

- ▶ Valvuloplastia mitrală percutană – rezultate pe termen lung
- ▶ Proiectul SAPHIRE
- ▶ Mixom atrial vascularizat
- ▶ Ghid de management al anginei pectorale stabile – ghid al Societății Europene de Cardiologie –



VOL. XXII, NR. 2, 2007



REVISTA ROMÂNĂ DE CARDIOLOGIE

ROMANIAN JOURNAL OF CARDIOLOGY

REVISTA SOCIETĂȚII ROMÂNE DE CARDIOLOGIE

REVISTA ROMÂNĂ DE CARDIOLOGIE

ROMANIAN JOURNAL OF CARDIOLOGY

VOL. XXII, NR. 2, 2007



CUPRINS

EDITORIAL

Valvuloplastia mitrală percutană

Eduard Apetrei

63

ARTICOLE ORIGINALE

Evaluarea pe termen scurt, mediu și lung a pacienților cu valvuloplastie mitrală percutană

Iulia Diaconescu, Adela Popa, Adela Șerban, Adrian Iancu, Radu Căpâlnianu, Raluca Rancea

66

REFERATE GENERALE

Proiectul SAPHIRE - Monitorizare inteligentă a pacienților cardiovasculari printr-o platformă de interoperabilitate semantică: design-ul și scopurile aplicației în spital

Ana-Gabriela Fruntelată, Maria Dorobanțu, Radu Vătășescu, Silviu Ghiorghe, Liviu Ghilencea, Gabriel Spiridon, Șerban Firican, Gokce Banu Laleci Enturkmen, Asuman Dogac

74

Obezitatea și insuficiența cardiacă – relația dintre două epidemii ale secolului

Cezar Macarie, Emanuel Stoica

79

PREZENTĂRI DE CAZURI

Mixom atrial vascularizat de ramuri ale arterei coronare circumflexe

Mihaela Rugină, Dan Deleanu, Horațiu Moldovan, Bogdan Rădulescu, Daniela Filipescu, Mihaela Sălăgean, Vlad Herlea, Eduard Apetrei

85

Sindrom Klippel Trenaunnay

Ioana Ghiorgheu, Nadia Necula, Ileana Arsenescu, Carmen Ginghină

89

IMAGINI ÎN CARDIOLOGIE

Fistulă între artera coronară dreaptă și sinusul venos coronar

Mihaela Rugină, Dan Deleanu, Irina Marin, Mihaela Bolog, Mihaela Sălăgean, Răzvan Capșa, Eduard Apetrei

92

Funcție diastolică a ventriculului stâng variabilă?

Costel Matei, Eduard Apetrei

95

GHIDUL SOCIETĂȚII EUROPENE DE CARDIOLOGIE

Ghid de management al anginei pectorale stabile: text integral

98

INSTRUCȚIUNI PENTRU AUTORI

Instrucțiuni pentru autori

174

ROMANIAN JOURNAL OF CARDIOLOGY

VOL. XXII, NR. 2, 2007



REVISTA ROMÂNĂ DE CARDIOLOGIE

CONTENT

► EDITORIAL

Percutaneous mitral valvuloplasty

Eduard Apetrei

63

► ORIGINAL ARTICLES

The short, medium and long term assessment of patients with percutaneous mitral valvuloplasty

Iulia Diaconescu, Adela Popa, Adela Șerban, Adrian Iancu, Radu Căpâlneanu, Raluca Rancea

66

► REVIEWS

SAPHIRE Project – an intelligent monitoring system of cardiovascular patients: the design and rationale of the hospital pilot application in the semantic interoperability platform

Ana-Gabriela Fruntelată, Maria Dorobanțu, Radu Vătășescu, Silviu Ghiorghe, Liviu Ghilencea, Gabriel Spiridon, Șerban Firican, Gokce Banu Laleci Enturkmen, Asuman Dogac

74

Obesity and heart failure – the relationship between two epidemics of the century

Cezar Macarie, Emanuel Stoica

79

► CASE REPORTS

Left atrial myxoma supplied from circumflex coronary artery

Mihaela Rugină, Dan Deleanu, Horațiu Moldovan, Bogdan Rădulescu, Daniela Filipescu, Mihaela Sălăgean, Vlad Herlea, Eduard Apetrei

85

Klippel Trenaunnay Sindrom

Ioana Ghiorgheu, Nadia Necula, Ileana Arsenescu, Carmen Ginghină

89

► IMAGES IN CARDIOLOGY

Coronary fistulas between the right coronary artery and the coronary sinus

Mihaela Rugină, Dan Deleanu, Irina Marin, Mihaela Bolog, Mihaela Sălăgean, Răzvan Capșa, Eduard Apetrei

92

Variable diastolic function of left ventricle?

Costel Matei, Eduard Apetrei

95

► EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY GUIDELINES

Guidelines on the management of stable angina pectoris: full text

98

► INSTRUCTIONS FOR AUTHORS

Instructions for authors

174

CONSILIUL DE CONDUCERE AL SOCIETĂȚII ROMÂNE DE CARDIOLOGIE

Președinte:	Radu Căpâlneanu
Președinte ales:	Dan Deleanu
Președinte anterior:	Carmen Ginghină
Vicepreședinți:	Marius Vintilă Ioan Mircea Coman
Secretar:	Doina Dimulescu
Trezorier:	Radu Ciudin
Membrii:	Eduard Apetrei Șerban Bălănescu Carmen Bedeleanu Ovidiu Chioncel Mircea Cintează Radu Cristodorescu Gheorghe Andrei Dan Maria Dorobanțu Dan Gaiță Tiberiu Nanea Florin Ortan Mariana Rădoi Anca Sglimbea Gabriel Tatu-Chițoiu Dragoș Vinereanu

FIGURILE DE PE COPERTA 1

Figura 1. Ecocardiografie transesofagiană: fistulă coronaro-cavitară în atriul drept realizată printr-un conduct corespunzător traiectului arterei coronare drepte și care se varsă în AD prin intermediul sinusului coronar. (pagina 93)

Figura 2. Angiografia coronariană: fistula coronaro-cavitară importantă realizată printr-un conduct gigant, tortuos cu diametrul de 15 mm (artera coronară dreaptă), între sinusul Valsalva și atriul drept. (pagina 93)

COLECTIVUL DE REDACȚIE

Redactor șef

Eduard Apetrei

Redactori

Radu Căpâlneanu

Cezar Macarie

Redactor fondator

C. Carp

Redactor șef adjunct

Carmen Ginghină

Redactori asociați

Mihaela Rugină

Ruxandra Jurcuț

Bogdan A. Popescu

Costel Matei

COLEGIUL DE REDACȚIE

Alexandru Câmpeanu - *București*

Mircea Cintează - *București*

Radu Ciudin - *București*

Radu Cristodorescu - *Timișoara*

D. V. Cokkinos - *Grecia*

G. Andrei Dan - *București*

Dan Deleanu - *București*

Genevieve Derumeaux - *Franța*

Doina Dimulescu - *București*

Maria Dorobanțu - *București*

Ștefan Iosif Drăgulescu -
Timișoara

Guy Fontaine - *Franța*

Bradu Fotiade - *București*

Alan Fraser - *Anglia*

Mihai Gheorghiane - *USA*

Leonida Gherasim - *București*

E. Grosu - *Chișinău, R. Moldova*

Alexandru Ioan - *București*

Dan Dominic Ionescu - *Craiova*

Matei Iliescu - *București*

Ioan Manițiu - *Sibiu*

Gerald A. Maurer - *Austria*

Șerban Mihăileanu - *Franța*

Nour Olinic - *Cluj-Napoca*

Fausto Pinto - *Portugalia*

Mariana Rădoi - *Brașov*

Willem J. Remme - *Olanda*

Doina Rogozea - *București*

Michal Tendera - *Polonia*

Ion Țintoiu - *București*

Panagiotis Vardas - *Grecia*

Dragoș Vinereanu - *București*

Marius Vintilă - *București*

Dumitru Zdrengea -

Cluj-Napoca

Redactor de număr

Mihaela Rugină

Secretar de redacție

Mihaela Sălăgean

CASETA TEHNICĂ

Editura: Media Med Publicis

Publicitate: office@mediamed.ro

Distribuție: Revista Română de
Cardiologie se distribuie membrilor Societății
Române de Cardiologie

Abonamente: office@mediamed.ro



www.mediamed.ro

Răspunderea pentru conținutul articolelor publicate revine în întregime autorilor. Opiniile, ideile, rezultatele studiilor publicate în Revista Română de Cardiologie sunt cele ale autorilor și nu reflectă poziția și politica Societății Române de Cardiologie.

Nicio parte a acestei publicații nu poate fi reprodusă, stocată, transmisă sub nicio formă sau mijloc (electronic, mecanic, fotocopie, înregistrare) fără permisiunea scrisă a edito-
rului.

© Toate drepturile rezervate Societății Române de Cardiologie.

EDITORIAL

Valvuloplastia mitrală percutană

Eduard Apetrei

Clinica de Cardiologie, Institutul de Boli Cardiovasculare „Prof. Dr. C. C. Iliescu”, București

Stenoza mitrală, cu etiologie principală reumatismală, a beneficiat de-a lungul anilor în afara tratamentului medical de tratament chirurgical și în ultimile decenii de tratament intervențional.

Procedura chirurgicală inițială a fost comisurotomia digitală introdusă în 1948 de Harken în Boston și Bailey în Philadelphia¹, ulterior tehnica a fost larg răspândită. În țara noastră prima comisurotomie digitală s-a făcut în decembrie 1959 de o echipă formată din Hortolomei, Ghițescu, Marinescu și Setlacec².

Ulterior s-a dezvoltat aproape paralel comisurotomia pe cord deschis și înlocuirea valvulară cu proteze metalice sau biologice.

Din anii 80 s-a introdus o nouă tehnică de tratament în stenoza mitrală și anume valvuloplastia mitrală percutană cu balon. Tehnica a fost introdusă de Inoue în anul 1984³ și după 22 ani se menține ca o metodă bună de tratament la o anumită categorie de bolnavi. Eficacitatea metodei a fost dovedită pe multe serii de bolnavi.

Valvuloplastia mitrală cu balon constă în creșterea ariei valvulare prin desfacerea (ruperea) comisurotomiei valvulare cu ajutorul unui balon ce se umflă la nivelul valvei mitrale.

Selectarea bolnavilor se face ținând seama de: severitatea stenozei mitrale (aria de 1,5 cm² sau mai mică), coexistența insuficienței mitrale (insuficiența mitrală să fie egală sau mai mică de gr. II), prezența leziunilor coronariene (dacă au indicație de by-pass se va opera și stenoza mitrală).

Pentru efectuarea procedurii de comisurotomie cu balon contează anatomia valvei mitrale și absența de trombi în atriul stâng și urechiușa stângă.

Pentru aprecierea morfologiei valvei mitrale se folosește scorul Wilkins⁴. Se studiază patru parametri: mobilitatea valvei, grosimea valvei mitrale, calcificări, și aparatul subvalvular. Pentru fiecare se acordă puncte de la 1 la 4. Se apreciază obținerea unui rezultat bun dacă scorul Wilkins este sub 8. Se folosesc și alte metode.

Astfel, Iung și col.⁵ împart bolnavii cu stenoza mitrală în 3 grupe ținând seama de mobilitatea valvei mitrale anterioare, de lungimea cordajelor valvulare (mai mari sau mai mici de 10 mm) și prezența calcificărilor valvulare. Rezultatele cele mai bune se obțin la bolnavii din grupa 1 (valva mitrală anterioară cu mobilitate bună, fără calcificări și cordaje >10 mm lungime). În această serie rezultate bune au fost obținute la 97,8% în grupa 1 și 91,6 în grupa 2 și 66% în grupa 3.

Ecocardiografia transesofagiană este metoda cea mai bună pentru confirmarea datelor examenului transtoracic și în special pentru evaluarea atriului stâng (trombi) și pentru ghidarea cateterului și a balonului de dilatare.

Rezultatele sunt apreciate prin măsurarea ariei valvei mitrale post procedură >1,5 cm², cu insuficiență mitrală reziduală <gr. II.

Rata de succes variază între 66% și 98% în seriile publicate în funcție de criteriile folosite^{1,4,5}. Predicția pentru rezultate favorabile depinde de mai mulți factori: anatomia valvei mitrale (scorul), vârstă, clasa funcțională, hipertensiunea pulmonară, aria valvei mitrale, operații anterioare (comisurotomii).

Cele mai frecvente complicații⁶: apariția unui defect septal atrial post procedură (până la 60%); tamponada cardiacă prin perforarea peretelui atrial stâng de către cateter (0,8-4%); creșterea severității insuficienței mitrale (1-8%), embolii sistemice (0,5-3,3%).

În prezentul număr al revistei, autorii din Institutul Inimii „Niculae Stăncioiu” din Cluj Napoca publică studiul unei serii de 67 pacienți cu valvuloplastii mitrale pe termen scurt, mediu și lung⁷. Primul bolnav cu valvuloplastie mitrală a fost efectuat în anul 1998. Bolnavii selectați aveau vârsta între 19 și 65 ani. Era interesant de știut câți bolnavi cu stenoza mitrală aveau peste 50 ani. Evaluarea bolnavilor s-a făcut prin ecocardiografie transtoracică și transesofagiană înainte de procedură și apoi imediat post procedură și la un interval de 4,16 ± 1,69 ani. Criteriile ecocardiografice de selecție, chiar dacă pe parcursul studiului s-ar fi modificat ar fi fost bine să fie prezentate. Dilatarea s-a făcut cu balonul Inoue la toți bolnavii. Rezultatele

Adresă de contact:

Prof. Dr. Eduard Apetrei, Clinica de Cardiologie, Institutul de Boli Cardiovasculare „Prof. Dr. C. C. Iliescu”, Șos. Fundeni 258, 022328, București, România. Tel.: 021.318.07.00

imEDIATE au fost foarte bune la 59 pacienți (89%) apreciați prin mărirea ariei stenozei și scăderea gradientului. Pe termen lung au fost urmăriți 34 bolnavi. Se menționează decesul a 6 bolnavi (nu știm intervalul), 8 bolnavi au suferit protezare valvulară mitrală din care 6 bolnavi imediat (ruptură valvulară?) și pierderea din observație a 19 bolnavi (28,3%). De notat rezultatele bune pe termen lung la 34 bolnavi cu un procent de restenoză (aria <1,5 cm²) la 14,7%.

Metoda se aplică și în alte centre de cardiologie din țară dar până acum este cea mai bogată experiență publicată. Ar fi interesant de comparat și cu experiența altor centre de cardiologie din țară.

Din datele prezentate putem reține faptul că valvuloplastia mitrală cu balon este o metodă bună de tratament a bolnavilor bine selectați cu stenoză mitrală și efectuată de echipe cu experiență.

BIBLIOGRAFIE

1. Otto CM, Valvular Heart Disease. Secound edition, Saunders SUA 2004
2. Apetrei E., Valvulopatii: În Medicina Internă vol. 2 sub red. L. Gherasim Ed. Medicală București 1986, pg. 58-126
3. Inoue, Owaki T, Nakamura T, Clinical aplication of transvenous mitral commissurotomy by new ballon catheter J. Thorac Cardiovascular Surgery 1984, 87, 394-402
4. Wilkins ST, Weyman AE, Abercal VM Percutaneus ballon dilatation of mitral valve: an analysis of Echo variable. Br Heart J. 1998, 60, 229-308
5. Iunng B, cornier B, Discimetiére P, si col. Immediate rezult of percutaneum mitral comisurotomy o predictiva model on a series of 1514 patients. JACC 1996, 27, 407-414
6. Palacios I, Sanchez PL, Harrell I.C. et al; Which patients benefif from percutaneus mitral ballon valvuloplasty? Circulation 2002, 105, 1465-1471
7. Diaconescu I., Popa A., Iancu A., Căpălneanu R., Raucea P; Evaluarea pe termen scurt, mediu și lung a pacienților cu valvuloplastie mitrală percutană. Revista Română de Cardiologie 2007, Vol. XXII, nr. 2, pag. 66-72.

ARTICOLE ORIGINALE

Evaluarea pe termen scurt, mediu și lung a pacienților cu valvuloplastie mitrală percutană

Iulia Diaconescu, Adela Popa, Adela Șerban, Adrian Iancu, Radu Căpâlneanu, Raluca Rancea
Institutul Inimii „Niculae Stăncioiu”, Cluj-Napoca

Rezumat: **Obiective:** Evaluarea clinică și ecocardiografică pe termen scurt, mediu și lung a pacienților care au efectuat valvuloplastie mitrală percutană pentru stenoză mitrală în perioada 14.04.1998 – 31.12.2005 în Institutul Inimii „Niculae Stăncioiu” Cluj-Napoca. **Metode:** 67 de pacienți au fost evaluați ecocardiografic transtoracic și transesofagian înaintea valvuloplastiei mitrale percutane (PBVM), imediat postvalvuloplastie și ulterior la un interval mediu de $4,16 \pm 1,69$ ani. S-au cuantificat aria orificiului mitral (AOM), gradientul transvalvular mitral, prezența calcificărilor valvulare și a afectării aparatului subvalvular mitral, existența insuficienței mitrale (IM) și a valvulopatiilor asociate și complicațiile legate de procedură. Ulterior pacienții au fost evaluați clinic prin clasa NYHA și ecocardiografic urmărindu-se apariția restenozei, evoluția insuficienței mitrale și a valvulopatiilor asociate, prezența șuntului interatrial stânga – dreapta. **Rezultate:** Procentul procedurilor reușite a fost de 89% (59 pacienți). Câștigul mediu al ariei orificiului mitral postvalvuloplastie a fost de 76,27%. Evaluarea postvalvuloplastie s-a făcut la un interval mediu de $4,16 \pm 1,69$ ani: 6 pacienți erau decedați, 8 erau protezați valvular mitral, iar evaluarea ecocardiografică s-a făcut la 34 de pacienți, dintre care la 5 (14,7%) dintre ei a fost decelată restenoza, toți pacienții cu restenoză fiind în clasa NYHA II. **Concluzii:** Valvuloplastia mitrală percutană este metoda de elecție de rezolvare a stenozei mitrale la pacienți selecționați pe baza unor criterii ecografice și clinice stricte, cu rezultate excelente atât imediat cât și pe termen lung. Valvuloplastia mitrală percutană (PBVM) este o metodă intervențională de corectare a stenozei mitrale (SM) medii și strânse, cu rezultate comparabile și chiar superioare comisurotomiei chirurgicale pe cord închis sau pe cord deschis la pacienți selectați pe baza anumitor caracteristici ecocardiografice și clinice¹.

Cuvinte cheie: stenoză, mitrală, valvuloplastie, restenoză, ecocardiografie.

Abstract: **Objective:** Short, medium and long-term clinical and echocardiographic follow-up of patients who underwent percutaneous mitral balloon valvuloplasty (PMV) between 14.04.1998 and 31.12.2005 in “Niculae Stancioiu” Heart Institute, Cluj-Napoca. **Methods:** We performed transthoracic and transesophageal echocardiography to 67 patients with mitral stenosis (MS) before PMV and immediately after PMV. We assessed mitral valve area (MVA), medium valve gradient, mitral valve calcification, subvalvular involvement and complications related to the procedure. $4,16 \pm 1,69$ years after PMV we assessed NYHA class and we performed transthoracic echocardiography in order to determine the presence of restenosis, mitral regurgitation, other valvular involvements and left to right interatrial shunt. **Results:** Clinical and haemodynamic success was obtained in 59 patients (89%). The medium increase of MVA was 76,27%. The follow-up was performed at $4,16 \pm 1,69$ years after PMV: 6 patients (8,95%) were dead, 8 patients (11,94%) underwent valve replacement and echocardiography was performed in 34 patients (50,4%) in which restenosis was revealed for 5 patients (14,7%). All restenosis cases appeared beyond 3 years of follow-up and all of them were in NYHA II class. **Conclusion:** PMV is the procedure of choice in patients with MS with excellent immediate and long-term results.

OBIECTIVE

Acest studiu a urmărit evaluarea clinică și ecocardiografică pe termen scurt (<1 an), mediu (1-3 ani) și lung (>3 ani) a pacienților care au efectuat valvuloplastie mitrală percutană pentru stenoză mitrală în perioada 14.04.1998 – 31.12.2005 în Institutul Inimii „Niculae Stăncioiu” Cluj-Napoca.

MATERIAL ȘI METODE

Au fost luați în studiu un număr de 67 de pacienți cu stenoză mitrală medie și strânsă, de ambele sexe, cu vârsta cuprinsă între 19 și 65 de ani, la care s-a efectuat valvuloplastie mitrală percutană în perioada 14.04.1998 – 31.12.2005 în Institutul Inimii „Niculae Stăncioiu” Cluj-Napoca. Aceștia au fost evaluați ecocardiografic transtoracic și transesofagian înaintea valvuloplastiei mitrale percutane, imediat postvalvuloplastie și ulterior la un interval mediu de $4,16 \pm 1,69$ ani. S-au cuantificat aria orificiului mitral, gradientul transvalvular mitral,

► Adresă de contact:

Dr. Iulia Diaconescu, Institutul Inimii „Niculae Stăncioiu”, Clinica de Cardiologie, Str. Moșilor nr. 19-21, Cluj Napoca

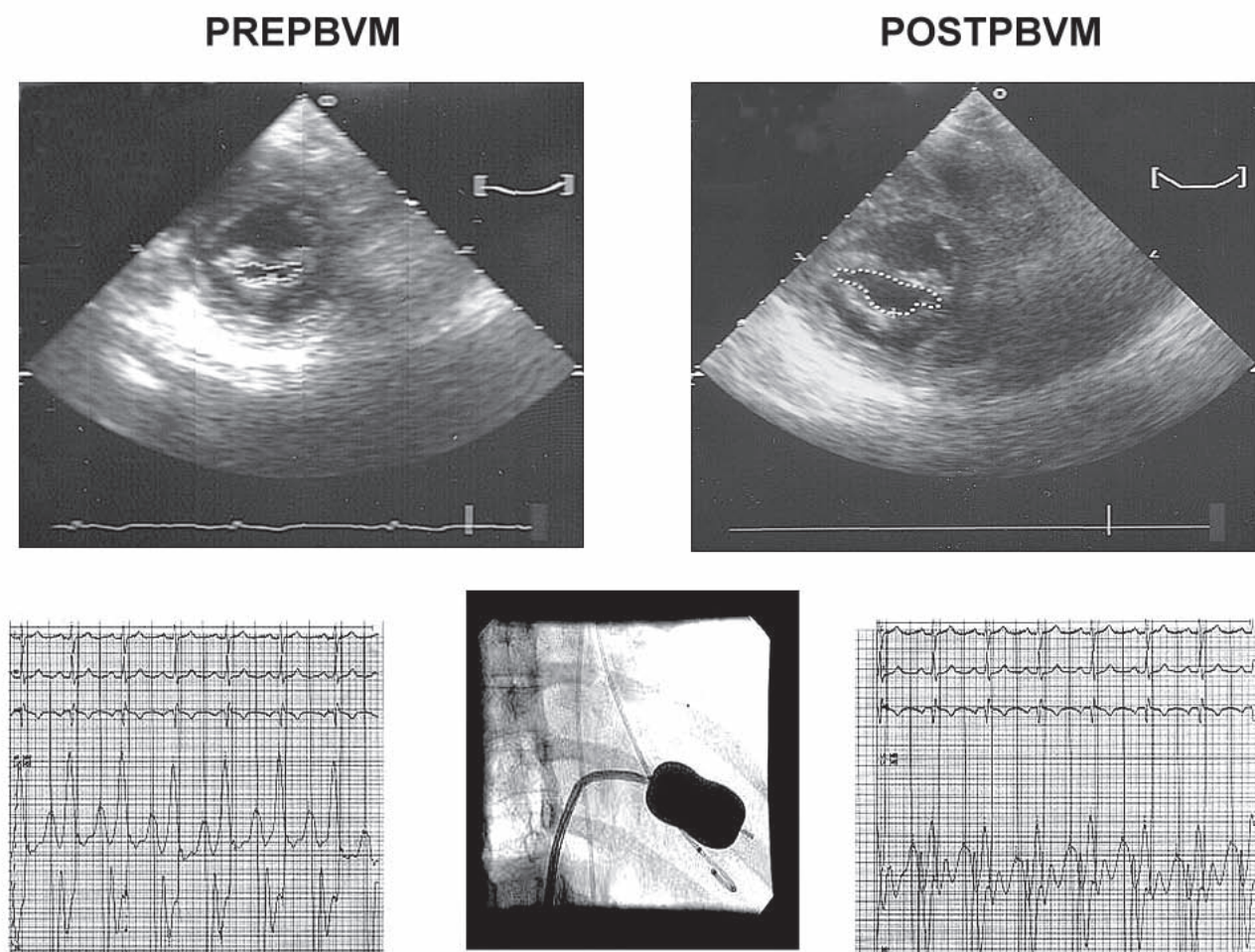


Figura 1. Ecocardiografia transtoracică și gradientii transVM evaluați la cateterism

prezența calcificărilor valvulare și a afectării aparatului subvalvular mitral, existența insuficienței mitrale și a valvulopatiilor asociate, gradul hipertensiunii pulmonare (HTP) și complicațiile legate de procedură.

PBVM s-a efectuat cu balon Inoue la toți cei 67 de pacienți (FIGURA 1).

Ulterior pacienții au fost evaluați clinic, la un interval mediu de $4,16 \pm 1,69$ ani, prin clasa NYHA și ecocardiografic urmărindu-se apariția restenozei, evoluția insuficienței mitrale și a valvulopatiilor asociate,

Tabelul 1. Caracteristicile demografice și valorile parametrilor valvulari apreciați ecocardiografic (n = 67)

Parametru	Medie $\pm$ DS	Limite
Vârsta (ani)	$44,9 \pm 7,21$	19 – 65
Raport femei-bărbați	3/1	
AOM planimetric (cm ²)	$1,10 \pm 0,20$	0,5 – 1,7
AOM prin PHT (cm ²)	$1,01 \pm 0,19$	0,5 -1,6
Gradient maxim transVM (mmHg)	$16,12 \pm 5,06$	6,98 – 35
Gradient mediu transVM (mmHg)	$9,29 \pm 3,44$	3 – 25
Presiunea sistolică în artera pulmonară (mmHg)	$48,56 \pm 15,10$	12 – 125

gradul HTP și prezența șuntului interatrial stânga – dreapta.

Analiza statistică a inclus: calculul procentelor (%), mediei aritmetice (X) și deviației standard (DS) pentru toți parametrii cuantificabili, stabilirea gradului de asociere dintre diferiții parametri evaluați prin utilizarea testului Chi-pătrat asistat pe calculator. Valoarea coefi-

Tabelul 2.

Modificarea	Număr cazuri	%
Insuficiență mitrală*	51	76,12
Valvulopatie aortică nesemnificativă**	40	59,7
Calcificări valvulare		
totale	26	8,80
univalvulare	12	17,91
bivalvulare	14	20,89
Tromb în atriu stâng***	5	7,46
Afectare aparat subvalvular mitral	26	38,80
Cardiopatie ischemică	3	4,48
Insuficiență cardiacă		
II	25	37,31
clasa NYHA III	42	62,69

* <gradul II

** Un caz a fost asociat cu coarctăție de aortă²

*** Tromb vechi, în urechiușă stângă

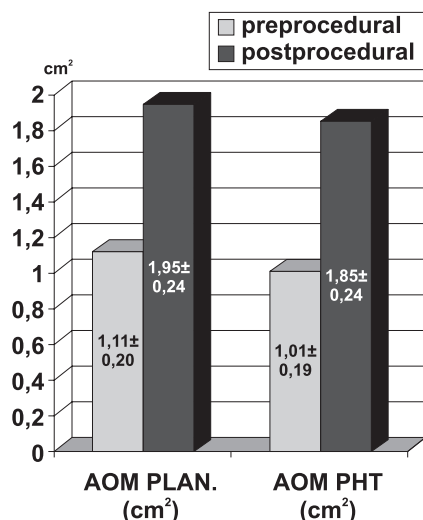


Figura 2. AOM pre- și postprocedural

cientului de probabilitate $p < 0,05$ a fost considerată semnificativă statistic.

REZULTATE

Media vârstei pacienților incluși în studiu a fost de $44,9 \pm 7,21$ ani. A predominat sexul feminin (77,61%) în raport cu cel masculin (22,39%). Etiologia stenozei mitrale a fost reprezentată în toate cazurile de reumatismul articular acut.

Tipul și ponderea modificărilor anatomice și funcționale asociate stenozei mitrale anterior valvuloplastiei la subiecții incluși în studiu sunt prezentate în **TABELUL 2**.

Rezultate imediate: Din 67 de valvuloplastii procentul de reușită a fost de 89% (59 pacienți). AOM (planimetric) a crescut de la $1,11 \pm 0,20$ cm² la $1,95 \pm 0,24$ cm², gradientul maxim transVM a scăzut de la $16,12 \pm$

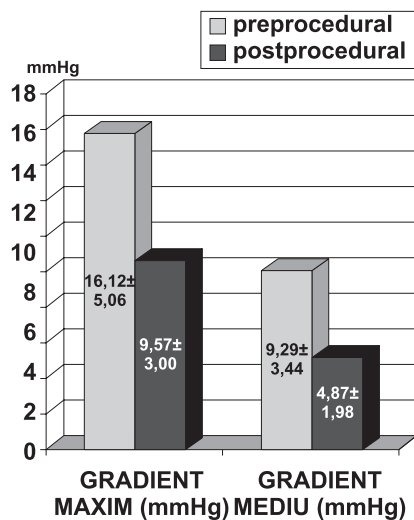


Figura 3. Gradientii transVM pre- și postprocedural

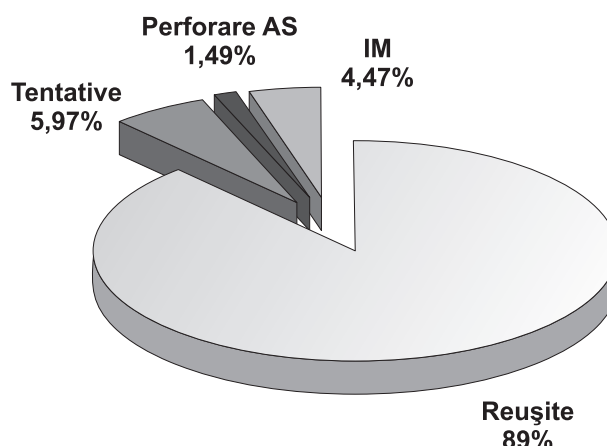


Figura 4. Rezultate imediate

5,06 mmHg la $9,57 \pm 3,00$ mmHg, iar cel mediu de la $9,29 \pm 3,44$ mmHg la $4,87 \pm 1,98$ mmHg. Câștigul mediu al ariei orificiului mitral postvalvuloplastie a fost de 76,27% (**FIGURA 2, 3**).

Au fost 8 proceduri nereușite determinate de: insuficiența mitrală severă în 3 cazuri (4,47 %) și perforarea atrului stâng într-un caz (1,49%). În alte 4 cazuri (5,97%) s-au înregistrat tentative nereușite de trecere a balonului prin valva mitrală. De menționat că în două din cazurile de mai sus procedura s-a oprit din cauza angorului cu modificări EKG, coronarografia de control evidențiind natura spastică a acestora. Alte complicații care au apărut au fost șuntul nesemnificativ atriu stâng - atriu drept la 11 pacienți (16,41%), iar 23 pacienți (34,3%) au rămas postprocedural cu IM gradul I și II (**FIGURA 4**).

Eșecul procedural s-a înregistrat mai frecvent la bărbați față de femei (33% vs 21,56%), însă fără a exista o relație statistic semnificativă ($p = 0,52$). De asemenea nu s-a evidențiat o relație semnificativă statistic între afectarea aparatului subvalvular mitral și succesul

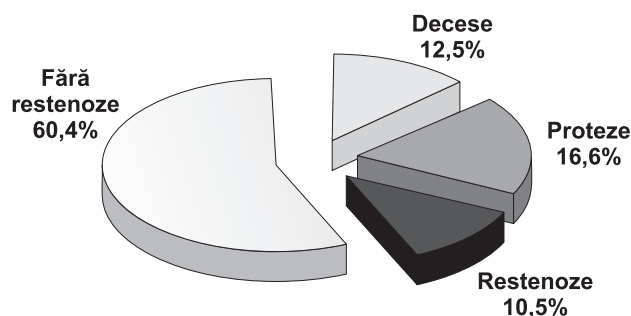


Figura 5. Evoluția postvalvuloplastie mitrală

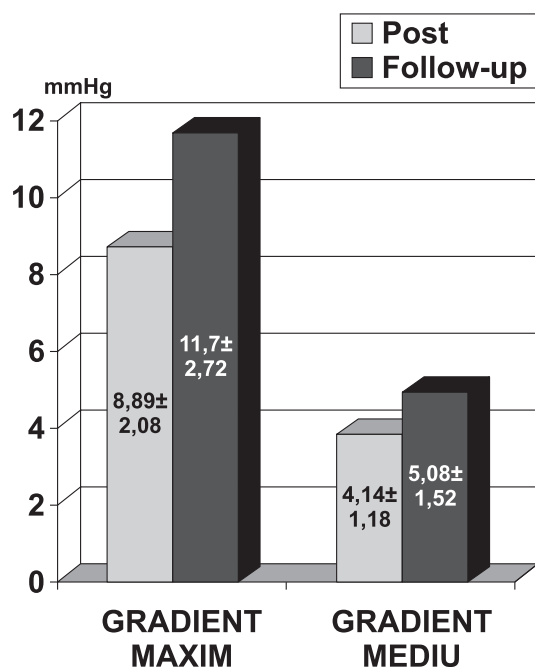


Figura 6. Gradienții transVM postprocedural și la follow-up

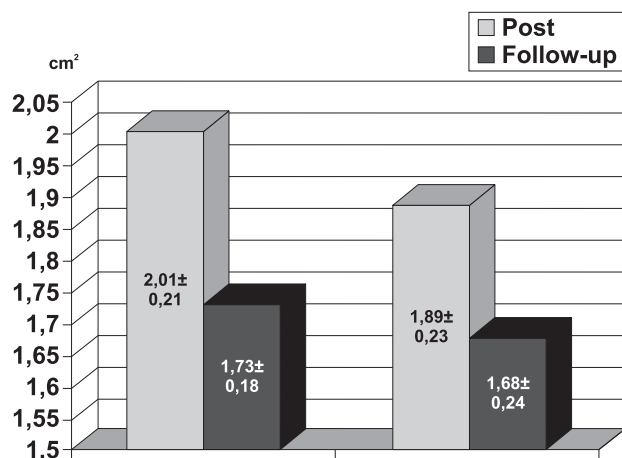
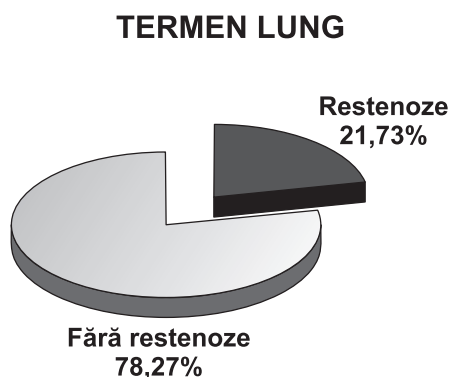


Figura 7. AOM postprocedural și la follow-up



procedural ($p = 0,61$) sau între vârstă și succesul procedural ($p = 0,92$).

Follow-up: Din cei 67 de pacienți cu valvuloplastie: 6 (8,95%) au decedat (cauze necunoscute), 8 (11,94%) au suferit protezare VM (6 la scurt timp după PBVM, în cursul aceleiași spitalizări și 2 tardiv după PBVM pentru restenoză, mai existând un pacient cu indicație de protezare VM după tentativă nereușită de PBVM care nu s-a prezentat în serviciul de chirurgie cardiovasculară), 19 (28,35%) au fost pierduți din studiu, evaluarea ecocardiografică făcându-se la 34 pacienți (50,74%). Din cei 34 de pacienți: 5 erau la un interval sub 1 an de la PBVM, 6 erau la un interval de 1-3 ani de la PBVM și 23 erau evaluați la peste 3 ani de la PBVM. Astfel, din cei 67 de pacienți incluși inițial în studiu, la follow-up datele au fost disponibile pentru 48 dintre aceștia (71,64%) (FIGURA 5).

La pacienții evaluați ecocardiografic: AOM măsurată planimetric a scăzut de la $2,01 \pm 0,21 \text{ cm}^2$ imediat postprocedural la $1,73 \pm 0,18 \text{ cm}^2$ (18,9%) la follow-up, gradientul maxim transVM a crescut de la $8,89 \pm 2,08 \text{ mmHg}$ la $11,70 \pm 2,72 \text{ mmHg}$ (31,6%), cel mediu de la $4,14 \pm 1,18 \text{ mmHg}$ la $5,08 \pm 1,52 \text{ mmHg}$ (22,7%), scăderea AOM (16,99%), respectiv creșterea gradientilor (31,3% pentru gradientul maxim și 16,35% pentru gradientul mediu) fiind importantă doar la pacienții evaluați pe termen lung (FIGURA 6, 7).

Procentul de restenoză (AOM $< 1,5 \text{ cm}^2$, scădere cu $> 50\%$ a ariei mitrale câștigate postprocedural) a fost de 14,70% la nivelul întregului lot de pacienți evaluați ecocardiografic (5 cazuri / 34 pacienți evaluați), toate cazurile apărând la peste 3 ani de la valvuloplastie (21,73% pe termen lung). Nu au existat restenoze la pacienții evaluați la un interval sub 3 ani de la efectuarea PBVM (FIGURA 8).

Nu s-au evidențiat relații statistice semnificative între restenoză și afectarea aparatului subVM ($p = 0,68$), res-

TERMEN SCURT, MEDIU ȘI LUNG

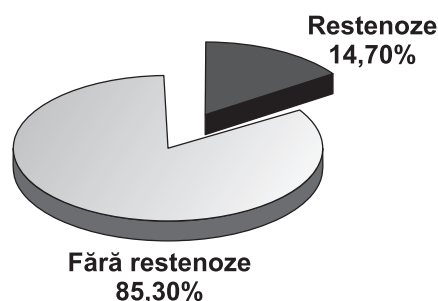


Figura 8. Restenoze VM

tenoză – calcificări valvulare ($p = 0,68$), restenoză – vârstă ($p = 0,67$) sau restenoză - clasa NYHA ($p = 0,88$).

De asemenea, la ecocardiografia de follow-up s-au mai decelat: prezența de tromb în atricul stâng (3 cazuri – 8,82%), hipertensiune pulmonară semnificativă (11 cazuri – 32,35% - 5 cazuri de restenoză și 6 cazuri cu HTP persistentă), IM semnificativă (1 caz – 2,94%), comunicare interatrială cu șunt nesemnificativ hemodinamic (2 cazuri – 5,88%).

Din punct de vedere clinic 1 pacient (2,94%) era în clasa NYHA I, 24 pacienți (70,58%) erau în clasa NYHA II, 8 pacienți (23,53%) în clasa NYHA II/III și 1 pacient (2,94%) era în clasa NYHA III. Toți pacienții cu restenoze erau în clasa NYHA II. 80% din pacienții decedați/protezați VM au fost în clasa NYHA III față de 56% din pacienții supraviețuitori fără necesitatea protezării VM. ($p < 0,001$)

DISCUȚII

Valvuloplastia mitrală percutană este indicată stenozele mitrale medii și strânse simptomatice sau cu contraindicații ale protezării valvulare, în absența contraindicațiilor¹, reușita/eșecul procedural depinzând de anumite caracteristici ale valvei mitrale, de caracteristici clinice ale pacientului și de experiența echipei intervenționale.

În ceea ce privește *morfologia VM* s-a observat că cele mai bune rezultate atât imediate cât și pe termen lung se obțin în cazul unor valve pliabile și necalcificate, cu minime fuziuni ale aparatului subVM. S-au elaborat diverse scoruri ecocardiografice pentru cuantificarea eligibilității pacienților pentru valvuloplastie, dintre care cel mai cunoscut este scorul Wilkins care ia în considerare mobilitatea, îngroșarea și calcificarea foietelor valvulare și afectarea aparatului subVM, un scor ≤ 8 identificând pacienții cu cele mai bune rezultate post PBVM pe termen imediat și lung. Scorul însă nu ia în considerare asimetria fuziunii comisurale și gradul calcificării lor, astfel neputând prevedea apariția IM severe³. Au fost concepute și alte scoruri, însă toate sunt limitate în ceea ce privește reproductibilitatea, subestimarea anumitor caracteristici și incapacitatea de a prevedea apariția IM severe³. În studiul nostru nu a fost posibilă folosirea scorului Wilkins, având în vedere faptul că a fost un studiu retrospectiv, evaluarea ecografică inițială și imediat postprocedurală făcându-se de mai mulți investigatori fără a furniza toate datele necesare aplicării acestui scor.

IM ce contraindică efectuarea PBVM este considerată ca fiind mai mare de gradul 2/4, în prezența unei IM

moderate sau severe fiind recomandată protezarea VM¹. În acest studiu niciunul din pacienți nu a avut IM mai mare de gradul II.

În ceea ce privește *prezența trombului în atricul stâng*, aceasta reprezintă o contraindicație în funcție de localizarea, mobilitatea și aspectul lui. Trombul poate fi localizat la nivelul septului interatrial, tromb atașat de peretele atrului stâng protruziv în interiorul acestuia, tromb subțire laminar atașat de peretele atrului stâng sau tromb situat în urechiușa stângă (US). Valvuloplastia mitrală percutană trebuie evitată în cazul primelor două localizări precum și în cazul trombilor mobili din US, putând fi efectuată doar după rezoluția trombilor în 1-3 luni de tratament anticoagulant. PBVM poate fi efectuată în prezența trombilor laminari atașați de peretele atrului stâng sau în prezența trombilor în US, în special când aceștia au aspect de trombi vechi, riscurile tromboembolice fiind minime. Metoda de elecție de depistare a trombilor intracavitari este ecocardiografia transesofagiană⁴⁻⁶. În studiul nostru toți pacienții au efectuat ecocardiografie transesofagiană iar prezența trombului în US a fost decelată în 5 cazuri, care au urmat tratament anticoagulant timp de 3 luni, valvuloplastia efectuându-se numai după ce ecocardiografia transesofagiană de control a evidențiat aspect de tromb vechi în US, fără risc embolic.

Referitor la *caracteristicile clinice* ale pacienților, 80% din pacienții decedați/ protezați VM au fost în clasa NYHA III preprocedural față de 56% din pacienții supraviețuitori fără necesitatea protezării VM ($p < 0,001$), clasa NYHA preprocedural având o importanță valoare predictivă în ceea ce privește evoluția clinică postvalvuloplastie, constatare similară cu alte studii anterioare⁵.

Succesul PBVM este definit în literatura de specialitate prin următorii parametri: AOM postprocedural $> 1,5 \text{ cm}^2$, creșterea AOM cu $> 50\%$, scăderea presiunii în atricul stâng $< 18 \text{ mmHg}$, absența complicațiilor (IM severă în principal, $> \text{gr.2}$)^{1,5,7-9}, care au fost folosiți și în cadrul acestui studiu. Procentele succesului procedural variază între 80 și 95%^{1,3}, depinzând de caracteristici ecocardiografice și clinice ale pacienților precum și de experiența echipei de intervenționiști. În acest studiu procentul de reușită a fost de 89%. Spre deosebire de rezultatele altor centre³, nu am găsit o relație semnificativă statistic între afectarea aparatului subvalvular mitral și succesul/eșecul procedural, aceasta datorându-se pe de o parte faptului că studiul a fost retrospectiv, evaluarea ecografică inițială și imediat postprocedurală făcându-se de mai mulți investigatori.

De menționat că majoritatea studiilor anterioare au folosit scorul Wilkins sau alte scoruri cuantificând anumite caracteristici valvulare, lucru care nu a fost posibil în acest studiu, astfel explicându-se lipsa semnificației statistice.

De asemenea, nu am găsit o relație semnificativă statistic între vârstă și succesul procedural, aceasta fiind consecința faptului că lotul de pacienți a fost omogen având în vedere că în țara noastră reumatismul articular acut rămâne încă principala cauză de SM, fără a înregistra o scădere a incidenței cum s-a întâmplat în țările vestice.

Datele noastre au arătat că eșecul procedural s-a înregistrat mai frecvent la bărbați față de femei (33% vs 21,56%) însă fără a exista o relație statistic semnificativă ($p = 0,52$), în literatură neexistând date concludente care să arate importanța acestui parametru ca factor predictiv al succesului procedural.

Complicațiile cele mai frecvente ale PBVM sunt: IM moderată/severă, comunicarea interatrială, perforarea ventriculului stâng sau a atriului stâng cu hemo-pericard consecutiv, accidentele tromboembolice, infarctul miocardic acut^{3,7,10}. Din punct de vedere al complicațiilor periprocedurale înregistrate în studiul nostru, acestea au fost similare altor centre, fără însă a se înregistra evenimente embolice sau infarct miocardic acut. Protezarea valvulară s-a efectuat la scurt timp postPBVM la cei 3 pacienți cu IM semnificativă, la pacienta cu perforarea AS precum și în cazul a două tentative nereușite de trecere a balonului prin VM (opțiunea pacienților), în niciunul din cazuri nefiind necesar transferul direct al pacientului în serviciul de chirurgie cardiovasculară. În ceea ce privește IM (nesemnificativă hemodinamic), aceasta exista la 23 de pacienți (34,3%) postvalvuloplastie, însă preprocedural 51 de pacienți aveau IM asociată, literatura de specialitate raportând atât creșterea cât și scăderea gradului de IM postPBVM³.

Se consideră **restenoză** cazul în care sunt întrunite următoarele condiții: scăderea $AOM < 1,5 \text{ cm}^2$ și/sau scăderea cu peste 50% a ariei câștigate a orificiului mitral postPBVM^{2,7,10}. Criteriile de restenoză au fost întrunite la 5 din cei 34 de pacienți evaluați ecocardiografic (14,7%), procentul fiind similar cu cel raportat de alte studii^{3,9}. Restenoza în studiul de față a apărut mai frecvent la cei cu afectare a aparatului subvalvular mitral sau cu calcificări valvulare, fără a se evidenția o relație statistic semnificativă ($p = 0,68$). Literatura de specialitate, de altfel, raportează valoarea predictivă a

scorului Wilkins pentru apariția restenozei, valoarea unor parametri ecografici individuali fiind mai puțin studiată și cunoscută^{1,3,8}.

Nu a existat o relație semnificativă între restenoză și vârstă ($p = 0,67$), explicația fiind lotul de pacienți relativ omogen ca vârstă, sau restenoză și clasa NYHA ($p = 0,88$), această constatare fiind concordantă cu datele din literatură⁹.

Toți pacienții cu restenoze erau în clasa NYHA II. Pe termen scurt și mediu restenoza nu s-a identificat la niciunul din cazurile studiate. Pe termen lung însă, aceasta se regăsește în 21,73% din cazurile studiate, rezultate comparabile cu cele raportate de alte studii^{3,9}.

Trialurile ce compară PBVM¹¹⁻¹⁶ cu comisurotomia pe cord deschis sau închis au demonstrat lipsa existenței unor diferențe semnificative în ceea ce privește rezultatele imediate, rata complicațiilor sau rezultatele pe termen scurt. Studiile pe termen lung^{14,15}, în schimb, dovedesc superioritatea PBVM față de comisurotomia pe cord închis, iar din cele două studii ce au comparat PBVM cu comisurotomia pe cord deschis unul a raportat rezultate echivalente ale celor două proceduri¹⁵, iar cel de-al doilea a raportat rezultate favorabile comisurotomiei pe cord deschis, acest ultim studiu incluzând pacienți vârstnici cu scoruri mai mari ale VM¹⁶.

CONCLUZII

Valvuloplastia mitrală percutană este metoda de elecție de rezolvare a stenozei mitrale la pacienți selecționați pe baza unor criterii ecografice și clinice stricte, cu rezultate excelente atât imediat cât și pe termen lung, clasa NYHA având o importantă valoare predictivă în ceea ce privește evoluția clinică postprocedurală.

BIBLIOGRAFIE

1. ACC/AHA 2006 Guidelines for the Management of Patients with Valvular Heart Disease. A Report of American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. JACC, 2006; 48 (3): 50-53.
2. Iancu A., Literat S., Bedeleanu D. Percutaneous Balloon Dilatation of Mitral Valve Stenosis and Aortic Coarctation. J Invasive Cardiol., 2002; 14 (12):767-769.
3. Guérios E E, Bueno R, Nercolini D. Mitral Stenosis and Percutaneous Mitral Valvuloplasty. J Invasive Cardiol., 2005; 17(7): 382-386.
4. Shaw T R D, Northridge D B, Sutaria N. Mitral balloon valvotomy and left atrial thrombus. Heart 2005; 91:1088-1089.
5. Shaw T R D, Sutaria N, Prendergast B. Clinical and Haemodynamic Profiles of Young, Middle Aged, and Elderly Patients with Mitral Stenosis Undergoing Mitral Balloon Valvotomy. Heart, 2003; 89: 1430-1436.
6. Strimbu L., Bedeleanu D., Stanciu A., Iancu A. Aportul ecocardiografiei transesofagiene în selecția pacienților cu stenoză mitrală pentru valvuloplastie mitrală percutană - studiu retrospectiv. Rev. Rom. Cardiol.; 2002; 15 (2): 158-159.
7. Hildick - Smith D J R, Shapiro L M. Balloon Mitral Valvuloplasty in the Elderly. Heart, 2000; 83: 374-375.

8. Palacios I F, Sanchez P L, Harrell L C. Which Patients Benefit From Percutaneous Mitral Balloon Valvuloplasty?: Prevalvuloplasty and Postvalvuloplasty Variables That Predict Long - Term Outcome. *Circulation*, 2002; 105: 1456-1471.
9. Sutaria N, Shaw T R D, Prendergast B, Northridge D. Transoesophageal Echocardiographic Assessment of Mitral Valve Commissural Morphology Predicts Outcome After Balloon Mitral Valvotomy. *Heart*, 2006; 92: 52-57.
10. Fawzy M E, Stefadouros M A, Hegazy H. Long Term Clinical and Echocardiographic Results of Mitral Balloon Valvotomy in Children and Adolescents. *Heart*, 2005; 91: 743-748.
11. Patel JJ, Shama D, Mitha AS, et al. Balloon valvuloplasty versus closed commissurotomy for pliable mitral stenosis a prospective hemodynamic study. *J Am Coll Cardiol* 1991;18:1318-1322.
12. Turi ZG, Reyes VP, Raju BS, et al. Percutaneous Balloon versus Surgical Closed Commissurotomy for Mitral Stenosis Prospective, Randomized Trial. *Circulation* 1991;83:1179-1185.
13. Arora R, Nair M, Kalra GS, Nigam M, Khalilullah M. Immediate and Long-term Results of Balloon and Surgical Closed Mitral Valvotomy a Randomized Comparative Study. *Am Heart J* 1993;125:1091-1094.
14. Reyes VP, Raju BS, Wynne J, et al. Percutaneous Balloon Valvuloplasty Compared with Open Surgical Commissurotomy for Mitral Stenosis *N Engl J Med* 1994;331:961-967.
15. Ben Farhat M, Ayari M, Maatouk F, et al. Percutaneous Balloon versus Surgical Closed and Open Mitral Commissurotomy Seven-year Follow-up Results of a Randomized Trial. *Circulation* 1998;97:245-250.
16. Cotrufo M, Renzulli A, Ismeno G, et al. Percutaneous Mitral Commissurotomy versus Open mitral Commissurotomy Comparative Study. *Eur J Cardiothorac Surg* 1999;15:646-651.

REFERATE GENERALE

Proiectul SAPHIRE - Monitorizare inteligentă a pacienților cardiovasculari printr-o platformă de interoperabilitate semantică: design-ul și scopurile aplicației în spital

Ana-Gabriela Fruntelată*, Maria Dorobanțu*, Radu Vătășescu*, Silviu Ghiorghe*, Liviu Ghilencea*, Gabriel Spiridon**, Șerban Firican**, Gokce Banu Laleci Enturkmen***, Asuman Dogac***

*Clinica de Cardiologie, Spitalul Clinic de Urgență București

**Institutul de Automatizări București

***Middle East Technical University, Turcia

Rezumat: Proiectul SAPHIRE este un proiect desfășurat în cadrul programului *Sixth Framework Programme* (FP6) al Comisiei Europene și are scopul de a dezvolta un sistem de monitorizare inteligentă și de suport al deciziei clinice bazat pe o platformă ce integrează date primite de la senzori fără fir (*wireless*) cu datele de la sistemul informatic al spitalului. Aplicația în spital constituie una dintre cele două demonstrații pilot ale proiectului SAPHIRE și se va desfășura pe 50 de pacienți cu sindroame coronariene acute, după ieșirea din unitățile de terapie coronariană. Pacienții sunt monitorizați 24-48 ore prin ECG cu 12 derivații, pulsoximetru, tensiune arterială, iar datele, integrate cu cele din fișierul electronic medical, sunt analizate în platforma de interoperabilitate semantică prin modele de ghiduri clinice computerizate derivate din Ghidurile Societății Europene de Cardiologie pentru managementul sindroamelor coronariene acute cu și fără supradenivelare de segment ST. Sistemul generează două tipuri de alerte, de la senzori și de la ghidul clinic modelat, cu grade diferite de urgență și sisteme variate de transmisie. De asemenea, generează recomandări clinice individualizate, bazate pe ghiduri, care sunt validate ulterior de medic. Studiul se află în faza de prim prototip de testare a funcționalității pe datele unor pacienți virtuali, urmând ca anul viitor să înceapă aplicația pilot practică în spital pe pacienți reali. Descriem aici design-ul și obiectivele aplicației pilot în spital.

Cuvinte-cheie: sindroame coronariene acute, monitorizare, ghiduri computerizate, alerte.

Abstract: The SAPHIRE Project is developed under the Sixth Framework Programme (FP6) of the European Commission and is aimed to develop an intelligent monitoring system and a clinical decision support system based on a platform that integrates data from wireless sensors with data from the Hospital Information System. The hospital pilot application is one of the two demonstrators of SAPHIRE and will be tested on 50 patients with ST and non-ST segment elevation acute coronary syndromes, after discharge from the coronary care units. The patients are going to be monitored for 24-48 hours with 12 leads ECG, pulse-oximeter and blood pressure and data, integrated with those from the electronic medical records, will be analyzed in the semantic interoperability platform through computerized guidelines models derived from the European Society of Cardiology Guidelines for the management of ST and non-ST elevation acute coronary syndromes. The system will generate two types of alerts, from the sensors and from the guidelines model, with different urgency levels and various types of transmission. It also generates individualized guidelines-based clinical recommendations, to be afterwards validated by the physician. The study is now in the phase of first prototype, to be tested on virtual patient data, while the real hospital pilot will begin next year. We describe here the design and rationale of the hospital pilot application.

INTRODUCERE. PREMIZE.

Îngrijirea în spital a pacienților cu sindroame coronariene acute constituie o continuă încercare pentru clinician, atât din punct de vedere al volumului tot mai mare de muncă datorat incidenței crescute a acestor afecțiuni în România¹, cât și prin varietatea prezentării clinice și dezvoltarea permanentă a mijloacelor de

investigație și terapeutice. În ultimii zece ani, studiile au arătat o optimizare a raportului cost-beneficiu în cardiologie prin folosirea în clinică a ghidurilor de practică medicală. Deși importanța ghidurilor este larg recunoscută, organizațiile de sănătate acordă mai multă atenție dezvoltării acestor ghiduri decât implementării lor^{2,3}. Studiile au arătat că medicii nu sunt familiarizați cu ghidurile și nu le aplică în procesul concret de îngrijire a bolnavului⁴. Implementarea ghidurilor internaționale prin programe computerizate constituite în sisteme de suport informatizat al deciziei clinice este o metodă de ameliorare a acceptării și cunoașterii acestor ghiduri

Adresă de contact:

Dr. Ana-Gabriela Fruntelată. Clinica de Cardiologie, Spitalul Clinic de Urgență București. Calea Floreasca nr. 8 sector 1. București cod 014461. România. Tel.: 0040215992264; Fax: 0040213170108. e-mail: afruntelata@yahoo.co.uk

și de asemenea de optimizare a îngrijirii medicale în sensul adaptării acestora la standarde acceptate, bazate pe evidențe. Mai multe studii și proiecte din ultimii 10 ani au dezvoltat ghiduri bazate pe computer și sisteme de suport al deciziei clinice în diverse domenii medicale⁵. Medicina cardiovasculară beneficiază de multiple ghiduri și standarde, cele mai cunoscute în Europa fiind Ghidurile Societății Europene de Cardiologie (ESC), adoptate și de societățile naționale și de Societatea Română de Cardiologie. Aceste ghiduri nu au beneficiat însă până acum de modele computerizate și nici nu au fost implementate în spital la pacienți acuți prin adaptarea în timp real a informațiilor obținute de la senzori de monitorizare. Programul Comisiei Europene Sixth Framework Programme (FP6) are ca domeniu prioritar informatizarea sănătății (*e-health*) prin implementarea cercetării din domeniul informației și tehnologiei în domeniul sanitar într-o Europă lărgită („*strengthening the integration of the ICT research effort in an enlarged Europe; focus: e-health*”). Sub acest domeniu prioritar se înscrie Proiectul SAPHIRE.

OBIECTIVE

Proiectul SAPHIRE urmărește să realizeze o monitorizare inteligentă a pacienților cardiovasculari în diverse ipostaze de tratament bazată pe o platformă de interoperabilitate semantică ce derulează modele de ghiduri clinice computerizate, integrând datele primite de la senzori prin servicii web îmbogățite semantic cu datele de istoric din fișierele electronice medicale, pentru a genera alerte și recomandări clinice în cadrul unui sistem inteligent de suport al deciziei clinice cu validare medicală ulterioară. Detalii privind proiectul și participanții se pot găsi pe pagina de web a SAPHIRE⁶.

Sistemele de decizie clinică inteligentă sunt dezvoltate pentru a asista medicul prin decizii automate bazate pe integrarea unor date relevante, ceea ce duce la o acțiune medicală mai eficientă^{2,7}. Scopul final al sistemului va fi cel de asistare a muncii clinice, de aliniere la standarde cu optimizarea îngrijirii, de individualizare a deciziei clinice în timp real în funcție de caracteristicile pacientului, de implementare a ghidurilor europene și totodată de training medical.

MATERIAL ȘI METODE

Sistemul de monitorizare inteligentă a pacienților va fi dezvoltat la nivelul a două aplicații pilot, una pentru îngrijirea la domiciliu a pacienților cu sindroame coronariene acute revascularizate chirurgical în perioada de recuperare activă (desfășurată în clinica de recuperare

medicală Schuchtermann-Klinik din Germania) și una în spital, pentru pacienți cu sindroame coronariene acute cu și fără supradenivelare de segment ST aflați în faza subacută, la 1-2 zile după externarea din secțiile de terapie intensivă coronariană și care se va desfășura în Clinica de Cardiologie din Spitalul Clinic de Urgență București. Datele de la senzori, integrate cu datele din fișierul electronic medical dedicat, vor fi analizate într-un sistem de modele de ghiduri clinice bazate pe Ghidurile Societății Europene de Cardiologie pentru managementul sindroamelor coronariene acute fără supradenivelare de ST⁸ și al infarctului miocardic acut cu supradenivelare de ST⁹. Pentru a dezvolta aceste modele computerizate de ghiduri s-au construit scheme logice din textul ghidurilor europene (un exemplu este redat în FIGURA 1). Schemele au fost modelate folosind o extensie a programului GuideLine Interchange Format GLIF 3, binecunoscut în modelarea de ghiduri clinice¹⁰, FIGURA 2. Sistemul de ghiduri clinice modelate va genera alerte clinice și recomandări. Aplicația pilot în spital se desfășoară cu sprijinul tuturor celor 7 parteneri din Consorțiu (vezi pagina web a SAPHIRE⁶) și mai ales a partenerului tehnic din România, Institutul pentru Automatizări (IPA) și a partenerului din Turcia, *Middle East Technical University* (METU), departamentul de cercetare și dezvoltare, care este și managerul proiectului.

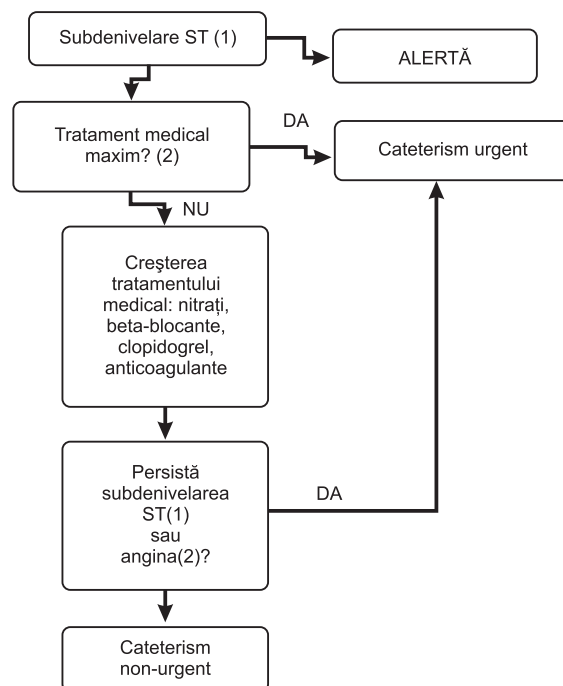


Figura 1. Schema logică derivată din ghiduri³ pentru a fi implementată în sistemul SAPHIRE. Algoritm pentru ischemia recurentă precoce post-infarct. (1) date de la senzori; (2) date de la fișierul electronic medical;

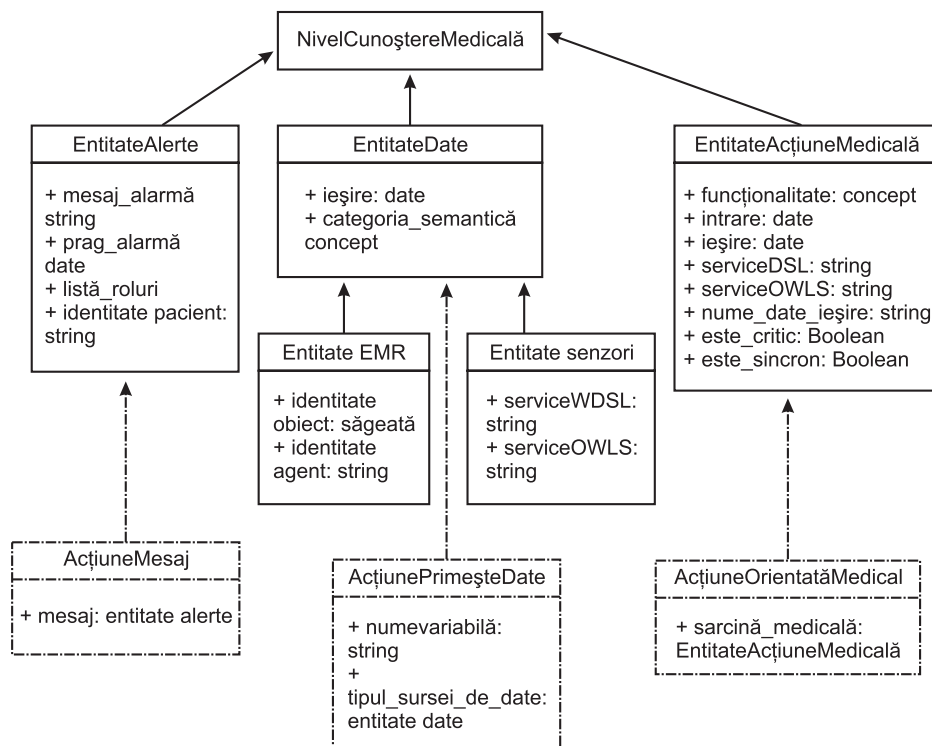


Figura 2. Extensia GLIF pentru proiectul SAPHIRE. Termenii utilizați sunt termeni informatici specifici.

Medicii și alte categorii de personal medical vor primi datele critice de la sistem printr-un program bazat pe web, care indică alertele dorite, pragurile de alertă ce pot fi modificate și metodele de primire a mesajelor de alertă (sms/e-mail/Web/pager)¹⁰. Alertele, care constituie o componentă importantă a arhitecturii SAPHIRE, vor fi generate atât de senzori, cât și de modelele de ghiduri clinice și vor fi individualizate în funcție de pacient (FIGURA 3) și gradate în alerte „roșii”, cu grad de urgență maxim și care necesită intervenție rapidă, alerte „galbene”, cu caracter de urgență mediu și care nu necesită intervenție imediată și alerte „verzi”, care au doar caracter informativ și nu necesită deloc intervenție.

Design-ul aplicației pilot în spital, realizat cu sprijinul IPA, este redat în figura 4. Vor fi monitorizați 4 pacienți simultan, folosind 4 seturi de senzori wireless (Bluetooth), timp de 24-48 de ore. Datele de istoric ale pacientului vor fi introduse în fișierul electronic medical alături de rezultatele investigațiilor efectuate în spital, ce vor fi actualizate în timp real și în timpul monitorizării. Aceste date vor fi integrate permanent cu datele sosite de la senzori, pentru a genera executarea de ghiduri clinice alese în funcție de datele primite, individualizat, automatizat. Recomandările și alertele primite de la sistem vor fi validate clinic prin rapoarte

periodice. Sistemul și serviciile web aferente vor fi securizate și privatizate pentru a proteja atât pacientul, cât și datele medicale, iar aplicația pilot în spital va fi validată printr-un program dedicat adaptat cerințelor europene de standardizare a îngrijirii medicale.

REZULTATE SCOTATE

În prezent, primul prototip al proiectului SAPHIRE se află în faza de finalizare și a început testarea pe date demonstrative ale unor pacienți virtuali. Se testează generarea alertelor și răspunsul la alerte cu ajutorul unui simulator Fluke disponibil comercial pentru aritmii diverse și devieri de segment ST. Funcționalitatea platformei de interoperabilitate și interacțiunea diversilor agenți implicați în sistem sunt de asemenea verificate și corectate. Aplicația practică va începe în aprilie 2008 și va avea durată de 1 lună, estimându-se că se vor include peste 50 de pacienți din tot spectrul de sindroame coronariene acute.

CONCLUZII

Sistemul dezvoltat prin proiectul SAPHIRE va fi util atât pentru pacient (îngrijire optimizată), cât și pentru doctor (implementarea ghidurilor europene actuale, educație medicală prin feedback continuu, reducerea volumului de muncă al clinicianului într-un departa-

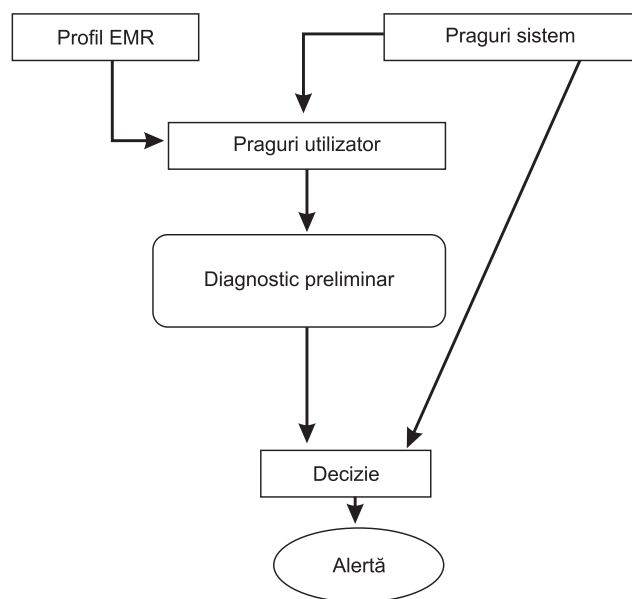


Figura 3. Generarea alertelor în sistemul SAPHIRE. EMR = fișierul electronic medical (*Electronic Medical Record*).

constând în 7 parteneri. Detaliile sunt disponibile la pagina web a proiectului⁶.

BIBLIOGRAFIE

1. Dorobanțu M. Compendiu de Boli Cardiovasculare. [Ed II-a]. 2005. București, Editura Universitară „Carol Davila”.
2. Bates DW, Kuperman GJ, Wang S, Gandhi T, Kittler A, Volk L et al. Ten Commandments for Effective Clinical Decision Support: Making the Practice of Evidence-based Medicine a Reality. *J Am Med Inform Assoc* 10[6], 523-530. 2003.
3. Elson RB. Clinical Practice Guidelines. *Dis Manage Health Outcomes* 1, 63-74. 1997.
4. Bates DW, Cohen M, Leape LL, Overhage JM, Shabot MM, Sheridan T. Reducing the Frequency of Errors in Medicine Using Information Technology. *J Am Med Inform Assoc* 8[4], 299-308. 2001.
5. de Clercq PA, Blom JA, et al. Approaches for creating computer-interpretable guidelines that facilitate decision support. *Artif Intell Med* 31[1], 1-27. 2006.
6. ***. <http://www.srdc.metu.edu.tr/webpage/projects/saphire/index.php>. 2006.
7. Cabana MD, Rand CS, Powe NR, Wu AW, Wilson MH, Abboud PA et al. Why Don't Physicians Follow Clinical Practice Guidelines?: A Framework for Improvement. *JAMA* 282[15], 1458-1465. 1999.
8. Michel E, Bertrand, Maarten L, Simoons, Keith A.A, Fox, Lars C, Wallentin, Christian W, Hamm, Eugene McFadden et al. Management of

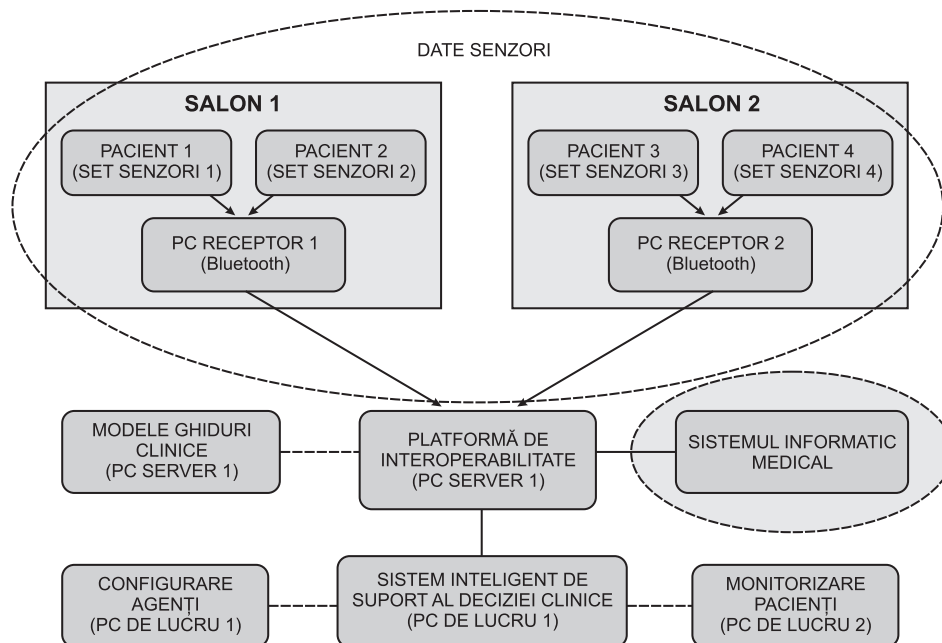


Figura 4. Design-ul aplicației pilot SAPHIRE în spital.

ment de urgență, evitarea și prevenția erorilor umane). Se așteaptă de asemenea ca sistemul SAPHIRE pentru spital să aducă beneficii în analiza pe termen lung în optimizarea raportului cost-beneficiu, în sensul îngrijirii la standarde optime cu prețuri reduse.

Notă: Proiectul SAPHIRE este finanțat parțial de Comisia Europeană în cadrul programului FP6 și este desfășurat de către Consorțiul SAPHIRE,

acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur.Heart J* 23, 1809-1840. 2002.

9. The Task Force on the Management of Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology, Frans Van de Werf, Diego Ardissino, Amadeo Betriu, Dennis V.Cokkinos, Erling Falk et al. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur.Heart J* 24, 28-66. 2003.
10. Boxwala AA, Peleg M, Tu S, et al. GLIF3: a representation format for sharable computer-interpretable clinical practice guidelines. *J Biomed Inform*. 2004.

REFERATE GENERALE

Obezitatea și insuficiența cardiacă – relația dintre două epidemii ale secolului

Cezar Macarie, Emanuel Stoica

Institutul de Boli Cardiovasculare „Prof. Dr. C. C. Iliescu”, București

Rezumat: Obezitatea și insuficiența cardiacă sunt două dintre epidemiile cele mai importante ale perioadei actuale, în special în cadrul societăților dezvoltate. Prevalența obezității ajunge în ultimii ani până la 1/3 din populație, iar cea a insuficienței cardiace este în jur de 5% din populația generală. Obezitatea, precum și asocierea ei cu alți factori de risc cardiovasculari (hipertensiune arterială, diabet zaharat, dislipidemie) este unul dintre factorii de risc ai insuficienței cardiace, creșterea indicelui de masă corporală cu 1 kg/m², determinând o creștere a riscului de insuficiență cardiacă cu 5% la bărbați și 7% la femei. Deși factor de risc pentru insuficiența cardiacă, prezența obezității se asociază cu un prognostic mai bun la pacienții cu insuficiență cardiacă, fără a exista încă o explicație unitară pentru acest paradox. La pacienții obezi există dificultăți de diagnosticare a insuficienței cardiace (simptome apărute mai timpuriu, creșteri mai puțin importante ale BNP) și dificultăți de tratament.

Cuvinte cheie: obezitate, insuficiență cardiacă, BNP, prognostic

Abstract: Obesity and heart failure are two of most important actual epidemics, especially in developed countries. Prevalence of obesity is until 1/3 of population and heart failure prevalence is approximate 5%. Obesity and association with some related risk factors (arterial hypertension, diabetes mellitus, dyslipidemia) is one of risk factors for heart failure, an increase of 1 kg/m² of body mass index producing an increase of heart failure risk with 5% (males) and 7% (females). Although a risk factor for developing heart failure, obesity is associated with a better prognosis at patients with heart failure, without an obvious explanation for this paradox. At obese patients there are some difficulties in heart failure diagnosis (early symptoms, normal BNP values in the presence of heart failure) and heart failure treatment.

GENERALITĂȚI

Există mai multe definiții ale obezității. Cea mai utilizată este în funcție de indicele de masă corporală (IMC = greutatea/ înălțimea²), astfel obezitatea fiind definită ca prezența unui indice de masă corporală de peste 30 kg/m². Obezitatea este gradată ca: gradul 0 (normoponderal) – pentru IMC – 20-25; 1 (supraponderal) – IMC – 25 – 30; 2 – IMC – 30-35; 3 – IMC – 35 – 40 și 4 (obezitate morbidă) – IMC ≥40 kg/m².

Cauzele obezității sunt multiple, fiind toate acelea ce duc la un dezechilibru între aportul energetic (alimentație) și consumul energetic (în special activitate fizică):

- predispoziție genetică;
- alimentație bogată în lipide și glucide și săracă în fibre (fructe, legume, cereale);
- influența hormonilor sexuali la femei;
- estrogeni – scăderea apetitului;
- progesteron – creșterea apetitului;
- stres emoțional;
- medicamente – antidepresive, cortizon, beta-blocante.

Obezitatea se poate clasifica în funcție de dispoziția țesutului adipos în:

- Obezitate androidă (circumferința abdominală >100 cm) – acumularea grăsimii în jumătatea superioară a corpului și abdomen - risc crescut de boală coronariană, HTA, dislipidemie, DZ, hiperuricemie;
- Obezitatea ginoidă – acumularea grăsimii preponderent în ½ inferioară a corpului, rădăcina extremităților - risc crescut de varice, artroză.

Obezitatea are efecte negative asupra stării de sănătate prin posibila afectare a multiplelor organe și sisteme:

- Cardiovascular – insuficiența cardiacă, boala coronariană, AVC, HTA, dislipidemie, tromboză venoasă;
- Articulații – osteoartrita, artrita reumatoidă;
- Metabolism – diabet zaharat, gută, dislipidemie;
- Aparat respirator – apnee în somn, sindrom Pickwick;
- Neoplazii – sân, esofag, colo-rectal, endometrial;
- Renal – litiază renală, afecțiuni vezicale, insuficiență renală;
- Insuficiența venoasă cronică;
- Psihologice – probleme în inserția socială, depresie.

Adresă de contact:

Prof. Dr. Cezar Macarie, Institutul de Boli Cardiovasculare „Prof. Dr. C. C. Iliescu”, București. Șos. Fundeni 258, sector 2, CP 022328, București.
Tel.: 0213180400.

- În timpul sarcinii – risc crescut de DZ, infecții urinare, defecte de tub neural la făt etc.;

Obezitatea este una dintre principalele cauze de mortalitate ce poate fi prevenită.

Mortalitatea la obezi se produce în special prin boală coronariană, cardiomiopatie dilatativă, tulburări maligne de ritm, embolie pulmonară și afecțiuni renale în stadiu terminal. Obezitatea severă determină o creștere marcată a mortalității: de 12 ori la vârste între 25 și 34 ani și de 6 ori între 35 și 44 ani față de normoponderali¹.

Prevalența obezității este în continuă creștere – în Statele Unite – 1999/2000 – o prevalență de 30,5%, comparativ cu 22,9% (NHANES III - 1988-1994, iar obezitatea morbidă (IMC >40 kg/m² – în creștere de la 2,9 la 4%); în Marea Britanie – prevalența la bărbați – 21% în 2001, față de 6% în 1980^{1,2}.

În România există date privind prevalența obezității în mai multe studii: prevalența în populația generală de 28% (26,3% la bărbați și 35,1% la femei (Studiul de prevalență a insuficienței cardiace în populația generală; 2004); prevalența de 19,2% (16,8% la bărbați, 21,4% la femei)³ la pacienții cu insuficiență cardiacă (Studiul asupra populației cu insuficiență cardiacă spitalizată; 2005) și de 31% (29% la bărbați, 34% la femei) la pacienții cu boală coronariană (studiul ATP – România, 2005)⁴.

EFECTELE OBEZITĂȚII ASUPRA FUNCȚIEI CARDIACE

Efecte hemodinamice

Asupra funcției cardiace obezitatea are multiple efecte negative. Se produce o supraîncărcare hemodinamică prin creșterea necesarului metabolic din cauza cantității crescute de țesut adipos, care determină o circulație sangvină hiperdinamică prin augmentarea volumului sangvin. În plus față de creșterea presarcinii se produce și o creștere a postsarcinii, prin mărirea rezistenței periferice și a rigidității pereților vasculari ai arterelor mari. Poate fi crescută și postsarcina ventriculului drept prin afecțiunile respiratorii din somn (apnee în somn) și modificările ventriculului stâng. Obezitatea se asociază cu remodelare atrială și ventriculară. Se produce o creștere a dimensiunilor atriului stâng prin creșterea volumului intravascular și alterarea proprietăților de umplere ale ventriculului stâng și o hipertrofie de ventricul stâng (mai des excentrică) – la cca 50% dintre obezi față de <20% normoponderali cu aceeași tensiune arterială⁵, 30% dintre obezi față de 10% la normoponderali – studiul Framingham⁶ – prin creșterea stress-ului parietal datorat dilatării cavității ventriculului stâng⁷. Funcția diastolică se modifică prin alterarea umplerii diasto-

lice, datorată modificărilor condițiilor de umplere și creșterii masei ventriculului stâng. Pascual a demonstrat la femeile obeze o scădere a vitezei curbei de decelerare a umplerii rapide la femeile obeze, care produce o disfuncție diastolică subclinică prin alterarea relaxării⁸. La producerea disfuncției diastolice poate contribui și asocierea hipertensiunii arteriale. Debitul cardiac este deseori crescut în obezitate prin creșterea stroke – volumului și frecvenței cardiace, cu creșterea volumului telesistolic prin recrutarea rezervei de presarcină (mecanism Frank – Starling), însă la efort nu se produce o creștere adecvată a fracției de ejeție și o mărire disproporționată a dublului produs. La efort, la obezi se produce o creștere disproporționată a presiunii de umplere, cu creșterea rezistenței vasculare pulmonare și hipertensiune pulmonară. Hipoventilația și apneea în somn pot contribui la apariția hipertensiunii pulmonare⁶.

Efecte directe asupra miocardului

Există și efecte directe ale țesutului adipos asupra miocardului. La obezi se produce o metaplasie miocardică cu celule adipoase, care inițial este reversibilă, ulterior se produce o degenerare miocitară¹. Adipocitele umane au acțiune cardiodepresivă, cu efect acut asupra contractilității cardiomiocitelor, determinând scăderea amplitudinii scurtării miocitelor și scăderea peak-ului de calciu din cardiomiocite⁹.

Efecte neurohormonale

De asemenea, obezitatea se asociază cu activare neuroendocrină crescută (activarea sistemului nervos simpatic, a sistemului renină – angiotensină – aldosteron), cu retenție de sodiu, cu creșterea stress-ului oxidativ sistemic, a expresiei endotelial NAD(P)H oxidazei p47 vasculare și a eliberării de citokine proinflamatorii – TNF α , IL 6 etc. Obezitatea se asociază mai frecvent cu hipertensiunea arterială, diabetul zaharat și dislipidemia, toate ducând la afectarea funcției diastolice. De asemenea, asocierea cu rezistența la insulină contribuie la afectarea funcției cardiace – Sasso a găsit o corelație invers proporțională între rezistența la insulină și activitatea contractilă¹⁰. Asocierea obezității cu ceilalți factori de risc pentru boala coronariană – rezistența la insulină, dislipidemie aterogenă, hipertensiune arterială, activitate inflamatorie crescută, în special în cadrul sindromului metabolic – contribuie la apariția fie a disfuncției sistolice fie a celei diastolice de ventricul stâng.

Rezumând, principalele mecanisme prin care obezitatea poate determina insuficiență cardiacă sunt (Figura 1):

- acumularea de lipide la nivelul și în vecinătatea miocitelor, ce determină lipotoxicitate
- apariția de modificări metabolice, care alterează producția de energie sau creșterea stress-ului oxidativ și producerea de radicali liberi în cord
- eliberare de citokine care alterează funcția cardiacă și determină fibroză miocardică
- creșterea workload-ului cardiac, care produce creșterea debitului cardiac și poate demasca o disfuncție ventriculară latentă de alte etiologii sau determină insuficiență cardiacă prin supraîncărcare cronică de volum
- insuficiența cardiacă dreaptă prin afectare pulmonară restrictivă și apnee în somn
- predipoziția la boli valvulare, hipertensiune arterială, diabet zaharat
- creșterea riscului de producere a altor afecțiuni – hipertensiune arterială, dislipidemie, diabet zaharat, care pot afecta funcția cardiacă prin ischemie miocardică.

Toate aceste mecanisme contribuie în primul rând la alterarea funcției diastolice, ulterior și la disfuncție sistolică (în studiul Framingham 66% dintre obezii cu insuficiență cardiacă aveau fracție de ejeție redusă).

PARTICULARITĂȚI ALE INSUFICIENȚEI CARDIACE LA OBEZI

Obezitatea este responsabilă de 11% (14% la femei) dintre cazurile de insuficiență cardiacă¹¹. 1/3 dintre pacienții cu obezitate morbidă au insuficiență cardiacă. Creșterea indicelui de masă corporală cu 1 kg/m² determină o creștere a riscului de insuficiență cardiacă cu 5% la bărbați și 7% la femei¹². Față de femeile normoponderale, cele cu indice de masă corporală de peste 25 kg/m² au un risc cu 50% mai mare de a dezvolta insuficiență cardiacă, la bărbați riscul este cu 20% mai mare la supraponderali și cu 90% mai mare la obezi.

Totodată, s-a demonstrat că scăderea în greutate îmbunătățește funcția sistolică și diastolică, de asemenea determină reducerea masei miocardice, a valorilor tensionale, a valorilor glicemiei în diabetul zaharat, a trigliceridelor și a intervalului QT pe electrocardiogramă.

La pacienții obezi cu insuficiență cardiacă există câteva particularități față de normoponderali: pacienții sunt mai tineri, există mai frecvent o asociere cu hipertensiunea arterială și diabetul zaharat, mai puțin cu fibrilația atrială (deși obezitatea determină remodelare atrială), mai mulți pacienți sunt femei (48% față de

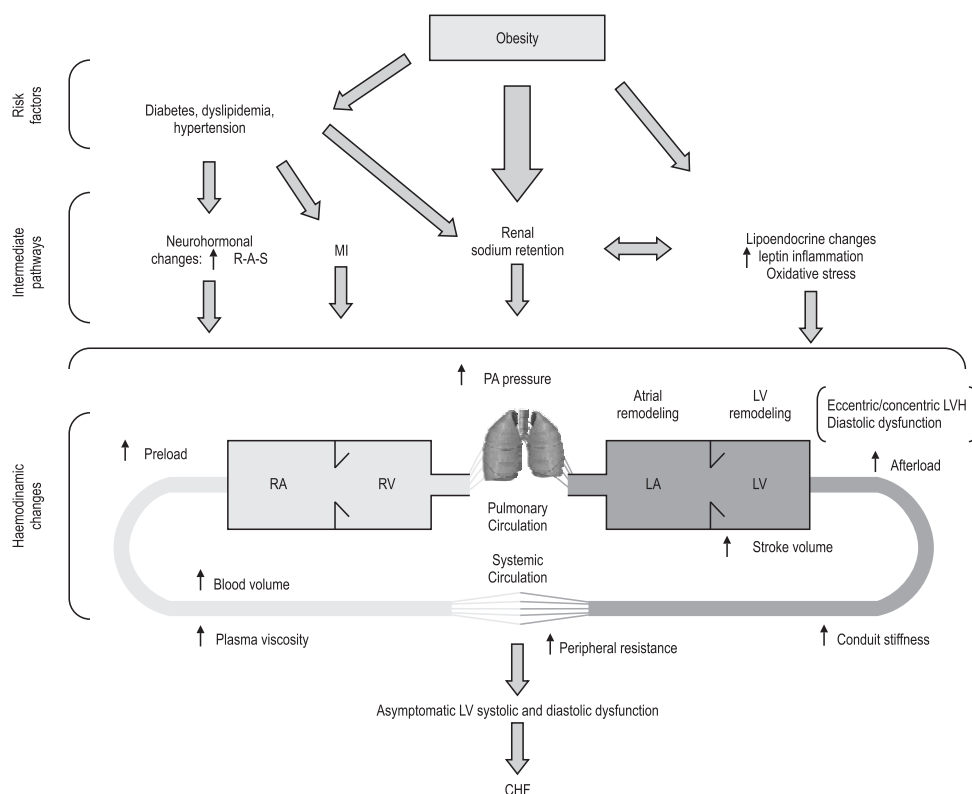


Figura 1. Obezitatea și mecanismele disfuncției cardiace: CHF – insuficiența cardiacă congestivă, LA – atriu stâng, LV – ventricul stâng; LVH – hipertrofie ventriculară stângă; MI – infarct miocardic; PA – artera pulmonară; RA – atriu drept; RV – ventricul drept; R-A-S – sistem renină angiotensină. (După Vasan RS: Cardiac function and obesity – Heart; 2003; 89: 1127-1129).

39% la normoponderali), etiologia ischemică este mai rară (49% față de 58% la normoponderali), clearance-ul la creatinină este mai redus (clearance >60 ml/minim la 31% față de 38% la normoponderali)¹³. De asemenea la pacienții obezi cu insuficiență cardiacă valorile peptizilor natriuretici circulanți sunt mai reduse. Există mai multe explicații pentru valorile mai reduse de peptizi natriuretici: în obezitate există o creștere a clearance-ului BNP, deoarece receptorii pentru clearance-ul peptizilor natriuretici sunt abundanți la nivelul adipocitelor, iar vascularizația crescută a țesutului adipos crește degranularea BNP prin endopeptidaza neutră. Obezitatea se asociază cu sinteză mai redusă a BNP și eliberarea mai scăzută de la nivelul miocardului; BNP circulant poate fi un factor causal pentru genotipul și fenotipul care duc la dezvoltarea obezității; BNP și ANP stimulează lipoliza¹⁴. BNP crește secreția de adiponectină, care joacă un rol în patogeneza cașexiei.

Contribuția obezității la apariția insuficienței cardiace, ca factor de risc independent, precum și asocierea cu alți factori de risc pentru apariția insuficienței cardiace și îmbunătățirea funcției cardiace sistolice și diastolice odată cu scăderea în greutate ar duce la concluzia unui prognostic mai prost al obezității la pacienții cu insuficiență cardiacă și o îmbunătățire a prognosticului odată cu normalizarea greutății. Totuși, de câțiva ani studiile clinice efectuate au ridicat problema unui paradox al obezității în insuficiența cardiacă, și anume existența unui prognostic mai bun al insuficienței cardiace la obezi față de normo- și mai ales subponderali. Obezitatea se asociază cu un prognostic mai bun și la pacienții cu afecțiuni renale, cu neoplazii și la vârstnici, fără a se găsi o explicație clară pentru aceasta.

În insuficiența cardiacă există mai multe studii care au arătat un prognostic mai bun la pacienții cu indice de masă corporală crescut (FIGURA 2).

Există raportări care arată o corelație a indicelui de masă corporală cu supraviețuirea în insuficiența cardiacă. Kalantas – Zadeh a arătat un prognostic mai bun în insuficiența cardiacă asociată cu obezitatea în ceea ce privește mortalitatea, printr-o metaanaliză a 6 studii¹⁵. De asemenea, Horwich, într-un studiu la pacienții cu insuficiență cardiacă clasa IV funcțională a arătat o creștere a supraviețuirii la pacienții cu indice de masă corporală de peste 25 kg/m² și o asociere a cașexiei cu mortalitate crescută¹⁶. Gustafsson a arătat că scăderea nedorită în greutate se asociază cu un prognostic mai prost în insuficiența cardiacă¹⁷. De asemenea, o urmărire pe 19 luni a arătat apariția mai multor evenimente

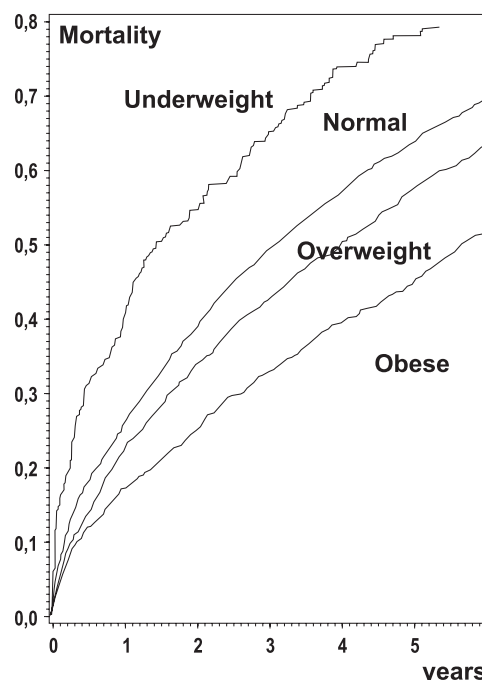


Figura 2. Rata mortalității pentru 4700 pacienți cu insuficiență cardiacă în funcție de indicele de masă corporală inițial (După Gustafsson F, Kragelund CB, Torp – Pedersen C et al. – Effect of obesity and being overweight on long term mortality in congestive heart failure: influence of left ventricular systolic function – Eur. H. Journal, 2005, 1(26): 58 – 64).

cardiovasculare (mortalitate, reinternări) la pacienții obezi – 19% față de 11% la normoponderali¹⁸. Există și un studiu, care a arătat profile similare ale fracției de ejeție, creatininei, natremiei și rate de supraviețuire similare la obezi și la normoponderali cu insuficiență cardiacă¹⁹.

Drept explicație pentru asocierea obezității cu un prognostic mai bun în insuficiența cardiacă s-au găsit protecția mai bună asupra endotoxinelor și citokinelor inflamatorii, existența unor rezerve nutriționale și metabolice crescute, ca și prezentarea mai timpurie la medic, deoarece fenomenele de insuficiență cardiacă apar mai devreme la obezi. Apariția mai precoce a simptomelor de insuficiență cardiacă la obezi are drept cauze toleranța mai scăzută la efort, un necesar mai mare de oxigen la efort (creșterea mai mare a dublului produs) și o creștere mai mică a BNP la obezi.

Aceste studii au evaluat în general mortalitatea totală, fără a lua în considerare cauzele de deces, moartea subită și evenimentele cardiovasculare. Nu s-au efectuat studii care să evalueze efectul scăderii dorite în greutate la pacienții obezi cu insuficiență cardiacă asupra prognosticului. Studiile efectuate au comparat indicele de masă corporală de la un anumit moment, fără a lua în considerare cel de la momentul diagnos-

ticului insuficienței cardiace; de asemenea se cunoaște prognosticul mai prost la cașectici prin asocierea cu producție crescută de citotoxine, iar acești pacienți au fost și ei incluși în lotul de comparație pentru obezi.

În momentul de față scăderea în greutate la pacienții obezi se consideră o măsură importantă atât în prevenția apariției insuficienței cardiace cât și în tratamentul insuficienței cardiace, asociindu-se cu o îmbunătățire a funcției sistolice și diastolice și a multor alți parametrii care modifică prognosticul pacienților cu insuficiență cardiacă (corecția hipertensiunii arteriale, dislipidemiei, diabetului zaharat, funcției renale, scăderea intervalului QT etc.).

TRATAMENTUL OBEZITĂȚII ÎN INSUFICIENȚA CARDIACĂ

La pacienții cu insuficiență cardiacă modalitatea de scădere ponderală recomandată este aceeași ca la ceilalți pacienți cu boli cardiovasculare, în funcție de indicele de masă corporală:

- IMC – 25-30 kg/m² – se recomandă schimbarea modului de viață, lipidele să fie <30% din caloriiile totale, menținerea unui deficit caloric de 400 calorii/zi
- IMC – 30-35 kg/m² – dacă se menține după schimbarea modului de viață – tratament medicamentos
- IMC – 35-40 kg/m² – tratament medicamentos ± by-pass gastro-intestinal
- IMC >40 kg/m² – intervenții chirurgicale de corecție.

DIRECȚII VIITOARE

Este necesară o studiere mai atentă a influenței obezității asupra evoluției insuficienței cardiace, fiind utilă o analiză în funcție de tipul de insuficiență cardiacă (sistolică sau diastolică), etiologia insuficienței cardiace (ischemică, hipertensivă, idiopatică etc.)

Pentru a aprecia evoluția evenimentelor cardiovasculare și a costurilor tratamentului la pacienții obezi cu insuficiență cardiacă trebuie evaluată evoluția acestora după o scădere ponderală planificată, fiind necesară o urmărire prospectivă de lungă durată a pacienților.

De asemenea, la obezi există și unele dificultăți legate de diagnosticul și tratamentul insuficienței cardiace și este necesară o cuantificare mai atentă a clasei de insuficiență cardiacă în alegerea unui management optim la acești pacienți.

În ciuda datelor paradoxale asupra influenței pozitive a obezității asupra prognosticului insuficienței cardiace este importantă consilierea pacienților obezi asupra necesității scăderii ponderale pentru împiedicarea apariției insuficienței cardiace și, probabil, pentru o îmbunătățire a prognosticului acesteia.

BIBLIOGRAFIE

1. Gallagher MJ, Franklin BA, Ehrman JK et al – Comparative impact of morbid obesity versus heart failure on cardiorespiratory fitness – Chest, 2005; 127:2197–2203.
2. Parsonage WA, Ojji DB – Getting to the heart of obesity – Eur. Heart J., 2005, 26 (12): 1150-1151.
3. C. Macarie, O. Chioncel, A. Carp, I. Kulcsar, D. Qeshta, E. Stoica, A. Șelaru – Registrul cazurilor nou apărute de insuficiență cardiacă în Municipiul București – Prezentare - Al 43-lea Congres Național de Cardiologie, Poiana Brașov, 15-18 septembrie 2004.
4. C. Macarie, O. Chioncel, A. Carp, R. Cioranu Stănescu, I. Kulcsar, E. Stoica – Studiul ATP România - Al 44-lea Congres Național de Cardiologie, Poiana Brașov, 21-24 septembrie, 2005.
5. Stone NJ – Diet, nutritional issues and obesity in Topol EJ – Cardiovascular Medicine, 2 nd edition, Lippincot – Raven, 1998.
6. Massie BM – Obesity and heart failure – risk factor or mechanism? – NEJM, 2002, 2(347): 358–359.
7. Vasan RS – Cardiac function and obesity – Heart, 2003, 89: 1127 – 1129.
8. Pascual M, Pascual DA, Soria F, et al. - Effects of isolated obesity on systolic and diastolic left ventricular function. Heart , 2003; 89:1152–6.
9. Lavie CJ, Milani RV. Effects of cardiac rehabilitation, exercise training, and weight reduction on exercise capacity, coronary risk factors, behavioral characteristics, and quality of life in obese coronary patients. Am J Cardiol. 1997;79:397–401.
10. Sasso FC, Carbonara O, Nasti R, Marfella R, Esposito K, Rambaldi P, Mansi L, Salvatore T, Torella R, Cozzolino D. - Effects of insulin on left ventricular function during dynamic exercise in overweight and obese subjects. Eur Heart J 2005;26:1205–1212.
11. Alpert MA, Terry BE, Mulekar M, et al. Cardiac morphology and left ventricular function in normotensive morbidly obese patients with and without congestive heart failure, and effect of weight loss. Am J Cardiol. 1997;80:736–740.
12. Kenchaiah S, Evans JC, Levy D et al. – Obesity and the risk of heart failure – NEJM, 2002; 5 (347): 305-313.
13. Gustafsson F, Kragelund CB, Torp – Pedersen C et al. – Effect of obesity and being overweight on long term mortality in congestive heart failure: influence of left ventricular systolic function – Eur. H. Journal, 2005, 1(26): 58–64.
14. Horwich TB, Hamilton MA <Fonarow GC - B-Type Natriuretic Peptide Levels in Obese Patients With Advanced Heart Failure – J. Am. Coll. Cardiol., 2006, 47: 85-90.
15. Kalantar-Zadeh K, Block G, Horwich T, Fonarow GC. Reverse epidemiology of conventional cardiovascular risk factors in patients with chronic heart failure. J Am Coll Cardiol 2004;43:1439–1444.
16. Horwich TB, Fonarow GC, Hamilton MA, MacLellan WR, Woo MA, Tillisch JH. - The relationship between obesity and mortality in patients with heart failure. J Am Coll Cardiol 2001;38:789–795.
17. Lavie CJ , Mehra MR and Milani RV- Obesity and heart failure prognosis: paradox or reverse epidemiology? – Eur. H. Journal , 2005, 26 (1): 5–7.
18. Lavie CJ, Milani R , Mehra MR et al - Obesity, weight reduction and survival in heart failure – J Am. Coll. Cardiol., 2002, 39: 1563.
19. Horwich T, Mac Lellan R, Hamilton MA et al. - The relationship between obesity and mortality in patients with heart failure – J. Am. Coll. Cardiol., 2001, 38:789–795.

PREZENTĂRI DE CAZURI

Mixom atrial vascularizat de ramuri ale arterei coronare circumflexe

Mihaela Rugină*, Dan Deleanu*, Horațiu Moldovan*, Bogdan Rădulescu*, Daniela Filipescu*, Mihaela Sălăgean*, Vlad Herlea**, Eduard Apetrei*

*Institutul de Boli Cardiovasculare „Prof. Dr. C. C. Iliescu“, București

**Institutul Clinic Fundeni București

Pacienta, în vârstă de 70 de ani, cu fibrilație atrială permanentă de 1 an de zile, se internează pentru agravarea de 2 luni a fenomenelor de insuficiență cardiacă, predominant stângă, clasa III NYHA, palpitații, crize anginoase de efort și dureri lombare intermitente.

Clinic, prezintă zgomote cardiace aritmice (FA), uruitură diastolică intermitentă și suflu sistolic apexian de gradul II, TA=120/80 mmHg, AV=120 b/min; fără raluri pulmonare; hepatomegalie, ficatul fiind situat la 3 cm sub rebordul costal.

Electrocardiograma evidențiază fibrilație atrială cu AV 100/min, AQRS -60°, subdenivelare ST 0,5 mm V4-V6 urmată de unda T negativă 1 mm (**FIGURA 1**); **radiografia toracică** postero-anterioară arătând un cord de dimensiuni normale cu bombarea arcului mijlociu stâng și stază pulmonară (**FIGURA 2**).

Ecocardiografia transtoracică - tranșează diagnosticul. Se observă în atriu stâng (AS) (**FIGURA 3**) o formațiune de 4,4 cm cu ecostructură neomogenă inserată pe septul interatrial (SIA) ce pătrunde în VS, determinând o stenoză mitrală relativă cu aria de 1,7 cm² și cu un



Figura 1. ECG-Fibrilație atrială AV 100/min, AQRS -60°, subdenivelare ST 0,5 mm V4-V6 urmată de unda T negativă 1 mm



Figura 2. Radiografie toracică incidentă postero-anterioară: cord de dimensiuni normale; arcul mijlociu stâng bombat, stază pulmonară.

gradient mediu de 4,8 mmHg; insuficiență mitrală gr.II. Formațiunea are aspectul de mixom gigant, ce determină obstrucția orificiului mitral în diastolă și împiedică coaptarea valvelor mitrale în sistolă, ducând la apariția insuficienței mitrale; FEVS=50%. Ecocardiografia transesofagiană (**FIGURA 4**) relevă formațiunea tumorală (T) pediculată cu structura neomogenă prezentă în AS, precizând inserția ei pe SIA.

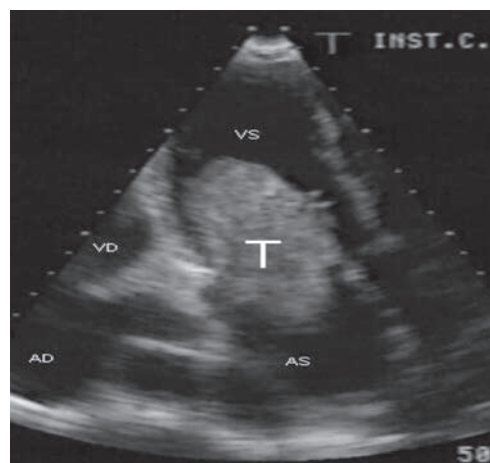


Figura 3. Ecocardiografie transtoracică - secțiune apical 4 camere: formațiune tumorală (T) cu diametru de 4 cm ce prolabează prin valva mitrală în VS.

Adresă de contact:

Dr. Mihaela Rugină, Clinica de Cardiologie, Institutul de Boli Cardiovasculare „Prof. Dr. C. C. Iliescu“. Șos. Fundeni nr. 258, sector 2, 022328, București - România; e-mail: mrugina@yahoo.com

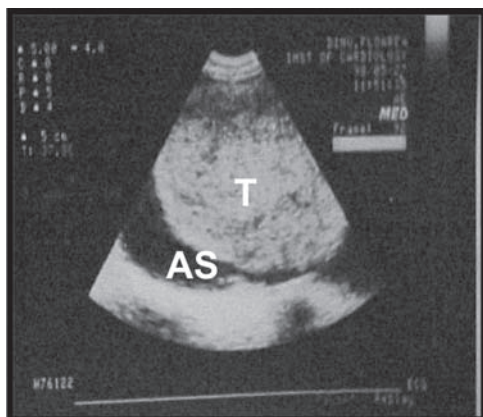


Figura 4. Ecocardiografie transesofagiană: formațiune tumorală (T) cu structură neomogenă prezentă în AS.

Indicația de **coronarografie** a fost dată de evaluarea preoperatorie a pacientei în vârstă de 70 de ani și coronarografia (FIGURA 5) a evidențiat coronare epicardice permeabile, dar din artera circumflexă pornesc 2 ramuri ce vascularizează formațiunea tumorală (vase tortuoase ce nasc din artera circumflexă și se termină în formațiunea tumorală).

Evaluarea **CT lombar** impusă de prezența durerilor lombare intense, dar intermitente evidențiază prezența hemangiomului lombar L1 (FIGURA 6).

Corelând datele clinice, ecocardiografice, coronarografice s-au pus următoarele *probleme de diagnostic: mixom sau angiom cardiac*.

Intraoperator (FIGURA 7) se constată formațiunea tumorală în AS inserată pe SIA și peretele superior al atriului stâng acoperită cu zone hemoragice. Se excizează formațiunea tumorală. Aspectul macroscopic (FIGURA 8) sugerează mixom atrial acoperit cu zone hemoragice și examenul histopatologic confirmă ipoteza clinică și ecocardiografică de mixom atrial stâng (FIGURA 9).

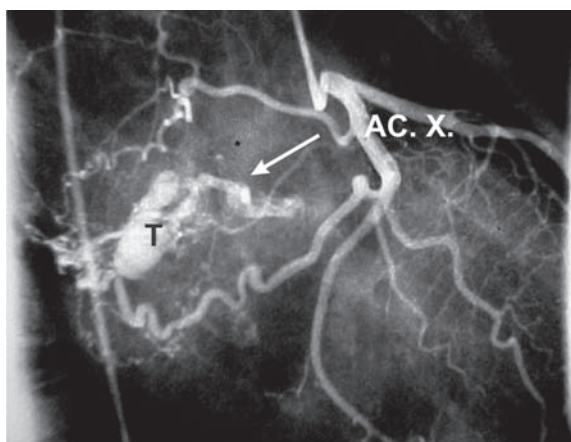


Figura 5. Coronarografie (OAD): Formațiune tumorală vascularizată de 2 ramuri din artera circumflexă (vase tortuoase ce nasc din A.Cx și se termină în formațiunea tumorală).

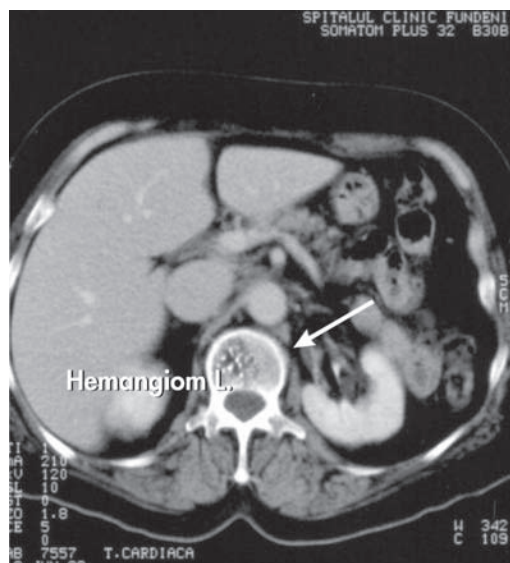


Figura 6. Examenul CT lombar: hemangiom L1



Figura 7. Aspectul intraoperator al formațiunii tumorale

Evaluarea clinică și ecocardiografică la 3 ani postoperator nu relevă recurența tumorii în atriu stâng.

În experiența Clinicii de cardiologie, Institutul de Boli Cardiovasculare „Prof. Dr. C. C. Iliescu”, mixoamele atriale stângi reprezintă 80% din totalitatea mixoamelor cardiace (Apetrei *et al.* 2004).

În literatură „Vascularizația tumorală” în mixoamele atriale a fost descrisă prima dată de Marshall *et al.* 1969 (irigare din artera coronară dreaptă).

Semnificația clinică a „vascularizării” mixoamelor nu este cunoscută, dar mixoamele atriale vascularizate se asociază cu un risc crescut de hemoragie în tumoră și agravare acută a simptomatologiei (mai ales în tumorile

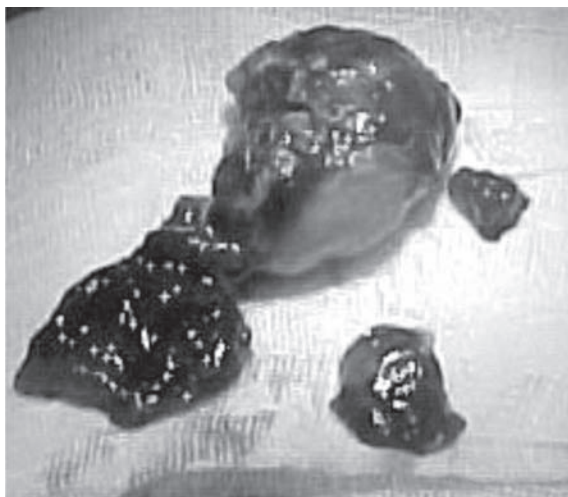


Figura 8. Aspectul macroscopic: formațiunea tumorală acoperită cu zone hemoragice

sesile). Semnul angiografic al tumorii vascularizate (*plus tumor blush*) este nespecific, dar util pentru a completa diagnosticul. Arterele cel mai frecvent implicate sunt artera coronară dreaptă (A.CD) și artera circumflexă (A.Cx). Anatomic, reprezintă un grup de vase tortuoase ce nasc din arterele coronare și se termină în tumoră. Incidența mixoamelor vascularizate nu este cunoscută. Studiile au fost făcute pe loturi mici de pacienți cu mixoame atriale. Astfel, *Chow W.H. et al.* (*Eur Hear J* 1991,12, 79-82) pe un lot de 14 mixoame atriale a observat faptul că 64% din cazuri erau vascularizate din ACD sau din A.Cx și ACD, din care 2 cazuri s-au complicat cu hemoragie în tumoră. În urmărirea pe o perioadă de 3 ani a pacienților nu s-au constatat recurențe. *Shimoto T. et al.* (*Chest* 1995) pe un lot de 26 mixoame atriale stângi, 75% erau vascularizate din ACD sau din A.Cx și ACD. Un factor implicat ar

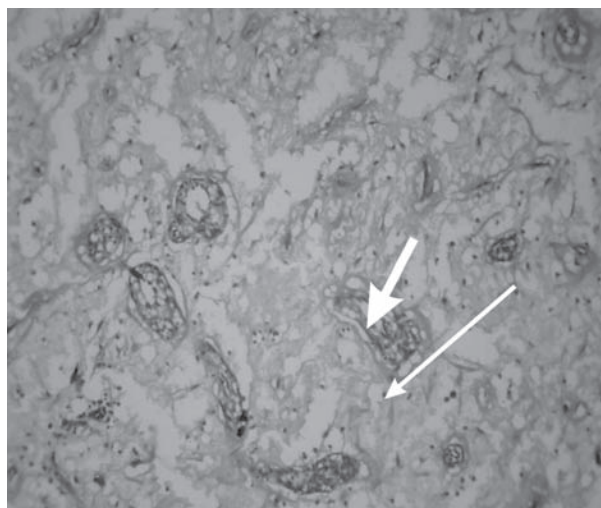


Figura 8. Aspectul macroscopic: formațiunea tumorală acoperită cu zone hemoragice

putea fi factorul vascular de creștere endotelială (VEGF: *vascular endothelial growth factor*) care este crescut în cazul mixoamelor vascularizate (*J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 2000).

Ne punem întrebarea dacă observarea unei tumori vascularizate la angiografie atrage atenția pentru mixomul AS?

Importanța faptului că tumora atrială este vascularizată se referă la complicațiile acestor tumori cu hemoragii intratumorale ce determină agravarea acută a simptomatologiei.

În concluzie, am prezentat o pacientă în vârstă de 70 de ani cu mixom atrial stâng vascularizat de ramuri ale arterei circumflexe diagnosticat clinic, ecocardiografic și coronarografic cu rezolvare chirurgicală și fără recurența tumorii la 3 ani postoperator. Asocierea cu hemangiomul lombar este întâmplătoare.

PREZENTĂRI DE CAZURI

Sindrom Klippel Trenaunay

Ioana Ghiorghiu, Nadia Necula, Ileana Arsenescu, Carmen Ginghină

Clinica de Cardiologie, Institutul de Boli Cardiovasculare „Prof. Dr. C. C. Iliescu” București

Pacienta R.C. de 4 ani prezintă de la vârsta de 8 luni tumefacția membrului inferior drept, ectazia sistemului venos superficial, pete violacee la nivelul tegumentului, pilozitate, accentuate la nivelul membrului inferior afectat.

Se internează pentru dureri la nivelul articulației tibio-tarsiene drepte și accentuarea creșterii de volum a membrului respectiv după ortostatism prelungit.

Examenul clinic obiectiv: tegumente cu hiperpigmentare la nivelul membrului inferior drept, dispusă la nivelul coapsei, gambei, piciorului, cu aspect de hemangiom (FIGURILE 1, 2). Grosimea gambei drepte este de 22 cm, a gambei stângi de 21 cm. Grosimea coapsei drepte este 30 cm, a celei stângi de 29 cm. Lungimea

membrului inferior drept este de 53 cm, iar a membrului contralateral de 54 cm (FIGURA 3).

Ecografia Doppler vascular de membre inferioare evidențiază vena iliacă externă dreaptă de 10 mm, artera iliacă externă dreaptă de 5,4 mm, vena iliacă externă stângă de 6,7 mm, artera iliacă externă stângă de 5 mm, vena femurală comună dreaptă de 5,1 mm, vena femurală superficială dreaptă dublă, ambele cu diametrul de 2 mm, artera femurală superficială de 2,6 mm, la jumătatea coapsei. La nivelul axului ilio-femuro-popliteu drept, acesta se dovedește a fi compresibil, cu flux normal, simetric cu fluxul de pe partea stângă. Fără anomalii decelabile la nivelul sistemului arterial. Nu s-au evidențiat semne Doppler de fistulă arteriovenoasă, semnificativă hemodinamic.

Diagnosticul pozitiv este de sindrom Klippel Trenaunay membru inferior drept.



Figura 1. Hemangiom fața anterioară coapsă, gambă, picior drept



Figura 2. Hemangiom fața posterioară coapsă, gambă, picior drept

Adresă de contact:

Dr Ioana Ghiorghiu, Clinica de Cardiologie, Institutul de Boli Cardiovasculare „Prof. Dr. C. C. Iliescu”, Șos. Fundeni 258, 022328, București, România. Tel.: 021-318.07.00



Figura 3. Diferență de grosime/lungime coapsă/gambă

DISCUȚII

Sindromul Klippel Trenaunay apare cu o incidență de 1/20.000-40.000 născuți vii și se datorează unor mutații la nivelul genei VG 50. În 98% din cazuri acest sindrom se caracterizează prin triada malformației capilare, varicozități sau malformații venoase, hipertrofia osoasă a extremităților. Simptomatologia nu e prezentă de la naștere, poate apărea în primele luni/ani de viață și poate interesa o singură extremitate sau mai multe, dar și trunchiul.

Apariția acestor anomalii se datorează fie obstrucției primare a sistemului venos, care determină hipertensiune venoasă, apoi dezvoltă anomalii venoase și de creștere tisulară, fie alterării echilibrului angiogeneză-vasculogeneză, controlată genetic. De obicei implică unul din cele patru membre.

IMAGINI ÎN CARDIOLOGIE

Fistulă între artera coronară dreaptă și sinusul venos coronar

Mihaela Rugină, Dan Deleanu, Irina Marin, Mihaela Bolog, Mihaela Sălăgean, Răzvan Capșa*, Eduard Apetrei
Clinica de Cardiologie - Institutul de Boli Cardiovasculare „Prof. Dr. C. C. Iliescu”, București

*Clinica de Radiologie - Spitalul Clinic Fundeni

Pacienta în vârstă de 54 de ani, fără antecedente heredo-colaterale cardiovasculare, cu tumoră mamară stângă (fibrom) operată în 1988, se internează în clinica noastră pentru dureri toracice anterioare, cu caracter tipic pentru angină, dispnee la eforturi fizice medii și **sincopă recentă** (ianuarie 2007).

Clinic, pacientă normoponderală, cu stare generală bună, TA = 120/70 mmHg, AV = 80 /min, zgomote cardiace aritmice, zgomot 3 prezent, suflu sistolic gradul III / VI apical și parasternal stâng, suflu diastolic marginea stângă a sternului, vene jugulare turgescențe, ficat cu limita inferioară la 3 cm sub rebordul costal, reflux hepatojugular prezent, abdomen dureros la palpare în hipocondrul drept și epigastriu. **Probele biologice** au fost în limite normale, cu excepția unui sindrom de retenție azotată fixă. **Electrocardiograma** evidențiază fibrilație atrială cu AV 85/min, AQRS 50°, fără modificări semnificative de fază terminală (**FIGURA 1**); **radiografia toracică** incidența postero-anterioară arătând un cord mărit cu bombarea arcului inferior

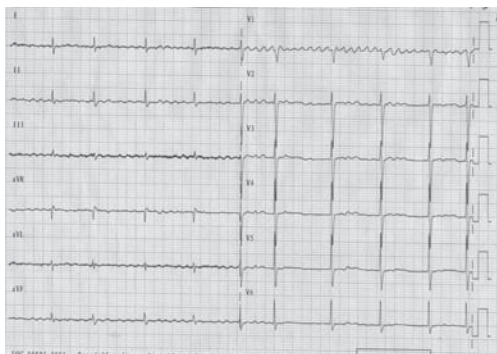


Figura 1. ECG - Fibrilație atrială AV 85/min, AQRS 50°, fără modificări semnificative de fază terminală.



Figura 2. Radiografie toracică incidența postero-anterioară: cord mărit, arcul inferior stâng și drept bombat; dublu contur al arcului inferior drept.

stâng și drept și dublu contur al arcului inferior drept. (**FIGURA 2**) Examenul **ecocardiografic** transtoracic și transesofagian evidențiază dilatare importantă de sinus venos coronar și atriu drept (AD), ridicând suspiciunea prezenței unei fistule vizibilă la examenul Doppler color ca un conduct cu dimensiunea de 13 mm între sinusul Valsalva și atriu drept (**FIGURA 3**).

Angiografia coronariană confirmă prezența unei fistule coronaro-cavitate în atriu drept realizată printr-un conduct gigant, tortuos cu diametrul de 15 mm, între sinusul Valsalva drept și atriu drept corespunzător traiectului arterei coronare drepte și care se varsă în AD prin intermediul sinusului coronar, cu șunt stânga-dreapta semnificativ, raport de debite QP/QAO:2.4 (**FIGURA 4**). Artera circumflexă se varsă în sinusul coronar.

De asemenea, rezonanța magnetică cu substanță de contrast a pus în evidență locul de vărsare a conductului în sinusul coronar venos, care este dilatat (**FIGURA 5**).

S-a apreciat că, dat fiind calibrul mare al vasului aberant, care prin ramuri septale vascularizează septul interventricular în regiunea superioară, intervenția de închidere a acestui conduct nu este indicată.

Adresă de contact:

Dr. Mihaela Rugină, Clinica de Cardiologie, Institutul de Boli Cardiovasculare „Prof. Dr. C. C. Iliescu”. Șos. Fundeni nr. 258, sector 2, 022328, București - România; e-mail: mrugina@yahoo.com

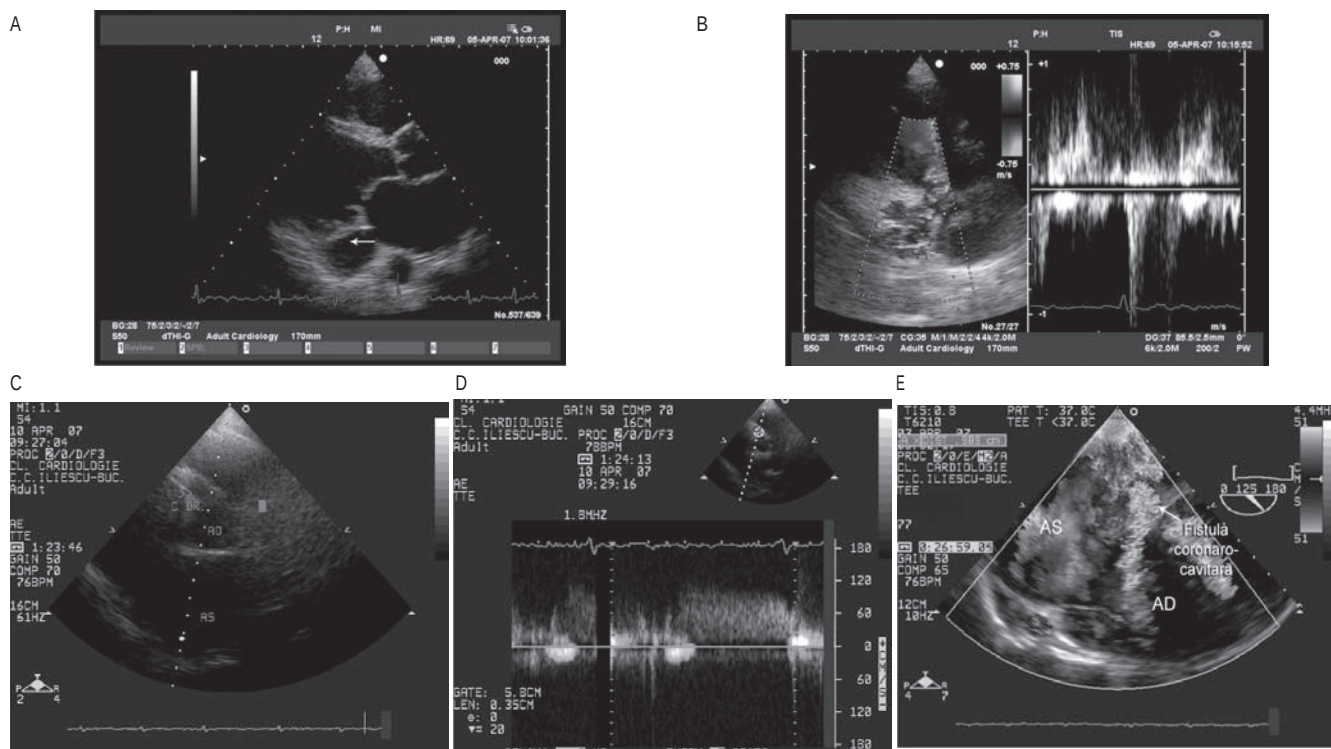


Figura 3. Ecocardiografie transtoracică: (A) secțiune parasternal ax lung: dilatare importantă de sinus coronar, (B) secțiune parasternal ax scurt la nivelul vaselor mari: fistulă coronaro-cavitară AD, cu flux turbulent la Doppler color și flux diastolic la Doppler spectral (ce semnifică flux de arteră coronară) (D), (C) conduct corespunzător traiectului arterei coronare drepte, (E) ecocardiografie transesofagiană: fistulă coronaro-cavitară în atriu drept realizată printr-un conduct corespunzător traiectului arterei coronare drepte și care se varsă în AD prin intermediul sinusului coronar.

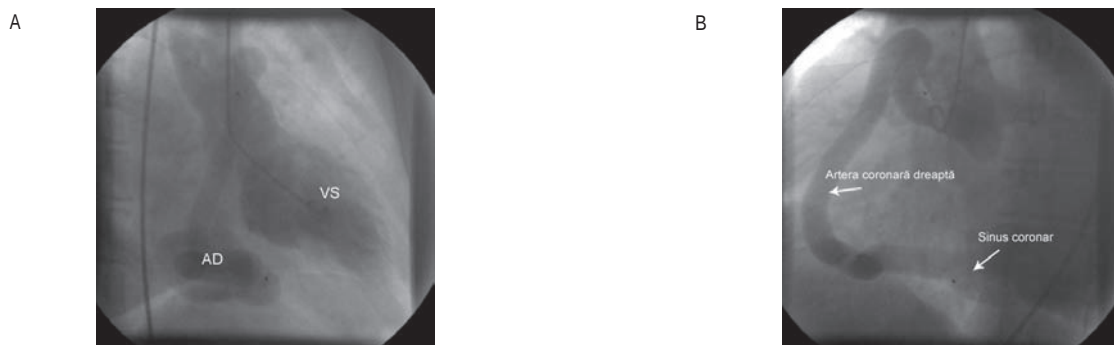


Figura 4. Angiografia coronariană: (A) injectarea în aortă umple 2 cavități: AD și VS, (B) fistula coronaro-cavitară importantă realizată printr-un conduct gigant, tortuos cu diametrul de 15 mm (artera coronară dreaptă), între sinusul Valsalva și atriu drept.

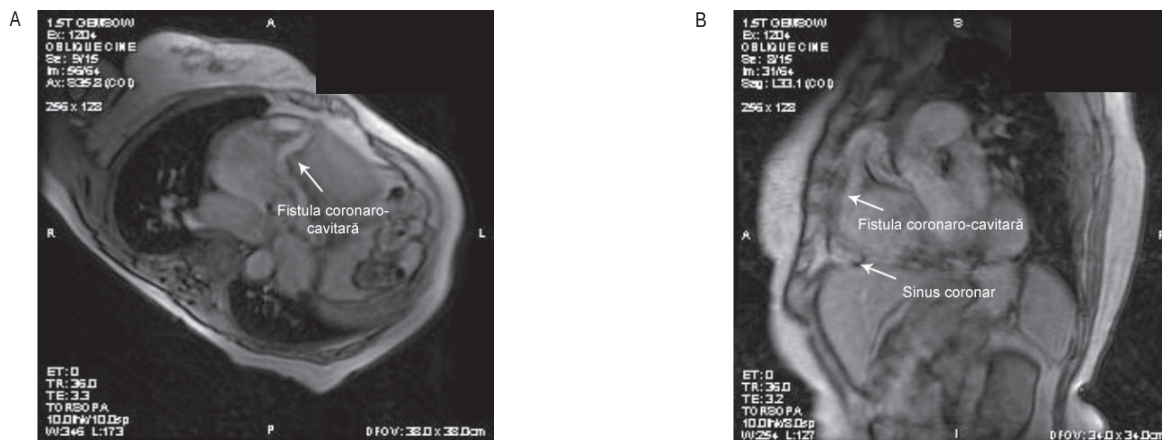


Figura 5. Examen rezonanță magnetică: modificări vasculare cu caracter malformativ, cu dilatație marcată de sinus coronar și traiect vascular aberant de aspect fistulos, ce conectează aparent originea arterei coronare drepte cu sinusul coronar.

IMAGINI ÎN CARDIOLOGIE

Funcție diastolică a ventriculului stâng variabilă?

C. Matei, E. Apetrei

Clinica de Cardiologie, Institutul de Boli Cardiovasculare „Prof. Dr. C. C. Iliescu”, București

Vă prezentăm cazul unui pacient de 69 de ani, internat pentru sindrom coronarian acut fără supradenivelare ST în vederea investigației invazive coronariene. Electrocardiograma efectuată la internare (FIGURA 1, 1A, 1B) arată prezența unor unde P cu morfologie ușor diferită și, corespunzător, a unor intervale PR cu durată diferită, fără a avea însă aspectul caracteristic de pace-maker „vagabond”. Pe trasee ECG ulterioare se menține același aspect, astfel ne punem problema unei aritmii haotice atriale. În cadrul explorărilor neinvazive pe care le efectuăm de obicei la

pacienții coronarieni s-a efectuat ecocardiografia care, la interogarea Doppler la nivelul valvei mitrale, arată un aspect neobișnuit: o variabilitate temporală a relației undelor E și A (FIGURA 2 și 3). Am interpretat fenomenul ca fiind legat de depolarizările anormale atriale evidențiate pe electrocardiogramă, datorat atât momentului diferit (precoce) în care depolarizarea atrială se produce cât și localizării aleatorii a pace-makerului atrial ce face ca intervalul PR, și respectiv propagarea către miocardul atrial, să fie diferite.

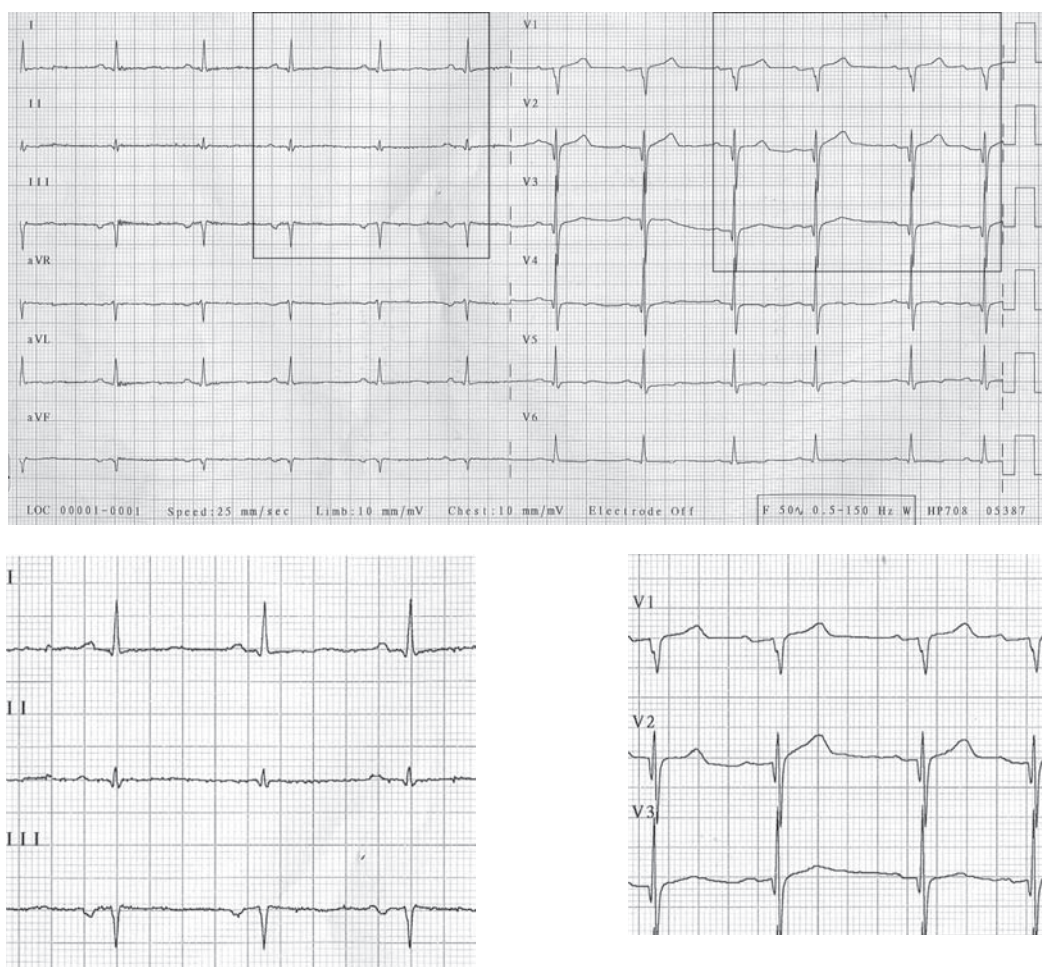


Figura 1. Electrocardiograma. Remarcăm a 5-a undă P în derivațiile membrilor cu morfologie diferită de cele precedente (mai bine vizibilă în DIII, aVR, aVF) iar intervalul PR este ușor mai alungit (0,22s față de 0,18s). Același fenomen este prezent la a 4-a și la a 6-a undă P în derivațiile precordiale, unde P care survin precoce. 1A. Detaliu derivații membre. 1B. Detaliu derivații precordiale.

Adresă de contact:

Dr. Costel Matei, Clinica de Cardiologie, Institutul de Boli Cardiovasculare „Prof. Dr. C. C. Iliescu”. Șos. Fundeni 258, 022328, București, România. Tel.: 021.318.07.00

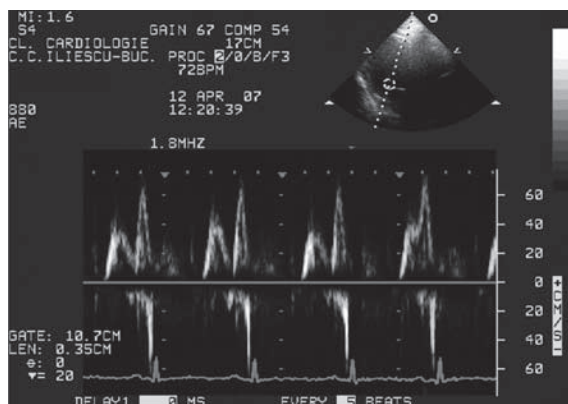


Figura 2. Ecografie 2D și Doppler pulsat. Cu eșantionul plasat la vârful valvelor mitrale în incidență apical 4C se obține traseul Doppler în care observăm a 4-a pereche de unde E și A cu aspect diferit față de cele precedente. Fenomenul se datorează apariției precoce a unei P, respectiv a contracției atriale, ce face ca unda A să se suprapună parțial cu unda E.

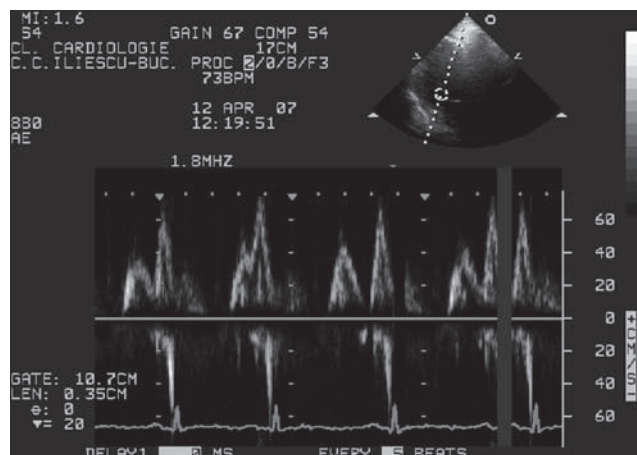


Figura 3. Ecografie 2D și Doppler pulsat. În aceeași incidență ca în figura 2, fără ca traseul ECG să sugereze prezența unor elemente deosebite, observăm 3 perechi undă E-undă A cu morfologii diferite.

Ghid de management al anginei pectorale stabile: text integral†

Grupul de Lucru asupra Managementului Anginei Pectorale Stabile din cadrul Societății Europene de Cardiologie

Autori/Membrii Grupului de Lucru (Task Force), Kim Fox, Chairperson, Londra (UK)§, Maria Angeles, Alonso Garcia, Madrid (Spania), Diego Ardissino, Parma (Italia), Pawel Busyman, Katowice (Polonia), Paolo G. Camici, Londra (UK), Filippo Crea, Roma (Italia), Caroline Dalz, Londra (UK), Guz De Backer, Ghent (Belgia), Paul Hjendahl, Stockholm (Suedia), José Lopez-Sendon, Madrid (Spania), Jean Marco, Toulouse (Franța), João Morais, Leiria (Portugalia), John Pepper, Londra (UK), Udo Sechtem, Stuttgart (Germania), Maarten Simoons, Rotterdam (Olanda), Kristian Thygesen, Aarhus (Danemarca)

Comitetul ESC pentru Ghiduri Practice (CPG), Silvia G. Priori (Președinte) (Italia), Jean-Iaques Blanc (Franța), Andrej Budaj (Polonia), John Camm (UK), Veronica Dean (Franța), Jaap Deckers (Olanda), Kenneth Dickstein (Norvegia), John Lekakis (Grecia), Keith McGregor (Franța), Marco Metra (Italia), João Morais (Portugalia), Ady Osterspaz (Germania), Juan Tamargo (Spania), José L. Zamorano (Spania)

Au revizuit documentul: José L. Zamorano (Coordonator) (Spania), Felicit Andreotti (Italia), Harald Becher (UK), Rainer Dietz (Germania), Alan Fraser (UK), Huon Gray (UK), Rosa Ana Hernandez Antolin (Spania), Kurt Huber (Austria), Dimitris T. Kremastinos (Grecia), Attilio Maseri (Italia), Hans-Joachim Nesser (Austria), Tomasz Pasiński (Polonia), Ulrich Sigwart (Elveția), Marco Tubaro (Italia), Michael Weis (Germania)

*Traducerea: Dr. Mihaela Bolog, Dr. Mihaela Sălăgean, Dr. Alice Năstase, Dr. Maria Ștefaniuc sub coordonarea
Grupului de Lucru de Cardiopatie Ischemică - Președinte: Prof. Dr. Maria Dorobanțu;
Secretar: Dr. Mihaela Rugină*

† Aceasta este versiunea integrală a Eur Heart J doi:10.1093/eurheartj/ehl001
§ Autor corespondent. Chairperson: Kim Fox, Clinica de Cardiologie, Royal Brompton Hospital, Sydney Street, London SW3 6NP, UK. Tel: +44 207 351 8626; fax: +44 207 351 8629. Adresa e-mail: k.fox@rbh.nthames.nhs.uk
Conținutul acestui ghid al Societății Europene de Cardiologie (ESC) a fost publicat strict pentru uz personal și în scop didactic. Comercializarea este interzisă. Nicio secțiune nu poate fi tradusă sau reproducă fără acordul ESC. Acordul poate fi obținut

de la Oxford University Press, care publică European Heart Journal, cu acordul ESC. Denunț. Ghidurile ESC reprezintă punctul de vedere al ESC și a fost conceput după o analiză atentă a dovezilor disponibile la momentul elaborării. Medicii sunt încurajați să-l folosească în momentul deciziei clinice. Ghidul nu acoperă responsabilitatea individuală a medicului în luarea deciziilor adecvate, care are și responsabilitatea de a verifica regulile aplicabile substanțelor medicamentoase și dispozitivelor la momentul prescrierii lor.

CUPRINS

Preambul.....	100	Obiective terapeutice.....	127
Introducere.....	101	Măsurile generale.....	128
Definiție și fiziopatologie.....	101	Tratamentul crizei acute.....	128
Epidemiologie.....	103	Fumatul.....	128
Istorie naturală și prognostic.....	104	Regimul alimentar și consumul de alcool.....	128
Diagnostic și evaluare.....	104	Acizii grași omega-3.....	128
Simptome și semne.....	104	Vitaminele și antioxidanții.....	129
Teste de laborator.....	106	Hipertensiunea, diabetul și alte afecțiuni.....	129
Radiografia toracică.....	107	Activitatea fizică.....	129
Investigații cardiace neinvazive.....	107	Factori psihologici.....	129
ECG de repaus.....	107	Conducerea autovehiculelor.....	129
Testul ECG de efort.....	108	Activitatea sexuală.....	129
Testul de efort în combinație cu metode		Activitatea profesională.....	129
imagistice.....	109	Tratamentul farmacologic al anginei pectorale	
Ecocardiografia de repaus.....	113	stabile.....	129
Monitorizarea ECG ambulatorie.....	114	Terapia farmacologică pentru îmbunătățirea	
Tehnici neinvazive de evaluare a calcificărilor		prognosticului.....	130
coronariene și a anatomiei arterelor coronare.....	114	Tratamentul farmacologic al simptomelor și	
Tehnici invazive de evaluare a anatomiei arterelor		al ischemiei.....	139
coronare.....	115	Considerații terapeutice speciale: sindromul X	
Coronarografia.....	115	și angina vasospastică.....	143
Ecografia intravasculară.....	115	Revascularizarea miocardică.....	144
Evaluarea invazivă a severității leziunilor		By-passul coronarian.....	144
coronariene.....	115	Revascularizarea percutanată.....	145
Stratificarea riscului.....	116	Revascularizarea vs. terapia medicală.....	146
Stratificarea riscului pe baza evaluării clinice.....	117	PCI vs chirurgie.....	147
Stratificarea riscului pe baza testelor de stress.....	119	Pacienți individuali și subseturi lezionale.....	147
Stratificarea riscului pe baza funcției		Indicații de revascularizare.....	148
ventriculare.....	122	Tratamentul anginei stabile: tratamentul orientat	
Stratificarea riscului pe baza coronarografiei.....	123	către ținte multiple.....	151
Considerații diagnostice speciale: angina cu		Subgrupuri speciale.....	151
artere coronare „normale“.....	124	Femeile.....	151
Sindromul X.....	125	Diabetul zaharat.....	152
Angina vasospastică/variantă.....	126	Pacienții vârstnici.....	153
Tratament.....	127	Angina cronică refractară.....	153
		Concluzii și recomandări.....	154
		Bibliografie.....	155

PREAMBUL

Ghidurile și documentele elaborate prin consensul experților au scopul de a prezenta toate datele relevante asupra unui anumit subiect, pentru a ajuta medicii să cântărească beneficiile și riscurile unui anumit diagnostic sau ale unei anumite proceduri terapeutice. Numeroase studii au demonstrat îmbunătățirea stării de sănătate a pacienților atunci când recomandările ghidurilor sunt aplicate în practică.

Un număr mare de ghiduri și documente elaborate prin consensul experților au apărut în ultimii ani, sub egida Societății Europene de Cardiologie (ESC) sau a altor organizații și societăți. Această abundență ar putea ridica un semn de întrebare asupra autorității și veridicității ghidurilor, care pot fi garantate doar dacă au fost elaborate prin decizii dincolo de orice discuții. De aceea ESC și alte organizații au instituit recomandări în formularea ghidurilor și documentelor elaborate de consensul experților. Recomandările ESC pentru alcătuirea ghidurilor pot fi găsite pe pagina web a ESC (www.escardio.org).

Pe scurt, ESC numește experți în domeniu cu scopul de a cerceta literatura de specialitate, de a face o evaluare critică a procedurilor de diagnostic și tratament și de a aprecia raportul risc-beneficiu asupra terapierilor recomandate pentru managementul și/sau prevenția unei anumite condiții patologice. Sunt incluse aprecieri asupra stării de sănătate, acolo unde există date în acest sens. Puterea evidențelor în favoarea sau împotriva unei proceduri sau atitudini terapeutice specifice este judecată conform unor scale de gradare a recomandărilor și niveluri de evidență, așa cum este arătat mai jos.

Experților aleși în grupul de redactare li se cere să furnizeze declarații asupra oricăror relații ce pot fi privite ca un potențial sau real conflict de interese. Aceste declarații sunt înregistrate la Casa Inimii Europene, sediul ESC. Comitetul este responsabil și de susținerea acestor ghiduri sau declarații.

Ghidurile și recomandările sunt prezentate într-o formă ușor de interpretat. Ele ar trebui să ajute medicii în deciziile clinice de zi cu zi, descriind modalitățile de abordare diagnostice și de tratament. Totuși, raționamentul ultim asupra pacienților individuali revine medicului curant.

Comitetul pentru Ghiduri Practice (CPG) al ESC supervizează și coordonează redactarea unor noi ghiduri și documente elaborate prin consensul experților, produse de grupurile de lucru sau la întruniri de consens.

Comitetul este responsabil și de aprobarea acestor ghiduri și documente de consens sau declarații.

În momentul în care documentul a fost finalizat și aprobat de către toți experții implicați în Grupul de Lucru, acesta este prezentat specialiștilor din afară pentru recenzie. Uneori, documentul este prezentat unor grupuri de lideri de opinie europeni, specialiști în domeniu, pentru discuții și recenzie. Dacă este cazul, documentul este revizuit din nou și în final, aprobat de Comitetul pentru Ghiduri Practice și de membrii aleși ai boardului ESC și apoi publicat.

După publicare, difuzarea mesajului este de o importanță covârșitoare. Publicarea rezumatelor, a formelor de buzunar și a formatelor electronice tip PDA sunt foarte utile. Totuși, inspectorii au raportat că potențialii beneficiari ai ghidurilor adesea nu sunt informați de existența acestora sau pur și simplu nu le aplică în practică. Din acest motiv, programele de implementare sunt necesare și reprezintă o componentă importantă în difuzarea cunoștințelor. În acest sens sunt organizate întruniri de către ESC. Întrunirile pentru implementarea ghidurilor se pot realiza și la nivel național, odată ce ghidurile au fost aprobate de către membrii ESC și chiar traduse, acolo unde este necesar.

În final, sarcina elaborării ghidurilor sau documentelor de consens ale experților constă nu doar în integrarea celor mai noi date, dar constituie și o metodă didactică și de implementare a recomandărilor. Conexiunea între cercetare, elaborarea ghidurilor și implementarea lor în practica clinică poate fi integră doar dacă se raportează aplicarea ghidurilor în clinică. Se poate verifica, de asemenea, impactul implementării ghidurilor asupra stării de sănătate a pacienților.

Clase de recomandare

- | | |
|-----------|--|
| Clasa I | Condiții pentru care există dovezi și/sau acordul unanim asupra beneficiului și eficienței unei proceduri diagnostice sau tratament |
| Clasa II | Condiții pentru care dovezile sunt contradictorii sau există o divergență de opinie privind utilitatea/eficacitatea tratamentului |
| Clasa IIa | Dovezile/opiniile pledează pentru beneficiu/eficiență |
| Clasa IIb | Beneficiul/eficiența sunt mai puțin concludente |
| Clasa III | Condiții pentru care există dovezi și/sau acordul unanim că tratamentul nu este util/eficient, iar în unele cazuri poate fi chiar dăunător |

Nivele de evidență

Dovezi de nivel A	Date provenite din mai multe studii clinice randomizate sau metaanalize
Dovezi de nivel B	Date provenite dintr-un singur studiu randomizat sau mai multe studii mari, nerandomizate
Dovezi de nivel C	Consensul de opinie al experților și/sau studii mici, studii retrospective, registre

INTRODUCERE

Angina pectorală stabilă este o afecțiune des întâlnită și generatoare de invalidități. Totuși, managementul anginei pectorale stabile nu a fost subiectul de discuție al unor studii largi randomizate, ca în cazul sindromelor coronariene acute (SCA), incluzând angina instabilă și infarctul miocardic (IM). Strategia optimă de investigații și tratament este dificil de definit, și dezvoltarea noilor metode de diagnostic și evaluare a prognosticului, împreună cu evaluarea permanentă a strategiilor terapeutice, indică faptul că ghidurile existente trebuie reinnoite. În acest scop, Grupul de Lucru a obținut opinii de la o mare varietate de experți și a încercat să ajungă la un acord asupra abordării anginei pectorale stabile, ținând cont nu doar de eficiența și siguranța mijloacelor terapeutice, dar și de costul și disponibilitatea resurselor. Grupul de Lucru apreciază că aceste ghiduri ar trebui să reflecte fiziopatologia și managementul anginei pectorale, și anume a ischemiei miocardice datorate bolii arterelor coronare, de regulă macrovasculară (implicând arterele mari epicardice), dar și microvasculară în cazul unor pacienți. Grupul de Lucru nu a luat în discuție prevenția primară, care a constituit subiectul altor ghiduri publicate recent¹, limitându-se doar la prevenția secundară. Ghidurile și declarațiile de consens ale experților publicate recent care se suprapun într-o măsură considerabilă cu documentul de față sunt enumerate în **TABELUL 1**.

DEFINIȚIE ȘI FIZIOPATOLOGIE

Angina stabilă este un sindrom clinic caracterizat prin disconfort toracic, mandibulă, umeri, spate, sau brațe, apărut tipic la efort sau stress emoțional și ameliorat în repaus sau la administrarea de nitroglicerină. Mai puțin obișnuit, disconfortul poate să apară în regiunea epigastrică. În 1772, William Heberden a introdus pentru prima dată termenul de „angină pectorală” pentru a defini sindromul în care există senzația de

„presiune și anxietate” retrosternală, asociată în mod special cu efortul, deși etiologia sindromului nu a devenit cunoscută decât câțiva ani mai târziu. În prezent termenul este atribuit situațiilor în care sindromul este cauzat de ischemia miocardică, deși simptome similare pot apărea în boli ale esofagului, plămânilor sau boli ale peretelui toracic. Deși cea mai obișnuită cauză de ischemie miocardică este boala coronariană aterosclerotică, ischemia miocardică poate apărea și în lipsa acesteia (așa cum se întâmplă în cardiomiopatia hipertrofică sau dilatativă, stenoza aortică sau în alte boli cardiace rare, în care nu există obstrucție aterosclerotică la nivelul arterelor coronare, entități care nu sunt luate în discuție în documentul de față). Ischemia miocardică este produsă printr-un dezechilibru între oferta și consumul miocardic de oxigen. Oferta miocardică de oxigen este determinată de saturația de oxigen a sângelui arterial și de extracția miocardică de oxigen (care, în condiții normale sunt relativ fixe), și de fluxul sangvin coronarian care depinde de aria de secțiune a arterei coronare și de tonusul arteriolar. Atât aria de secțiune a vasului, cât și tonusul arteriolar, pot fi afectate sever în prezența plăcilor de aterom, conducând la un dezechilibru între ofertă și cerere, în condițiile în care necesarul miocardic de oxigen este crescut, așa cum se întâmplă în timpul efortului, legat de creșterea frecvenței cardiace, a contractilității miocardice și a stresului parietal. Activarea simpatică indusă prin ischemie poate accentua ischemia miocardică printr-o serie de mecanisme care includ creșterea consumului miocardic de oxigen și vasoconstricția coronariană. Cascada ischemică se caracterizează printr-o serie de evenimente care au ca rezultat anomalii metabolice, defecte de perfuzie, disfuncția regională, și ulterior, globală sistolică și diastolică, modificări electrocardiografice, și angina. Adenozina eliberată de miocardul ischemic pare a fi principalul mediator al anginei (durerea toracică), prin stimularea receptorilor A1 localizați în terminațiile nervoase cardice. Ischemia este urmată de disfuncție contractilă reversibilă cunoscută sub numele de „stunning”. Episoadele recurente de ischemie și „stunning” pot conduce la disfuncție cronică dar încă reversibilă, cunoscută sub denumirea de „miocard hibernant”. Un episod scurt de ischemie determină „precon condiționare”, un mecanism important endogen de protecție, care determină rezistența miocardului la episoadele ischemice ulterioare.

Ischemia miocardică poate fi și silențioasă. Lipsa durerii se poate datora unei ischemii de scurtă durată

Tabelul 1. Ghiduri și Declarații de Consens publicate recent care se suprapun cu ghidul de față

Ghid	Societatea publicării	Anul
Ghidul European de PCI în clinica practică	ESC	2005
Ghidul actualizat al ACC/AHA pentru CABG	ACC/AHA	2004
Documentul de Consens al Experților asupra inhibitorilor enzimei de conversie	ESC	2004
Documentul de Consens al Experților asupra blocantelor receptorilor β -adrenergici	ESC	2004
Tehnici imagistice de identificare a miocardului hibernant. Raport al Grupului de Lucru ESC	ESC	2004
Documentul de Consens al Experților pentru utilizarea agenților antiplachetari	ESC	2004
Ghid pentru prevenția bolilor cardiovasculare la femei	AHA, ACC, ACNP, ACOG, ACP, AMWA, ABC CDCR, NHLBI, ORWH, STS, WHF	2004
Ghidul european de prevenire a bolilor cardiovasculare în clinica practică (Raportul 3 al Task Force)	ESC și altele	2003
Ghidul actualizat al ACC/AHA/ASE De Ecocardiografie	ACC, AHA, ASE	2003
Declarație de Consens a Societății Americane de Cardiologie Nucleară: Raport Task Force asupra femeilor cu BCI.	Colegiul American de Cardiologie Nucleară	2003
Rolul imagisticii de apreciere a perfuziei miocardice la femeile cu BCI		
Ghidul actualizat al ACC/AHA pentru testul de efort	ACC/AHA	2002
Ghidul actualizat al ACC/AHA pentru managementul pacienților cu angină cronică stabilă	ACC/AHA	2002
Documentul de Consens al Experților ACC pentru Studiile Intravasculare (IVUS)	ACC/ESC	2001
Documentul de Consens al Experților ACC/AHA pentru diagnosticul și prognosticul BCI prin examen CT	ACC/AHA	2000
Ghidul ACC/AHA pentru angiografie	ACC/AHA	1999
Managenetul anginei pectorale stabile. Recomandările Grupului de Lucru al ESC	ESC	1997
Ghidul pentru test de efort al ESC	ESC	1993

și/sau puțin severă, sau poate fi de cauză neurologică (neuropatii, inhibiția durerii la nivel medular sau supra-medular). La pacienții care dezvoltă ischemie silențioasă, dispneea și palpitațiile reprezintă echivalențe anginoase. Dispneea se poate datora disfuncției sistolice sau diastolice a ventriculului stâng, indusă de ischemie sau insuficiență mitrală tranzitorie.

La majoritatea pacienților, substratul patologic al anginei stabile este ateromatoza la nivelul arterelor coronare. Patul vascular normal are capacitatea de scădere a rezistenței, fluxul sangvin coronar putând să crească de până la 5-6 ori în timpul efortului maximal. Reducerea ariei de secțiune vasculară prin plăcile de aterom afectează capacitatea patului coronar de a-și scădea rezistența în timpul efortului maximal, ceea ce conduce la ischemie în funcție de gradul de obstrucție și de cererea miocardică de oxigen. Atunci când obstrucția luminală este <40%, fluxul sangvin maximal la efort poate fi de regulă menținut. Dar reduceri ale diametrului luminal >50% poate determina ischemie atunci când fluxul sangvin coronarian devine inadecvat pentru a satisface cerințele metabolice cardice în

timpul efortului sau stressului. Rezistența vasculară este puțin modificată la grade ușoare de obstrucție, dar crește semnificativ în cazul obstrucției severe, rezistența triplându-se la grade de stenoză între 80%-90%. La grade similare de stenoză, pragul ischemic este influențat de alți factori care includ gradul de dezvoltare al circulației colaterale, gradul distribuției transmurale a vascularizației miocardice din zonele mai vulnerabile ale subendocardului către regiunea subepicardică, tonusul vascular și agregarea plachetară. Disfuncția endotelială ca și etiologia anginei este discutată în cadrul Sindromului X coronarian. În cazuri rare, angina poate fi cauzată de existența unei punți musculare.

În cazul anginei stabile, pragul anginos poate varia considerabil de la o zi la alta și chiar în cadrul aceleiași zile. Variabilitatea simptomatologiei se datorează gradului variabil de vasoconstricție la nivelul stenozelor critice (stenoză dinamică) și/sau coronarelor distale, în funcție de factori precum temperatura mediului ambiant, stressul psihic și influențe neuromorale. Într-o anumită proporție, angina poate apărea ocazional în repaus.

Pacienții cu angină stabilă sunt la risc de a dezvolta un sindrom coronarian acut: angină instabilă, infarct miocardic fără supradenivelare de segment ST sau infarct miocardic cu supradenivelare de segment ST. Angina instabilă se caracterizează printr-o agravare bruscă a patternului anginos, care devine mai frecventă, mai severă și/sau apare la un prag mai mic sau la repaus. Infarctul miocardic se caracterizează prin angină prelungită (>30 min) asociată cu necroză miocardică. Atât infarctul miocardic fără supradenivelare de segment ST, cât și infarctul miocardic cu supradenivelare de segment ST sunt adesea precedate de o perioadă de zile sau chiar săptămâni de angină instabilă. Fiziopatologia sindroamelor coronariene acute constă în eroziunea, fisura sau ruptura plăcii de aterom asociată cu agregarea plachetară, ceea ce conduce la ocluzie coronariană trombotică totală sau subtotală. Plachetele activate determină eliberarea de substanțe vasoconstrictoare, care în continuare pot afecta fluxul coronarian prin stimularea celulelor musculare netede vasculare atât local, cât și distal. Severitatea hemodinamică a plăcii de aterom înainte de a deveni instabilă este adesea ușoară. Studiile de ecografie intravasculară au evidențiat așa-numitele plăci instabile (care au risc de ruptură a capsulei), care realizează stenoză <50% și care preced și au valoare predictivă pentru dezvoltarea sindroamelor coronariene acute care apar în vecinătatea acestor plăci. Activarea celulelor inflamatorii din componența plăcii de aterom se pare că joacă un rol important în destabilizarea plăcii, determinând eroziune, fisură sau ruptură. Recent, conceptul de placă instabilă unică a fost schimbat în favoarea unui răspuns inflamator mai extins.

EPIDEMIOLOGIE

Deoarece diagnosticul anginei se bazează în principal pe istoric, și, din acest motiv, este unul subiectiv, este de înțeles faptul că prevalența și incidența anginei sunt dificil de estimat și pot varia de la un studiu la altul, în funcție de definiția utilizată.

În scopuri epidemiologice, o aplicabilitate largă o are chestionarul cardiovascular al Școlii Londoneze de Igienă și Medicină Tropicală realizat de Rose și Blackburn și adoptat de WHO. Conform acestui chestionar, angina este definită ca durere toracică, cu caracter de presiune sau greutate, localizată retrosternal sau precordial și în brațul stâng, și care dispare în 10 minute de la încetarea efortului. De asemenea, chestionarul împarte simptomele în angină definită și angină probabilă, care pot fi împărțite mai departe în grad 1 și grad 2. Chestionarul reprezintă o metodă de screening, și nu un test diagnostic.

Chestionarul anginei formulat de Rose are valoare predictivă asupra morbidității și mortalității cardiovasculare în rândul populațiilor europene și americane, independent de alți factori de risc, și, din acest motiv, a fost validat în mod indirect. A fost comparat cu alte standarde, incluzând diagnosticul clinic, aspectul electrocardiografic, teste cu radionuclizi și coronarografia. Pe baza acestor comparații, a rezultat o specificitate de ~80-95%, dar o sensibilitate ce variază larg între 20 și 80%. Apariția simptomatologiei la efort este crucială pentru acuratețea chestionarului, iar precizia lui pare a fi mai mică la femei.

Prevalența anginei în studiile populaționale crește cu vârsta, pentru ambele sexe, de la 0,1-1% la femeile de 45-54 ani la 10-15% la femeile cu vârste cuprinse între 65-74 ani, și de la 2-5% la bărbații de 45-54 ani la 10-20% la bărbații cu vârste cuprinse între 65-74 ani. Ca atare, se poate estima că în majoritatea țărilor europene, între 20.000 și 40.000 la 1.000.000 locuitori suferă de angină.

Informațiile populaționale asupra incidenței anginei au rezultat din studii epidemiologice prospective, prin examinări repetate ale cohortelor. Datele disponibile, oferite de Studiul Celor Șapte Țări, derulat în Marea Britanie, Studiul Bolii Cardiace Ischemice din Israel, Studiul Inimii din Honolulu, Studiul Framingham și altele, au arătat o incidență anuală a anginei necomplicate de ~0,5% în populația vestică cu vârste de >40 ani, dar cu evidente variații geografice.

Un studiu mai recent, ce utilizează o definiție diferită a anginei, bazată pe descrierea cazurilor de către clinicieni și care definește angina ca durere toracică de repaus sau efort și un test paraclinic pozitiv (coronarografie, scintigrafie, test de efort sau ECG de repaus) confirmă aceste diferențe geografice ale incidenței anginei care merg paralel cu diferențele internaționale în mortalitatea prin boala coronariană aterosclerotică. Incidența anginei pectorale ca prim eveniment coronarian a fost aproape dublă în Belfast comparativ cu Franța (5,4/1000 persoane vs 2,6/1000).

Tendențele temporale sugerează o scădere a prevalenței anginei pectorale în ultimele decenii și scăderea ratelor mortalității așa cum a rezultat din Studiul MONICA. Totuși, prevalența istoriei bolii aterosclerotice coronariene diagnosticate nu pare să fi scăzut, sugerând că, deși mai puțini indivizi dezvoltă angină ca urmare a modificărilor stilului de viață și a factorilor de risc, la pacienții cu angină a crescut supraviețuirea. Creșterea sensibilității metodelor de diagnostic poate contribui suplimentar la creșterea prevalenței bolii coronariene aterosclerotice diagnosticate.

ISTORIE NATURALĂ ȘI PROGNOSTIC

Informațiile asupra prognosticului în angina cronică stabilă au fost obținute din studii populaționale pe termen lung, prospective, din trialuri clinice de terapie antianginoasă, și din registre observaționale. Datele europene estimează rata mortalității prin boli cardiovasculare și ratele mortalității prin boală cardiacă ischemică la bărbați cu angină conform chestionarului Rose, a fi cuprinsă între 2,6 și 17,6/1000 pacienți/an, între 1970 și 1990. Datele din Studiul Framingham au arătat pentru femeile și bărbații cu prezentare clinică inițială de angină stabilă, o rată a incidențelor la 2 ani de infarct miocardic nonfatal și moarte prin BCI de 14,3, respectiv 5,5% la bărbați și 6,2, respectiv 3,8% la femei. Date mai recente asupra prognosticului sunt oferite de trialurile clinice de terapie antianginoasă și/sau revascularizare, deși aceste date sunt afectate de către natura selecționată a populațiilor (bias). Din aceste studii, ratele mortalității anuale se situează între 0,9-1,4% pe an, cu o incidență anuală a infarctului miocardic nonfatal între 0,5% (INVEST) și 2,6% (TIBET). Aceste estimări coincid cu datele conținute în registrele observaționale.

Totuși, în cadrul populațiilor cu angină stabilă prognosticul individual poate varia considerabil, până la de 10 ori, în funcție de factori clinici, funcționali și anatomici. De aceea, evaluarea prognosticului reprezintă o importantă componentă a managementului pacienților cu angină stabilă. Pe de o parte, este importantă selecția atentă a acelor pacienți cu forme mai severe de boală și candidați pentru revascularizare și care necesită investigații și tratament mai agresive și, pe de altă parte, selecția pacienților cu forme mai puțin severe de boală, evitând astfel testele și procedurile invazive și noninvazive necesare.

Factorii de risc clasici pentru dezvoltarea bolii aterosclerotice coronariene, hipertensiunea, hipercolesterolemia, diabetul zaharat și fumatul, influențează negativ prognosticul pacienților cu boală stabilă, prin efectul lor asupra progresiei bolii. Totuși, tratamentul adecvat poate reduce sau abolii aceste riscuri. Alți factori predictor ai prognosticului pe termen lung la pacienții cu angină stabilă au fost stabiliți prin urmărirea grupurilor largi de control ale studiilor randomizate care urmăreau evaluarea eficacității revascularizării și din alte date observaționale. În general, *the outcome* este mai prost la pacienții cu funcție ventriculară stângă redusă, număr mai mare de vase afectate, leziuni proximale ale arterelor coronare, angină severă, ischemie extinsă, vârsta înaintată.

Funcția VS este cel mai puternic predictor al supraviețuirii la pacienții cu boală coronariană cronică stabilă; urmează apoi distribuția și severitatea stenozelor coronariene. Boala de tip „*left main*“, boala tricoloronariană și afectarea proximală a arterei interventriculare anterioare sunt caracteristici comune care semnifică *poor outcome* și risc crescut de evenimente ischemice.

Revascularizarea miocardică poate reduce riscul de deces în subgrupuri anatomice selectate, reduce numărul episoadelor ischemice, și, uneori, poate îmbunătăți funcția ventriculului stâng la pacienții cu risc înalt. Totuși, progresia bolii și apariția evenimentelor acute nu sunt neapărat legate de severitatea leziunilor descoperite la coronarografie. Pentru toți pacienții, plăcile cu conținut lipidic redus sunt prezente la cei cu stenoze severe. Așa cum s-a discutat anterior, „plăcile vulnerabile“ au o mare probabilitate de ruptură. De aceea, riscul de evenimente acute este legat de „*overall plaque burden*“ și de vulnerabilitatea plăcii. Deși reprezintă un domeniu de mare interes pentru cercetare, suntem limitați la ora actuală în identificarea plăcilor instabile.

DIAGNOSTIC ȘI EVALUARE

Diagnosticul și evaluarea anginei implică evaluarea clinică, teste de laborator și investigații cardiace specifice. Evaluarea clinică și principalele investigații de laborator sunt discutate în această secțiune. Investigațiile cardiace specifice pot fi noninvazive sau invazive și sunt utilizate pentru confirmarea diagnosticului la pacienții cu angină suspectată, pentru a identifica sau exclude afecțiuni asociate sau factorii de risc, pentru stratificarea riscului, și pentru a evalua eficacitatea tratamentului. Unele dintre ele ar trebui utilizate de rutină la toți pacienții, altele oferă informații redundante, cu excepția unor situații particulare; unele ar trebui să fie la îndemâna tuturor cardiologilor și medicilor generalști, altele ar trebui să fie considerate doar metode de cercetare. În practică, diagnosticul și prognosticul merg în tandem mai degrabă decât separat, și multe dintre investigațiile utilizate pentru diagnostic oferă și informații legate de prognostic. În scopul descrierii și prezentării evidențelor, tehnicile individuale sunt discutate mai jos, împreună cu recomandările pentru diagnostic. Investigațiile cardiace specifice utilizate de rutină pentru stratificarea riscului sunt discutate separat în următoarea secțiune.

Simptome și semne

Un istoric atent rămâne piatra de temelie în diagnosticul anginei pectorale. În majoritatea cazurilor, este posibil a se pune diagnosticul de certitudine al anginei

doar pe baza istoricului, deși examenul clinic și testele obiective sunt necesare pentru confirmarea diagnosticului și aprecierea severității bolii.

Caracteristicile discomfortului legat de ischemia miocardică (angina pectorală) au fost descrise pe larg și pot fi împărțite în patru categorii: localizare, caracter, durată și legătura cu efortul sau alți factori exacerbanți sau care ameliorează durerea. Discomfortul generat de ischemia miocardică este localizat de regulă în regiunea toracică anterioară, retrosternal, dar poate fi resimțit în orice regiune de la epigastru până în mandibulă și dinți, interscapulovertebral sau în brațe și mai jos, până la degete. Discomfortul este adesea descris ca presiune, apăsare, greutate, câteodată strangulare, constricție sau arsură. Severitatea discomfortului variază mult și nu este legată de severitatea bolii coronariene subadiacente. Dispneea poate însoți angina, și de asemenea se pot asocia și alte simptome specifice precum fatigabilitate, slăbiciune, greață, neliște.

Durata discomfortului este scurtă, nu mai mult de 10 minute în majoritatea cazurilor, și mai obișnuit chiar mai puțin. O caracteristică importantă este relația cu efortul, activități specifice sau stressul emoțional. Simptomatologia se accentuează la creșterea gradului de efort, ca de exemplu mersul pe un plan înclinat, și dispare rapid în câteva minute, când factorul cauzal este înlăturat. Exacerbarea simptomatologiei după o masă copioasă sau la primele ore ale dimineții este clasică. Nitrații administrați sublingual sau per oral determină remiterea rapidă a anginei, un răspuns rapid similar apărând și la mestecarea comprimatelor de nifedipină.

Durerii nonanginoase îi lipsesc caracteristicile descrise mai sus, poate implica doar o porțiune limitată la nivelul hemitoracelui stâng, și durează ore sau chiar zile. În mod normal nu este ameliorată de administrarea de nitroglicerină (deși acest lucru poate să apară în cazul spasmului esofagian) și poate fi provocată de palpare. În aceste situații trebuie căutate cauze noncardiace ale durerii.

Definițiile pentru angina tipică și atipică au fost publicate anterior și sunt redate în **TABELUL 2**.

Este important ca în momentul în care se face anamneza să se identifice acei pacienți cu angină instabilă care

Tabelul 2. Clasificarea clinică a durerii toracice

Angina tipică (definită)	Îndeplinește 3 din următoarele caracteristici: • Discomfort retrosternal cu caracter și durată caracteristice • Provocată de efort sau stress emoțional • Ameliorată de repaus și/sau NTG
Angina atipică (probabilă)	Îndeplinește două din cele 3 caracteristici
Durere de cauză noncardiacă	Îndeplinește una din cele trei caracteristici

poate fi asociată cu ruptura plăcii de aterom și care sunt la risc înalt de a dezvolta un sindrom coronarian acut în scurt timp. Angina instabilă se poate prezenta sub una din următoarele forme: (i) angină de repaus, de exemplu durere caracteristică, dar apărută în repaus și de durată prelungită, până la 20 minute; (ii) angina agravată sau angina crescendo, de exemplu angina stabilă anterior dar care crește progresiv în severitate și intensitate și la un prag mai mic într-o perioadă scurtă de timp, de 4 săptămâni sau mai puțin; sau (iii) angina nou apărută, de exemplu angina severă debutată recent precum aceea la care pacientul prezintă limitări semnificative ale activităților zilnice în 2 luni de la prezentarea inițială. Investigarea și managementul anginei instabile suspectate face obiectul ghidului pentru managementul sindroamelor coronariene acute.

În cazul pacienților cu angină stabilă, este util să clasificăm severitatea simptomelor folosind un sistem gradat ca în cazul Clasificării Societății Canadiene de Boli Cardiovasculare (**TABELUL 3**). Acest lucru este important pentru a determina afectarea funcțională a pacientului și a cuantifica răspunsul la terapie. Clasificarea Societății Canadiene de Boli cardiovasculare este folosită pe scară largă pentru a cuantifica pragul de efort la care apar simptomele. Sisteme de clasificare alternative precum Indexul Activității Specifice a lui Duke și Chestionarul de angină de la Seattle pot fi folosite pentru a determina afectarea funcțională a pacientului și pentru a cuantifica răspunsul la terapie și pot oferi date prognostice superioare.

Examenul fizic al pacientului cu angină (suspectată) este important pentru determinarea existenței hipertensiunii arteriale, valvulopatiilor sau cardiomiopatiei hipertrofice obstructive. Examenul fizic trebuie să includă aprecierea indexului de masă corporală (BMI) și circumferința taliei în vederea evaluării sindromului metabolic, semne de boală vasculară noncoronariană care poate fi asimptomatică și alte semne ale unor comorbidități. În timpul sau imediat după un episod

Tabelul 3. Clasificarea severității anginei conform Societății Canadiene de Boli Cardiovasculare

Clasa	Simptomatologia
Clasa I	Activitățile zilnice obișnuite nu produc angina Angină doar la efort mare sau rapid sau prelungit
Clasa II	Limitarea ușoară la activitățile zilnice obișnuite Angină la mers sau urcatul rapid al scârilor, mers uphill sau postprandial, la temperaturi scăzute, la stress emoțional sau în primele ore după trezire
Clasa III	Limitare marcată a activităților zilnice obișnuite Angină la urcatul a două etaje ¹
Clasa IV	Incapacitatea de a efectua orice activitate zilnică sau angină de repaus

¹ Echivalentul a 100-200 m.

de ischemie miocardică zgomotul trei sau patru pot fi auzite și suflul de insuficiență mitrală poate fi auscultat în timpul ischemiei. Asemenea semne sunt însă nespecifice.

Teste de laborator

Investigațiile de laborator pot fi împărțite în investigații care oferă date legate de posibile cauze ale ischemiei, investigații care furnizează date asupra factorilor de risc cardiovasculari și condițiile asociate și investigațiile care pot fi folosite în stabilirea prognosticului. Unele dintre ele sunt folosite pentru mai mult decât un singur scop și pot fi aplicate de rutină tuturor pacienților, în timp ce altele ar trebui rezervate acolo unde datele anamnestice și/sau clinice indică că aceste teste sunt necesare.

Hemoglobina și, în cazurile în care există suspiciunea clinică de afectare tiroidiană, hormonii tiroidieni, oferă informații asupra posibilelor cauze ale ischemiei. Hemoleucograma completă, incluzând numărul de leucocite pot aduce informații prognostice. Dacă există suspiciunea clinică de instabilitate, markerii biochimici de necroză miocardică ca troponina sau creatinkinaza izoenzima MB, ar trebui dozate pentru a exclude afectarea miocardică. Dacă acești markeri sunt crescuți, managementul ar trebui continuat ca în cazul unui sindrom coronarian acut, mai degrabă decât pentru angină stabilă. După evaluarea inițială, aceste teste nu sunt recomandate ca investigații de rutină în cadrul evaluării ulterioare.

Nivelul plasmatic al glucozei à jeun și profilul lipidic (incluzând colesterolul total, lipoproteinele cu densitate moleculară mare HDL, lipoproteinele cu densitate moleculară mică LDL, trigliceridele) ar trebui evaluate la toți pacienții cu boală ischemică suspectată, inclusiv angina stabilă pentru a stabili profilul de risc al pacientului și nevoia de tratament. Profilul lipidic și statusul glicemic ar trebui reevaluate periodic pentru a determina eficacitatea tratamentului iar la pacienții nediabetici pentru a determina apariția diabetului zaharat. Nu există evidențe în legătură cu intervalul la care aceste constante biologice trebuie reevaluate, dar consensul sugerează că ele ar trebui măsurate anual. La pacienții cu niveluri foarte crescute ale lipidelor plasmatic, la care progresul fiecărei intervenții trebuie monitorizat, ele ar trebui dozate mai des. La fel este și cazul pacienților cu diabet zaharat.

Creatinina serică este o metodă simplă de evaluare a funcției renale. Afectarea renală poate să apară datorită comorbidităților precum hipertensiunea, diabetul zaharat sau boala renovasculară și are impact negativ asupra prognosticului pacienților cu boli cardio-

vasculare, fiind măsurată în cadrul evaluării inițiale la pacienții cu angină suspectată. Formula Cockcroft-Gault poate fi utilizată pentru a estima clearance-ul creatininei în funcție de vârstă, sex, greutate și creatinina serică. Formula folosită de obicei este: $((140 - \text{vârsta(ani)}) \times (\text{greutatea(kg)})) / (72 \times \text{creatinina serică (mg/dl)})$, înmulțit cu 0,85 în cazul femeilor.

În plus față de binecunoscuta asociere între boala cardiovasculară și diabet, s-a demonstrat că niveluri crescute ale glucozei à jeun și postprandiale au valoare predictivă în boala coronariană stabilă independent de factorii de risc. Deși HbA1c este predictor al stării de sănătate în populația generală, există puține date pentru aceasta în boala aterosclerotică coronariană. Obezitatea, și în mod particular dovezi ale sindromului X metabolic sunt predictorii pentru evenimente adverse cardiovasculare la pacienții cu boală stabilă, la fel ca și în populația generală. Prezența sindromului metabolic poate fi determinată prin evaluarea circumferinței taliei (sau indexului de masă corporală), tensiunii arteriale, HDL, trigliceridelor, nivelurilor glicemiei à jeun și oferă informații prognostice suplimentare față de cele obținute din scorurile de risc convenționale Framingham, fără majorarea costurilor din punct de vedere al investigațiilor de laborator.

Teste de laborator suplimentare, incluzând fracțiunile colesterolului (ApoA și ApoB), homocisteina, lipoproteina a (Lp(a)), anomaliiile de coagulare și markerii inflamatori precum proteina C reactivă au fost discutate cu mult interes ca metode de îmbunătățire în calcularea riscului. Totuși, markerii inflamatori variază în timp și nu pot estima cu precizie riscul pe termen lung. Mai recent, NT-BNP s-a dovedit un important predictor pe termen lung al mortalității independent de vârstă, fracție de ejeție și factorii de risc convenționali. Până în momentul de față, nu există informații care să arate în ce mod modificarea acestor indicatori biochimici pot îmbunătăți strategiile terapeutice, pentru a fi recomandate tuturor pacienților, mai ales din punct de vedere al costurilor și disponibilității. Este neîndoielnic faptul că aceste determinări au un rol în cazul anumitor pacienți selectați, de exemplu testele de detectare ale anomaliiilor de coagulare la pacienții cu antecedente de infarct miocardic și care nu prezintă factori de risc convenționali sau cu antecedente herodocolaterale pozitive, acolo unde resursele nu sunt limitate. Determinarea hemoglobinei glicozilate sau testul de încărcare cu glucoză, suplimentar față de determinarea glucozei à jeun, s-a demonstrat a îmbunătăți detectarea anomaliiilor metabolismului glucidic, dar încă nu există dovezi suficiente pentru a recomanda această strategie tuturor

pacienților cu durere anginoasă. Este însă o metodă folosită de detectare a anomaliilor metabolismului glucidic la pacienți selecționați care au risc mare de dezvoltare a acestor anomalii.

Recomandări pentru investigațiile de laborator în evaluarea inițială a anginei stabile

Clasa I (toți pacienții)

- 1) Profilul lipidic, incluzând CT, LDL, HDL și trigliceridele (nivel de evidență B)
- 2) Glicemia à jeun (nivel de evidență B)
- 3) Hemoleucograma completă, cu hemoglobină și număr de leucocite (nivel de evidență B)
- 4) Creatinină (nivel de evidență C)

Clasa I (dacă sunt indicații pe baza evaluării clinice)

- 1) Markeri de necroză miocardică dacă sunt dovezi de instabilitate clinică sau sindrom coronarian acut (nivel de evidență A)
- 2) Determinări hormonale tiroidiene (nivel de evidență C)

Clasa IIa

- 1) Test de toleranță orală la glucoză (nivel de evidență B)

Clasa IIb

- 1) Proteina C reactivă (nivel de evidență B)
- 2) Lipoproteina a, ApoA și ApoB (nivel de evidență B)
- 3) Homocisteina (nivel de evidență B)
- 4) HbA1C (nivel de evidență B)
- 5) NT-BNP (nivel de evidență B)

Recomandări pentru teste sangvine în reevaluarea de rutină la pacienții cu angină cronică stabilă

Clasa IIa

Profilul lipidic și glicemie à jeun, anual (nivel de evidență C)

Radiografia toracică

Radiografia toracică este adesea folosită în evaluarea pacienților cu boală cardiacă suspectată. Totuși, aceasta nu furnizează informații specifice pentru diagnostic și stratificarea riscului. Ea ar trebui efectuată la pacienții cu insuficiență cardiacă suspectată, valvulopatii, sau boli pulmonare. Prezența cardiomegaliei, congestiei pulmonare, dilatării atriale sau calcificărilor cardiace se corelează cu prognostic mai prost.

Recomandări pentru utilizarea radiografiei toracice în evaluarea inițială a anginei

Clasa I

Radiografie toracică la pacienții cu insuficiență cardiacă suspectată (nivel de evidență C)

Radiografie toracică la pacienții cu semne clinice de boală pulmonară semnificativă (nivel de evidență B)⁴

INVESTIGAȚII CARDIACE NEINVAZIVE

În această secțiune vor fi descrise investigațiile utilizate pentru evaluarea anginei și recomandările pentru utilizarea acestora pentru diagnostic și evaluarea eficacității tratamentului, în timp ce recomandările pentru stratificarea riscului vor fi redată în secțiunea următoare. Deoarece există doar câteva trialuri randomizate care evaluează *health outcomes* pentru testele diagnostice, dovezile disponibile au fost enumerate conform dovezilor rezultate din studii nerandomizate sau metaanalize ale acestor studii.

ECG de repaus

Toți pacienții cu angină de repaus suspectată pe baza simptomatologiei trebuie să aibă o înregistrare electrocardiografică cu 12 derivații. Trebuie subliniat că o electrocardiogramă normală nu este neobișnuită chiar și la pacienții cu angină severă și nu exclude diagnosticul de ischemie. Totuși, electrocardiograma de repaus poate arăta semne de boală aterosclerotică coronariană, cum ar fi sechele de infarct miocardic sau tulburări de repolarizare. ECG-ul poate ajuta în clarificarea diagnosticului diferențial dacă este făcut în timpul durerii, ceea ce permite detectarea modificărilor dinamice ale segmentului ST în prezența ischemiei, sau identificând tulburări care sugerează afectarea pericardului. În mod particular electrocardiograma efectuată în timpul durerii poate fi folosită atunci când se suspectează vasospasmul ca și mecanism al ischemiei. Electrocardiograma poate arăta de asemenea și alte modificări precum hipertrofia ventriculară stângă, blocul major de ram stâng, sindroame de preexcitație, aritmii sau tulburări de conducere. Astfel de informații pot ajuta în identificarea mecanismelor responsabile ale anginei, în alegerea adecvată a investigațiilor ulterioare, sau în decizia de tratament a pacienților individuali. Electrocardiograma de repaus are, de asemenea, un rol important în stratificarea riscului, așa cum este subliniat în secțiunea „Stratificarea riscului”.

Sunt puține dovezi directe care susțin repetarea de rutină a ECG de repaus la intervale mici, și acest lucru este indicat doar pentru a efectua electrocardiograma în timpul durerii sau când a intervenit o modificare a clasei funcționale.

Recomandări pentru efectuarea ECG-ului de repaus pentru evaluarea diagnostică inițială a anginei

Clasa I (la toți pacienții)

- (1) ECG de repaus în timpul perioadei libere de durere (nivel de evidență C)
- (2) ECG de repaus în timpul episodului de durere (dacă este posibil) (nivel de evidență B)

Recomandările pentru efectuarea ECG-ului de repaus pentru evaluarea de rutină la pacienții cu angină stabilă cronică

Clasa IIb

- (1) ECG de rutină periodic în absența modificărilor clinice (nivel de evidență C)

Testul ECG de efort

ECG – ul în timpul efortului este mult mai specific și mai sensibil decât ECG de repaus pentru detectarea ischemiei miocardice și, din motive ce țin de disponibilitate și cost, este cea mai bună alegere pentru identificarea ischemiei inductibile la majoritatea pacienților suspectați de angină stabilă. Există numeroase rapoarte și meta-analize despre performanța testului ECG de efort în diagnosticul bolii coronariene. Folosind drept criteriu de pozitivitate prezența subdenivelării de ST $<0,1$ mV sau 1 mm, sensibilitatea și specificitatea pentru detecția bolii coronariene semnificative variază între 23 și 100% (medie 68%) și, respectiv, 17-100% (medie 77%). Excluzând pacienții cu infarct în antecedente, sensibilitatea medie a fost de 67% și specificitatea de 72%, iar analizând restrictiv doar acele studii special concepute pentru eliminarea erorilor, sensibilitatea a fost de 50% și specificitatea de 90%. Majoritatea rapoartelor sunt din studii în care populația testată nu avea modificări ECG semnificative la internare și nu era în tratament cu medicație antianginoasă, sau medicația le-a fost sistată în vederea efectuării testului. Testul ECG de efort nu este de valoare diagnostică în prezența blocului major de ram stâng, ritm de pace-maker și sindrom Wolf-Parkinson-White (WPW), cazuri în care modificările ECG nu pot fi evaluate. În plus, rezultatele fals-pozitive sunt mai frecvente la pacienții cu modificări pe ECG-ul de repaus, în prezența hipertrofiei ventriculare stângi, dezechilibru ionic, modificări de conducere intraventriculare și folosirea digitalei. Testul ECG de efort este mai puțin sensibil și specific la femei.

Interpretarea modificărilor ECG la efort necesită o abordare de tip Bayesian a diagnosticului. Această abordare folosește estimările pre-test de boală ale clinicianului alături de rezultatul testelor diagnostice pentru a

genera probabilitățile individualizate pre-test de boală pentru un anumit pacient. Probabilitatea pre-test de boală este influențată de prevalența bolii în populația studiată, ca și de caracteristicile clinice la un individ. Astfel, pentru detecția bolii coronariene, probabilitatea pre-test de boală este influențată de vârstă și de sex și modificată în plus de natura simptomelor la un anumit individ înainte ca rezultatul testului de efort să fie folosit pentru a determina probabilitatea post-test de boală, cum este redat în **TABELUL 4**.

În populațiile cu o prevalență scăzută a bolii cardiace ischemice, proporția de teste fals-pozitive va fi mare comparativ cu o populație cu o probabilitate pre-test de boală mare. În schimb, la populația masculină cu angină de efort severă, cu modificări ECG clare în timpul durerii, probabilitatea pre-test de boală coronariană semnificativă este mare ($>90\%$), și, în asemenea cazuri, testul de efort ECG nu va oferi informații adiționale pentru diagnostic, deși poate aduce informații în plus legate de prognostic.

Un alt factor care poate influența performanța testului ECG de efort ca unealtă diagnostică este definirea unui test pozitiv. Modificările ECG asociate cu ischemie miocardică includ subdenivelări sau supradenivelări de segment ST, descendente sau orizontale (≥ 1 mm ($0,1$ mV) la ≥ 60 -80 msec de la sfârșitul complexului QRS), în special când aceste modificări sunt însoțite de dureri toracice sugestive de angină, apar la efort redus în timpul primelor stagii de efort și persistă mai mult de 3 minute după terminarea testului. Crescând pragul pentru un test pozitiv, de exemplu la ≥ 2 mm ($0,2$ mV) pentru valoarea subdenivelării de ST, va crește specificitatea în dauna sensibilității. O scădere a tensiunii arteriale sistolice sau lipsa creșterii TA la efort, apariția unui suflu sistolic de insuficiență mitrală sau aritmii ventriculare în timpul efortului reflectă funcție sistolică alterată și crește probabilitatea de ischemie miocardică severă și de boală coronariană severă. În evaluarea semnificației testului, nu numai modificările ECG dar și încărcătura de efort, creșterea alurii ventriculare și răspunsul TA, recuperarea alurii ventriculare după exercițiu și contextul clinic ar trebui luate în considerare. S-a sugerat că, evaluând modificările de segment ST în relație cu rata cardiacă se îmbunătățește acuratețea diagnosticului, dar asta poate să nu se întâmple în populația simptomatică.

Un test de efort ar trebui efectuat doar după evaluarea clinică atentă a simptomelor și examinarea clinică, inclusiv ECG de repaus. Complicațiile din timpul testului de efort sunt puține, dar aritmiile severe și

chiar moartea subită pot apare. Decesul și infarctul miocardic apar la rate de mai puțin sau egal de 1 la 2500 teste. Astfel, testul ECG de efort trebuie efectuat doar sub monitorizare permanentă și cu o dotare corespunzătoare. Un medic ar trebui să fie prezent sau disponibil imediat pentru a monitoriza testul. Electrocardiograma trebuie să fie înregistrată continuu cu printare la intervale de timp stabilite, cel mai frecvent la fiecare minut în timpul exercițiului, și timp de 2-10 minute în perioada de recuperare. Testul de efort ECG nu ar trebui efectuat de rutină la pacienți cunoscuți cu stenoză aortică severă sau cardiomiopatie hipertrofică, deși testul efectuat sub supraveghere poate fi folosit pentru evaluarea capacității funcționale la indivizii atent selectați.

Poate fi folosit protocolul Bruce sau unul dintre protocoalele modificate folosind banda rulantă sau bicicleta. Cele mai multe protocoale au câteva stagii de exercițiu, cu intensitate progresiv crescândă fie a vitezei, a pantei sau a rezistenței sau o combinație dintre acești factori, la intervale fixe de timp, pentru a testa capacitatea funcțională. Este la îndemână exprimarea consumului de oxigen în multipli de necesari în repaus. Un echivalent metabolic (MET) este cantitatea de oxigen folosită în repaus (3,5 mL de oxigen/kgc/minut). Încărcătura de efort pe bicicletă este descrisă în termeni de watts (W). Creșterile sunt de 20 W per 1 minut de stagi, începând de la 20 la 50 W, dar creșterile pot fi reduse la 10 W per stagi la pacienții cu insuficiență cardiacă sau angină severă. Corelațiile între METs și watts variază în funcție de factori care țin de pacienți și de mediu.

Motivul opririi testului și simptomatologia la acel moment, inclusiv severitatea ei, trebuie înregistrate. Trebuie evaluate de asemenea și timpul de la apariția modificărilor ECG și/sau a simptomelor, timpul total de efort, tensiunea arterială și răspunsul alurii ventriculare, extensia și severitatea modificărilor ECG și rata de recuperare a modificărilor ECG și a alurii ventriculare post-efort. În caz de teste de efort repetate, folosirea scalei Borg sau metode similare de cuantificare a simptomelor pot permite efectuarea de comparații. Motivele pentru a termina un test ECG de efort sunt listate în **TABELUL 5**.

La unii pacienți, testul ECG de efort poate fi neconcludent, de exemplu dacă cel puțin 85% din AV maximă nu este atinsă în absența simptomelor sau a ischemiei, dacă capacitatea de efort este limitată de probleme ortopedice sau noncardiace sau dacă modificările ECG sunt echivoce. Doar dacă pacientul are o probabilitate pre-test de boală foarte mică (<10%), un test ECG de efort neconcludent ar trebui urmat de un alt test diag-

nostic alternativ neinvaziv. Mai mult, un test normal la pacienții aflați pe medicație antiischemică nu exclude boala coronariană semnificativă. În scopuri diagnostice, testul ar trebui efectuat la pacienți care nu iau medicație antiischemică, deși acest lucru nu este totdeauna posibil sau considerat sigur.

Testul ECG de efort poate fi folositor pentru stratificarea prognostică, pentru evaluarea eficacității tratamentului după controlul simptomelor anginoase cu tratament medicamentos sau revascularizare sau pentru a cuantifica capacitatea de efort după controlul simptomelor, dar impactul testării periodice prin test ECG de efort asupra evoluției pacienților nu fost evaluat încă.

Recomandările pentru testare ECG de efort în evaluarea diagnostică inițială a anginei

Clasa I

- (1) Pacienți cu simptome de angină și probabilitate pre-test de boală intermediară bazată pe vârstă, sex și simptome, doar dacă nu poate efectua efort sau prezintă modificări ECG care fac ECG-ul neinterpretabil (nivel de evidență B)

Clasa IIb

- (1) Pacienți cu subdenivelare de ST ≥ 1 mm pe ECG de repaus sau care iau digoxina (nivel de evidență B)
- (2) La pacienții cu probabilitate pre-test de boală scăzută (<10%) bazată pe vârstă, sex și simptomatologie (nivel de evidență C)

Recomandările pentru testul ECG de efort ca reevaluare de rutină la pacienții cu angină stabilă cronică

Clasa IIb

- (1) Testul ECG de efort periodic de rutină în absența modificărilor clinice (nivel de evidență C)

Testul de efort în combinație cu metode imagistice

Tehnicile imagistice de stress stabilite sunt ecocardiografia și scintigrafia de perfuzie. Ambele pot fi folosite în combinație fie cu stress-ul de efort sau stress-ul farmacologic și au fost multe studii care au evaluat utilitatea lor atât în evaluarea prognostică cât și diagnostică în ultimile decade. Noile tehnici imagistice de stress includ MRI de stress, care, din motive ce țin de logistică, este mai frecvent folosită utilizând stress-ul farmacologic decât cel prin efort fizic.

Tabelul 4, Probabilitatea bolii coronariene la pacienții simptomatici bazată pe (a) vârstă, sex și clasificarea simptomelor și (b) modificată de rezultatele testelor de efort

(a) Probabilitatea pre-test de boală la pacienții simptomatici în funcție de vârstă și de sex

Vârsta (ani)	Angină tipică		Angină atipică		Durere toracică non-anginoasă	
	Bărbați	Femei	Bărbați	Femei	Bărbați	Femei
30-39	69,7±3,2	25,8±6,6	21,8±2,4	4,2±1,3	5,2±0,8	0,8±0,3
40-49	87,3±1,0	55,2±6,5	46,1±1,8	13,3±2,9	14,1±1,3	2,8±0,7
50-59	92,0±0,6	79,4±2,4	58,9±1,5	32,4±3,0	21,5±1,7	8,4±1,2
60-69	94,3±0,4	90,1±1,0	67,1±1,3	54,4±2,4	28,1±1,9	18,6±1,9

(b) Probabilitatea de boală coronariană (%) bazată pe vârstă, sex, clasificarea simptomelor și subdenivelarea de segment ST pe ECG indusă de efort

Vârsta (ani)	Subdenivelarea de ST (mV)	Angină tipică		Angină atipică		Durere toracică non-anginoasă		Asimptomatici	
		Bărbați	Femei	Bărbați	Femei	Bărbați	Femei	Bărbați	Femei
30-39	0,00-0,04	25	7	6	1	1	<1	<1	<1
	0,05-0,09	68	24	21	4	5	1	2	4
	0,00-0,14	83	42	38	9	10	2	4	<1
	0,00-0,19	91	59	55	15	19	3	7	1
	0,00-0,24	96	79	76	33	39	8	18	3
	>0,25	99	93	92	63	68	24	43	11
40-49	0,00-0,04	61	22	16	3	4	1	1	<1
	0,00-0,09	86	53	44	12	13	3	5	1
	0,00-0,14	94	72	64	25	26	6	11	2
	0,00-0,19	97	84	78	39	41	11	20	4
	0,00-0,24	99	93	91	63	65	24	39	10
	>0,25	>99	98	97	86	87	53	69	28
50-59	0,00-0,04	73	47	25	10	6	2	2	1
	0,00-0,09	91	78	57	31	20	8	9	3
	0,00-0,14	96	89	75	50	37	16	19	7
	0,00-0,19	98	94	86	67	53	28	31	12
	0,00-0,24	99	98	94	84	75	50	54	27
	>0,25	>99	99	98	95	91	78	81	56
60-69	0,00-0,04	79	69	32	21	8	5	3	2
	0,00-0,09	94	90	65	52	26	17	11	7
	0,00-0,14	97	95	81	72	45	33	23	15
	0,00-0,19	99	98	89	83	62	49	37	25
	0,00-0,24	99	99	96	93	81	72	61	47
	>0,25	>99	99	99	98	94	90	85	76

Tehnicile imagistice de stress au câteva avantaje asupra testelor de efort ECG convenționale, inclusiv performanța de diagnostic superioară (TABELUL 6) pentru detecția bolii coronariene obstructive, capacitatea de a cuantifica și localiza ariile de ischemie și de a furniza informații cu rol diagnostic în prezența ECG-ului cu modificări de repaus sau în cazul pacienților care nu pot efectua efort fizic. Tehnicile imagistice sunt frecvent preferate la pacienți cu PCI în antecedente sau CABG (by-pass aorto-coronarian) din cauza capacității lor superioare de a localiza ischemia. La pacienții cu leziuni coronariene intermediare confirmate angiografic, evidențierea ischemiei în teritoriul afectat este predictivă de evenimente viitoare, în timp ce un test de stress imagistic negativ poate fi folosit pentru a defini pacienții cu un risc cardiac scăzut.

Testul de efort și ecografia. Ecografia de stress prin efort (exercițiu) a fost dezvoltată ca o alternativă la testul de efort «clasic» și ca investigație adițională pentru a stabili prezența sau localizarea și extensia ischemiei miocardice în timpul stress-ului.

Un ECG de repaus este achiziționat înainte ca un test de efort limitat de simptome să fie efectuat, cel mai frecvent utilizând o bicicletă ergometrică, cu imagini ulterioare achiziționate în timpul fiecărui stadiu de efort și la vârful de efort. Aceasta poate reprezenta o provocare din punct de vedere tehnic.

Sensibilitatea și specificitatea pentru detecția bolii coronariene semnificative sunt în limite similare cu cele descrise pentru scintigrafia de perfuzie prin stress fizic, sensibilitate 53-93%, specificitate 70-100%, deși ecografia de stress tinde să fie mai puțin sensibilă și mai specifică decât scintigrafia de perfuzie de stress.

Tabelul 5. Motive pentru terminarea testului de efort

Testul de efort ECG este terminat în cazul unuia dintre următoarele motive:

- Limitare dată de simptome, de exemplu durere, oboseală, dispnee și claudicație
- Combinație de simptome cum ar fi durerea cu modificări de segment ST semnificative
- Din motive de siguranță cum ar fi:
 - Subdenivelare de ST marcată (subdenivelarea >2 mm poate fi considerată ca o indicație relativă de terminare a testului și >4 mm este o indicație absolută pentru oprirea testului)
 - Supradenivelarea de segment ST ≥1 mm
 - Aritmie semnificativă
 - Scădere susținută a tensiunii arteriale sistolice >10 mmHg
 - Hipertensiunea marcată (>250 mmHg pentru sistolică sau >115 mmHg pentru diastolică)
- Atingerea frecvenței cardiace țintă poate constitui un motiv de terminare a testului la pacienți cu toleranță la efort excelentă care nu sunt obosiți și mai pot continua efortul

În funcție de meta-analiză, sensibilitatea totală și specificitatea ecografiei de stress sunt raportate ca fiind între 80-85 și 84-86%. Progresele tehnologice recente includ îmbunătățirea în definirea marginii miocardice cu utilizarea agenților de contrast pentru a facilita identificarea anomaliilor regionale de mișcare ale pereților miocardici și folosirea agenților injectabili pentru imagistica perfuziei miocardice. Progresele făcute în Doppler-ul tisular și imagistica ratei de strain sunt și mai promițătoare.

Imagistica prin Doppler tisular permite cuantificarea regională a motilității miocardice (velocitatea) și strain-ul, iar imagistica prin rata de strain permite determinarea deformării regionale, strain-ul fiind diferența de viteză dintre regiunile adiacente și rata de strain fiind diferența per unitate de lungime. Imagistica prin Doppler tisular și prin rata de strain au îmbunătățit performanțele diagnostice ale ecografiei de stress prin îmbunătățirea capacității ecocardiografiei de a detecta ischemia în fazele incipiente ale cascadei ischemice. Din cauza naturii cantitative a tehnicilor, variabilitatea inter-operatori și subiectivitatea în interpretarea rezultatelor sunt de asemenea reduse. Astfel, Doppler-ul tisular

și imagistica prin rata de strain sunt de așteptat să completeze tehnicile ecocardiografice curente folosite pentru detecția ischemiei și să îmbunătățească acuratețea și reproductibilitatea ecografiei de stress. Există de asemenea dovezi că imagistica prin Doppler tisular poate îmbunătăți utilitatea prognostică a ecografiei de stress.

Testul de efort cu scintigrafia miocardică de perfuzie. ²⁰¹Th și ^{99m}Tc radioactivi sunt traserii cei mai folosiți, împreună cu tomografia computerizată cu emisie de pozitroni (SPECT), în asociație cu un test de efort limitat de simptome efectuat fie pe covor rulant sau pe bicicletă ergometrică. Deși inițial pentru scintigrafia miocardică de perfuzie au fost folosite imagini planare cu achiziții multiple, ele au fost înlocuite pe scară largă cu SPECT, care este superioară din punct de vedere al localizării, cuantificării și calității imaginii. Indiferent de traserul radioactiv folosit, scintigrafia de perfuzie SPECT este efectuată pentru a reda imagini ale captării regionale a traserului care reflectă fluxul sangvin miocardic regional. Prin această tehnică, hipoperfuzia miocardică este caracterizată de o captare redusă a traserului în timpul stress-ului în comparație cu captarea în repaus. Captarea crescută a traserului în câmpurile pulmonare identifică pacienții cu boală coronariană severă și extensivă și disfuncție ventriculară indusă de stress. Perfuzia SPECT oferă o predicție cu specificitate și sensibilitate mai mare pentru prezența bolii coronariene decât testul de efort ECG. Fără corecția erorilor, sensibilitatea raportată a scintigrafiei de stress a fost cuprinsă între 70-98% și specificitatea între 40-90%, cu valori medii în jur de 85-90% și 70-75%, în funcție de meta-analiză.

Testul farmacologic de stress asociat cu tehnicile imagistice. Deși folosirea imagisticii de efort este preferabilă acolo unde este posibil, deoarece oferă o reproducere mult mai fiziologică a ischemiei și evaluarea simptomelor, stress-ul farmacologic poate fi de asemenea folosit. Testul de stress farmacologic utilizat fie cu ajutorul scintigrafiei de perfuzie, fie ecografic este indicat la pacienții care nu pot depune efort fizic sau poate fi folosit ca alternativă la testul de efort. Există două modalități de a obține acest lucru: fie (i) infuzia de medicamente simpato-mimetice cum este dobutamina, în doze progresiv crescânde, care cresc consumul miocardic de oxigen și mimează efectul exercițiului fizic; sau (ii) infuzia de vasodilatatoare coronariene (exemplu adenzina sau dipiridamol) care determină apariția unui contrast între regiunile irigate de artere coronariene cu stenoze hemodinamic semnificative,

Tabelul 6. Sumarul caracteristicilor testelor de investigații folosite în diagnosticul anginei stabile

	Diagnosticul BAC	
	Sensibilitate (%)	Specificitate (%)
ECG de efort	68	77
Ecografia de efort	80-85	84-86
Perfuzia miocardică de efort	85-90	70-75
Ecografia de stress cu dobutamină	40-100	62-100
Ecografia de stress cu vasodilatatoare	56-92	87-100
Perfuzia miocardică de stress cu vasodilatatoare	83-94	64-90

unde perfuzia va crește mai puțin sau poate chiar să scadă (fenomen de furt coronarian).

În general, stress-ul farmacologic este sigur și bine tolerat de către pacienți, cu complicații majore cardiace (inclusiv tahicardia ventriculară susținută) apărând într-un caz la 1500 teste cu dipiridamol sau în unul la 300 de teste cu dobutamină. O atenție deosebită trebuie acordată faptului că pacienții care primesc vasodilatatoare (adenozină sau dipiridamol) să nu primească deja dipiridamol pentru efectul antiagregant sau în alte scopuri, iar cofeina trebuie evitată cu 12-24 de ore înaintea studiului deoarece interferează cu metabolismul acestor substanțe. Adenozina poate precipita bronhospasmul la indivizii astmatici, dar în astfel de cazuri dobutamina poate fi folosită ca alternativă. Dobutamina nu produce o creștere în fluxul coronarian atât de puternică ca stress-ul vasodilatator, care reprezintă o limitare pentru scintigrafia de perfuzie. Astfel, pentru această tehnică dobutamina este rezervată pacienților care nu pot depune efort fizic sau au o contraindicație pentru testul cu vasodilatatoare. Performanța diagnostică a perfuziei de stress farmacologic și a ecografiei de stress sunt astfel similare cu cele ale tehnicilor imagistice de efort. Sensibilitatea și specificitatea raportată pentru ecografia de stress cu dobutamină variază între 40-100% și 62-100% și, respectiv, între 56-92% și 87-100% pentru testul cu vasodilatatoare. Sensibilitatea și specificitatea pentru detecția bolii coronariene prin SPECT cu adenozină variază între 83-94% și 64-90%.

Ca o concluzie, ecografia de stress și scintigrafia de perfuzie, folosind stress-ul farmacologic sau prin efort au aplicații similare. Alegerea folosirii uneia sau alteia dintre tehnici depinde în mare măsură de condițiile locale. Avantajele ecografiei de stress asupra scintigrafiei de perfuzie de stress includ o mai mare specificitate, posibilitatea unei evaluări extensive a anatomiei și a funcției cardiace, o disponibilitate mai mare și un cost mai redus, plus faptul că nu presupune iradierea pacientului. Totuși, 5-10% dintre pacienți au o fereastră ecografică inadecvată, iar o pregătire specială pe lângă pregătirea ecografică este necesară pentru a realiza și a interpreta corect o ecografie de stress. Scintigrafia nucleară necesită de asemenea pregătire specială. Dezvoltarea tehnicilor ecografice cantitative cum sunt imagistica prin Doppler tisular este un pas înainte pentru a crește corectitudinea metodei.

Diagnosticul non-invaziv al bolii coronariene la pacienții cu bloc major de ramură stângă sau cu pacemaker permanent rămâne o provocare atât pentru ecografia cât și pentru scintigrama de perfuzie de stress,

deși imagistica de stress prin perfuzie este mai puțin specifică în acest caz. O acuratețe foarte mică este raportată atât pentru perfuzia de stress cât și pentru ecografia de stress la pacienții cu disfuncție ventriculară stângă și bloc major de ramură stângă. Ecografia de stress s-a dovedit a avea valoare prognostică, chiar în prezența blocului major de ram stâng.

Deși există dovezi care să susțină superioritatea tehnicilor imagistice de stress asupra testului de efort ECG în ceea ce privește performanțele diagnostice, costurile utilizării unui test de stress imagistic ca primă linie de investigație la toți pacienții sunt considerabile. Nu există limitare în ceea ce privește costul financiar imediat al fiecărui test individual, iar unele analize de cost-eficiență au fost favorabile în anumite situații. Dar alți factori, cum sunt disponibilitatea limitată, cu timpi de așteptare mari pentru pacienți, trebuie luată în considerare. Distribuția resurselor și pregătirea adecvată pentru a oferi acces tuturor pacienților sunt considerabile, iar beneficiile obținute prin înlocuirea unui test ECG de efort cu un test imagistic de stress la toți pacienții nu sunt suficient de mari pentru a garanta recomandarea unui test imagistic de stress ca primă linie de investigație universală. Totuși, imagistica prin stress joacă un rol important în evaluarea pacienților cu probabilitate pre-test de boală mică, în special femeile, atunci când testul de efort este neconcludent, în selectarea leziunilor pentru revascularizare și în evaluarea ischemiei după revascularizare. Imagistica prin stress farmacologic poate fi folosită în identificarea miocardului viabil la pacienți selectați cu boală coronariană și disfuncție ventriculară la care o decizie de revascularizare este bazată pe prezența miocardului viabil. O descriere completă a metodelor de detectare a viabilității este dincolo de scopul acestor ghiduri, dar o sinteză a acestor tehnici imagistice pentru detecția miocardului hibernant a fost publicată anterior de un grup de lucru al ESC. În concluzie, deși tehnicile imagistice de stress pot permite evaluarea cu acuratețe a modificărilor în ceea ce privește localizarea și extensia ischemiei în timp și ca răspuns la tratament, imagistica de stress efectuată periodic, în absența oricăror schimbări în statusul clinic al pacientului, nu este recomandată de rutină.

Recomandări pentru folosirea testului de efort cu tehnicile imagistice (fie ecografia sau perfuzia) în evaluarea diagnostică inițială a anginei

Clasa I

- (1) Pacienți cu modificări pe ECG-ul de repaus, BRS, subdenivelare de ST >1mm, ritm de

pacemaker sau WPW care împiedică interpretarea corectă a modificărilor ECG în timpul stress-ului (nivel de evidență B)

- (2) Pacienți cu ECG de efort neconcludent dar cu toleranță la efort rezonabilă, care nu au probabilitate mare de boală coronariană semnificativă și la care există încă dubii diagnostice (nivel de evidență B)

Clasa IIa

- (1) Pacienți cu revascularizare anterioară (PCI sau CABG) la care localizarea ischemiei este importantă (nivel de evidență B)
- (2) Ca o alternativă la ECG-ul de efort la pacienți acolo unde resursele financiare o permit (nivel de evidență B)
- (3) Ca o alternativă la ECG-ul de efort la pacienți cu probabilitate mică pre-test de boală, cum sunt femeile cu dureri toracice atipice (nivel de evidență B)
- (4) Pentru a evalua severitatea funcțională a leziunilor intermediare la angiografia coronariană (nivel de evidență C)
- (5) Pentru localizarea ischemiei atunci când se planuiesc opțiunile de revascularizare la pacienți care au efectuat deja coronarografia (nivel de evidență B)

Recomandări pentru folosirea stress-ului farmacologic cu tehnicile imagistice (fie ecografia sau perfuzia) în evaluarea diagnostică inițială a anginei

Indicații de clasa I, IIa și IIb ca mai sus dacă pacientul nu poate efectua efort fizic.

Rezonanța magnetică cardiacă de stress. Testarea de stress prin RMC asociată cu infuzia de dobutamină poate fi utilizată pentru a detecta anomalii de mișcare a pereților cardiaci induse de ischemie. Tehnica se compară în mod favorabil cu ecografia de stress cu dobutamină (ESD) din cauza calității mai bune a imaginii. Astfel, RMC de stress cu dobutamină a fost dovedită a fi foarte eficientă în diagnosticul bolii coronariene la pacienți care nu sunt eligibili pentru ecografia cu dobutamină. Studiile prospective după RMC cu dobutamină arată o rată a evenimentelor redusă când RMC cu dobutamină este normală.

Perfuzia miocardică prin RMC realizează actual o imagine ventriculară completă folosind imagistica multi-slice. Analiza este fie vizuală, pentru identificarea ariilor cu semnal redus, sau asistată pe calculator, cu cuantificarea pantei de creștere a semnalului miocardic în timpul primului pasaj. Deși perfuzia cu RMC este

încă în curs de dezvoltare pentru aplicarea în practica clinică, rezultatele sunt deja foarte bune în comparație cu angiografia coronariană cu raze X, PET și SPECT.

Recent, o comisie de studiu care a revizuit indicațiile curente pentru RMC i-au acordat indicație de clasa II pentru motilitatea peretelui și imagistica de perfuzie (Clasa II – proceduri ce pot aduce informații clinice relevante și este frecvent utilă pacientului; alte tehnici pot furniza informații similare; susținut de date din literatură limitate).

Ecocardiografia de repaus

Ecografia bi-dimensională și Doppler de repaus este utilă pentru detectarea sau excluderea altor afecțiuni cum ar fi cele valvulare sau cardiomiopatia hipertrofică drept o cauză a simptomelor și pentru a evalua funcția ventriculară. Din rațiuni pur diagnostice, ecografia este folosită la pacienți cu sufluri cardiace, istoric și modificări ECG compatibile cu cardiomiopatia hipertrofică sau infarct în antecedente, simptome sau semne de insuficiență cardiacă. Rezonanța magnetică cardiacă poate fi utilizată de asemenea pentru a defini anomalii structurale cardiace și evaluarea funcției ventriculare, dar utilizarea de rutină în acest scop este limitată de disponibilități.

Prevalența reală a insuficienței cardiace diastolice izolate este dificil de cuantificat din cauza heterogenității definițiilor acestora și variabilității în populațiile studiate. Studiile comunitare arată o asociere independentă între insuficiența cardiacă diastolică și istoricul de boală cardiacă ischemică, inclusiv angină, întărind rolul utilizării ecocardiografiei la toți pacienții cu angină și semne sau simptome de insuficiență cardiacă. Ecocardiografia de repaus la populația cu angină stabilă și fără insuficiență cardiacă poate identifica disfuncția diastolică nediagnosticată până atunci. Progresele recente în imagistica de Doppler tisular și măsurarea ratei de strain au îmbunătățit semnificativ posibilitatea de a studia funcția diastolică dar implicațiile clinice ale disfuncției diastolice izolate în termen de tratament sau prognostic sunt mai puțin clar definite. Funcția diastolică se poate îmbunătăți în urma tratamentului antiischemic. Totuși, tratarea disfuncției diastolice ca primă țintă de tratament în angina stabilă nu este încă verificată. Nu există nici o indicație pentru folosirea repetată, regulată a ecocardiografiei de repaus la pacienți cu angină stabilă necomplicată în absența modificării stării clinice.

Deși beneficiile diagnostice ale evaluării structurii și funcției cardiace la pacienții cu angină sunt concentrate în subgrupuri specifice, estimarea funcției ventriculare este extrem de importantă în stratificarea riscului, caz în care ecografia cardiacă (sau metode alternative pentru evaluarea funcției ventriculare) au indicații mult mai largite.

Recomandările pentru folosirea ecocardiografiei ca evaluare inițială de diagnostic pentru angină

Clasa I

- (1) Pacienți cu auscultație anormală sugestivă de boală cardiacă valvulară sau cardiomiopatie hipertrofică (nivel de evidență B)
- (2) Pacienți suspecți de insuficiență cardiacă (nivel de evidență B)
- (3) Pacienți cu infarct miocardic în antecedente (nivel de evidență B)
- (4) Pacienți cu bloc major de ram stâng, unde Q sau alte modificări ECG patologice, inclusiv hipertrofie ventriculară stângă (nivel de evidență C)

Monitorizarea ECG ambulatorie

Monitorizarea ECG ambulatorie (Holter) poate evidenția ischemia miocardică în timpul activităților normale „zilnice”, dar rar aduce informații diagnostice mai importante la pacienții cu angină cronică stabilă comparativ cu testul de efort. Ischemia silențioasă detectată ambulator a fost dovedită a fi predictor de evenimente coronariene adverse și există dovezi contradictorii în ceea ce privește faptul că supresia ischemiei silențioase la pacienții cu angină stabilă îmbunătățește prognosticul. Semnificația ischemiei silențioase în acest context este diferită de cel din angina instabilă, unde s-a demonstrat că ischemia silențioasă recurentă este predictivă pentru un eveniment coronarian advers. Studiile prognostice în angina stabilă identifică ischemia silențioasă în timpul monitorizării ambulatorii ca un marker de evenimente clinice severe (infarct miocardic fatal și non-fatal) doar la pacienții atent selectați cu ischemie detectabilă la testul de efort, și există puține dovezi pentru a susține folosirea ei de rutină ca unealtă de prognostic în evaluarea clinică.

Monitorizarea ambulatorie poate avea un rol la pacienții la care este suspectată angina vasospastică. În sfârșit, la pacienții cu angină stabilă suspecți de aritmii majore, monitorizarea Holter este o metodă importantă de diagnostic al acestor aritmii. Monitorizarea ECG ambulatorie repetată ca metodă de evaluare a pacienților cu angină cronică stabilă nu este recomandată.

Recomandări pentru monitorizarea ECG ambulatorie pentru evaluarea diagnostică inițială a anginei

Clasa I

- (1) Angina cu aritmie suspectată (nivel de evidență B)

Clasa IIa

- (1) Suspectarea anginei vasospastice (nivel de evidență C)

TEHNICI NEINVAZIVE DE EVALUARE A CALCIFICĂRIILOR CORONARIENE ȘI A ANATOMIEI ARTERELOR CORONARE

Tomografia computerizată. Deși rezoluția spațială și artefactele date de mișcare au reprezentat de mult timp factori limitatori în tomografia computerizată (TC) pentru imagistica cardiacă, au fost făcute progrese considerabile tehnologice în ultimii ani pentru a depăși aceste limite. Au fost dezvoltate două modalități de imagistică TC pentru îmbunătățirea rezoluției spațiale și temporale: TC ultra-rapidă sau cu undă de electroni (electron beam CT - EBCT) și multi-detectorul sau multi-slice TC (MDTC). Ele au fost însoțite de progrese în procesarea software pentru a facilita interpretarea imaginilor achiziționate. Ambele tehnici au fost validate ca fiind eficiente în detectarea calcificărilor pe coronare și cuantificarea extensiei calcificărilor coronariene. Scorul Agatston, cel mai folosit, este bazat pe aria și densitatea plăcilor calcificate. Este calculat de un soft specific și este folosit pentru a cuantifica extensia calcificărilor coronariene.

Calciul este depozitat în plăcile aterosclerotice din arterele coronare. Calcificările coronariene cresc cu vârsta și au fost dezvoltate nomograme pentru a facilita interpretarea scorurilor de calciu raportat la valorile așteptate pentru o anumită vârstă și un anumit sex. Extensia calcificărilor coronariene se corelează mult mai intens cu încărcătura plăcii decât localizarea și severitatea stenozelor. Astfel, în studiile populaționale, detectarea calciului coronarian poate identifica pacienții aflați la risc înalt de boală coronariană semnificativă, dar evaluarea calcificării coronariene nu este recomandată de rutină pentru pacienții cu angină cronică stabilă.

Timpii de achiziție ai imaginilor și rezoluția pentru EBCT și MDCT au fost scurtați într-atât încât arteriografia coronariană CT poate fi efectuată prin injectarea intravenoasă a agenților de contrast. MDTC sau TC multi-slice par să fie cele mai promițătoare tehnici în termeni de imagistică non-invazivă coronariană, cu studii preliminare arătând o definire excelentă și posi-

bilitatea examinării peretelui arterial și a caracteristicilor plăcii. Sensibilitatea și specificitatea (segment-specifice) a angiografiei CT pentru detectarea bolii coronariene a fost raportată ca fiind 95 și, respectiv, 98%, folosind scann-ere CT de 16 slide-uri. Studii folosind un scanning detector cu 64 de slide-uri au determinat sensibilități și specificități de 90-94% și, respectiv, de 95-97%, și, important, o valoare predictivă negativă de 93-99%. Arteriografia CT non-invazivă este extrem de promițătoare pentru perspectiva evaluării diagnostice a bolii coronariene. Utilizarea optimală a acestei tehnologii rapid progresive va implica ambele discipline, cardiologică cât și radiologică, cea cardiologică fiind implicată în selecția pacienților care necesită investigarea prin această metodă și managementul adecvat în funcție de rezultate. În prezent, deși acuratețea diagnostică a acestei tehnici a fost confirmată, utilitatea prognostică și locul exact în ierarhia investigațiilor în angina stabilă nu a fost încă complet definit. O sugestie pentru folosirea ei ar fi la pacienții cu o probabilitate pre-test de boală scăzută (<10%) cu un test funcțional echivoc (test ECG de efort sau imagistica de stress).

Recomandările pentru folosirea angiografiei CT în angina stabilă

Clasa IIB

- (1) Pacienți cu o probabilitate pre-test de boală mică (<10%), cu un test ECG de efort sau test imagistic de stress neconcludent (nivel de evidență C)

Angiografia prin rezonanță magnetică. Similar tomografiei computerizate, progresele în tehnologia rezonanței magnetice permit efectuarea neinvazivă a arteriografiei coronariene de contrast prin rezonanță magnetică și mențin posibilitatea caracterizării plăcii. Avantajele tehnicii includ capacitatea considerabilă pentru evaluarea anatomiei cardiace în totalitate și a funcției. Totuși, în prezent ea nu poate fi privită decât ca o modalitate valoroasă pentru cercetare și nu este recomandată pentru practica clinică de rutină în evaluarea diagnostică a anginei stabile.

TEHNICI INVAZIVE DE EVALUARE A ANATOMIEI ARTERELOR CORONARE

Arteriografia coronariană

Arteriografia coronariană este de obicei sub-utilizată ca parte a testelor pentru stabilirea unui diagnostic și stabilește și opțiunile terapeutice. Testele non-invazive pot stabili probabilitatea bolii coronariene obstructive cu un grad acceptabil de acuratețe și, astfel, stratificarea riscului poate fi folosită pentru determinarea necesității

coronarografiei în scopul stratificării viitoare a riscului. Totuși, poate fi contraindicată din motive de invaliditate sau comorbidități severe sau poate oferi rezultate neconcludente. După un stop cardiac resuscitat sau aritmii ventriculare maligne, un diagnostic definitiv cu privire la prezența sau absența bolii coronariene este util în ceea ce privește conduita ulterioară. În plus, testele non-invazive nu permit evaluarea oportunității pentru revascularizare care poate fi considerată pentru indivizii simptomatici drept factor de prognostic. Arteriografia coronariană deține o poziție fundamentală în investigarea pacienților cu angină stabilă, ea furnizând informații corecte cu privire la anatomia coronariană, cu identificarea prezenței sau absenței stenozei intracoronariene, definește opțiunile terapeutice (eligibilitatea pentru tratament medicamentos sau revascularizare miocardică) și determină prognosticul. Metodele folosite pentru realizarea angiografiei coronariene s-au îmbunătățit substanțial, ducând la reducerea ratei complicațiilor și externarea mai rapidă. Rata compozită a complicațiilor majore asociate cu cateterizarea diagnostică de rutină este între 1 și 2%. Rata compozită a decesului, infarctului miocardic sau accidentului vascular cerebral este în jur de 0,1-0,2%.

Ultrasonografia intracoronariană

Ultrasonografia intracoronariană este o tehnică care permite obținerea de imagini din interiorul vaselor coronariene prin trecerea unui cateter cu ultrasunete prin lumenul coronarian. Ultrasonografia intravasculară permite măsurarea cu acuratețe a diametrului lumenului coronarian, evaluarea leziunilor excentrice și a remodelării Glagoviene și cuantificarea depozitelor de aterom și de calciu. Permite, de asemenea, evaluarea detaliată a leziunilor țintă susceptibile de a fi tratate intervențional, plasarea stent-urilor, apozitia și expansiunea lor și vasculopatia de transplant. Tehnologia a adus avantaje în ceea ce privește informațiile despre placa aterosclerotică și progresia ei, oferind o evaluare cantitativă și calitativă a anatomiei coronariene substanțial îmbunătățită comparativ cu arteriografia de contrast și, fără îndoială, are un rol important în evaluarea clinică specializată, în special în ceea ce privește intervenția pe arterele coronare. Totuși, este o investigație utilizată adecvat în condiții clinice specifice și în scop de cercetare mai mult decât ca o primă linie de investigație pentru boala coronariană.

Evaluarea invazivă a severității funcționale a leziunilor coronariene

Severitatea funcțională a leziunilor coronariene vizualizate angiografic poate fi evaluată invaziv prin me-

tode de măsurare fie a vitezei fluxului coronarian (rezerva vasodilatatoare coronariană) sau rezerva fracțională a presiunii de flux intracoronarian (RFF). Ambele tehnici implică inducerea hiperemiei prin injectarea intracoronariană de agenți vasodilatatori. Rezerva coronariană vasodilatatoare (RCV) este raportul dintre vitezele fluxului în condiții de hiperemie și cele din condiții bazale și reflectă rezistența la flux prin arterele epicardice și patul coronarian corespondent. Este dependent de microcirculație precum și de severitatea leziunii la nivelul vaselor epicardice. RFF este calculată ca raportul dintre presiunea distală coronariană și presiunea în aortă măsurată în timpul hiperemiei maxime. O valoare normală pentru RFF este de 1,0 indiferent de statusul microcirculației și o RFF <0,75 este întotdeauna patologică.

Măsurătorile fiziologice pot facilita diagnosticul în cazul stenozelor intermediare angiografic (estimate vizual la 30-70%). Măsurarea RFF au fost dovedite a fi utile în diferențierea pacienților cu prognostic bun pe termen lung (de exemplu pacienți cu RFF >0,75) care nu au nevoie de revascularizare și pacienții care necesită revascularizare (pacienți cu RFF <0,75), dar această investigație este cel mai bine rezervată pentru circumstanțe clinice specifice sau în deciderea oportunității de revascularizare mai degrabă decât pentru uzul de rutină.

Recomandările pentru efectuarea arteriografiei coronariene în scopul stabilirii unui diagnostic în angina stabilă

Clasa I

- (1) Angină stabilă severă (Clasa 3 sau mai mult a Clasificării Societății Canadiene de Cardiologie), cu o probabilitate pre-test de boală mare, mai ales dacă simptomele nu răspund la tratament medical (nivel de evidență B)
- (2) Supraviețuitorii unei opriri cardiace (nivel de evidență B)
- (3) Pacienți cu aritmii ventriculare severe (nivel de evidență C)
- (4) Pacienți tratați anterior prin revascularizare miocardică (PCI, CABG) care dezvoltă recurență timpurie sau angină moderată sau severă (nivel de evidență C)

Clasa Ila

- (1) Pacienți cu un diagnostic neconcludent la testarea non-invazivă sau rezultate contradictorii provenite din diverse metode non-invazive, aflați la risc intermediar sau înalt de boală coronariană (nivel de evidență C)

- (2) Pacienți cu un risc crescut de restenoză după PCI dacă PCI a fost efectuată la nivelul unei leziuni cu localizare prognostică (nivel de evidență C)

STRATIFICAREA RISCULUI

Prognosticul pe termen lung al anginei stabile este variabil și opțiunile terapeutice s-au extins considerabil, de la simplul control al simptomelor la strategii potente și deseori costisitoare pentru a îmbunătăți prognosticul. Când se discută despre stratificarea riscului în angina stabilă, termenul de risc se referă în primul rând la riscul morții cardio-vasculare și infarct miocardic, sau, în alte cazuri, există end-point-uri mai largi. Procesul de stratificare a riscului servește unui scop dual, de a facilita un răspuns informat la întrebări legate de prognostic din partea pacienților, a angajatorilor, a asigurătorilor, specialiștii non-cardiologi luând în considerare opțiunile de tratament pentru situații de comorbiditate, și, în al doilea rând, în asistarea alegerii tratamentului adecvat.

Pentru anumite opțiuni de management, în mod particular revascularizarea și/sau terapia medicamentoasă intensă, beneficiul pe prognostic este numai aparent în subgrupurile cu risc crescut, cu limitări în ceea ce privește beneficiile la cei la care prognosticul este deja bun. Acest fapt cere identificarea acelor pacienți aflați la riscul cel mai înalt, și, astfel, cei ce vor beneficia cel mai mult de pe urma unui tratament agresiv, timpuriu în evaluarea anginei stabile.

O mortalitate cardio-vasculară la 10 ani de >5% (>0,5% pe an) este determinată a fi de risc înalt în scopul implementării ghidurilor de prevenție primară. Totuși, nivelele absolute a ceea ce constituie risc înalt și risc scăzut nu sunt definite clar la pacienții cu boală cardiovasculară stabilă. Această problemă este legată de dificultățile întâmpinate în compararea sistemelor de predicție a riscului în diferite populații, determinând acuratețea stabilirii riscului individual, și sinteza multiplelor componente ale riscului, de multe ori studiate separat, într-un cadru estimativ al riscului pentru un individ. Adăugate la percepția publică și profesională, aflată în continuă evoluție, a ceea ce constituie risc înalt sau scăzut în ultimile patru-cinci decade (de când mulți dintre predictorii de risc au fost dovediți), motivele pentru această lipsă de definire nu sunt ușor de depășit.

Oricum, în așteptarea dezvoltării unui model de predicție a riscului stabil, care să includă toate aspectele potențiale ale stratificării riscului, există o abordare alternativă pragmatică, bazată pe datele din studii

clinice. Problemele inerente legate de bias-uri atunci când se face interpretarea și generalizarea datelor din studii trebuie recunoscute, dar astfel de date oferă o estimare a nivelurilor de risc absolut obținute cu tratamentul convențional modern, chiar la pacienții cu boală vasculară dovedită. Aceasta în schimb facilitează o estimare a ceea ce poate fi acceptat ca fiind risc înalt, mic și intermediar în încercarea de a stabili pragul între investigațiile invazive și terapia farmacologică intensivă.

Stratificarea riscului pe baza evaluării clinice

Istoricul clinic și examinarea fizică oferă informații prognostice foarte importante. Electrocardiograma poate fi inclusă în stratificarea riscului la acest nivel, și rezultatele probelor de laborator discutate în capitoul precedent pot modifica riscul estimat. Diabetul zaharat, hipertensiunea arterială, fumatul curent, și valorile crescute ale colesterolemiei (netratate sau persistent crescute sub tratament) s-au dovedit a fi predictive pentru un prognostic nefavorabil la pacienții cu angină stabilă sau cu boală cardiacă ischemică (BCI) dovedită^{56,58,257-259}. Vârsta avansată este un factor important, ca și antecedente de infarct miocardic,^{66,123} simptome și semne de insuficiență cardiacă,^{66,123,124} patternul (debut recent sau progresia) și severitatea anginei, în special în absența răspunsului la tratament^{255,260}.

Pryor și col²⁶¹ au studiat un total de 1030 pacienți ambulatori consecutivi, îndrumați pentru examinare non-invazivă, cu suspiciunea de boală coronariană ischemică; informațiile obținute din istoricul inițial,

examen fizic, ECG, și radiografie toracică au fost folosite pentru a prezice anatomia coronariană, probabilitatea de boală coronariană semnificativă, boala severă, și afectare semnificativă de trunchi coronarian stâng și estimarea supraviețuirii la 3 ani. Datele estimative au fost comparate cu cele bazate pe testul de efort ECG comparativ cu testul de efort, evaluarea inițială a fost ușor superioară în a distinge pacienții cu și fără BCI și a fost similară în a identifica pacienții cu risc crescut de deces sau cu boală anatomic severă. Deși, o mare parte din informații obținute de clinicieni în evaluarea inițială sunt subiective, studiul confirmă importanța acestora în identificarea pacienților care vor beneficia de evaluare ulterioară și susține dezvoltarea strategiilor care implică evaluare clinică inițială în procesul de estimare a riscului.

Angina tipică s-a dovedit a fi un factor prognostic semnificativ la pacienții care efectuează arteriografie coronariană, totuși, relația între angina tipică și prognostic este mediată de relația acesteia cu extinderea afectării coronariene. În schimb, patternul de apariție a anginei, frecvența acesteia, modificările ECG de repaus sunt predictorii independenți ai supraviețuirii în general și ai supraviețuirii fără IM și pot fi combinați într-un scor simplu (FIGURA 3) de prezicere a prognosticului, în particular pentru primul an după evaluare. Efectul scorului anginei asupra prognosticului dispare la 3 ani și este maxim când funcția ventriculară este păstrată^{68,255}. Aceasta se datorează efectului profund al disfuncției ventriculare asupra prognosticului, când aceasta este prezentă depășind semnificativ efectul seve-

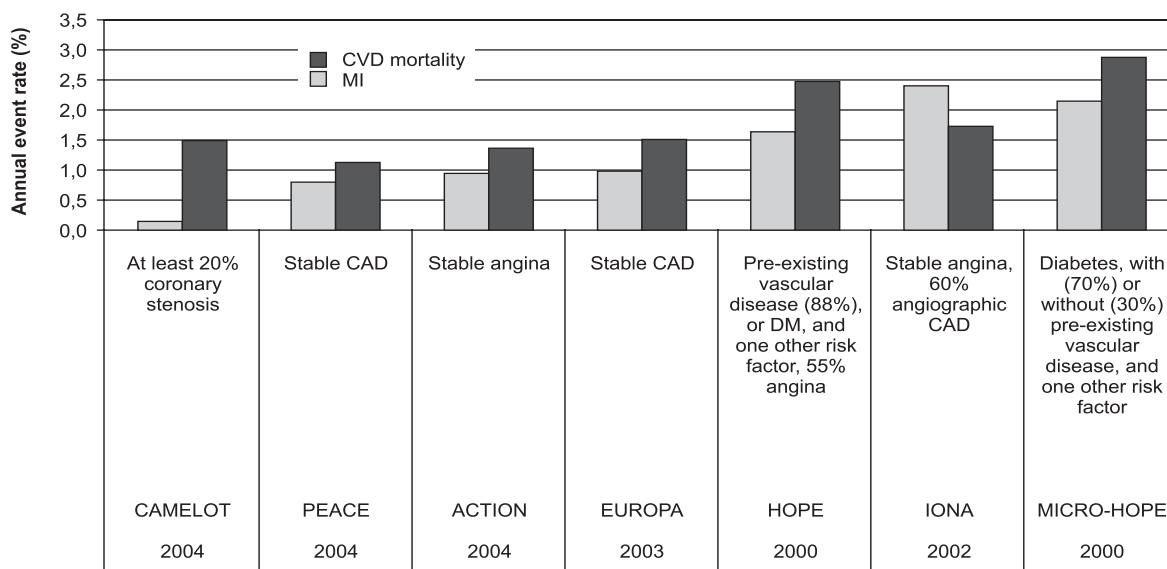


Figura 1. Mortalitatea cardiovasculară și infarctul miocardic în trialurile recente privind boala coronariană stabilă sau angina: CAMELOT⁴⁶⁷, PEACE²⁵², ACTION⁴, EUROPA⁴⁶¹, HOPE⁴⁶⁰, IONA²⁵⁴ și MICRO-HOPE²⁵³.

Tabelul 7. Sumarul recomandărilor pentru investigațiile de rutină noninvazive în evaluarea anginei stabile

Test	Pentru diagnostic		Pentru prognostic	
	Clasa de recomandări	Nivel de evidență	Clasa de recomandări	Nivel de evidență
Teste de laborator				
Hemoleucograma completă, creatinina	I	C	I	B
Glicemie à jeune	I	B	I	B
Profil lipidic à jeune	I	B	I	B
Proteina C- Hs reactivă, homocisteina, lp(a), apoA și apoB	IIb	B	IIb	B
ECG				
Evaluare inițială	I	C	I	B
În timpul episodului de angină	I	B		
ECG de rutină periodic la vizite succesive	IIb	C	IIb	C
Monitorizare ambulatorie ECG				
Suspiciune de aritmie	I	B		
Suspiciune de angină vasospastică	va	C		
Suspiciune de angină cu test de efort normal	ma	C		
Radiografie				
Suspiciune de insuficiență cardiacă sau ascultație cardiacă anormală	I	B	I	B
Suspiciune de boală pulmonară semnificativă	I	B		
Ecocardiografie				
Suspiciune de insuficiență cardiacă, ascultație anormală, ECG anormal, unde Q, bloc de ramură și modificări ST semnificative	I	B	I	B
Infarct miocardic precedent			I	B
Hipertensiune sau diabet zaharat	I	C	I	B/C
Pacienți cu risc scăzut sau intermediar la care nu se va evalua printr-o metodă alternativă funcția VS			IIaC	C
Test de efort ECG				
De primă linie pentru evaluare inițială, cu excepția situației în care nu poate efectua efort fizic/ ECG neevaluabil	I	B	I	B
Pacienți cu BCI cunoscută și deteriorare semnificativă a simptomelor			I	B
Testare periodică de rutină după controlul anginei	IIb	C	IIb	C
Tehnici imagistice de efort (eco sau radionuclidice)				
Evaluare inițială la pacienții cu ECG neinterpretabil	I	B	I	B
Pacienți cu test de efort neconcludent (dar toleranță la efort adecvată)	I	B	I	B
Angina post-revascularizare	iza	B	iza	B
Identificarea localizării ischemiei pentru planificarea revascularizării	IIaB	B		
Evaluarea severității funcționale a leziunilor intermediare arteriografice	IIaC	C		
Tehnici imagistice de stress farmacologic				
Pacienți incapabili să presteze efort fizic	I	B	I	B
Pacienți cu test de efort neconcludent datorită proastei toleranțe la efort	I	B	I	B
Evaluarea viabilității miocardice	IIaB	B		
Alte indicații pentru efort imagistic unde facilitățile locale favorizează stresul farmacologic în defavoarea stressului de efort	IIa	B	IIa	B
Arteriografie CT non-invazivă				
Pacienți cu probabilitate scăzută de boală și test de stress pozitiv sau neconcludent	IIbC	C		

rității simptomelor de angină. Asocierea între patternul apariției crizelor anginoase, în particular instalarea unei simptomatologii noi, și prognosticul advers se datorează, probabil, suprapunerii cu zona corespunzătoare formelor ușoare din spectrul clinic al anginei instabile. Mai mult, cu cât angina devine mai severă, probabilitatea de revascularizație coronariană pentru prognosticul bolii crește, ceea ce poate contribui la dependența de timp a severității simptomelor în prezicerea riscului.

Examenul fizic poate ajuta, de asemenea, în determinarea riscului. Prezența bolii vasculare periferice^{262,263} (carotidiană sau a membrelor inferioare) identifică

din grupul pacienților cu angină pectorală stabilă pacienții cu risc crescut de evenimente cardiovasculare ulterioare. În plus, semnele determinate de prezența insuficienței cardiace (care reflectă disfuncția de VS) induce un prognostic nefavorabil.

Pacienții cu angină stabilă, care au modificări ECG de repaus, elemente de IM precedent, BRS major, hemibloc anterior stâng, HVS, bloc atrioventricular de gradul doi sau trei, fibrilație atrială, au un risc mai mare de evenimente cardiovasculare decât cei cu ECG normal^{45,264-267}. Este posibil ca într-o populație neselectată cu angină stabilă riscul bazal să fie mai scăzut decât în multe studii citate, acceptând că majo-

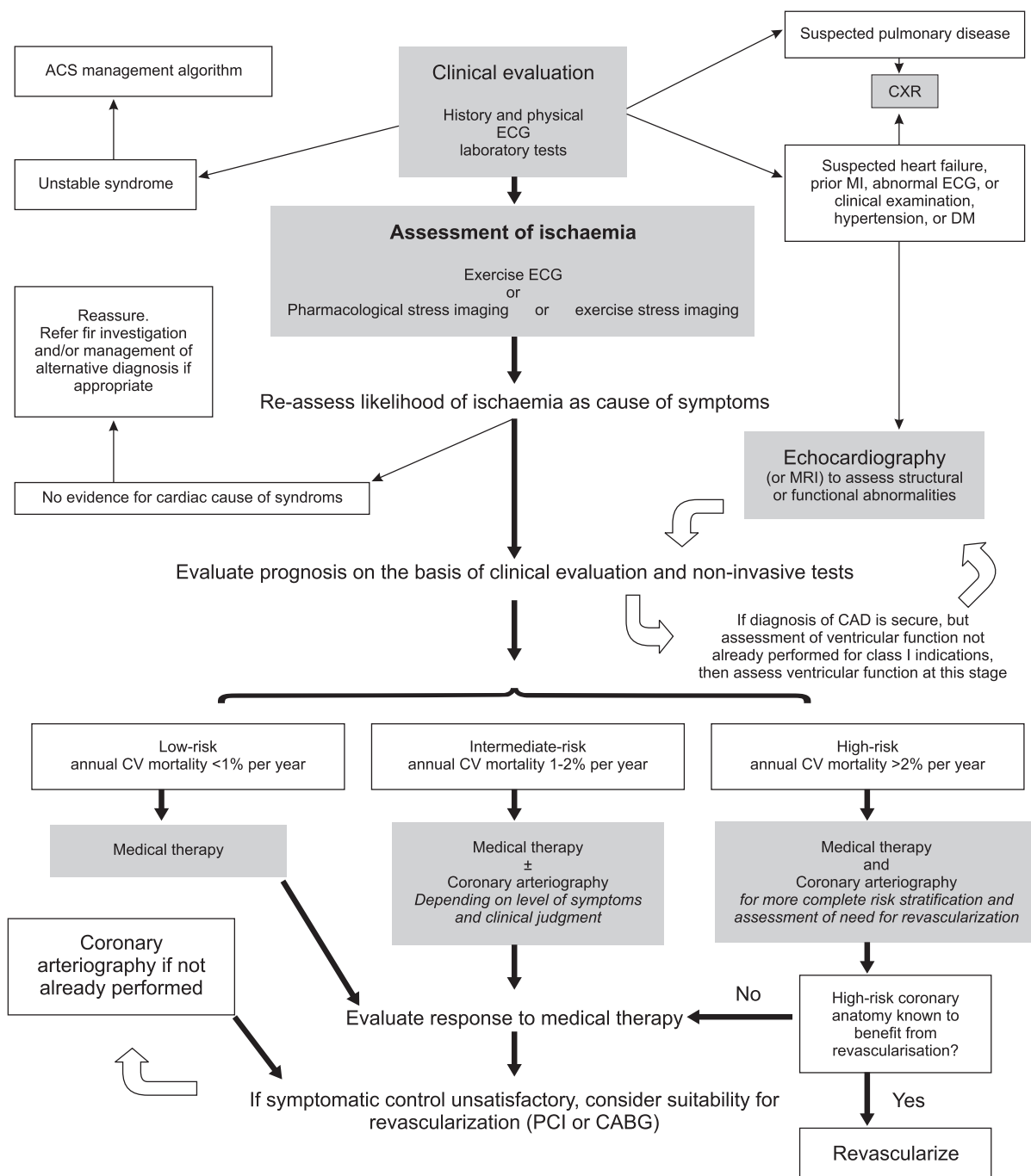


Figura 2. Algoritm pentru evaluarea inițială a pacienților cu simptome clinice de angină.

ritatea acestora au fost realizate cu pacienți îndrumați ulterior pentru evaluare coronarografică.

Recomandări privind stratificarea riscului prin evaluare clinică, inclusiv ECG și probe de laborator în angina stabilă

Clasa I

1. Istoric clinic detaliat și examen fizic cuprinzând și IMC și/sau circumferința taliei la toți

pacienții, inclusiv descrierea cuprinzătoare a simptomelor, cuantificarea afectării funcționale, antecedentele medicale și profilul riscului cardiovascular (nivel de evidență B)

2. ECG de repaus la toți pacienții (nivel de evidență B)

Stratificarea riscului pe baza testelor de stress
Testarea la stress se poate realiza fie prin testare la efort

Scor = stadiul anginei X (1+ frecvența) + ST / T anomalii
Stabilă = 0 Până la 5 6 puncte
Progresivă = 1
Dureri nocturne = 2
Instabilă = 3
Figura 3. Scorul prognostic al anginei. Patternul de apariție al anginei poate fi utilizat în prezicerea prognosticului⁸⁰.

sau farmacologică cu sau fără imagistică. Informația prognostică obținută de la testarea la stress este legată nu numai de detecția ischemiei ca un simplu răspuns binar ci și de evidențierea pragului ischemic, extinderea și severitatea ischemiei (pentru tehnicile imagistice), și capacitatea funcțională (pentru testul de efort). Testul de stress singur este insuficient pentru a stabili riscul evenimentelor ulterioare. Adicional limitelor date de diferite tehnici în determinarea ischemiei miocardice, trebuie recunoscut că ischemia *per se* nu este singurul factor care influențează probabilitatea de evenimente acute. O serie de date au arătat că majoritatea plăcilor vulnerabile, înaintea rupturii apar angiografic nesemnificative, iar fluxul coronarian la acest nivel poate să nu determine modificări caracteristice în timpul testului de efort ECG sau a stressului imagistic. Acest fapt poate explica evenimentul coronarian acut ce survine după un test de stress negativ. Stratificarea riscului prin testul de efort ar trebui să fie parte a unui proces ce include date accesibile de examinare clinică și nu trebuie interpretat izolat. Deci testul de stress trebuie efectuat pentru a oferi informații adiționale privind statusul de risc al pacientului.

Pacienții simptomatici cu BCI suspectată sau cunoscută trebuie să efectueze test de stress pentru a stabili riscul evenimentelor cardiace ulterioare, doar dacă cateterismul cardiac este indicat cu caracter de urgență. Totuși, niciun trial randomizat privind testare la stress nu a fost publicat, și de aceea, baza de evidențe constă doar în studii observaționale. Alegerea tipului de test de stress trebuie să se bazeze pe ECG de repaus, capacitatea fizică de a efectua efort, experiența locală și tehnologiile disponibile.

Testul de efort ECG. Testul de efort ECG a fost extensiv validat ca un instrument important în stratificarea riscului la pacienții simptomatici cu boală coronariană cunoscută sau suspectată. Prognosticul unui pacient cu ECG normal și un risc clinic scăzut pentru BCI este excelent. Într-un studiu în care 37% din pacienții ambulatori trimiși pentru testare non-invazivă într-un nou criteriile de risc scăzut²⁶¹, mai puțini de 1% au avut boală de trunchi coronarian stâng sau au decedat în următorii 3 ani. Opțiunea de investigare printr-o metodă cu cost scăzut, ca testul de efort pe covor rulant

ar trebui preferată ori de câte ori este posibil, pentru evaluarea inițială a riscului, și doar cei cu rezultat anormal să fie îndrumați către coronarografie.

Markerii de prognostic ai testului de efort includ capacitatea de efort, răspunsul tensiunii arteriale, și ischemia indusă de efort (clinic și ECG). Capacitatea maximă de efort este un marker prognostic consistent, fiind influențată parțial de prezența disfuncției ventriculare de repaus și de extinderea acesteia indusă în condiții de efort^{139,268}. Totuși, capacitatea de efort este afectată, de asemenea, de vârstă, condiția fizică generală, comorbidități și status psihologic. Capacitatea de efort poate fi măsurată prin durata maximă de efort, maximum de MET atins, maximum de sarcină atins exprimat în Watts, frecvența cardiacă maximă și dublu produs (frecvență-tensiune). Variabila specifică în măsurarea capacității de efort este mai puțin importantă decât includerea acestui marker în evaluare. La pacienții cu BCI cunoscută și funcție VS normală sau ușor afectată supraviețuirea la 5 ani este mai mare la cei cu toleranță la efort mai mare^{123,139,152,269,270}.

Alți markeri de prognostic ai testului de efort sunt legați de ischemia indusă de efort și includ modificările de segment ST (subdenivelare sau supradenivelare), și angina indusă de efort. McNeer și col²⁷⁰ au demonstrat că un test de efort pozitiv precoce (subdenivelarea de ST >1 mm în primele două trepte ale protocolului Bruce) identifică o populație cu risc înalt, în timp ce pacienții ce ating treapta a IV-a au un risc scăzut indiferent de răspunsul segmentului ST. Supradenivelarea de segment ST este observată mai frecvent la pacienții cu istoric de IM; la pacienții fără infarct miocardic, supradenivelarea de segment ST în timpul efortului se asociază cu ischemie severă transmurală.

În registrul CASS, 12% din pacienții tratați medical au fost identificați cu risc înalt pe baza subdenivelării de segment ST indusă de efort $\geq 0,1$ mV și incapacitatea de a finaliza treapta I a protocolului Bruce. Acești pacienți au avut o mortalitate medie de 5% pe an. Pacienții care pot efectua efort fizic până la cel puțin treapta a III-a a protocolului Bruce fără modificări de segment ST (34%) au constituit grupul cu risc scăzut (mortalitate anuală estimată mai mică de 1%)¹²³.

Câteva studii au urmărit încorporarea variabilelor multiple ale testului de efort într-un scor prognostic. Valoarea clinică a testului de stress este îmbunătățită considerabil de analiza multivariabilă incluzând câteva variabile ale testului de efort la un anumit pacient cum ar fi combinația frecvenței cardiace la efort maxim, subdenivelarea de segment ST, prezența sau absența

anginei în timpul testului, efortul maxim și panta segmentului ST^{152,271-273}.

Scorul Duke al testului de efort pe covor rulant este un scor bine validat care combină timpul de exercițiu, modificările de segment ST și angina în timpul efortului pentru a calcula riscul pacientului^{152,272}. Scorul Duke este reprezentat de diferența între timpul de exercițiu în minute minus (de 5 ori deviația segmentului ST în mm) minus (de 4 ori indexul anginei, care are valoare „0” în absența anginei, „1” dacă apare angina, „2” dacă angina determină oprirea testului (FIGURA 4). În descrierea originală a acestui scor la o populație cu BCI suspiciată, două treimi din pacienții cu scor ce indică risc scăzut au avut o rată a supraviețuirii la 4 ani de 99% (rata mortalității anuale de 0,25%), și cei 4% cu un scor ce indica risc înalt au avut rata de supraviețuire de 79% (rata mortalității anuale de 5%).

Combinarea între efort și parametrii clinici, cu sau fără folosirea scorurilor, cum ar fi scorul Duke, s-a dovedit a fi o metodă eficientă de diferențiere între grupurile cu risc înalt și cele cu risc scăzut într-o populație care se prezintă cu BCI cunoscută sau suspiciată (FIGURA 5).

Ecocardiografia de stress. Ecocardiografia de stress poate fi utilizată eficient în stratificarea pacienților corespunzător riscului de evenimente cardiovasculare^{158,274} și, de asemenea, are o excelentă valoare predictivă negativă^{275,276} la pacienții cu test negativ, la care rata evenimentelor coronariene majore (deces sau IM) este <0,5%/an. Riscul evenimentelor ulterioare este influențat și de numărul de segmente cu anomalii de cinetică parietală în repaus și de anomalii de cinetică induse de ecocardiografia de stress, cu un risc mai mare asociat atunci când sunt afectate mai multe segmente în repaus și o cantitate mai mare de ischemie este indusă de stress¹⁵⁵. Identificarea unei cohorte cu risc înalt permite investigarea și/sau intervenția ulterioară adecvată.

Scintigrafia de perfuzie la stress. Scintigrafia de perfuzie SPECT este o metodă non-invazivă utilă de stratificare a riscului identificând cu ușurință acei pacienți cu riscul cel mai mare de deces și IM. Imaginile normale

de perfuzie la stress sunt înalt predictive pentru un prognostic benign. Câteva studii implicând mii de pacienți au arătat că scintigrafia de perfuzie la stress normală este asociată cu o rată de deces cardiac și de IM mai mică de 1%/an, rata de deces apropiată de cea a populației generale^{169,170,277}. Singurele excepții apar la pacienții cu imagistică de perfuzie normală și care fie au un scor ECG de efort crescut fie disfuncție severă de repaus a VS²⁷⁸.

În contrast, anomaliile prezente la scintigrafia de perfuzie de stress se asociază cu BCI severă și evenimente cardiace ulterioare. Defectele de perfuzie mari induse de stress, defectele prezente în mai multe teritorii coronariene, dilatație ischemică tranzitorie a VS post-stress, și la pacienții studiați cu Ta²⁰¹, creșterea captării pulmonare²⁷⁹ post-efort sau farmacologic sunt indicatori de prognostic advers^{158,174,277,278}.

Rezultatele scintigrafiei de perfuzie planară și SPECT pot fi utilizate pentru a identifica subșetul de pacienți la „risc înalt”. Acești pacienți, care au o rată a mortalității anuale mai mare de 3%, trebuie considerați pentru coronarografie precoce, deoarece prognosticul lor este îmbunătățit de revascularizație. Scintigrafia de efort oferă o informație prognostică mai mare decât testarea la stress farmacologică datorită informațiilor legate de simptome, toleranța la efort, și răspuns hemodinamic la efort, care sunt aditive celor privind doar perfuzia miocardică.

Recomandări privind stratificarea riscului prin test de efort ECG la pacienții cu angină stabilă, care pot efectua efort fizic

Clasa I

- (1) Toți pacienții fără modificări ECG de repaus semnificative la evaluarea inițială (nivel de evidență B)
- (2) Pacienții cu boală coronariană stabilă, după o schimbare semnificativă a nivelului simptomelor (nivel de evidență C)

Clasa IIa

- (1) Pacienții post-revascularizare cu o deteriorare semnificativă a statusului simptomatic (nivel de evidență B)

Recomandări privind stratificarea riscului prin imagistica de stress la efort (perfuzie sau ecocardiografie) la pacienții cu angină stabilă, care pot efectua efort fizic

Clasa I

- (1) Pacienții cu anomalii ECG de repaus, BRS major, subdenivelare a segmentului ST >1 mm, ritm de pace-maker, sau WPW care

Scorul Duke al testului de efort pe covor rulant

Timp de exercițiu în minute	-n
Subdenivelarea ST, mm X 5	-n
Angina, care nu determină oprire test X 4	-n
Angina care oprește testul X 8	-n

Risc	Mortalitatea la 1 an	
Risc scăzut	≥5	0,25%
Risc mediu	4 to-10	1,25%
Risc înalt	≤ - 11	5,25%

Figura 4. Scorul Duke la banda rulantă.

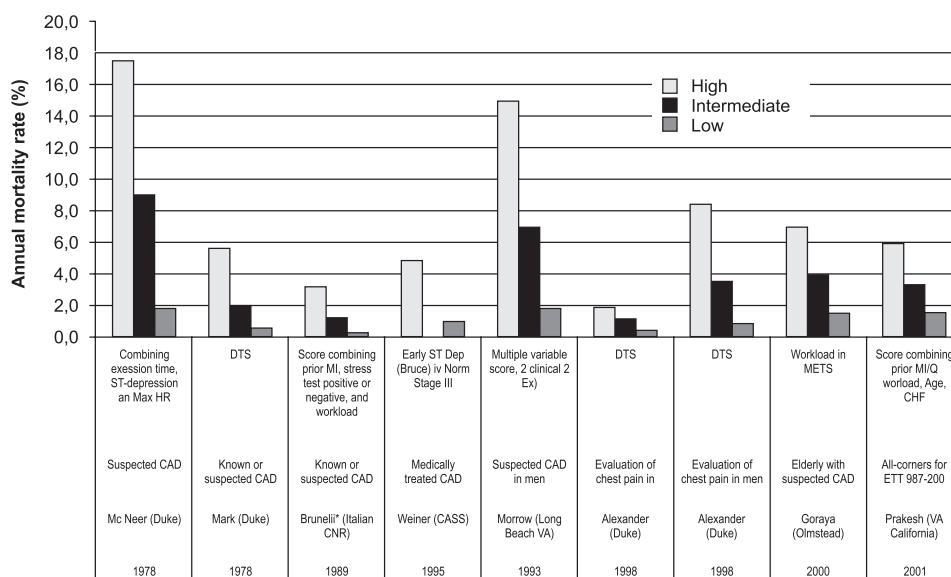


Figura 5. Stratificarea prognosticului corespunzător variabilelor combinate clinice și ale testului de efort^{52,270,273,681-683}.

impiedică interpretarea corectă a modificărilor ECG în timpul stressului (nivel de evidență C)

- (2) Pacienți cu test de efort ECG neconcludent, dar probabilitate intermediară sau înaltă de boală (nivel de evidență B)

Clasa IIa

- (1) Pacienții cu deteriorare simptomatică post-revascularizare (nivel de evidență B)
- (2) Ca alternativă la testul de efort ECG la pacienții unde facilitățile, costurile și resursele financiare permit (nivel de evidență B)

Recomandări privind stratificarea riscului prin imagistica de stress farmacologic (perfuzie sau ecocardiografie) la pacienții cu angină stabilă

Clasa I

- (1) Pacienții care nu pot efectua efort fizic

Alte indicații de clasa I și II ca pentru imagistica de efort (perfuzie sau ecocardiografie) în angina stabilă la pacienții care pot efectua efort fizic, dar unde facilitățile locale nu includ imagistica de efort.

Stratificarea riscului pe baza funcției ventriculare

Cel mai puternic predictor al supraviețuirii pe termen lung este funcția VS. La pacienții cu angină stabilă pe măsură ce scade fracția de ejeție (FE), crește mortalitatea. O FE de repaus mai mică de 35% este asociată cu o mortalitate anuală mai mare de 3% /an^{67,123,124,280}.

Datele de supraveghere pe termen lung din registrul

CASS au arătat că 72% din decese s-au produs la 38% din populația care avea fie disfuncție de VS fie boală coronariană severă. Rata de supraviețuire la 12 ani la pacienții cu FE >50% a fost de 35-49%²⁸⁰ și <35% a fost de, respectiv, 73, 54 și 21% (p <0,0001). Prognosticul pacienților cu ECG de repaus normal și risc clinic scăzut de BCI este, pe de altă parte, excelent²⁶¹.

Funcția ventriculară permite o informație prognostică adițională la anatomia coronariană, cu o rată de supraviețuire raportată la 5 ani, la un bărbat cu angină stabilă și leziuni triconariene de la 93% dacă funcția ventriculară este normală la 58 % dacă funcția ventriculară este scăzută. Alterarea funcției ventriculare poate fi dedusă din prezența extensivă a unei Q pe ECG, simptome sau semne de insuficiență cardiacă, sau măsurată non-invaziv prin ecocardiografie, tehnici radionuclidice sau ventriculografie de contrast în timpul examinării coronarografice.

Evaluarea clinică prezentată mai sus poate indica ce pacienți au insuficiență cardiacă, și deci au un risc substanțial crescut de evenimente cardiovasculare. Totuși, prevalența disfuncției ventriculare asimptomatice este de luat în seamă²⁸¹⁻²⁸³, fiind de două ori mai înaltă decât prevalența insuficienței cardiace exprimată clinic în prezența bolii cardiace ischemice, ca factor de risc major pentru apariția ei.

S-a dovedit că dimensiunile ventriculare contribuie la informația prognostică adăugându-se rezultatelor obținute la testul de efort în populația cu angină pectorală stabilă, urmărită timp de 2 ani²⁸⁴. Într-un studiu al pacienților hipertensivi fără angină, utilizarea ecocar-

diografiei în stabilirea structurii și funcției ventriculare a fost asociată cu reclasificarea de la risc mediu/scăzut la risc înalt la 37% din pacienți²⁸⁵, iar ghidul European pentru hipertensiune recomandă examinarea ecocardiografică la pacienții hipertensivi²⁸⁶. Pacienții diabetici cu angină necesită o atenție deosebită. Ecocardiografia la diabeticii cu angină are avantajul de a identifica HVS, disfuncția diastolică și sistolică, factori prezenți mai frecvent în populația diabetică. Deci, estimarea funcției ventriculare este de dorit în stratificarea riscului la pacienții cu angină stabilă, și evaluarea hipertrofiei ventriculare (ecocardiografic sau RMN) ca și evaluarea funcției ventriculare sunt în mod particular pertinente la pacienții cu hipertensiune sau diabet. Pentru majoritatea celorlalți pacienți alegerea unei investigații pentru determinarea funcției ventriculare depinde de celelalte teste ce au fost efectuate sau sunt în planul de investigații, sau de nivelul riscului estimat prin alte metode. De exemplu, la un pacient cu imagistica de stress efectuată este posibil să determine funcția ventriculară prin această investigație, sau la un pacient programat pentru coronarografie pe baza unui test de efort intens pozitiv la efort mic, în absența IM precedent, sau a altei indicații pentru efectuarea ecocardiografiei, se poate evalua funcția ventriculară în timpul coronarografiei.

Recomandări pentru stratificarea riscului prin evaluarea ecocardiografică a funcției ventriculare în angina stabilă

Clasa I

- (1) Ecocardiografia de repaus la pacienții cu IM precedent, simptome sau semne de insuficiență cardiacă, sau modificări ECG de repaus (nivel de evidență B)
- (2) Ecocardiografia de repaus la pacienții cu hipertensiune arterială (nivel de evidență B)
- (3) Ecocardiografia de repaus la pacienții cu diabet zaharat (nivel de evidență C)

Clasa IIa

- (1) Ecocardiografia de repaus la pacienții cu ECG de repaus normal, fără IM precedent care nu sunt considerați pentru arteriografie coronariană (nivel de evidență C)

Stratificarea riscului pe baza coronarografiei

În ciuda limitelor recunoscute ale coronarografiei în identificarea plăcilor vulnerabile ce pot duce cel mai probabil la evenimente coronariene acute, extinderea, severitatea obstrucției lumenale, și localizarea leziunii coronariene sunt dovediți în mod convingător a fi indicatori prognostici importanți la pacienții cu angină^{67,124,287,288}.

Câțiva indicatori de prognostic au fost utilizați pentru a corela severitatea bolii cu riscul evenimentelor cardiace ulterioare; cel mai simplu și cel mai larg utilizat este clasificarea bolii în boala uni-, bi-, tri-vasculară sau leziune de trunchi coronarian stâng. În registrul CASS al pacienților tratați medical rata supraviețuirii la 12 ani a pacienților cu coronare normale a fost de 91% comparativ cu 74 % pentru pacienții cu leziune uni-vasculară, 59% pentru cei cu leziuni bi-vasculare și 50% pentru cei cu leziuni tri-vasculare ($p < 0,001$)²⁸⁰. Pacienții cu stenoze severe a trunchiului coronarian stâng au un prognostic nefavorabil dacă sunt tratați medicamentos. De asemenea prezența leziunilor severe situate proximal la nivelul coronarei descendente anterioare reduce semnificativ rata supraviețuirii. Pacienții cu leziuni tri-coronariene și stenoza proximală mai mare de 95 % a arterei descendente anterioare au o rată a supraviețuirii la 5 ani de 54% comparativ cu 79% pentru cei cu leziuni tri-coronariene dar, fără stenoza proximală a arterei descendente anterioare²⁸⁸. Totuși, trebuie apreciat că în aceste studii „vechi” terapia de prevenție nu era la nivelul recomandărilor actuale privind atât stilul de viață cât și terapia medicamentoasă. În consecință riscul absolut estimat, rezultat din aceste studii, supraestimează riscul de evenimente viitoare.

Studii angiografice recente indică prezența unei corelații directe între severitatea angiografică a bolii coronariene și numărul de plăci angiografic nesemnificative la nivelul arborelui coronarian²⁸⁹. Rata înaltă a mortalității la pacienții cu boală multivasculară, comparativ cu cei cu boală uni-vasculară, poate fi consecința numărului mare de plăci ce determină stenoze ușoare și/sau non-stenotice și care constituie sedii potențiale pentru evenimente coronariene acute. Focalizarea majoră în stratificarea non-invazivă a riscului se face pentru identificarea mortalității ulterioare, în scopul de a identifica pacienții la care arteriografia coronariană, și revascularizarea consecutivă va reduce mortalitatea, respectiv la pacienții cu leziuni tri-coronariene, leziuni de trunchi al coronarei stângi și leziuni proximale ale arterei descendente anterioare^{69,290}.

Când sunt utilizate adecvat, testele non-invazive au o valoare predictivă pentru evenimente adverse acceptabilă; afirmația este cu atât mai adevărată cu cât probabilitatea pre-test de BCI severă este mai scăzută. Când mortalitatea cardiovasculară anuală estimată este mai mică sau egală cu 1%, examinarea coronarografică în vederea identificării pacienților al căror prognostic poate fi îmbunătățit este neadecvată; în contrast arteriografia

coronariană devine adecvată atunci când riscul de mortalitate cardiovasculară este mai mare de 2%/an. Decizia privind efectuarea coronarografiei în grupul de risc intermediar, la cei cu mortalitate cardiovasculară anuală de 1-2% trebuie să fie ghidată de o varietate de factori incluzând simptomatologia pacientului, statusul funcțional, stilul de viață, ocupația, comorbidități și răspunsul la terapia inițială.

Odată cu creșterea interesului public și al mediei pentru tehnologia medicală disponibilă, extinderea accesului la internet și alte surse de informații, pacienții au frecvent informații considerabile privind investigațiile și opțiunile terapeutice existente pentru condiția proprie. Este datoria medicului să se asigure că pacientul este corect informat privind potențialul risc și beneficiile oricărei proceduri și să ghideze decizia pacientului în mod adecvat. Unii pacienți pot prefera tratamentul medical celui intervențional, sau pot considera inacceptabil un element de dubiu privind diagnosticul, indiferent de dovezile care le sunt prezentate. Arteriografia coronariană nu trebuie efectuată la pacienții cu angină, care refuză procedurile invazive, care preferă să evite revascularizarea, care nu sunt candidați pentru intervenție coronariană percutană sau by-pass aorto-coronarian, sau la care calitatea vieții nu se va îmbunătăți.

Recomandări pentru stratificarea riscului prin arteriografie coronariană la pacienții cu angină stabilă

Clasa I

- (1) Pacienții la care s-a determinat un risc înalt pentru prognostic nefavorabil pe baza testelor non-invazive, chiar dacă se prezintă cu simptome de angină ușoare sau moderate (nivel de evidență B)
- (2) Angina stabilă severă (clasa 3 în Clasificarea Societății Cardiovasculare Canadiene (CCS), în mod particular dacă simptomele nu răspund adecvat la tratamentul medical (nivel de evidență B)
- (3) Pacienții cu angină stabilă care sunt considerați pentru chirurgie majoră non-cardiacă, în mod special chirurgie vasculară (chirurgia anevrismului aortic, by-pass femural, endarterectomie carotidiană) cu elemente de risc intermediar sau înalt pentru testarea non-invazivă (nivel de evidență B)

Clasa IIa

- (1) Pacienți cu diagnostic neclar după testarea non-invazivă, sau rezultate contradictorii ale diferitelor tehnici non-invazive de evaluare (nivel de evidență C)

- (2) Pacienți cu risc înalt de restenoză după intervenție coronariană percutană (ICP) dacă ICP a fost realizat într-o zonă importantă din punct de vedere prognostic (nivel de evidență C)

CONSIDERAȚII DIAGNOSTICE SPECIALE: ANGINA CU ARTERE CORONARE „NORMALE”

Corelația clinico-patologică a simptomelor cu anatomia coronariană în angină variază larg de la simptome tipice de angină datorată leziunilor coronariene semnificative ce determină ischemie tranzitorie, atunci când cererea miocardică este crescută, la durere toracică evident non-cardiacă cu artere coronare normale la celălalt capăt al spectrului. Trecând peste extremele spectrului deosebim o serie de corelații clinico-patologice care se suprapun într-o măsură mai mică sau mai mare (**FIGURA 6**). Acestea cuprind diverse variante de angină, de la angina cu simptome atipice, și cu stenoze coronariene semnificative, care iese de sub umbrela diagnosticului convențional al anginei pectorale, la angina cu simptome tipice cu artere coronare angiografic normale, care ar putea fi descrisă ca sindromul X cardiac. Angina vasospastică, determinată de obstrucția dinamică a arterelor coronare, care pot fi angiografic normale sau stenozate sever, constituie un alt factor de luat în considerare în diagnostic.

O considerabilă proporție de pacienți, în mod special femeii, care efectuează coronarografia datorită simptomelor de durere toracică, nu au BCI semnificativă²⁹¹. La acești pacienți, durerea toracică poate sugera una din următoarele trei posibilități:

- Durerea implică o mică porțiune din hemitoracele stâng, durează câteva ore sau chiar zile, nu este calmată de nitroglicerină, și poate fi pro-

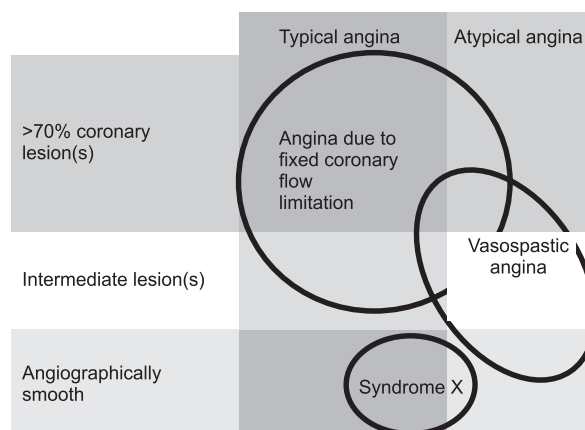


Figura 6. Reprezentarea schematică a variantelor clinico-patologice în angină.

vocată de palpare (durere non-anginoasă, frecvent de origine musculo-scheletică)

- Durerea are caracteristici tipice de angină cu localizare și durată dar se produce predominant în repaus (angina atipică, ce poate fi datorată spasmului coronarian, angina vasospastică)
- Angina cu caracteristicile cele mai tipice (deși durata este prelungită și relația cu efortul este inconsistentă) asociată cu rezultate anormale la teste de stress (sindromul „X” cardiac)

Discuția detaliată privind tratamentul primului grup este în afara scopului acestui ghid. În ceea ce privește grupul cu angina „atipică”, în general acest termen se referă la simptome cu două sau trei caracteristici de angină tipică, prezentate în **TABELUL 2**, și poate fi înlocuit cu termenul de „angină probabilă”. Angina vasospastică cuprinde un subgrup specific de angină atipică, care este atipică doar pentru că îi lipsește o relație clară cu efortul fizic. Alte forme de angină atipică nu vor fi discutate separat, dar o descriere scurtă a evaluării diagnostice a sindromului X cardiac și a anginei vasospastice este prezentată mai jos.

Sindromul X

Tablou clinic. Deși nu există o definiție universal acceptată a „Sindromului X”²⁹², pentru a întruni descrierea clasică a acestuia este necesară prezența triadei:

1. Angina tipică indusă de efort (cu sau fără angină adițională de repaus și dispnee).
2. Test de efort ECG, sau alt test de stress imagistic pozitiv.
3. Artere coronare normale.

Durerea toracică se produce frecvent și atacurile de angină apar de obicei de câteva ori pe săptămână, dar au un pattern stabil. De aceea Sindromul X seamănă cu angina stabilă cronică. Totuși, prezentarea clinică a pacienților incluși în studiile „Sindromului X” este înalt variabilă și angina de repaus este frecvent asociată durerii toracice provocate de efort²⁹³. Atacuri frecvente de angină de repaus pot determina prezentări de urgență repetate și internări în spital cu diagnosticul incorect de angină instabilă, ce conduce la proceduri diagnostice și terapeutice neadecvate.

La un subset de pacienți cu Sindrom X, poate fi demonstrată disfuncția microvasculară și această entitate este comun menționată ca „angină microvasculară”²⁹⁴.

Hipertensiunea arterială, asociată sau nu cu hipertrofie ventriculară, este frecvent întâlnită la populația cu durere toracică și „artere coronare normale”. Boala cardiacă hipertensivă este caracterizată de disfuncție

endotelială²⁹⁵, HVS, fibroză interstițială și perivasculară cu disfuncție diastolică²⁹⁶, modificări în ultrastructura miocardică și coronariană²⁹⁷ și reducerea rezervei coronariene de flux²⁹⁸. Împreună sau separate, aceste modificări pot compromite fluxul coronarian relativ la cererea miocardică de oxigen, determinând angina. În majoritatea cazurilor, tratamentul trebuie să se focalizeze pe controlul hipertensiunii pentru a reface integritatea structurală și funcțională a sistemului cardiovascular²⁹⁹.

Patogeneza. Mecanismul durerii toracice la pacienții cu angină și examen coronarografic normal continuă să rămână controversat. Anomaliile funcționale ale circulației microvasculare în timpul stressului, inclusiv răspunsul vasodilatator anormal și un răspuns amplificat la vasoconstrictori, a fost considerat mecanismul potențial al durerii toracice și al aspectului aparent ischemic al subdenivelării de segment ST în timpul efortului fizic³⁰⁰. Totuși, nu toți cercetătorii au reușit să găsească dovezi hemodinamice și metabolice de ischemie la mulți pacienți cu Sindrom X³⁰¹ și au propus ca mecanism al durerii toracice non-ischemice sensibilitatea anormală cardiacă (cuplată cu anumite anomalii în rezerva de flux coronarian)³⁰².

Prognostic. Deși prognosticul în termeni de mortalitate al pacienților cu Sindrom X pare a fi favorabil³⁰³, morbiditatea acestora este crescută^{304,305} și condiția este frecvent asociată cu episoade de durere toracică continuă și reinternări în spital³⁰⁶. Au apărut dovezi că identificarea disfuncției endoteliale în această populație de pacienți poate identifica un subgrup la risc pentru a dezvolta în viitor boală coronariană aterosclerotică³⁰⁷ cu un prognostic mai puțin benign decât se credea anterior^{305,308-310}.

Diagnosticul Sindromului X. Diagnosticul și tratamentul pacienților cu durere toracică și artere coronare normale reprezintă o provocare complexă. Diagnosticul Sindromului X poate fi stabilit la un pacient cu angină indusă de efort și care are artere coronare normale sau fără obstrucție și semne obiective de ischemie indusă de efort (subdenivelare de segment ST la testul de efort ECG, modificări ischemice scintigrafice). Este necesar a deosebi această durere de durerea toracică non-cardiacă determinată de dismotilitatea esofagiană, fibromialgie sau costocondrita. Spasmul arterelor coronare trebuie exclus prin teste de provocare adecvate. Disfuncția endotelială poate fi identificată prin măsurarea diametrului arterelor coronare epicardice ca răspuns la acetilcolină. Testarea invazivă prin provocare la acetilcolină servește unui dublu scop: exclude

vasospasmul și demască disfuncția endotelială, care se asociază cu un prognostic mai nefavorabil. În anumite situații, de exemplu în prezența unui defect de perfuzie extins al radionuclidului sau anomalie de cinetică parietală în timpul testării de stress și artera angiografic neregulată, ecografia intravasculară poate fi considerată pentru a exclude leziuni obstructive nedecelate. Prognosticul excelent, atunci când disfuncția endotelială este absentă, trebuie accentuat iar pacientul informat și asigurat privind evoluția benignă a condiției sale.

Recomandări pentru investigații la pacienții cu triada clasică a Sindromului X

Clasa I

- (1) Ecocardiografia de repaus la pacienții cu angină și artere coronare normale sau fără obstrucție pentru a stabili prezența hipertrofiei ventriculare stângi și/sau disfuncția diastolică (nivel de evidență C)

Clasa IIb

- (1) Acetilcolina intracoronarian în timpul arteriografiei coronariene, dacă arteriografia este normală aparent, pentru a stabili rezerva de flux coronarian dependentă de endoteliu și a exclude vasospasmul (nivel de evidență C)
- (2) Ecografie intracoronariană, rezerva de flux coronarian, sau măsurare FFR pentru a exclude leziunile obstructive nedecelate, dacă aspectul angiografic este mai degrabă sugestiv pentru leziune non-obstructivă, decât complet normal, iar tehnicile imagistice de stress au identificat o arie extinsă de ischemie (nivel de evidență C)

Angina vasospastică/variantă

Tablou clinic. Pacienții cu angină vasospastică sau variantă se prezintă cu durere localizată tipică, ce survine în repaus și nu, sau doar ocazional, la efort. Aceste caracteristici ale durerii sunt frecvent determinate de spasmul coronarian, în special când durerea se produce noaptea și în primele ore ale dimineții³¹¹. Dacă durerea toracică este severă, ea poate duce la spitalizare. Durerea cedează uzual, în câteva minute la nitrați. Termenul de angină vasospastică sau variantă poate fi utilizat pentru a descrie aceste simptome, dar se întrebunează și termenul de „angină Prinzmetal”³¹². Acesta din urmă a fost utilizat inițial pentru a descrie pacienții cu supradenivelare de segment ST, clar documentată în timpul durerii toracice determinate de spasmul coronarian.

Angina în repaus cu toleranță la efort păstrată poate fi asociată cu boala coronariană obstructivă semnificativă fără spasm demonstrabil și managementul ei este același ca pentru simptome tipice. În cazul durerii toracice fără boală coronariană semnificativă, fără spasm coronarian și fără ischemie demonstrabilă cauze non-cardiace ale durerii trebuie considerate și prevenția primară convențională avută în vedere.

O proporție substanțială a pacienților cu istoric sugestiv de angină vasospastică au boală coronariană obstructivă³¹³ și la acești pacienți angina vasospastică poate coexista cu angina tipică de efort datorată leziunilor coronariene fixe. Simptomele care nu sunt legate de efort, datorate vasospasmului pot să se producă la pacienți fără, sau cu boală coronariană angiografic minimă, iar angina tipică și dispneea se poate produce la pacienți cu vasospasm și artere coronare perfect normale. Aceasta indică o oarecare suprapunere cu pacienții care suferă de Sindromul X (FIGURA 6)³¹⁴. Prevalența anginei vasospastice este greu de stabilit, nu numai pentru că se suprapune cu angina tipică și Sindromul X. Vasospasmul se poate produce ca răspuns la fumat, tulburări electrolitice (potasiu, magneziu), cocaina, expunere la frig, boala autoimună, hiperventilație sau rezistența la insulină. Există și o predispoziție genetică cu o prevalență mai mare la populația japoneză.

Patogeneza. Mecanismul ce determină angină vasospastică nu este foarte clar, dar hiperreactivitatea celulelor musculare netede ale segmentului coronarian implicat³¹⁵ poate juca un rol, dar și disfuncția endotelială poate fi, de asemenea implicată^{316,317}. Cauzele hiperreactivității celulei musculare netede sunt necunoscute, dar câțiva factori posibil contributory au fost sugerați și include activitatea crescută a rho-kinazei celulare³¹⁸, anomalii la nivelul canalelor de potasiu ATP-sensibile³¹⁹, și contratransportul membranar Na⁺-H⁺³²⁰. Alți factori contributory pot fi dezechilibrul sistemului nervos autonom^{321,322}, concentrații intracoronariene crescute de substanțe vasoconstrictoare, ca endotelina³²³ și modificări hormonale, cum ar fi post ovariectomie^{324,325}.

Istoric natural și prognostic. Prognosticul anginei vasospastice depinde de extinderea BCI. Decesul și IM nu sunt frecvente la pacienții fără boală coronariană obstructivă semnificativă angiografic, dar pot surveni³²⁶. Decesul coronarian la populația cu leziuni non-obstructive a fost raportat de ~0,5% pe an^{327,328}, dar cei cu vasospasm suprapus leziunilor stenotice au un prognostic semnificativ mai nefavorabil^{327,329-332}.

Diagnosticul anginei vasospastice

Electrocardiograma. Electrocardiograma în timpul vasospasmului prezintă clasic supradenivelare de segment ST³¹². Conform altor autori subdenivelarea de segment ST poate fi documentată³³³, în timp ce alții arată absența modificărilor de segment ST^{334,335}. Totuși, crizele care tind să dispară rapid sunt dificil de documentat ECG. Monitorizarea ECG/24 de ore repetată poate înregistra modificările de segment ST asociată simptomelor de angină la acești pacienți³³⁶.

Arteriografia coronariană. Deși demonstrarea supradenivelării de segment ST în timpul anginei și un examen coronarografic normal fac diagnosticul de angină foarte probabil, există frecvent nesiguranța în cazurile mai puțin bine documentate sau cu tablou clinic mai puțin tipic. Mai mult, nu există o definiție unanim acceptată a ceea ce constituie spasmul coronarian.

Spasmul spontan în timpul coronarografiei este doar ocazional observat la pacienții cu simptome sugesive de angină vasospastică. În consecință testele de provocare sunt frecvent utilizate pentru a demonstra prezența vasospasmului coronarian³³⁷. Hiperventilația și testul presor la rece au o sensibilitate limitată în detecția spasmului coronarian³³⁸. De aceea, în prezent, injectarea acetilcolinei în artera coronariană³³⁹ este utilizată în multe centre deși, provocarea cu ergonovină intracoronariană dă rezultate similare^{340,341}. Acetilcolina este injectată în doze incrementale de 10, 25, 50, și 100 μg la interval de 5 minute. Ergonovina intravenos poate fi utilizată, dar se asociază cu spasm difuz, situație care nu este de dorit.

Spasmul coronarian poate fi focal sau difuz³³⁵. Reducerea lumenului între 75 și 99% comparativ cu diametrul măsurat după injectarea nitroglicerinei este definit în literatură ca spasm^{342,343}, în timp ce reducerea lumenului <30% este frecvent întâlnită la segmentele coronariene non-spastice³⁴⁴ și poate reprezenta răspunsul constrictor fiziologic la provocarea cu acetilcolină³⁴².

Provocarea spasmului coronarian cu acetilcolină sau ergonovină este un test sigur dacă agentul este injectat selectiv în fiecare dintre cele trei ramuri coronariene majore. Testul neinvaziv de provocare cu ergonovină intravenos a fost descris asociat examenului ecocardiografic sau scintigrafiei de perfuzie cu monitorizare electrocardiografică, ce crește sensibilitatea și specificitatea acestor teste^{346,347}. Totuși, documentarea invazivă a vasospasmului rămâne standardul de aur față de care se evaluează celelalte teste diagnostice, și cum complicații fatale pot surveni datorită spasmului prelungit și care implică numeroase vase, atunci când se administrează ergonovina intravenos³⁴⁸, calea intra-

coronariană rămâne de preferat. Testele de provocare fără arteriografie coronariană sau teste de provocare la pacienții cu leziuni obstructive severe coronarografic nu sunt recomandate.

Recomandări privind testele diagnostice în suspi-ciunea de angină vasospastică

Clasa I

- 1) ECG în timpul anginei dacă este posibil (nivel de evidență B)
- 2) Arteriografie coronariană la pacienții cu durere toracică caracteristică, episodică și modificări de segment ST care se remit la administrarea de nitrați și/sau antagoniști de canale de calciu pentru a determina extinderea bolii coronariene ischemice (nivel de evidență B)

Clasa IIa

- 1) Teste de provocare intracoronariană pentru a identifica spasmul coronarian la pacienții cu aspect normal sau leziuni non-obstructive la examenul coronarografic și tablou clinic de spasm coronarian (nivel de evidență B)
- 2) Monitorizare ambulatorie a segmentului ST pentru a evidenția deviațiile de segment ST (nivel de evidență C)

TRATAMENT

Obiective terapeutice

Îmbunătățirea prognosticului prin reducerea IM și decesului. Eforturile de a preveni IM și decesul în boala coronariană se concentrează în primul rând pe reducerea incidenței evenimentelor acute trombotice și a dezvoltării disfuncției ventriculare. Aceste obiective sunt atinse prin intervenții asupra stilului de viață și farmacologice care (i) reduc progresia plăcii, (ii) stabilizează placa, prin reducerea inflamației și preservarea funcției endoteliale, și în final (iii) prin prevenirea trombozei dacă disfuncția endotelială se instalează sau se produce ruptura plăcii. În anumite circumstanțe, ca aceea a pacienților cu leziuni severe la nivelul arterelor coronare, care suplează un teritoriu miocardic întins, revascularizarea oferă oportunități adiționale la ameliorarea prognosticului îmbunătățind perfuzia existentă sau realizând căi alternative de perfuzie.

Minimizarea sau abolirea simptomelor. Modificarea stilului de viață, medicamentele și revascularizarea, toate joacă un rol în minimizarea sau eradicarea simptomelor de angină, deși nu neapărat necesare toate la același pacient.

Măsurile generale

Pacienții și persoanele apropiate trebuie informate despre natura anginei pectorale, și implicațiile diagnosticului și ale tratamentului ce pot fi recomandate. Pacientul trebuie asigurat că, în majoritatea situațiilor, atât simptomele anginei cât și prognosticul pot fi îmbunătățite printr-un tratament adecvat. Stratificarea cuprinzătoare a riscului trebuie condusă după cum s-a precizat anterior, și o atenție particulară trebuie acordată elementelor de stil de viață care au contribuit la condiția prezentă și care pot influența prognosticul, incluzând activitatea fizică, fumat, obiceiuri alimentare. Recomandările celui de al treilea „*Joint European Societies Task Force²⁵⁰ on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice*” trebuie urmărite.

Tratamentul crizei acute

Pacienții trebuie sfătuiți să oprească rapid activitatea care a declanșat angina și să rămână în repaus, și să fie informați privind administrarea nitroglicerinei sublingual pentru remiterea acută a simptomelor. Este util de a preveni pacientul despre nevoia de a se proteja de hipotensiunea potențială așezându-se, în special la primele administrări ale nitroglicerinei, și de celelalte efecte adverse cum ar fi cefaleea. Trebuie încurajată utilizarea nitroglicerinei în prevenirea episoadelor previzibile de angină ca urmare a efortului fizic. Pacienții trebuie informați despre necesitatea de a apela la ajutorul medical calificat dacă angina persistă >10-20 min după repaus și/sau nu răspunde la nitrați sublingual.

Toate măsurile de prevenție farmacologică și non-farmacologică descrise în acest document se aplică în mod similar femeilor și bărbaților³⁴⁹, chiar dacă există o documentație mai redusă privind beneficiul la sănătate al femeilor comparativ cu cel al bărbaților cu angină pectorală stabilă iar prezentarea clinică a bolii poate diferi în funcție de sex. Factorii de risc, prezentarea clinică și nivelul riscului pentru complicații cardiovasculare serioase trebuie să determine nevoia de intervenție preventivă sau terapeutică și nu diferențele de sex. Recomandările privind terapia de substituție hormonală s-au schimbat și sunt comentate mai jos.

Fumatul

Fumatul de țigarete trebuie descurajat puternic, având în vedere că există dovezi că este cel mai important factor de risc reversibil în geneza bolii coronariene la mulți pacienți^{350,351}. Opierea fumatului îmbunătățește substanțial atât simptomele cât și prognosticul. Pacienții necesită frecvent ajutor special pentru a renunța la

această dependență, și terapia de substituție cu nicotină s-a dovedit eficientă și sigură în susținerea pacienților cu BCI care vor să abandoneze fumatul³⁵²⁻³⁵⁵.

Regimul alimentar și consumul de alcool

Intervențiile legate de dietă sunt eficiente în prevenția evenimentelor la pacienții cu BCI dovedită, atunci când sunt corect implementate¹. Anumite tipuri de alimente sunt încurajate cum ar fi fructele, legumele, cerealele, produsele din cereale, produsele lactate, pește, carne slabă, multe din ele componente majore ale dietei Mediteraneene. Pacienții trebuie încurajați să adopte dieta „Mediteraneană” cuprinzând în principal legume, fructe, pește și carne de pasăre. Intensitatea schimbărilor necesare din dietă pot fi ghidate de nivelul LDL-colesterolului și a altor modificări ale profilului lipidic³⁵⁶. Cei care sunt supraponderali trebuie să urmeze o dietă de reducere a greutateii.

Alcoolul consumat cu moderație poate fi benefic³⁵⁷, dar consumul excesiv este dăunător, în special la pacienții cu hipertensiune sau insuficiență cardiacă. Este dificil de formulat recomandări de sănătate publică privind limita de siguranță, dar consumul moderat de alcool nu trebuie descurajat^{1,358-360}.

Acizii Grași Omega-3

Uleiul de pește bogat în acizi grași 3-omega (acizii grași n-3 polinesaturați) este util în reducerea hipertrigliceridemie, și în trialul GISSI-Prevenzione administrarea unei capsule de ulei de pește (Omacor) zilnic a redus riscul de moarte subită la pacienții (85% bărbați) cu IM recent³⁶¹. O analiză ulterioară detaliată a trialului GISSI-Prevenzione³⁶² a arătat o reducere precoce a decesului cardiovascular dependent de reducerea numărului de morți subite. Efectul a fost atribuit acțiunii antiaritmice a suplimentării cu acizi grași 3-omega³⁶², în acord cu datele experimentale anterioare³⁶². O meta-analiză a suplimentării cu acizi grași 3-omega³⁶³ a confirmat efectul asupra morții subite și a arătat o reducere a mortalității, dar a concluzionat că o reducere importantă a riscului cu această terapie poate fi așteptată doar la pacienții cu risc înalt, cum ar fi cei cu IM recent. O meta-analiză mai recentă a efectului terapiilor hipolipemiante asupra mortalității a confirmat, de asemenea, efectul benefic al acizilor grași n-3 în prevenția secundară³⁶⁴. Rareori pacienții cu angină stabilă fără factori de risc înalți trebuie considerați pentru suplimentarea cu acizi grași 3-omega. Intervențiile de suplimentare a dietei cu pește, măcar o dată pe săptămână, pot fi mai larg recomandate^{365,366}.

Vitaminele și antioxidanții

Suplimentarea dietei cu vitamine nu s-a dovedit a reduce riscul la pacienții cu BCI. În contradicție cu datele mai sus menționate privind modificările dietei, câteva studii mari au eșuat în a găsi beneficii ale suplimentării farmacologice cu vitamine antioxidante³⁶⁷⁻³⁶⁹.

Hipertensiunea, diabetul și alte afecțiuni

Afecțiunile concomitente trebuie tratate corespunzător. O atenție particulară trebuie acordată controlului tensiunii arteriale, diabetului zaharat și a altor elemente componente ale sindromului metabolic, care cresc riscul progresiei bolii coronariene. În mod particular, raportul *Task Force* privind prevenția BCI²⁵⁰ sugerează considerarea unui prag mai scăzut pentru instituirea tratamentului farmacologic pentru hipertensiune (130/85) la pacienții cu BCI instalată (ceea ce ar include pacienții cu angină și confirmare non-invazivă sau invazivă a bolii coronariene). Pacienții cu diabet zaharat concomitent sau/și boala renală trebuie să fie tratați având ca țintă o tensiune arterială <130/80 mmHg²⁸⁶. Diabetul este un factor de risc puternic pentru complicații cardiovasculare și trebuie tratat cu o deosebită atenție menținând un bun control glicemic și cu supravegherea celorlalți factori de risc^{286,370,371}.

Intervențiile multifactoriale la pacienții diabetici pot să reducă într-adevar substanțial atât complicațiile cardiovasculare cât și alte complicații ale diabetului³⁷². Recent, adăugarea pioglitazonei la alte medicații hipoglicemizante s-a dovedit a reduce cu 16% incidența decesului, IM non-fatal, sau a accidentului vascular cerebral (endpoint secundar) la pacienții cu diabet zaharat tip 2 și boala vasculară; endpointul primar comun care a inclus un număr de endpointuri vasculare nu a fost semnificativ redus³⁷³. Anemia sau hipertiroidismul, dacă sunt prezente, trebuie corectate.

Activitatea fizică

Activitatea fizică în limitele toleranței pacientului trebuie încurajată deoarece crește capacitatea de efort, reduce simptomele și are un efect favorabil asupra greutății, profilului lipidic, tensiunii arteriale, toleranța la glucoză și sensibilitatea la insulină. Sfaturile privind efortul fizic trebuie să ia în considerare condiția fizică generală a pacientului și severitatea simptomelor. Testul de efort poate ghida limita de la care programul de exerciții poate începe. Recomandări detaliate privind exercițiul fizic, activități recreative și vocaționale sunt furnizate de Grupul de lucru al ESC privind Reabilitarea Cardiacă¹⁵⁰.

Factori psihologici

Deși rolul stresului în geneza BCI este controversat, nu există nicio îndoială că factorii psihologici joacă un rol important în declanșarea atacului de angină. Mai mult, diagnosticul de angină duce la o anxietate excesivă. Asigurarea rațională este esențială și pacienții pot beneficia de tehnici de relaxare și alte metode de control al stresului. Programe adecvate pot reduce nevoia de medicamente și chirurgie³⁷⁴.

Un trial³⁷⁵ randomizat, controlat, privind managementul printr-un plan propriu a arătat o îmbunătățire aparentă în statusul psihologic simptomatic și funcțional, la pacienții cu angină nou diagnosticată.

Conducerea autovehiculelor

În majoritatea țărilor pacienții cu angină stabilă pot conduce, cu excepția transportului comercial public sau a vehiculelor grele. Condițiile de trafic stressante trebuie evitate.

Activitatea sexuală

Activitatea sexuală poate declanșa angina. În mod evident, aceasta nu trebuie să fie prea solicitantă fizic sau emoțional. Nitroglicerina administrată anterior actului sexual poate fi de folos. Inhibitorii de fosfodiesterază (PGE5) ca sildenafil, tadalafil și vardenafil, folosiți în tratamentul disfuncției erectile pot conferi beneficii în termeni de durată ai efortului și pot fi prescrisi în siguranță la bărbații cu BCI dar nu trebuie utilizați de către cei care primesc nitrați cu durată lungă de acțiune³⁷⁶. Pacientul trebuie informat despre interacțiunile potențial dăunătoare între inhibitorii PGE5 și nitrați sau donorii de NO (oxid nitric)^{377, 378}.

Activitatea profesională

O evaluare a factorilor fizici și psihologici implicați în munca subiectului afectat trebuie realizată întotdeauna (inclusiv pentru munca de gospodină). Ori de câte ori este posibil, pacientul trebuie încurajat în continuarea ocupației, cu modificările adecvate, dacă sunt necesare.

TRATAMENTUL FARMACOLOGIC AL ANGINEI PECTORALE STABILE

Scopurile tratamentului farmacologic al anginei stabile sunt de a îmbunătăți calitatea vieții prin reducerea severității și/sau a frecvenței simptomelor și să îmbunătățească prognosticul pacientului. Măsurarea calității vieții reflectă severitatea bolii și aduce informații prognostice dacă este corect stabilită³⁷⁹. Atunci când se selecționează strategii de prevenție a complicațiilor cardiace și a decesului, bazate pe dovezi trebuie avut în vedere prog-

nosticul frecvent benign al pacientului cu angină pectorală stabilă. Farmacoterapia este o alternativă viabilă la strategiile invazive de tratament la majoritatea pacienților cu angină pectorală stabilă^{59,290,380,381} și a fost asociată cu mai puține complicații decât chirurgia sau ICP la un an de supraveghere în studiul MASS-II³⁸². O strategie invazivă de tratament trebuie rezervată pacienților cu risc înalt sau celor cu răspuns simptomatic insuficient controlat de tratamentul medical²⁹⁰. Intensitatea farmacoterapiei preventive trebuie ajustată după riscul individual al pacientului, având în vedere riscul relativ mic al multor pacienți cu angină pectorală stabilă.

În plus, tratamentul antiagregant trebuie întodeauna considerat la pacienții cu boală cardiacă ischemică. Nivelul de dovezi bazate pe prognostic și remiterea simptomelor corespunzător tratamentului recomandat și algoritmul terapeutic este prezentat în FIGURA 7.

Medicația antitrombotică. Terapia antiplachetară de prevenție a trombozei coronariene este indicată, datorită raportului favorabil între beneficiu și risc la pacienții cu BCI. Aspirina în doze reduse este medicamentul de elecție în majoritatea cazurilor, în timp ce clopidogrelul poate fi considerat pentru anumiți pacienți. Datorită unor date care susțin creșterea riscului cardio-

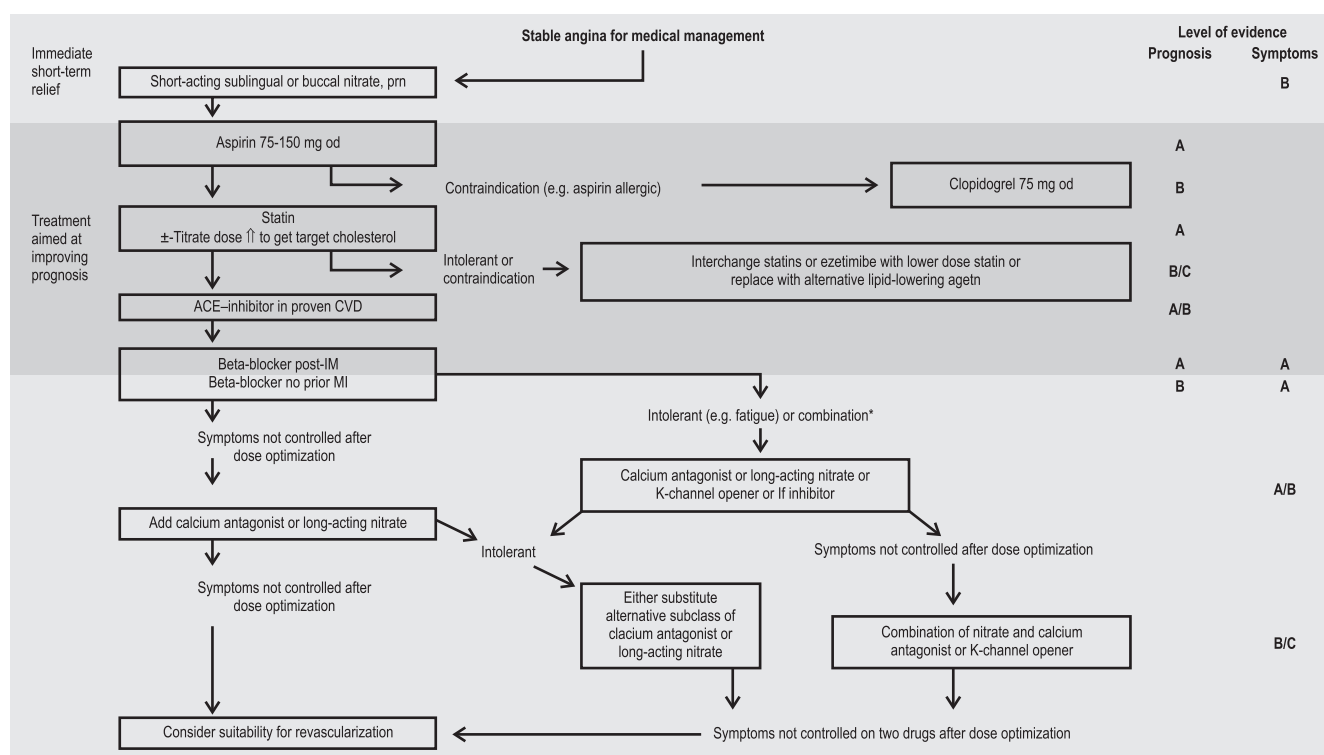


Figura 7. Algoritm pentru managementul medical al anginei stabile. Pacienții cu risc înalt pentru revascularizare stabiliți doar în baza prognosticului trebuie identificați și îndrumați corespunzător. (Asterisk) Contraindicațiile relative la terapia cu betablocante includ: astm, boala vasculară periferică simptomatică și bloc atrioventricular gradul I. (Double dagger) De evitat dihidropiridine cu durată scurtă de acțiune, atunci când nu sunt combinate cu betablocante. Dovezi pentru prognostic se referă la dovedirea reducerii mortalității cardiovasculare sau a mortalității cardiovasculare/ IM. Dovezi pentru simptome includ reducerea nevoii de revascularizare și spitalizare pentru durere toracică.

Terapia farmacologică pentru îmbunătățirea prognosticului

Afecțiunile coexistente ca diabetul zaharat și/sau hipertensiunea arterială la pacienții cu angină stabilă trebuie bine controlate, dislipidemia corectată și abandonarea fumatului realizată (cu sau fără sprijin farmacologic). Tratamentul cu statine și inhibitori ai enzimei de conversie (IEC) poate conferi protecție mai presus de efectul de reducere a lipidelor și, corespunzător de scădere a tensiunii arteriale și sunt discutate separat.

vascular la administrarea inhibitorilor (cox)-2 ciclooxigenază sau a AINS, ca și a interacțiunilor între AINS și aspirină, aceste medicamente vor fi comentate din perspectiva cardiovasculară, ulterior.

Aspirina în doze reduse. Aspirina rămâne în continuare „cheia de boltă” în prevenția farmacologică a trombozei arteriale și este foarte bine studiată³⁸³⁻³⁸⁷. Aspirina acționează prin inhibarea ireversibilă a cox-1 plachetare și implicit a producției de tromboxan, care este în mod normal completă la doza cronică $\geq 75\text{mg/zi}$ ³⁸⁵. Doza

optimă antitrombotică de aspirină pare a fi de 75-150 mg/zi, iar reducerea relativă a riscului determinat de aspirină scade prin micșorarea sau creșterea acestei doze³⁸⁷. În acord cu această interpretare, o analiză observațională post-hoc a studiului CURE a găsit un risc de evenimente cardiovasculare crescut la o doză a aspirinei ≥ 200 mg vs ≤ 100 mg pe zi (HR 1,23; 95% CI 1,08-1,09) la pacienții cu sindroame coronariene acute³⁸⁸. Totuși, sunt puține studii randomizate care să compare diferite doze de aspirină.

Contrar efectului antiplachetar, efectele adverse gastrointestinale cresc la doze mai mari de aspirină³⁸⁵. Într-un studiu observațional bine condus, s-a observat dublarea ulcerului peptic hemoragic cu creșterea dozelor de aspirină de la 75 la 160 mg și o nouă dublare când doza crește la 325 mg/zi³⁸⁹. Totuși, într-o meta-analiză a studiilor pe termen lung³⁹⁰, nu s-a constatat o relație clară doză-răspuns privind riscul hemoragiei gastrointestinale. Incidența hemoragiei gastrointestinale a fost de 2,30% cu aspirina în doze mai mici de 162,5 mg/zi vs 1,45% cu placebo, risc relativ 1,59 (95% CI 1,40-1,81). Risc relativ în trialuri care utilizau doze mai mari ($>162,5$ mg/zi) a fost 1,96 (95% CI 1,58-2,43). În această meta-analiză, studiul larg *US Physicians Health Study* (USPHS) cu 325 mg administrate la două zile domină grupul cu doza mică de aspirină, în timp ce *Trialul Swedish Angina Aspirin Trial* (SPAT) (75mg/zi) nu a fost inclus. Definiții și raportări variabile privind hemoragiile gastrointestinale se pot confunda în compararea datelor studiilor ce utilizau doze diferite de aspirină. Terapia antiplachetară la pacienții cu hemoragii gastrointestinale superioare este comentată după terapia cu clopidogrel.

Hemoragiile intracraniene pot crește la administrarea oricărui medicament antiplachetar. Risc relativ de a suferi de o hemoragie intracraniană crește cu 30%³⁹¹, dar riscul absolut al acestei complicații atribuită terapiei antiplachetare este mai mic de 1 la 1000 pacienți ani de tratament cu doze de aspirină ≥ 75 mg/zi^{383,385}. Nu există nicio dovadă privind dependența de doza și riscul de hemoragie intracraniană atunci când aspirina se administrează între limitele terapeutic eficiente. La pacienți cu boală vasculară aterosclerotică, la care principala etiologie a accidentului vascular cerebral este ischemică, efectul net al tratamentului cu aspirină privind accidentul vascular cerebral este evident benefic^{383,385}. Deci, doza de aspirină trebuie să fie cea mai scăzută eficientă pentru a optimiza balanța între beneficiul terapeutic și efectele gastrointestinale adverse ce se pot produce în timpul terapiei cronice.

SPAT a arătat o reducere de 34% a IM sau decesului cardiac, corespunzător unei reduceri absolute a riscului (RAR) de 1%/an, cu aspirina în doza de 75 mg/zi comparativ cu placebo la pacienții tratați cu sotalol în angina pectorală stabilă⁴⁷. Tratamentul cu doze mici de aspirină a crescut ușor riscul de hemoragie gastrointestinală majoră (11 vs. 6 cazuri în timpul a mai mult de 4000 pacienți-ani de tratament în fiecare grup). Tratamentul a fost întrerupt datorită efectelor adverse la 109 pacienți tratați cu aspirină vs 100 pacienți din grupul tratați cu placebo⁴⁷. Deci, aspirina 75 mg/zi este eficientă și bine tolerată în angina pectorală stabilă. Tratamentul unui subgrup mic de medici cu angină pectorală cu 325 mg aspirină la fiecare două zile (comparativ cu placebo) a determinat o reducere semnificativă a IM non-fatal în USPHS³⁹². Doze mici de aspirină zilnic (75 mg) sunt, deci, preferate în ideea de a crește complianța (prin administrarea de rutină, zilnică) și pentru a reduce riscul efectelor adverse și a interacțiunilor.

Inhibitorii cox-2 și AINS. Inhibiția cox-2 reduce producția de prostaciclina, care are efect vasodilatator și inhibitor plachetar. Atenuarea formării prostaciclinei poate predispute la creșterea tensiunii arteriale, accelerarea aterogenezei, și tromboza suprapusă rupturii în placă³⁹³. Retragera recentă a rofecoxib (Vioxx), un inhibitor cox-2 înalt selectiv, a fost determinată de identificarea unui risc crescut de evenimente coronariene serioase într-un trial placebo-controlat de prevenție a cancerului³⁹⁴. Un risc crescut de apariție a IM fatal și non-fatal a fost de asemenea descoperit într-o meta-analiză a altor trialuri randomizate cu rofecoxib³⁹⁵. Există, de asemenea, dovezi susținute privind efectele dăunătoare a inhibiției cox-2 rezultate din studii observaționale³⁹⁶. Un trial de prevenție a cancerului cu celecoxib a arătat o relație privind creșterea riscului de suferință cardiovasculară legată de doză, cu HRs de 2,3 (95% CI 0,9-5,5) și 3,4 (1,4-7,8) pentru 200 și, respectiv 400 mg celecoxib bid³⁹⁷. Un studiu placebo controlat cu parecoxib/valdecoxib (iv + terapie po) pentru tratamentul durerii post-operatorii după By-pass aorto-coronarian a arătat o creștere a riscului de evenimente cardiovasculare în numai 10 zile de la tratamentul cu inhibitori cox-2³⁹⁸. Deci, există indicații din studii ce au evaluat diferiți inhibitori cox-2 că aceștia pot crește riscul de evenimente trombotice coronariene în populații de pacienți cu nivel diferit de risc cardiovascular. În plus, inhibiția COX 2 crește riscul de stroke, insuficiență cardiacă și hipertensiune arterială³⁹⁹, utilizarea inhibiției COX2 neantagonizată (i.e. fără inhibiție simultană efectivă a COX 1 plachetară) trebuie evitată la pacienții cu angină pectorală stabilă.

Inhibitorii reversibili, non-selectivi ai COX (AINS) pot inhiba producția de tromboxan și agregarea plachetară^{400,401}, cum s-a demonstrat pentru naproxen⁴⁰². Totuși, AINS reversibili inhibă rar producția de tromboxan la fel de eficient ca aspirina³⁸⁵, și s-a arătat că activitatea reziduală COX-1 plachetară mai mică de 5% este suficientă pentru a susține agregarea plachetară totală⁴⁰³, efectele cardioprotectoare ale tratamentului cu naproxen au fost discutate⁴⁰⁴⁻⁴⁰⁷, dar balanța dovezilor evidențiază că AINS neselective cresc de asemenea riscul complicațiilor cardiovasculare³⁹⁶. Este recomandată utilizarea inițială a paracetamolului. Dacă AINS sunt necesare, trebuie utilizate în cea mai mică doză eficientă, și pentru cea mai scurtă durată de timp posibilă. O avertizare a fost recent emisă de FDA pentru naproxen⁴⁰⁸. Tratamentul cu AINS, atunci când e indicat pentru alte motive, trebuie combinat cu doze scăzute de aspirină pentru a asigura inhibiția plachetară eficientă la pacienții cu angină pectorală stabilă. În aceste situații, ibuprofenul trebuie evitat pentru că acest AINS împiedică aspirina să acetileze ireversibil enzima COX – 1 plachetară, ca și naproxenul^{409, 410}. Diclofenacul este un AINS relativ selectiv COX – 2, și de aceea un slab inhibitor plachetar și nu interferează cu efectele antiplachetare ale aspirinei și poate fi utilizat în combinație cu aspirina⁴¹¹.

Clopidogrel. Clopidogrelul și ticlopidina sunt tienopiridine care acționează ca antagoniști noncompetitivi ai receptorului ADP și au efecte antitrombotice similare aspirinei³⁸⁵. Eficacitatea ticlopidinei a fost în principal documentată în Stroke și ICP^{385, 387} și a fost înlocuită de clopidogrel datorită riscului de neutropenie și trombocitopenie și a efectelor adverse mai simptomatice decât ale ticlopidinei. Studiul principal care a documentat utilizarea clopidogrelului în BCI stabilă este CAPRIE⁴¹², care a inclus trei grupuri la fel de mari de pacienți cu IM precedent, stroke precedent, sau boală vasculară periferică (BVP)⁴¹² comparativ cu aspirina 325 mg/zi, care poate fi mai puțin eficientă decât 75 mg/zi (vezi FIGURA 7 în meta-analiza colaborativă a trialurilor randomizate)³⁸⁷, clopidogrelul 75 mg/zi a fost ușor mai eficient (ARR 0,51% / an; P = 0,043) în prevenirea complicațiilor cardiovasculare la pacienții cu risc înalt⁴¹². Comparând evoluția pacienților din cele trei subgrupuri înrolate în CAPRIE, beneficiul clopidogrelului apare doar în subgrupul BVP⁴¹² hemoragia gastrointestinală a fost doar ușor mai puțin frecventă, cu clopidogrel comparativ cu aspirina (1,99 vs. 2,66% timp de 1,9 ani de tratament), în ciuda dozelor mari de aspirină⁴¹² este posibil ca beneficiul clopidogrelului să fi fost supraestimat pentru ca doza de aspirină cu

care a fost comparat (325 mg) ar putea să nu fie cea mai eficientă doză. Studiul CAPRIE nu a inclus pacienți cu intoleranță la aspirină, și nu este cunoscut riscul hemoragiei gastrointestinale în timpul tratamentului cu clopidogrel comparativ cu placebo. Clopidogrelul este mai scump decât aspirina, dar poate fi considerat la pacienții cu intoleranță la aspirină și risc semnificativ de tromboză arterială. Intoleranța gastrointestinală poate fi controlată diferit (așa cum vom vedea prezentat mai jos). După stentare coronariană, sindrom coronarian acut sau IM cu supradenivelare de ST, clopidogrelul poate fi combinat cu aspirina pentru o perioadă definită de timp, dar terapia combinată nu este curent recomandată în angina pectorală stabilă. Tratamentul cu clopidogrel crește riscul de sângerare severă asociat chirurgiei de by-pass aorto-coronarian⁴¹³.

O cauză foarte discutată a variabilității răspunsului la clopidogrel este interacțiunea inter-medicamentoasă, deoarece clopidogrelul își formează metabolitul (metaboliții) activ via metabolismului mediat de CYP3A4. Studiul lui Lau și col.⁴¹⁴ a arătat că atorvastatinul, nu și pravastatinul inhibă dependent de doză clopidogrelul pe calea activării plachetare mediate de ADP. Studiul a arătat de asemenea interacțiuni previzibile între clopidogrel și antibiotice care inhibă (eritromicina și troleandomicina) sau induc (rifanticina) CYP3A4⁴¹⁴. Alt studiu cu clopidogrel în tratament de menținere, nu a găsit nicio interacțiune cu atorvastatinul în doze mici (10 mg / zi)⁴¹⁵ efectele pe termen scurt ale dozei de încărcare de 300 mg de clopidogrel asociat ICP, pot⁴¹⁶ sau nu pot⁴¹⁷ fi atenuate de co-tratamentul cu statine lipoflice (atorvastatin, simvastatin și lovastatin). Efectele unei doze de încărcare de 600 mg par să nu fie afectate de tratamentul cu atorvastatin sau simvastatin^{418,419} analize observaționale post-hoc privind prognosticul pacienților care urmează co-tratament de menținere cu clopidogrel și statină nu au aratat diferențe în prognostic, dar nu există studii prospective cu un design corespunzător care să se adreseze acestui aspect. Datele registrului GRACE indică faptul că tratamentul cu statină are un beneficiu suplimentar celui cu clopidogrel, așa cum era de așteptat⁴²⁰. Deci, literatura privind interacțiunea statină-clopidogrel este inconsistentă și importanța interacțiunii între terapia de menținere cu statine lipoflice și clopidogrel nu este în prezent cunoscută.

Terapia antiplachetară la pacienții cu intoleranță gastrointestinală la aspirină. Hemoragia gastrointestinală poate avea o frecvență crescută cu orice tratament antiplachetar, dar mărimea acestui efect, cu clopidogrel nu este cunoscută în absența datelor de trialuri placebo

- controlate. S-a speculat că tratamentul antiplachetar interferează cu procesul normal de vindecare a plăgilor, interferență ce limitează progresia eroziunilor gastrice subclinice relativ comune (2% /lună fără nici un tratament), datorită eliberării scăzute a factorilor de creștere plachetari depozitați cum ar fi VEGF⁴²¹. În plus, aspirina determină leziuni ale mucoasei gastrice dependent de doză, care pot crește incidența și severitatea eroziunilor. Hemoragiile gastrointestinale superioare datorate aspirinei și terapiei cu AINS pot fi atenuate prin inhibiția secreției acide gastrice. Eradicarea infecției cu *Helicobacter pylori*, dacă este prezentă, reduce de asemenea riscul hemoragiilor gastrointestinale asociate aspirinei⁴²².

Printre diferitele terapii de reducere a acidității disponibile, tratamentul cu inhibitorii pompei de protoni (IPP) a fost cel mai bine documentat. Deci, 30 mg/zi de lansoprazol a redus recurența complicațiilor ulcerului de la 14,8% în grupul placebo, la 1,6% ($P = 0,008$) în timpul celor 12 luni de supraveghere a pacienților cu ulcer gastroduodenal, tratați cu 100 mg de aspirină, după eradicarea *H. pylori*⁴²³. Un studiu recent a arătat că adăugarea unui IPP (esomeprazol 40 mg/zi) la aspirină (80 mg/zi) a fost superioară înlocuirii cu clopidogrel pentru prevenția hemoragiilor recurente ulceroase la pacienții cu ulcer și boală vasculară⁴²⁴.

Dipiridamol și anticoagulante. Dipiridamolul nu este recomandat pentru tratamentul antitrombotic în angina stabilă din cauza eficacității scăzute antitrombotice³⁸⁷ și a riscului de înrăutățire a simptomelor anginoase datorită fenomenului de furt coronarian⁴²⁵. Medicamentele anticoagulante (warfarina sau inhibitorii trombinei), care sunt o alternativă sau combinați cu aspirină la anumiți pacienți cu risc înalt, cum ar fi post-IM, nu sunt indicați în populația generală cu angină stabilă dacă nu au o indicație aparte cum ar fi fibrilația atrială.

Rezistența la aspirină. Problemele posibile legate de „rezistența la aspirină” sunt de un interes considerabil^{386,426} și au fost mult discutate. Totuși, fenomenul este insuficient definit și poate fi caracterizat prin apariția evenimentelor cardiovasculare în ciuda terapiei (ex. insucces terapeutic) sau prin rezistența la efectele farmacologice ale aspirinei determinată prin diferite metode de laborator. Nu există în prezent un „standard de aur” cu care să se evalueze rezistența la aspirină și cercetări viitoare sunt necesare înainte de a trage concluzii și de a implementa scheme terapeutice³⁸⁵. Deci, rezistența la aspirină este încă o problemă de cercetat, privind monitorizarea și managementul pacienților cu răspuns insuficient la aspirină⁴²⁷. O problemă similară se pre-

figurează privind „rezistența la clopidogrel” și este la fel de neclar cum trebuie abordată⁴²⁸⁻⁴³⁰.

Medicația hipolipemiantă. Tratamentul cu statine reduce riscul complicațiilor cardiovasculare aterosclerotice atât în prevenția primară cât și în cea secundară⁴³¹. La pacienții cu boală vasculară aterosclerotică, simvastatinul⁴³² și pravastatinul^{433,434} reduc incidența complicațiilor cardiovasculare serioase cu aproximativ 30%. Studiul *HEART Protection* (HPS)⁴³⁵ și *Prospective Pravastatin Pulling Project* (PPPP) care includ prevenția primară⁴³³, au fost suficient de largi pentru a demonstra reducerea mortalității. Analizele subgrupurilor indică de asemenea efecte benefice la pacienții diabetici cu boală vasculară^{436,437} și beneficii ale terapiei cu statine au fost dovedite și la vârstnici (>70 ani)^{435,438}. La pacienții diabetici fără boală vasculară manifestă, simvastatinul 40 mg/zi⁴³⁷ și atorvastatinul 10 mg/zi⁴³⁹ au oferit protecție primară similară împotriva evenimentelor cardiovasculare majore. Reducerea evenimentelor cardiovasculare majore, a fost observată de asemenea în trialul placebo- controlat Anglo – Scandinavian *Cardiac Outcomes Trial – Lipid Lowering Arm* (ASCOT-LLA)⁴⁴⁰ care a evaluat tratamentul cu atorvastatin în prevenția primară a BCI la pacienții hipertensivi cu colesterolemie totală $\leq 6,5$ mmol / l. Adăugat nivelului relativ scăzut de colesterol, controlul tensiunii arteriale în acest studiu, a fost excelent, rezultând într-un risc absolut scăzut de deces și IM la această populație de pacienți. Prin urmare, deși reducerea riscului relativ al evenimentelor coronariene totale a fost 36%, ARR-ul la tratamentul cu statină a fost doar de 0,34% pe an, privind decesul sau IM⁴⁴⁰. Niciun trial nu a fost efectuat specific la pacienții cu angină pectorală stabilă, dar aceștia au constituit o proporție semnificativă în trialurile menționate. În studiul HPS, de exemplu, 41% din pacienți au fost post-IM, și 24% aveau alte forme de BCI.

Statinele scad colesterolul eficient⁴³¹, dar și alte mecanisme decât inhibiția sintezei de colesterol, cum ar fi efecte antiinflamatorii și antitrombotice⁴⁴¹⁻⁴⁴⁴, pot contribui la reducerea riscului cardiovascular. La pacienții cu angină stabilă s-a arătat că pretratamentul cu atorvastatin timp de 7 zile, comparat cu placebo, înaintea PCI, a redus injuria miocardică procedurală, evaluată prin markeri biochimici⁴⁴⁵. Această protecție miocardică asigurată de tratamentul cu atorvastatin în doze mari pe termen scurt, poate fi legată de efectele non-lipidice ale tratamentului cu statine. Beneficii relativ similare ale tratamentului cu statine pe termen lung au fost observate la pacienții cu diferite nivele pretratament ale colesterolului seric, chiar și în domeniul

„normalului”^{433,435,439}. Deci, recomandarea de a trata cu statine poate fi ghidată atât de nivelul riscului cardiovascular al pacientului cât și de nivelul colesterolului (de la valori normale până la un nivel moderat crescut). În ceea ce privește tensiunea arterială (discutată mai jos), riscul asociat cu colesterolemia crește liniar-logaritmice de la un nivel normal- scăzut⁴³¹, și este dificil de evaluat importanța relativă a scăderii colesterolului și alte efecte ale tratamentului cu statină privind beneficiile terapeutice obținute. O meta-analiză recentă privind efectele diferitelor terapii hipolipemice asupra mortalității au concluzionat că statinele și acizii grași n-3 reduc mortalitatea, în timp ce fibratii, rășinile, niacina și intervențiile în dietă au eșuat să realizeze aceasta; o tendință de a reduce mortalitatea a fost contracarată de creșterea mortalității non-cardiace în trialurile cu fibrati³⁶⁴.

Ghidurile de Prevenție Europene actuale sugerează o țință terapeutică <4,5 mmol/L (175 mg/dL) pentru colesterolul total și 2,5 mmol/L (96 mg/dL) pentru LDL-colesterol la pacienții cu BCI documentată și chiar la cei cu risc multifactorial persistent crescut (risc >5% de evenimente fatale cardiovasculare în următorii 10 ani). Totuși, câteva studii au arătat că nivelul proteinei-C reactive prezice un prognostic bun în timpul terapiei cu statine ca și nivelul colesterolului și acești doi markeri ai răspunsului la statine sunt aditivi⁴⁴⁴. Aceste analize ale datelor din trialurile clinice sugerează că efectele independente de colesterol ale terapiei cu statine pot fi de importanță clinică. Deci, selecția pacienților bazată pe nivelul colesterolului și terapia având ca țință exclusiv colesterolemia, nu exploatează pe de-a întregul beneficiile tratamentului cu statine. Terapia cu statine trebuie considerată întotdeauna la pacienții cu BCI stabilă și angină stabilă, având în vedere riscul lor crescut și dovada beneficiului scăderii colesterolului chiar și în interiorul intervalului de valori normale⁴⁴⁶. Terapia trebuie să atingă acea doză de statină care are dovezi că reduce morbiditatea/mortalitatea în trialurile clinice. Dacă această doză nu este suficientă, pentru a atinge nivelul de colesterol total și LDL-colesterol țința menționată mai sus, doza de terapie cu statine poate fi crescută în limitele toleranței pacientului pentru a atinge nivelul țință. Dozele zilnice de statină cu documentație solidă în studiile mai sus menționate sunt: simvastatin 40 mg, pravastatin 40 mg, și atorvastatin 10 mg. Recent, s-a arătat că tratamentul cu doze crescute de atorvastatină (80 mg/zi) a redus riscul evenimentelor cardiovasculare comparativ cu doza de 10 mg de atorvastatin sau simvastatin ~24 mg la pacienții cu BCI

stabilă^{447,448}. Creșterea eficacității tratamentului cu doze mari de atorvastatin a fost însoțită de creșterea de 6 ori a enzimelor de citoliză hepatică (de la 0,2 la 1,2 %; $P < 0,001$), dar nu și de creșterea simptomelor de mialgie⁴⁴⁷. Tratamentul cu doze mari de atorvastatin trebuie rezervat pacienților cu risc înalt.

Tratamentul cu statine este asociat cu puține efecte adverse dar leziunile musculaturii scheletice (simptome, creșterea CK și rareori, rabdomioliza) pot surveni și enzimele hepatice trebuie de asemenea monitorizate după inițierea terapiei. Tulburările gastrointestinale pot limita doza. Dacă statinele sunt prost tolerate la doze înalte, sau controlul lipidic nu se realizează cu cea mai înaltă doză de statină, reducerea dozei de statină și adăugarea inhibitorului absorbției de colesterol, ezetimibe, poate permite reducerea adecvată a colesterolului⁴⁴⁹. Efectele asupra morbidității și mortalității acestei combinații terapeutice nu au fost încă documentate.

Alte medicamente decât statinele care modifică profilul lipidic, ex. fibrati, rășini, sau acid nicotinic cu eliberare prelungită, și combinațiile lor cu statine și alte hipolipemice pot fi necesare pentru controlul nivelului lipidelor la pacienții cu dislipidemie severă. Aceasta este în mod special adevărat, pentru cei cu nivel scăzut al HDL colesterolului și nivel crescut al trigliceridelor^{431,450,451}. Totuși, beneficiile tratamentului cu gemfibrozil în studiul VA-HIT au fost preponderent găsite la bărbați cu rezistență la insulină⁴⁵². Combinația fibratilor cu statine crește riscul miopatiei asociate, dar s-a dovedit recent că fenofibratul nu interferează cu catabolismul statinelor și este de aceea mai puțin probabil să crească riscul miopatiei când e combinat cu doze moderate de statină^{453,454}. În meta-analiza lui *Studer și col.*³⁶⁴ terapia cu fibrati nu a fost asociată cu reducerea ratei de deces total. Similar, trialul FIELD publicat recent, care a comparat fenofibratul și placebo în 9795 pacienți cu diabet cu tip 2, nu a găsit un beneficiu privind mortalitatea și nicio reducere semnificativă a endpointului primar combinat din deces coronarian și IM non-fatal⁴⁵⁵. Deci tratamentul cu gemfibrozil poate fi considerat la pacienții cu risc înalt cu HDL colesterol scăzut, dar lipsește o susținere suficientă pentru o mai largă utilizare a fibratilor. Torcetrapib este un nou medicament care s-a arătat că ar crește HDL colesterol eficient⁴⁵⁶, dar deocamdată nu sunt dovezi suficiente pentru a face recomandări universale privind țința HDL sau a nivelului de trigliceride de atins de farmacoterapie în populația generală cu angină.

Totuși, terapia asociată terapiei cu statine poate fi considerată pe baze individualizate la pacienții care au dislipidemie severă și rămân la risc înalt după măsuri convenționale (mortalitate cardiovasculară exprimată >2% /an).

Inhibitorii enzimei de conversie (IEC). IEC reprezintă un tratament bine stabilit pentru hipertensiunea arterială și insuficiența cardiacă, dar nu s-a dovedit să confere o protecție generală mai bună împotriva complicațiilor cardiovasculare în hipertensiune, comparativ cu cea determinată de alte medicamente hipertensive⁴⁵⁷⁻⁴⁵⁹. IEC sau blocanții receptorului de angiotensină (BRA) sunt recomandați pentru tratamentul pacientului diabetic cu microalbuminurie pentru a preveni progresia disfuncției renale ca medicație de primă linie în tratamentul hipertensiunii arteriale la pacienții diabetici^{286, 370}.

Datorită reducerii mortalității cardiace și a IM în trialurile ce au studiat IEC pentru insuficiența cardiacă și post-IM, IEC au fost studiați și în terapia preventivă secundară la pacienții cu boală coronariană fără insuficiență cardiacă^{252,460,461}. Studiul HOPE a inclus pacienți cu risc înalt și boală cardiovasculară documentată (coronariană sau non-coronariană) sau diabet zaharat și cel puțin un alt factor de risc asociat, care au fost randomizați pentru tratamentul cu ramipril sau placebo timp de 5 ani⁴⁶⁰. Studiul EUROPA a inclus pacienți cu BCI stabilă cu un spectru larg de factori de risc dar fără insuficiență cardiacă clinic, care au fost randomizați tratamentul cu perindopril sau placebo timp de 4,2 ani⁴⁶¹. Studiul PEACE a inclus pacienți cu BCI stabilă, fără insuficiență cardiacă clinic, care au fost tratați cu trandolapril sau placebo timp de 4,8 ani²⁵². Așa cum este arătat în FIGURA 1, rata anuală a mortalității cardiovasculare în grupurile placebo a variat de la 0,8% (PEACE) la 1,6% (HOPE). Inițial, diferențele în riscul cardiovascular au fost asociate diferențelor în terapie. Reducerea relativă a riscului pentru endpointul primar compus a fost de 20% în studiul HOPE și EUROPA, în timp ce în studiul PEACE nu s-a decelat reducerea semnificativă a riscului datorată inhibiției cu IEC. Din nefericire, rezultatele celor trei studii nu sunt direct comparabile datorită selecției diferite a endpointurilor. Privind reducerea riscului de deces cardiovascular, studiul HOPE a raportat o reducere relativă a riscului cu 26% (95 CI 13-36), EUROPA 14% (95% CI-3 la 28) și PEACE 5% (95% CI-19 la 24). Cea mai ridicată reducere relativă a riscului a fost observată pentru stroke în studiul HOPE (RR 0,68; 95% CI 0,56-0,84), care nu a fost raportată în EUROPA, dar tindea spre reducere

în PEACE (RR 0,93; 95% CI 0,81-1,12)²⁵². Toate cele trei studii au raportat o reducere semnificativă a insuficienței cardiace în urma tratamentului cu IEC.

Beneficiile tratamentului cu IEC au fost deci mai mici în studiul PEACE decât în studiile HOPE sau EUROPA. O explicație posibilă pentru aceste rezultate diferite poate fi diferența între cele trei tipuri de IEC studiat și doza folosită. Totuși, doza de trandolapril utilizată în PEACE a fost asociată cu o reducere semnificativă de 25% a decesului cardiovascular și 29 % a insuficienței cardiace severe, dar o reducere mai puțin importantă în IM non-fatal (-14%, NS) la pacienții post IM fără disfuncție de VS, înrolați consecutiv în studiul TRACE⁴⁶². Tensiunea arterială la înrolarea populației din studiul PEACE a fost mai mică (133/78 mmHg), decât în celelalte două studii. Rata revascularizării anterioare înrolării a fost de la 44% (HOPE) la 72 % (PEACE) și terapia medicamentoasă la înrolare era diferită în cele două studii. Terapia hipolipemiantă a fost administrată doar la 29% din pacienții înrolați în studiul HOPE comparativ cu 70% în PEACE; datele corespunzătoare pentru terapia antitrombotică au fost de 76 vs 96% și respectiv pentru terapia beta-blocantă de 40% vs 60%. În schimb, utilizarea blocantele canalelor de calciu (BCC) la înrolarea în studiul HOPE era mult mai frecventă. În mare, pacienții din PEACE prezentau un risc cardiovascular absolut de deces mai mic decât pacienții din HOPE sau EUROPA. Diferențele privind riscul la înrolare și terapiile nelegate de studiu pot să fi contribuit semnificativ la diferențele în evoluția cardiovasculară la pacienții care au primit tratament cu IEC.

Efectele relative ale ramiprilului și perindoprilului asupra evoluției cardiovasculare au fost similare în populația cu risc înalt și intermediar, respectiv, deși din motive diferite, ARR a fost mai mare în populația cu riscul absolut cel mai înalt. (MICRO-HOPE)⁴⁶³. Analiza pe sub-grupuri predefinite în EUROPA și HOPE în relație cu factori individuali ce afectează riscul ca vârstă, diabetul zaharat, IM precedent, boala vasculară non-coronariană și microalbuminuria, au arătat un beneficiu relativ similar, determinat de terapia cu IEC, în aproape toate subgrupele.

Efectul de reducere a tensiunii arteriale datorat IEC poate să fi contribuit la efectele benefice observate în HOPE și EUROPA. În HOPE, tensiunea necontrolată a fost un criteriu de excludere și TA medie la înrolare a fost de 139/79 mmHg⁴⁶⁰. Diferența tensiunii arteriale de 3/2 mmHg între ramipril și placebo⁴⁶⁰ ar fi putut fi subestimată datorită dozei de seara de ramipril și măsurarea tensiunii arteriale în cabinet în ziua următoare.

Un substudiu HOPE cu monitorizare ambulatorie 24 de ore a TA, a raportat o diferență a tensiunii arteriale de 10/4 mmHg în 24 de ore și de 17/8 mmHg în timpul nopții, comparativ cu 8/2 mmHg la măsurarea în cabinet a tensiunii arteriale, în același studiu⁴⁶⁴.

În EUROPA, pacienții cu hipertensiune necontrolată (>180/100 mmHg) au fost de asemenea excluși, tensiunea arterială medie la debut a fost 137/82 mmHg. Diferența de tensiune arterială între tratamentul cu perindopril și placebo a fost de 5/2 mmHg⁴⁶¹, dar diferențe mai mari se pot întâlni la subgrupuri de pacienți. În orice caz, analiza efectului tratamentului în concordanță cu percentilul 3 sau 4 peste tensiunea arterială sau scăderea tensiunii arteriale sub tratament are beneficii semnificative la toate grupurile, chiar și în cele cu cea mai mică tensiune de bază sau cu scădere mică sub tratament⁴⁶⁵. Beneficiile reducerii tensiunii arteriale pot apărea la subgrupuri de pacienți cu hipertensiune arterială, dar scăderea tensiunii arteriale este asociată cu un risc cardiovascular mai scăzut⁴⁶⁶. Astfel, e dificil de separa efectele determinate de tensiunea arterială de protecția independentă de tensiunea arterială datorată blocării IEC în angina pectorală stabilă.

Mai multe date cu privire la reducerea tensiunii arteriale cu IEC în boala coronariană stabilă pot fi obținute din trialul CAMELOT⁴⁶⁷. În acest studiu, pacienții cu boală coronariană demonstrată angiografic, deși nu neapărat obstructivă, și cu tensiune arterială normală (media TA 129/78 mmHg) au fost randomizați cu amlodipină, enalapril sau placebo și au fost urmăriți timp de 2 ani. 60% din pacienți au avut hipertensiune și aceștia au fost bine tratați (83% cu statine, 75% cu beta-blocanți, și 95% cu aspirină). Reducerea tensiunii arteriale (5 mm/2 mm) a fost aproape identică în cele două grupe de pacienți cu medicație activă. Studiul nu a reușit să demonstreze efecte pe obiectivele majore (~670 pacienți pe grup), dar o analiză „post hoc” a endpoint-ului combinat pe moarte cardiovasculară, stroke și infarct miocardic a arătat o reducere a riscului relativ nesemnificativ cu enalapril (29%) și amlodipină (30%). Mai mult, un substudiu IVUS pe 274 pacienți a arătat corelații semnificative între progresia ateromatozei și reducerea tensiunii arteriale chiar și în cazul valorilor normale ale tensiunii arteriale. Studiul VALUE, recent prezentat, în care s-a comparat tratamentul antihipertensiv cu amlodipină și valsartan la 15.245 de pacienți (46% dintre aceștia aveau boală coronariană) pe o perioadă de 4,2 ani, a arătat că scăderea tensiunii arteriale este mult mai importantă decât tipul de medicament folosit⁴⁶⁸.

Aceste studii susțin beneficiile scăderii tensiunii arteriale sugerate de date epidemiologice⁴⁶⁶ și efectele similare în scăderea tensiunii arteriale cu IEC sau sartani când sunt comparați cu blocante de canale de calciu^{457,458}.

Un raport al studiului ASCOT indică faptul că tensiunea arterială singură nu ține cont de rezultatele diferitelor regimuri de tratament, combinația dintre blocante de canale de calciu și IEC aducând reduceri mai mari decât combinația dintre beta-blocate și diuretic⁴⁶⁹.

Oricum, editorialul asociat scoate în evidență că diferențele în cadrul tensiunii arteriale pot explica complet diferențele între cele două grupuri⁴⁷⁰.

Beneficiile scăderii tensiunii arteriale până la valori normale sunt maxime la pacienții cu cel mai mare risc⁴⁷¹, în special la cei cu boală vasculară stabilă, dar nivelul tensiunii arteriale sub care un beneficiu apreciabil clinic poate fi observat.

Ramiprilul și perindoprilul comparate cu placebo au realizat scăderea tensiunii arteriale, contribuind astfel probabil la reducerea riscului în studiile HOPE și EUROPA, dar și cardioprotecție⁴⁴¹. Mai mult, rolul IEC în tratamentul insuficienței cardiace sau disfuncției sistolice de VS⁴⁷², și în tratamentul pacienților diabetici cu afectare renală e bine stabilit³⁷⁰. Astfel, este potrivit să considerăm IEC în tratamentul pacienților cu angină pectorală stabilă și care asociază hipertensiune arterială, diabet, insuficiență cardiacă, disfuncție asimptomatică de VS sau post-infarct miocardic. La pacienții fără angină și fără existența indicațiilor pentru tratamentul cu IEC, beneficiul anticipat al tratamentului cu IEC (sau sartani) ar trebui cântărit având în vedere costurile și efectele adverse.

Efectul tratamentului cu ARB asupra prognosticului bolii cardiace ischemice este mai puțin studiat, dar studiul VALIANT a arătat efecte similare ale tratamentului cu valsartan și captopril la pacienții cu insuficiență cardiacă post-infarct⁴⁷³. Totuși, studiul CHARM⁴⁷⁴ nu a arătat beneficii semnificative ale candesartanului comparat cu placebo la pacienții cu funcție ventriculară preservată. Astfel, tratamentul cu sartani ar putea fi util în insuficiența cardiacă, hipertensiune sau nefropatia diabetică la pacienți cu angină când IEC sunt indicați dar nu sunt tolerați, dar nu este nicio indicație pentru ARB la pacienții cu funcție sistolică preservată și fără diabet ca prevenție secundară.

Terapia de substituție hormonală.

Date epidemiologice au sugerat beneficii semnificative cardiovasculare postmenopauză datorată terapiei de substituție hormonală (TSH). Însă recent, trialuri

prospectivă, dublu-orb, placebo-controlată au arătat că TSH cu o combinație de preparate orale de estrogen/progestin ca prevenție primară nu oferă beneficii cardiovasculare printre femeile cu boală dovedită^{475,476} și că există un risc crescut de a dezvolta boală cardiovasculară și crește riscul de apariție al cancerului de sân⁴⁷⁷. Prevenția primară cu estrogeni la pacientele cu histerectomie nu oferă protecție cardiovasculară³⁴⁹. Noile ghiduri nu recomandă folosirea de rutină TSH pentru afecțiunile cronice.

Beta-blocante.

Riscul de a prezenta moarte subită cardiacă sau infarct miocardic a fost redus de beta-blocante cu 30% în trialurile post-infarct miocardic⁴⁸⁰. O meta-analiză recentă a efectelor beta-blocantelor asupra mortalității nu a adus beneficii în tratamentul acut, ci o reducere semnificativă a riscului relativ cu 24% ca prevenție secundară pe termen lung⁴⁸¹. Beta-blocantele cu activitate intrinsecă simpaticomimetică par să aducă mai puțină protecție, și se pare că cel mai frecvent agent prescris, atenololul, a avut dovezi slabe privind mortalitatea post-infarct⁴⁸¹. De asemenea, o meta-analiză recentă a efectelor atenololului asupra hipertensiunii pune la îndoială beneficiul oferit de acest medicament⁴⁸² deși beta-blocantele ca efect de grup oferă protecție similară ca și alte antihipertensive în meta-analizele precedente^{457,458}. Extrapolându-se din trialurile post-IM efectele beta-blocantelor pot fi protective de asemenea la pacienții cu boală coronariană stabilă. Oricum, acestea nu au fost demonstrate într-un trial placebo-controlat. Trialurile post-IM cu beta-blocante s-au realizat înainte de efectuarea altor terapii de prevenție secundară, cum ar fi tratamentul cu statine și IEC, care lasă îndoile privind eficacitatea ca primă terapie a strategiei «moderne» de tratament.

Mari studii cu beta-blocante în angina stabilă, APSIS și TIBET, nu au inclus grupuri placebo pentru a nu priva de tratament pacienții simptomatici pe perioade lungi de timp. În trialul APSIS, care a inclus 809 pacienți diagnosticați clinic cu angină pectorală, cu o urmărire medie de 3,4 ani (>1.400 pacienți-ani de tratament pentru fiecare grup)⁴⁹, tratamentul cu verapamil SR (240-480 mg/zi) a asociat o rată a evenimentelor cardiovasculare similară cu tratamentul cu metoprolol CR (100-200 mg/zi). O urmărire ulterioară a studiului APSIS (până la 9,1 ani) nu a modificat aceste constatări și a arătat un prognostic bun al pacienților cu angină stabilă, în special în cazul femeilor fără diabet în comparație cu restul populației⁴⁸³. În trialul TIBET care a inclus 682 de pacienți cu angină

pectorală indusă de efort, pe o perioadă de urmărire medie de 2 ani (≈ 450 pacienți în fiecare grup)⁴⁸, efectele nifedipinei SR (20-40 mg) nu au diferit semnificativ de cele ale atenololului (50 mg), dar asocierea dintre cele două medicamente s-a dovedit a fi avantajoasă.

Un studiu mai mic (≈ 300 pacienți-ani) care a inclus pacienți cu boală coronariană cu minime sau fără simptome de angină a comparat tratamentul cu atenolol vs placebo (trialul ASIST) și a arătat o incidență mai crescută a endpointului combinat care a inclus tratament în funcție de simptome în grupul placebo⁴⁸⁴. Aceasta confirmă beneficiul antianginos al beta-blocantelor, dar nu arată că acest tratament schimbă prognosticul pacienților cu angină stabilă.

Beta-1-blocantele- metoprolol sau bisoprolol s-au arătat a reduce efectiv evenimentele cardiace la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă^{485,486}. Carvedilolul, un beta-blocant neselectiv care are și efecte alfa-blocante reduce de asemenea riscul de moarte și resitalizările de cauză cardiacă la pacienții cu insuficiență cardiacă⁴⁸⁷.

Blocante de canale de calciu.

Scăderea frecvenței cardiace de către blocantele de canale de calciu (BCC) pot îmbunătăți prognosticul pacienților post-IM, așa cum arată studiul DAVIT II cu verapamil și un subgrup la pacienții fără semne de insuficiență cardiacă în studiul MDPIT cu diltiazem⁴⁸⁹. De asemenea, în trialul INTERCEPT a existat o tendință către reducerea morții cardiace subite, re-infarcizarea non-fatală și a ischemiei refractare și o reducere semnificativă a nevoii de revascularizare printre pacienții care au suferit un infarct miocardic și au fost tratați cu diltiazem, comparativ cu cei care au primit placebo⁴⁹⁰. Blocantele canalelor de calciu sunt și agenți antihipertensivi, fără avantaje însă față de alte medicamente antihipertensive privind rezultatele clinice, dar tratamentul cu blocante ale canalelor de calciu este asociat cu un risc crescut de insuficiență cardiacă⁴⁵⁷⁻⁴⁵⁹.

Prognosticul în boala coronariană stabilă nu a fost valabil pentru blocantele de calciu dihidropiridinice până de curând. Trialurile mai vechi referitoare la nifedipina cu durată scurtă de acțiune nu au arătat niciun beneficiu privind endpointurile printre pacienții cu boală coronariană și chiar au crescut riscul de moarte la doze crescute de medicament⁴⁹¹. Această problemă a adus în discuție eventualitatea unui antagonist de calciu și a arătat că tratamentul cu medicamente vasodilatatoare cu durată scurtă de acțiune, precum blocantele de calciu dihidropiridinice este inadecvat. O meta-analiză asupra siguranței administrării nifedipinei în

angina pectorală stabilă a sugerat că acest medicament nu este sigur⁴⁹².

Trialul⁴⁹³ ACTION (TABELUL 5), recent publicat și care compară tratamentul cu nifedipină cu durată lungă de acțiune și placebo timp de 4,9 ani de tratament continuu la 7665 pacienți cu angină pectorală stabilă este suficient de puternic semnificativ pentru morbiditate și mortalitate. Trialul ACTION nu a arătat niciun beneficiu al tratamentului cu nifedipină cu durată lungă de acțiune comparativ cu placebo privind incidența morții, infarctului miocardic, anginei refractare, stroke-ului și a insuficienței cardiace. Tratamentul cu nifedipină tinde să crească nevoia de revascularizare (HR 1,25; P = 0,073), dar a redus nevoia by-pass-ului chirurgical (HR 0,79; P = 0,0021). Autorii au concluzionat că tratamentul cu nifedipină este sigur și reduce nevoia de intervenție coronariană⁴⁹³, dar nu are efecte semnificative asupra complicațiilor grave ca moartea subită și infarctul miocardic.

Un dezavantaj major al trialului ACTION este includerea liberă a pacienților cu hipertensiune, deși efectele de scădere a tensiunii arteriale ale nifedipinei comparativ cu placebo era de așteptat să aducă beneficii neașteptate stării de sănătate (sau adăugate) la efectele generate de efectele antiischemice sau alte efecte ale antagoniștilor de calciu.

Astfel, ACTION a inclus pacienți cu tensiunea arterială 200/105 mmHg și 52% dintre pacienți au avut tensiuni de bază >140/90 mmHg, deși tensiunea arterială medie a fost de 137/80 mmHg. Proporția pacienților cu tensiune arterială >140/90 mmHg a fost redusă la 35% în cadrul grupului de pacienți care au primit nifedipină și la 47% în cadrul grupului ce a primit placebo⁴⁹³, indicând că încercările de a obține tensiuni arteriale similare la participanții la studiu nu au fost suficiente. În medie, tratamentul cu nifedipină a determinat o ușoară, dar importantă creștere a frecvenței cardiace cu aproximativ 1 bătaie pe minut și a redus tensiunea cu ~6/3 mmHg. Subgrupul de analiză al studiului ACTION a arătat beneficii semnificative ale tratamentului cu nifedipină la pacienții cu tensiune arterială de bază crescută, dar cu tendința de rezultate nefavorabile la cei ce aveau tensiunea mai mică de 140/90 mmHg. O reducere cu 6 mmHg a tensiunii arteriale sistolice ar fi de așteptat să reducă evenimentele cardiovasculare majore cu aproximativ 25%, conform analizei meta-regresionale a lui *Staessen et al.*⁴⁵⁸, și acest efect ar trebui să nu fie restricționat la pacienții cu hipertensiune arterială certă.

Studiul⁴⁶⁷ CAMELOT a comparat efectul tratamentului cu amlodipină, enalapril sau placebo la 1991 pacienți cu boală coronariană stabilă și tensiune arterială normală timp de 2 ani de tratament continuu.

După cum am mai discutat, tratamentul cu amlodipină și enalapril a scăzut valorile tensiunii arteriale în aceeași măsură și se pare că reduce incidența complicațiilor majore similar, deși aceste rezultate nu au fost semnificative.

Studiile APSIS⁴⁹ și TIBET⁴⁸ nu au fost placebo-controlate „menite” să determine efecte asupra mortalității, dar nu au arătat diferențe majore între betablocante și blocantele canalelor de calciu privind mortalitatea și morbiditatea cardiovasculară în timpul tratamentului de lungă durată al anginei pectorale stabile. O meta-analiză ce a cuprins 72 de trialuri ce comparau efectele antagoniștilor de calciu și ale betablocantelor în angina pectorală stabilă a relevat rezultate similare ale celor două clase de medicamente⁴⁹⁴.

Oricum, durata medie a studiilor în această meta-analiză a fost doar de 8 săptămâni. O meta-analiză rezumată la doar 6 trialuri mari a ajuns la rezultate similare¹⁵⁷.

În concluzie, nu este nicio dovadă care să ateste folosirea blocantelor canalelor de calciu în angina stabilă necomplicată, deși efectul de scădere a frecvenței cardiace, pe care îl au blocantele canalelor de calciu ar putea fi folosit ca o alternativă la beta-blocante, post infarct miocardic, și la pacienții fără insuficiență cardiacă care nu tolerează beta-blocantele.

Recomandări în terapia farmacologică a pacienților cu angină pectorală stabilă pentru a le îmbunătăți prognosticul

Clasa I

1. Aspirină 75 mg în fiecare zi la pacienții fără contraindicații specifice (sângerare gastro-intestinală activă, alergii la aspirină, sau toleranță anterioară la aspirină (nivel de evidență A)
2. Terapie cu statine la toți pacienții cu boală coronariană (nivel de evidență A)
3. Terapie cu IEC la pacienții cu indicații clare pentru inhibarea enzimei de conversie, cum ar fi hipertensiunea, insuficiența cardiacă, disfuncția VS, infarct miocardic cu disfuncție VS sau diabet (nivel de evidență A)
4. Terapie orală cu betablocante la pacienți post infarct miocardic sau cu insuficiență cardiacă (nivel de evidență A)

Clasa IIa

1. Terapie cu IEC la toți pacienții cu angină sau boală coronariană dovedită (nivel de evidență B)
2. Clopidogrel ca alternativă a agenților antiplachetari la pacienții cu angină stabilă care nu pot lua aspirină (de ex. alergici la aspirină) (nivelul de evidență B)
3. Statine în doze mari la pacienții cu risc crescut (2% risc de moarte cardiovasculară anual), pacienți cu boală coronariană dovedită (nivel de evidență B).

Clasa IIb

1. Terapie cu fibrati la pacienții cu HDL scăzut și cu trigliceride crescute care au diabet sau sindrom metabolic (nivel de evidență B).
2. Fibrati sau acid nicotinic ca terapie adjuvantă la statine la pacienții cu HDL scăzut și trigliceride crescute, ce au risc crescut (2% risc de moarte cardiovasculară anual) (nivel de evidență C).

Tratamentul farmacologic al simptomelor și al ischemiei

Simptomele anginei pectorale și semnele de ischemie (inclusiv de ischemie silențioasă) pot fi reduse de medicamente care reduc consumul de oxigen miocardic și/sau cresc fluxul sanguin spre zona ischemică. Cele mai folosite medicamente antianginoase sunt beta-blocantele, blocantele de canale de calciu și nitrații.

Nitrații cu acțiune scurtă. Acțiunea rapidă a nitroglicerinei cu ameliorarea efectivă a simptomatologiei conduce la utilizarea acesteia în profilaxia crizelor anginoase^{157,377,495,496}. Încetarea accesului anginos și a ischemiei miocardice este realizată prin efectele venodilatatoare și reducerea presiunii de umplere diastolică, care duce la îmbunătățirea perfuziei subendocardice. Vasodilatația coronariană și împiedicarea vasospasmului ar putea de asemenea contribui. Toleranța la nitrați (vezi mai jos) se dezvoltă la administrarea de nitroglicerină cu acțiune scurtă, ce ar trebui evitată. Prima cale de metabolizare a nitroglicerinei este calea orală. Absorbția pe cale orală este rapidă și evită ficatul, conducând la o creștere a biodisponibilității. Astfel, încetarea eficientă a durerii anginoase poate fi obținută cu nitroglicerină sublingual, tablete sau spray. Tabletele au o durată mai lungă a acțiunii și pot fi recomandate pentru profilaxia acceselor anginoase. Tabletele de nitroglicerină se deteriorează la expunerea la aer și după deschiderea flacoanelor nu ar mai trebui utilizate mai mult de 3 luni; sprayul este mai stabil. Nitroglicerina poate cauza

efecte secundare vasodilatatoare dependente de doză, cum ar fi cefaleea și roșeața. Supradoza poate determina hipotensiune și activare simpatică reflexă cu tahicardie, ducând la angină „paradoxală”. Un acces anginos care nu cedează la nitroglicerina ar putea sugera un posibil infarct miocardic. Așadar, pacienții ar trebui instruiți cum să folosească nitroglicerina. Folosirea nitraților cu acțiune scurtă e o bună și simplă metodă de tratament alături de celelalte medicamente.

Nitrații cu acțiune lungă. Tratamentul cu nitrați cu acțiune lungă reduce frecvența și severitatea episoadelor anginoase, și pot crește toleranța la efort^{157,377,495,496}. Tratamentul este doar simptomatic, și studii post-infarct miocardic nu au reușit să demonstreze beneficiul unui astfel de tratament asupra prognosticului^{497,498}. Efectele adverse sunt cele descrise mai devreme (cefalee și roșeață).

Câteva preparate de nitrați cu acțiune lungă sunt disponibile. Din nitratul de isosorbid (ISDN) are o durată medie de acțiune, și presupune administrarea în mai mult de o doză pe zi. Isosorbid-5-mononitrat (ISMN) este disponibil în mai multe formule care asigură acțiune prelungită pe o anumită perioadă (vezi mai jos). Nitroglicerina transdermică permite un control mai bun asupra duratei de acțiune, dar sunt mai scumpe decât ISDN sau ISMN. Toleranța se poate dezvolta când administrarea continuă a nitraților atinge niveluri limită cu pierderea acțiunii antianginoase. Astfel pacienții tratați cu nitrați cu acțiune lungă ar trebui să aibă un interval liber în fiecare zi pentru a menține efectele terapeutice ale nitraților. Nitroglicerina transdermică nu este eficientă și pacienții ar trebui să lase un interval liber în timpul zilei sau nopții; cu toate acestea, se poate produce o scădere a pragului anginos sau un fenomen de rebound al anginei la îndepărtarea patch-urilor⁴⁹⁹⁻⁵⁰¹. Nitroglicerina transdermică e mai frecvent asociată cu fenomene de rebound decât în cazul tratamentului cu nitrați cu acțiune lungă⁴⁹⁵.

Beta-blocantele. Beta-blocantele au dovezi în prevenția episoadelor de angină și ischemie^{157,377,502,503}. Ele reduc consumul de oxigen prin reducerea frecvenței cardiace și a contractilității, și prin reducerea tensiunii arteriale. Frecvența cardiacă de repaus și la efort este redusă de majoritatea beta-blocantelor, cu excepția celor cu activitate parțial agonistă care reduc doar frecvența cardiacă la efort. Creșterea duratei diastolei ameliorează perfuzia în ariile ischemice și prin „furt coronarian invers”, datorită rezistențelor vasculare crescute în zonele non-ischemice⁴²⁵. Beta-blocantele au rol bine definit de asemenea în tratamentul hipertensiunii arteriale²⁸⁶.

Blocantele beta-1 selective sunt la fel de eficace ca și beta-blocantele neselective indicând faptul că neurotransmițătorul simpatic al beta-1 blocării selective, noradrenalina este o țintă primară pentru inhibiție. Agenții beta-1 blocați sunt preferați datorită avantajelor în ceea ce privește reacțiile adverse în comparație cu beta-blocantele neselective^{157,377}. Cei mai folosiți agenți beta-1 blocați cu o bună documentare ca anti-anginoase sunt metoprolol, atenolol și bisoprolol. Efectele antianginoase și antiischemice sunt asociate cu gradul blocadei cardiace beta-1 adrenoceptoare, cu concentrația plasmatică a medicamentului, pe când efectul de scădere a tensiunii arteriale nu este. Pentru a obține o eficacitate pe 24 de ore ale beta-1 blocantului cu timp lung de înjumătățire, de ex. bisoprolol sau o formulă ce demonstrează un profil extins al concentrației plasmatică, de ex. metoprolol CR, poate fi folosită. Pentru atenolol (cu timp de înjumătățire de 6-9 ore), dozajul zilnic de două ori poate fi mai bun, dar creșterea dozelor extind durata acțiunii. Dozele țintă pentru efectele anti-anginoase complete sunt bisoprolol 10 mg/zi, metoprolol CR 200 mg/zi, atenolol 100 mg/zi (sau 50 mg de două ori pe zi). Gradul beta-blocadei poate fi obținut prin test de efort. Beta-blocantele sunt medicamente anti-anginoase care cresc toleranța la efort, diminuează simptomele și scad consumul de nitrați cu acțiune scurtă^{157,377,502,503}. Oricum, simptomele se pot agrava în cazul administrării de beta-blocante la pacienții cu angină vasospastică.

Efectele adverse ale beta-blocantelor includ extremități reci și bradicardie simptomatică, ambele fiind asociate cu inhibiție cardiacă, și cresc simptomele respiratorii în astm, BPOC (mai puțin frecvent în cazul agenților beta-1 selectivi). Beta-blocantele pot provoca oboseală, dar 0,4% dintre pacienții din trialuri întrerup tratamentul din acest motiv⁵⁰⁴. În mod similar, depresia nu a fost crescută printre pacienții tratați cu beta-blocante și disfuncția sexuală a fost descoperită doar la 5/1000 pacienți-ani de tratament (ducând la întreruperea în 2/1000 cazuri)⁵⁰⁵. Calitatea vieții, care a fost în mod extensiv studiată în tratamentul hipertensiunii arteriale este bine păstrată în cazul tratamentului cu beta-blocante^{505,506}, dar acestea nu au fost studiate sistematic la pacienții cu angină stabilă³⁷⁹. Variabilele psihosociale reflectând calitatea vieții a fost similar influențată de tratamentul cu metoprolol și verapamil în studiul APSIS. Așadar, profilul efectelor secundare s-ar putea să nu fie atât de greu tolerabile pacienților cum au fost percepute anterior.

Blocante de canale de calciu (BCC).

BCC au deasemenea un rol bine definit ca medicație antianginoasă^{157,377,467,502,503}. Există o heterogenitate a claselor de BCC care produc coronarodilatație prin blocarea influxului ionilor de calciu prin canalele de tip L. BCC neselective (verapamil și diltiazem) reduc contractilitatea miocardică, frecvența cardiacă și conducerea atrio-ventriculară^{157,377}. Chiar și BCC (nifedipina, amlodipina, și felodipina) pot produce depresie cardiacă dar aceasta poate fi obținută prin activare cardiacă simpatică reflexă cu mici creșteri ale frecvenței cardiace care vor scădea în timp. Oricum semnele activării simpatică pot fi văzute și după luni de tratament cu BCC dihidropiridinice⁵⁰⁷.

BCC cu durată lungă de acțiune (amlodipina) sau cu durată scurtă de acțiune (nifedipina, felodipina, verapamil, și diltiazem) sunt preferate pentru a minimiza fluctuațiile concentrațiilor plasmatică și efectele cardiovasculare⁵⁰⁸. Efectele secundare sunt de asemenea dependente de concentrație și strâns legate de răspunsul arterial vasodilatator (cefalee, roșeață și edeme periferice). Aceste efecte sunt mai pronunțate în cazul dihidropiridinelor. Verapamilul poate cauza constipație. Efectele antianginoase ale BCC sunt în relație cu scăderea travaliului cardiac datorită vasodilatației sistemice precum și coronariene la care se adaugă vasospasmul^{157,377}. BCC sunt eficiente în special la pacienții cu angină vasospastică (Prinzmetal), dar la unii pacienți BCC pot accentua ischemia⁵⁰⁹.

Studiul CAMELOT⁴⁶⁷ a arătat că efectele antianginoase ale amlodipinei comparate cu placebo au redus semnificativ spitalizarea pentru angină, precum și nevoia de revascularizare pe o perioadă de doi ani de tratament. Tratamentul cu enalapril nu a fost asociat cu efecte similare pe ischemie. În studiul CAPE⁵¹⁰ tratamentul cu amlodipină comparativ cu placebo a rezultat o modestă dar semnificativă reducere a ischemiei la monitorizarea Holter (efectele placebo fiind mai degrabă pronunțate) după 7 săptămâni de tratament. Pacienții au relatat reduceri mari ale atacurilor anginoase (70 vs 44%) și o pronunțată reducere a consumului de nitroglicerină (67 vs. 22%) în timpul celor 10 săptămâni cu amlodipină comparativ cu placebo. Profilul efectelor secundare ale amlodipinei a fost favorabil în ambele studii CAMELOT și CAPE. În studiul ACTION deși nu a fost asociat cu o reducere a obiectivului primar (moarte subită, infarct miocardic acut, angina refractară, insuficiență cardiacă nou descoperită, stroke și revascularizare periferică), terapia cu nifedipină a fost asociată cu reducerea nevoii de revascularizare prin bypass. (HR 0,79, P = 0,002)⁴⁹³.

Efectele antianginoase și antiischemice ale BCC sunt aditive la cele ale beta-blocantelor la mulți, dar nu la toți pacienții. BCC dihidropiridinice sunt pretabile la combinația cu beta-blocantele care contracarează activarea simpatică cardiacă reflexă. Scăderea frecvenței cardiace determinate de BCC poate determina tulburări de conducere la pacienții tratați cu beta-blocante. Toate BCC pot precipita insuficiența cardiacă la pacienții predispuși. Încercările de a folosi BCC dihidropiridinice în tratamentul vasodilatator al insuficienței cardiace nu au avut succes. Oricum, amlodipina poate fi folosită în tratamentul anginei la pacienții cu insuficiență cardiacă compensată dacă nu poate fi controlată prin altă terapie (nitrați, beta-blocante)⁵¹¹.

Comparație între beta-blocante și blocante de canale de calciu în tratamentul anginei stabile.

Studiul IMAGE⁵¹² a comparat pacienți cu angină stabilă tratați cu metoprolol retard 200 mg pe zi sau nifedipină SR 20 mg de două ori pe zi timp de 6 săptămâni (140 de pacienți în fiecare grup). Ambele au crescut toleranța la efort deasupra nivelului de bază cu mari îmbunătățiri la pacienții ce au primit metoprolol ($P < 0,05$). Răspunsurile la cele două medicamente au fost variabile și dificil de prezis. În studiul APSIS tratamentul cu verapamil SR pentru o lună a fost ușor mai eficient decât metoprolol CR în creșterea toleranței la efort⁵¹³. Oricum, deși ischemia indusă de efort a fost predictivă pentru evenimentele cardiovasculare în acest studiu efectele tratamentului pe termen scurt în ischemia indusă de efort nu au prezis îmbunătățirile pe termen lung. Aceasta scoate în evidență diferențele între tratamentul simptomatic și ischemie și rezultatele țintite de tratament. Severitatea ischemiei reprezintă un marker al severității bolii coronariene. Dar severitatea bolii este influențată de vulnerabilitatea plăcii și tendința de complicații trombotice când placa devine instabilă factori care nu sunt modificați de agenții anti-ischemici tradiționali.

Studiul TIBBS⁵¹⁴ a arătat efectele anti-ischemice și anti-anginoase ale bisoprololului și nifedipinei, dar bisoprololul a fost mai eficient. Studiul TIBET a comparat efectele atenololului, nifedipinei sau combinația lor pe ischemia indusă de efort într-un model dublu-orb. Ambele medicații singure, sau în combinație au adus îmbunătățiri semnificative în parametrii de efort și reduceri semnificative ale ischemiei în activități zilnice când au fost comparați cu placebo dar nu au fost diferențe semnificative între grupuri pentru niciun parametru ischemic măsurat.

A fost retras din studiu un număr semnificativ de subiecți datorită efectelor adverse în grupul cu nifedipină comparativ cu atenololul și în grupul combinat^{48,515}. Meta-analize care au comparat efectele beta-blocantelor și BCC în angina pectorală stabilă, au arătat că beta-blocantele sunt mai eficiente decât BCC în reducerea episoadelor de angină⁴⁹⁴, dar că efectele pe toleranța la efort și ischemie ale celor două clase de medicamente sunt similare^{157,494}.

Așadar, în absența infarctului miocardic, datele actuale sugerează că alegerea între un beta-blocant și un BCC ca tratament anti-anginos poate fi ghidat de toleranța individuală și de prezența altor boli și co-tratament. Dacă acești factori sunt cântăriți egal, beta-blocantul este recomandat ca primă alegere.

Comparația între nitrați și beta-blocante sau BCC. Sunt relativ puține studii care să compare efectele anti-anginoase și anti-ischemice ale nitraților cu durată de acțiune cu beta-blocante sau BCC, și nu există nicio documentație în ceea ce privește posibilele efecte ale nitraților asupra morbidității în angina pectorală stabilă⁴⁹⁴. A fost nesemnificativă scăderea consumului de nitroglicerină sub tratament cu beta-blocante, iar episoadele anginoase pe săptămână au fost mai puține în timpul tratamentului cu BCC comparativ cu nitrații cu durată de acțiune lungă în meta-analiza lui Heidenreich et al.⁴⁹⁴.

Astfel nitrații cu durată de acțiune nu au niciun avantaj terapeutic față de beta-blocante sau BCC.

Activatorii canalelor de potasiu. Principalul agent al acestei clase, nicorandilul are un mecanism dual de acțiune, și este un activator al canalelor de potasiu cu efecte nitrat-like⁵¹⁶. Nicorandil este administrat la o doză uzuală de 20 mg $\times$ 2/zi pentru prevenția anginei. Toleranța efectului antianginos poate duce la o administrare cronică⁵¹⁷ și toleranța încrucișată cu nitrații nu pare să fie o problemă⁵¹⁶. Alături de proprietățile sale antianginoase, nicorandilul este presupus a avea proprietăți cardioprotectoare^{516,518}. *Trialul The Impact Of Nicorandil in Angina (IONA)* a arătat o reducere semnificativă a evenimentelor coronariene majore la pacienții cu angină stabilă tratați cu nicorandil comparativ cu placebo, ca adjuvant la terapia convențională²⁵⁴. Oricum rezultatele au fost ghidate de efectele nicorandilului în „spitalizarea pentru durere precordială” și riscul scăderii privind moartea cardiacă sau infarctul miocardic non-fatal timp de 1,6 ani de tratament a fost nesemnificativă²⁵⁴; astfel valoarea tratamentului a fost dovedită⁵¹⁸. Nicorandil nu este disponibil în alte țări.

Alți agenți. Inhibitori ai nodului sinusal, cum ar fi ivabradina, care acționează prin inhibiția selectivă a curen-
tului If, și are efect cronotrop negativ, atât în repaus
cât și la efort. Inhibiția If a demonstrat eficiența anti-
anginoasă^{461,519,520} și ivabradina poate fi folosită ca o alter-
nativă la pacienții care nu tolerează beta-blocantele. A
fost înregistrată de EMEA pentru acest scop.

Agenții activ metabolic protejează de ischemie prin
creșterea metabolismului glucidic și implicit ai acizilor
grași. Trimetazidina și ranolazina sunt considerate am-
bele antianginoase metabolice. În orice caz, s-a desco-
perit recent că ranolizina este un inhibitor al curentului
tardiv de sodiu⁵²¹, care este activat în cadrul ischemiei,
conduce la supraîncărcarea cu calciu a miocardului
ischemic, scade complianța, crește rigiditatea ventri-
culului stâng și compresia capilară. Inhibiția curentului
tardiv de sodiu de către ranolazina, combate aceste
efecte și previne supraîncărcarea cu calciu și conse-
cințele subsecvente ale acesteia^{522,523}. Ambele, trime-
tazidina și ranolazina^{527,528} au dovedit că au eficiență
anti-anginoasă. Pot fi utilizate în combinație cu agenți
hemodinamic activi, deși efectul lor principal nu este
scăderea frecvenței cardiace sau a tensiunii. Trime-
tazidina a fost disponibilă pentru mai mulți ani, dar nu
în toate țările. Ranolazina, după investigații intensive,
nu a fost încă aprobată a fi utilizată de către EMEA.
Nu s-a stabilit influența acestor medicamente asupra
prognosticului pacienților cu angină stabilă.

Molsidomina este un vasodilatator cu acțiune simi-
lară nitraților organici și în doze adecvate este un anti-
ischemic eficient și antianginos⁵²⁷. Nu este disponibil în
alte țări.

Recomandări pentru terapia farmacologică. Trata-
mentul antianginos ar trebui individualizat și monitori-
zat. Terapia cu nitrați cu acțiune scurtă ar trebui pres-
crisă tuturor pacienților pentru rezolvarea imediată a
simptomelor acute în funcție de toleranță. Deși diferite
tipuri de medicamente au demonstrat a avea efecte anti-
anginoase, în trialuri clinice, nu este obligatoriu să o
întâlnim la fiecare pacient în parte. Tratamentul anti-
anginos intensiv poate de asemenea fi dăunător, așa
cum s-a arătat că trei antianginoase pot determina un
mai mic control al simptomatologiei decât două^{530,531}.
Astfel, dozajul unui singur tratament ar trebui optimizat
înaintea adăugării unui al doilea, și este recomandată
schimbarea combinațiilor de medicamente înaintea
încercării introducerii celui de-al treilea medicament.
Un răspuns slab la tratament este totdeauna o dovadă
că medicamentul nu este eficient.

Un algoritm de strategie pentru managementul medi-
cal al anginei stabile, dacă revascularizarea nu este nece-
sară după o evaluare inițială și a riscului, include trata-
mente care au ca scop să îmbunătățească prognosticul
și simptomele și este arătat în **FIGURA 7**. Următoarele
recomandări privind terapia antianginoasă și nivelul de
evidență se referă la eficacitatea antianginoasă și anti-
ischemică doar dacă este demonstrată.

**Recomandări în terapia farmacologică a pacienților
cu angină pectorală stabilă pentru a le îmbunătăți
simptomatologia și/sau reducerea ischemiei**

Clasa I

1. Administrarea de nitroglicerină pentru simp-
tome acute și profilaxie (nivel de evidență
B)
2. Testare a efectelor beta1-blocantelor, și titra-
re până la doza maximă; considerate a avea
protecție pe ischemie pe 24 ore (nivel de evi-
dență A)
3. În caz de intoleranță la beta-blocante, sau
eficacitate slabă în monoterapie, BCC (nivel
de evidență A), nitrați cu durată de acțiune
lungă (nivel de evidență A) sau nicorandil
(nivel de evidență A)
4. Dacă efectele beta-blocantelor sunt insufi-
ciente în monoterapie se adaugă BCC (nivel
de evidență B)

Clasa IIa

1. În caz de intoleranță la beta-blocante, inhibi-
tor de nod sinusal (nivel de evidență B)
2. Dacă monoterapia cu BCC sau terapia combi-
nată este ineficientă, nitrați cu durată de
acțiune lungă sau nicorandil (nivel de eviden-
ță C)

Clasa IIb

1. Agenți metabolici, când sunt disponibili, ca
medicație adițională sau când unele medica-
mente nu sunt tolerate (nivel de evidență B)

De considerat tripla terapie dacă două regimuri de
tratament sunt ineficiente, și de evaluat efectele medi-
camentelor asociate cu atenție. Pacienții care nu au
simptomatologie controlată prin dubla terapie sunt pre-
tabili pentru revascularizare cu o înclinare mai mare
pentru revascularizare decât pentru terapie farmaco-
logică în funcție de balanța risc/ beneficiu individuală.
În pofida tratamentului, managementul anginei refrac-
tare continuă să fie o provocare și opțiunile terapeutice
în aceste cazuri sunt prezentate într-o secțiune sepa-
rată.

Considerații terapeutice speciale: Sindromul X și angina vasospastică

Tratamentul Sindromul X. Tratamentul ar trebui să fie axat pe simptome⁵³². Cum nitrații sunt eficienți la mai mult de jumătate din pacienți^{303,532} este rezonabil să începem tratamentul cu nitrați cu durată lungă de acțiune. Dacă simptomele persistă, BCC și beta-blocante pot fi administrate pacienților cu Sindrom X. Deși blocada alfa-adrenergică crește rezerva vasodilatatoare la pacienții cu sindrom X⁵³⁵, agenții blocanți alfa-adrenergici sunt ineficienți clinic^{536,537}. Există rapoarte care atestă că alte medicamente precum nicorandilul^{536,537} și trimetazidina⁵³⁹ ar putea fi utile în cazul acestor pacienți.

IEC⁵⁴⁰ și statinele⁵⁴¹ sunt de ajutor în înlăturarea disfuncției endoteliale adiacente. Astfel, aceste medicamente ar trebui considerate active pentru pacienții cu sindrom X, ca parte componentă a managementului⁵⁴², factorilor lor de risc și unele date sugerează că IEC și statinele ar putea fi de asemenea eficiente în reducerea ischemiei induse de efort la acest tip de populații^{541,543,544}.

Provocarea de a obține efecte terapeutice de lungă durată la pacienții cu sindrom X necesită o abordare multidisciplinară⁵⁴⁵. Aceasta ar putea include utilizarea analgezicelor precum imipramina⁵⁴⁶ și aminofilina⁵⁴⁷, tehnici psihologice⁵⁴⁵, electrostimulare⁵⁴⁸ și antrenament fizic⁵⁴⁹. Unele studii cu hormoni de substituție aplicați transdermic-HRT^{550,551} la pacientele post menopauză au arătat îmbunătățiri ale funcției endoteliale și ale simptomatologiei, dar în lumina studiilor recente care au demonstrat efecte adverse cardiovasculare datorită utilizării de HRT se recomandă multă precauție în prescrierea HRT cu acest scop.

Recomandările în terapia farmacologică a sindromului X pentru îmbunătățirea simptomatologiei

Clasa I

1. Terapie cu nitrați, beta-blocante și BCC, singure sau în asociere (nivel de evidență B)
2. Terapie cu statine la pacienții cu hiperlipidemie (nivel de evidență B)
3. IEC la pacienții cu hipertensiune (nivel de evidență C)

Clasa IIa

1. Terapie cu alte anginoase inclusiv nicorandil și agenți antimetabolici (nivel de evidență C)

Clasa IIb

1. Aminofilina pentru dureri continue, ignorând măsurile din clasa I (nivel de evidență C)

2. Imipramina pentru dureri continue, ignorând măsurile din clasa I (nivel de evidență C)

Tratamentul anginei vasospastice. Îndepărtarea factorilor precipitanți cum ar fi întreruperea definitivă a fumatului este esențială⁵⁵². Principalele componente ale terapiei medicamentoase sunt nitrații și BCC. Deși nitrații sunt foarte eficienți în îndepărtarea vasospasmului acut, nu sunt utili pentru prevenirea episoadelor de angină de repaus³⁴⁰. BCC sunt mai folositoare pentru ameliorarea semnelor și simptomelor spasmului coronarian și tratamentul ar trebui să fie ținut, utilizând doze mari (de la 480 mg/zi verapamil, de la 260 mg/zi diltiazem, de la 120 mg/zi nifedipina). Oricum, administrarea de BCC a condus la suprimarea totală a simptomelor la doar 38% dintre pacienți³⁴⁰. La cei mai mulți dintre pacienți, asocierea dintre nitrați cu durată lungă de acțiune cu doze mari de BCC va duce la o îmbunătățire a simptomatologiei. La pacienții cu simptome rezistente la tratament, adăugarea unui al doilea BCC sau a unei alte clase de medicamente poate da rezultate. Tratamentul medical pare a fi mai eficient la femei și la pacienți cu supradenivelare de ST în timpul testelor de provocare³⁴⁰.

Rolul alfa-blocantelor este controversat dar au fost raportate și beneficii terapeutice ocazionale. Nicorandil, un activator al canalelor de potasiu, ar putea fi de asemenea util ocazional la pacienți cu angina vasospastică refractară⁵⁵⁴. Raportările succeselor obținute în tratamentul vasospasmului rezistent la tratament cu ajutorul stenturilor coronariene există, dar această abordare nu este larg răspândită. CABG nu este indicat, deoarece poate apare spasmul distal de anastomoză.

Remisiunea spontană a spasmului s-a întâlnit la aproximativ jumătate din vesticii care au urmat tratament medical pe o durată de cel puțin un an⁵⁵⁷. Astfel, poate fi acceptat un tratament discontinuu 6-12 luni după ce angina a dispărut sub tratamentul medicamentos. Dacă vasospasmul apare însoțit de o boală coronariană ghidurile recomandă tratamentul medicamentos pentru îmbunătățirea prognosticului la care se adaugă și prevenția secundară.

Recomandările pentru tratamentul farmacologic al anginei vasospastice

Clasa I

1. Tratamentul cu BCC și, dacă este necesar, nitrați, la pacienții ale căror arteriografii sunt normale sau nu arată nicio leziune obstructivă (nivel de evidență B)

REVASCULARIZAREA MIOCARDICĂ

Există două concepții bine stabilite în ceea ce privește revascularizarea ca tratament în angina stabilă determinată de ateroscleroza coronariană: revascularizarea chirurgicală, by-passul arterei coronare (CABG), și intervenția coronariană percutanată (PCI). Actual, ambele metode sunt în dezvoltare rapidă prin introducerea chirurgiei minim invazive și a stenturilor ce fac posibilă abandonarea medicamentelor. Ca și în cazul terapiei farmacologice, potențialele obiective ale revascularizării au două intenții: să îmbunătățească supraviețuirea sau să ofere o supraviețuire fără infarct, fie să diminueze până la dispariție simptomele. Riscul individual al fiecărui pacient precum și simptomele sale trebuie să fie un factor major de decizie.

By-passul coronarian

Favorolo a fost primul care a descris folosirea venei safene pentru a șunta artera coronară obstruată în 1969. De atunci CABG a devenit cea mai comună operație pentru boala coronariană ischemică și una dintre cele mai răspândite operații în lumea întreagă. Există două indicații principale ale CABG: prognostice și simptomatice. În ceea ce privește prognosticul, CABG determină în principal o reducere a mortalității cardiace, dar există mai puține dovezi în privința reducerii incidenței infarctului miocardic^{69,290}. Beneficiile aduse de CABG comparativ cu terapia medicamentoasă nu au fost demonstrate la pacienții cu risc scăzut (mortalitate anuală 1%)⁶⁹. Într-o meta-analiză a trialurilor chirurgicale care compară CABG cu terapia medicamentoasă, CABG a demonstrat îmbunătățirea prognosticului pacienților cu risc mediu și mare, dar chiar și cei cu risc mediu au prezentat o rată a mortalității la 5 ani sub tratament medical de 13,9%, mortalitate anuală 2,8%, ceea ce, comparativ cu standardele actuale, este cam ridicată. Datele din registrele Duke au confirmat că mortalitatea pe termen îndelungat asociată chirurgiei a fost limitată la pacienții cu risc crescut⁵⁵⁸. Date din trialuri observaționale și randomizate au relevat că prezența unei anatomii specifice a arterelor coronare este asociată cu un prognostic mai bun în cazul tratamentului chirurgical comparativ cu tratamentul medicamentos^{69,288}. Principalele indicații de revascularizare chirurgicală sunt următoarele:

1. stenoza semnificativă a trunchiului arterei coronare stângi (*left main*);
2. stenoze semnificative proximale a trei artere principale coronariene;
3. stenoze semnificative a două artere coronare principale, incluzând stenoza severă a arterei descendente anterioare.

Stenozele semnificative sunt definite ca stenoza >70% a unei artere coronare principale sau >50% a trunchiului arterei coronare stângi. Prezența unei disfuncții de VS crește avantajul tratamentului chirurgical vs medicamentos la toate categoriile de pacienți. Această informație provine din două mari studii randomizate: *the European Coronary Artery* și *the North American CASS study*^{287,559}.

Tratamentul chirurgical a arătat reduceri ale simptomatologiei și ischemiei la pacienții cu angină pectorală cronică. Aceste efecte sunt mai evidente la o categorie de subgrupuri decât în cele în care s-a arătat o îmbunătățire a supraviețuirii. Deși există o îmbunătățire de-a lungul timpului a tehnicilor chirurgicale, mortalitatea și morbiditatea rămân o problemă importantă. Astfel, riscul individual și beneficiile ar trebui discutate pentru pacienții cu risc mic la care chirurgia este pusă pe ultimul plan, spre deosebire de pacienții cu risc crescut unde chirurgia ar trebui să reprezinte o prioritate. Mortalitatea în cazul CABG este între 1 și 4%, în funcție de populația studiată și există modele bine definite ale stratificării riscului valabile pentru evaluarea riscului individual al pacienților^{64,565}. Există un paradox și anume că cel mai mare risc operator îl au cele cu beneficiile cele mai mari. Cei mai mulți dintre pacienți sunt asimptomatici după CABG, dar recurența anginei se poate întâlni în anii următori intervenției. Deși rata rezultatelor pe termen lung al graftului arterei mamare interne sunt extrem de bune, grafturile venei safene au o rată semnificativă de stenozare. Ocluzia trombotică se poate întâlni în perioada postoperatorie precoce, aproximativ 10% până la sfârșitul primului an, și după 5 ani vena însăși poate dezvolta boală ateromatoasă. Patența grafturilor venoase este de 50-60% la 10 ani^{566,567}.

În ultimii 20 ani, procedura standard a fost graftul arteri descendente anterioare cu artera mamară internă și utilizarea venei safene interne pentru alte by-passuri. Deoarece cel puțin 70% din pacienți supraviețuiesc 10 ani postoperator, recurența simptomelor determinate de boala ateromatoasă a graftului rămâne o problemă clinică. Mari studii observaționale au arătat că utilizarea arterei mamare interne a îmbunătățit supraviețuirea și a redus incidența infarctului miocardic tardiv, anginei recurente și nevoia altor intervenții cardiace⁵⁶⁸. Studii observaționale recente au sugerat beneficiul graftingului bilateral al arterei mamare interne (BITA)⁵⁶⁹. Se pare că există beneficii semnificative ale supraviețuirii când se utilizează grafturi BITA indiferent de vârstă, funcție ventriculară și prezența diabetului. În perspectivă, folo-

sirea BITA a crescut durata perioadei de urmărire, în special în ceea ce privește necesitatea reintervenției chirurgicale, care la 10 ani a fost de 40% în cazul unei singure artere mamare interne și 8% pentru BITA. La 10 ani după CAGB 90% din grafturi arteri mamare interne au funcționat bine în continuare. Odată cu introducerea arterei mamare interne pediculate, riscul devascularizării sternale și implicit a dehiscentei a fost mult redus inclusiv la diabetici. Alte grafturi arteriale utilizate au fost arterele radială și gastroepiploică dreaptă. Cele mai mari experiențe cu artera radială au indicat o rată a patenței mai mare de 90% în primii 3 ani postoperator^{570,571}.

Folosirea circulației extracorporeale (by-pass cardiopulmonar) în chirurgia arterei coronare rămâne cea mai comună metodă abordată. Dar există riscuri inclusiv răspunsul inflamator sistemic și producerea de microembolizări. Folosirea canulării aortice și manipularea aortei ascendente poate conduce la răspândirea de emboli în special la pacienții în vârstă ateromatoși. Așa numita chirurgie „off-pump”, poate conduce la o reducere a morbidității și mortalității perioperatorii. Recentă introducere a devices-urilor stabilizatoare care permit izolarea și controlul arterelor epicardice facilitează utilizarea graftului fără oprirea inimii și au ajutat chirurgii să realizeze intervenția fără by-pass cardiopulmonar. Trialuri randomizate ce compară tehnica „off-pump” cu procedura standard sunt acum disponibile. Deși a fost redusă utilizarea produselor de sânge la grupul „off-pump” (3 vs. 13%) și nivelul izoenzimei CK-MB a fost redus cu 41% în același grup, nu s-au decelat diferențe în cazul complicațiilor perioperatorii. Nu a existat nicio diferență între rezultatul în primii 1-3 ani postoperator între grupul „off-pump” și grupul standard^{572,573}. Mai recent, *Khan et al.*⁵⁷⁴, într-un trial randomizat cu o urmărire angiografică pe 3-6 luni, a arătat o reducere semnificativă în patența graftului (90 vs 98%) în cazul grupului „off-pump”. Aceste studii sugerează că utilizarea chirurgiei „off-pump” nu este un panaceu, dar ar trebui aplicat cu precauție și selectivitate la pacienții cu țintă specifică pe vase și comorbidități semnificative.

Revascularizarea percutanată

Deși PCI a fost inițial utilizată pentru tratamentul bolii univascular, creșterea experienței, dezvoltarea echipamentelor și a stenturilor, a terapiei adjuvante au condus la expansiunea considerabilă a acestui mod de tratament în ultimii ani. La pacienții cu angină stabilă și anatomie coronariană pretabilă, utilizarea stenturilor și a unei terapii adjuvante adecvate, permite

practicarea performantă a PCI atât în cazul unuia sau mai multor vase. PCI are o rată de succes crescută și un risc acceptabil⁵⁷⁵. Riscul de mortalitate asociat cu angioplastia de rutină este de ~0,3-1%, deși poate exista o variabilitate considerabilă. Spre deosebire de revascularizarea chirurgicală, PCI comparat cu tratamentul medicamentos nu pare să aducă beneficii substanțiale asupra supraviețuirii în angina stabilă⁵⁷⁶.

Trialuri bazate pe evidențe indică faptul că PCI este adesea mai eficient decât tratamentul medicamentos în reducerea evenimentelor care scad calitatea vieții (angina pectorală, dispneea, și nevoia de respitalizare sau limitarea capacității la efort). Investigatorii ACME⁵⁷⁷ au demonstrat un control superior al simptomelor și al toleranței la efort la pacienții revascularizați comparativ cu terapia medicamentoasă. Mortalitatea și apariția infarctului miocardic au fost similare în ambele grupuri. Oricum, rezultatele modeste la pacienții cu afectare bicornariană nu au demonstrat un control superior al simptomelor comparativ cu tratamentul medicamentos (îmbunătățiri similare a toleranței la efort, a calității vieții sau în apariția anginei pe o urmărire de 6 luni) așa cum au prezentat pacienții cu boală unicoronariană⁵⁷⁸. Acest studiu mic (328 pacienți) a sugerat că PCI poate fi la fel de eficient în controlul simptomelor la pacienții bicornariani și cu angină stabilă comparativ cu cei cu boală unicoronariană.

Trialul RITA-2⁵⁷⁹ a arătat că PCI controlează mai bine simptomele și ischemia și crește capacitatea de efort comparativ cu terapia medicamentoasă, iar asocierea celor două cu un endpoint combinat mai mare pe mortalitate și infarct miocardic periprocedural. În acest trial, 1018 pacienți (62% cu boală coronariană multivasculară și 34% cu stenoză severă a arterei descendente stângi) cu angină stabilă au fost randomizați PCI vs terapie medicală pe o perioadă medie de urmărire de 2,7 ani. Pacienții a căror simptome au fost controlate inadecvat cu o terapie medicală optimă au fost îndrumați spre revascularizare miocardică. Mortalitatea și infarctul miocardic au survenit la 6,3 % din pacienții tratați cu PCI și la 3,3% din pacienții tratați medical (P=0,02). Din cele 18 decese (11 tratați prin PCI și 7 tratați medicamentos), doar 8 s-au datorat morții cardiace. 23% din pacienții tratați medical au avut nevoie de procedura de revascularizare. Angina s-a îmbunătățit în ambele grupe, dar a existat un procent de 16,5% de agravare a anginei în grupul de pacienți tratați medicamentos în cele 3 luni de urmărire randomizată (P=0,001). În timpul urmăririi 7,9% dintre pacienții randomizați cu PCI au necesitat CABG

comparativ cu 5,8% din pacienții tratați medicamentos. Studiul AVERT⁵⁸⁰ a inclus 341 de pacienți cu boală coronariană stabilă, funcție normală a VS, și angină clasa I sau II să fie tratați prin PCI sau cu 80 mg pe zi de atorvastatină. La 18 luni de urmărire, 13% din pacienții tratați medicamentos au avut evenimente ischemice și 21% din grupul tratat prin PCI ($P = 0,048$). Reducerea anginei a fost mai mare în grupul tratat cu PCI. Aceste date sugerează că la pacienții cu risc scăzut și boală coronariană stabilă tratamentul medical cuprinzând terapie hipolipemiantă agresivă poate fi la fel de eficient ca PCI în reducerea evenimentelor ischemice. PCI a dus la obținerea de rezultate foarte bune în ameliorarea simptomelor anginei.

Stentarea elective și stenturile active (DES).

Într-o meta-analiză cuprinzând 29 de trialuri și implicarea a 9918 pacienți, nu a existat nicio dovadă a utilizării de rutină a stenturilor coronariene și a angioplastiei cu balon în ceea ce privește mortalitatea, infarctul miocardic sau nevoia de CABG. Oricum, stenturile au redus rata restenozei și necesitatea reintervenției⁵⁸¹, date confirmate în meta-analize mai recente⁵⁸². Restenoza intra-stent rămâne o limitare a eficacității PCI pentru pacienții cu boală coronariană stabilă, cu necesitatea unei revascularizări între 5-25%.

DES au fost în centrul atenției terapiei intervenționale coronariene în studiul RAVEL⁵⁸³. Frecvența utilizării termenilor sinonimi „stent acoperit” și „drug-eluting stent” este prost înțeleasă deoarece stenturile acoperite includ și așa-numitele stenturi care includ substanțe inactive care nu și-au dovedit beneficiile iar în unele cazuri au avut chiar efecte dăunătoare. Pe de altă parte termenul de „drug-eluting stent” este recomandat în schimbul celui de stent acoperit. În prezent 3 medicamente și-au dovedit efectele semnificative în studii randomizate prospective (paclitaxel, sirolimus, și derivați de everolimus). Până în prezent, trialurile randomizate au inclus doar pacienți cu boală univasculară și angină stabilă sau instabilă. Utilizarea DES arată un efect mult mai bun al tratamentului comparativ cu stenturile doar metalice, reducând riscul restenozei și a evenimentelor cardiace majore inclusiv revascularizarea miocardică. Incidența evenimentelor cardiace majore la peste 9 luni se situează între 7,1 și 10,3% în cazul DES comparativ cu 13,3-18,9%⁵⁸⁴⁻⁵⁸⁶. Ghiduri mai specifice în utilizarea DES sunt disponibile în ghidurile ESC despre PCI⁵⁸⁷.

Revascularizarea vs. terapia medicală

De-a lungul studiilor ce s-au ocupat exclusiv de efectele PCI vs terapie medicamentoasă, sau chirurgie vs terapie medicamentoasă, mai multe studii hibrid

au investigat efectele revascularizării (PCI sau chirurgie) comparativ cu terapie medicamentoasă. Studiul „The Asymptomatic Cardiac Ischaemia Pilot”⁶⁷⁰ aduce informații suplimentare comparând terapia medicamentoasă cu PCI sau CABG la pacienții cu boală coronariană documentată și ischemie asimptomatică prin test de efort și monitorizare ECG în ambulator. Acest studiu mic a randomizat 558 pacienți cu simptome minime dar cu demonstrarea ischemiei la test de efort și care au fost pretabili pentru revascularizarea prin PCI sau CABG prin una din cele 3 strategii de tratament: terapie cu medicamente anti-anginoase, terapie cu anti-anginoase și anti-ischemice și revascularizare prin PCI sau CABG. La 2 ani de urmărire, moartea subită sau infarctul miocardic s-au întâlnit la 4,7% din pacienții revascularizați comparativ cu 8,8% din cei tratați cu anti-ischemice și 12,1% din cei tratați cu anti-anginoase ($P < 0,01$ pentru grupul revascularizat comparativ cu grupurile anti-anginoase și anti-ischemice). Rezultatele trialului ACIP indică faptul că pacienții cu risc crescut asimptomatici sau cu simptomatologie minimă dar cu ischemie demonstrabilă și boală coronariană semnificativă pot avea rezultate mai bune prin PCI sau CABG comparativ cu cei tratați medical.

Un studiu elvețian (TIME)⁵⁸⁸ la pacienții vârstnici (vârsta medie de 80 ani) cu angină severă a randomizat participanții către o terapie invazivă imediat sau medicamentoasă continuă. Din cei randomizați către terapia invazivă 52% au fost tratați prin PCI și 21% prin CABG. Terapia invazivă a fost asociată cu o îmbunătățire statistic a simptomelor la 6 luni, dar diferența nu s-a menținut și la un an, parțial datorită celor 48% de revascularizări tardive în grupul tratat medical. Moartea subită și infarctul miocardic nu au înregistrat diferențe semnificative în cele două grupuri. Cercetători medicali, *Angioplasty or Surgery Study* (MASS)⁵⁸⁹ au randomizat pacienții cu angină stabilă și boală izolată a arterei descendente stângi către tratament medicamentos sau PCI (inclusiv stentarea) sau CABG utilizând un endpoint combinat al morții cardiace, IM, și anginei refractare necesitând revascularizare repetată chirurgicală. La 3 ani de urmărire, aceste endpointuri combinate s-au întâlnit la 24% din pacienții tratați prin PCI, 17% din pacienții tratați medicamentos și 3% din pacienții tratați chirurgical. Important de semnalat este că nu a existat o diferență semnificativă în supraviețuirea la distanță în cele 3 grupuri. Moartea subită sau IM s-au semnalat în 1% din grupul CABG, 2% din grupul PCI și 1,4 % din grupul tratat medicamentos.

PCI vs chirurgie

Un număr mare de trialuri clinice au comparat PCI cu chirurgia pentru a stabili șansa de revascularizare, ambele înaintea și după stentare^{562,597,598} atât în boala univasculară cât și în boala multivasculară. Meta-analize ale trialurilor realizate înainte de 1995⁵⁹⁹, când stentarea era mai rar folosită nu au relevat diferențe semnificative în strategia de tratament pentru moartea subită, și nici pentru endpointul combinat pentru moartea subită și IM. În timpul spitalizării inițiale, pentru proceduri, mortalitatea s-a întâlnit în 1,3% din CABG și 1% din PCI. Necesitatea pentru revascularizări ulterioare a fost semnificativ crescută în grupul PCI și cu toate că pacienții erau mai puțin simptomatici la un an după by-pass decât după PCI, la 3 ani diferența nu a mai fost semnificativ statistic. Rezultatele studiului BARI, cel mai mare trial despre PCI vs Chirurgie și care nu a fost inclus în această meta-analiză nu au fost cu nimic mai puțin consistente în oferirea de date deși un avantaj al supraviețuirii cu by-pass a fost observat la diabetici⁵⁹⁰.

Trialuri mai recente, cum ar fi ARTS⁶⁰⁰ și SOS⁵⁹⁷ au inclus folosirea de stenturi în cadrul PCI. Trialul ARTS 1⁶⁰⁰ a comparat stentarea multiplă cu scopul revascularizării complete vs by-pass la pacienți cu boala multivasculară. Totuși, acest trial, nu a folosit doar pacienți cu angină stabilă; 37 și respectiv 35% pacienți din ambele grupuri aveau angină instabilă, 57 și respectiv 60% aveau angină stabilă, și 6 și respectiv 5% aveau ischemie silențioasă. Ca și în analizele precedente ale angioplastiei cu balon, la un an nu a existat nicio diferență între cele două grupuri în ceea ce privește rata mortalității, stroke sau IM. Printre pacienții care au supraviețuit fără stroke sau IM, 16,8% dintre aceștia în grupul de stenting au suferit o a doua revascularizare comparativ cu 3,5% din grupul chirurgical. Rata supraviețuirii fără evenimente la 1 an a fost 73,8% din pacienții stentați și 87,8% din pacienții care au fost tratați prin by-pass. La un an după procedură, stentarea pentru boala multivasculară la pacienți selectați a adus rezultate similare în cazul morții subite, stroke-ului și IM ca și chirurgia de by-pass. Totuși, stentarea a fost asociată cu o nevoie crescută a revascularizării.

O meta-analiză care a inclus trialuri despre stenturi⁵⁶⁰ sugerează un beneficiu în privința mortalității prin utilizarea CABG comparativ cu PCI, la 5 până la 8 ani în cazul pacienților cu boală multivasculară, cu reducerea episoadelor anginoase și a necesității de revascularizare. Analiza unui subgrup al trialului cu și fără stenturi a indicat o heterogenitate semnificativă între cele două grupuri.

O meta-analiză mai recentă a 4 trialuri randomizate despre PCI cu stent comparativ cu chirurgia de by-pass ce a inclus 3051 pacienți, nu a arătat diferențe semnificative în strategiile de tratament ale endpointul primar al morții subite, IM sau stroke-ului la un an⁶⁰¹. Date observaționale la 3 ani de urmărire a mai mult de 60.000 de pacienți din registrul cardiac din New York a indicat că pentru pacienții cu două sau multe coronare stenozate CABG a fost asociat cu o mai mare rată a supraviețuirii pe termen lung decât stentarea⁶⁰².

În concluzie, trialurile sugerează că în afara populației cu risc crescut care are un beneficiu demonstrat prin CABG, pentru tratamentul simptomatic pot fi considerate oricare dintre PCI sau chirurgia. După o abordare inițial farmacologică, revascularizarea poate fi recomandată pentru pacienții cu anatomie pretabilă și care nu răspund adecvat la terapia medicamentoasă sau pentru fiecare pacient în parte care în funcție de vârstă dorește să mențină activitate fizică. La pacienții nediabetici cu boală uni sau bivasculară și fără un grad ridicat de stenoză al arterei descendente stângi și la care angioplastia uneia sau mai multor leziuni are un succes inițial ridicat, PCI este preferată ca alternativă inițială, influențată de factori cum ar fi caracterul minim invaziv și riscului mai scăzut al procedurii inițiale, precum și absența avantajelor în cazul supraviețuirii după CABG în subgrupurile cu risc scăzut. Circumstanțele și preferințele individuale ale fiecărui pacient trebuie luate în considerare în stabilirea strategiei de tratament.

La pacienții asimptomatici, revascularizarea nu îmbunătățește simptomele și numai indicațiile potrivite pentru revascularizare prin PCI ar putea reduce complicațiile ischemice în viitor. Această strategie este limitată doar la acei pacienți cu ischemie extensivă demonstrată la care revascularizarea (PCI sau CABG) poate reduce mortalitatea raportat la strategia cu medicamente anti-anginoase. (ACIP)⁷⁰.

PCI poate fi luat în considerare pentru pacienții cu simptomatologie moderată și risc crescut de ischemie și cu boală coronariană severă doar dacă există o posibilă rată crescută de succes și un risc scăzut de morbiditate sau mortalitate.

Pacienți individuali și subseturi lezionale

Pacienți cu disfuncție severă de VS și/sau risc chirurgical crescut. Pacienții cu risc chirurgical crescut pot beneficia de revascularizare prin PCI în mod particular când viabilitatea reziduală poate fi demonstrată în miocardul disfuncțional perfuzat de vasele afectate. Această problemă este pe larg discutată în două trialuri STICH⁶⁰³ și HEART UK⁶⁰⁴.

Left main neprotejat. Stenoza trunchiului arterei coronare stângi (left main) neprotejată se referă la arterele coronare distale care nu sunt vascularizate prin graft. Mai multe observații^{605,606} indică că fezabilitatea PCI în stenoza trunchiului arterei coronare stângi a fost demonstrată. Mai recent, un registru observațional a arătat îmbunătățirea rezultatelor cu DES comparativ cu stenturile neacoperite⁶⁰⁷, menținând entuziasmul pentru utilizarea PCI în stenoza trunchiului arterei coronare stângi în viitor. Totuși, chirurgia ar trebui să rămână metoda preferată până când vor fi făcute cunoscute rezultatele altor trialuri.

Boala multivasculară la pacienții diabetici. Un trial care a comparat efectul PCI vs CABG la diabetici nu este încă disponibil; oricum analiza de subgrup „post hoc” ce compară strategiile de tratament au arătat o reducere a mortalității prin by-pass comparativ cu PCI^{608,609}. Trialul BARI a fost cel mai mare dintre acestea și singurul în care a fost detectată o diferență statistică în cazul mortalității între tratamentele grupurilor de diabetici^{590,610}.

Printre cei 353 de diabetici tratați a existat o supraviețuire de 15% pentru CABG la 5 ani ($P = 0,003$). Rata revascularizării a fost de asemenea mai mare la pacienții tratați cu PCI după studiul BARI, rezultate similare fiind obținute și în cazul utilizării PCI cu stent în studiul ARTS (41 vs. 8.4%). O limitare a acestor trialuri o constituie mica utilizare a DES sau a terapiei adjuvante antiplachetare periprocedural. DES au redus rata restenozei la pacienții diabetici^{585,586,611}, dar impactul acestei reduceri asupra mortalității la pacienții diabetici, în special multivasculari, este necunoscută. Două trialuri majore dezbat această problemă importantă: BARI 2 Diabetes (BARI 2D) și FREEDOM (*Future Revascularisation Evaluation in Patients with Diabetes Mellitus*). În prezent, PCI ar trebui folosită cu precauție la pacienții diabetici cu boală coronariană multivasculară, până la rezultatele trialurilor viitoare.

Pacienții cu by-pass coronarian anterior. Nu sunt trialuri controlate care să compare opțiunile de tratament la pacienții cu by-pass anterior. Datele observaționale sugerează că pacienții cu stenoze tardive ale grafturilor venoase au o rată a mortalității⁶¹² crescută și reintervenția a îmbunătățit rezultatele acestor pacienți într-un studiu comparativ⁶¹³. Reintervenția chirurgicală poate fi luată în calcul la pacienții simptomatici cu anatomie pretabilă. Totuși, riscul operator al intervenției de by-pass este de 3 ori mai mare decât al intervenției inițiale⁶¹⁴, iar pentru cei cu graft permeabil de arteră mamară internă există riscul adițional ar afectării acestui graft în timpul chirurgiei.

În contrast, PCI poate fi superior chirurgiei chiar dacă graftul este venos sau arterial. PCI poate fi o alternativă folositoare la reintervenția chirurgicală la pacienții simptomatici. Dispozitivele pot fi îmbunătățite cu filtre protectoare pentru a reduce embolizările distale și apariția leziunilor miocardice peri-procedurale (SAFER)⁶¹⁵ când se instrumentează grafturi venoase safene.

Ocluzii cronice. Ocluziile cronice încă reprezintă cel mai frecvent mod de eșec al PCI. Când se poate traversa zona ocluzionată cu un cateter ghid cu implantare de stent s-au decelat rezultate satisfăcătoare arătate în mai multe trialuri⁶¹⁶⁻⁶¹⁸, însă există o rată mare de restenoză de la 32 la 55%. Posibilitatea utilizării DES în această privință este subevaluată. La pacienții cu boală multivasculară eșecul tratării ocluziilor totale va duce la revascularizare incompletă care ar putea fi evitată când pacientul este pretabil pentru by-pass.

Indicații de revascularizare

În general, pacienții care au indicație pentru coronarografie și a căror cateterizare relevă stenoză coronariană severă sunt candidați potențiali pentru revascularizarea miocardică. În completare, un pacient poate fi eligibil pentru revascularizare dacă:

- (1) terapia medicamentoasă nu controlează simptomatologia pacientului
- (2) testele neinvazive arată o arie miocardică cu risc
- (3) există o rată crescută de succes și un risc acceptabil de morbiditate și mortalitate
- (4) pacientul preferă o intervenție decât tratamentul medicamentos și este informat asupra riscurilor acestei terapii

Un răspuns adecvat la terapie poate fi considerat ca atare doar prin consultare cu pacientul. Pentru unii, angina de clasa I (angina doar la eforturi mari care nu limitează activitatea zilnică) este acceptabilă dar alții ar putea dori o diminuare completă a simptomatologiei. Recomandările pentru revascularizarea pe baza simptomatologiei sunt cuprinse în **TABELUL 8** sau mai jos. Un risc acceptabil de morbiditate și mortalitate ar trebui să fie considerat individual funcție de fiecare pacient. Ideal, pacienții nu ar trebui să li se indice o procedură a cărei mortalitate este mai mare decât mortalitatea lor anuală estimată statistic, ci doar dacă există dovada unui beneficiu prognostic substanțial pe termen lung sau simptomele au un impact important asupra calității vieții, în ciuda unei terapii medicamentoase adecvate.

Selecția metodelor de revascularizare ar trebui să se bazeze pe:

- (1) morbiditatea și mortalitatea peri-procedurală
- (2) posibilitatea de succes inclusiv factori cum ar fi: pretabilitatea tehnică a leziunilor pentru angioplastie sau by-pass
- (3) riscul de restenoză sau ocluzie a grafturilor
- (4) gradul de revascularizare. Dacă se consideră PCI pentru boală multivasculară, este o mare probabilitate ca PCI să aducă o revascularizare completă sau măcar în aceeași proporție ca CABG?
- (5) pacienți diabetici
- (6) experiența locală a spitalului în chirurgie cardiacă și cardiologie intervențională
- (7) preferința pacientului

Contraindicațiile revascularizării miocardice:

- (1) pacienți cu boală coronariană uni sau bivasculară fără stenoza proximală semnificativă a LAD care au simptome ușoare sau asimptomatici și nu au primit un tratament medicamentos sau nu au ischemie demonstrată sau au o arie limitată de ischemie/viabilitate la testele neinvazive
- (2) stenoza coronariană borderline (50-70%) cu altă localizare decât left main și fără ischemie demonstrată la testele neinvazive
- (3) stenoza coronariană nesemnificativă (<50%)
- (4) risc crescut legat de procedură pentru morbiditate și mortalitate (risc de mortalitate >10-15%) doar dacă riscul procedurii este pus

Table 8. Summary of recommendations for revascularization in stable angina

Indication	For prognosis ^a		For symptoms ^b		Studies
	Class of recommendation	Level of evidence	Class of recommendation	Level of evidence	
PCI (assuming suitable anatomy for PCI, appropriate risk stratification, and discussion with the patient)					
Angina CCS classes 1 IV despite medical therapy with one-vessel disease			I	A	ACME and MASS
Angina CCS classes 1 IV despite medical therapy with multi-vessel disease (non-diabetic)			I	A	RITA 2 and VA-ACME
Stable angina with minimal (CCS class I) symptoms on medication and one-, two-, or three-vessel disease but objective evidence of large ischaemia	I Ib	C			ACIP
CABG (assuming suitable anatomy for surgery, appropriate risk stratification, and discussion with the patient)					
Angina and LM stem disease	i	A	i	A	CASS, European Coronary Surgery study, VA Study, and Yusuf et al., meta-analysis
Angina and three-vessel disease with objective large ischaemia	I	A	I	A	
Angina and three-vessel disease with poor ventricular function	I	A	I	A	
Angina with two- or three-vessel disease including severe disease of the proximal LAD	I	A	I	A	
Angina CCS classes 1 IV with multi-vessel disease (diabetic)	IIa	B	I	B	BARI, GABI, ERACI-I, SoS, ARTs, Yusuf et al., Hoffman et al.
Angina CCS classes 1 IV with multi-vessel disease (non-diabetic)			I	A	
Angina CCS classes 1 IV despite medical therapy and one-vessel disease including severe disease of the proximal LAD			I	B	MASS
Angina CCS classes 1 IV despite medical therapy and one-vessel disease not including severe disease of the proximal LAD			IIbB	B	
Angina with minimal (CCS class I) symptoms on medication and one-, two-, or three-vessel disease but objective evidence of large ischaemia	IIb	C			ACIP

Recommendations for revascularization on symptomatic grounds take into account the range of grades for which evidence is available and should be construed in this fashion rather than as a directive to perform revascularization across the entire range of symptomatology.

CCS, Canadian Cardiovascular Society.

^aRelates to effects on mortality, cardiac or cardiovascular mortality, or mortality combined with MI.

^bRelates to changes in angina class, exercise duration, time to angina on treadmill testing, repeat hospitalization for angina, or other parameters of functional capacity or quality of life.

în balanță cu o îmbunătățire semnificativă a supraviețuirii sau calitatea vieții pacientului fără procedură este extrem de scăzută

Dezvoltarea rapidă și constantă a PCI și CABG precum și progresele semnificative ale tratamentului medicamentos alături de prevenția secundară a anginei stabile au generat nevoia unor trialuri mai mari care să compare diferitele strategii de tratament pe grupuri selectate de pacienți. În managementul anginei stabile, au rămas multe semne de întrebare și multe incertitudini sunt generate de găsirea a noi modalități de tratament ce necesită revizuire constantă și actualizarea acestor ghiduri, precum și nevoia ca practicienii să rămână în contact cu literatura de specialitate.

Recomandările revascularizării pentru îmbunătățirea prognosticului pacienților cu angina stabilă

Clasa I

- 1) CABG pentru *left main* sau echivalențe (de ex. stenoza severă proximală/ostială a descendenței stângi sau a circumflexei) (nivel de evidență A)
- 2) CABG pentru stenoza proximală semnificativă trivasculară, în mod particular la acei pacienți care au funcție VS anormală sau cu ischemie întinsă reversibilă la teste de efort (nivel de evidență A)
- 3) CABG pentru boala coronariană uni sau bivasculară cu grad crescut de stenoză al LAD proximală cu ischemie reversibilă la testele non-invazive (nivel de evidență B)
- 4) CABG pentru boala semnificativă cu funcție ventriculară stângă diminuată și viabilitate demonstrată la testele neinvazive (nivel de evidență B)

Clasa IIa

- (1) CABG pentru boala coronariană uni sau bivasculară fără stenoză semnificativă de LAD proximală la pacienți care au supraviețuit morții cardiace subite sau TV susținute (nivel de evidență B)
- (2) CABG pentru boală trivasculară semnificativă la diabetici cu ischemie reversibilă la teste funcționale (nivel de evidență C)
- (3) PCI sau CABG la pacienții cu ischemie reversibilă la teste funcționale și dovada unor episoade frecvente ischemice în timpul activității zilnice (nivel de evidență C)

Recomandările revascularizării pentru îmbunătățirea simptomatologiei la pacienții cu angină stabilă

Clasa I

- (1) CABG pentru boala multivasculară pretabilă tehnic pentru revascularizare chirurgicală la pacienții cu simptome moderat severe, necontrolate prin terapie medicamentoasă și a căror riscuri chirurgicale nu sunt mai mari decât potențialele beneficii (nivel de evidență A)
- (2) PCI pentru boala univasculară pretabilă tehnic pentru revascularizare percutanată la pacienții cu simptome moderat severe, necontrolate prin terapie medicamentoasă și a căror riscuri chirurgicale nu sunt mai mari decât potențialele beneficii (nivel de evidență A)
- (3) PCI pentru boala multivasculară fără risc anatomic coronarian crescut pretabilă tehnic pentru revascularizare percutanată la pacienții cu simptome moderat severe, necontrolate prin terapie medicamentoasă și a căror riscuri chirurgicale nu sunt mai mari decât potențialele beneficii (nivel de evidență A)

Clasa IIa

- (1) PCI pentru boala univasculară pretabilă tehnic pentru revascularizare percutanată la pacienții cu simptome ușor-moderate care sunt totuși inacceptabile pentru pacienți la care riscul procedural nu este mai mare decât potențialul beneficiu (nivel de evidență A)
- (2) CABG pentru boala univasculară pretabilă tehnic pentru revascularizare chirurgicală la pacienții cu simptome moderat severe, necontrolate prin terapie medicamentoasă și a căror riscuri chirurgicale nu sunt mai mari decât potențialele beneficii (nivel de evidență A)
- (3) CABG pentru boala multivasculară pretabilă tehnic pentru revascularizare chirurgicală la pacienții cu simptome ușor-moderate care sunt totuși inacceptabile pentru pacient la care riscul operator nu este mai mare decât potențialul beneficiu (nivel de evidență A)
- (4) PCI pentru boala multivasculară pretabilă tehnic pentru revascularizare percutanată la pacienții cu simptome ușor-moderate care sunt totuși inacceptabile pentru pacienți la care riscul procedural nu este mai mare decât potențialul beneficiu (nivel de evidență A)

Clasa IIb

- (1) CABG pentru boala univasculară pretabilă tehnic pentru revascularizare chirurgicală la

pacienții cu simptome ușor-moderate care sunt totuși inacceptabile pentru pacient la care riscul operator nu este mai mare decât mortalitatea estimată anual (nivel de evidență B)

Tratamentul anginei stabile: tratamentul orientat către ținte multiple

De-a lungul vieții pacientul cu angină stabilă poate suferi episoade anginoase induse de efort/stress, ischemie silențioasă, angină progresivă, sindrom coronarian acut (angină instabilă și IM), insuficiență cardiacă acută sau cronică și aritmii instabile hemodinamic. Perioade de instabilitate ale anginei pectorale pot alterna cu perioade stabile (progresia bruscă și acută a sindroamelor coronariene). În concordanță cu stadiul bolii, pacientul poate primi tratament în funcție de progresia bolii (prevenție) tratamentul bolii simptomatice (angina pectorală), tratamentul sindroamelor coronariene acute, tratamentul insuficienței cardiace sau al aritmiilor. Medicul ar trebui să fie pregătit să ofere terapia adecvată la timpul potrivit. Diferite modalități de terapie preventivă, terapie simptomatică cum ar fi revascularizarea intervențională și chirurgicală și tratamentul aritmiilor sunt toate rapid evolutive și de aceea se recomandă ca un singur medic să colaboreze cu o echipă care să ofere o terapie adecvată la timpul potrivit.

SUBGRUPURI SPECIALE

Femeile

Evaluarea durerii precordiale la femei este mai puțin relevantă decât la bărbați din mai multe motive, deoarece există diferențe în modul de prezentare⁶¹⁹ al bolii și de asemenea preponderența crescută a datelor din literatura publicată referitoare la bărbați.

Sunt numeroase diferențe în epidemiologia și prima manifestare a bolii coronariene la femei și bărbați. Angina stabilă este frecvent prima manifestare a bolii coronariene la femei, iar IM sau moartea subită cea mai frecventă manifestare inaugurală la bărbați^{40,41,610}. Deși incidența mortalității cardiovasculare și a IM este mai mare la bărbați decât la femeile de toate vârstele, incidența anginei crește la femei în perioada post-menopauză. De aceea nu este o surpriză că unele studii au raportat o prevalență chiar mai mare a anginei în chestionarul ROSE la vârsta adultă și la femeile în vârstă decât la bărbați de vârstă comparabilă^{31-33,621,622}. Oricum incidența bolii coronariene fatale este mai ridicată la bărbați cu angină decât la femeile cu angină⁶²⁰, în parte datorită clasificării defectuoase a anginei la femei.

Diagnosticul anginei la femei este mai dificil decât la bărbați din mai multe motive. Simptomele atipice sunt mai frecvente la femei, dar sunt atipice comparativ cu simptomele tipice descrise de bărbați. Percepția durerii și limbajul folosit pentru descrierea simptomelor sunt diferite la bărbați și femei⁶²³.

Corelația între simptome și obstrucția semnificativă coronarografică este mai slabă la femei decât la bărbați. În studiul *Coronary Artery Surgery*⁶²⁴, 62% din femei cu angină tipică au avut stenoze coronariene semnificative, pe când 40% din femei cu angină atipică și 4% din femei cu durere necoronariană au avut o prevalență mai scăzută angiografică decât bărbații pentru toate formele de dureri toracice, incluzând angina tipică, atipică și durere non-cardiacă.

Angina, un simptom complex poate fi asociat cu ischemia chiar și în absența leziunilor coronariene obstructive ca în Sindromul X, un fenomen mai frecvent la femei. Boala microvasculară și vasospasmul coronarian sunt de asemenea mai frecvente la femei. Ischemia, în acest context poate fi demonstrată electrocardiografic, scintigrafic sau prin alte metode și poate răspunde corespunzător la terapia anti-ischemică în absența leziunilor angiografice. Deși lipsa stenozelor coronariene rămâne un indicator al unei bune supraviețuiri fără infarct decât prezența obstrucției coronariene, există unele date ce sugerează că prognosticul asociat arterelor coronare normale nu este așa bun cum s-a crezut³⁰⁵.

Când se utilizează testul EKG de efort pentru detecția bolii coronariene, acesta are un nivel mai ridicat de rezultate fals pozitive la femei (38-67%) decât la bărbați (7-44%)¹⁴⁰ în mare parte datorită lipsei screeningului bolii coronariene¹⁴² dar cu o mică rată fals negativă la femei⁶²⁵. Aceste rezultate au valoare predictivă negativă ridicată sugerând că un rezultat negativ al unor teste precise exclud prezența bolii coronariene. Dificultățile utilizării testului de efort pentru diagnosticul bolii coronariene obstructive la femei au dus la concluzia că examenele imagistice sunt de preferat testului de efort standard. Scintigrafia miocardică de perfuzie sau ecocardiografia pot fi folosite în aceste circumstanțe. Senzitivitatea perfuziei cu radionuclide poate fi mai scăzută la femei decât la bărbați⁶²⁴. Prezența sânilor poate conduce la artefacte care pot fi o piedică importantă în interpretarea imaginii, în special când ²⁰¹Tl este folosit ca traser. Mai recent folosirea 99 mTc sestamibi SPECT a fost asociată cu reducerea artefactelor datorate sânilor⁶²⁷. În mod similar, ecocardiografia de stres farmacologică sau de efort poate ajuta la eliminarea artefactelor dato-

rate prezenței sânilor. Într-adevăr numeroase studii au indicat că valoarea stresului ecocardiografic este un predictor independent al evenimentelor cardiace la femei cunoscute sau suspectate cu boală coronariană^{171,628,629}.

În ciuda limitelor testului de efort EKG la femei s-a arătat o reducere a procedurilor fără o pierdere a acurateții diagnosticului. Într-adevăr doar 30% dintre femei (care au diagnostic cert de boală coronariană) ar trebui îndrumate spre alte teste. Deși strategia optimă pentru diagnosticul bolii coronariene obstructive la femei urmează a fi definit, *The Task Force* crede că datele curente sunt insuficiente pentru a justifica înlocuirea testului de efort standard cu testele imagistice de stres la toate femeile evaluate pentru boală ischemică coronariană. La multe dintre femeile la care nu s-a efectuat un screening al bolii coronariene un rezultat negativ al testului de efort va fi suficient și testele imagistice nu vor fi necesare⁶³⁰.

Este important să subliniem că femeile cu ischemie moderat severă evidențiată la testele non-invazive ar trebui să aibă un acces egal la coronarografie ca și bărbații. În plus, reprezentarea limitată a femeilor în trialuri clinice de prevenție secundară nu justifică folosirea diferită a ghidurilor la bărbați și femei după ce boala coronariană ischemică este diagnosticată.

Este știut faptul că femeile au o mortalitate și morbiditate mai mare post-IM decât bărbații și acest lucru sugerează că un tratament mai puțin viguros la femei poate avea un impact negativ asupra supraviețuirii la femeile post-IM⁶³¹. O trecere în revistă a 27 de studii, a ajuns la concluzia că motivele creșterii mortalității precoce printre femei sunt vârsta înaintată și prezența altor caracteristici clinice nefavorabile⁶³². Investigații amănunțite au descoperit o interacțiune între sex și vârstă cu o mortalitate mai mare la pacientele tinere (sub 50 de ani) care scade cu vârsta⁶³³.

Rapoartele asupra impactului sexului în utilizarea investigațiilor și rezultatele terapiilor sunt divergente. Într-un studiu recent DUTCH, 1894 de pacienți (1526 bărbați și 368 femei) cu boală coronariană documentată angiografic au fost evaluați pe o perioadă de peste 16 ani (1981-1997). În timp, numărul angioplastiilor au crescut semnificativ de la 11,6 la 23,2% la bărbați și de la 17,6 la 28% la femei, în timp ce numărul by-pass-urilor a scăzut la bărbați de la 34,9% la 29,5% și de la 42,6 la 30,6% la femei⁶³⁴. Totuși interpretarea acestor coronarografii este limitată de erorile intrinseci de interpretare. Date din *The Euro Heart Survey of Stable Angina 2003* sugerează că există îndoieli semnificative

împotriva utilizării nu doar a arteriografiei dar și testului de efort la femei, chiar după ajustarea unor factori, cum ar fi vârsta, comorbiditățile, severitatea simptomelor și, în caz de arteriografie, rezultate ale testelor non-invazive⁶³⁵. În același studiu, femeile au avut mai puține indicații de revascularizare și de prevenție secundară. Aceste date sugerează că există dificultăți și limite în diagnosticul și tratamentul anginei la femei, alături probabil de probleme sociale mai complexe care perpetuează situația în care femei cu angină stabilă sunt adesea sub-investigate și tratate insuficient.

Diabetul zaharat

Atât diabetul zaharat insulino-necesar (tip 1) cât și diabetul zaharat non-insulino-necesar (tip 2) sunt asociate cu un risc cardiovascular crescut. Mortalitatea cardiovasculară este crescută de trei ori la pacientul diabetic bărbat și de două până la cinci ori la pacientele diabetice comparativ cu persoanele nediabetice de aceeași vârstă și sex^{81,636,638}. În plus, un număr de rapoarte epidemiologice indică faptul că incidența bolilor cardiovasculare este cu atât mai mare cu cât nivelul glicemiei este mai ridicat^{639,640}.

Manifestările clinice ale bolii cardiovasculare la pacienții diabetici sunt similare cu cele ale pacienților nediabetici, angina, IM și insuficiența cardiacă fiind cele mai pregnante, dar simptomele tind să apară la o vârstă mai tânără la pacienții diabetici. Este în general acceptat faptul că prevalența ischemiei asimptomatice este crescută la pacienții cu diabet. Oricum, datorită unei variații considerabile de criterii care au fost incluse și apoi excluse ca teste screening în studii de date, este dificil să estimăm cu acuratețe frecvența crescută a ischemiei silențioase⁶⁴¹.

Există un interes în creștere pentru folosirea scanării perfuziei miocardice și a altor tehnici pentru detectarea ischemiei la indivizii diabetici asimptomatici⁶⁴² și de a formula puterea de prognostic a testelor de perfuzie la pacienții diabetici⁶⁴³. Există date care sugerează că diabeticii pot prezenta disfuncție ventriculară subclinică cu impact negativ asupra capacității de efort⁶⁴⁴, un important end-point al testului de efort, dar impactul acestei descoperiri asupra diagnosticului și prognosticului la populația simptomatică nu este clar. Astfel, evaluarea ischemiei la diabetici ar trebui efectuată în general în paralel cu subiecții nediabetici, cu indicații similare pentru testul de efort, teste imagistice de perfuzie miocardică și coronarografie. Cum bolile cardiovasculare sunt responsabile de 80% din decesele la pacienții cu diabet zaharat⁶⁴⁵, diagnosticul și tratamentul agresiv ar trebui efectuat precoce la această populație.

Strategiile curente pentru optimizarea îngrijirii pacienților diabetici includ eforturi viguroase de a obține un control bun al glicemiei și a altor factori de risc cum ar fi: dislipidemia, boala renală, obezitatea și fumatul. Menținerea nivelului glicemiei la valori aproape de normal este protectivă pe termen lung la pacienții diabetici și reduce substanțial complicațiile și mortalitatea atât în diabetul de tip 1 cât și în cel de tip 2⁶⁴⁵⁻⁶⁴⁸.

Terapia convențională pentru boala coronariană cu nitrați, beta-blocante, blocante de canale de calciu, statine, anti-plachetare și proceduri de revascularizare au indicații similare la pacientul diabetic și non-diabetic. În plus, IEC sunt indicați la pacienții diabetici cu boală vasculară dovedită²⁵³. Meritele PCI și CABG la pacienții diabetici sunt discutate la secțiunea de revascularizare. Din nefericire, perturbările metabolice în diabetul zaharat duc la o progresie continuă a aterosclerozei ducând la o boală cardiovasculară cu afectare multivasculară și restenoză^{649,650}. Astfel, după succesul procedurilor invazive, un management bun al factorilor de risc cardiovascular și un control bun al glicemiei sunt esențiale pentru rezultate pe termen lung⁶³⁸.

Pacienții vârstnici

După vârsta de 75 de ani este o prevalență egală a bolii cardiovasculare la bărbați și femei⁶⁵¹. Cel mai frecvent această boală este difuză și severă. Stenoza trunchiului arterei coronare și boala trivasculară au o prevalență mai mare la vârstnici, ca și disfuncția VS. Evaluarea durerilor precordiale la vârstnici poate fi dificilă datorită discomfortului toracic, dispneei și comorbidităților care mimează angina pectorală. Reducerea nivelului de activitate și aprecierea mai slabă a simptomelor de ischemie avansează cu vârsta⁶⁵². În multe studii, incluzând bărbați și femei peste 65 de ani, cei cu simptome atipice și angina tipică s-a demonstrat că ar avea rate similare de mortalitate la trei ani²⁰. Toleranța la efort pune probleme adiționale la vârstnici. Capacitatea funcțională este adesea compromisă de slăbiciunea musculară și decon condiționare. Mai multă atenție ar trebui acordată mișcării fizice și mai puțin modificării protocoalelor. Aritmia apare mai frecvent, apariția ei crescând odată cu vârsta⁶⁵³. Interpretarea testului de efort la bătrâni diferă față de tineri. Este o prevalență mai mare a rezultatelor fals negative⁶⁵⁴. Rezultatele fals pozitive sunt de asemenea frecvente datorită prevalenței crescute ale unor boli cum ar fi: hipertrofie VS secundară bolilor valvulare, hipertensiunii și tulburări de conducere. În pofida acestor diferențe, testul de efort rămâne important la vârstnici. *The Task Force* crede că testul EKG de efort ar trebui

să fie testul inițial în evaluarea pacienților vârstnici suspecți de boala coronariană doar dacă pacientul nu poate efectua exercițiul fizic, caz în care se va indica un test imagistic de stress. Este important să subliniem că pacienții vârstnici cu ischemie moderat severă la testele non-invazive ar trebui să aibă un acces similar la coronarografie ca și pacienții tineri. De notat că diagnosticarea arteriografică crește ușor riscul (în comparație cu pacienții tineri) la pacienții vârstnici cu evaluare electivă²⁴³. Oricum, vârsta peste 75 de ani este un important predictor pentru nefropatia de contrast⁶⁵⁵.

Tratamentul medicamentos este mai complex la vârstnici. Modificările biodisponibilității, eliminării și sensibilității conduc la concluzia că modificarea dozelor este esențială când se prescriu medicamente active cardiovascular la pacienții vârstnici⁶⁵⁶. Mai multe probleme care ar trebui luate în discuție la vârstnici includ riscul de interacțiuni medicamentoase, polipragmazia și probleme de complianță. Totuși, la acești pacienți medicația anti-anginoasă este eficientă în reducerea simptomelor și statinele îmbunătățesc prognosticul⁴³⁸, ca și la pacienții tineri. Considerând atât simptomele cât și prognosticul, vârstnicii au aceleași beneficii în urma tratamentului medicamentos, angioplastie și chirurgie de by-pass ca și pacienții tineri⁶⁵⁷⁻⁶⁵⁹.

Angina cronică refractară

Medicamentele și procedurile de revascularizare, CABG și PCI pot controla boala ischemică la majoritatea pacienților. Rămâne o parte a pacienților cu angină pectorală, în pofida diferitelor forme de tratament convențional. Este o ironie că prelungirea vieții datorată îmbunătățirii îngrijirii cardiovasculare și a tratamentului este responsabilă de creșterea numărului de pacienți cu boală coronară ischemică în stadiu terminal. Problema anginei cronice refractare a fost preluată într-un articol din *The ESC Joint Study Group on the Treatment of Refractory Angina*, publicat în 2002⁶⁶⁰. Angina cronică refractară poate fi definită ca un diagnostic clinic bazat pe prezența simptomelor de angină stabilă, datorită ischemiei care nu poate fi controlată de combinația dintre terapie medicamentoasă, chirurgie de by-pass și intervenții percutanate. Cauzele non-cardiace ale durerii retrosternale ar trebui excluse și o consultație psihiatrică poate fi luată în considerare.

În acord cu datele din *The Joint Study Group* nu avem date exacte despre frecvența și apariția anginei refractare. Un studiu din Suedia al pacienților coronarografiți datorită anginei pectorale stabile realizat între 1994-1995 a arătat că aproape 10% din pacienți au fost res-

pinși sau nu au primit indicații de revascularizare în pofida simptomelor severe⁶⁶¹⁻⁶⁶².

Cele mai frecvente motive pentru care revascularizarea nu a fost efectuată sunt:

- 1) anatomie nepretabilă
- 2) unul sau mai multe grafturi anterioare și/sau proceduri PTCA
- 3) lipsa existenței grafturilor
- 4) boli extracardiace care cresc morbiditatea și mortalitatea perioperatorie
- 5) vârsta avansată frecvent în combinație cu acești factori.

Angina cronică refractară necesită optimizarea tratamentului medical utilizând diferite medicamente în doza maximă tolerată. Această problemă este pe larg discutată în documentul original al studiului *The Joint Study Group*. În ultimii cinci ani noi modalități de explorare și noi concepte terapeutice sunt în curs de evaluare, deși nu toate au avut succes: tehnicile de neuromodulare (stimularea electrică nervoasă transcutanată și stimularea spinală), anestezia toracică epidurală, simpatectomia toracică endoscopică, inhibarea ganglionului stelat, revascularizare transmiodică sau cu laser, angiogeneza, contrapulsatie externă, transplant cardiac și medicamente care modulează metabolismul.

Stimularea electrică transcutanată și stimularea spinală sunt metode folosite în câteva centre pentru managementul anginei refractare cu efecte pozitive asupra simptomatologiei și a profilului efectelor secundare⁶⁶³⁻⁶⁶⁵. Aceste tehnici au un efect analgezic favorabil, chiar și fără a aduce îmbunătățiri asupra ischemiei miocardice. O creștere semnificativă a toleranței la efort a fost observată. Numărul de rapoarte publicate și de pacienți înrolați în trialurile clinice este mic și efectele pe termen lung ale acestor tehnici este necunoscut.

Contrapulsatia externă este tehnica non-farmacologică interesantă care este larg investigată în SUA. Două registre multicentrice evaluează siguranța și eficiența contrapulsatiei externe⁶⁶⁶⁻⁶⁶⁸. Tehnica este foarte bine tolerată când este folosită pe o perioadă de 35 de ore de contrapulsatie activă pe o perioadă de 4-7 săptămâni. Simptomele anginei au fost îmbunătățite la 75-80% din pacienți.

Revascularizarea transmiodică a fost comparată cu terapia medicamentoasă în mai multe studii. În unul din studii (275 pacienți cu angină clasa IV CCS), 76% din pacienți cu revascularizare transmiodică și-au îmbunătățit clasa funcțională cu două clase după un an de urmărire, în comparație cu 32% ($P < 0,001$) din

pacienții care au fost tratați medicamentos⁶⁶⁹. Mortalitatea nu a diferit semnificativ între cele două grupuri. Alte studii nu au fost capabile să confirme acest beneficiu⁶⁷⁰⁻⁶⁷¹.

Un trial recent randomizat cu 298 pacienți a arătat că tratamentul percutanat cu laser nu aduce beneficii comparativ cu proceduri similare⁶⁷². În plus măsurarea fluxului miocardic regional și a rezervei coronariene, nu a arătat o îmbunătățire a perfuziei folosind această procedură⁶⁷³. Studii internaționale și registre sunt necesare să clarifice epidemiologia acestei condiții și cercetări ulterioare sunt încurajate să definească rolul acestor tehnici alternative pentru controlul acestor pacienți.

CONCLUZII ȘI RECOMANDĂRI

- (1) Angina pectorală datorată aterosclerozei coronariene, este o boală frecventă și debilitantă. Deși compatibilă cu supraviețuirea există un risc crescut spre IM și/sau moarte cardiacă. Simptomele pot fi controlate cu ajutorul unui tratament corect condus, ceea ce îmbunătățește prognosticul substanțial.
- (2) Fiecare pacient suspectat de angină pectorală stabilă necesită investigații cardiologice prompte și adecvate pentru a fi siguri de corectitudinea diagnosticului și evaluarea prognosticului. Fiecarui pacient ar trebui să i se efectueze anamneza și un examen fizic, o evaluare a factorilor de risc și un traseu ECG de repaus.
- (3) Pentru a confirma diagnosticul și a stabili managementul ulterior, strategia inițială este non-invazivă și cuprinde test ECG de efort, ecocardiografie de stres sau scintigrafie miocardică. Acestea permit o evaluare a gradului și severității bolii coronariene la pacienții cu simptome ușor-moderate și risc cardiovascular. La mulți pacienți, poate fi indicată coronarografia, dar o strategie inițială invazivă, fără teste funcționale este rar indicată și poate fi luată în considerare doar la pacienții cu debut sever sau simptome necontrolate.
- (4) Testul ECG de efort ar trebui interpretat în corelație cu răspunsul hemodinamic, manifestările clinice ale fiecărui pacient, precum și cu simptomele și modificările segmentului ST. Investigații suplimentare sunt necesare atunci când testul de efort nu este posibil sau traseul ECG nu este interpretabil fie în completarea testul de efort când diagnosticul

- rămâne incert sau evaluarea funcțională este inadecvată.
- (5) Scintigrafia miocardică de perfuzie și ecocardiografia de stres au o valoare deosebită în evaluarea extensiei și localizarea ischemiei miocardice.
- (6) Ecocardiografia și alte explorări imagistice non-invazive precum rezonanță magnetică, sunt utile în evaluarea funcției ventriculare.
- (7) Interpretarea durerii precordiale este mai dificilă la tineri și femeile de vârstă medie. Simptomatologia clasică a anginei stabile cronice, care este un indicator al bolii coronariene obstructive la bărbați, nu este la fel la femeile tinere. Aceasta se datorează unei prevalențe mai mari a spasmului coronarian și a sindromului X la femei cu durere precordială și de frecvență testului de efort fals-pozitiv. Totuși aceste dificultăți nu ar trebui să îndepărteze investigațiile și tratamentul adecvat la femei, în special utilizarea investigațiilor non-invazive pentru stratificarea riscului și folosirea terapiilor de prevenție secundară.
- (8) După o evaluare inițială a riscului, modificarea stilului de viață ar trebui adăugată tratamentului medicamentos. Controlul strict al diabetului și al greutății, alături de strategia întreruperii fumatului sunt recomandate la toți pacienții cu boală coronariană, iar controlul tensiunii arteriale este foarte important. Un management de succes al factorilor de risc poate modifica evaluarea inițială.
- (9) În ceea ce privește terapia farmacologică specifică, nitrații cu durată scurtă de acțiune atunci când sunt tolerați, pot fi utilizați pentru ameliorarea simptomatologiei acute. În absența contraindicațiilor sau a intoleranței, pacienții cu angină pectorală stabilă, ar trebui tratați cu aspirină 75 mg/zi și statine. Un beta-blocant ar trebui utilizat în terapia de primă linie, fie alternativ cu BCC sau nitrați cu durată lungă de acțiune pentru a obține efecte anti-anginoase alături de o terapie adjuvantă dacă este necesară. IEC sunt indicați la pacienții cu disfuncție ventriculară concomitentă, hipertensiune sau diabet și ar trebui luați în considerare și la pacienții cu alți factori de risc. Beta-blocantele ar trebui recomandate la toți pacienții post-IM și la pacienții cu disfuncție ventriculară stângă, în lipsa contraindicațiilor.
- (10) Tratamentul cu medicamente anti-anginoase ar trebui ajustat în funcție de fiecare pacient în parte și monitorizat individual. Doza unui medicament ar trebui optimizată înaintea adăugării unui al doilea și este indicată schimbarea combinației de medicamente înaintea unei triple terapii.
- (11) Dacă nu este evaluat prognosticul, coronarografia ar trebui luată în considerare când simptomele nu sunt controlate satisfăcător prin mijloace medicale și pentru a pregăti revascularizarea.
- (12) PCI este un tratament eficient în angina pectorală stabilă și este indicat pacienților cu simptome anginoase necontrolate terapeutic și care au o anatomie coronariană pretabilă. Restenoza continuă să fie o problemă care a fost diminuată prin evoluția stenturilor. Nu există nicio dovadă că PCI ar reduce riscul de moarte subită la pacienții cu angină stabilă comparativ cu terapia medicamentoasă sau chirurgicală.
- (13) CABG este foarte eficientă în ameliorarea simptomelor anginei stabile și reduce riscul de moarte subită la subgrupuri de pacienți urmărite timp îndelungat, precum cei cu stenoza de left main, stenoza proximală de LAD și boală trivasculară, în special dacă funcția ventriculară stângă este afectată.
- (14) Există dovezi^{674,675} că rămân lipsuri chiar și a celor mai bune metode utilizate în managementul anginei stabile. În mod particular, mulți pacienți cu angină stabilă nu sunt pretabili testelor de efort utile pentru confirmarea diagnosticului și determinarea prognosticului. Pe mai departe, există o variabilitate îngrijorătoare în modalitatea de prescriere a statinei și a aspirinei. Datorită acestor mari variații ale tratamentului anginei se impune ca boala să fie foarte bine cunoscută. Registrele despre PCI și chirurgie existente în unele țări ar trebui implementate și menținute și la nivel regional, local sau național.

BIBLIOGRAFIE

1. De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K, Brotons C, Cifkova R, Dallongeville J et al. European guidelines on cardiovascular disease

- prevention in clinical practice: third joint task force of European and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of eight societies and by invited experts). *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2003;10:S1-S10.
2. Heberden. Some account of a disorder of the breast. *Med Transact R Coll Phys Lond* 1772; 2:59.
3. Parry CH. *An inquiry into the symptoms and causes of syncope anginosus, commonly called angina pectoris*. Edinburgh, London: Bryce, Murray and Callow; 1799.
4. Crea F, Gaspardone A. New look to an old symptom: angina pectoris. *Circulation* 1997;96:3766-3773.
5. Tomai F, Crea F, Chiariello L, Gioffre PA. Ischemic preconditioning in humans: models, mediators, and clinical relevance. *Circulation* 1999;100:559-563.
6. Cohn PF, Fox KM, Daly C. Silent myocardial ischemia. *Circulation* 2003;108:1263-1277.
7. Gould KL, Kirkeeide RL, Buchi M. Coronary flow reserve as a physiologic measure of stenosis severity. *J Am Coll Cardiol* 1990; 15:459-474.
8. Gould KL. Effects of coronary stenoses on coronary flow reserve and resistance. *Am J Cardiol* 1974;34:48-55.
9. Mohlenkamp S, Hort W, Ge J, Erbel R. Update on myocardial bridging. *Circulation* 2002; 106:2616-2622.
10. Pupita G, Maseri A, Kaski JC, Galassi AR, Gavrielides S, Davies G et al. Myocardial ischemia caused by distal coronary-artery constriction in stable angina pectoris. *N Engl J Med* 1990;323:514-520.
11. Braunwald E. Unstable angina. A classification. *Circulation* 1989;80: 410-414.
12. Myocardial infarction redefined-a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. *Eur Heart J* 2000;21:1502-1513.
13. Yamagishi M, Terashima M, Awano K, Kijima M, Nakatani S, Daikoku S et al. Morphology of vulnerable coronary plaque: insights from follow-up of patients examined by intravascular ultrasound before an acute coronary syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:106-111.
14. Libby P. Molecular bases of the acute coronary syndromes. *Circulation* 1995;91:2844-2850.
15. Buffon A, Biasucci LM, Liuzzo G, D'Onofrio G, Crea F, Maseri A. Widespread coronary inflammation in unstable angina. *N Engl J Med* 2002;347:5-12.
16. Rose GA, Blackburn H. Cardiovascular survey methods. *Monogr Ser World Health Organ* 1968;56:1-188.
17. Cook DG, Shaper AG, MacFarlane PW. Using the WHO (Rose) angina questionnaire in cardiovascular epidemiology. *Int J Epidemiol* 1989;18: 607-613.
18. Lampe FC, Whincup PH, Wannamethee SG, Ebrahim S, Walker M, Shaper AG. Chest pain on questionnaire and prediction of major ischaemic heart disease events in men. *Eur Heart J* 1998;19:63-73.
19. Bulpitt CJ, Shipley MJ, Demirovic J, Ebi-Kryston KL, Markowe HL, Rose G. Predicting death from coronary heart disease using a questionnaire. *Int J Epidemiol* 1990; 19:899-904.
20. LaCroix AZ, Guralnik JM, Curb JD, Wallace RB, Ostfeld AM, Hennekens CH. Chest pain and coronary heart disease mortality among older men and women in three communities. *Circulation* 1990;81:437-446.
21. Friedman LM, Byington RP. Assessment of angina pectoris after myocardial infarction: comparison of 'Rose Questionnaire' with physician judgment in the Beta-Blocker Heart Attack Trial. *Am J Epidemiol* 1985; 121:555-562.
22. Wilcosky T, Harris R, Weissfeld L. The prevalence and correlates of Rose Questionnaire angina among women and men in the Lipid Research Clinics Program Prevalence Study population. *Am J Epidemiol* 1987; 125:400-409.
23. Garber CE, Carleton RA, Heller GV. Comparison of 'Rose Questionnaire Angina' to exercise thallium scintigraphy: different findings in males and females. *J Clin Epidemiol* 1992;45:715-720.
24. Erikssen J, Forfang K, Storstein O. Angina pectoris in presumably healthy middle-aged men. Validation of two questionnaire methods in making the diagnosis of angina pectoris. *Eur J Cardiol* 1977;6:285-298.
25. Nicholson A, White IR, Macfarlane P, Brunner E, Marmot M. Rose questionnaire angina in younger men and women: gender differences in the relationship to cardiovascular risk factors and other reported symptoms. *J Clin Epidemiol* 1999;52:337-346.
26. Rose G, Hamilton PS, Keen H, Reid DD, McCartney P, Jarrett RJ. Myocardial ischaemia, risk factors and death from coronary heart-disease. *Lancet* 1977;1:105-109.
27. Hagman M, Jonsson D, Wilhelmsen L. Prevalence of angina pectoris and myocardial infarction in a general population sample of Swedish men. *Acta Med Scand* 1977;201:571-577.
28. Shaper AG, Pocock SJ, Walker M, Cohen NM, Wale CJ, Thomson AG. British Regional Heart Study: cardiovascular risk factors in middle-aged men in 24 towns. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1981;283:179-186.
29. Bainton D, Baker IA, Sweetnam PM, Yarnell JW, Elwood PC. Prevalence of ischaemic heart disease: the Caerphilly and Speedwell surveys. *Br Heart J* 1988;59:201-206.
30. Krogh V, Trevisan M, Panico S, Farinara E, Mancini M, Menotti A et al. Prevalence and correlates of angina pectoris in the Italian nine communities study. Research Group ATS-RF2 of the Italian National Research Council. *Epidemiology* 1991;2:26-32.
31. Ford ES, Giles WH, Croft JB. Prevalence of nonfatal coronary heart disease among American adults. *Am Heart J* 2000;139:371-377.
32. Smith WC, Kenicer MB, Tunstall-Pedoe H, Clark EC, Crombie IK. Prevalence of coronary heart disease in Scotland: Scottish Heart Health Study. *Br Heart J* 1990; 64:295-298.
33. Mittelmark MB, Psaty BM, Rautaharju PM, Fried LP, Borhani NO, Tracy RP et al. Prevalence of cardiovascular diseases among older adults. The Cardiovascular Health Study. *Am J Epidemiol* 1993;137: 311-317.
34. Keys A. Wine, garlic, and CHD in seven countries. *Lancet* 1980; 1: 145-146.
35. Lampe FC, Morris RW, Whincup PH, Walker M, Ebrahim S, Shaper AG. Is the prevalence of coronary heart disease falling in British men? *Heart* 2001;86:499-505.
36. Fry J. The natural history of angina in a general practice. *J R Coll Gen Pract* 1976;26:643-646.
37. Medalie JH, Goldbourt U. Angina pectoris among 10,000 men. II. Psychosocial and other risk factors as evidenced by a multivariate analysis of a 5 year incidence study. *Am J Med* 1976; 60:910-921.
38. Yano K, Reed DM, McGee DL. 10 year incidence of coronary heart disease in the Honolulu Heart Program. Relationship to biologic and lifestyle characteristics. *Am J Epidemiol* 1984;119:653-666.
39. Margolis JR, Gillum RF, Feinleib M, Brasch R, Fabsitz R. Community surveillance for coronary heart disease: the Framingham Cardiovascular Disease survey. Comparisons with the Framingham Heart Study and previous short-term studies. *Am J Cardiol* 1976;37:61-67.
40. Kannel WB, Feinleib M. Natural history of angina pectoris in the Framingham study. Prognosis and survival. *Am J Cardiol* 1972;29:154-163.
41. Reunanen A, Suhonen O, Aromaa A, Knekt P, Pyorala K. Incidence of different manifestations of coronary heart disease in middle-aged Finnish men and women. *Acta Med Scand* 1985;218:19-26.
42. Ducimetiere P, Ruidavets JB, Montaye M, Haas B, Yarnell J. 5 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.
43. Sigurdsson E, Thorgeirsson G, Sigvaldason H, Sigfusson N. Prevalence of coronary heart disease in Icelandic men 1968-1986. The Reykjavik Study. *Eur Heart J* 1993;14:584-591.
44. Tunstall-Pedoe H, Kuulasmaa K, Mahonen M, Tolonen H, Ruokokoski E, Amouyel P. Contribution of trends in survival and coronary-event rates to changes in coronary heart disease mortality: 10-year results from 37 WHO MONICA project populations. Monitoring trends and determinants in cardiovascular disease. *Lancet* 1999;353:1547-1557.
45. Rosengren A, Wilhelmsen L, Hagman M, Wedel H. Natural history of myocardial infarction and angina pectoris in a general population sample of middle-aged men: a 16-year follow-up of the Primary Prevention Study, Goteborg, Sweden. *J Intern Med* 1998;244:495-505.
46. Murabito JM, Evans JC, Larson MG, Levy D. Prognosis after the onset of coronary heart disease. An investigation of differences in outcome

- between the sexes according to initial coronary disease presentation. *Circulation* 1993;88:2548-2555.
47. Juul-Moller S, Edvardsson N, Jahnmatz B, Rosen A, Sorensen S, Omblus R. Double-blind 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.
 48. Dargie HJ, Ford I, Fox KM. Total Ischaemic Burden European Trial (TIBET). Effects of ischaemia and treatment with atenolol, nifedipine SR and their combination on outcome in patients with chronic stable angina. The TIBET Study Group. *Eur Heart J* 1996;17:104-112.
 49. Rehnqvist N, Hjemdahl P, Billing E, Bjorkander I, Eriksson SV, Forslund L et al. Effects of metoprolol vs. verapamil in patients with stable angina pectoris. The Angina Prognosis Study in Stockholm (APSIS). *Eur Heart J* 1996; 17:76-81.
 50. Pepine CJ, Handberg EM, Cooper-DeHoff RM, Marks RG, Kowey P, Messerli FH et al. A calcium antagonist vs. a non-calcium 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.
 51. Henderson RA, Pocock SJ, Clayton TC, Knight R, Fox KA, Julian DG et al. 7 year outcome in the RITA-2 trial: coronary angioplasty versus medical therapy. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:1161-1170.
 52. Brunelli C, Cristofani R, L'Abbate A. Long-term survival in medically treated patients with ischaemic heart disease and prognostic importance of clinical and electrocardiographic data (the Italian CNR Multicentre Prospective Study OD1). *Eur Heart J* 1989;10:292-303.
 53. Benchimol D, Dubroca B, Bernard V, Lavie J, Paviot B, Benchimol H et al. Short- and long-term risk factors for sudden death in patients with stable angina. *Int J Cardiol* 2000;76:147-156.
 54. Stampfer MJ, Krauss RM, Ma J, Blanche PJ, Holl LG, Sacks FM et al. A prospective study of triglyceride level, low-density lipoprotein particle diameter, and risk of myocardial infarction. *JAMA* 1996; 276: 882-888.
 55. Rosengren A, Dotevall A, Eriksson H, Wilhelmsen L. Optimal risk factors in the population: prognosis, prevalence, and secular trends; data from Goteborg population studies. *Eur Heart J* 2001;22:136-144.
 56. Anderson JL, Muhlestein JB, Horne BD, Carlquist JF, Bair TL, Madsen TE et al. Plasma homocysteine predicts mortality independently of traditional risk factors and C-reactive protein in patients with angiographically defined coronary artery disease. *Circulation* 2000; 102:1227-1232.
 57. Rosengren A, Hagman M, Wedel H, Wilhelmsen L. Serum cholesterol and long-term prognosis in middle-aged men with myocardial infarction and angina pectoris. A 16-year follow-up of the Primary Prevention Study in Goteborg, Sweden. *Eur Heart J* 1997;18:754-761.
 58. Pekkanen J, Linn S, Heiss G, Suchindran CM, Leon A, Rifkind BM et al. 10 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.
 59. Tervahauta M, Pekkanen J, Nissinen A. Risk factors of coronary heart disease and total mortality among elderly men with and without preexisting coronary heart disease. Finnish cohorts of the Seven Countries Study. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:1623-1629.
 60. Miettinen H, Lehto S, Salomaa V, Mahonen M, Niemela M, Haffner SM et al. Impact of diabetes on mortality after the first myocardial infarction. The FINMONICA Myocardial Infarction Register Study Group. *Diabetes Care* 1998;21:69-75.
 61. Melchior T, Kober L, Madsen CR, Seibaek M, Jensen GV, Hildebrandt P et al. Accelerating impact of diabetes mellitus on mortality in the years following an acute myocardial infarction. TRACE Study Group. *Trandolapril Cardiac Evaluation. Eur Heart J* 1999;20:973-978.
 62. Luscher TF, Creager MA, Beckman JA, Cosentino F. Diabetes and vascular disease: pathophysiology, clinical consequences, and medical therapy: Part II. *Circulation* 2003;108:1655-1661.
 63. Herlitz J, Karlson BW, Lindqvist J, Sjolin M. Rate and mode of death during 5 years of follow-up among patients with acute chest pain with and without a history of diabetes mellitus. *Diabet Med* 1998;15: 308-314.
 64. Kjaergaard SC, Hansen HH, Fog L, Bulow I, Christensen PD. In-hospital outcome for diabetic patients with acute myocardial infarction in the thrombolytic era. *Scand Cardiovasc J* 1999;33:166-170.
 65. Uusitupa MI, Niskanen LK, Siitonen O, Voutilainen E, Pyorala K. 5-year incidence of atherosclerotic vascular disease in relation to general risk factors, insulin level, and abnormalities in lipoprotein composition in non-insulin-dependent diabetic and nondiabetic subjects. *Circulation* 1990;82:27-36.
 66. Harris PJ, Harrell FE Jr, Lee KL, Behar VS, Rosati RA. Survival in medically treated coronary artery disease. *Circulation* 1979;60:1259-1269.
 67. Mock MB, Ringqvist I, Fisher LD, Davis KB, Chaitman BR, Kouchoyos NT et al. Survival of medically treated patients in the coronary artery surgery study (CASS) registry. *Circulation* 1982;66:562-568.
 68. 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.
 69. Yusuf S, Zucker D, Peduzzi P, Fisher LD, Takaro T, Kennedy JW 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.
 70. Davies RF, Goldberg AD, Forman S, Pepine CJ, Knatterud GL, Geller N et al. Asymptomatic Cardiac Ischemia Pilot (ACIP) study 2 year follow-up: outcomes of patients randomized to initial strategies of medical therapy versus revascularization. *Circulation* 1997;95:2037-2043.
 71. Bouchart F, Tabley A, Litzler PY, Haas-Hubscher C, Bessou JP, Soyer R. Myocardial revascularization in patients with severe ischaemic left ventricular dysfunction. Long term follow-up in 141 patients. *Eur J Cardiothorac Surg* 2001;20:1157-1162.
 72. Elefteriades JA, Tolis G Jr, Levi E, Mills LK, Zaret BL. Coronary artery bypass grafting in severe left ventricular dysfunction: excellent survival with improved ejection fraction and functional state. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:1411-1417.
 73. Diamond GA. A clinically relevant classification of chest discomfort. *J Am Coll Cardiol* 1983; 1:574-575.
 74. Campeau L. Letter: grading of angina pectoris. *Circulation* 1976;54: 522-523.
 75. Hlatky MA, Boineau RE, Higginbotham MB, Lee KL, Mark DB, Califf RM et al. A brief self-administered questionnaire to determine functional capacity (the Duke Activity Status Index). *Am J Cardiol* 1989; 64:651-654.
 76. Spertus JA, Winder JA, Dewhurst TA, Deyo RA, Prodzinski J, McDonell M et al. Development and evaluation of the Seattle Angina Questionnaire: a new functional status measure for coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1995;25:333-341.
 77. Spertus JA, Jones P, McDonell M, Fan V, Fihn SD. Health status predicts long-term outcome in outpatients with coronary disease. *Circulation* 2002; 106:43-49.
 78. Malik S, Wong ND, Franklin SS, Kamath TV, L'Italien GJ, Pio JR et al. Impact of the metabolic syndrome on mortality from coronary heart disease, cardiovascular disease, and all causes in United States adults. *Circulation* 2004; 110:1245-1250.
 79. Girman CJ, Rhodes T, Mercuri M, Pyorala K, Kjekshus J, Pedersen TR et al. The metabolic syndrome and risk of major coronary events in the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) and the Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study (AFCAPS/TexCAPS). *Am J Cardiol* 2004;93:136-141.
 80. Horne BD, Anderson JL, John JM, Weaver A, Bair TL, Jensen KR et al. Which white blood cell subtypes predict increased cardiovascular risk? *J Am Coll Cardiol* 2005;45:1638-1643.
 81. Haffner SM. Coronary heart disease in patients with diabetes. *N Engl J Med* 2000;342:1040-1042.
 82. Haffner SM, Lehto S, Ronnema T, Pyorala K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998;339:229-234.

83. Gerstein HC, Pais P, Pogue J, Yusuf S. Relationship of glucose and insulin levels to the risk of myocardial infarction: a case-control study. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:612-619.
84. Hu FB, Stampfer MJ, Solomon CG, Liu S, Willett WC, Speizer FE et al. The impact of diabetes mellitus on mortality from all causes and coronary heart disease in women: 20 years of follow-up. *Arch Intern Med* 2001;161:1717-1723.
85. Hokanson JE, Austin MA. Plasma triglyceride level is a risk factor for cardiovascular disease independent of high-density lipoprotein cholesterol level: a meta-analysis of population-based prospective studies. *J Cardiovasc Risk* 1996;3:213-219.
86. Culleton BF, Larson MG, Evans JC, Wilson PW, Barrett BJ, Parfrey PS et al. Prevalence and correlates of elevated serum creatinine levels: the Framingham Heart Study. *Arch Intern Med* 1999;159:1785-1790.
87. Stamler J, Dyer AR, Shekelle RB, Neaton J, Stamler R. Relationship of baseline major risk factors to coronary and all-cause mortality, and to longevity: findings from long-term follow-up of Chicago cohorts. *Cardiology* 1993; 82:191-222.
88. Neaton JD, Blackburn H, Jacobs D, Kuller L, Lee DJ, Sherwin R et al. Serum cholesterol level and mortality findings for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. *Arch Intern Med* 1992;152:1490-1500.
89. Goldbourt U, Holtzman E, Neufeld HN. Total and high density lipoprotein cholesterol in the serum and risk of mortality: evidence of a threshold effect. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1985;290:1239-1243.
90. Castelli WP, Garrison RJ, Wilson PW, Abbott RD, Kalousdian S, Kannel WB. Incidence of coronary heart disease and lipoprotein cholesterol levels. The Framingham Study. *JAMA* 1986;256:2835-2838.
91. Gordon DJ, Probstfield JL, Garrison RJ, Neaton JD, Castelli WP, Knoke JD et al. High-density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease. Four prospective American studies. *Circulation* 1989;79:8-15.
92. Shlipak MG, Stehman-Breen C, Vittinghoff E, Lin F, Varosy PD, Wenger NK et al. Creatinine levels and cardiovascular events in women with heart disease: do small changes matter? *Am J Kidney Dis* 2004;43:37-44.
93. Fried LF, Shlipak MG, Crump C, Bleyer AJ, Gottdiener JS, Kronmal RA et al. Renal insufficiency as a predictor of cardiovascular outcomes and mortality in elderly individuals. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1364-1372.
94. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976;16:31-42.
95. Arcavi L, Behar S, Caspi A, Reshef N, Boyko V, Knobler H. High fasting glucose levels as a predictor of worse clinical outcome in patients with coronary artery disease: results from the Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) study. *Am Heart J* 2004; 147:239-245.
96. Muhlestein JB, Anderson JL, Horne BD, Lavasani F, Allen Maycock CA, Bair TL et al. Effect of fasting glucose levels on mortality rate in patients with and without diabetes mellitus and coronary artery disease undergoing percutaneous coronary intervention. *Am Heart J* 2003;146:351-358.
97. Fisman EZ, Motro M, Tenenbaum A, Boyko V, Mandelzweig L, Behar S. Impaired fasting glucose concentrations in nondiabetic patients with ischaemic heart disease: a marker for a worse prognosis. *Am Heart J* 2001; 141:485-490.
98. Korpilahti K, Syvanne M, Engblom E, Hamalainen H, Puukka P, Ronnema T. Components of the insulin resistance syndrome are associated with progression of atherosclerosis in non-grafted arteries 5 years after coronary artery bypass surgery. *Eur Heart J* 1998; 19:711-719.
99. Wilson PW, Cupples LA, Kannel WB. Is hyperglycemia associated with cardiovascular disease? The Framingham Study. *Am Heart J* 1991; 121: 586-590.
100. Smith NL, Barzilay JI, Shaffer D, Savage PJ, Heckbert SR, Kuller LH et al. Fasting and 2-hour postchallenge serum glucose measures and risk of incident cardiovascular events in the elderly: the Cardiovascular Health Study. *Arch Intern Med* 2002;162:209-216.
101. Park S, Barrett-Connor E, Wingard DL, Shan J, Edelstein S. GHb is a better predictor of cardiovascular disease than fasting or postchallenge plasma glucose in women without diabetes. The Rancho Bernardo Study. *Diabetes Care* 1996;19:450-456.
102. Khaw KT, Wareham N, Luben R, Bingham S, Oakes S, Welch A et al. Glycated haemoglobin, diabetes, and mortality in men in Norfolk cohort of European prospective investigation of cancer and nutrition (EPIC-Norfolk). *BMJ* 2001;322:15-18.
103. Kip KE, Marroquin OC, Kelley DE, Johnson BD, Kelsey SF, Shaw LJ et al. Clinical importance of obesity versus the metabolic syndrome in cardiovascular risk in women: a report from the Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) study. *Circulation* 2004;109:706-713.
104. Guclu F, Ozmen B, Hekimsoy Z, Kirmaz C. Effects of a statin group drug, pravastatin, on the insulin resistance in patients with metabolic syndrome. *Biomed Pharmacother* 2004;58:614-618.
105. Held C, Hjelm Dahl P, Rehnqvist N, Wallen NH, Bjorkander I, Eriksson SV et al. Fibrinolytic variables and cardiovascular prognosis in patients with stable angina pectoris treated with verapamil or metoprolol. Results from the Angina Prognosis study in Stockholm. *Circulation* 1997;95:2380-2386.
106. Held C, Hjelm Dahl P, Rehnqvist N, Bjorkander I, Forslund L, Brodin U et al. Cardiovascular prognosis in relation to apolipoproteins and other lipid parameters in patients with stable angina pectoris treated with verapamil or metoprolol: results from the Angina Prognosis Study in Stockholm (APSIS). *Atherosclerosis* 1997;135:109-118.
107. Nygard O, Nordrehaug JE, Refsum H, Ueland PM, Farstad M, Vollset SE. Plasma homocysteine levels and mortality in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 1997; 337:230-236.
108. Boushey CJ, Beresford SA, Omenn GS, Motulsky AG. A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. Probable benefits of increasing folic acid intakes. *JAMA* 1995;274: 1049-1057.
109. Haverkate F, Thompson SG, Pyke SD, Gallimore JR, Pepys MB. Production of C-reactive protein and risk of coronary events in stable and unstable angina. European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities Angina Pectoris Study Group. *Lancet* 1997;349:462-466.
110. Thompson SG, Kienast J, Pyke SD, Haverkate F, van de Loo JC. Hemostatic factors and the risk of myocardial infarction or sudden death in patients with angina pectoris. European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities Angina Pectoris Study Group. *N Engl J Med* 1995;332:635-641.
111. Jansson JH, Olofsson BO, Nilsson TK. Predictive value of tissue plasminogen activator mass concentration on long-term mortality in patients with coronary artery disease. A 7-year follow-up. *Circulation* 1993;88:2030-2034.
112. Held C, Hjelm Dahl P, Rehnqvist N, Wallen NH, Forslund L, Bjorkander I et al. Haemostatic markers, inflammatory parameters and lipids in male and female patients in the Angina Prognosis Study in Stockholm (APSIS). A comparison with healthy controls. *J Intern Med* 1997;241: 59-69.
113. Blake GJ, Ridker PM. Inflammatory bio-markers and cardiovascular risk prediction. *J Intern Med* 2002;252:283-294.
114. Zebrack JS, Muhlestein JB, Horne BD, Anderson JL. C-reactive protein and angiographic coronary artery disease: independent and additive predictors of risk in subjects with angina. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39:632-637.
115. Pearson TA. New tools for coronary risk assessment: what are their advantages and limitations? *Circulation* 2002;105:886-892.
116. Bogaty P, Boyer L, Simard S, Joseph L, Bertrand F, Dagenais GR. Fluctuating inflammatory markers in patients with stable ischaemic heart disease. *Arch Intern Med* 2005; 165:221-226.
117. Kragelund C, Kober L, Hildebrandt P, Steffensen R. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and long-term mortality in stable coronary heart disease. *N Engl J Med* 2005;352:666-675.
118. Andreotti F, Becker FC. Atherothrombotic disorders: new insights from hematology. *Circulation* 2005; 111:1855-1863.
119. Norhammar A, Malmberg K, Diderholm E, Lagerqvist B, Lindahl B, Ryden L et al. Diabetes mellitus: the major risk factor in unstable coronary artery disease even after consideration of the extent of coronary artery disease and benefits of revascularization. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:585-591.
120. Bartnik M, Ryden L, Ferrari R, Malmberg K, Pyorala K, Simoons-Smit A et al. The prevalence of abnormal glucose regulation in patients with coronary

- artery disease across Europe. The Euro Heart Survey on diabetes and the heart. *Eur Heart J* 2004;25:1880-1890.
121. Dash H, Lipton MJ, Chatterjee K, Parmley WW. Estimation of pulmonary artery wedge pressure from chest radiograph in patients with chronic congestive cardiomyopathy and ischaemic cardiomyopathy. *Br Heart J* 1980;44:322-329.
122. Chakko S, Woska D, Martinez H, de Marchena E, Futterman L, Kessler KM et al. Clinical, radiographic, and hemodynamic correlations in chronic congestive heart failure: conflicting results may lead to inappropriate care. *Am J Med* 1991;90:353-359.
123. Weiner DA, Ryan TJ, McCabe CH, Chaitman BR, Sheffield LT, Ferguson JC et al. 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.
124. 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.
125. Witteman JC, Kok FJ, van Saase JL, Valkenburg HA. Aortic calcification as a predictor of cardiovascular mortality. *Lancet* 1986;2:1120-1122.
126. Hemingway H, Shipley M, Christie D, Marmot M. Cardiothoracic ratio and relative heart volume as predictors of coronary heart disease mortality. The Whitehall study 25 year follow-up. *Eur Heart J* 1998;19:859-869.
127. McCarthy JH, Palmer FJ. Incidence and significance of coronary artery calcification. *Br Heart J* 1974;36:499-506.
128. Eggen DA, Strong JP, McGill HC Jr. Coronary calcification. Relationship to clinically significant coronary lesions and race, sex, and topographic distribution. *Circulation* 1965;32:948-955.
129. Kjekshus JK, Maroko PR, Sobel BE. Distribution of myocardial injury and its relation to epicardial ST-segment changes after coronary artery occlusion in the dog. *Cardiovasc Res* 1972; 6:490-499.
130. Kleber AG. ST-segment elevation in the electrocardiogram: a sign of myocardial ischemia. *Cardiovasc Res* 2000;45:111-118.
131. Proudfit WJ, Bruschke AV, MacMillan JP, Williams GW, Sones FM Jr. 15 year survival study of patients with obstructive coronary artery disease. *Circulation* 1983;68:986-997.
132. Frank CW, Weinblatt E, Shapiro S. Angina pectoris in men. Prognostic significance of selected medical factors. *Circulation* 1973;47:509-517.
133. Ruberman W, Weinblatt E, Goldberg JD, Frank CW, Shapiro S, Chaudhary BS. Ventricular premature complexes in prognosis of angina. *Circulation* 1980;61:1172-1182.
134. Lee TH, Boucher CA. Clinical practice. Noninvasive tests in patients with stable coronary artery disease. *N Engl J Med* 2001 ;344:1840-1845.
135. ESC Working Group on Exercise Physiology, Physiopathology and Electrocardiography. Guidelines for cardiac exercise testing. *Eur Heart J* 1993;14:969-988.
136. Gianrossi R, Detrano R, Mulvihill D, Lehmann K, Dubach P, Colombo A et al. Exercise-induced ST depression in the diagnosis of coronary artery disease. A meta-analysis. *Circulation* 1989; 80:87-98.
137. Kwok Y, Kim C, Grady D, Segal M, Redberg R. Meta-analysis of exercise testing to detect coronary artery disease in women. *Am J Cardiol* 1999;83:660-666.
138. Gibson RS. The diagnostic and prognostic value of exercise electrocardiography in asymptomatic subjects and stable symptomatic patients. *Curr Opin Cardiol* 1991;6:536-546.
139. Ashley EA, Myers J, Froelicher V. Exercise testing in clinical medicine. *Lancet* 2000;356:1592-1597.
140. Gibbons RJ, Balady GJ, Bricker JT, Chaitman BR, Fletcher GF, Froelicher VF et al. ACC/AHA 2002 guideline update for exercise testing: summary article. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1997 Exercise Testing Guidelines). *J Am Coll Cardiol* 2002;40:1531-1540.
141. Hung J, Chaitman BR, Lam J, Lesperance J, Dupras G, Fines P et al. Noninvasive diagnostic test choices for the evaluation of coronary artery disease in women: a multivariate comparison of cardiac fluoroscopy, exercise electrocardiography and exercise thallium myocardial perfusion scintigraphy. *J Am Coll Cardiol* 1984;4:8-16.
142. Diamond GA, Forrester JS. Analysis of probability as an aid in the clinical diagnosis of coronary-artery disease. *N Engl J Med* 1979;300:1350-1358.
143. Lauer MS. Exercise electrocardiogram testing and prognosis. Novel markers and predictive instruments. *Cardiol Clin* 2001; 19:401-414.
144. Elamin MS, Boyle R, Kardash MM, Smith DR, Stoker JB, Whitaker Wet al. Accurate detection of coronary heart disease by new exercise test. *Br Heart J* 1982;48:311-320.
145. Okin PM, Grandits G, Rautaharju PM, Prineas RJ, Cohen JD, Crow RS et al. Prognostic value of heart rate adjustment of exercise-induced ST segment depression in the multiple risk factor intervention trial. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27:1437-1443.
146. Froelicher VF, Lehmann KG, Thomas R, Goldman S, Morrison D, Edson R et al. 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.
147. Yamada H, Do D, Morise A, Atwood JE, Froelicher V. Review of studies using multivariable analysis of clinical and exercise test data to predict angiographic coronary artery disease. *Prog Cardiovasc Dis* 1997;39:457-481.
148. Stuart RJ Jr, Ellestad MH. National survey of exercise stress testing facilities. *Chest* 1980; 77:94-97.
149. Jette M, Sidney K, Blumchen G. Metabolic equivalents (METs) in exercise testing, exercise prescription, and evaluation of functional capacity. *Clin Cardiol* 1990;13:555-565.
150. Recommendations by the Working Group on Rehabilitation of the European Society of Cardiology. Long-term comprehensive care of cardiac patients. *Eur Heart J* 1992;13(Suppl. C):1-45.
151. Borg G, Holmgren A, Lindblad I. Quantitative evaluation of chest pain. *Acta Med Scand Suppl* 1981; 644:43-45.
152. Mark DB, Shaw L, Harrell FE Jr, Hlatky MA, Lee KL, Bengtson JR et al. Prognostic value of a treadmill exercise score in outpatients with suspected coronary artery disease. *N Engl J Med* 1991;325:849-853.
153. Ciaroni S, Bloch A, Hoffmann JL, Bettoni M, Fournet D. Prognostic value of dobutamine echocardiography in patients with intermediate coronary lesions at angiography. *Echocardiography* 2002; 19:549-553.
154. Davidavicius G, Kowalski M, Williams RI, D'Hooge J, Di Salvo G, Pierre-Justin G et al. Can regional strain and strain rate measurement be performed during both dobutamine and exercise echocardiography, and do regional deformation responses differ with different forms of stress testing? *J Am Soc Echocardiogr* 2003;16:299-308.
155. Cheitlin MD, Alpert JS, Armstrong WF, Aurigemma GP, Beller GA, Bierman FZ et al. ACC/AHA guidelines for the clinical application of echocardiography: executive summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines (Committee on Clinical Application of Echocardiography) Developed in collaboration with the American Society of Echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 1997;29:862-879.
156. Marwick TH. Current status of stress echocardiography for diagnosis and prognostic assessment of coronary artery disease. *Coron Artery Dis* 1998; 9:411-426.
157. Gibbons RJ, Chatterjee K, Daley J, Douglas JS, Fihn SD, Gardin JM et al. 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.
158. Schinkel AF, Bax JJ, Geleijnse ML, Boersma E, Elhendy A, Roelandt JR et al. Noninvasive evaluation of ischaemic heart disease: myocardial perfusion imaging or stress echocardiography? *Eur Heart J* 2003;24:789-800.
159. Korosoglou G, Labadze N, Hansen A, Selter C, Giannitsis E, Katus H et al. Usefulness of real-time myocardial perfusion imaging in the evaluation of patients with first time chest pain. *Am J Cardiol* 2004;94:1225-1231.

160. Rocchi G, Fallani F, Bracchetti G, Rapezzi C, Ferlito M, Levorato M et al. Non-invasive detection of coronary artery stenosis: a comparison among power-Doppler contrast echo, 99Tc-Sestamibi SPECT and echo wall-motion analysis. *Coron Artery Dis* 2003; 14:239-245.
161. Moir S, Marwick TH. Combination of contrast with stress echocardiography: a practical guide to methods and interpretation. *Cardiovasc Ultrasound* 2004; 2:15.
162. Cain P, Baglin T, Case C, Spicer D, Short L, Marwick TH. Application of tissue Doppler to interpretation of dobutamine echocardiography and comparison with quantitative coronary angiography. *Am J Cardiol* 2001;87:525-531.
163. Cain P, Marwick TH, Case C, Baglin T, Dart J, Short L et al. Assessment of regional long-axis function during dobutamine echocardiography. *Clin Sci (Lond)* 2001; 100:423-432.
164. Voigt JU, Exner B, Schmiedehausen K, Huchzermeyer C, Reulbach U, Nixdorff U et al. Strain-rate imaging during dobutamine stress echocardiography provides objective evidence of inducible ischemia. *Circulation* 2003; 107:2120-2126.
165. Yip G, Abraham T, Belohlavek M, Khandheria BK. Clinical applications of strain rate imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2003; 16:1334-1342.
166. Madler CF, Payne N, Wilkenshoff U, Cohen A, Derumeaux GA, Pierard LA et al. Non-invasive diagnosis of coronary artery disease by quantitative stress echocardiography: optimal diagnostic models using off-line tissue Doppler in the MYDISE study. *Eur Heart J* 2003;24:1584-1594.
167. Yip G, Khandheria B, Belohlavek M, Pislaru C, Seward J, Bailey K et al. Strain echocardiography tracks dobutamine-induced decrease in regional myocardial perfusion in nonocclusive coronary stenosis. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:1664-1671.
168. Marwick TH, Case C, Leano R, Short L, Baglin T, Cain P et al. Use of tissue Doppler imaging to facilitate the prediction of events in patients with abnormal left ventricular function by dobutamine echocardiography. *Am J Cardiol* 2004;93:142-146.
169. Zaret BL, Wackers FJ. Nuclear cardiology (1). *N Engl J Med* 1993;329:775-783.
170. Zaret BL, Wackers FJ. Nuclear cardiology (2). *N Engl J Med* 1993;329:855-863.
171. Ritchie JL, Bateman TM, Bonow RO, Crawford MH, Gibbons RJ, Hall RJ et al. 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.
172. Daou D, Delahaye N, Lebtahi R, Vilain D, Peker C, Faraggi M et al. Diagnosis of extensive coronary artery disease: intrinsic value of increased lung 201 Tl uptake with exercise SPECT. *J Nucl Med* 2000; 41:567-574.
173. Morel O, Pezard P, Furber A, Le Jeune JJ, Vielle B, Denizot B et al. Thallium-201 right lung/heart ratio during exercise in patients with coronary artery disease: relation to thallium-201 myocardial single-photon emission tomography, rest and exercise left ventricular function and coronary angiography. *Eur J Nucl Med* 1999;26:640-646.
174. Underwood SR, Anagnostopoulos C, Cerqueira M, Ell PJ, Flint EJ, Harbinson M et al. Myocardial perfusion scintigraphy: the evidence. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004; 31:261-291.
175. Lette J, Tatum JL, Fraser S, Miller DD, Waters DD, Heller G et al. Safety of dipyridamole testing in 73,806 patients: the Multicenter Dipyridamole Safety Study. *J Nucl Cardiol* 1995;2:3-17.
176. Cortigiani L, Picano E, Coletta C, Chiarella F, Mathias W, Gandolfo N et al. Safety, feasibility, and prognostic implications of pharmacologic stress echocardiography in 1482 patients evaluated in an ambulatory setting. *Am Heart J* 2001;141:621-629.
177. 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.
178. Wu JC, Yun JJ, Heller EN, Dione DP, DeMan P, Liu YH et al. Limitations of dobutamine for enhancing flow heterogeneity in the presence of single coronary stenosis: implications for technetium-99m-sestamibi imaging. *J Nucl Med* 1998;39:417-425.
179. Vigna C, Stanislao M, De Rito V, Russo A, Natali R, Santoro T et al. Dipyridamole stress echocardiography vs. dipyridamole sestamibi scintigraphy for diagnosing coronary artery disease in left bundle-branch block. *Chest* 2001; 120:1534-1539.
180. Ciaroni S, Bloch A, Albrecht L, Vanautryve B. Diagnosis of coronary artery disease in patients with permanent cardiac pacemaker by dobutamine stress echocardiography or exercise thallium-201 myocardial tomography. *Echocardiography* 2000;17:675-679.
181. Alexanderson E, Mannting F, Gomez-Martin D, Fermon S, Meave A. Technetium-99m-Sestamibi SPECT myocardial perfusion imaging in patients with complete left bundle branch block. *Arch Med Res* 2004; 35:150-156.
182. Mairesse GH, Marwick TH, Arnesen M, Vanoverschelde JL, Cornel JH, Detry JM et al. Improved identification of coronary artery disease in patients with left bundle branch block by use of dobutamine stress echocardiography and comparison with myocardial perfusion tomography. *Am J Cardiol* 1995;76:321-325.
183. Feola M, Biggi A, Ribichini F, Camuzzini G, Uslenghi E. The diagnosis of coronary artery disease in hypertensive patients with chest pain and complete left bundle branch block: utility of adenosine Tc-99m tetrofosmin SPECT. *Clin Nucl Med* 2002;27:510-515.
184. Geleijnse ML, Vigna C, Kasprzak JD, Rambaldi R, Salvatori MP, Elhendy A et al. Usefulness and limitations of dobutamine-atropine stress echocardiography for the diagnosis of coronary artery disease in patients with left bundle branch block. A multicentre study. *Eur Heart J* 2000;21:1666-1673.
185. Vigna C, Stanislao M, De Rito V, Russo A, Santoro T, Fusilli S et al. Inaccuracy of dipyridamole echocardiography or scintigraphy for the diagnosis of coronary artery disease in patients with both left bundle branch block and left ventricular dysfunction. *Int J Cardiol* 2005; doi:10.1016/j.ijcard.2005.05.068 [Epub ahead of print July 4, 2005].
186. Cortigiani L, Picano E, Vigna C, Lattanzi F, Coletta C, Mariotti E et al. Prognostic value of pharmacologic stress echocardiography in patients with left bundle branch block. *Am J Med* 2001;110:361-369.
187. Underwood SR, Godman B, Salyani S, Ogle JR, Ell PJ. Economics of myocardial perfusion imaging in Europe-the EMPIRE Study. *Eur Heart J* 1999;20:157-166.
188. Maddahi J, Iskandrian AE. Cost-effectiveness of nuclear cardiology. *J Nucl Cardiol* 1997;4:S139-S140.
189. Cerqueira MD. Diagnostic testing strategies for coronary artery disease: special issues related to gender. *Am J Cardiol* 1995;75:52D-60D.
190. Hachamovitch R, Berman DS, Kiat H, Bairey CN, Cohen I, Cabico A et al. Effective risk stratification using exercise myocardial perfusion SPECT in women: gender-related differences in prognostic nuclear testing. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28:34-44.
191. Marwick TH, Shaw LJ, Lauer MS, Kesler K, Hachamovitch R, Heller GV et al. The noninvasive prediction of cardiac mortality in men and women with known or suspected coronary artery disease. Economics of Noninvasive Diagnosis (END) Study Group. *Am J Med* 1999;106:172-178.
192. Shaw LJ, Hachamovitch R, Redberg RF. Current evidence on diagnostic testing in women with suspected coronary artery disease: choosing the appropriate test. *Cardiol Rev* 2000;8:65-74.
193. Elhendy A, van Domburg RT, Bax JJ, Nierop PR, Valkema R, Geleijnse ML et al. Dobutamine-atropine stress myocardial perfusion SPECT imaging in the diagnosis of graft stenosis after coronary artery bypass grafting. *J Nucl Cardiol* 1998;5:491-497.
194. Lakkis NM, Mahmarian JJ, Verani MS. Exercise thallium-201 single photon emission computed tomography for evaluation of coronary artery bypass graft patency. *Am J Cardiol* 1995;76:107-111.
195. Shapira I, Heller I, Kornitzky Y, Topilsky M, Isakov A. The value of stress thallium-201 single photon emission CT imaging as a predictor of outcome and long-term prognosis after CABG. *J Med* 2001;32:271-282.
196. Lauer MS, Lytle B, Pashkow F, Snader CE, Marwick TH. Prediction of death and myocardial infarction by screening with exercise-thallium testing after coronary-artery-bypass grafting. *Lancet* 1998;351:615-622.
197. Marwick TH, Zuchowski C, Lauer MS, Secknus MA, Williams J, Lytle BW. Functional status and quality of life in patients with heart failure under

- going coronary bypass surgery after assessment of myocardial viability. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:750-758.
198. Di Carli MF, Maddahi J, Rokhsar S, Schelbert HR, Bianco-Batiles D, Brunken RC et al. 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.
199. Underwood SR, Bax JJ, vom Dahl J, Henein MY, Knuuti J, van Rossum AC et al. Imaging techniques for the assessment of myocardial hibernation. Report of a Study Group of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2004;25:815-836.
200. EL Nagel, Bocksch HB, Klein W, Vogel C, Frantz U, Ellmer E, Dreyse A, Fleck ES. 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.
201. Hundley WG, Hamilton CA, Clarke GD, Hillis LD, Herrington DM, Lange RA et al. Visualization and functional assessment of proximal and middle left anterior descending coronary stenoses in humans with magnetic resonance imaging. *Circulation* 1999;99:3248-3254.
202. Hundley WG, Morgan TM, Neagle CM, Hamilton CA, Rerkpattanapit P, Link KM. Magnetic resonance imaging determination of cardiac prognosis. *Circulation* 2002;106:2328-2333.
203. Schwitler J, Nanz D, Kneifel S, Bertschinger K, Buchi M, Knusel PR et al. Assessment of myocardial perfusion in coronary artery disease by magnetic resonance: a comparison with positron emission tomography and coronary angiography. *Circulation* 2001;103:2230-2235.
204. Ishida N, Sakuma H, Motoyasu M, Okinaka T, Isaka N, Nakano T et al. Noninfarcted myocardium: correlation between dynamic first-pass contrast-enhanced myocardial MR imaging and quantitative coronary angiography. *Radiology* 2003; 229:209-216.
205. Pennell DJ, Sechtem UP, Higgins CB, Manning WJ, Pohost GM, Rademakers FE et al. Clinical indications for cardiovascular magnetic resonance (CMR): Consensus Panel report. *Eur Heart J* 2004;25: 1940-1965.
206. Xu M, McHaffie DJ. Nonspecific systolic murmurs: an audit of the clinical value of echocardiography. *N Z Med J* 1993; 106:54-56.
207. Nagueh SF, Bachinski LL, Meyer D, Hill R, Zoghbi WA, Tam JW et al. Tissue Doppler imaging consistently detects myocardial abnormalities in patients with hypertrophic cardiomyopathy and provides a novel means for an early diagnosis before and independently of hypertrophy. *Circulation* 2001;104:128-130.
208. Hoffmann A, Burckhardt D. Evaluation of systolic murmurs by Doppler ultrasonography. *Br Heart J* 1983;50:337-342.
209. Attenhofer Jost CH, Turina J, Mayer K, Seifert B, Amann FW, Buechi M et al. Echocardiography in the evaluation of systolic murmurs of unknown cause. *Am J Med* 2000;108:614-620.
210. Fink JC, Schmid CH, Selker HP. A decision aid for referring patients with systolic murmurs for echocardiography. *J Gen Intern Med* 1994;9: 479-484.
211. McKillop GM, Stewart DA, Burns JM, Ballantyne D. Doppler echocardiography in elderly patients with ejection systolic murmurs. *Postgrad Med J* 1991;67:1059-1061.
212. Rakowski H, Sasson Z, Wigle ED. Echocardiographic and Doppler assessment of hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Soc Echocardiogr* 1988; 1:31-47.
213. Shaw LJ, Peterson ED, Kesler K, Hasselblad V, Califf RM. A metaanalysis of pre-discharge risk stratification after acute myocardial infarction with stress electrocardiographic, myocardial perfusion, and ventricular function imaging. *Am J Cardiol* 1996;78:1327-1337.
214. Marchioli R, Avanzini F, Barzi F, Chieffo C, Di Castelnuovo A, Franzosi MG et al. Assessment of absolute risk of death after myocardial infarction by use of multiple-risk-factor assessment equations: GISSI-Prevenzione mortality risk chart. *Eur Heart J* 2001;22:2085-2103.
215. Echeverria HH, Bilsker MS, Myerburg RJ, Kessler KM. Congestive heart failure: echocardiographic insights. *Am J Med* 1983;75:750-755.
216. Aguirre FV, Pearson AC, Lewen MK, McCluskey M, Labovitz AJ. Usefulness of Doppler echocardiography in the diagnosis of congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1989;63:1098-1102.
217. Shah PM. Echocardiography in congestive or dilated cardiomyopathy. *J Am Soc Echocardiogr* 1988; 1:20-30.
218. Rihal CS, Nishimura RA, Hatle LK, Bailey KR, Tajik AJ. Systolic and diastolic dysfunction in patients with clinical diagnosis of dilated cardiomyopathy. Relation to symptoms and prognosis. *Circulation* 1994; 90: 2772-2779.
219. Fonseca C, Mota T, Morais H, Matias F, Costa C, Oliveira AG et al. The value of the electrocardiogram and chest X-ray for confirming or refuting a suspected diagnosis of heart failure in the community. *Eur J Heart Fail* 2004;6:807-812.
220. Vasan RS, Benjamin EJ, Levy D. Prevalence, clinical features and prognosis of diastolic heart failure: an epidemiologic perspective. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:1565-1574.
221. 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.
222. Mottram PM, Marwick TH. Assessment of diastolic function: what the general cardiologist needs to know. *Heart* 2005;91:681-695.
223. Zaliunas R, Jurkevicius R, Zabiela V, Brazdionyte J. Effect of amlodipine and lacidipine on left ventricular diastolic and long axis functions in arterial hypertension and stable angina pectoris. *Acta Cardiol* 2005;60:239-246.
224. Gill JB, Cairns JA, Roberts RS, Costantini L, Sealey BJ, Fallen EF et al. Prognostic importance of myocardial ischemia detected by ambulatory monitoring early after acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1996;334:65-70.
225. Ambrose JA, Fuster V. Can we predict future acute coronary events in patients with stable coronary artery disease? *JAMA* 1997;277:343-344.
226. Mulcahy D, Knight C, Patel D, Curzen N, Cunningham D, Wright C et al. Detection of ambulatory ischaemia is not of practical clinical value in the routine management of patients with stable angina. A long-term follow-up study. *Eur Heart J* 1995;16:317-324.
227. Knez A, Becker A, Leber A, White C, Becker CR, Reiser MF et al. Relation of coronary calcium scores by electron beam tomography to obstructive disease in 2,115 symptomatic patients. *Am J Cardiol* 2004;93: 1150-1152.
228. Becker CR. Noninvasive assessment of coronary atherosclerosis by multidetector-row computed tomography. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2004;2:721-727.
229. Stanford W, Thompson BH, Burns TL, Heery SD, Burr MC. Coronary artery calcium quantification at multi-detector row helical CT versus electron-beam CT. *Radiology* 2004;230:397-402.
230. Nasir K, Budoff MJ, Post WS, Fishman EK, Mahesh M, Lima JA et al. Electron beam CT versus helical CT scans for assessing coronary calcification: current utility and future directions. *Am Heart J* 2003;146:969-977.
231. 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.
232. Hoff JA, Chomka EV, Krainik AJ, Daviglus M, Rich S, Kondos GT. Age and gender distributions of coronary artery calcium detected by electron beam tomography in 35,246 adults. *Am J Cardiol* 2001;87:1335-1339.
233. Rumberger JA, Simons DB, Fitzpatrick LA, Sheedy PF, Schwartz RS. Coronary artery calcium area by electron-beam computed tomography and coronary atherosclerotic plaque area. A histopathologic correlative study. *Circulation* 1995; 92:2157-2162.
234. O'Rourke RA, Brundage BH, Froelicher VF, Greenland P, Grundy SM, Hachamovitch R et al. American College of Cardiology/American Heart Association Expert Consensus Document on electron-beam computed tomography for the diagnosis and prognosis of coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:326-340.
235. Daly C, Saravanan P, Fox K. Is calcium the clue? *Eur Heart J* 2002;23: 1562-1565.
236. de Feyter PJ, Nieman K. Noninvasive multi-slice computed tomography coronary angiography: an emerging clinical modality. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:1238-1240.
237. Hoffmann MH, Shi H, Schmitz BL, Schmid FT, Lieberknecht M, Schulze R et al. Noninvasive coronary angiography with multislice computed tomography. *JAMA* 2005;293:2471-2478.

238. Raff GL, Gallagher MJ, O'Neill WW, Goldstein JA. Diagnostic accuracy of noninvasive coronary angiography using 64-slice spiral computed tomography. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:552-557.
239. Leschka S, Alkadhi H, Plass A, Desbiolles L, Grunenfelder J, Marincek B et al. Accuracy of MSCT coronary angiography with 64-slice technology: first experience. *Eur Heart J* 2005;26:1482-1487.
240. Toussaint JF, LaMuraglia GM, Southern JF, Fuster V, Kantor HL. Magnetic resonance images lipid, fibrous, calcified, hemorrhagic, and thrombotic components of human atherosclerosis in vivo. *Circulation* 1996;94:932-938.
241. Spaulding CM, Joly LM, Rosenberg A, Monchi M, Weber SN, Dhainaut JF et al. Immediate coronary angiography in survivors of out-of-hospital cardiac arrest. *N Engl J Med* 1997;336:1629-1633.
242. Borgervan der Burg AE, Bax JJ, Boersma E, Bootsma M, van Erven L, van der Wall EE et al. Impact of percutaneous coronary intervention or coronary artery bypass grafting on outcome after nonfatal cardiac arrest outside the hospital. *Am J Cardiol* 2003;91:785-789.
243. Noto TJ Jr, Johnson LW, Krone R, Weaver WF, Clark DA, Kramer JR Jr et al. Cardiac catheterization 1990: a report of the Registry of the Society for Cardiac Angiography and Interventions (SCA&I). *Catheter Cardiovasc Diagn* 1991;24:75-83.
244. Yock PG, Linker DT, Angelsen BA. Two-dimensional intravascular ultrasound: technical development and initial clinical experience. *J Am Soc Echocardiogr* 1989;2:296-304.
245. Di Mario C, Gorge G, Peters R, Kearney P, Pinto F, Hausmann D et al. Clinical application and image interpretation in intracoronary ultrasound. Study Group on Intracoronary Imaging of the Working Group of Coronary Circulation and of the Subgroup on Intravascular Ultrasound of the Working Group of Echocardiography of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 1998;19:207-229.
246. Mintz GS, Nissen SE, Anderson WD, Bailey SR, Erbel R, Fitzgerald PJ et al. American College of Cardiology Clinical Expert Consensus Document on Standards for Acquisition, Measurement and Reporting of Intravascular Ultrasound Studies (IVUS). A report of the American College of Cardiology Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:1478-1492.
247. DiCarli M, Czernin J, Hoh CK, Gerbaudo VH, Brunken RC, Huang SC et al. Relation among stenosis severity, myocardial blood flow, and flow reserve in patients with coronary artery disease. *Circulation* 1995;91:1944-1951.
248. Pijls NH, De Bruyne B, Peels K, Van Der Voort PH, Bonnier HJ, Bartunek KJJ et al. Measurement of fractional flow reserve to assess the functional severity of coronary-artery stenoses. *N Engl J Med* 1996;334:1703-1708.
249. Legale P, Schiele F, Seronde MF, Meneveau N, Wei H, Didier K et al. 1 year outcome of patients submitted to routine fractional flow reserve assessment to determine the need for angioplasty. *Eur Heart J* 2005;26:2623-2629.
250. De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K, Brotons C, Cifkova R, Dallongeville J et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Third Joint Task Force of European and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. *Eur Heart J* 2003;24:1601-1610.
251. Hense HW. Risk factor scoring for coronary heart disease. *BMJ* 2003;327:1238-1239.
252. Braunwald E, Domanski MJ, Fowler SE, Geller NL, Gersh BJ, Hsia J et al. Angiotensin-converting-enzyme inhibition in stable coronary artery disease. *N Engl J Med* 2004;351:2058-2068.
253. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. *Lancet* 2000;355:253-259.
254. 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.
255. Califf RM, Mark DB, Harrell FE Jr, Hlatky MA, Lee KL, Rosati RA et al. Importance of clinical measures of ischemia in the prognosis of patients with documented coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1988;11:20-26.
256. Proudfit WL, Kramer JR, Bott-Silverman C, Goormastic M. Survival of non-surgical patients with mild angina or myocardial infarction without angina. *Br Heart J* 1986;56:213-221.
257. Schlant RC, Forman S, Stamler J, Canner PL. The natural history of coronary heart disease: prognostic factors after recovery from myocardial infarction in 2789 men. The 5-year findings of the coronary drug project. *Circulation* 1982;66:401-414.
258. Phillips AN, Shaper AG, Pocock SJ, Walker M, Macfarlane PW. The role of risk factors in heart attacks occurring in men with pre-existing ischaemic heart disease. *Br Heart J* 1988; 60:404-410.
259. Brewer HB Jr. Hypertriglyceridemia: changes in the plasma lipoproteins associated with an increased risk of cardiovascular disease. *Am J Cardiol* 1999;83:3F-12F.
260. Hultgren HN, Peduzzi P. Relation of severity of symptoms to prognosis in stable angina pectoris. *Am J Cardiol* 1984;54:988-993.
261. Pryor DB, Shaw L, McCants CB, Lee KL, Mark DB, Harrell FE Jr et al. Value of the history and physical in identifying patients at increased risk for coronary artery disease. *Ann Intern Med* 1993;118:81-90.
262. Papamichael CM, Lekakis JP, Stamatiopoulos KS, Papaioannou TG, Alevizaki MK, Cimponeriu AT et al. Ankle-brachial index as a predictor of the extent of coronary atherosclerosis and cardiovascular events in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2000; 86:615-618.
263. Eagle KA, Rihal CS, Foster ED, Mickel MC, Gersh BJ. Long-term survival in patients with coronary artery disease: importance of peripheral vascular disease. The Coronary Artery Surgery Study (CASS) Investigators. *J Am Coll Cardiol* 1994;23:1091-1095.
264. Kannel WB, Abbott RD. A prognostic comparison of asymptomatic left ventricular hypertrophy and unrecognized myocardial infarction: the Framingham Study. *Am Heart J* 1986;111:391-397.
265. Sullivan JM, Vander Zwaag RV, el-Zeky F, Ramanathan KB, Mirvis DM. Left ventricular hypertrophy: effect on survival. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:508-513.
266. Block WJ Jr, Crumpacker EL, Dry TJ, Gage RP. Prognosis of angina pectoris; observations in 6,882 cases. *J Am Med Assoc* 1952;150:259-264.
267. Biagini E, Elhendy A, Schinkel AF, Nelwan S, Rizzello V, van Domburg RT et al. Prognostic significance of left anterior hemiblock in patients with suspected coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:858-863.
268. Morris CK, Ueshima K, Kawaguchi T, Hideg A, Froelicher VF. The prognostic value of exercise capacity: a review of the literature. *Am Heart J* 1991;122:1423-1431.
269. Dagenais GR, Rouleau JR, Christen A, Fabia J. Survival of patients with a strongly positive exercise electrocardiogram. *Circulation* 1982;65:452-456.
270. McNeer JF, Margolis JR, Lee KL, Kisslo JA, Peter RH, Kong Y et al. The role of the exercise test in the evaluation of patients for ischaemic heart disease. *Circulation* 1978;57:64-70.
271. Morrow K, Morris CK, Froelicher VF, Hideg A, Hunter D, Johnson E et al. Prediction of cardiovascular death in men undergoing noninvasive evaluation for coronary artery disease. *Ann Intern Med* 1993;118:689-695.
272. 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.
273. Prakash M, Myers J, Froelicher VF, Marcus R, Do D, Kalisetti D et al. Clinical and exercise test predictors of all-cause mortality: results from 6,000 consecutive referred male patients. *Chest* 2001;120:1003-1013.
274. 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.
275. Geleijnse ML, Elhendy A, van Domburg RT, Cornel JH, Rambaldi R, Salustri A et al. Cardiac imaging for risk stratification with dobutamine-atropine stress testing in patients with chest pain. Echocardiography, perfusion scintigraphy, or both? *Circulation* 1997;96:137-147.
276. Olmos LI, Dakik H, Gordon R, Dunn JK, Verani MS, Quinones MA et al. Long-term prognostic value of exercise echocardiography compared with exercise 201Tl, ECG, and clinical variables in patients evaluated for coronary artery disease. *Circulation* 1998;98:2679-2686.

277. Brown KA. Prognostic value of thallium-201 myocardial perfusion imaging. A diagnostic tool comes of age. *Circulation* 1991;83:363-381.
278. Hachamovitch R, Berman DS, Shaw LJ, Kiat H, Cohen I, Cabico JA et al. 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.
279. McClellan JR, Travin MI, Herman SD, Baron JJ, Golub RJ, Gallagher JJ et al. Prognostic importance of scintigraphic left ventricular cavity dilation during intravenous dipyridamole technetium-99m sestamib myocardial tomographic imaging in predicting coronary events. *Am J Cardiol* 1997;79:600-605.
280. Emond M, Mock MB, Davis KB, Fisher LD, Holmes DR Jr, Chaitman BR et al. Long-term survival of medically treated patients in the Coronary Artery Surgery Study (CASS) Registry. *Circulation* 1994;90:2645-2657.
281. McDonagh TA, Morrison CE, Lawrence A, Ford I, Tunstall-Pedoe H, McMurray JJ et al. Symptomatic and asymptomatic left-ventricular systolic dysfunction in an urban population. *Lancet* 1997;350:829-833.
282. Raymond I, Pedersen F, Steensgaard-Hansen F, Green A, Busch-Sorensen M, Tuxen C et al. Prevalence of impaired left ventricular systolic function and heart failure in a middle aged and elderly urban population segment of Copenhagen. *Heart* 2003;89:1422-1429.
283. Mosterd A, Hoes AW, de Bruyne MC, Deckers JW, Linker DT, Hofman A et al. Prevalence of heart failure and left ventricular dysfunction in the general population; The Rotterdam Study. *Eur Heart J* 1999;20:447-455.
284. Daly C, Norrie J, Murdoch DL, Ford I, Dargie HJ, Fox K. The value of routine non-invasive tests to predict clinical outcome in stable angina. *Eur Heart J* 2003;24:532-540.
285. Cuspidi C, Ambrosioni E, Mancia G, Pessina AC, Trimarco B, Zanchetti A. Role of echocardiography and carotid ultrasonography in stratifying risk in patients with essential hypertension: the Assessment of Prognostic Risk Observational Survey. *J Hypertens* 2002;20:1307-1314.
286. European Society of Hypertension and the European Society of Cardiology. European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003;21:1011-1053.
287. European Coronary Surgery Study Group. Long-term results of prospective randomised study of coronary artery bypass surgery in stable angina pectoris. *Lancet* 1982;2:1173-1180.
288. Mark DB, Nelson CL, Califf RM, Harrell FE Jr, Lee KL, Jones RH et al. Continuing evolution of therapy for coronary artery disease. Initial results from the era of coronary angioplasty. *Circulation* 1994;89:2015-2025.
289. Nakagomi A, Celermajer DS, Lumley T, Freedman SB. Angiographic severity of coronary narrowing is a surrogate marker for the extent of coronary atherosclerosis. *Am J Cardiol* 1996;78:516-519.
290. 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.
291. Kennedy JW, Killip T, Fisher LD, Alderman EL, Gillespie MJ, Mock MB. The clinical spectrum of coronary artery disease and its surgical and medical management, 1974-1979. The Coronary Artery Surgery study. *Circulation* 1982;66:III16-III23.
292. Kemp HG Jr. Left ventricular function in patients with the anginal syndrome and normal coronary arteriograms. *Am J Cardiol* 1973;32:375-376.
293. Cosin-Sales J, Pizzi C, Brown S, Kaski JC. C-reactive protein, clinical presentation, and ischaemic activity in patients with chest pain and normal coronary angiograms. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1468-1474.
294. Cannon RO III, Epstein SE. 'Microvascular angina' as a cause of chest pain with angiographically normal coronary arteries. *Am J Cardiol* 1988;61:1338-1343.
295. Luscher TF. The endothelium and cardiovascular disease-a complex relation. *N Engl J Med* 1994;330:1081-1083.
296. Oki T, Tabata T, Yamada H, Wakatsuki T, Mishiro Y, Abe M et al. Left ventricular diastolic properties of hypertensive patients measured by pulsed tissue Doppler imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 1998;11:1106-1112.
297. Diamond JA, Phillips RA. Hypertensive heart disease. *Hypertens Res* 2005;28:191-202.
298. Schafer S, Kelm M, Mingers S, Strauer BE. Left ventricular remodeling impairs coronary flow reserve in hypertensive patients. *J Hypertens* 2002;20:1431-1437.
299. Preik M, Kelm M, Strauer BE. Management of the hypertensive patient with coronary insufficiency but without atherosclerosis. *Curr Opin Cardiol* 2003;18:255-259.
300. Cannon RO III, Camici PG, Epstein SE. Pathophysiological dilemma of syndrome X. *Circulation* 1992;85:883-892.
301. Panza JA, Laurienzo JM, Curiel RV, Unger EF, Quyyumi AA, Dilsizian V et al. 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.
302. Chauhan A, Mullins PA, Thrausingham SI, Taylor G, Petch MC, Schofield PM. Abnormal cardiac pain perception in syndrome X. *J Am Coll Cardiol* 1994;24:329-335.
303. Kaski JC, Rosano GM, Collins P, Nihoyannopoulos P, Maseri A, Poole-Wilson PA. Cardiac syndrome X: clinical characteristics and left ventricular function. Long-term follow-up study. *J Am Coll Cardiol* 1995;25:807-814.
304. Atienza F, Velasco JA, Brown S, Ridocci F, Kaski JC. Assessment of quality of life in patients with chest pain and normal coronary arteriogram (syndrome X) using a specific questionnaire. *Clin Cardiol* 1999;22:283-290.
305. Bugiardini R, Bairey Merz CN. Angina with 'normal' coronary arteries: a changing philosophy. *JAMA* 2005;293:477-484.
306. Johnson BD, Shaw LJ, Buchthal SD, Bairey Merz CN, Kim HW, Scott KN et al. Prognosis in women with myocardial ischemia in the absence of obstructive coronary disease: results from the National Institutes of Health-National Heart, Lung, and Blood Institute-Sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE). *Circulation* 2004;109:2993-2999.
307. Bugiardini R, Manfrini O, Pizzi C, Fontana F, Morgagni G. Endothelial function predicts future development of coronary artery disease: a study of women with chest pain and normal coronary angiograms. *Circulation* 2004;109:2518-2523.
308. Halcox JP, Schenke WH, Zalos G, Mincemoyer R, Prasad A, Waclawiw MA et al. Prognostic value of coronary vascular endothelial dysfunction. *Circulation* 2002;106:653-658.
309. Suwaidi JA, Hamasaki S, Higano ST, Nishimura RA, Holmes DR Jr, Lerman A. Long-term follow-up of patients with mild coronary artery disease and endothelial dysfunction. *Circulation* 2000;101:948-954.
310. von Mering GO, Arant CB, Wessel TR, McGorray SP, Bairey Merz CN, Sharaf BL et al. Abnormal coronary vasomotion as a prognostic indicator of cardiovascular events in women: results from the National Heart, Lung, and Blood Institute-Sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE). *Circulation* 2004;109:722-725.
311. Hillis LD, Braunwald E. Coronary-artery spasm. *N Engl J Med* 1978;299:695-702.
312. 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.
313. Maseri A, Severi S, Nes MD, L'Abbate A, Chierchia S, Marzilli M et al. 'Variant' angina: one aspect of a continuous spectrum of vasospastic myocardial ischemia. Pathogenetic mechanisms, estimated incidence and clinical and coronary arteriographic findings in 138 patients. *Am J Cardiol* 1978;42:1019-1035.
314. Bugiardini R, Pozzati A, Ottani F, Morgagni GL, Puddu P. Vasotonic angina: a spectrum of ischaemic syndromes involving functional abnormalities of the epicardial and microvascular coronary circulation. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:417-425.
315. Kaski JC, Crea F, Meran D, Rodriguez L, Araujo L, Chierchia S et al. Local coronary supersensitivity to diverse vasoconstrictive stimuli in patients with variant angina. *Circulation* 1986;74:1255-1265.
316. Nakayama M, Yasue H, Yoshimura M, Shimasaki Y, Kugiyama K, Ogawa H et al. T-786-C mutation in the 5'-flanking region of the endothelial

- nitric oxide synthase gene is associated with coronary spasm. *Circulation* 1999;99:2864-2870.
317. Kugiyama K, Yasue H, Okumura K, Ogawa H, Fujimoto K, Nakao K et al. Nitric oxide activity is deficient in spasm arteries of patients with coronary spastic angina. *Circulation* 1996;94:266-271.
 318. Masumoto A, Mohri M, Shimokawa H, Urakami L, Usui M, Takeshita A. Suppression of coronary artery spasm by the Rho-kinase inhibitor fasudil in patients with vasospastic angina. *Circulation* 2002;105:1545-1547.
 319. Chutkow WA, Pu J, Wheeler MT, Wada T, Makielski JC, Burant CF et al. Episodic coronary artery vasospasm and hypertension develop in the absence of Sur2 K(ATP) channels. *J Clin Invest* 2002; 110:203-208.
 320. Lanza GA, De Candia E, Romagnoli E, Messano L, Sestito A, Landolfi R et al. Increased platelet sodium-hydrogen exchanger activity in patients with variant angina. *Heart* 2003;89:935-936.
 321. Takusagawa M, Komori S, Umetani K, Ishihara T, Sawanobori T, Kohno I et al. Alterations of autonomic nervous activity in recurrence of variant angina. *Heart* 1999;82:75-81.
 322. Lanza GA, Pedrotti P, Pasceri V, Lucente M, Crea F, Maseri A. Autonomic changes associated with spontaneous coronary spasm in patients with variant angina. *J Am Coll Cardiol* 1996;28:1249-1256.
 323. Luscher TF, Noll G. Is it all in the genes? Nitric oxide synthase and coronary vasospasm. *Circulation* 1999;99:2855-2857.
 324. Hermesmeyer K, Miyagawa K, Kelley ST, Rosch J, Hall AS, Axthelm MK et al. Reactivity-based coronary vasospasm independent of atherosclerosis in rhesus monkeys. *J Am Coll Cardiol* 1997;29:671-680.
 325. Minshall RD, Stanczyk FZ, Miyagawa K, Uchida B, Axthelm M, Novy M et al. Ovarian steroid protection against coronary artery hyperreactivity in rhesus monkeys. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:649-659.
 326. MacAlpin RN. Cardiac arrest and sudden unexpected death in variant angina: complications of coronary spasm that can occur in the absence of severe organic coronary stenosis. *Am Heart J* 1993;125:1011-1017.
 327. Yamagishi M, Ito K, Tsutsui H, Miyazaki S, Goto Y, Nagaya N et al. Lesion severity and hypercholesterolemia determine long-term prognosis of vasospastic angina treated with calcium channel antagonists. *Circ J* 2003;67:1029-1035.
 328. Bory M, Pierron F, Panagides D, Bonnet JL, Yvorra S, Desfossez L. Coronary artery spasm in patients with normal or near normal coronary arteries. Long-term follow-up of 277 patients. *Eur Heart J* 1996;17:1015-1021.
 329. Nakamura M, Takeshita A, Nose Y. Clinical characteristics associated with myocardial infarction, arrhythmias, and sudden death in patients with vasospastic angina. *Circulation* 1987;75:1110-1116.
 330. Walling A, Waters DD, Miller DD, Roy D, Pelletier GB, Theroux P. Long-term prognosis of patients with variant angina. *Circulation* 1987;76:990-997.
 331. Yasue H, Takizawa A, Nagao M, Nishida S, Horie M, Kubota J et al. Long-term prognosis for patients with variant angina and influential factors. *Circulation* 1988; 78:1-9.
 332. Mark DB, Califf RM, Morris KG, Harrell FE Jr, Pryor DB, Hlatky MA et al. Clinical characteristics and long-term survival of patients with variant angina. *Circulation* 1984;69:880-888.
 333. Matsubara T, Tamura Y, Yamazoe M, Hori T, Konno T, Ida T et al. Correlation between arteriographic and electrocardiographic features during spasm in the left anterior descending coronary artery. *Coron Artery Dis* 1997;8:525-535.
 334. Koh KK, Moon TH, Song JH, Park GS, Lee KH, Cho SK et al. Comparison of clinical and laboratory findings between patients with diffuse three-vessel coronary artery spasm and other types of coronary artery spasm. *Catheter Cardiovasc Diagn* 1996;37:132-139.
 335. Sueda S, Kohno H, Fukuda H, Inoue K, Suzuki J, Watanabe K et al. Clinical and angiographical characteristics of acetylcholine-induced spasm: relationship to dose of intracoronary injection of acetylcholine. *Coron Artery Dis* 2002;13:231-236.
 336. Onaka H, Hirota Y, Shimada S, Kita Y, Sakai Y, Kawakami Y et al. Clinical observation of spontaneous anginal attacks and multivessel spasm in variant angina pectoris with normal coronary arteries: evaluation by 24-hour 12-lead electrocardiography with computer analysis. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27:38-44.
 337. Bertrand ME, Lablanche JM, Tilmant PY. Use of provocative testing in angina pectoris. *Herz* 1980;5:65-71.
 338. Sueda S, Saeki H, Otani T, Ochi N, Kukita H, Kawada H et al. Investigation of the most effective provocation test for patients with coronary spastic angina: usefulness of accelerated exercise following hyperventilation. *Jpn Circ J* 1999;63:85-90.
 339. Yasue H, Horio Y, Nakamura N, Fujii H, Imoto N, Sonoda R et al. Induction of coronary artery spasm by acetylcholine in patients with variant angina: possible role of the parasympathetic nervous system in the pathogenesis of coronary artery spasm. *Circulation* 1986;74:955-963.
 340. Sueda S, Kohno H, Fukuda H, Watanabe K, Ochi N, Kawada H et al. Limitations of medical therapy in patients with pure coronary spastic angina. *Chest* 2003;123:380-386.
 341. Sueda S, Kohno H, Fukuda H, Ochi N, Kawada H, Hayashi Y et al. Frequency of provoked coronary spasms in patients undergoing coronary arteriography using a spasm provocation test via intracoronary administration of ergonovine. *Angiology* 2004;55:403-411.
 342. Maseri A, Davies G, Hackett D, Kaski JC. Coronary artery spasm and vasoconstriction. The case for a distinction. *Circulation* 1990;81:1983-1991.
 343. Mohri M, Koyanagi M, Egashira K, Tagawa H, Ichiki T, Shimokawa H et al. Angina pectoris caused by coronary microvascular spasm. *Lancet* 1998;351:1165-1169.
 344. Pristipino C, Beltrame JF, Finocchiaro ML, Hattori R, Fujita M, Mongiardo R et al. Major racial differences in coronary constrictor response between Japanese and Caucasians with recent myocardial infarction. *Circulation* 2000;101:1102-1108.
 345. Sueda S, Saeki H, Otani T, Mineoi K, Kondou T, Yano K et al. Major complications during spasm provocation tests with an intracoronary injection of acetylcholine. *Am J Cardiol* 2000;85:391-394. A10.
 346. Song JK, Park SW, Kim JJ, Doo YC, Kim WH, Park SJ et al. Values of intravenous ergonovine test with two-dimensional echocardiography for diagnosis of coronary artery spasm. *J Am Soc Echocardiogr* 1994;7:607-615.
 347. Morales MA, Lombardi M, Distant A, Carpeggiani C, Reisenhofer 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.
 348. Buxton A, Goldberg S, Hirshfeld JW, Wilson J, Mann T, Williams DO et al. Refractory ergonovine-induced coronary vasospasm: importance of intracoronary nitroglycerin. *Am J Cardiol* 1980;46:329-334.
 349. Mosca L, Appel LJ, Benjamin EJ, Berra K, Chandra-Strobo N, Fabunmi RP et al. Evidence-based guidelines for cardiovascular disease prevention in women. *Circulation* 2004;109:672-693.
 350. Bartecchi CE, MacKenzie TD, Schrier RW. The human costs of tobacco use (1). *N Engl J Med* 1994;330:907-912.
 351. MacKenzie TD, Bartecchi CE, Schrier RW. The human costs of tobacco use (2). *N Engl J Med* 1994;330:975-980.
 352. Benowitz NL, Gourlay SG. Cardiovascular toxicity of nicotine: implications for nicotine replacement therapy. *J Am Coll Cardiol* 1997;29:1422-1431.
 353. Tzivoni D, Keren A, Meyler S, Khoury Z, Lerer T, Brunel P. Cardiovascular safety of transdermal nicotine patches in patients with coronary artery disease who try to quit smoking. *Cardiovasc Drugs Ther* 1998; 12:239-244.
 354. Working Group for the Study of Transdermal Nicotine in Patients with Coronary artery disease. Nicotine replacement therapy for patients with coronary artery disease. *Arch Intern Med* 1994; 154:989-995.
 355. Critchley J, Capewell S. Smoking cessation for the secondary prevention of coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2003, Issue 4. Art. No.: CD003041, doi: 10.1002/14651858.CD003041.pub2.
 356. Smith GD, Shipley MJ, Marmot MG, Rose G. Plasma cholesterol concentration and mortality. The Whitehall Study. *JAMA* 1992;267:70-76.
 357. Doll R, Peto R, Hall E, Wheatley K, Gray R. Alcohol and coronary heart disease reduction among British doctors: confounding or causality? *Eur Heart J* 1997;18:23-25.
 358. Di Castelnuovo A, Rotondo S, Iacoviello L, Donati MB, De Gaetano G. Meta-analysis of wine and beer consumption in relation to vascular risk. *Circulation* 2002; 105:2836-2844.

359. Sesso HD, Stampfer MJ, Rosner B, Hennekens CH, Manson JE, Gaziano JM. 7 year changes in alcohol consumption and subsequent risk of cardiovascular disease in men. *Arch Intern Med* 2000; 160:2605-2612.
360. Goldberg IJ, Mosca L, Piano MR, Fisher EA. AHA Science Advisory: Wine and your heart: a science advisory for healthcare professionals from the Nutrition Committee, Council on Epidemiology and Prevention, and Council on Cardiovascular Nursing of the American Heart Association. *Circulation* 2001;103:472-475.
361. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. *Lancet* 1999;354:447-455.
362. Marchioli R, Barzi F, Bomba E, Chieffo C, Di Gregorio D, Di Mascio R et al. Early protection against sudden death by n-3 polyunsaturated fatty acids after myocardial infarction: time-course analysis of the results of the Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico (GISSI)-Prevenzione. *Circulation* 2002; 105:1897-1903.
363. Bucher HC, Hengstler P, Schindler C, Meier G. N-3 polyunsaturated fatty acids in coronary heart disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Med* 2002;112:298-304.
364. Studer M, Briel M, Leimenstoll B, Glass TR, Bucher HC. Effect of different antilipidemic agents and diets on mortality: a systematic review. *Arch Intern Med* 2005; 165:725-730.
365. Kris-Etherton PM, Harris WS, Appel LJ. Fish consumption, fish oil, omega-3 fatty acids, and cardiovascular disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003;23:e20-e30.
366. He K, Song Y, Davi GL, Liu K, Van Horn L, Dyer A et al. Accumulated evidence on fish consumption and coronary heart disease mortality: a meta-analysis of cohort studies. *Circulation* 2004;109:2705-2711.
367. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of antioxidant vitamin supplementation in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002;360:23-33.
368. Yusuf S, Dagenais G, Pogue J, Bosch J, Sleight P. Vitamin E supplementation and cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 2000; 342:154-160.
369. Kris-Etherton PM, Lichtenstein AH, Howard BV, Steinberg D, Witztum JL. Antioxidant vitamin supplements and cardiovascular disease. *Circulation* 2004; 110:637-641.
370. American Diabetes Association. Standards of medical care for patients with diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2003;26(Suppl. 1):s33-s50.
371. Inzucchi SE, Amatrua JM. Lipid management in patients with diabetes: translating guidelines into action. *Diabetes Care* 2003;26:1309-1311.
372. Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GV, Parving HH, Pedersen O. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2003;348:383-393.
373. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Moules IK et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitazone Clinical Trial in macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366:1279-1289.
374. Lewin B, Cay E, Todd I, Goodfield N, Bloomfield P, Elton R. The angina management programme: a rehabilitation treatment. *Br J Cardiol* 1995;2:221-226.
375. Lewin RJ, Furze G, Robinson J, Griffith K, Wiseman S, Pye M et al. A randomised controlled trial of a self-management plan for patients with newly diagnosed angina. *Br J Gen Pract* 2002;52:194-6-199-201.
376. Fox KM, Thadani U, Ma PT, Nash SD, Keating Z, Czorniak MA et al. Sildenafil citrate does not reduce exercise tolerance in men with erectile dysfunction and chronic stable angina. *Eur Heart J* 2003; 24:2206-2212.
377. Kerins DM. Drugs used for the treatment of myocardial ischaemia. Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. 10th ed. McGraw-Hill; 2001.
378. Mittleman MA, Glasser DB, Orazem J. Clinical trials of sildenafil citrate (Viagra) demonstrate no increase in risk of myocardial infarction and cardiovascular death compared with placebo. *Int J Clin Pract* 2003;57: 597-600.
379. Gibbons RJ, Abrams J, Chatterjee K, Daley J, Deedwania PC, Douglas JS et al. 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). *J Am Coll Cardiol* 2003;41:159-168.
380. Luscher TF. Treatment of stable angina. Use drugs before percutaneous transluminal coronary angioplasty. *BMJ* 2000;321:62-63.
381. Katritsis DG, Ioannidis JP. Percutaneous coronary intervention versus conservative therapy in nonacute coronary artery disease: a meta-analysis. *Circulation* 2005; 111:2906-2912.
382. Hueb W, Soares PR, Gersh BJ, Cesar LA, Luz PL, Puig LB et al. The medicine, angioplasty, or surgery study (MASS-II): a randomized, controlled clinical trial of three therapeutic strategies for multivessel coronary artery disease: 1 year results. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:1743-1751.
383. Antiplatelet Trialists' Collaboration. 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. *BMJ* 1994;308:81-106.
384. Patrono C, Bachmann F, Baigent C, Bode C, DeCaterina R, Charbonnier B et al. Expert consensus document on the use of antiplatelet agents. The task force on the use of antiplatelet agents in patients with atherosclerotic cardiovascular disease of the European society of cardiology. *Eur Heart J* 2004; 25:166-181.
385. Patrono C, Collier B, FitzGerald GA, Hirsh J, Roth G. Platelet-active drugs: the relationships among dose, effectiveness, and side effects: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004; 126(Suppl. 3):234S-264S.
386. Patrono C. Aspirin resistance: definition, mechanisms and clinical readouts. *J Thromb Haemost* 2003;1:1710-1713.
387. Antithrombotic Trialists' Collaboration. 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.
388. Peters RJ, Mehta SR, Fox KA, Zhao F, Lewis BS, Kopecky SL et al. Effects of aspirin dose when used alone or in combination with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes: observations from the Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events (CURE) study. *Circulation* 2003;108:1682-1687.
389. Weil J, Colin-Jones D, Langman M, Lawson D, Logan R, Murphy M et al. Prophylactic aspirin and risk of peptic ulcer bleeding. *BMJ* 1995;310: 827-830.
390. Derry S, Loke YK. Risk of gastrointestinal haemorrhage with long term use of aspirin: meta-analysis. *BMJ* 2000;321:1183-1187.
391. Sudlow C, Baigent C. The adverse effects of different doses of aspirin: a systematic review of randomised trials and observational studies. (Abstract). *Stroke* 2000;31:2869.
392. Ridker PM, Manson JE, Gaziano JM, Buring JE, Hennekens CH. Low-dose aspirin therapy for chronic stable angina. A randomized, placebo-controlled clinical trial. *Ann Intern Med* 1991;114:835-839.
393. FitzGerald GA. Coxibs and cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2004; 351:1709-1711.
394. Bresalier RS, Sandler RS, Quan H, Bolognese JA, Oxenius B, Horgan K et al. Cardiovascular events associated with rofecoxib in a colorectal adenoma chemoprevention trial. *N Engl J Med* 2005;352:1092-1102.
395. Juni P, Nartey L, Reichenbach S, Sterchi R, Dieppe PA, Egger M. Risk of cardiovascular events and rofecoxib: cumulative meta-analysis. *Lancet* 2004;364:2021-2029.
396. Antman EM, DeMets D, Loscalzo J. Cyclooxygenase inhibition and cardiovascular risk. *Circulation* 2005; 112:759-770.
397. Solomon SD, McMurray JJ, Pfeffer MA, Wittes J, Fowler R, Finn P et al. Cardiovascular risk associated with celecoxib in a clinical trial for colorectal adenoma prevention. *N Engl J Med* 2005;352:1071-1080.
398. Nussmeier NA, Whelton AA, Brown MT, Langford RM, Hoefft A, Parlow J et al. Complications of the COX-2 inhibitors parecoxib and valdecoxib after cardiac surgery. *N Engl J Med* 2005;352:1081-1091.
399. Bennett JS, Daugherty A, Herrington D, Greenland P, Roberts H, Taubert KA. The use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs): a science advisory from the American Heart Association. *Circulation* 2005; 111: 1713-1716.

400. Drvota V, Vesterqvist O, Green K. Effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs on the in vivo synthesis of thromboxane and prostacyclin in humans. *Adv Prostaglandin Thromb Leukot Res* 1991;21A:153-156.
401. Cheng JC, Siegel LB, Katari B, Traynoff SA, Ro JO. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and aspirin: a comparison of the antiplatelet effects. *Am J Ther* 1997;4:62-65.
402. Capone ML, Tacconelli S, Sciuilli MG, Grana M, Ricciotti E, Minuz P et al. Clinical pharmacology of platelet, monocyte, and vascular cyclooxygenase inhibition by naproxen and low-dose aspirin in healthy subjects. *Circulation* 2004; 109:1468-1471.
403. Reilly IA, FitzGerald GA. Inhibition of thromboxane formation in vivo and ex vivo: implications for therapy with platelet inhibitory drugs. *Blood* 1987;69:180-186.
404. Kimmel SE, Berlin JA, Reilly M, Jaskowiak J, Kishel L, Chittams J et al. The effects of nonselective non-aspirin non-steroidal anti-inflammatory medications on the risk of nonfatal myocardial infarction and their interaction with aspirin. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:985-990.
405. Garcia Rodriguez LA, Varas-Lorenzo C, Maguire A, Gonzalez-Perez A. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the risk of myocardial infarction in the general population. *Circulation* 2004;109:3000-3006.
406. Solomon DH, Glynn RJ, Levin R, Avorn J. Nonsteroidal anti-inflammatory drug use and acute myocardial infarction. *Arch Intern Med* 2002;162:1099-1104.
407. Baigent C, Patrono C. Selective cyclooxygenase 2 inhibitors, aspirin, and cardiovascular disease: a reappraisal. *Arthritis Rheum* 2003;48:12-20.
408. www.fda.gov/medwatch/safety (2005)
409. Rao GH, Johnson GG, Reddy KR, White JG. Ibuprofen protects platelet cyclooxygenase from irreversible inhibition by aspirin. *Arteriosclerosis* 1983;3:383-388.
410. Catella-Lawson F, Reilly MP, Kapoor SC, Cucchiara AJ, DeMarco S, Tournier B et al. Cyclooxygenase inhibitors and the antiplatelet effects of aspirin. *N Engl J Med* 2001;345:1809-1817.
411. Cronberg S, Wallmark E, Soderberg I. Effect on platelet aggregation of oral administration of 10 non-steroidal analgesics to humans. *Scand J Haematol* 1984;33:155-159.
412. CAPRI Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRI). *Lancet* 1996;348:1329-1339.
413. Kapetanakis EI, Medlam DA, Boyce SW, Haile E, Hill PC, Dullum MK et al. Clopidogrel administration prior to coronary artery bypass grafting surgery: the cardiologist's panacea or the surgeon's headache? *Eur Heart J* 2005;26:576-583.
414. Lau WC, Waskell LA, Watkins PB, Neer CJ, Horowitz K, Hopp AS et al. Atorvastatin reduces the ability of clopidogrel to inhibit platelet aggregation: a new drug-drug interaction. *Circulation* 2003;107:32-37.
415. Mitsios JV, Papathanasiou AI, Rodis FI, Elisaf M, Goudevenos JA, Tselepis AD. Atorvastatin does not affect the antiplatelet potency of clopidogrel when it is administered concomitantly for 5 weeks in patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2004;109:1335-1338.
416. Neubauer H, Gunesdogan B, Hanefeld C, Spiecker M, Mugge A. Lipophilic statins interfere with the inhibitory effects of clopidogrel on platelet function - a flow cytometry study. *Eur Heart J* 2003;24:1744-1749.
417. Serebruany VL, Midei MG, Malinin AI, Oshrine BR, Lowry DR, Sane DC et al. Absence of interaction between atorvastatin or other statins and clopidogrel: results from the interaction study. *Arch Intern Med* 2004; 164:2051-2057.
418. Muller I, Besta F, Schulz C, Li Z, Massberg S, Gawaz M. Effects of statins on platelet inhibition by a high loading dose of clopidogrel. *Circulation* 2003;108:2195-2197.
419. Gorchakova O, von Beckerath N, Gawaz M, Mocza A, Joost A, Schomig A et al. Antiplatelet effects of a 600 mg loading dose of clopidogrel are not attenuated in patients receiving atorvastatin or simvastatin for at least 4 weeks prior to coronary artery stenting. *Eur Heart J* 2004;25:1898-1902.
420. Lim MJ, Spencer FA, Gore JM, Dabbous OH, Agnelli G, Kline-Rogers EM et al. Impact of combined pharmacologic treatment with clopidogrel and a statin on outcomes of patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: perspectives from a large multinational registry. *Eur Heart J* 2005;26:1063-1069.
421. Cryer B. Reducing the risks of gastrointestinal bleeding with antiplatelet therapies. *N Engl J Med* 2005;352:287-289.
422. Chan FK. Helicobacter pylori and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Gastroenterol Clin North Am* 2001;30:937-952.
423. Lai KC, Lam SK, Chu KM, Wong BC, Hui WM, Hu WH et al. Lansoprazole for the prevention of recurrences of ulcer complications from long-term low-dose aspirin use. *N Engl J Med* 2002;346:2033-2038.
424. Chan FK, Ching JY, Hung LC, Wong VW, Leung VK, Kung NN et al. Clopidogrel versus aspirin and esomeprazole to prevent recurrent ulcer bleeding. *N Engl J Med* 2005; 352:238-244.
425. Kaufmann PA, Mandinov L, Seiler C, Hess OM. Impact of exercise-induced coronary vasomotion on anti-ischaemic therapy. *Coron Artery Dis* 2000;11:363-369.
426. McKee SA, Sane DC, Deliahyris EN. Aspirin resistance in cardiovascular disease: a review of prevalence, mechanisms, and clinical significance. *Thromb Haemost* 2002;88:711-715.
427. Michelson AD, Cattaneo M, Eikelboom JW, Gurbel P, Kottke-Marchant K, Kunicki TJ et al. Aspirin resistance: position paper of the Working Group on Aspirin Resistance. *J Thromb Haemost* 2005;3:1309-1311.
428. Wiviott SD, Antman EM. Clopidogrel resistance: a new chapter in a fast-moving story. *Circulation* 2004; 109:3064-3067.
429. Cattaneo M. Aspirin and clopidogrel: efficacy, safety, and the issue of drug resistance. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004;24:1980-1987.
430. Nguyen TA, Diodati JG, Pharand C. Resistance to clopidogrel: a review of the evidence. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:1157-1164.
431. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, Brewer HB Jr, Clark LT, Hunninghake DB et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:720-732.
432. The Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease. *Lancet* 1994;344:1383-1389.
433. Sacks FM, Tonkin AM, Shepherd J, Braunwald E, Cobbe S, Hawkins CM et al. Effect of pravastatin on coronary disease events in subgroups defined by coronary risk factors: the Prospective Pravastatin Pooling Project. *Circulation* 2000;102:1893-1900.
434. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med* 1998;339:1349-1357.
435. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 360(9326):7-22.
436. Goldberg RB, Mellies MJ, Sacks FM, Moye LA, Howard BV, Howard WJ et al. Cardiovascular events and their reduction with pravastatin in diabetic and glucose-intolerant myocardial infarction survivors with average cholesterol levels: subgroup analyses in the cholesterol and recurrent events (CARE) trial. The Care Investigators. *Circulation* 1998;98:2513-2519.
437. Collins R, Armitage J, Parish S, Sleight P, Peto R. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2003;361:2005-2016.
438. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, Bollen EL, Buckley BM, Cobbe SM et al. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;360:1623-1630.
439. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, Neil HA, Livingstone SJ et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004;364:685-696.
440. Sever PS, Dahlof B, Poulter NR, Wedel H, Beevers G, Caulfield M et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid

- Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2003;361:1149-1158.
441. Faggitto A, Paoletti R. State-of-the-Art lecture. Statins and blockers of the renin-angiotensin system: vascular protection beyond their primary mode of action. *Hypertension* 1999;34:987-996.
 442. Bonetti PO, Lerman LO, Napoli C, Lerman A. Statin effects beyond lipid lowering-are they clinically relevant? *Eur Heart J* 2003;24:225-248.
 443. Rosenson RS, Tangney CC. Antiatherothrombotic properties of statins: implications for cardiovascular event reduction. *JAMA* 1998;279:1643-1650.
 444. Ridker PM, Cannon CP, Morrow D, Rifai N, Rose LM, McCabe CH et al. C-reactive protein levels and outcomes after statin therapy. *N Engl J Med* 2005;352:20-28.
 445. 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.
 446. Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005;366:1267-1278.
 447. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, Shear C, Barter P, Fruchart JC et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med* 2005;352:1425-1435.
 448. Pedersen TR, Faergeman O, Kastelein JJ, Olsson AG, Tikkanen MJ, Holme I et al. High-dose atorvastatin versus usual-dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction: the IDEAL study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005;294:2437-2445.
 449. Wierzbicki AS. Ezetimibe: a new addition to lipid-lowering therapy. *Int J Clin Pract* 2003; 57:653-655.
 450. Rubins HB, Robins SJ, Collins D, Fye CL, Anderson JW, Elam MB et al. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial Study Group. *N Engl J Med* 1999; 341:410-418.
 451. Farnier M. Combination therapy with an HMG-CoA reductase inhibitor and a fibrinolytic agent: a critical review of potential benefits and drawbacks. *Am J Cardiovasc Drugs* 2003;3:169-178.
 452. Robins SJ, Rubins HB, Faas FH, Schaefer EJ, Elam MB, Anderson J et al. Insulin resistance and cardiovascular events with low HDL cholesterol: the Veterans Affairs HDL Intervention Trial (VA-HIT). *Diabetes Care* 2003;26:1513-1517.
 453. Prueksaritanont T, Tang C, Qiu Y, Mu L, Subramanian R, Lin JH. Effects of fibrates on metabolism of statins in human hepatocytes. *Drug Metab Dispos* 2002;30:1280-1287.
 454. Pan WJ, Gustavson LE, Achari R, Rieser MJ, Ye X, Gutterman C et al. Lack of a clinically significant pharmacokinetic interaction between fenofibrate and pravastatin in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol* 2000;40:316-323.
 455. Keech A, Simes RJ, Barter P, Best J, Scott R, Takinen MR, Forde P, Pillai A, Davis T, Glasziou P, Drury P, Kesaniemi YA, Sullivan D, Hunt, Colman D, d'Emden P, M. Whiting M, Ehnholm C, Laakso M, FIELD study investigators. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366:1829-1831.
 456. Brousseau ME, Schaefer EJ, Wolfe ML, Blodon LT, Digenio AG, Clark RW, Manuscu JP, Rader DJ. Effects of an inhibitor of cholesteryl ester transfer protein on HDL cholesterol. *N Engl J Med* 2004;350:1491-1494.
 457. Turnbull F. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials. *Lancet* 2003;362:1527-1535.
 458. Staessen JA, Wang JG, Thijs L. Cardiovascular prevention and blood pressure reduction: a quantitative overview updated until 1 March 2003. *J Hypertens* 2003;21:1055-1076.
 459. Psaty BM, Lumley T, Furberg CD, Schellenbaum G, Pahor M, Alderman MH et al. Health outcomes associated with various antihypertensive therapies used as first-line agents: a network meta-analysis. *JAMA* 2003;289:2534-2544.
 460. 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 Engl J Med* 2000;342:145-153.
 461. Fox KM. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet* 2003;362:782-788.
 462. Gustafsson I T-PC, Kober L, Gustafsson F HP. Effect of the angiotensin-converting enzyme inhibitor trandopril on mortality and morbidity in diabetic patients with left ventricular dysfunction after acute myocardial infarction. *Trace Study Group*. 1999;34:83-89.
 463. Luft FC. Recent clinical trial highlights in hypertension. *Curr Hypertens Rep* 2001;3:133-138.
 464. Svensson P, de Faire U, Sleight P, Yusuf S, Ostergren J. Comparative effects of ramipril on ambulatory and office blood pressures: a HOPE Substudy. *Hypertension* 2001;38:E28-E32.
 465. Daly CA, Fox KM, Remme WJ, Bertrand ME, Ferrari R, Simoons ML. The effect of perindopril on cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the EUROPA study: results from the PERSUADE substudy. *Eur Heart J* 2005;26:1369-1378.
 466. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002;360:1903-1913.
 467. Nissen SE, Tuzcu EM, Libby P, Thompson PD, Ghali M, Garza D et al. 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.
 468. Julius S, Kjeldsen SE, Weber M, Brunner HR, Ekman S, Hansson L et al. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. *Lancet* 2004;363:2022-2031.
 469. Poulter NR, Wedel H, Dahlof B, Sever PS, Beevers DG, Caulfield M et al. Role of blood pressure and other variables in the differential cardiovascular event rates noted in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA). *Lancet* 2005; 366:907-913.
 470. Staessen J, Birkenhager WH. Evidence that new antihypertensives are superior to older drugs. *Lancet* 2005;366:869-871.
 471. Jackson R, Lawes CM, Bennett DA, Milne RJ, Rodgers A. Treatment with drugs to lower blood pressure and blood cholesterol based on an individual's absolute cardiovascular risk. *Lancet* 2005;365:434-441.
 472. Lonn EM, Yusuf S, Jha P, Montague TJ, Teo KK, Benedict CR et al. Emerging role of angiotensin-converting enzyme inhibitors in cardiac and vascular protection. *Circulation* 1994;90:2056-2069.
 473. Pfeffer MA, McMurray JJ, Velazquez EJ, Rouleau JL, Kober L, Maggioni AP et al. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *N Engl J Med* 2003;349:1893-1906.
 474. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJ et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. *Lancet* 2003;362:777-781.
 475. Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, Riggs B et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. *JAMA* 1998;280:605-613.
 476. Grady D, Herrington D, Bittner V, Blumenthal R, Davidson M, Hlatky M et al. Cardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy: Heart and Estrogen/progestin Replacement Study follow-up (HERS II). *JAMA* 2002;288:49-57.
 477. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288:321-333.

478. Manson JE, Hsia J, Johnson KC, Rossouw JE, Assaf AR, Lasser NL et al. Estrogen plus progestin and the risk of coronary heart disease. *N Engl J Med* 2003;349:523-534.
479. Hersh AL, Stefanick ML, Stafford RS. National use of postmenopausal hormone therapy: annual trends and response to recent evidence. *JAMA* 2004; 291:47-53.
480. 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.
481. Freemantle N, Urdahl H, Eastaugh J, Hobbs FD. What is the place of beta-blockade in patients who have experienced a myocardial infarction with preserved left ventricular function? Evidence and (mis)interpretation. *Prog Cardiovasc Dis* 2002;44:243-250.
482. Carlberg B, Samuelsson O, Lindholm LH. Atenolol in hypertension: is it a wise choice? *Lancet* 2004;364:1684-1689.
483. 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 (APSIS). *Heart* 2006;92(2):177-182. [Epub ahead of print June 10, 2005]
484. Pepine CJ, Cohn PF, Deedwania PC, Gibson RS, Handberg E, Hill JA et al. Effects of treatment on outcome in mildly symptomatic patients with ischemia during daily life. The Atenolol Silent Ischemia Study (ASIST). *Circulation* 1994; 90:762-768.
485. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999;353:2001-2007.
486. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet* 1999;353:9-13.
487. Packer M, Bristow MR, Cohn JN, Colucci WS, Fowler MB, Gilbert EM et al. 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.
488. Effect of verapamil on mortality and major events after acute myocardial infarction (the Danish Verapamil Infarction Trial II-DAVITII). *Am J Cardiol* 1990; 66:779-785.
489. The Multicenter Diltiazem Postinfarction Trial Research Group. The effect of diltiazem on mortality and reinfarction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1988;319:385-392.
490. Boden WE, van Gilst WH, Scheldewaert RG, Starkey IR, Carlier MF, Julian DG et al. Diltiazem in acute myocardial infarction treated with thrombolytic agents: a randomised placebo-controlled trial. Incomplete Infarction Trial of European Research Collaborators Evaluating Prognosis post-Thrombolysis (INTERCEPT). *Lancet* 2000;355:1751-1756.
491. Furberg CD, Psaty BM, Meyer JV. Nifedipine. Dose-related increase in mortality in patients with coronary heart disease. *Circulation* 1995; 92:1326-1331.
492. Stason WB, Schmid CH, Niedzwiecki D, Whiting GW, Caubet JF, Cory D et al. Safety of nifedipine in angina pectoris: a meta-analysis. *Hypertension* 1999;33:24-31.
493. Poole-Wilson PA, Lubsen J, Kirwan BA, van Dalen FJ, Wagener G, Danchin N et al. 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.
494. Heidenreich PA, McDonald KM, Hastie T, Fadel B, Hagan V, Lee BK et al. Meta-analysis of trials comparing beta-blockers, calcium antagonists, and nitrates for stable angina. *JAMA* 1999;281:1927-1936.
495. Parker JD, Parker JO. Nitrate therapy for stable angina pectoris. *N Engl J Med* 1998;338:520-531.
496. Thadani U, Lipicky RJ. Short and long-acting oral nitrates for stable angina pectoris. *Cardiovasc Drugs Ther* 1994;8:611-623.
497. ISIS-4 (Fourth International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. ISIS-4: a randomised factorial trial assessing early oral captopril, oral mononitrate, and intravenous magnesium sulphate in 58,050 patients with suspected acute myocardial infarction. *Lancet* 1995; 345:669-685.
498. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'infarto Miocardico. GISSI-3: effects of lisinopril and transdermal glyceryl trinitrate singly and together on 6-week mortality and ventricular function after acute myocardial infarction. *Lancet* 1994;343:1115-1122.
499. Thadani U, Lipicky RJ. Ointments and transdermal nitroglycerin patches for stable angina pectoris. *Cardiovasc Drugs Ther* 1994;8:625-633.
500. Parker JD, Parker AB, Farrell B, Parker JO. Intermittent transdermal nitroglycerin therapy. Decreased anginal threshold during the nitrate-free interval. *Circulation* 1995;91:973-978.
501. Pepine CJ, Lopez LM, Bell DM, Handberg-Thurmond EM, Marks RG, McGorray S. Effects of intermittent transdermal nitroglycerin on occurrence of ischemia after patch removal: results of the second trans-dermal intermittent dosing evaluation study (TIDES-II). *J Am Coll Cardiol* 1997; 30:955-961.
502. Savonitto S, Ardissino D. Selection of drug therapy in stable angina pectoris. *Cardiovasc Drugs Ther* 1998;12:197-210.
503. Thadani U. Treatment of stable angina. *Curr Opin Cardiol* 1999;14:349-358.
504. Ko DT, Hebert PR, Coffey CS, Sedrakyan A, Curtis JP, Krumholz HM. Beta-blocker therapy and symptoms of depression, fatigue, and sexual dysfunction. *JAMA* 2002;288:351-357.
505. Hjemdahl P, Wiklund IK. Quality of life on antihypertensive drug therapy: scientific end-point or marketing exercise? *J Hypertens* 1992; 10:1437-1446.
506. Neaton JD, Grimm RH Jr, Prineas RJ, Stamler J, Grandits GA, Elmer PJ et al. Treatment of Mild Hypertension Study. Final results. Treatment of Mild Hypertension Study Research Group. *JAMA* 1993;270:713-724.
507. Hjemdahl P, Wallen NH. Calcium antagonist treatment, sympathetic activity and platelet function. *Eur Heart J* 1997;18(Suppl. A):A36-A50.
508. Karlson BW, Emanuelsson H, Herlitz J, Nilsson JE, Olsson G. Evaluation of the antianginal effect of nifedipine: influence of formulation dependent pharmacokinetics. *Eur J Clin Pharmacol* 1991;40:501-506.
509. Waters D. Proischemic complications of dihydropyridine calcium channel blockers. *Circulation* 1991;84:2598-2600.
510. Deanfield JE, Detry JM, Lichtlen PR, Magnani B, Sellier P, Thaulow E. Amlodipine reduces transient myocardial ischemia in patients with coronary artery disease: double-blind Circadian Anti-Ischemia Program in Europe (CAPE Trial). *J Am Coll Cardiol* 1994;24:1460-1467.
511. Packer M, O'Connor CM, Ghali JK, Pressler ML, Carson PE, Belkin RN et al. Effect of amlodipine on morbidity and mortality in severe chronic heart failure. Prospective Randomized Amlodipine Survival Evaluation Study Group. *N Engl J Med* 1996;335:1107-1114.
512. Ardissino D, Savonitto S, Egstrup K, Rasmussen K, Bae EA, Omrand T et al. Selection of medical treatment in stable angina pectoris: results of the International Multicenter Angina Exercise (IMAGE) Study. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25:1516-1521.
513. Forslund L, Hjemdahl P, Held C, Björkander I, Eriksson SV, Brodin U et al. Prognostic implications of results from exercise testing in patients with chronic stable angina pectoris treated with metoprolol or verapamil. A report from the Angina Prognosis Study in Stockholm (APSIS). *Eur Heart J* 2000;21:901-910.
514. Arnim TV. Medical treatment to reduce total ischaemic burden: total ischaemic burden bisoprolol study (TIBBS), a multicenter trial comparing bisoprolol and nifedipine. The TIBBS Investigators. *J Am Coll Cardiol* 1995;25:231-238.
515. 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.
516. Markham A, Plosker GL, Goa KL. Nicorandil. An updated review of its use in ischaemic heart disease with emphasis on its cardioprotective effects. *Drugs* 2000;60:955-974.
517. Rajaratnam R, Brieger DB, Hawkins R, Freedman SB. Attenuation of anti-ischaemic efficacy during chronic therapy with nicorandil in patients with stable angina pectoris. *Am J Cardiol* 1999;83:1120-1124, A9.
518. Nicorandil for angina—an update. *Drug Ther Bull.* 2003;41:86-88.
519. Borer JS, Fox K, Jaillon P, Lerebours G. Antianginal and antiischemic effects of ivabradine, an I(f) inhibitor, in stable angina: a randomized, double-blind, multicentered, placebo-controlled trial. *Circulation* 2003;107:817-823.

520. Tardif JC, Ford I, Tendera M, Bourassa MG, Fox K. Efficacy of ivabradine, a new selective If inhibitor, compared with atenolol in patients with chronic stable angina. *Eur Heart J* 2005;26:2529-2536.
521. Antzelevitch C, Belardinelli L, Zygmunt AC, Burashnikov A, Di Diego JM, Fish JM et al. Electrophysiological effects of ranolazine, a novel antianginal agent with antiarrhythmic properties. *Circulation* 2004; 110: 904-910.
522. Haigney MC, Lakatta EG, Stern MD, Silverman HS. Sodium channel blockade reduces hypoxic sodium loading and sodium-dependent calcium loading. *Circulation* 1994;90:391-399.
523. Ver Donck L, Borgers M, Verdonck F. Inhibition of sodium and calcium overload pathology in the myocardium: a new cytoprotective principle. *Cardiovasc Res* 1993;27:349-357.
524. Marzilli M, Klein WW. Efficacy and tolerability of trimetazidine in stable angina: a meta-analysis of randomized, double-blind, controlled trials. *Coron Artery Dis* 2003;14:171-179.
525. Cross HR. Trimetazidine for stable angina pectoris. *Expert Opin Pharmacother* 2001 ;2:857-875.
526. Chazov EI, Lepakchin VK, Zharova EA, Fitilev SB, Levin AM, Rumiantzeva EG et al. Trimetazidine in Angina Combination Therapy-the TACT study: trimetazidine versus conventional treatment in patients with stable angina pectoris in a randomized, placebo-controlled, multicenter study. *Am J Ther* 2005; 12:35-42.
527. Chaitman BR, Skettino SL, Parker JO, Hanley P, Meluzin J, Kuch J et al. Anti-ischaemic effects and long-term survival during ranolazine monotherapy in patients with chronic severe angina. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:1375-1382.
528. Chaitman BR, Pepine CJ, Parker JO, Skopal J, Chumakova G, Kuch J et al. Effects of ranolazine with atenolol, amlodipine, or diltiazem on exercise tolerance and angina frequency in patients with severe chronic angina: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291:309-316.
529. Messin R, Opolski G, Fenyvesi T, Carreer-Bruhwyler F, Dubois C, Famaey JP et al. Efficacy and safety of molsidomine once-a-day in patients with stable angina pectoris. *Int J Cardiol* 2005;98:79-89.
530. Tolins M, Weir EK, Chesler E, Pierpont GL. 'Maximal' drug therapy is not necessarily optimal in chronic angina pectoris. *J Am Coll Cardiol* 1984;3:1051-1057.
531. Jackson G. Stable angina: maximal medical therapy is not the same as optimal medical therapy. *Int J Clin Pract* 2000;54:351.
532. Kaski JC, Valenzuela Garcia LF. Therapeutic options for the management of patients with cardiac syndrome X. *Eur Heart J* 2001;22:283-293.
533. Cannon RO III, 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.
534. 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.
535. Camici PG, Marraccini P, Gistri R, Salvadori PA, Sorace O, L'Abbate A. Adrenergically mediated coronary vasoconstriction in patients with syndrome X. *Cardiovasc Drugs Ther* 1994;8:221-226.
536. Botker HE, Sonne HS, Schmitz O, Nielsen TT. Effects of doxazosin on exercise-induced angina pectoris, ST-segment depression, and insulin sensitivity in patients with syndrome X. *Am J Cardiol* 1998;82:1352-1356.
537. Galassi AR, Kaski JC, Pupita G, Vejar M, Crea F, Maseri A. Lack of evidence for alpha-adrenergic receptor-mediated mechanisms in the genesis of ischemia in syndrome X. *Am J Cardiol* 1989; 64:264-269.
538. Yamabe H, Namura H, Yano T, Fujita H, Kim S, Iwahashi M et al. Effect of nicorandil on abnormal coronary flow reserve assessed by exercise 201 Tl scintigraphy in patients with angina pectoris and nearly normal coronary arteriograms. *Cardiovasc Drugs Ther* 1995;9:755-761.
539. Rogacka D, Guzik P, Wykretowicz A, Rzezniczak J, Dziarmaga M, Wysocki H. Effects of trimetazidine on clinical symptoms and tolerance of exercise of patients with syndrome X: a preliminary study. *Coron Artery Dis* 2000;11:171-177.
540. Ozelik F, Altun A, Ozbay G. Antianginal and anti-ischaemic effects of nisoldipine and ramipril in patients with syndrome X. *Clin Cardiol* 1999;22:361-365.
541. Kayikcioglu M, Payzin S, Yavuzgil O, Kultursay H, Can LH, Soydan I. Benefits of statin treatment in cardiac syndrome-X1. *Eur Heart J* 2003;24:1999-2005.
542. Pizzi C, Manfrini O, Fontana F, Bugiardini R. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase in cardiac Syndrome X: role of superoxide dismutase activity. *Circulation* 2004;109:53-58.
543. Kaski JC, Rosano G, Gavrielides S, Chen L. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibition on exercise-induced angina and ST segment depression in patients with microvascular angina. *J Am Coll Cardiol* 1994;23:652-657.
544. Nalbantgil I, Onder R, Altintig A, Nalbantgil S, Kiliccioglu B, Boydak B et al. Therapeutic benefits of cilazapril in patients with syndrome X. *Cardiology* 1998;89:130-133.
545. Kaski JC. Pathophysiology and management of patients with chest pain and normal coronary arteriograms (cardiac syndrome X). *Circulation* 2004;109:568-572.
546. Cannon RO III, Quyyumi AA, Mincemoyer R, Stine AM, Gracely RH, Smith WB et al. Imipramine in patients with chest pain despite normal coronary angiograms. *N Engl J Med* 1994;330:1411-1417.
547. Yoshio H, Shimizu M, Kita Y, Ino H, Kaku B, Taki J et al. Effects of short-term aminophylline administration on cardiac functional reserve in patients with syndrome X. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25:1547-1551.
548. Lanza GA, Sestito A, Sgueglia GA, Infusino F, Papacci F, Visocchi M et al. Effect of spinal cord stimulation on spontaneous and stress-induced angina and 'ischemia-like' ST-segment depression in patients with cardiac syndrome X. *Eur Heart J* 2005;
549. Eriksson BE, Tyni-Lenne R, Svedenhag J, Hallin R, Jensen-Urstad K, Jensen-Urstad M et al. Physical training in Syndrome X: physical training counteracts deconditioning and pain in Syndrome X. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:1619-1625.
550. Sitges M, Heras M, Roig E, Duran M, Masotti M, Zurbano MJ et al. Acute and mid-term combined hormone replacement therapy improves endothelial function in post-menopausal women with angina and angiographically normal coronary arteries. *Eur Heart J* 2001; 22:2116-2124.
551. Rosano GM, Peters NS, Lefroy D, Lindsay DC, Sarrel PM, Collins P et al. 17-beta-Estradiol therapy lessens angina in postmenopausal women with syndrome X. *J Am Coll Cardiol* 1996;28:1500-1505.
552. Chevalier P, Dacosta A, Defaye P, Chalvidan T, Bonnefoy E, Kirkorian G et al. Arrhythmic cardiac arrest due to isolated coronary artery spasm: long-term outcome of seven resuscitated patients. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:57-61.
553. Ricci DR, Orlick AE, Cipriano PR, Guthaner DF, Harrison DC. Altered adrenergic activity in coronary arterial spasm: insight into mechanism based on study of coronary hemodynamics and the electrocardiogram. *Am J Cardiol* 1979;43:1073-1079.
554. Lablanche JM, Bauters C, McFadden EP, Quandalle P, Bertrand ME. Potassium channel activators in vasospastic angina. *Eur Heart J* 1993; 14(Suppl. B):22-24.
555. Khatiri S, Webb JG, Carere RG, Dodek A. Stenting for coronary artery spasm. *Catheter Cardiovasc Interv* 2002;56:16-20.
556. Gaspardone A, Tomai F, Versaci F, Ghini AS, Polisca P, Crea F et al. Coronary artery stent placement in patients with variant angina refractory to medical treatment. *Am J Cardiol* 1999;84:96-98. A8.
557. Waters DD, Bouchard A, Theroux P. Spontaneous remission is a frequent outcome of variant angina. *J Am Coll Cardiol* 1983;2:195-199.
558. Jones RH, Kesler K, Phillips HR III, Mark DB, Smith PK, Nelson CL et al. Long-term survival benefits of coronary artery bypass grafting and percutaneous transluminal angioplasty in patients with coronary artery disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996; 111:1013-1025.
559. Myocardial infarction and mortality in the coronary artery surgery study (CASS) randomized trial. *N Engl J Med* 1984;310:750-758.
560. Hoffman SN, Ten Brook JA, Wolf MP, Pauker SG, Salem DN, Wong JB. A meta-analysis of randomized controlled trials comparing coronary artery bypass graft with percutaneous transluminal coronary angioplasty: one- to 8 year outcomes. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1293-1304.
561. Hamm CW, Reimers J, Ischinger T, Rupprecht HJ, Berger J, Bleifeld W. A randomized study of coronary angioplasty compared with bypass surgery

- in patients with symptomatic multivessel coronary disease. German Angioplasty Bypass Surgery Investigation (GABI). *N Engl J Med* 1994;331:1037-1043.
562. Rodriguez A, Rodriguez Alemparte M, Baldi J, Navia J, Delacasa A, Vogel D et al. Coronary stenting versus coronary bypass surgery in patients with multiple vessel disease and significant proximal LAD stenosis: results from the ERACI II study. *Heart* 2003; 89:184-188.
 563. Goy JJ, Eeckhout E, Moret C, Burnand B, Vogt P, Stauffer JC et al. 5 year outcome in patients with isolated proximal left anterior descending coronary artery stenosis treated by angioplasty or left internal mammary artery grafting. A prospective trial. *Circulation* 1999;99:3255-3259.
 564. Nilsson J, Algotsson L, Hoglund P, Luhrs C, Brandt J. Early mortality in coronary bypass surgery: the EuroSCORE versus The Society of Thoracic Surgeons risk algorithm. *Ann Thorac Surg* 2004;77:1235-1239; discussion 1239-1240.
 565. Nashef SA, Roques F, Michel P, Gauducheau E, Lemeshow S, Salamon R. European system for cardiac operative risk evaluation (EuroSCORE). *Eur J Cardiothorac Surg* 1999;16:9-13.
 566. Goldman S, Zadina K, Moritz T, Ovitt T, Sethi G, Copeland JG et al. 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.
 567. Lytle BW, Loop FD, Cosgrove DM, Ratliff NB, Easley K, Taylor PC. Long-term (5 to 12 years) serial studies of internal mammary artery and saphenous vein coronary bypass grafts. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1985; 89:248-258.
 568. Cameron A, Davis KB, Green G, Schaff HV. Coronary bypass surgery with internal-thoracic-artery grafts-effects on survival over a 15-year period. *N Engl J Med* 1996; 334:216-219.
 569. Lytle BW, Blackstone EH, Loop FD, Houghtaling PL, Arnold JH, Akhrass R et al. Two internal thoracic artery grafts are better than one. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999; 117:855-872.
 570. Brodman RF, Frame R, Camacho M, Hu E, Chen A, Hollinger I. Routine use of unilateral and bilateral radial arteries for coronary artery bypass graft surgery. *J Am Coll Cardiol* 1996;28:959-963.
 571. Acar C, Ramsheyi A, Pagny JY, Jebara V, Barrier P, Fabiani JN et al. The radial artery for coronary artery bypass grafting: clinical and angiographic results at 5 years. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998;116:981-989.
 572. van Dijk D, Nierich AP, Jansen EW, Nathoe HM, Suyker WJ, Diephuis JC et al. Early outcome after off-pump versus on-pump coronary bypass surgery: results from a randomized study. *Circulation* 2001;104:1761-1766.
 573. Angelini GD, Taylor FC, Reeves BC, Ascione R. Early and midterm outcome after off-pump and on-pump surgery in Beating Heart Against Cardioplegic Arrest Studies (BHACAS 1 and 2): a pooled analysis of two randomised controlled trials. *Lancet* 2002;359:1194-1199.
 574. Khan NE, De Souza A, Mister R, Flather M, Clague J, Davies S et al. A randomized comparison of off-pump and on-pump multivessel coronary-artery bypass surgery. *N Engl J Med* 2004;350:21-28.
 575. Smith SC Jr, Dove JT, Jacobs AK, Kennedy JW, Kereiakes D, Kern MJ et al. ACC/AHA guidelines of percutaneous coronary interventions (revision of the 1993 PTCA guidelines)-executive summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (committee to revise the 1993 guidelines for percutaneous transluminal coronary angioplasty). *J Am Coll Cardiol* 2001; 37:2215-2239.
 576. Bucher HC, Hengstler P, Schindler C, Guyatt GH. Percutaneous transluminal coronary angioplasty versus medical treatment for non-acute coronary heart disease: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2000;321:73-77.
 577. 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 Engl J Med* 1992;326:10-16.
 578. Folland ED, Hartigan PM, Parisi AF. Percutaneous transluminal coronary angioplasty versus medical therapy for stable angina pectoris: outcomes for patients with double-vessel versus single-vessel coronary artery disease in a Veterans Affairs Cooperative randomized trial. Veterans Affairs ACME Investigators. *J Am Coll Cardiol* 1997;29:1505-1511.
 579. RITA-2 trial participants. Coronary angioplasty versus medical therapy for angina: the second Randomised Intervention Treatment of Angina (RITA-2) trial participants. *Lancet* 1997; 350:461-468.
 580. Pitt B, Waters D, Brown WV, van Boven AJ, Schwartz L, Title LM et al. Aggressive lipid-lowering therapy compared with angioplasty in stable coronary artery disease. Atorvastatin versus Revascularization Treatment Investigators. *N Engl J Med* 1999;341:70-76.
 581. Brophy JM, Belisle P, Joseph L. Evidence for use of coronary stents. A hierarchical bayesian meta-analysis. *Ann Intern Med* 2003;138: 777-786.
 582. Al Suwaidi J, Holmes DR Jr, Salam AM, Lennon R, Berger PB. Impact of coronary artery stents on mortality and nonfatal myocardial infarction: meta-analysis of randomized trials comparing a strategy of routine stenting with that of balloon angioplasty. *Am Heart J* 2004;147:815-822.
 583. Morice MC, Serruys PW, Sousa JE, Fajadet J, Ban Hayashi E, Perin M et al. A randomized comparison of a sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularization. *N Engl J Med* 2002;346:1773-1780.
 584. Lansky AJ, Costa RA, Mintz GS, Tsuchiya Y, Midei M, Cox DA et al. Non-polymer-based paclitaxel-coated coronary stents for the treatment of patients with de novo coronary lesions: angiographic follow-up of the DELIVER clinical trial. *Circulation* 2004;109:1948-1954.
 585. Moses JW, Leon MB, Popma JJ, Fitzgerald PJ, Holmes DR, O'Shaughnessy C et al. Sirolimus-eluting stents versus standard stents in patients with stenosis in a native coronary artery. *N Engl J Med* 2003;349:1315-1323.
 586. Stone GW, Ellis SG, Cox DA, Hermiller J, O'Shaughnessy C, Mann JT et al. A polymer-based, paclitaxel-eluting stent in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 2004; 350:221-231.
 587. Silber S, Albertsson P, Aviles FF, Camici PG, Colombo A, Hamm C et al. Guidelines for percutaneous coronary interventions. The Task Force for Percutaneous Coronary Interventions of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005; 26:804-847.
 588. Pfisterer ME, Kiowski W, Brunner H, Burckhardt D, Burkard F. Long-term benefit of 1-year amiodarone treatment for persistent complex ventricular arrhythmias after myocardial infarction. *Circulation* 1993;87: 309-311.
 589. Hueb WA, Bellotti G, de Oliveira SA, Arie S, de Albuquerque CP, Jatene AD et al. The Medicine, Angioplasty or Surgery Study (MASS): a prospective, randomized trial of medical therapy, balloon angioplasty or bypass surgery for single proximal left anterior descending artery stenoses. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:1600-1605.
 587. The Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI) Investigators. Comparison of coronary bypass surgery with angioplasty in patients with multivessel disease. *N Engl J Med* 1996;335:217-225.
 588. King SB III, Lembo NJ, Weintraub WS, Kosinski AS, Barnhart HX, Kutner MH et al. A randomized trial comparing coronary angioplasty with coronary bypass surgery. Emory Angioplasty versus Surgery Trial (EAST). *N Engl J Med* 1994;331:1044-1050.
 589. Coronary angioplasty versus coronary artery bypass surgery: the Randomized Intervention Treatment of Angina (RITA) trial. *Lancet* 1993;341:573-580.
 590. Henderson RA, Pocock SJ, Sharp SJ, Nanchahal K, Sculpher MJ, Buxton MJ et al. Long-term results of RITA-1 trial: clinical and cost comparisons of coronary angioplasty and coronary-artery bypass grafting. Randomised Intervention Treatment of Angina. *Lancet* 1998;352:1419-1425.
 591. Rodriguez A, Bouillon F, Perez-Balino N, Paviotti C, Liprandi MI, Palacios IF. Argentine randomized trial of percutaneous transluminal coronary angioplasty versus coronary artery bypass surgery in multivessel disease (ERACI): in-hospital results and 1-year follow-up. ERACI Group. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:1060-1067.
 592. Rodriguez A, Mele E, Peyregne E, Bullon F, Perez-Balino N, Liprandi MI et al. 3 year follow-up of the Argentine Randomized Trial of Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty versus Coronary Artery

- Bypass Surgery in Multivessel Disease (ERACI). *J Am Coll Cardiol* 1996;27:1178-1184.
593. CABRI Trial Participants. First-year results of CABRI (Coronary Angioplasty versus Bypass Revascularisation Investigation). *Lancet* 1995;346:1179-1184.
 594. SoS Investigators. Coronary artery bypass surgery versus percutaneous coronary intervention with stent implantation in patients with multivessel coronary artery disease (the Stent or Surgery trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;360:965-970.
 595. Goy JJ, Kaufmann U, Goy-Eggenberger D, Garachemani A, Hurni M, Carrel T et al. A prospective randomized trial comparing stenting to internal mammary artery grafting for proximal, isolated de novo left anterior coronary artery stenosis: the SIMA trial. Stenting vs. Internal Mammary Artery. *Mayo Clin Proc* 2000;75:1116-1123.
 596. Pocock SJ, Henderson RA, Rickards AF, Hampton JR, King SB III, Hamm CW et al. Meta-analysis of randomised trials comparing coronary angioplasty with bypass surgery. *Lancet* 1995;346:1184-1189.
 597. Serruys PW, Unger F, Sousa JE, Jatene A, Bonnier HJ, Schonberger JP et al. Comparison of coronary-artery bypass surgery and stenting for the treatment of multivessel disease. *N Engl J Med* 2001;344:1117-1124.
 598. Mercado N, Wijns W, Serruys PW, Sigwart U, Flather MD, Stables RH et al. 1 year outcomes of coronary artery bypass graft surgery versus percutaneous coronary intervention with multiple stenting for multivessel disease: a meta-analysis of individual patient data from randomized clinical trials. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005;130:512-519.
 599. Hannan EL, Racz MJ, Walford G, Jones RH, Ryan TJ, Bennett E et al. Long-term outcomes of coronary-artery bypass grafting versus stent implantation. *N Engl J Med* 2005;352:2174-2183.
 600. Joyce D, Loebe M, Noon GP, McRee S, Southard R, Thompson L et al. Revascularization and ventricular restoration in patients with ischaemic heart failure: the STICH trial. *Curr Opin Cardiol* 2003; 18:454-457.
 601. Cleland JG, Freemantle N, Ball SG, Bonser RS, Camici P, Chattopadhyay S et al. The heart failure revascularisation trial (HEART): rationale, design and methodology. *Eur J Heart Fail* 2003;5:295-303.
 602. Silvestri M, Barragan P, Sainsous J, Bayet G, Simeoni JB, Roquebert PO et al. Unprotected left main coronary artery stenting: immediate and medium-term outcomes of 140 elective procedures. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:1543-1550.
 606. Black A, Cortina R, Bossi I, Choussat R, Fajadet J, Marco J. Unprotected left main coronary artery stenting: correlates of midterm survival and impact of patient selection. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:832-838.
 607. Park SJ, Kim YH, Lee BK, Lee SW, Lee CW, Hong MK et al. Sirolimus-eluting stent implantation for unprotected left main coronary artery stenosis: comparison with bare metal stent implantation. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:351-356.
 608. Flaherty JD, Davidson CJ. Diabetes and coronary revascularization. *JAMA* 2005;293:1501-1508.
 609. Brooks RC, Detre KM. Clinical trials of revascularization therapy in diabetics. *Curr Opin Cardiol* 2000; 15:287-292.
 610. 7 year outcome in the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI) by treatment and diabetic status. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:1122-1129.
 611. Schofer J, Schluter M, Gershlick AH, Wijns W, Garcia E, Schampaert E et al. Sirolimus-eluting stents for treatment of patients with long atherosclerotic lesions in small coronary arteries: double-blind, randomised controlled trial (E-SIRIUS). *Lancet* 2003;362:1093-1099.
 612. Lytle BW, Loop FD, Taylor PC, Simpfordorfer C, Kramer JR, Ratliff NB et al. Vein graft disease: the clinical impact of stenoses in saphenous vein bypass grafts to coronary arteries. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992; 103:831-840.
 613. Lytle BW, Loop FD, Taylor PC, Goormastic M, Stewart RW, Novoa R et al. The effect of coronary reoperation on the survival of patients with stenoses in saphenous vein bypass grafts to coronary arteries. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993;105:605-612; discussion 612-614.
 614. Eagle KA, Guyton RA, Davidoff R, Edwards FH, Ewy GA, Gardner T et al. ACC/AHA 2004 guideline update for coronary artery bypass graft surgery: summary article. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1999 Guidelines for Coronary Artery Bypass Graft Surgery). *J Am Coll Cardiol* 2004;44:1146-54-1213-310.
 615. Baim DS, Wahr D, George B, Leon MB, Greenberg J, Cutlip DE et al. Randomized trial of a distal embolic protection device during percutaneous intervention of saphenous vein aorto-coronary bypass grafts. *Circulation* 2002; 105:1285-1290.
 616. Sirnes PA, Golf S, Myreng Y, Molstad P, Emanuelsson H, Albertsson P et al. Stenting in Chronic Coronary Occlusion (SICCO): a randomized, controlled trial of adding stent implantation after successful angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28:1444-1451.
 617. Rubartelli P, Verna E, Niccoli L, Giachero C, Zimarino M, Bernardi G et al. Coronary stent implantation is superior to balloon angioplasty for chronic coronary occlusions: 6 year clinical follow-up of the GISSOC trial. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1488-1492.
 618. Dzavik V, Carere RG, Teo KK, Knudtson ML, Marquis JF, Buller CE. An open design, multicentre, randomized trial of percutaneous transluminal coronary angioplasty versus stenting, with a heparin-coated stent, of totally occluded coronary arteries: rationale, trial design and baseline patient characteristics. Total Occlusion Study of Canada (TOSCA) Investigators. *Can J Cardiol* 1998;14:825-832.
 619. Douglas PS, Ginsburg GS. The evaluation of chest pain in women. *N Engl J Med* 1996;334:1311-1315.
 620. Lerner DJ, Kannel WB. Patterns of coronary heart disease morbidity and mortality in the sexes: a 26-year follow-up of the Framingham population. *Am Heart J* 1986;111:383-390.
 621. Campbell MJ, Elwood PC, Abbas S, Waters WE. Chest pain in women: a study of prevalence and mortality follow up in south Wales. *J Epidemiol Community Health* 1984;38:17-20.
 622. Shaper AG, Cook DG, Walker M, Macfarlane PW. Prevalence of ischaemic heart disease in middle aged British men. *Br Heart J* 1984;51:595-605.
 623. Philpott S, Boynton PM, Feder G, Hemingway H. Gender differences in descriptions of angina symptoms and health problems immediately prior to angiography: the ACRE study. Appropriateness of Coronary Revascularisation study. *Soc Sci Med* 2001;52:1565-1575.
 624. Chaitman BR, Bourassa MG, Davis K, Rogers WJ, Tyras DH, Berger Retal. Angiographic prevalence of high-risk coronary artery disease in patient subsets (CASS). *Circulation* 1981;64:360-367.
 625. Villareal RPWJ. Noninvasive diagnostic testing. In: Wilansky SWJ, ed. Heart Disease in Women. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2002. P149-157.
 626. Osbakken MD, Okada RD, Boucher CA, Strauss HW, Pohost GM. Comparison of exercise perfusion and ventricular function imaging: an analysis of factors affecting the diagnostic accuracy of each technique. *J Am Coll Cardiol* 1984;3:272-283. DePuey EG, Rozanski A. Using gated technetium-99m-sestamibi SPECT to characterize fixed myocardial defects as infarct or artifact. *J Nucl Med* 1995;36:952-955.
 627. Dodi C, Cortigiani L, Masini M, Olivetto I, Azzarelli A, Nannini E. The incremental prognostic value of pharmacological stress echo over exercise electrocardiography in women with chest pain of unknown origin. *Eur Heart J* 2001;22:145-152.
 628. Cortigiani L, Dodi C, Paolini EA, Bernardi D, Bruno G, Nannini E. Prognostic value of pharmacological stress echocardiography in women with chest pain and unknown coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:1975-1981.
 629. Melin JA, Wijns W, Vanbutsele RJ, Robert A, De Coster P, Brasseur LA et al. Alternative diagnostic strategies for coronary artery disease in women: demonstration of the usefulness and efficiency of probability analysis. *Circulation* 1985;71:535-542.
 630. Clarke KW, Gray D, Keating NA, Hampton JR. Do women with acute myocardial infarction receive the same treatment as men? *BMJ* 1994;309: 563-566.
 631. Vaccarino V, Krumholz HM, Berkman LF, Horwitz RJ. Sex differences in mortality after myocardial infarction. Is there evidence for an increased risk for women? *Circulation* 1995;91:1861-1871.
 632. Vaccarino V, Krumholz HM, Yarzebski J, Gore JM, Goldberg RJ. Sex differences in 2-year mortality after hospital discharge for myocardial infarction. *Ann Intern Med* 2001;134:173-181.

633. Roeters van Lennep JE, Zwinderman AH, Roeters van Lennep HW, Westerveld HE, Plokker HW, Voors AA et al. Gender differences in diagnosis and treatment of coronary artery disease from 1981 to 1997. No evidence for the Yentl syndrome. *Eur Heart J* 2000; 21:911-918.
634. Daly CA, Clemens F, Sendon JL, Tavazzi L, Boersma E, Danchin N, Delahaye F, Gitt A, Julian D, Mulcahy D, Ruzyllo W, Thygesen K, Verheugt F, Fox KM; Euro Heart Survey Investigators. Gender differences in the management and clinical outcome of stable angina. *Circulation* 2006; 113:467-469.
635. Sowers JR. Diabetes in the elderly and in women: cardiovascular risks. *Cardiol Clin* 2004;22:541-551, vi.
636. McFarlane SI, Banerji M, Sowers JR. Insulin resistance and cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:713-718.
637. Blendea MC, McFarlane SI, Isenovic ER, Gick G, Sowers JR. Heart disease in diabetic patients. *Curr Diab Rep* 2003;3:223-229.
638. Turner RC, Millns H, Neil HA, Stratton IM, Manley SE, Matthews DR et al. Risk factors for coronary artery disease in non-insulin dependent diabetes mellitus: United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS: 23). *BMJ* 1998;316:823-828.
639. Wei M, Gaskill SP, Haffner SM, Stern MP. Effects of diabetes and level of glycemia on all-cause and cardiovascular mortality. The San Antonio Heart Study. *Diabetes Care* 1998;21:1167-1172.
640. Young LH, Jose P, Chyun D. Diagnosis of CAD in patients with diabetes: who to evaluate. *Curr Diab Rep* 2003;3:19-27.
641. Anand DV, Lim E, Lahiri A, Bax JJ. The role of non-invasive imaging in the risk stratification of asymptomatic diabetic subjects. *Eur Heart J* 2005.
642. Giri S, Shaw LJ, Murthy DR, Travin MI, Miller DD, Hachamovitch R et al. Impact of diabetes on the risk stratification using stress single-photon emission computed tomography myocardial perfusion imaging in patients with symptoms suggestive of coronary artery disease. *Circulation* 2002;105:32-40.
643. Fang ZY, Sharman J, Prins JB, Marwick TH. Determinants of exercise capacity in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005;28:1643-1648.
644. The AACE System of intensive diabetes self-management-2002 update. The American Association of Clinical Endocrinologists Medical Guidelines for the management of diabetes mellitus. *Endocr Pract Suppl* 2002;8(Suppl.):40-82.
645. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998;352:837-853.
646. Hellman R, Regan J, Rosen H. Effect of intensive treatment of diabetes of the risk of death or renal failure in NIDDM and IDDM. *Diabetes Care* 1997;20:258-264.
647. The American Association of Clinical Endocrinologists Medical Guidelines for the Management of Diabetes Mellitus: the AACE system of intensive diabetes self-management-2000 update. *Endocr Pract* 2000;6:43-84.
648. Standl E, Schnell O. A new look at the heart in diabetes mellitus: from ailing to failing. *Diabetologia* 2000;43:1455-1469.
650. Way KJ, Katai N, King GL. Protein kinase C and the development of diabetic vascular complications. *Diabet Med* 2001;18:945-959.
651. Lernfelt B, Landahl S, Svanborg A. Coronary heart disease at 70, 75 and 79 years of age: a longitudinal study with special reference to sex differences and mortality. *Age Ageing* 1990; 19:297-303.
652. Kurita A, Takase B, Uehata A, Maruyama T, Nishioka T, Sugahara H et al. Painless myocardial ischemia in elderly patients compared with middle-aged patients and its relation to treadmill testing and coronary hemodynamics. *Clin Cardiol* 1991;14:886-890.
653. Vasilomanolakis EC. Geriatric cardiology: when exercise stress testing is justified. *Geriatrics* 1985;40:47-50-53-4, 57.
654. Kasser IS, Bruce RA. Comparative effects of aging and coronary heart disease on submaximal and maximal exercise. *Circulation* 1969;39:759-774.
655. Mehran R, Aymong ED, Nikolsky E, Lasic Z, Iakovou I, Fahy M et al. A simple risk score for prediction of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention: development and initial validation. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:1393-1399.
656. Montamat SC, Cusack BJ, Vestal RE. Management of drug therapy in the elderly. *N Engl J Med* 1989;321:303-309.
657. Gundersen T, Abrahamsen AM, Kjekshus J, Ronnevik PK. Timolol-related reduction in mortality and reinfarction in patients ages 65-75 years surviving acute myocardial infarction. Prepared for the Norwegian Multicentre Study Group. *Circulation* 1982;66:1179-1184.
658. Metzger JP, Tabone X, Georges JL, Gueniche C, Detienne JP, Le Feuvre C et al. Coronary angioplasty in patients 75 years and older; comparison with coronary bypass surgery. *Eur Heart J* 1994;15:213-217.
659. Bonnier H, de Vries C, Michels R, el Gamal M. Initial and long-term results of coronary angioplasty and coronary bypass surgery in patients of 75 or older. *Br Heart J* 1993;70:122-125.
660. Mannheimer C, Camici P, Chester MR, Collins A, DeJongste M, Eliasson T et al. The problem of chronic refractory angina; report from the ESC Joint Study Group on the Treatment of Refractory Angina. *Eur Heart J* 2002;23:355-370.
661. Brorsson B, Bernstein SJ, Brook RH, Werko L. Quality of life of patients with chronic stable angina before and 4 years after coronary revascularisation compared with a normal population. *Heart* 2002;87:140-145.
662. Bernstein SJ, Brorsson B, Aberg T, Emanuelsson H, Brook RH, Werko L. Appropriateness of referral of coronary angiography patients in Sweden. SECOR/SBU Project Group. *Heart* 1999;81:470-477.
663. Yang EH, Barsness GW, Gersh BJ, Chandrasekaran K, Lerman A. Current and future treatment strategies for refractory angina. *Mayo Clin Proc* 2004;79:1284-1292.
664. Faircloth ME, Redwood SR, Marber MS. Strategies for refractory angina-electric not eclectic? *Int J Clin Pract* 2004;58:650-652.
665. Kim MC, Kini A, Sharma SK. Refractory angina pectoris: mechanism and therapeutic options. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:923-934.
666. Arora RR, Chou TM, Jain D, Fleishman B, Crawford L, McKiernan T et al. 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.
667. Soran O, Kennard ED, Kelsey SE, Holubkov R, Strobeck J, Feldman AM. Enhanced external counterpulsation as treatment for chronic angina in patients with left ventricular dysfunction: a report from the International EECP Patient Registry (IEPR). *Congest Heart Fail* 2002;8:297-302.
668. Linnemeier G, Rutter MK, Barsness G, Kennard ED, Nesto RW. Enhanced External Counterpulsation for the relief of angina in patients with diabetes: safety, efficacy and 1-year clinical outcomes. *Am Heart J* 2003; 146:453-458.
669. Allen KB, Dowling RD, Angell WW, Gangahar DM, Fudge TL, Richenbacher W et al. Transmyocardial revascularization: 5-year follow-up of a prospective, randomized multicenter trial. *Ann Thorac Surg* 2004;77:1228-1234.
670. Schneider J, Diegeler A, Krakor R, Walther T, Kluge R, Mohr FW. Transmyocardial laser revascularization with the holmium:YAG laser: loss of symptomatic improvement after 2 years. *Eur J Cardiothorac Surg* 2001;19:164-169.
671. Schofield PM, Sharples LD, Caine N, Burns S, Tait S, Wistow T et al. Transmyocardial laser revascularisation in patients with refractory angina: a randomised controlled trial. *Lancet* 1999;353:519-524.
672. Leon MB, Kornowski R, Downey WE, Weisz G, Baim D, Bonow R, Hendel RC, Cohen D, Gervino E, Laham R, Lembo NJ, Moses JW, Kuntz RE. A blinded, randomized, placebo-controlled trial of percutaneous laser myocardial revascularisation to improve angina symptoms in patients with severe coronary disease. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:1812-1819.
673. Rimoldi O, Burns S, Rosen S, Wistow TE, Schofield PM, Taylor G, Camici P. Measurement of myocardial blood flow with positron emission tomography before and after transmyocardial laser revascularization. *Circulation* 1999;100(Suppl. II):II134-II138.
674. Daly CA, Clemens F, Sendon JL, Tavazzi L, Boersma E, Danchin N et al. The clinical characteristics and investigations planned in patients with stable angina presenting to cardiologists in Europe: from the Euro Heart Survey of Stable Angina. *Eur Heart J* 2005;26:996-1010.
675. Daly CA, Clemens F, Sendon JL, Tavazzi L, Boersma E, Danchin N et al. The initial management of stable angina in Europe, from the Euro

- Heart Survey: a description of pharmacological management and revascularization strategies initiated within the first month of presentation to a cardiologist in the Euro Heart Survey of Stable Angina. *Eur Heart J* 2005;26:1011-1022.
676. Lopez-Sendon J, Swedberg K, McMurray J, Tamargo J, Maggioni AP, Dargie H et al. Expert consensus document on angiotensin converting enzyme inhibitors in cardiovascular disease. The Task Force on ACE-inhibitors of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2004;25: 1454-1470.
 677. Lopez-Sendon J, Swedberg K, McMurray J, Tamargo J, Maggioni AP, Dargie H et al. Expert consensus document on beta-adrenergic receptor blockers. *Eur Heart J* 2004;25:1341-1362.
 678. Mieres JH, Shaw LJ, Hendel RC, Miller DD, Bonow RO, Berman DS et al. American Society of Nuclear Cardiology consensus statement: Task Force on Women and Coronary Artery Disease-the role of myocardial perfusion imaging in the clinical evaluation of coronary artery disease in women [correction]. *J Nucl Cardiol* 2003;10:95-101.
 679. Scanlon PJ, Faxon DP, Audet AM, Carabello B, Dehmer GJ, Eagle KA et al. ACC/AHA guidelines for coronary angiography. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines (Committee on Coronary Angiography). Developed in collaboration with the Society for Cardiac Angiography and Interventions. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:1756-1824.
 680. Management of stable angina pectoris. Recommendations of the Task Force of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 1997;18:394-413.
 681. Weiner DA, Ryan TJ, Parsons L, Fisher LD, Chaitman BR, Sheffield LT et al. Long-term prognostic value of exercise testing in men and women from the Coronary Artery Surgery Study (CASS) registry. *Am J Cardiol* 1995;75:865-870.
 682. Alexander KP, Shaw LJ, Shaw LK, DeLong ER, Mark DB, Peterson ED. Value of exercise treadmill testing in women. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:1657-1664.
 683. Goraya TY, Jacobsen SJ, Pellikka PA, Miller TD, Khan A, Weston SA et al. Prognostic value of treadmill exercise testing in elderly persons. *Ann Intern Med* 2000;132:862-870.

The CME Text 'Guidelines on the Management of Stable Angina Pectoris' is accredited by the European Board for Accreditation in Cardiology (EBAC) for '2' hours of External CME credits. Each participant should claim only those hours of credit that have actually been spent in the educational activity. EBAC works according to the quality standards of the European Accreditation Council for Continuing Medical Education (EACCME), which is an institution of the European Union of Medical Specialists (UEMS).

In compliance with EBAC/EACCME guidelines, all authors participating in this programme have disclosed potential conflicts of interest that might cause a bias in the article. The Organizing Committee is responsible for ensuring that all potential conflicts of interest relevant to the programme are declared to the participants prior to the CME activities

INSTRUCȚIUNI PENTRU AUTORI

Informații generale

Revista Română de Cardiologie publică articole originale din domeniul fiziologiei și patologiei cardiovasculare sub forma studiilor clinice, de laborator, experimentale, epidemiologice etc. Autorii vor respecta principiile eticii și adevărului științific în realizarea studiului, obținerea datelor și prezentarea rezultatelor.

Pentru publicare, articolele vor fi trimise în trei exemplare, împreună cu toate fișierele pentru text (în format MS Word 6.0) și imagini pe floppy-disk sau pe CD. Formatul manuscrisului este de tip A4 (21 × 29,7 cm), scris la două rânduri, cu caractere Times New Roman 12, **cu diacritice pentru limba română**.

Fiecare manuscris trebuie să fie însoțit de o scrisoare de intenție a autorilor, semnată în original, care să afirme că articolul nu a mai fost trimis simultan niciunei alte publicații și nu a mai fost publicat în altă revistă într-o formă substanțial similară. Responsabilitatea asupra conținutului articolului trimis spre publicare aparține în întregime autorilor.

Textele trimise pentru a fi publicate vor fi avizate, în mod independent, și fără cunoașterea autorilor articolului, de către 2 dintre referenții revistei. Articolele primite la redacție pot fi acceptate fără modificări sau pot fi returnate autorilor pentru a le reface atunci când sunt necesare unele modificări. Refuzul publicării unui articol va fi motivat și comunicat în scris autorilor. Manuscrisele nepublicate nu se returnează autorilor.

Colaboratorii din alte țări decât România pot publica în Revista Română de Cardiologie articole științifice în limba engleză sau franceză, însoțite de câte un rezumat în limbile română și engleză.

Pregătirea manuscrisului

Titlu (pagina 1): Pe pagina de titlu se va scrie titlul articolului, numele complet al autorilor, gradul academic, afilierea acestora, adresa de corespondență, precum și un titlu scurt (între 3-6 cuvinte) pentru paginile următoare ale articolului, și cuvintele cheie (max. 6) ale articolului. Numărul autorilor se va limita la 10. Totodată vor fi precizate sursele de finanțare ale lucrării (acolo unde este cazul).

Rezumatul (pagina 2): Rezumatul, în limba română și engleză, va cuprinde cel mult 200 de cuvinte. Va fi alcătuit din obiectivele studiului, metodologia folosită, principalele rezultate și concluziile studiului. Nu se vor folosi în rezumat tabele sau prescurtări.

Textul manuscrisului: Textul manuscrisului nu va depăși 12 pagini pentru studiile originale sau referatele generale și 5 pagini pentru prezentările de caz, fiind necesară numerotarea acestora. În general, pentru studiile clinice și de laborator se va urmări ca în structura lor să existe o introducere scurtă, obiectivele studiului, prezentarea materialului și a metodei, expunerea rezultatului și a concluziilor. Prescurtările vor fi definite la prima lor folosire. Pentru denumirile medicamentelor sau ale altor substanțe folosite în studiile prezentate vor fi utilizate denumirile comune internaționale, iar atunci când este necesar va fi prezentat între paranteze rotunde denumirea comercială a substanței și producătorul. Aparatele utilizate în studii vor fi prezentate cu denumirea comercială, cu indicarea producătorului. Eventualele mulțumiri pentru colaborare vor fi inserate la sfârșitul textului.

Bibliografia: Bibliografia se va dactilografia pe coli separate și se va nota cu cifre arabe în ordinea crescătoare a apariției în text, unde vor fi notate superscript. Referințele bibliografice reprezentate de articole publicate în alte reviste vor cuprinde numele autorilor (până la 5 autori vor fi precizați toți autorii, dacă sunt mai mulți de 5 autori se vor preciza doar primii trei autori urmați de locuțiunea și col.), titlul complet al articolului, revista, anul apariției, volumul, paginile. Prescurtarea numelui revistei se va face după cea folosită în Index Medicus.

Ex: Ridker PM, Rifai N, Pfeffer M et al. Elevation of TNF- α and increased risk of recurrent coronary events after myocardial infarction. *Circulation*, 2000; 101: 2149-53 [pentru articole din reviste] Madahi J. Myocardial perfusion imaging for the detection and evaluation of coronary artery disease. In *Cardiac Imaging: A Companion to Braunwald's Heart Disease*, Second edition. Eds: DJ Skorton, HR Schelbert, GL Wolf et al. WB Saunders, London, 1996, 193-203 [capitole în cărți]

Figurile: Calitatea figurilor trebuie să fie excelentă pentru a permite reproducerea corectă. Ele nu vor fi inserate în interiorul textului manuscrisului ci vor fi prezentate pe coli separate, și vor fi trimise în format alb-negru, iar în format electronic vor fi trimise separat ca fișiere imagine (JPG, TIFF etc). Fiecare figură va fi însoțită de o legendă, în care vor fi explicate, în mod concis, principalele date referitoare la respectiva figură. Pentru identificare, figurile vor fi numerotate cu cifre arabe în ordinea apariției lor în text. În text va fi precizat între paranteze rotunde numărul figurii la care se face referire (Ex: Figura 3). Dacă este cazul, în paranteză va fi precizată sursa bibliografică a figurii, și, în acest caz, utilizarea figurii trebuie făcută cu avizul autorilor articolului princeps. Prezentarea sursei bibliografice va fi urmată de cifra corespunzătoare din bibliografie.

Tabelele: Tabelele vor fi numerotate cu cifre arabe în ordinea apariției în text și vor fi însoțite de titlul concis al tabelului și eventualele explicații. Vor fi precizate prescurtările utilizate în tabel. Dacă este cazul, în paranteză va fi precizată sursa bibliografică a tabelului.

Manuscrisele și suportul lor electronic (CD sau floppy-disk) vor fi trimise prin poștă la următoarea adresă:

Societatea Română de Cardiologie; În atenția d-lui redactor-șef al Revistei Române de Cardiologie Prof. Dr. Eduard Apetrei
Institutul de Boli Cardiovasculare „Prof. Dr. C. C. Iliescu”, Șos. Fundeni nr. 258; 022328 București, România; Tel./Fax: +40-21-318.07.00
E-mail: cardiorev@cardiportal.ro