mallah M, Berman DS, Budoff MJ, Cademartiri F, Callister TQ, Chang HJ, Cheng V, Chinnaiyan KM, Delago A, Dunning A, Hadamitzky M, Hausleiter J, Kaufmann P, Lin F, Maffei E, Raff GL, Shaw LJ, Villines TC, Min JK. Incremental prognostic value of cardiac computed tomography in coronary artery disease using CONFIRM: COroNary computed tomography angiography evaluation for clinical outcomes: an International Multicenter registry. *Circ Cardiovasc Imaging* 2011; **4**:463–472.
  168. Meijboom WB, van Mieghem CA, Mollet NR, Pugliese F, Weustink AC, van Pelt N, Cademartiri F, Nieman K, Boersma E, de Jaegere P, Krestin GP, de Feyter PJ. 64-slice computed tomography coronary angiography in patients with high, intermediate, or low pretest probability of significant coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2007; **50**:1469–1475.
  169. Min JK, Leipsic J, Pencina MJ, Berman DS, Koo BK, van Mieghem C, Erglis A, Lin FY, Dunning AM, Apruzzese P, Budoff MJ, Cole JH, Jaffer FA, Leon MB, Malpeso J, Mancini GB, Park SJ, Schwartz RS, Shaw LJ, Mauri L. Diagnostic accuracy of fractional flow reserve from anatomic CT angiography. *JAMA* 2012; **308**:1237–1245.
  170. Kato S, Kitagawa K, Ishida N, Ishida M, Nagata M, Ichikawa Y, Katahira K, Matsumoto Y, Seo K, Ochiai R, Kobayashi Y, Sakuma H. Assessment of coronary artery disease using magnetic resonance coronary angiography: a national multicenter trial. *J Am Coll Cardiol* 2010; **56**:983–991.
  171. Sakuma H. Coronary CT versus MR angiography: the role of MR angiography. *Radiology* 2011; **258**:340–349.
  172. Wijns W, Kolh P, Danchin N, Di Mario C, Falk V, Folliguet T, Garg S, Huber K, James S, Knuuti J, Lopez-Sendon J, Marco J, Menicanti L, Ostojic M, Piepoli MF, Pirlet C, Pomar JL, Reifart N, Ribichini FL, Schalij MJ, Sergeant P, Serruys PW, Silber S, Sousa Uva M, Taggart D. Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J* 2010; **31**:2501–2555.
  173. Jolly SS, Amlani S, Hamon M, Yusuf S, Mehta SR. Radial versus femoral access for coronary angiography or intervention and the impact on major bleeding and ischemic events: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Am Heart J* 2009; **157**:132–140.
  174. Arora N, Matheny ME, Sepke C, Resnic FS. A propensity analysis of the risk of vascular complications after cardiac catheterization procedures with the use of vascular closure devices. *Am Heart J* 2007; **153**:606–611.
  175. Noto TJ Jr, Johnson LW, Krone R, Weaver WF, Clark DA, Kramer JR Jr, Vetrovec GW. Cardiac catheterization 1990: a report of the Registry of the Society for Cardiac Angiography and Interventions (SCA&I). *Cathet Cardiovasc Diagn* 1991; **24**:75–83.
  176. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *Lancet* 2000; **355**:253–259.
  177. Effect of nicorandil on coronary events in patients with stable angina: the Impact Of Nicorandil in Angina (IONA) randomised trial. *Lancet* 2002; **359**:1269–1275.
  178. Hjemdahl P, Eriksson SV, Held C, Forslund L, Nasman P, Rehnqvist N. Favourable long term prognosis in stable angina pectoris: an extended follow up of the angina prognosis study in Stockholm (APISIS). *Heart* 2006; **92**:177–182.
  179. Wilson PW, D'Agostino R Sr., Bhatt DL, Eagle K, Pencina MJ, Smith SC, Alberts MJ, Dallongeville J, Goto S, Hirsch AT, Liao CS, Ohman EM, Rother J, Reid C, Mas JL, Steg PG. An international model to predict recurrent cardiovascular disease. *Am J Med* 2012; **125**:695–703.
  180. Weiner DA, Ryan TJ, McCabe CH, Chaitman BR, Sheffield LT, Ferguson JC, Fisher LD, Tristani F. Prognostic importance of a clinical profile and exercise test in medically treated patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1984; **3**:772–779.
  181. Hammermeister KE, DeRouen TA, Dodge HT. Variables predictive of survival in patients with coronary disease. Selection by univariate and multivariate analyses from the clinical, electrocardiographic, exercise, arteriographic, and quantitative angiographic evaluations. *Circulation* 1979; **59**:421–430.
  182. Pryor DB, Shaw L, McCants CB, Lee KL, Mark DB, Harrell FE Jr., Muhlbaier LH, Califf RM. Value of the history and physical in identifying patients at increased risk for coronary artery disease. *Ann Intern Med* 1993; **118**:81–90.
  183. Emond M, Mock MB, Davis KB, Fisher LD, Holmes DR Jr., Chaitman BR, Kaiser GC, Alderman E, Killip T 3rd. Long-term survival of medically treated patients in the Coronary Artery Surgery Study (CASS) Registry. *Circulation* 1994; **90**:2645–2657.
  184. Mahmarian JJ, Dakik HA, Filipchuk NG, Shaw LJ, Iskander SS, Ruddy TD, Keng F, Henzlava MJ, Allam A, Moye LA, Pratt CM. An initial strategy of intensive medical therapy is comparable to that of coronary revascularization for suppression of scintigraphic ischemia in high-risk but stable survivors of acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2006; **48**:2458–2467.
  185. Hachamovitch R, Rozanski A, Shaw LJ, Stone GW, Thomson LE, Friedman JD, Hayes SW, Cohen I, Germano G, Berman DS. Impact of ischaemia and scar on the therapeutic benefit derived from myocardial revascularization vs. medical therapy among patients undergoing stress-rest myocardial perfusion scintigraphy. *Eur Heart J* 2011; **32**:1012–1024.
  186. Rihal CS, Davis KB, Kennedy JW, Gersh BJ. The utility of clinical, electrocardiographic, and roentgenographic variables in the prediction of left ventricular function. *Am J Cardiol* 1995; **75**:220–223.
  187. Raymond I, Pedersen F, Steensgaard-Hansen F, Green A, Busch-Sorensen M, Tuxen C, Appel J, Jacobsen J, Atar D, Hildebrandt P. Prevalence of impaired left ventricular systolic function and heart failure in a middle aged and elderly urban population segment of Copenhagen. *Heart* 2003; **89**:1422–149.
  188. Ashley EA, Myers J, Froelicher V. Exercise testing in clinical medicine. *Lancet* 2000; **356**:1592–1597.
  189. Mark DB, Shaw L, Harrell FE Jr., Hlatky MA, Lee KL, Bengtson JR, McCants CB, Califf RM, Pryor DB. Prognostic value of a treadmill exercise score in outpatients with suspected coronary artery disease. *N Eng J Med* 1991; **325**:849–853.
  190. Schinkel AF, Bax JJ, Geleijnse ML, Boersma E, Elhendy A, Roelandt JR, Poldermans D. Noninvasive evaluation of ischaemic heart disease: myocardial perfusion imaging or stress echocardiography? *Eur Heart J* 2003; **24**:789–800.
  191. Marwick TH, Mehta R, Arheart K, Lauer MS. Use of exercise echocardiography for prognostic evaluation of patients with known or suspected coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1997; **30**:83–90.
  192. Olmos LI, Dakik H, Gordon R, Dunn JK, Verani MS, Quinones MA, Zoghbi WA. Long-term prognostic value of exercise echocardiography compared with exercise 201TI, ECG, and clinical variables in patients evaluated for coronary artery disease. *Circulation* 1998; **98**:2679–2686.
  193. Marwick TH, Case C, Vasey C, Allen S, Short L, Thomas JD. Prediction of mortality by exercise echocardiography: a strategy for combination with the duke treadmill score. *Circulation* 2001; **103**:2566–2571.
  194. Impact of an Automated Multimodality Point-of-Order Decision Support Tool on Rates of Appropriate Testing and Clinical Decision Making for Individuals With Suspected Coronary Artery Disease: A Prospective Multicenter Study. Lin FY, Dunning AM, Narula J, Shaw LJ, Gransar H, Berman DS, Min JK. *J Am Coll Cardiol* 2013; **62**(4):308–16.
  195. Brown KA. Prognostic value of thallium-201 myocardial perfusion imaging. A diagnostic tool comes of age. *Circulation* 1991; **83**:363–381.
  196. Hachamovitch R, Berman DS, Shaw LJ, Kiat H, Cohen I, Cabico JA, Friedman J, Diamond GA. Incremental prognostic value of myocardial perfusion single photon emission computed tomography for the prediction of cardiac death: differential stratification for risk of cardiac death and myocardial infarction. *Circulation* 1998; **97**:535–543.
  197. Hachamovitch R, Hayes SW, Friedman JD, Cohen I, Berman DS. Comparison of the short-term survival benefit associated with revascularization compared with medical therapy in patients with no prior coronary artery disease undergoing stress myocardial perfusion single photon emission computed tomography. *Circulation* 2003; **107**:2900–2907.
  198. Dorbala S, Di Carli MF, Beanlands RS, Merhige ME, Williams BA, Veledar E, Chow BJ, Min JK, Pencina MJ, Berman DS, Shaw LJ. Prognostic value of stress myocardial perfusion positron emission tomography: results from a multicenter observational registry. *J Am Coll Cardiol* 2013; **61**:176–184.
  199. Murthy VL, Naya M, Foster CR, Gaber M, Hainer J, Klein J, Dorbala S, Blankstein R, Di Carli MF. Association between coronary vascular dysfunction and cardiac mortality in patients with and without diabetes mellitus. *Circulation* 2012; **126**:1858–1868.
  200. Korosoglou G, Elhmidy Y, Steen H, Schellberg D, Riedle N, Ahrens J, Lehrke S, Merten C, Lossnitzer D, Radeleff J, Zugck C, Giannitsis E, Katus HA. Prognostic value of high-dose dobutamine stress magnetic resonance imaging in 1,493 consecutive patients: assessment of myocardial wall motion and perfusion. *J Am Coll Cardiol* 2010; **56**:1225–1234.

201. Jahnke C, Nagel E, Gebker R, Kokocinski T, Kelle S, Manka R, Fleck E, Paetsch I. Prognostic value of cardiac magnetic resonance stress tests: adenosine stress perfusion and dobutamine stress wall motion imaging. *Circulation* 2007;**115**:1769–1776.
202. Motoyama S, Sarai M, Harigaya H, Anno H, Inoue K, Hara T, Naruse H, Ishii J, Hishida H, Wong ND, Virmani R, Kondo T, Ozaki Y, Narula J. Computed tomographic angiography characteristics of atherosclerotic plaques subsequently resulting in acute coronary syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2009;**54**:49–57.
203. Ostrom MP, Gopal A, Ahmadi N, Nasir K, Yang E, Kakadiaris I, Flores F, Mao SS, Budoff MJ. Mortality incidence and the severity of coronary atherosclerosis assessed by computed tomography angiography. *J Am Coll Cardiol* 2008;**52**:1335–1343.
204. Hulten EA, Carbonaro S, Petrillo SP, Mitchell JD, Villines TC. Prognostic value of cardiac computed tomography angiography: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2011;**57**:1237–1247.
205. Mark DB, Nelson CL, Califf RM, Harrell FE Jr, Lee KL, Jones RH, Fortin DF, Stack RS, Glower DD, Smith LR et al. Continuing evolution of therapy for coronary artery disease. Initial results from the era of coronary angioplasty. *Circulation* 1994;**89**:2015–2025.
206. Christian TF, Miller TD, Bailey KR, Gibbons RJ. Exercise tomographic thallium-201 imaging in patients with severe coronary artery disease and normal electrocardiograms. *Ann Intern Med* 1994;**121**:825–832.
207. Hachamovitch R, Berman DS, Kiat H, Cohen I, Friedman JD, Shaw LJ. Value of stress myocardial perfusion single photon emission computed tomography in patients with normal resting electrocardiograms: an evaluation of incremental prognostic value and cost-effectiveness. *Circulation* 2002;**105**:823–829.
208. Daugherty SL, Magid DJ, Kikla JR, Hokanson JE, Baxter J, Ross CA, Masoudi FA. Gender differences in the prognostic value of exercise treadmill test characteristics. *Am Heart J* 2011;**161**:908–914.
209. Coelho-Filho OR, Seabra LF, Mongeon FP, Abdullah SM, Francis SA, Blankstein R, Di Carli MF, Jerosch-Herold M, Kwong RY. Stress myocardial perfusion imaging by CMR provides strong prognostic value to cardiac events regardless of patient's sex. *JACC Cardiovasc Imaging* 2011;**4**:850–861.
210. Metz LD, Beattie M, Homr R, Redberg RF, Grady D, Fleischmann KE. The prognostic value of normal exercise myocardial perfusion imaging and exercise echocardiography: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2007;**49**:227–237.
211. Nallamothu N, Ghods M, Heo J, Iskandrian AS. Comparison of thallium-201 single-photon emission computed tomography and electrocardiographic response during exercise in patients with normal rest electrocardiographic results. *J Am Coll Cardiol* 1995;**25**:830–836.
212. Mahajan N, Polavaram L, Vankayala H, Ference B, Wang Y, Ager J, Kovach J, Afonso L. Diagnostic accuracy of myocardial perfusion imaging and stress echocardiography for the diagnosis of left main and triple vessel coronary artery disease: a comparative meta-analysis. *Heart* 2010;**96**:956–966.
213. Shaw LJ, Cerqueira MD, Brooks MM, Althouse AD, Sansing VV, Beller GA, Pop-Busui R, Taillefer R, Chaitman BR, Gibbons RJ, Heo J, Iskandrian AE. Impact of left ventricular function and the extent of ischemia and scar by stress myocardial perfusion imaging on prognosis and therapeutic risk reduction in diabetic patients with coronary artery disease: results from the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes (BARI 2D) trial. *J Nucl Cardiol* 2012;**19**:658–669.
214. Shaw LJ, Berman DS, Maron DJ, Mancini GB, Hayes SW, Hartigan PM, Weintraub WS, O'Rourke RA, Dada M, Spertus JA, Chaitman BR, Friedman J, Slomka P, Heller GV, Germano G, Gosselin G, Berger P, Kostuk WJ, Schwartz RG, Knudtson M, Veledar E, Bates ER, McCallister B, Teo KK, Boden WE. Optimal medical therapy with or without percutaneous coronary intervention to reduce ischemic burden: results from the Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation (COURAGE) trial nuclear substudy. *Circulation* 2008;**117**:1283–1291.
215. Shaw LJ, Hachamovitch R, Heller GV, Marwick TH, Travin MI, Iskandrian AE, Kesler K, Lauer MS, Hendel R, Borges-Neto S, Lewin HC, Berman DS, Miller D. Noninvasive strategies for the estimation of cardiac risk in stable chest pain patients. The Economics of Noninvasive Diagnosis (END) Study Group. *Am J Cardiol* 2000;**86**:1–7.
216. America YG, Bax JJ, Boersma E, Stokkel M, van der Wall EE. Prognostic value of gated SPECT in patients with left bundle branch block. *J Nucl Cardiol* 2007;**14**:75–81.
217. Tandogan I, Yetkin E, Yanik A, Ulusoy FV, Temizhan A, Cehreli S, Sasmaz A. Comparison of thallium-201 exercise SPECT and dobutamine stress echocardiography for diagnosis of coronary artery disease in patients with left bundle branch block. *Int J Cardiovasc Imaging* 2001;**17**:339–345.
218. Biagini E, Shaw LJ, Poldermans D, Schinkel AF, Rizzello V, Elhendy A, Rapezzi C, Bax JJ. Accuracy of non-invasive techniques for diagnosis of coronary artery disease and prediction of cardiac events in patients with left bundle branch block: a meta-analysis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2006;**33**:1442–1451.
219. Biagini E, Schinkel AF, Elhendy A, Bax JJ, Rizzello V, van Domburg RT, Krenning BJ, Schouten O, Branzi A, Rocchi G, Simoons ML, Poldermans D. Pacemaker stress echocardiography predicts cardiac events in patients with permanent pacemaker. *Am J Med* 2005;**118**:1381–1386.
220. Picano E, Alaimo A, Chubuchny V, Plonska E, Baldo V, Baldini U, Pauletti M, Perticucci R, Fonseca L, Villarraga HR, Emanuelli C, Miracapillo G, Hoffmann E, De Nes M. Noninvasive pacemaker stress echocardiography for diagnosis of coronary artery disease: a multicenter study. *J Am Coll Cardiol* 2002;**40**:1305–1310.
221. Fowkes FG, Murray GD, Butcher I, Heald CL, Lee RJ, Chambless LE, Folsom AR, Hirsch AT, Dramaix M, deBacker G, Wautrecht JC, Kornitzer M, Newman AB, Cushman M, Sutton-Tyrrell K, Lee AJ, Price JF, d'Agostino RB, Murabito JM, Norman PE, Jamrozik K, Curb JD, Masaki KH, Rodriguez BL, Dekker JM, Bouter LM, Heine RJ, Nijpels G, Stehouwer CD, Ferrucci L, McDermott MM, Stoffers HE, Hooi JD, Knottnerus JA, Ogren M, Hedblad B, Witteman JC, Breteler MM, Hunink MG, Hofman A, Criqui MH, Langer RD, Fronck A, Hiatt WR, Hamman R, Resnick HE, Guralnik J. Ankle brachial index combined with Framingham Risk Score to predict cardiovascular events and mortality: a meta-analysis. *JAMA* 2008;**300**:197–208.
222. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Manolio TA, Burke GL, Wolfson SK Jr. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. *N Eng J Med* 1999;**340**:14–22.
223. Greenland P, LaBree L, Azen SP, Doherty TM, Detrano RC. Coronary artery calcium score combined with Framingham score for risk prediction in asymptomatic individuals. *JAMA* 2004;**291**:210–215.
224. Detrano R, Guerci AD, Carr JJ, Bild DE, Burke G, Folsom AR, Liu K, Shea S, Szklo M, Bluemke DA, O'Leary DH, Tracy R, Watson K, Wong ND, Kronmal RA. Coronary calcium as a predictor of coronary events in four racial or ethnic groups. *N Eng J Med* 2008;**358**:1336–1345.
225. Belcaro G, Nicolaides AN, Ramaswami G, Cesarone MR, DeSanctis M, Incandela L, Ferrari P, Geroulakos G, Barsotti A, Griffin M, Dhanjil S, Sabetai M, Bucci M, Martines G. Carotid and femoral ultrasound morphology screening and cardiovascular events in low risk subjects: a 10-year follow-up study (the CAFES-CAVE study(1)). *Atherosclerosis* 2001;**156**:379–387.
226. Anand DV, Lim E, Hopkins D, Corder R, Shaw LJ, Sharp P, Lipkin D, Lahiri A. Risk stratification in uncomplicated type 2 diabetes: prospective evaluation of the combined use of coronary artery calcium imaging and selective myocardial perfusion scintigraphy. *Eur Heart J* 2006;**27**:713–721.
227. Elkeles RS, Godtsland IF, Feher MD, Rubens MB, Roughton M, Nugara F, Humphries SE, Richmond W, Flather MD. Coronary calcium measurement improves prediction of cardiovascular events in asymptomatic patients with type 2 diabetes: the PREDICT study. *Eur Heart J* 2008;**29**:2244–2251.
228. Gulati M, Pandey DK, Arnsdorf MF, Lauderdale DS, Thisted RA, Wicklund RH, Al-Hani AJ, Black HR. Exercise capacity and the risk of death in women: the St James Women Take Heart Project. *Circulation* 2003;**108**:1554–1559.
229. Wei M, Kampert JB, Barlow CE, Nichaman MZ, Gibbons LW, Paffenbarger RS Jr., Blair SN. Relationship between low cardiorespiratory fitness and mortality in normal-weight, overweight, and obese men. *JAMA* 1999;**282**:1547–1553.
230. Zellweger MJ, Hachamovitch R, Kang X, Hayes SW, Friedman JD, Germano G, Berman DS. Threshold, incidence, and predictors of prognostically high-risk silent ischemia in asymptomatic patients without prior diagnosis of coronary artery disease. *J Nucl Cardiol* 2009;**16**:193–200.
231. Steg G. ESC guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2012.
232. Harb SC, Cook T, Jaber WA, Marwick TH. Exercise testing in asymptomatic patients after revascularization: are outcomes altered? *Arch Intern Med* 2012;**172**:854–861.
233. Hachamovitch R, Hayes S, Friedman JD, Cohen I, Shaw LJ, Germano G, Berman DS. Determinants of risk and its temporal variation in patients with normal stress myocardial perfusion scans: what is the warranty period of a normal scan? *J Am Coll Cardiol* 2003;**41**:1329–1340.
234. Carryer DJ, Askew JW, Hodge DO, Miller TD, Gibbons RJ. The timing and impact of follow-up studies after normal stress single-photon emission computed tomography sestamibi studies. *Circ Cardiovasc Imaging* 2010;**3**:520–526.
235. Proudfit WL, Shirey EK, Sones FM Jr. Selective cine coronary arteriography. Correlation with clinical findings in 1,000 patients. *Circulation* 1966;**33**:901–910.
236. Patel MR, Peterson ED, Dai D, Brennan JM, Redberg RF, Anderson HV, Brindis RG, Douglas PS. Low diagnostic yield of elective coronary angiography. *N Eng J Med* 2010;**362**:886–895.
237. Holubkov R, Laskey WK, Haviland A, Slater JC, Bourassa MG, Vlachos HA, Cohen HA, Williams DO, Kelsey SF, Detre KM. Angina 1 year after percutaneous coronary intervention: a report from the NHLBI Dynamic Registry. *Am Heart J* 2002;**144**:826–833.
238. Venkitchalam L, Kip KE, Mulukutla SR, Selzer F, Laskey W, Slater J, Cohen HA, Wilensky RL, Williams DO, Marroquin OC, Sutton-Tyrrell K, Bunker CH, Kelsey SF. Temporal trends in patient-reported angina at 1 year after percutaneous coronary revascularization in the stent era: a report from the National Heart, Lung, and Blood Institute-sponsored 1997–2006 dynamic registry. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2009;**2**:607–615.
239. Camici PG, Crea F. Coronary microvascular dysfunction. *N Eng J Med* 2007;**356**:830–840.
240. Panza JA, Laurienzo JM, Curiel RV, Unger EF, Quyyumi AA, Dilsizian V, Cannon RO 3rd. Investigation of the mechanism of chest pain in patients with angiographically normal coronary arteries using transesophageal dobutamine stress echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 1997;**29**:293–301.

241. Ong P, Athanasiadis A, Mahrholdt H, Borgulya G, Sechtem U, Kaski JC. Increased coronary vasoconstrictor response to acetylcholine in women with chest pain and normal coronary arteriograms (cardiac syndrome X). *Clin Res Cardiol* 2012;**101**(8):673–81
242. Yilmaz A, Hill S, SchaufeleT, Vohringer M, Geissler A, Sechtem U. Exercise-induced spastic coronary artery occlusion at the site of a moderate stenosis: neither Prinzmetal's angina nor cardiac syndrome X but „Prinzmetal X". *Circulation* 2010;**122**:e570–e574.
243. Prinzmetal M, Kenamer R, Merliss R, Wada T, Bor N. Angina pectoris. I. A variant form of angina pectoris; preliminary report. *Am J Med* 1959;**27**:375–388.
244. Sueda S, Kohno H, Fukuda H, Inoue K, Suzuki J, Watanabe K, Ochi T, Uraoka T. Clinical and angiographical characteristics of acetylcholine- induced spasm: relationship to dose of intracoronary injection of acetylcholine. *Coron Artery Dis* 2002;**13**:231–236.
245. Matsubara T, Tamura Y, Yamazoe M, Hori T, Konno T, Ida T, Higuchi K, Takemoto M, Imai S, Aizawa Y. Correlation between arteriographic and electrocardiographic features during spasm in the left anterior descending coronary artery. *Coron Artery Dis* 1997;**8**:525–535.
246. Guidelines for diagnosis and treatment of patients with vasospastic angina (coronary spastic angina) (JCS 2008): digest version. *Circ J* 2010;**74**:1745–1762.
247. Maseri A, Davies G, Hackett D, Kaski JC. Coronary artery spasm and vasoconstriction. The case for a distinction. *Circulation* 1990;**81**:1983–1991.
248. Mohri M, Koyanagi M, Egashira K, Tagawa H, Ichiki T, Shimokawa H, Takeshita A. Angina pectoris caused by coronary microvascular spasm. *Lancet* 1998;**351**:1165–1169.
249. Takagi Y, Yasuda S, Takahashi J, Tsunoda R, Ogata Y, Seki A, Sumiyoshi T, Matsui M, Goto T, Tanabe Y, Sueda S, Sato T, Ogawa S, Kubo N, Momomura S, Ogawa H, Shimokawa H, Japanese Coronary Spasm A. Clinical implications of provocation tests for coronary artery spasm: safety, arrhythmic complications, and prognostic impact: multicentre registry study of the Japanese Coronary Spasm Association. *Eur Heart J* 2013;**34**:258–267.
250. Sueda S, Saeki H, Otani T, Mineoi K, Kondou T, Yano K, Ochi T, Ochi N, Hayashi Y, Tsuruoka T, Kawada H, Matsuda S, Uraoka T. Major complications during spasm provocation tests with an intracoronary injection of acetylcholine. *Am J Cardiol* 2000;**85**:391–394, A10.
251. Morales MA, Lombardi M, Distante A, Carpeggiani C, Reichenhofer B, L'Abbate A. Ergonovine-echo test to assess the significance of chest pain at rest without ECG changes. *Eur Heart J* 1995;**16**:1361–1366.
252. Buxton A, Goldberg S, Hirshfeld JW, Wilson J, Mann T, Williams DO, Overlie P, Oliva P. Refractory ergonovine-induced coronary vasospasm: importance of intracoronary nitroglycerin. *Am J Cardiol* 1980;**46**:329–334.
253. Meyers DG, Neuburger JS, He J. Cardiovascular effect of bans on smoking in public places: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2009;**54**:1249–1255.
254. Lam Tea. IARC Handbooks of Cancer Prevention, Tobacco Control, Vol. 11: Reversal of Risk After Quitting Smoking. IARC, World Health Organization, 2007, 366.
255. Critchley J, Capewell S. Smoking cessation for the secondary prevention of coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2004(1):CD003041.
256. Hubbard R, Lewis S, Smith C, Godfrey C, Smeeth L, Farrington P, Britton J. Use of nicotine replacement therapy and the risk of acute myocardial infarction, stroke, and death. *Tob Control* 2005;**14**:416–421.
257. Ludvig J, Miner B, Eisenberg MJ. Smoking cessation in patients with coronary artery disease. *Am Heart J* 2005;**149**:565–572.
258. Rigotti NA, Thorndike AN, Regan S, McKool K, Pasternak RC, Chang Y, Swartz S, Torres-Finnerty N, Emmons KM, Singer DE. Bupropion for smokers hospitalized with acute cardiovascular disease. *Am J Med* 2006;**119**:1080–1087.
259. Tonstad S, Farsang C, Klaene G, Lewis K, Manolis A, Perruchoud AP, Silagy C, van Spiegel PI, Astbury C, Hider A, Sweet R. Bupropion SR for smoking cessation in smokers with cardiovascular disease: a multicentre, randomised study. *Eur Heart J* 2003;**24**:946–955.
260. Rigotti NA, Pipe AL, Benowitz NL, Artega C, Garza D, Tonstad S. Efficacy and safety of varenicline for smoking cessation in patients with cardiovascular disease: a randomized trial. *Circulation* 2010;**121**:221–229.
261. Singh S, Loke YK, Spangler JG, Furberg CD. Risk of serious adverse cardiovascular events associated with varenicline: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ* 2011;**183**:1359–1366.
262. Filion KB, Elkhoury F, Bielinski M, Schiller I, Dendukuri N, Brophy JM. Omega-3 fatty acids in high-risk cardiovascular patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Cardiovasc Disord* 2010;**10**:24.
263. Mozaffarian D, Wu JH. Omega-3 fatty acids and cardiovascular disease: effects on risk factors, molecular pathways, and clinical events. *J Am Coll Cardiol* 2011;**58**:2047–2067.
264. Kwak SM, Myung SK, Lee YJ, Seo HG. Efficacy of Omega-3 Fatty Acid Supplements (Eicosapentaenoic Acid and Docosahexaenoic Acid) in the Secondary Prevention of Cardiovascular Disease: A Meta-analysis of Randomized, Double-blind, Placebo-Controlled Trials. *Arch Intern Med* 2012;**172**(9):686–94.
266. Estruch R, Ros E, Salas-Salvado J, Covas MI, Pharm D, Corella D, Aros F, Gomez-Gracia E, Ruiz-Gutierrez V, Fiol M, Lapetra J, Lamuela-Raventos RM, Serra-Majem L, Pinto X, Basora J, Munoz MA, Sorli JV, Martinez JA, Martinez-Gonzalez MA, the PSL. Primary Prevention of Cardiovascular Disease with a Mediterranean Diet. *N Eng J Med* 2013;**368**(14):1279–90
267. Gupta BP, Murad MH, Clifton MM, Prokop L, Nehra A, Kopecky SL. The effect of lifestyle modification and cardiovascular risk factor reduction on erectile dysfunction: a systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med* 2011;**171**:1797–1803.
268. Kloner R, Padma-Nathan H. Erectile dysfunction in patients with coronary artery disease. *Int J Impot Res* 2005;**17**:209–215.
269. Russell ST, Khandheria BK, Nehra A. Erectile dysfunction and cardiovascular disease. *Mayo Clin Proc* 2004;**79**:782–794.
270. Kostis JB, Jackson G, Rosen R, Barrett-Connor E, Billups K, Burnett AL, Carson C 3rd, Cheitlin M, Debusk R, Fonseca V, Ganz P, Goldstein I, Guay A, Hatzichristou D, Hollander JE, Hutter A, Katz S, Kloner RA, Mittleman M, Montorsi F, Montorsi P, Nehra A, Sadovsky R, Shabsigh R. Sexual dysfunction and cardiac risk (the Second Princeton Consensus Conference). *Am J Cardiol* 2005;**96**:85M–93M.
271. Kohler M, Stradling JR. Mechanisms of vascular damage in obstructive sleep apnea. *Nat Rev Cardiol* 2010;**7**:677–685.
272. Pasceri V, Patti G, Nusca A, Pristipino C, Richichi G, Di Sciascio G. Randomized trial of atorvastatin for reduction of myocardial damage during coronary intervention: results from the ARMYDA (Atorvastatin for Reduction of MYocardial Damage during Angioplasty) study. *Circulation* 2004;**110**:674–678.
273. Umpierrez GE, Hellman R, Korytkowski MT, Kosiborod M, Maynard GA, Montori VM, Seley JJ, Van den Bergh G, Endocrine S. Management of hyperglycemia in hospitalized patients in non-critical care setting: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;**97**:16–38.
274. Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E, Ambrosioni E, Burnier M, Caulfield MJ, Cifkova R, Clement D, Coca A, Dominiczak A, Erdine S, Fagard R, Farsang C, Grassi G, Haller H, Heagerty A, Kjeldsen SE, Kiowski W, Mallion JM, Manolis A, Narkiewicz K, Nilsson P, Olsen MH, Rahm KH, Redon J, Rodicio J, Ruilope L, Schmieder RE, Struijker-Boudier HA, van Zwieten PA, Viigimaa M, Zanchetti A. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *J Hypertens* 2009;**27**:2121–2158.
275. Mancia G, Farsang C, Redon J, Zanchetti A, Bo`hm M, Christiaens T, Cifkova R, De Backer G, Dominiczak A, Galderisi M, Grobbee DE, Jaarsma T, Kirchhof P, Kjeldsen SE, Laurent S, Manolis AJ, Nilsson PM, Ruilope LM, Schmieder RE, Sirnes PA, Sleight P, Viigimaa M, Waeber B, Zannad F; ESH Scientific Council, Redon J, Dominiczak A, Narkiewicz K, Nilsson PM, Burnier M, Viigimaa M, Ambrosioni E, Caulfield M, Coca A, Olsen MH, Schmieder RE, Tsioufis C, van de Borne P; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG), Zamorano JL, Achenbach S, Baumgartner H, Bax JJ, Bueno H, Dean V, Deaton C, Errol C, Fagard R, Ferrari R, Hasdai D, Hoes AW, Kirchhof P, Knutti J, Kolh P, Lancellotti P, Linhart A, Nihoyannopoulos P, Piepoli MF, Ponikowski P, Sirnes PA, Tamargo JL, Tendera M, Torbicki A, Wijns W, Windecker S; Document Reviewers, Clement DL, Coca A, Gillebert TC, Tendera M, Rosei EA, Ambrosioni E, Anker SD, Bauersachs J, Hiti J, Caulfield M, De Buyzere M, De Geest S, Derumeaux GA, Erdine S, Farsang C, Funck-Brentano C, Gerc V, Germano G, Gielen S, Haller H, Hoes AW, Jordan J, Kahan T, Komajda M, Lovic D, Mahrholdt H, Olsen MH, Ostergren J, Parati G, Perk J, Polonia J, Popescu BA, Reiner Z, Rydén L, Sirenko Y, Stanton A, Struijker-Boudier H, Tsioufis C, van de Borne P, Vlachopoulos C, Volpe M, Wood DA. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2013 [Epub ahead of print] No abstract available.
276. Piepoli MF, Corra U, Benzer W, Bjarnason-Wehrens B, Dendale P, Gaita D, McGee H, Mendes M, Niebauer J, Zwisler AD, Schmid JP. Secondary prevention through cardiac rehabilitation: from knowledge to implementation. A position paper from the Cardiac Rehabilitation Section of the European Association of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2010;**17**:1–17.
277. Heran BS, Chen JM, Ebrahim S, Moxham T, Oldridge N, Rees K, Thompson DR, Taylor RS. Exercise-based cardiac rehabilitation for coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;CD001800.
278. Lawler PR, Filion KB, Eisenberg MJ. Efficacy of exercise-based cardiac rehabilitation post-myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am Heart J* 2011;**162**:571–584 e2.
279. Nichol KL, Nordin J, Mullooly J, Lask R, Fillbrandt K, Iwane M. Influenza vaccination and reduction in hospitalizations for cardiac disease and stroke among the elderly. *N Eng J Med* 2003;**348**:1322–1332.
280. Ciszewski A, Bilinska ZT, Brydak LB, Kepka C, Kruk M, Romanowska M, Ksiezyccka E, Przylyski J, Piotrowski W, Maczynska R, Ruzyllo W. Influenza vaccination in secondary prevention from coronary ischaemic events in coronary artery disease: FLUCAD study. *Eur Heart J* 2008;**29**:1350–1358.
281. Manson JE, Hsia J, Johnson KC, Rossouw JE, Assaf AR, Lasser NL, Trevisan M, Black HR, Heckbert SR, Detrano R, Strickland OL, Wong ND, Crouse JR, Stein E, Cushman M. Estrogen plus progestin and the risk of coronary heart disease. *N Eng J Med* 2003;**349**:523–534.
282. Rossouw JE, Prentice RL, Manson JE, Wu L, Barad D, Barnabei VM, Ko M, LaCroix AZ, Margolis KL, Stefanick ML. Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. *JAMA* 2007;**297**:1465–1477.

283. Henderson RA, O'Flynn N. Management of stable angina: summary of NICE guidance. *Heart* 2012;**98**:500–507.
284. Thadani U, Fung HL, Darke AC, Parker JO. Oral isosorbide dinitrate in angina pectoris: comparison of duration of action on dose-response relation during acute and sustained therapy. *Am J Cardiol* 1982;**49**:411–419.
285. Parker JO. Eccentric dosing with isosorbide-5-mononitrate in angina pectoris. *Am J Cardiol* 1993;**72**:871–876.
286. Chrysant SG, Glasser SP, Bittar N, Shahidi FE, Danisa K, Ibrahim R, Watts LE, Garutti RJ, Ferraresi R, Casareto R. Efficacy and safety of extended-release isosorbide mononitrate for stable effort angina pectoris. *Am J Cardiol* 1993;**72**:1249–1256.
287. Yusuf S, Wittes J, Friedman L. Overview of results of randomized clinical trials in heart disease. I. Treatments following myocardial infarction. *JAMA* 1988;**260**:2088–2093.
288. Bangalore S, Steg G, Deedwania P, Crowley K, Eagle KA, Goto S, Ohman EM, Cannon CP, Smith SC, Zeymer U, Hoffman EB, Messerli FH, Bhatt DL, Investigators RR. beta-Blocker use and clinical outcomes in stable outpatients with and without coronary artery disease. *JAMA* 2012;**308**:1340–1349.
289. Wallace WA, Wellington KL, Chess MA, Liang CS. Comparison of nifedipine gastrointestinal therapeutic system and atenolol on antianginal efficacies and exercise hemodynamic responses in stable angina pectoris. *Am J Cardiol* 1994;**73**:23–28.
290. de Vries RJ, van den Heuvel AF, Lok DJ, Claessens RJ, Bernink PJ, Pasteuning WH, Kingma JH, Dunselman PH. Nifedipine gastrointestinal therapeutic system versus atenolol in stable angina pectoris. The Netherlands Working Group on Cardiovascular Research (WCN). *Int J Cardiol* 1996;**57**:143–150.
291. Fox KM, Mulcahy D, Findlay I, Ford I, Dargie HJ. The Total Ischaemic Burden European Trial (TIBET). Effects of atenolol, nifedipine SR and their combination on the exercise test and the total ischaemic burden in 608 patients with stable angina. The TIBET Study Group. *Eur Heart J* 1996;**17**:96–103.
292. van de Ven LL, Vermeulen A, Tans JG, Tans AC, Liem KL, Lageweg NC, Lie KI. Which drug to choose for stable angina pectoris: a comparative study between bisoprolol and nitrates. *Int J Cardiol* 1995;**47**:217–223.
293. Kawanishi DT, Reid CL, Morrison EC, Rahimtoola SH. Response of angina and ischemia to long-term treatment in patients with chronic stable angina: a double-blind randomized individualized dosing trial of nifedipine, propranolol and their combination. *J Am Coll Cardiol* 1992;**19**:409–417.
294. Meyer TE, Adnams C, Commerford P. Comparison of the efficacy of atenolol and its combination with slow-release nifedipine in chronic stable angina. *Cardiovasc Drugs Ther* 1993;**7**:909–913.
295. Steffensen R, Grande P, Pedersen F, Haunso S. Effects of atenolol and diltiazem on exercise tolerance and ambulatory ischaemia. *Int J Cardiol* 1993;**40**:143–153.
296. Parameshwar J, Keegan J, Mulcahy D, Phadke K, Sparrow J, Sutton GC, Fox KM. Atenolol or nicardipine alone is as efficacious in stable angina as their combination: a double blind randomised trial. *Int J Cardiol* 1993;**40**:135–141.
297. Foale RA. Atenolol versus the fixed combination of atenolol and nifedipine in stable angina pectoris. *Eur Heart J* 1993;**14**:1369–1374.
298. Rehnqvist N, Hjemdahl P, Billing E, Bjorkander I, Eriksson SV, Forslund L, Held C, Nasman P, Wallen NH. Effects of metoprolol vs verapamil in patients with stable angina pectoris. The Angina Prognosis Study in Stockholm (APSS). *Eur Heart J* 1996;**17**:76–81.
299. Hjalmarson A, Goldstein S, Fagerberg B, Wedel H, Waagstein F, Kjekshus J, Wikstrand J, El Allaf D, Vitovec J, Aldershvile J, Halinen M, Dietz R, Neuhaus KL, Janosi A, Thorgeirsson G, Dunselman PH, Gullestad L, Kuch J, Herlitz J, Rickenbacher P, Ball S, Gottlieb S, Deedwania P. Effects of controlled-release metoprolol on total mortality, hospitalizations, and well-being in patients with heart failure: the Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in congestive heart failure (MERIT-HF). MERIT-HF Study Group. *JAMA* 2000;**283**:1295–1302.
300. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet* 1999;**353**:9–13.
301. Packer M, Bristow MR, Cohn JN, Colucci WS, Fowler MB, Gilbert EM, Shusterman NH. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. U.S. Carvedilol Heart Failure Study Group. *N Engl J Med* 1996;**334**:1349–1355.
302. Flather MD, Shibata MC, Coats AJ, Van Veldhuisen DJ, Parkhomenko A, Borbola J, Cohen-Solal A, Dumitrascu D, Ferraris R, Lechat P, Soler-Soler J, Tavazzi L, Spinarova L, Toman J, Bohm M, Anker SD, Thompson SG, Poole-Wilson PA. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *Eur Heart J* 2005;**26**:215–225.
303. Pepine CJ, Handberg EM, Cooper-DeHoff RM, Marks RG, Kowey P, Messerli FH, Mancina G, Cangiano JL, Garcia-Barreto D, Keltai M, Erdine S, Bristol HA, Kolb HR, Bakris GL, Cohen JD, Parmley WW. A calcium antagonist versus a noncalcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease. The International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST): a randomized controlled trial. *JAMA* 2003;**290**:2805–2816.
304. Ried LD, Tueth MJ, Handberg E, Kupfer S, Pepine CJ. A Study of Antihypertensive Drugs and Depressive Symptoms (SADD-Sx) in patients treated with a calcium antagonist versus an atenolol hypertension Treatment Strategy in the International Verapamil SR-Trandolapril Study (INVEST). *Psychosom Med* 2005;**67**:398–406.
305. Nissen SE, Tuzcu EM, Libby P, Thompson PD, Ghali M, Garza D, Berman L, Shi H, Buebendorf E, Topol EJ. Effect of antihypertensive agents on cardiovascular events in patients with coronary disease and normal blood pressure: the CAMELOT study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;**292**:2217–2225.
306. Frishman WH, Glasser S, Stone P, Deedwania PC, Johnson M, Fakouhi TD. Comparison of controlled-onset, extended-release verapamil with amlodipine and amlodipine plus atenolol on exercise performance and ambulatory ischemia in patients with chronic stable angina pectoris. *Am J Cardiol* 1999;**83**:507–514.
307. Tardif JC, Ford I, Tendera M, Bourassa MG, Fox K. Efficacy of ivabradine, a new selective I(f) inhibitor, compared with atenolol in patients with chronic stable angina. *Eur Heart J* 2005;**26**:2529–2536.
308. Tardif JC, Ponikowski P, Kahan T. Efficacy of the I(f) current inhibitor ivabradine in patients with chronic stable angina receiving beta-blocker therapy: a 4-month, randomized, placebo-controlled trial. *Eur Heart J* 2009;**30**:540–548.
309. Ranexa (Ranolazine). [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Summary\\_for\\_the\\_public/human/000805/WC500045940.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000805/WC500045940.pdf) (23 August 2013).
310. Izumiya Y, Kojima S, Kojima S, Araki S, Usuku H, Matsubara J, Sakamoto K, Tsujita K, Nagayoshi Y, Kaikita K, Sugiyama S, Ogawa H. Long-term use of oral nicorandil stabilizes coronary plaque in patients with stable angina pectoris. *Atherosclerosis* 2011;**214**:415–421.
311. Tuunanen H, Engblom E, Naum A, Nagren K, Scheinin M, Hesse B, Juhani Airaksinen KE, Nuutila P, Iozzo P, Ukkonen H, Opie LH, Knuuti J. Trimetazidine, a metabolic modulator, has cardiac and extracardiac benefits in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Circulation* 2008;**118**:1250–1258.
312. Detry JM, Sellier P, Pennaforte S, Cokkinos D, Dargie H, Mathes P. Trimetazidine: a new concept in the treatment of angina. Comparison with propranolol in patients with stable angina. Trimetazidine European Multicenter Study Group. *Br J Clin Pharmacol* 1994;**37**:279–288.
313. El-Kady T, El-Sabban K, Gabaly M, Sabry A, Abdel-Hady S. Effects of trimetazidine on myocardial perfusion and the contractile response of chronically dysfunctional myocardium in ischemic cardiomyopathy: a 24-month study. *Am J Cardiovasc Drugs* 2005;**5**:271–278.
314. Questions and answers on the review of medicines containing trimetazidine (20 mg tablets, 35 mg modified release tablet and 20 mg/ml oral solution). [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Referrals\\_document/Trimetazidine\\_31/WC500129195.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Trimetazidine_31/WC500129195.pdf) (9 March 2012).
315. Fragasso G, Piatti Md PM, Monti L, Palloschi A, Setola E, Puccetti P, Calori G, Lopaschuk GD, Margonato A. Short- and long-term beneficial effects of trimetazidine in patients with diabetes and ischemic cardiomyopathy. *Am Heart J* 2003;**146**:e18.
316. Jerling M. Clinical pharmacokinetics of ranolazine. *Clin Pharmacokinet* 2006;**45**:469–491.
317. Timmis AD, Chaitman BR, Crager M. Effects of ranolazine on exercise tolerance and HbA1c in patients with chronic angina and diabetes. *Eur Heart J* 2006;**27**:42–48.
318. Morrow DA, Scirica BM, Karwowska-Prokopczuk E, Murphy SA, Budaj A, Varshavsky S, Wolff AA, Skene A, McCabe CH, Braunwald E. Effects of ranolazine on recurrent cardiovascular events in patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes: the MERLIN-TIMI 36 randomized trial. *JAMA* 2007;**297**:1775–1783.
319. Morrow DA, Scirica BM, Chaitman BR, McGuire DK, Murphy SA, Karwowska-Prokopczuk E, McCabe CH, Braunwald E. Evaluation of the glycometabolic effects of ranolazine in patients with and without diabetes mellitus in the MERLIN-TIMI 36 randomized controlled trial. *Circulation* 2009;**119**:2032–2039.
320. Wilson SR, Scirica BM, Braunwald E, Murphy SA, Karwowska-Prokopczuk E, Buros JL, Chaitman BR, Morrow DA. Efficacy of ranolazine in patients with chronic angina observations from the randomized, double-blind, placebo-controlled MERLIN-TIMI (Metabolic Efficiency With Ranolazine for Less Ischemia in Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes) 36 Trial. *J Am Coll Cardiol* 2009;**53**:1510–1516.
321. Kosiborod M, Arnold SV, Spertus JA, McGuire DK, Li Y, Yue P, Ben-Yehuda O, Katz A, Jones PG, Olmsted A, Belardinelli L, Chaitman BR. Evaluation of Ranolazine in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Chronic Stable Angina. Results from the TERISA randomized clinical trial. *J Am Coll Cardiol* 2013;**61**(20):2038–45.
322. Noman A, Ang DS, Ogston S, Lang CC, Struthers AD. Effect of high-dose allopurinol on exercise in patients with chronic stable angina: a randomized, placebo controlled crossover trial. *Lancet* 2010;**375**:2161–2167.
323. Opie LH. Allopurinol for heart failure: novel mechanisms. *J Am Coll Cardiol* 2012;**59**:809–812.
324. Wagner F, Gohlke-Barwolf C, Trenk D, Jahnchen E, Roskamm H. Differences in the antiischaemic effects of molsidomine and isosorbide dinitrate (ISDN) during acute and short-term administration in stable angina pectoris. *Eur Heart J* 1991;**12**:994–999.
325. Ho JE, Bittner V, Demicco DA, Breazna A, Deedwania PC, Waters DD. Usefulness of heart rate at rest as a predictor of mortality, hospitalization for heart failure, myocardial infarction, and stroke in patients with stable

- coronary heart disease (Data from the Treating to New Targets [TNT] trial). *Am J Cardiol* 2010;**105**:905–911.
327. Kollock R, Legler UF, Champion A, Cooper-Dehoff RM, Handberg E, Zhou Q, Pepine CJ. Impact of resting heart rate on outcomes in hypertensive patients with coronary artery disease: findings from the International Verapamil-SR/trandolapril Study (INVEST). *Eur Heart J* 2008;**29**:1327–1334.
  328. Fox K, Ford I, Steg PG, Tendera M, Robertson M, Ferrari R, investigators B. Heart rate as a prognostic risk factor in patients with coronary artery disease and leftventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a subgroup analysis of a randomised controlled trial. *Lancet* 2008;**372**:817–821.
  329. Opie LH, Horowitz JD. Nitrates and newer anti-anginals. In: *Drugs for the Heart*. 8th ed: Elsevier, 2012.
  330. Short PM, Lipworth SJ, Elder DH, Schembri S, Lipworth BJ. Effect of beta blockers in treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a retrospective cohort study. *BMJ* 2011;**342**:d2549.
  331. Davies RF, Habibi H, Klinke WP, Dessain P, Nadeau C, Phaneuf DC, Lepage S, Raman S, Herbert M, Foris K et al. Effect of amlodipine, atenolol and their combination on myocardial ischemia during treadmill exercise and ambulatory monitoring. Canadian Amlodipine/Atenolol in Silent Ischemia Study (CASIS) Investigators. *J Am Coll Cardiol* 1995;**25**:619–625.
  332. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy: I: Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. Antiplatelet Trialists' Collaboration. *BMJ* 1994;**308**:81–106.
  333. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002;**324**:71–86.
  334. Juul-Moller S, Edvardsson N, Jahnmatz B, Rosen A, Sorensen S, Omblus R. Doubleblind trial of aspirin in primary prevention of myocardial infarction in patients with stable chronic angina pectoris. The Swedish Angina Pectoris Aspirin Trial (SAPAT) Group. *Lancet* 1992;**340**:1421–1425.
  335. Arandomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. *Lancet* 1996;**348**:1329–1339.
  336. Gurbel PA, Bliden KP, Butler K, Tantry US, Gesheff T, Wei C, Teng R, Antonino MJ, Patil SB, Karunakaran A, Kereiakes DJ, Parris C, Purdy D, Wilson V, Ledley GS, Storey RF. Randomized double-blind assessment of the ONSET and OFFSET of the antiplatelet effects of ticagrelor versus clopidogrel in patients with stable coronary artery disease: the ONSET/OFFSET study. *Circulation* 2009;**120**:2577–2585.
  337. Jernberg T, Payne CD, Winters KJ, Darstein C, Brandt JT, Jakubowski JA, Naganuma H, Siegbahn A, Wallentin L. Prasugrel achieves greater inhibition of platelet aggregation and a lower rate of non-responders compared with clopidogrel in aspirin-treated patients with stable coronary artery disease. *Eur Heart J* 2006;**27**:1166–1173.
  338. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S, Neumann FJ, Ardissino D, De Servi S, Murphy SA, Riesmeyer J, Weerakkody G, Gibson CM, Antman EM. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Eng J Med* 2007;**357**:2001–2015.
  339. Cannon CP, Harrington RA, James S, Ardissino D, Becker RC, Emanuelson H, Husted S, Katus H, Keltai M, Khurmi NS, Kontny F, Lewis BS, Steg PG, Storey RF, Wojdyla D, Wallentin L. Comparison of ticagrelor with clopidogrel in patients with a planned invasive strategy for acute coronary syndromes (PLATO): a randomised double-blind study. *Lancet* 2010;**375**:283–293.
  340. Roe MT, Armstrong PW, Fox KA, White HD, Prabhakaran D, Goodman SG, Cornel JH, Bhatt DL, Clemmensen P, Martinez F, Ardissino D, Nicolau JC, Boden WE, Gurbel PA, Ruzyllo W, Dalby AJ, McGuire DK, Leiva-Pons JL, Parkhomenko A, Gottlieb S, Topacio GO, Hamm C, Pavlides G, Goudev AR, Oto A, Tseng CD, Merkely B, Gasparovic V, Corbalan R, Cinteza M, McLendon RC, Winters KJ, Brown EB, Lokhnygina Y, Aylward PE, Huber K, Hochman JS, Ohman EM. Prasugrel versus Clopidogrel for Acute Coronary Syndromes without Revascularization. *N Eng J Med* 2012;**367**(14):1297–309.
  341. Morrow DA, Braunwald E, Bonaca MP, Ameriso SF, Dalby AJ, Fish MP, Fox KA, Lipka LJ, Liu X, Nicolau JC, Ophuis A, Paolasso E, Scirica BM, Spinar J, Theroux P, Wiviott SD, Strony J, Murphy SA. Vorapaxar in the secondary prevention of atherothrombotic events. *N Eng J Med* 2012;**366**:1404–1413.
  342. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Eng J Med* 2001;**345**:494–502.
  343. Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, Berger PB, Black HR, BodenWE, Cacoub P, Cohen EA, Creager MA, Easton JD, Flather MD, Haffner SM, Hamm CW, Hankey GJ, Johnston SC, Mak KH, Mas JL, Montalescot G, Pearson TA, Steg PG, Steinhubl SR, Weber MA, Brennan DM, Fabry-Ribaudo L, Booth J, Topol EJ. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Eng J Med* 2006;**354**:1706–1717.
  344. Bhatt DL, Flather MD, Hacke W, Berger PB, Black HR, Boden WE, Cacoub P, Cohen EA, Creager MA, Easton JD, Hamm CW, Hankey GJ, Johnston SC, Mak KH, Mas JL, Montalescot G, Pearson TA, Steg PG, Steinhubl SR, Weber MA, Fabry-Ribaudo L, Hu T, Topol EJ, Fox KA. Patients with prior myocardial infarction, stroke, or symptomatic peripheral arterial disease in the CHARISMA trial. *J Am Coll Cardiol* 2007;**49**:1982–1988.
  345. Scirica BM, Bonaca MP, Braunwald E, De Ferrari GM, Isaza D, Lewis BS, Mehrhof F, Merlini PA, Murphy SA, Sabatine MS, Tendera M, Van de Werf F, Wilcox R, Morrow DA, Investigators TRADP-TSC. Vorapaxar for secondary prevention of thrombotic events for patients with previous myocardial infarction: a prespecified subgroup analysis of the TRA 2 degrees P-TIMI 50 trial. *Lancet* 2012;**380**:1317–1324.
  346. Mega JL, Simon T, Collet JP, Anderson JL, Antman EM, Bliden K, Cannon CP, Danchin N, Giusti B, Gurbel P, Horne BD, Hulot JS, Kastrati A, Montalescot G, Neumann FJ, Shen L, Sibbing D, Steg PG, Trenk D, Wiviott SD, Sabatine MS. Reduced-function CYP2C19 genotype and risk of adverse clinical outcomes among patients treated with clopidogrel predominantly for PCI: a meta-analysis. *JAMA* 2010;**304**:1821–1830.
  347. Collet JP, Cuisset T, Range G, Cayla G, Elhadad S, Pouillot C, Henry P, Motreff P, Carrie D, Boueri Z, Belle L, Van Belle E, Rousseau H, Aubry P, Monsegu J, Sabouret P, O'Connor SA, Abtan J, Kerneis M, Saint-Etienne C, Barthelemy O, Beygui F, Silvain J, Vicaut E, Montalescot G, Investigators A. Bedside monitoring to adjust antiplatelet therapy for coronary stenting. *N Eng J Med* 2012;**367**:2100–2109.
  348. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. The SOLVD Investigators. *N Eng J Med* 1991;**325**:293–302.
  349. Pfeffer MA, Braunwald E, Moye LA, Basta L, Brown EJ Jr., Cuddy TE, Davis BR, Geltman EM, Goldman S, FlakerGC et al. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the survival and ventricular enlargement trial. The SAVE Investigators. *N Eng J Med* 1992;**327**:669–677.
  350. Flather MD, Yusuf S, Kober L, Pfeffer M, Hall A, Murray G, Torp-Pedersen C, Ball S, Pogue J, Moye L, Braunwald E. Long-term ACE-inhibitor therapy in patients with heart failure or left-ventricular dysfunction: a systematic overview of data from individual patients. ACE-Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. *Lancet* 2000;**355**:1575–1581.
  351. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Eng J Med* 2000;**342**:145–153.
  352. Fox KM. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebocontrolled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet* 2003;**362**:782–788.
  353. Dagenais GR, Pogue J, Fox K, Simoons ML, Yusuf S. Angiotensin-converting-enzyme inhibitors in stable vascular disease without left ventricular systolic dysfunction or heart failure: a combined analysis of three trials. *Lancet* 2006;**368**:581–588.
  354. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Woodward M, Billot L, Harrap S, Poulter N, Marre M, Cooper M, Glasziou P, Grobbee DE, Hamet P, Heller S, Liu LS, Mancia G, Mogensen CE, Pan CY, Rodgers A, Williams B. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007;**370**:829–840.
  355. Braunwald E, Domanski MJ, Fowler SE, Geller NL, Gersh BJ, Hsia J, Pfeffer MA, Rice MM, Rosenberg YD, Rouleau JL, Investigators PT. Angiotensin-converting-enzyme inhibition in stable coronary artery disease. *N Eng J Med* 2004;**351**:2058–2068.
  356. Dahlof B, Sever PS, Poulter NR, Wedel H, Beevers DG, Caulfield M, Collins R, Kjeldsen SE, Kristinsson A, McInnes GT, Mehlsen J, Nieminen M, O'Brien E, Ostergren J. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2005;**366**:895–906.
  357. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, Dahlof B, Pitt B, Shi V, Hester A, Gupta J, Gatlin M, Velazquez EJ. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Eng J Med* 2008;**359**:2417–2428.
  358. Yusuf S, Teo KK, Pogue J, Dyal L, Copland I, Schumacher H, Dagenais G, Sleight P, Anderson C. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Eng J Med* 2008;**358**:1547–1559.
  359. Mann JF, Schmieder RE, McQueen M, Dyal L, Schumacher H, Pogue J, Wang X, Maggioni A, Budaj A, Chaitiraphan S, Dickstein K, Keltai M, Metsarinne K, Oto A, Parkhomenko A, Piegas LS, Svendsen TL, Teo KK, Yusuf S. Renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both, in people at high vascular risk (the ONTARGET study): a multicentre, randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet* 2008;**372**:547–553.
  360. Pitt B, Remme W, Zannad F, Neaton J, Martinez F, Roniker B, Bittman R, Hurlley S, Kleiman J, Gatlin M, Eplerone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Eng J Med* 2003;**348**:1309–1321.
  361. Mukherjee D, Nissen SE, Topol EJ. Risk of cardiovascular events associated with selective COX-2 inhibitors. *JAMA* 2001;**286**:954–959.
  362. Bresalier RS, Sandler RS, Quan H, Bolognese JA, Oxenius B, Horgan K, Lines K, Riddell R, Morton D, Lanis A, Konstam MA, Baron JA. Cardiovascular events associated with rofecoxib in a colorectal adenoma chemoprevention trial. *N Eng J Med* 2005;**352**:1092–1102.



363. Solomon SD, McMurray JJ, Pfeffer MA, Wittes J, Fowler R, Finn P, Anderson WF, Zauber A, Hawk E, Bertagnoli M. Cardiovascular risk associated with celecoxib in a clinical trial for colorectal adenoma prevention. *N Eng J Med* 2005;**352**:1071–1080.
365. Sueda S, Kohno H, Fukuda H, Watanabe K, Ochi N, Kawada H, Uraoka T. Limitations of medical therapy in patients with pure coronary spastic angina. *Chest* 2003;**123**:380–386.
366. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy: III: Reduction in venous thrombosis and pulmonary embolism by antiplatelet prophylaxis among surgical and medical patients. Antiplatelet Trialists' Collaboration. *BMJ* 1994;**308**:235–246.
367. Cannon RO 3rd, Watson RM, Rosing DR, Epstein SE. Efficacy of calcium channel blocker therapy for angina pectoris resulting from small-vessel coronary artery disease and abnormal vasodilator reserve. *Am J Cardiol* 1985;**56**:242–246.
368. Chen JW, Lee WL, Hsu NW, Lin SJ, Ting CT, Wang SP, Chang MS. Effects of short-term treatment of nicorandil on exercise-induced myocardial ischemia and abnormal cardiac autonomic activity in microvascular angina. *Am J Cardiol* 1997;**80**:32–38.
369. Albertsson PA, Emanuelsson H, Milsom I. Beneficial effect of treatment with transdermal estradiol-17-beta on exercise-induced angina and ST-segment depression in syndrome X. *Int J Cardiol* 1996;**54**:13–20.
371. Fabian E, Varga A, Picano E, Vajo Z, Ronaszeki A, Csanady M. Effect of simvastatin on endothelial function in cardiac syndrome X patients. *Am J Cardiol* 2004;**94**:652–655.
372. Lanza GA, Colonna G, Pasceri V, Maseri A. Atenolol versus amlodipine versus isosorbide-5-mononitrate on anginal symptoms in syndrome X. *Am J Cardiol* 1999;**84**:854–856, A8.
373. Emdin M, Picano E, Lattanzi F, L'Abbate A. Improved exercise capacity with acute aminophylline administration in patients with syndrome X. *J Am Coll Cardiol* 1989;**14**:1450–1453.
374. Cannon RO 3rd, Quyyumi AA, Mincemoyer R, Stine AM, Gracely RH, Smith WB, Geraci MF, Black BC, Uhde TW, Waclawiw MA et al. Imipramine in patients with chest pain despite normal coronary angiograms. *N Eng J Med* 1994;**330**:1411–1417.
375. Sgueglia GA, Sestito A, Spinelli A, Cioni B, Infusino F, Papacci F, Bellocchi F, Meglio M, Crea F, Lanza GA. Long-term follow-up of patients with cardiac syndrome X treated by spinal cord stimulation. *Heart* 2007;**93**:591–597.
376. Yasue H, Takizawa A, Nagao M, Nishida S, Horie M, Kubota J, Omote S, Takaoka K, Okumura K. Long-term prognosis for patients with variant angina and influential factors. *Circulation* 1988;**78**:1–9.
377. Frenneaux M, Kaski JC, Brown M, Maseri A. Refractory variant angina relieved by guanethidine and clonidine. *Am J Cardiol* 1988;**62**:832–833.
378. Gaspardone A, Tomai F, Versaci F, Ghini AS, Polisca P, Crea F, Chiariello L, Giffre PA. Coronary artery stent placement in patients with variant angina refractory to medical treatment. *Am J Cardiol* 1999;**84**:96–98, A8.
379. Abbate A, Hamza M, Cassano AD, Melchior R, Roberts C, Grizzard J, Shah K, Hastillo A, Kasirajan V, Crea F, Lanza GA, Vetrovec GW. Sympathectomy as a treatment for refractory coronary artery spasm. *Int J Cardiol* 2012;**161**(1):e7–9.
380. Montalescot G, White HD, Gallo R, Cohen M, Steg PG, Aylward PE, Bode C, Chiariello M, King SB 3rd, Harrington RA, Desmet WJ, Macaya C, Steinhilb SR. Enoxaparin versus unfractionated heparin in elective percutaneous coronary intervention. *N Eng J Med* 2006;**355**:1006–1017.
381. Lincoff AM, Bittl JA, Harrington RA, Feit F, Kleiman NS, Jackman JD, Sarembock IJ, Cohen DJ, Spriggs D, Ebrahimi R, Keren G, Carr J, Cohen EA, Betriu A, Desmet W, Kereiakes DJ, Rutsch W, Wilcox RG, de Feyter PJ, Vahanian A, Topol EJ. Bivalirudin and provisional glycoprotein IIb/IIIa blockade compared with heparin and planned glycoprotein IIb/IIIa blockade during percutaneous coronary intervention: REPLACE-2 randomized trial. *JAMA* 2003;**289**:853–863.
382. Singh M, Gersh BJ, Lennon RJ, Ting HH, Holmes DR Jr., Doyle BJ, Rihal CS. Outcomes of a system-wide protocol for elective and nonelective coronary angioplasty at sites without on-site surgery: the Mayo Clinic experience. *Mayo Clin Proc* 2009;**84**:501–508.
383. Stettler C, Wandel S, Allemann S, Kastrati A, Morice MC, Schomig A, Pfisterer ME, Stone GW, Leon MB, de Lezo JS, Goy JJ, Park SJ, Sabate M, Suttorp MJ, Kelbaek H, Spaulding C, Menichelli M, Vermeersch P, Dirksen MT, Cervinka P, Petronio AS, Nordmann AJ, Diem P, Meier B, Zwahlen M, Reichenbach S, Trelle S, Windecker S, Juni P. Outcomes associated with drug-eluting and bare-metal stents: a collaborative network meta-analysis. *Lancet* 2007;**370**:937–948.
384. Schomig A, Dibra A, Windecker S, Mehilli J, Suarez de Lezo J, Kaiser C, Park SJ, Goy JJ, Lee JH, Di Lorenzo E, Wu J, Juni P, Pfisterer ME, Meier B, Kastrati A. A meta-analysis of 16 randomized trials of sirolimus-eluting stents versus paclitaxel-eluting stents in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2007;**50**:1373–1380.
385. Sarno G, Lagerqvist B, Frobert O, Nilsson J, Olivecrona G, Omerovic E, Saleh N, Venetianos D, James S. Lower risk of stent thrombosis and restenosis with unrestricted use of 'new-generation' drug-eluting stents: a report from the nationwide Swedish Coronary Angiography and Angioplasty Registry (SCAAR). *Eur Heart J* 2012;**33**:606–613.
386. Bellemin-Appaix A, O'Connor SA, Silvain J, Cucherat M, Beygui F, Barthelemy O, Collet JP, Jacq L, Bernasconi F, Montalescot G, Group A. Association of clopidogrel pretreatment with mortality, cardiovascular events, and major bleeding among patients undergoing percutaneous coronary intervention: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2012;**308**:2507–2516.
387. Widimsky P, Motovska Z, Kala SS, Pudil P, Holm R, Petr F, Bilkova R, Skalicka D, Kuchynka H, Poloczek P, Miklik M, Maly R, Aschermann MM; Prague-Trial Investigators. Clopidogrel pre-treatment in stable angina: for all patients. 6 h before elective coronary angiography or only for angiographically selected patients a few minutes before PCI? A randomized multicentre trial PRAGUE-8. *Eur Heart J* 2008;**29**:1495–1503.
388. Steinhilb SR, Berger PB, Mann JT 3rd, Fry ET, DeLago A, Wilmer C, Topol EJ; CREDO Investigators. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002;**288**:2411–2420.
389. Iakovou I, Schmidt T, Bonizzi E, Ge L, Sangiorgi GM, Stankovic G, Airoldi F, Chieffo A, Montorfano M, Carlino M, Michev I, Corvaja N, Briguori C, Gerckens U, Grube E, Colombo A. Incidence, predictors, and outcome of thrombosis after successful implantation of drug-eluting stents. *JAMA* 2005;**293**:2126–2130.
390. Eisenberg MJ, Richard PR, Libersan D, Filion KB. Safety of short-term discontinuation of antiplatelet therapy in patients with drug-eluting stents. *Circulation* 2009;**119**:1634–1642.
391. Stefanini GG, Kalesan B, Serruys PW, Heg D, Buszman P, Linke A, Ischinger T, Klaus V, Eberli F, Wijns W, Morice MC, Di Mario C, Corti R, Antoni D, Sohn HY, Eerdmans P, van Es GA, Meier B, Windecker S, Juni P. Long-term clinical outcomes of biodegradable polymer biolimus-eluting stents versus durable polymer sirolimus-eluting stents in patients with coronary artery disease (LEADERS): 4 year follow-up of a randomised non-inferiority trial. *Lancet* 2011;**378**:1940–1948.
392. Baber U, Mehran R, Sharma SK, Brar S, Yu J, Suh JW, Kim HS, Park SJ, Kastrati A, de Waha A, Krishnan P, Moreno P, Sweeney J, Kim MC, Suleman J, Pyo R, Wiley J, Kovacic J, Kini AS, Dangas GD. Impact of the everolimus-eluting stent on stent thrombosis: a meta-analysis of 13 randomized trials. *J Am Coll Cardiol* 2011;**57**:1569–1577.
393. Airoldi F, Colombo A, Morici N, Latib A, Cosgrave J, Buellesfeld L, Bonizzi E, Carlino M, Gerckens U, Godino C, Melzi G, Michev I, Montorfano M, Sangiorgi GM, Qasim A, Chieffo A, Briguori C, Grube E. Incidence and predictors of drug-eluting stent thrombosis during and after discontinuation of thienopyridine treatment. *Circulation* 2007;**116**:745–754.
394. Schulz S, Schuster T, Mehilli J, Byrne RA, Ellert J, Massberg S, Goedel J, Brustkina O, Ulm K, Schomig A, Kastrati A. Stent thrombosis after drug-eluting stent implantation: incidence, timing, and relation to discontinuation of clopidogrel therapy over a 4-year period. *Eur Heart J* 2009;**30**:2714–2721.
395. Valgimigli M, Campo G, Monti M, Vranckx P, Percoco G, Tumscitz C, Castriota F, Colombo F, Tebaldi M, Fuca G, Kubbaheh M, Cangiano E, Minarelli M, Scalone A, Cavazza C, Frangione A, Borghesi M, Marchesini J, Parrinello G, Ferrari R. Short versus long-term duration of dual-antiplatelet therapy after coronary stenting: a randomized multicenter trial. *Circulation* 2012;**125**:2015–2026.
396. Gwon HC, Hahn JY, Park KW, Song YB, Chae IH, Lim DS, Han KR, Choi JH, Choi SH, Kang HJ, Koo BK, Ahn T, Yoon JH, Jeong MH, Hong TJ, Chung WY, Choi YJ, Hur SH, Kwon HM, Jeon DW, Kim BO, Park SH, Lee NH, Jeon HK, Jang Y, Kim HS. Six-month versus 12-month dual antiplatelet therapy after implantation of drug-eluting stents: the Efficacy of Xience/Promus Versus Cypher to Reduce Late Loss After Stenting (EXCELLENT) randomized, multicenter study. *Circulation* 2012;**125**:505–513.
397. Dewilde WJ, Oirbans T, Verheugt FW, Kelder JC, De Smet BJ, Herrman JP, Adriaenssens T, Vrolix M, Heestermans AA, Vis MM, Tijssen JG, van 't Hof AW, ten Berg JM, investigators Ws. Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anticoagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention: an open-label, randomised, controlled trial. *Lancet* 2013;**381**:1107–1115.
398. Price MJ, Berger PB, Teirstein PS, Tanguay JF, Angiolillo DJ, Spriggs D, Puri S, Robbins M, Garratt KN, Bertrand OF, Stillabower ME, Aragon JR, Kandzari DE, Stinis CT, Lee MS, Manoukian SV, Cannon CP, Schork NJ, Topol EJ; GRAVITAS Investigators. Standard- vs high-dose clopidogrel based on platelet function testing after percutaneous coronary intervention: the GRAVITAS randomized trial. *JAMA* 2011;**305**:1097–1105.
399. Pijls NH, Fearon WF, Tonino PA, Siebert U, Ikeno F, Bornschein B, van't Veer M, Klauss V, Manoharan G, Engstrom T, Oldroyd KG, Ver Lee PN, MacCarthy PA, De Bruyne B. Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention in patients with multivessel coronary artery disease: 2-year follow-up of the FAME (Fractional Flow Reserve Versus Angiography for Multivessel Evaluation) study. *J Am Coll Cardiol* 2010;**56**:177–184.
400. De Bruyne B, Pijls NH, Kalesan B, Barbato E, Tonino PA, Piroth Z, Jagic N, Mobius-Winckler S, Rioufol G, Witt N, Kala P, MacCarthy P, Engstrom T, Oldroyd KG, Mavromatis K, Manoharan G, Verlee P, Frobert O, Curzen N, Johnson JB, Juni P, Fearon WF. Fractional flow reserve-guided PCI versus medical therapy in stable coronary disease. *N Eng J Med* 2012;**367**:991–1001.
401. Hamilos M, Muller O, Cuisset T, Ntalianis A, Chlouverakis G, Sarno G, Nelis O, Bartunek J, Vanderheyden M, Wyffels E, Barbato E, Heyndrickx GR, Wijns W, De Bruyne B. Long-term clinical outcome after fractional flow reserve-guided treatment in patients with angiographically equivocal left main coronary artery stenosis. *Circulation* 2009;**120**:1505–1512.
402. Ntalianis A, Sels JW, Davidavicius G, Tanaka N, Muller O, Trana C, Barbato E, Hamilos M, Mangiacapra F, Heyndrickx GR, Wijns W, Pijls NH, De Bruyne B. Fractional flow reserve for the assessment of nonculprit coronary artery

- stenoses in patients with acute myocardial infarction. *JACC Cardiovasc Interv* 2010;**3**:1274–1281.
403. Jasti V, Ivan E, Yalamanchili V, Wongpraparut N, Leesar MA. Correlations between fractional flow reserve and intravascular ultrasound in patients with an ambiguous left main coronary artery stenosis. *Circulation* 2004;**110**:2831–2836.
404. Barlis P, Schmitt JM. Current and future developments in intracoronary optical coherence tomography imaging. *EuroIntervention* 2009;**4**:529–533.
405. Pijls NH, van Schaardenburgh P, Manoharan G, Boersma E, Bech JW, van't Veer M, Bar F, Hoorntje J, Koolen J, Wijns W, de Bruyne B. Percutaneous coronary intervention of functionally nonsignificant stenosis: 5-year follow-up of the DEFER Study. *J Am Coll Cardiol* 2007;**49**:2105–2111.
406. Prati F, Regar E, Mintz GS, Arbustini E, Di Mario C, Jang IK, Akasaka T, Costa M, Guagliumi G, Grube E, Ozaki Y, Pinto F, Serruys PW. Expert review document on methodology, terminology, and clinical applications of optical coherence tomography: physical principles, methodology of image acquisition, and clinical application for assessment of coronary arteries and atherosclerosis. *Eur Heart J* 2010;**31**:401–415.
407. Loop FD, Lytle BW, Cosgrove DM, Stewart RW, Goormastic M, Williams GW, Golding LA, Gill CC, Taylor PC, Sheldon WC et al. Influence of the internal-mammary-artery graft on 10-year survival and other cardiac events. *N Eng J Med* 1986;**314**:1–6.
408. Endo M, Nishida H, Tomizawa Y, Kasanuki H. Benefit of bilateral over single internal mammary artery grafts for multiple coronary artery bypass grafting. *Circulation* 2001;**104**:2164–2170.
409. Dion R, Glineur D, Derouck D, Verhelst R, Noirhomme P, El Khoury G, Degraeve E, Hanet C. Long-term clinical and angiographic follow-up of sequential internal thoracic artery grafting. *Eur J Cardiothorac Surg* 2000;**17**:407–414.
410. Taggart DP, D'Amico R, Altman DG. Effect of arterial revascularisation on survival: a systematic review of studies comparing bilateral and single internal mammary arteries. *Lancet* 2001;**358**:870–875.
411. Grau JB, Ferrari G, Mak AW, Shaw RE, Brizzio ME, Mindich BP, Strobeck J, Zapolanski A. Propensity matched analysis of bilateral internal mammary artery versus single left internal mammary artery grafting at 17-year follow-up: validation of a contemporary surgical experience. *Eur J Cardiothorac Surg* 2012;**41**:770–775; discussion 776.
412. Kurlansky PA, Traad EA, Dorman MJ, Galbut DL, Zucker M, Ebra G. Thirty-year follow-up defines survival benefit for second internal mammary artery in propensity-matched groups. *Ann Thorac Surg* 2010;**90**:101–108.
413. Taggart DP, Altman DG, Gray AM, Lees B, Nugara F, Yu LM, Campbell H, Flather M. Randomized trial to compare bilateral vs. single internal mammary coronary artery bypass grafting: 1-year results of the Arterial Revascularisation Trial (ART). *Eur Heart J* 2010;**31**:2470–2481.
414. Athanasiou T, Saso S, Rao C, Vecht J, Grapsa J, Dunning J, Lemma M, Casula R. Radial artery versus saphenous vein conduits for coronary artery bypass surgery: forty years of competition: which conduit offers better patency? A systematic review and meta-analysis. *Eur J Cardiothorac Surg* 2011;**40**:208–220.
415. Benedetto U, Angeloni E, Refice S, Sinatra R. Radial artery versus saphenous vein graft patency: meta-analysis of randomized controlled trials. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010;**139**:229–231.
416. Collins P, Webb CM, Chong CF, Moat NE. Radial artery versus saphenous vein patency randomized trial: five-year angiographic follow-up. *Circulation* 2008;**117**:2859–2864.
417. Deb S, Cohen EA, Singh SK, Une D, Laupacis A, Fremes SE. Radial artery and saphenous vein patency more than 5 years after coronary artery bypass surgery: results from RAPS (Radial Artery Patency Study). *J Am Coll Cardiol* 2012;**60**:28–35.
418. Takagi H, Tanabashi T, Kawai N, Kato T, Umemoto T. Off-pump coronary artery bypass sacrifices graft patency: meta-analysis of randomized trials. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007;**133**:e2–e3.
419. Shroyer AL, Grover FL, Hattler B, Collins JF, McDonald GO, Kozora E, Lucke JC, Baltz JH, Novitzky D. On-pump versus off-pump coronary-artery bypass surgery. *N Eng J Med* 2009;**361**:1827–1837.
420. Buffolo E, Andrade JC, Succi JE, Leao LE, Cueva C, Branco JN, Gallucci C. [Direct revascularization of the myocardium without extracorporeal circulation. Description of the technic and preliminary results]. *Arq Bras Cardiol* 1982;**38**:365–373.
421. Lamy A, Devereaux PJ, Prabhakaran D, Taggart DP, Hu S, Paolasso E, Straka Z, Piegas LS, Akar AR, Jain AR, Noiseux N, Padmanabhan C, Bahamondes JC, Novick RJ, Vajjayanth P, Reddy S, Tao L, Olavegogeochea PA, Airan B, Sullling TA, Whitlock RP, Ou Y, Ng J, Chrolavicius S, Yusuf S. Off-pump or on-pump coronary-artery bypass grafting at 30 days. *N Eng J Med* 2012;**366**:1489–1497.
422. Afialo J, Rasti M, Ohayon SM, Shimony A, Eisenberg MJ. Off-pump vs. on-pump coronary artery bypass surgery: an updated meta-analysis and meta-regression of randomized trials. *Eur Heart J* 2012;**33**:1257–1267.
423. Hannan EL, Wu C, Smith CR, Higgins RS, Carlson RE, Culliford AT, Gold JP, Jones RH. Off-pump versus on-pump coronary artery bypass graft surgery: differences in short-term outcomes and in long-term mortality and need for subsequent revascularization. *Circulation* 2007;**116**:1145–1152.
424. Puskas JD, Thourani VH, Kilgo P, Cooper W, Vassiliades T, Vega JD, Morris C, Chen E, Schmotzer BJ, Guyton RA, Lattouf OM. Off-pump coronary artery bypass disproportionately benefits high-risk patients. *Ann Thorac Surg* 2009;**88**:1142–1147.
425. Kuss O, von Salviati B, Borgermann J. Off-pump versus on-pump coronary artery bypass grafting: a systematic review and meta-analysis of propensity score analyses. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010;**140**:829–835; 835 e1–e13.
426. Farkouh ME, Domanski M, Sleeper LA, Siami FS, Dangas G, Mack M, Yang M, Cohen DJ, Rosenberg Y, Solomon SD, Desai AS, Gersh BJ, Magnusson EA, Lansky A, Boineau R, Weinberger J, Ramanathan K, Sousa JE, Rankin J, Bhargava B, Buse J, Hueb W, Smith CR, Muratov V, Bansilal S, King S 3rd, Bertrand M, Fuster V; FREEDOM Trial Investigators. Strategies for multivessel revascularization in patients with diabetes. *N Engl J Med* 2012;**367**:2375–2384.
427. Serruys PW, Morice MC, Kappetein AP, Colombo A, Holmes DR, Mack MJ, Stahle E, Feldman TE, van den Brand M, Bass EJ, Van Dyck N, Leadley K, Dawkins KD, Mohr FW. Percutaneous coronary intervention versus coronary-artery bypass grafting for severe coronary artery disease. *N Eng J Med* 2009;**360**:961–972.
428. Serruys PW, Onuma Y, Garg S, Sarno G, van den Brand M, Kappetein AP, Van Dyck N, Mack M, Holmes D, Feldman T, Morice MC, Colombo A, Bass E, Leadley K, Dawkins KD, van Es GA, Morel MA, Mohr FW. Assessment of the SYNTAX score in the Syntax study. *EuroIntervention* 2009;**5**:50–56.
429. Bonow RO, Maurer G, Lee KL, Holly TA, Binkley PF, Desvigne-Nickens P, Drozd J, Farsky PS, Feldman AM, Doenst T, Michler RE, Berman DS, Nicolau JC, Pellikka PA, Wrobel K, Alotti N, Asch FM, Favaloro LE, She L, Velazquez EJ, Jones RH, Panza JA. Myocardial viability and survival in ischemic left ventricular dysfunction. *N Eng J Med* 2011;**364**:1617–1625.
430. Velazquez EJ, Lee KL, Deja MA, Jain A, Sopko G, Marchenko A, Ali IS, Pohost G, Gradinaru S, Abraham WT, Yui M, Prabhakaran D, Szwed H, Ferrazzi P, Petrie MC, O'Connor CM, Panchavinnin P, She L, Bonow RO, Rankin GR, Jones RH, Rouleau JL. Coronary artery bypass surgery in patients with left ventricular dysfunction. *N Eng J Med* 2011;**364**:1607–1616.
431. Erne P, Schoenenberger AW, Burckhardt D, Zuber M, Kiowski W, Buser PT, Dubach P, Resink TJ, Pfisterer M. Effects of percutaneous coronary interventions in silent ischemia after myocardial infarction: the SWISSI II randomized controlled trial. *JAMA* 2007;**297**:1985–1991.
432. Madsen JK, Grande P, Saunamaki K, Thyssen P, Kassis E, Eriksen U, Rasmussen K, Haunso S, Nielsen TT, Haghfelt T, Fritz-Hansen P, Hjelm E, Paulsen PK, Alstrup P, Arendrup H, Niebuhr-Jorgensen U, Andersen LI. Danish multicenter randomized study of invasive versus conservative treatment in patients with inducible ischemia after thrombolysis in acute myocardial infarction (DANAMI). DANISH trial in Acute Myocardial Infarction. *Circulation* 1997;**96**:748–755.
433. Madsen JK, Nielsen TT, Grande P, Eriksen UH, Saunamaki K, Thyssen P, Kassis E, Rasmussen K, Haunso S, Haghfelt T, Fritz-Hansen P, Hjelm E, Paulsen PK, Alstrup P, Arendrup H, Niebuhr-Jorgensen U, Andersen LI. Revascularization compared to medical treatment in patients with silent vs. symptomatic residual ischemia after thrombolized myocardial infarction: the DANAMI study. *Cardiology* 2007;**108**:243–251.
434. Hochman JS, Lamas GA, Buller CE, Dzavik V, Reynolds HR, Abramsky SJ, Forman S, Ruzyllo W, Maggioni AP, White H, Sadowski Z, Carvalho AC, Rankin JM, Renkin JP, Steg PG, Mascette AM, Sopko G, Pfisterer ME, Leor J, Fridrich V, Mark DB, Knatterud GL. Coronary intervention for persistent occlusion after myocardial infarction. *N Eng J Med* 2006;**355**:2395–2407.
435. Yousef ZR, Redwood SR, Bucknall CA, Sulke AN, Marber MS. Late intervention after anterior myocardial infarction: effects on left ventricular size, function, quality of life, and exercise tolerance: results of the Open Artery Trial (TOAT Study). *J Am Coll Cardiol* 2002;**40**:869–876.
436. Steg PG, Thuaiere C, Himbert D, Carrie D, Champagne S, Coisne D, Khalife K, Cazaux P, Logeart D, Slama M, Spaulding C, Cohen A, Tirouvanziam A, Montely JM, Rodriguez RM, Garbarz E, Wijns W, Durand-Zaleski I, Porcher R, Brucker L, Chevret S, Chastang C. DECOPI (DESobstruction Coronaire en Post-Infarctus): a randomized multi-centre trial of occluded artery angioplasty after acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2004;**25**:2187–2194.
437. The TIMI Study Group. Comparison of invasive and conservative strategies after treatment with intravenous tissue plasminogen activator in acute myocardial infarction. Results of the thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) phase II trial. *N Engl J Med* 1989;**320**:618–627.
438. SWIFT trial of delayed elective intervention v conservative treatment after thrombolysis with anistreplase in acute myocardial infarction. SWIFT (Should We Intervene Following Thrombolysis?) Trial Study Group. *BMJ* 1991;**302**:555–560.
439. Barbash GI, Roth A, Hod H, Modan M, Miller HI, Rath S, Zahav YH, Keren G, Motro M, Shachar A et al. Randomized controlled trial of late in-hospital angiography and angioplasty versus conservative management after treatment with recombinant tissue-type plasminogen activator in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1990;**66**:538–545.
440. Verheugt FW. Lyse now, stent later: the grace of GRACIA. *Lancet* 2004;**364**:1014–1015.
441. Collet JP, Montalescot G, Le May M, Borentain M, Gershlick A. Percutaneous coronary intervention after fibrinolysis: a multiple meta-analyses approach according to the type of strategy. *J Am Coll Cardiol* 2006;**48**:1326–1335.

442. Pfisterer ME, Zellweger MJ, Gersh BJ. Management of stable coronary artery disease. *Lancet* 2010;**375**:763–772.
443. Cassar A, Holmes DR Jr., Rihal CS, Gersh BJ. Chronic coronary artery disease: diagnosis and management. *Mayo Clin Proc* 2009;**84**:1130–1146.
444. Kaiser GC, Davis KB, Fisher LD, Myers WO, Foster ED, Passamani ER, Gillespie MJ. Survival following coronary artery bypass grafting in patients with severe angina pectoris (CASS). An observational study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1985;**89**:513–524.
445. Yusuf S, Zucker D, Chalmers TC. Ten-year results of the randomized control trials of coronary artery bypass graft surgery: tabular data compiled by the collaborative effort of the original trial investigators. Part 1 of 2. *Online J Curr Clin Trials* 1994;**Doc No 145**.
446. Jones RH, Kesler K, Phillips HR 3rd, Mark DB, Smith PK, Nelson CL, Newman MF, Reves JG, Anderson RW, Califf RM. Long-term survival benefits of coronary artery bypass grafting and percutaneous transluminal angioplasty in patients with coronary artery disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996;**111**:1013–1125.
447. Rihal CS, Raco DL, Gersh BJ, Yusuf S. Indications for coronary artery bypass surgery and percutaneous coronary intervention in chronic stable angina: review of the evidence and methodological considerations. *Circulation* 2003;**108**:2439–2445.
448. Vlietstra RE, Assad-Morell JL, Frye RL, Elveback LR, Connolly DC, Ritman EL, Pluth JR, Barnhorst DA, Danielson GK, Wallace RB. Survival predictors in coronary artery disease. Medical and surgical comparisons. *Mayo Clin Proc* 1977;**52**:85–90.
449. Alderman EL, Fisher LD, Litwin P, Kaiser GC, Myers WO, Maynard C, Levine F, Schloss M. Results of coronary artery surgery in patients with poor left ventricular function (CASS). *Circulation* 1983;**68**:785–795.
450. O'Connor CM, Velazquez EJ, Gardner LH, Smith PK, Newman MF, Landolfo KP, Lee KL, Califf RM, Jones RH. Comparison of coronary artery bypass grafting versus medical therapy on long-term outcome in patients with ischemic cardiomyopathy (a 25-year experience from the Duke Cardiovascular Disease Databank). *Am J Cardiol* 2002;**90**:101–107.
451. Tarakji KG, Brunken R, McCarthy PM, Al-Chekakie MO, Abdel-Latif A, Pothier CE, Blackstone EH, Lauer MS. Myocardial viability testing and the effect of early intervention in patients with advanced left ventricular systolic dysfunction. *Circulation* 2006;**113**:230–237.
452. Tsuyuki RT, Shrive FM, Galbraith PD, Knudtson ML, Graham MM. Revascularization in patients with heart failure. *CMAJ* 2006;**175**:361–365.
453. Passamani E, Davis KB, Gillespie MJ, Killip T. A randomized trial of coronary artery bypass surgery. Survival of patients with a low ejection fraction. *N Eng J Med* 1985;**312**:1665–1671.
454. Dzavik V, Ghali WA, Norris C, Mitchell LB, Koshal A, Saunders LD, Galbraith PD, Hui W, Farris P, Knudtson ML. Long-term survival in 11,661 patients with multivessel coronary artery disease in the era of stenting: a report from the Alberta Provincial Project for Outcome Assessment in Coronary Heart Disease (APPROACH) Investigators. *Am Heart J* 2001;**142**:119–126.
455. Jones EL, Weintraub WS. The importance of completeness of revascularization during long-term follow-up after coronary artery operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996;**112**:227–237.
456. Myers WO, Schaff HV, Gersh BJ, Fisher LD, Kosinski AS, Mock MB, Holmes DR, Ryan TJ, Kaiser GC. Improved survival of surgically treated patients with triple vessel coronary artery disease and severe angina pectoris. A report from the Coronary Artery Surgery Study (CASS) registry. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1989;**97**:487–495.
457. Smith PK, Califf RM, Tuttle RH, Shaw LK, Lee KL, Delong ER, Lilly RE, Sketch MH Jr., Peterson ED, Jones RH. Selection of surgical or percutaneous coronary intervention provides differential longevity benefit. *Ann Thorac Surg* 2006;**82**:1420–1428; discussion 1428–1429.
458. Varnauskas E. Twelve-year follow-up of survival in the randomized European Coronary Surgery Study. *N Eng J Med* 1988;**319**:332–337.
459. Hueb W, Lopes N, Gersh BJ, Soares PR, Ribeiro EE, Pereira AC, Favarato D, Rocha AS, Hueb AC, Ramires JA. Ten-year follow-up survival of the Medicine, Angioplasty, or Surgery Study (MASS II): a randomized controlled clinical trial of 3 therapeutic strategies for multivessel coronary artery disease. *Circulation* 2010;**122**:949–957.
460. Myers WO, Gersh BJ, Fisher LD, Mock MB, Holmes DR, Schaff HV, Gillispie S, Ryan TJ, Kaiser GC. Medical versus early surgical therapy in patients with triple vessel disease and mild angina pectoris: a CASS registry study of survival. *Ann Thorac Surg* 1987;**44**:471–486.
461. Davies RF, Goldberg AD, Forman S, Pepine CJ, Knatterud GL, Geller N, Sopko G, Pratt C, Deanfield J, Conti CR. Asymptomatic Cardiac Ischemia Pilot (ACIP) study two-year follow-up: outcomes of patients randomized to initial strategies of medical therapy versus revascularization. *Circulation* 1997;**95**:2037–2043.
462. Di Carli MF, Maddahi J, Rokhsar S, Schelbert HR, Bianco-Battles D, Brunken RC, Fromm B. Long-term survival of patients with coronary artery disease and left ventricular dysfunction: implications for the role of myocardial viability assessment in management decisions. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998;**116**:997–1004.
463. Sorajja P, Chareonthaitawee P, Rajagopalan N, Miller TD, Frye RL, Hodge DO, Gibbons RJ. Improved survival in asymptomatic diabetic patients with high-risk SPECT imaging treated with coronary artery bypass grafting. *Circulation* 2005;**112**:i311–316.
464. Hlatky MA, Boothroyd DB, Bravata DM, Boersma E, Booth J, Brooks MM, Carrié D, Clayton TC, Danchin N, Flather M, Hamm CW, Hueb WA, Kähler J, Kelsey SF, King SB, Kosinski AS, Lopes N, McDonald KM, Rodriguez A, Serruys P, Sigwart U, Stables RH, Owens DK, Pocock SJ. Coronary artery bypass surgery compared with percutaneous coronary interventions for multivessel disease: a collaborative analysis of individual patient data from ten randomised trials. *Lancet* 2009;**373**:1190–1197.
465. Shaw LJ, Weintraub WS, Maron DJ, Hartigan PM, Hachamovitch R, Min JK, Dada M, Mancini GB, Hayes SW, O'Rourke RA, Spertus JA, Kostuk W, Gosselin G, Chaitman BR, Knudtson M, Friedman J, Slomka P, Germano G, Bates ER, Teo KK, Boden WE, Berman DS. Baseline stress myocardial perfusion imaging results and outcomes in patients with stable ischemic heart disease randomized to optimal medical therapy with or without percutaneous coronary intervention. *Am Heart J* 2012;**164**:243–250.
466. Takaro T, Hultgren HN, Lipton MJ, Detre KM. The VA cooperative randomized study of surgery for coronary arterial occlusive disease II. Subgroup with significant left main lesions. *Circulation* 1976;**54**:11107–117.
467. Takaro T, Hultgren HN, Detre KM, Peduzzi P. The Veterans Administration Cooperative Study of stable angina: current status. *Circulation* 1982;**65**:60–67.
468. Yusuf S, Zucker D, Peduzzi P, Fisher LD, Takaro T, Kennedy JW, Davis K, Killip T, Passamani E, Norris R et al. Effect of coronary artery bypass graft surgery on survival: overview of 10-year results from randomised trials by the Coronary Artery Bypass Graft Surgery Trialists Collaboration. *Lancet* 1994;**344**:563–570.
469. Taylor HA, Deumite NJ, Chaitman BR, Davis KB, Killip T, Rogers WJ. Asymptomatic left main coronary artery disease in the Coronary Artery Surgery Study (CASS) registry. *Circulation* 1989;**79**:1171–1179.
470. Caracciolo EA, Davis KB, Sopko G, Kaiser GC, Corley SD, Schaff H, Taylor HA, Chaitman BR. Comparison of surgical and medical group survival in patients with left main equivalent coronary artery disease. Long-term CASS experience. *Circulation* 1995;**91**:2335–2344.
471. Patel MR, Dehmer GJ, Hirshfeld JW, Smith PK, Spertus JA. ACCF/SCAI/STS/AATS/AHA/ASNC/HFSA/SCCT 2012 Appropriate use criteria for coronary revascularization focused update: a report of the American College of Cardiology Foundation Appropriate Use Criteria Task Force, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Thoracic Surgeons, American Association for Thoracic Surgery, American Heart Association, American Society of Nuclear Cardiology, and the Society of Cardiovascular Computed Tomography. *J Am Coll Cardiol* 2012;**59**:857–881.
472. Parisi AF, Folland ED, Hartigan P. A comparison of angioplasty with medical therapy in the treatment of single-vessel coronary artery disease. Veterans Affairs ACME Investigators. *N Eng J Med* 1992;**326**:10–16.
473. Pitt B, Waters D, Brown WV, van Boven AJ, Schwartz L, Title LM, Eisenberg D, Shurzinske L, McCormick LS. Aggressive lipid-lowering therapy compared with angioplasty in stable coronary artery disease. Atorvastatin versus Revascularization Treatment Investigators. *N Eng J Med* 1999;**341**:70–76.
474. Coronary angioplasty versus medical therapy for angina: the second Randomised Intervention Treatment of Angina (RITA-2) trial. RITA-2 trial participants. *Lancet* 1997;**350**:461–468.
475. Trial of invasive versus medical therapy in elderly patients with chronic symptomatic coronary-artery disease (TIME): a randomised trial. *Lancet* 2001;**358**:951–957.
476. Pfisterer M. Long-term outcome in elderly patients with chronic angina managed invasively versus by optimized medical therapy: four-year follow-up of the randomized Trial of Invasive versus Medical therapy in Elderly patients (TIME). *Circulation* 2004;**110**:1213–1218.
477. Nishigaki K, Yamazaki T, Kitabatake A, Yamaguchi T, Kanmatsuse K, Kodama I, Takekoshi N, Tomoike H, Hori M, Matsuzaki M, Takeshita A, Shimbo T, Fujiwara H. Percutaneous coronary intervention plus medical therapy reduces the incidence of acute coronary syndrome more effectively than initial medical therapy only among patients with low-risk coronary artery disease: a randomized, comparative, multicenter study. *JACC Cardiovasc Interv* 2008;**1**:469–479.
478. Dagenais GR, Lu J, Faxon DP, Kent K, Lago RM, Lezama C, Hueb W, Weiss M, Slater J, Frye RL. Effects of optimal medical treatment with or without coronary revascularization on angina and subsequent revascularizations in patients with type 2 diabetes mellitus and stable ischemic heart disease. *Circulation* 2011;**123**:1492–1500.
479. Hueb W, Lopes NH, Gersh BJ, Soares P, Machado LA, Jatene FB, Oliveira SA, Ramires JA. Five-year follow-up of the Medicine, Angioplasty, or Surgery Study (MASS II): a randomized controlled clinical trial of 3 therapeutic strategies for multivessel coronary artery disease. *Circulation* 2007;**115**:1082–1089.
480. Bugiardini R, Bairey Merz CN. Angina with 'normal' coronary arteries: a changing philosophy. *JAMA* 2005;**293**:477–484.
481. Taggart DP, Boyle R, de Belder MA, Fox KA. The 2010 ESC/EACTS guidelines on myocardial revascularisation. *Heart* 2011;**97**:445–446.
482. Kolh P, Wijns W, Danchin N, Di Mario C, Falk V, Folliguet T, Garg S, Huber K, James S, Knuuti J, Lopez-Sendon J, Marco J, Menicanti L, Ostojic M, Piepoli MF, Pirelet C, Pomar JL, Reifart N, Ribichini FL, Schalij MJ, Sergeant P, Serruys PW, Silber S, Sousa Uva M, Taggart D. Guidelines on myocardial revascularization. *Eur J Cardiothorac Surg* 2010;**38** Suppl:51–552.

483. Kappetein AP, Feldman TE, Mack MJ, Morice MC, Holmes DR, Stahle E, Dawkins KD, Mohr FW, Serruys PW, Colombo A. Comparison of coronary bypass surgery with drug-eluting stenting for the treatment of left main and/or three-vessel disease: 3-year follow-up of the SYNTAX trial. *Eur Heart J* 2011;**32**:2125–2134.
484. Mohr FW, Morice MC, Kappetein AP, Feldman TE, Stahle E, Colombo A, Mack MJ, Holmes DR Jr., Morel MA, Van Dyck N, Houle VM, Dawkins KD, Serruys PW. Coronary artery bypass graft surgery versus percutaneous coronary intervention in patients with three-vessel disease and left main coronary disease: 5-year follow-up of the randomised, clinical SYNTAX trial. *Lancet* 2013;**381**:629–638.
485. Hannan EL, Racz MJ, Walford G, Jones RH, Ryan TJ, Bennett E, Culliford AT, Isom OW, Gold JP, Rose EA. Long-term outcomes of coronary-artery bypass grafting versus stent implantation. *N Eng J Med* 2005;**352**:2174–2183.
486. Malenka DJ, Leavitt BJ, Hearne MJ, Robb JF, Baribeau YR, Ryan TJ, Helm RE, Kellett MA, Dauerman HL, Dacey LJ, Silver MT, VerLee PN, Weldner PW, Hettlerman BD, Olmstead EM, Piper WD, O'Connor GT. Comparing long-term survival of patients with multivessel coronary disease after CABG or PCI: analysis of BARI-like patients in northern New England. *Circulation* 2005;**112**:1371–376.
487. Wu C, Zhao S, Wechsler AS, Lahey S, Walford G, Culliford AT, Gold JP, Smith CR, Holmes DR Jr., King SB 3rd, Higgins RS, Jordan D, Hannan EL. Long-term mortality of coronary artery bypass grafting and bare-metal stenting. *Ann Thorac Surg* 2011;**92**:2132–2138.
488. Weintraub WS, Grau-Sepulveda MV, Weiss JM, O'Brien SM, Peterson ED, Kolm P, Zhang Z, Klein LW, Shaw RE, McKay C, Ritzenthaler LL, Popma JJ, Messenger JC, Shahian DM, Grover FL, Mayer JE, Shewan CM, Garratt KN, Moussa ID, Dangas GD, Edwards FH. Comparative effectiveness of revascularization strategies. *N Eng J Med* 2012;**366**:1467–1476.
489. Park SJ, Kim YH, Park DW, Yun SC, Ahn JM, Song HG, Lee JY, Kim WJ, Kang SJ, Lee SW, Lee CW, Park SW, Chung CH, Lee JW, Lim DS, Rha SW, Lee SG, Gwon HC, Kim HS, Chae IH, Jang Y, Jeong MH, Tahk SJ, Seung KB. Randomized trial of stents versus bypass surgery for left main coronary artery disease. *N Eng J Med* 2011;**364**:1718–1727.
490. Taggart DP, Thomas B. Ferguson Lecture. Coronary artery bypass grafting is still the best treatment for multivessel and left main disease, but patients need to know. *Ann Thorac Surg* 2006;**82**:1966–1975.
491. Farooq V, van Klaveren D, Steyerberg EW, Meliga E, Vergouwe Y, Chieffo A, Kappetein AP, Colombo A, Holmes DR Jr., Mack M, Feldman T, Morice MC, Stahle E, Onuma Y, Morel MA, Garcia-Garcia HM, van Es GA, Dawkins KD, Mohr FW, Serruys PW. Anatomical and clinical characteristics to guide decision making between coronary artery bypass surgery and percutaneous coronary intervention for individual patients: development and validation of SYNTAX score II. *Lancet* 2013;**381**:639–650.
492. Chan PS, Patel MR, Klein LW, Krone RJ, Dehmer GJ, Kennedy K, Nallamothu BK, Weaver WD, Masoudi FA, Rumsfeld JS, Brindis RG, Spertus JA. Appropriateness of percutaneous coronary intervention. *JAMA* 2011;**306**:53–61.
493. Allender S, Scarborough P, O'Flaherty M, Capewell S. Patterns of coronary heart disease mortality over the 20th century in England and Wales: Possible plateaus in the rate of decline. *BMC Public Health* 2008;**8**:148.
494. Maas AH, van der Schouw YT, Regitz-Zagrosek V, Swahn E, Appelman YE, Pasterkamp G, Ten Cate H, Nilsson PM, Huisman MV, Stam HC, Eizema K, Stramba-Badiale M. Red alert for women's heart: the urgent need for more research and knowledge on cardiovascular disease in women: proceedings of the workshop held in Brussels on gender differences in cardiovascular disease, 29 September 2010. *Eur Heart J* 2011;**32**:1362–1368.
495. Hemingway H, Langenberg C, Damant J, Frost C, Pyorala K, Barrett-Connor E. Prevalence of angina in women versus men: a systematic review and meta-analysis of international variations across 31 countries. *Circulation* 2008;**117**:1526–1536.
496. Jacobs AK, Kelsey SF, Brooks MM, Faxon DP, Chaitman BR, Bittner V, Mock MB, Weiner BH, Dean L, Winston C, Drew L, Sopko G. Better outcome for women compared with men undergoing coronary revascularization: a report from the bypass angioplasty revascularization investigation (BARI). *Circulation* 1998;**98**:1279–1285.
497. Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, Maron DJ, Hartigan PM, Sedlis SP, Dada M, Labedi M, Spertus JA, Kostuk WJ, Berman DS, Shaw LJ, Chaitman BR, Mancini GB, Weintraub WS. Impact of optimal medical therapy with or without percutaneous coronary intervention on long-term cardiovascular end points in patients with stable coronary artery disease (from the COURAGE Trial). *Am J Cardiol* 2009;**104**:1–4.
498. Bugiardini R, Pozzati A, Ottani F, Morgagni GL, Puddu P. Vasotonic angina: a spectrum of ischemic syndromes involving functional abnormalities of the epicardial and microvascular coronary circulation. *J Am Coll Cardiol* 1993;**22**:417–425.
499. Khuddus MA, Pepine CJ, Handberg EM, Bairey Merz CN, Sopko G, Bavry AA, Denardo SJ, McGorray SP, Smith KM, Sharaf BL, Nicholls SJ, Nissen SE, Anderson RD. An intravascular ultrasound analysis in women experiencing chest pain in the absence of obstructive coronary artery disease: a substudy from the National Heart, Lung and Blood Institute-Sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE). *J Interv Cardiol* 2010;**23**:511–519.
500. Piepoli MF, Corra U, Benzer W, Bjarnason-Wehrens B, Dendale P, Gaita D, McGee H, Mendes M, Niebauer J, Zwisler AD, Schmid JP. Secondary prevention through cardiac rehabilitation: from knowledge to implementation. A position paper from the Cardiac Rehabilitation Section of the European Association of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2010;**17**:1–17.
501. Hillis LD, Smith PK, Anderson JL, Bittl JA, Bridges CR, Byrne JG, Cigarroa JE, Disesa VJ, Hiratzka LF, Hutter AM Jr., Jessen ME, Keeley EC, Lahey SJ, Lange RA, London MJ, Mack MJ, Patel MR, Puskas JD, Sabik JF, Selnes O, Shahian DM, Trost JC, Winniford MD. 2011 ACCF/AHA Guideline for Coronary Artery Bypass Graft Surgery. A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Developed in collaboration with the American Association for Thoracic Surgery, Society of Cardiovascular Anesthesiologists, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol* 2011;**58**:e123–e210.
502. Levine GN, Bates ER, Blankenship JC, Bailey SR, Bittl JA, Cercek B, Chambers CE, Ellis SG, Guyton RA, Hollenberg SM, Khot UN, Lange RA, Mauri L, Mehran R, Moussa ID, Mukherjee D, Nallamothu BK, Ting HH, Jacobs AK, Anderson JL, Albert N, Creager MA, Ettinger SM, Halperin JL, Hochman JS, Kushner FG, Ohman EM, Stevenson W, Yancy CW. 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. *Catheter Cardiovasc Interv* 2011.
503. Baigent C, Blackwell L, Collins R, Emberson J, Godwin J, Peto R, Buring J, Hennekens C, Kearney P, Meade T, Patrono C, Roncaglioni MC, Zanchetti A. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2009;**373**:1849–1860.
504. Schomig A, Neumann FJ, Kastrati A, Schuhlen H, Blasini R, Hadamitzky M, Walter H, Zitzmann-Roth EM, Richardt G, Alt E, Schmitt C, Ulm K. Randomized comparison of antiplatelet and anticoagulant therapy after the placement of coronary-artery stents. *N Eng J Med* 1996;**334**:1084–1089.
505. Pfisterer M, Kaiser C, Jeger R. No one-size-fits-all: A tailored approach to antithrombotic therapy after stent implantation. *Circulation* 2012;**125**:471–473.
506. Goldman S, Zadina K, Moritz T, Ovitt T, Sethi G, Copeland JG, Thottapurathu L, Krasnicka B, Ellis N, Anderson RJ, Henderson W. Long-term patency of saphenous vein and left internal mammary artery grafts after coronary artery bypass surgery: results from a Department of Veterans Affairs Cooperative Study. *J Am Coll Cardiol* 2004;**44**:2149–2156.
507. Fitzgibbon GM, Kafka HP, Leach AJ, Keon WJ, Hooper GD, Burton JR. Coronary bypass graft fate and patient outcome: angiographic follow-up of 5,065 grafts related to survival and reoperation in 1,388 patients during 25 years. *J Am Coll Cardiol* 1996;**28**:616–626.
508. Riley RF, DonCW, Powell W, Maynard C, Dean LS. Trends in coronary revascularization in the United States from 2001 to 2009: recent declines in percutaneous coronary intervention volumes. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2011;**4**:193–197.
509. Arora RR, Chou TM, Jain D, Fleishman B, Crawford L, McKiernan T, Nesto RW. The multicenter study of enhanced external counterpulsation (MUST-EECP): effect of EECP on exercise-induced myocardial ischemia and anginal episodes. *J Am Coll Cardiol* 1999;**33**:1833–1840.
510. Warshafsky S, Packard D, Marks SJ, Sachdeva N, Terashita DM, Kaufman G, Sang K, Deluca AJ, Peterson SJ, Frishman WH. Efficacy of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors for prevention of stroke. *J Gen Intern Med* 1999;**14**:763–774.
511. Andreff P, Yu W, Gersbach P, Gillberg L, Pehrsson K, Hardy I, Stahle A, Andersen C, Mannheimer C. Long-term effects of spinal cord stimulation on angina symptoms and quality of life in patients with refractory angina pectoris: results from the European Angina Registry Link Study (EARL). *Heart* 2010;**96**:1132–1136.
512. Taylor RS, De Vries J, Buchser E, Dejongste MJ. Spinal cord stimulation in the treatment of refractory angina: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMC Cardiovasc Disord* 2009;**9**:13.
513. Fox K, Ford I, Steg PG, Tendera M, Ferrari R. Ivabradine for patients with stable coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008;**372**:807–816.
514. Frishman WH. Recent advances in cardiovascular pharmacology. *Heart Dis* 1999;**1**:68–90.

Превод: д-р Анастасия Папазян

Предпечат:  ДМТ – Продукт ЕООД