

Ghid de management al bolii coronariene stabile

Grupul de Lucru asupra Managementului Bolii coronariene stabile din cadrul Societății Europene de Cardiologie

Autorii/membrii grupului de lucru (Task Force): Gilles Montalescot* (Chairperson) (Franța), Udo Sechtem* (Chairperson) (Germania), Stephan Achenbach (Germania), Felicita Andreotti (Italia), Chris Arden (UK), Andrzej Budaj (Polonia), Raffaele Bugiardini (Italia), Filippo Crea (Italia), Thomas Cuisset (Franța), Carlo Di Mario (UK), J. Rafael Ferreira (Portugalia), Bernard J. Gersh (SUA), Anselm K. Gitt (Germania), Jean-Sebastien Hulot (Franța), Nikolaus Marx (Germania), Lionel H. Opie (Africa de Sud), Matthias Pfisterer (Elveția), Eva Prescott (Danemarca), Frank Ruschitzka (Elveția), Manel Sabaté (Spania), Roxy Senior (UK), David Paul Taggart (UK), Ernst E. van der Wall (Olanda), Christiaan J. M. Vrints (Belgia).

* **Autori corespondenți.** Cei doi chairmeni au contribuit în mod egal la acest document. Chairman Franța: Profesor Gilles Montalescot, Institut de Cardiologie, Spitalul Universitar Pitie-Salpetriere, Birou 2-236, 47-83 Boulevard de l'Hopital, 75013 Paris, Franța. Tel: +33142163006, Fax: +33142162931. Email: gilles.montalescot@psl.aphp.fr. Chairman, Germania: Profesor Udo Sechtem, Secția Cardiologie, Spitalul Robert Bosch, Auerbachstr. 110, DE-70376 Stuttgart, Germania. Tel: +49 711 8101 3456, Fax: +49711 81013795, Email: udo.sechtem@rbk.de

Comitetul ESC pentru Ghiduri Practice (CPG): Jose Luis Zamorano (Chairperson) (Spania), Stephan Achenbach (Germania), Helmut Baumgartner (Germania), Jeroen J. Bax (Olanda), Hector Bueno (Spania), Veronica Dean (Franța), Christi Deaton (UK), Cetin Erol (Turcia), Robert Fagard (Belgia), Roberto Ferrari (Italia), David Hasdai (Israel), Arno W. Hoes (Olanda), Paulus Kirchhof (Germania/UK), Juhani Knuuti (Finlanda), Philippe Kolh (Belgia), Patrizio Lancellotti (Belgia), Ales Linhart (Cehia), Petros Nihoyannopoulos (UK), Massimo F. Piepoli (Italia), Piotr Ponikowski (Polonia), Per Anton Sirnes (Norvegia), Juan Luis Tamargo (Spania), Michal Tendera (Polonia), Adam Torbicki (Polonia), William Wijns (Belgia), Stephan Windecker (Elveția).

Au revizuit documentul: Juhani Knuuti (Coordonator) (Finlanda), Marco Valgimigli (Coordonator) (Italia), Hector Bueno (Spania), Marc J. Claeys (Belgia), Norbert Donner-Banzhoff (Germania), Cetin Erol (Turcia), Herbert Frank (Austria), Christian Funck-Brentano (Franța), Oliver Gaemperli (Elveția), Jose R. Gonzalez-Juanatey (Spania), Michalis Hamilos (Grecia), David Hasdai (Israel), Steen Husted (Danemarca), Stefan K. James (Suedia), Kari Kervinen (Finlanda), Philippe Kolh (Belgia), Steen Dalby Kristensen (Danemarca), Patrizio Lancellotti (Belgia), Aldo Pietro Maggioni (Italia), Massimo F. Piepoli (Italia), Axel R. Pries (Germania), Francesco Romeo (Italia), Lars Ryde'n (Suedia), Maarten L. Simoons (Olanda), Per Anton Sirnes (Norvegia), Ph. Gabriel Steg (Franța), Adam Timmis (UK), William Wijns (Belgia), Stephan Windecker (Elveția), Aylin Yildirim (Turcia), Jose Luis Zamorano (Spania).

Asociații care au contribuit la acest document: Asociații ESC: Acute Cardiovascular Care Association (ACCA), European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI), European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR), European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI), Heart Failure Association (HFA).

Grupurile de lucru ESC: Cardiovascular Pharmacology and Drug Therapy, Cardiovascular Surgery, Coronary Pathophysiology and Microcirculation, Nuclear Cardiology and Cardiac CT, Thrombosis, Cardiovascular Magnetic Resonance Consiliul ESC: Cardiologie Practice, Primary Cardiovascular Care.

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 reprodusă fără acordul ESC. Acordul poate fi obținut de la Oxford University Press, care publică European Heart Journal, cu acordul ESC. Ghidurile ESC reprezintă punctul de vedere al ESC și a fost conceput după 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.

Traducere efectuată de către Dr. Denisa Așchie, Dr. Lucia Egger, Dr. Diana Iancu, Dr. Diana Grapă, Dr. Cecilia Pătru, Dr. Adrian Linte, sub coordonarea Grupului de Lucru de Cardiopatie Ischemică, președinte Conf. Dr. Șerban Bălănescu, secretar Dr. Mihaela Sălăgean.

Cuvinte cheie: ghiduri • angină pectorală • ischemie miocardică • boală coronară ischemică stabilă • factori de risc • medicamente anti-ischemice • revascularizare coronariană

CUPRINS

1. Preambul	XX
2. Introducere	XX
3. Definiție și fiziopatologie	XX
4. Epidemiologie	XX
5. Istorie naturală și prognostic	XX
6. Diagnostic și evaluare	XX
6.1. Simptome și semne	XX
6.2. Investigații cardiace non-invazive	XX
6.2.1. Teste de bază	XX
6.2.1.1. Teste de laborator	XX
6.2.1.2. ECG de repaus	XX
6.2.1.3. Ecocardiografia de repaus	XX
6.2.1.4. Rezonanță magnetică de repaus.....	XX
6.2.1.5. Monitorizarea ECG ambulatorie	XX
6.2.1.6. Radiografia toracică	XX
6.2.2. Trei pași majori în luarea deciziilor	XX
6.2.3. Principiile testărilor diagnostice	XX
6.2.4. Teste de stres pentru diagnosticarea ischemiei ..	XX
6.2.4.1. Test ECG de efort	XX
6.2.4.2. Test de stres în combinație cu metode	
imagistice	XX
6.2.4.2.1. Ecocardiografia de stres.....	XX
6.2.4.2.2. Scintigrafie de perfuzie miocardică ..	XX
6.2.4.2.3. Rezonanță magnetică de stres	XX
6.2.4.2.4. Tehnici hibride.....	XX
6.2.5. Tehnici invazive de evaluare a anatomiei	
arterelor coronare	XX
6.2.5.1. Tomografia computerizată	XX
6.2.5.1.1. Scorul de calciu.....	XX
6.2.5.1.2. Angiografie CT de evaluare a anatomiei	
coronariene.....	XX
6.2.5.2. Angiografie RMN pentru evaluarea	
anatomiei coronariene.....	XX
6.3. Angiografia coronariană invazivă.....	XX
6.4. Stratificarea riscului	XX
6.4.1. Stratificarea riscului pe baza evaluării clinice ..	XX
6.4.2. Stratificarea riscului pe baza funcției	
ventriculare	XX
6.4.3. Stratificarea riscului pe baza testelor de stres ..	XX
6.4.3.1. Test ECG de efort	XX
6.4.3.2. Ecocardiografie de stres	XX
6.4.3.3. Scintigrafie de perfuzie miocardică la stres..	
XX	
6.4.3.4. Rezonanță magnetică la stres	XX
6.4.4. Stratificarea riscului pe baza anatomiei	
coronariene.....	XX
6.4.4.1. Angiografie CT coronariană.....	XX
6.4.4.2. Angiografie coronariană invazivă	XX
6.5. Aspecte diagnostice la pacientul asimptomatic, fără	
boală coronariană cunoscută.....	XX
6.6. Aspecte ale managementului pacientului cu boală	
coronariană cunoscută.....	XX
6.7. Considerații diagnostice speciale: angina cu artere	
coronare „normale“	XX
6.7.1. Angina microvasculară	XX
6.7.1.1. Tablou clinic	XX
6.7.1.2. Patogeneză și prognostic	XX
6.7.1.3. Diagnosticul și managementul bolii	
coronariene microvasculare	XX
6.7.2. Angina vasospastică	XX
6.7.2.1. Tablou clinic	XX
6.7.2.2. Patogeneză și prognostic	XX
6.7.2.3. Diagnosticul anginei vasospastice	XX
6.7.2.3.1. Ecocardiografia	XX
6.7.2.3.2. Arteriografia coronariană	XX
7. Modificarea stilului de viață și managementul	
farmacologic	XX
7.1. Factorii de risc și managementul ischemiei	XX
7.1.1. Măsuri generale	XX
7.1.2. Modificarea stilului de viață și controlul	
factorilor de risc.....	XX
7.1.2.1. Fumatul	XX
7.1.2.2. Regimul alimentar	XX
7.1.2.3. Activitatea fizică	XX
7.1.2.4. Activitatea sexuală	XX
7.1.2.5. Managementul greutății	XX
7.1.2.6. Consumul de lipide	XX
7.1.2.7. Hipertensiunea arterială	XX
7.1.2.8. Diabetul zaharat și alte condiții asociate ..	XX
7.1.2.9. Factori psihosociali	XX
7.1.2.10. Reabilitare cardiacă	XX
7.1.2.11. Vaccinarea împotriva virusului Influenza ...	
XX	
7.1.2.12. Terapia de substituție hormonală	XX
7.1.3. Tratamentul pacientului cu angină pectorală	
stabilă	XX
7.1.3.1. Obiectivele terapeutice	XX
7.1.3.2. Agenți farmacologici	XX
7.1.3.3. Agenți farmacologici anti-ischemici	XX
7.1.3.3.1. Nitrați	XX
7.1.3.3.2. Beta-blocante	XX
7.1.3.3.3. Blocante ale canalelor de calciu	XX
7.1.3.3.4. Ivabradină	XX
7.1.3.3.5. Nicorandil	XX
7.1.3.3.6. Trimetazidină	XX
7.1.3.3.7. Ranolazina	XX
7.1.3.3.8. Allopurinol	XX
7.1.3.3.9. Molsidomina	XX
7.1.3.4. Pacienți cu hipotensiune arterială	XX
7.1.3.5. Pacienți cu AV scăzută	XX
7.2. Prevenția evenimentelor cardiovasculare	XX
7.2.1. Agenți antiagreganți plachetari	XX
7.2.1.1. Aspirină în doză scăzută	XX
7.2.1.2. Inhibitori P2Y12	XX
7.2.1.3. Combinații de antiagregante plachetare ..	XX
7.2.1.4. Răspuns slab la antiagregantele plachetare ...	
XX	
7.2.2. Agenți hipolipemianți	XX

7.2.3 Blocanții sistemului renină-angiotensină-aldosteron	XX
7.3 Alte medicamente	XX
7.3.1 Analgezice	XX
7.4 Strategii	XX
7.5 Tratatamentul formelor particulare de angină pectorală stabilă	XX
7.5.1 Angina microvasculară	XX
7.5.2 Angina vasospastică	XX
8. Revascularizarea miocardică	XX
8.1 Intervenții coronariene percutane	XX
8.1.1 Tipul stentului și dubla antiagregare plachetară ..	XX
8.1.2 Tehnici invazive de evaluare a severității stenozelor arterelor coronare	XX
8.2 By-passul coronarian	XX
8.2.1 Grafturi arteriale vs. venoase	XX
8.2.2 Chirurgia on-pump vs. off-pump	XX
8.3 Revascularizare miocardică vs. terapie medicamentoasă	XX
8.3.1 Reguli generale privind revascularizarea miocardică	XX
8.3.1.1 Post-infarct miocardic	XX
8.3.1.2 Disfuncția ventriculară stângă	XX
8.3.1.3 Boala coronariană multivasculară și/sau teritoriu ischemic de dimensiuni mari	XX
8.3.1.4 Boala coronariană cu afectarea trunchiului comun	XX
8.3.2 Revascularizarea miocardică la pacienții cu risc cardiovascular scăzut	XX
8.3.2.1 Studiile randomizate	XX
8.3.2.2 Limitările studiilor randomizate	XX
8.3.2.3 Interpretarea generală	XX
8.3.2.4 Studii în desfășurare despre managementul pacienților cu angină pectorală stabilă și ischemie demonstrată	XX
8.4 Intervenții coronariene percutane vs. by-pass coronarian	XX
8.4.1 Date recente și recomandări	XX
8.4.2 Populațiile țintă ale studiilor randomizate	XX
8.5 Scoruri și decizii	XX
8.5.1 Scoruri	XX
8.5.2 Alegerea corespunzătoare a modalității de revascularizare miocardică	XX
9. Considerații pentru grupuri speciale	XX
9.1 Femei	XX
9.2 Pacienți diabetici	XX
9.3 Pacienți cu boală renală cronică	XX
9.4 Vârstnici	XX
9.5 Pacientul post-revascularizare miocardică	XX
9.6 Revascularizare miocardică repetată la un pacient cu by-pass coronarian	XX
9.7 Ocluzia coronariană cronică	XX
9.8 Angina refractară la tratament	XX
9.9 Îngrijirea primară	XX

9.10 Lacune în dovezi	XX
Referințe	XX

ABREVIERI ȘI ACRONIME

⁹⁹ mTc	technetium-99m
²⁰¹ Tl	thallium 201
ABCB1	ATP-binding cassette sub-family B member 1
ABI	indice gleznă-braț
ACC	Colegiul American de Cardiologie
ACCF	Fundația Colegiului American de Cardiologie
ACCOMPLISH	Avoiding Cardiovascular Events Through Combination Therapy in Patients Living With Systolic Hypertension
ACE	Enzima de Conversie a Angiotensinei
ACIP	Studiul Pilot de Ischemie Cardiacă Asimptomatică
ACS	Sindrom Coronarian Acut
ADA	Asociația Americană a pacienților Diabetici
ADP	Adenozin Difosfat
AHA	Asociația Americană a Inimii
ARB	Antagoniștii receptorilor II ai angiotensinei
ART	Trial de revascularizare arterială
ASCOT	Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial
ASSERT	Asymptomatic atrial fibrillation and Stroke Evaluation in pacemaker patients and the atrial fibrillation Reduction atrial pacing Trial
AV	atrioventricular
BARI 2D	BypassAngioplastyRevascularization Investigation 2 Diabetes
BEAUTIFUL	Morbidity-Mortality Evaluation of the If Inhibitor Ivabradine in Patients With Coronary Artery Disease and Left Ventricular Dysfunction
BIMA	Artera mamară internă bilateral
BMI	Indice de masă corporală
BMS	Stent metalic
BNP	Peptid natriuretic de tip B
BP	Tensiunea arterială
b.p.m	Bătăi pe minut
CABG	By-pass aorto-coronarian
CAD	Boală coronariană
CAPRIE	Clopidogrel vs. aspirină la pacienții aflați la risc de evenimente ischemice
CASS	Coronary Artery Surgery Study

CCB	Blocanții canalelor de calciu			Surgery for Effectiveness of Left Main Revascularization
CCS	Societatea Cardiovasculară Canadiană			
CFR	Rezerva de flux coronariană	FAME		Fractional Flow Reserve vs. Angiography for Multi-vessel Evaluation
CHARISMA	Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischaemic Stabilization, Management and Avoidance	FDA		Asociația administrării mâncării și medicamentelor (SUA)
CI	Interval de încredere	FFR		Rezerva de flux fracționată
CKD	Boală renală cronică	FREEDOM		Design of the Future Revascularization Evaluation in patients with Diabetes mellitus: Optimal management of Multivessel disease
CKD-EPI	Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration			
CMR	Rezonanță Magnetică Cardiacă	GFR		Rata filtrării glomerulare
CORONARY	Studiul de by-pass coronarian off-pump vs. on-pump	HbA1c		Hemoglobina glicozilată
COURAGE	Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation	HDL		Lipoproteine cu densitate crescută
		HDL-C		Colesterol HDL
		HR		Hazard ratio
COX-1	Ciclooxigenaza-1	HRT		Terapie de substituție hormonală
COX-2	Ciclooxigenaza-2	hs-CRP		Proteina C reactivă înalt sensibilă
CPG	Comitetul de practicare a ghidurilor	HU		Unități Hounsfield
CT	Tomografie computerizată	ICA		Arteriografie coronariană invazivă
CTA	Angiografie CT	IMA		Artera mamară internă
CV	Cardiovascular	IONA		Impactul nicorandilului în angină
CVD	Boală cardiovasculară	ISCHEMIA		International Study of Comparative Health Effectiveness with Medical and Invasive Approaches
CXR	Radiografie toracică			
CYP2C19*2	Citocromul P450 2C19			
CYP3A	Citocromul P3A	IVUS		Ultrasonografie intravasculară
CYP3A4	Citocromul P450 3A4	JSAP		Studiu japonez de angină pectorală stabilă
CYP450	Citocromul P450			
DANAMI	Trial danez în infarctul miocardic acut	KATP		Canale de potasiu ATP-dependente
DAPT	Dublă terapie antiagregantă plachetară	LAD		Artera descendentă anterioară
		LBBB		Bloc de ramură stânga
DBP	Tensiune arterială diastolică	LIMA		Artera mamară internă stângă
DECOPI	Desobstruction Coronaire en Post-Infarctus	LDL		Lipoproteine cu densitate scăzută
		LDL-C		Colesterol LDL
DES	Stent farmacologic activ	LM		Trunchi comun
DHP	Dihidropiridine	LMS		Left main stem
DSE	Ecocardiografie de stres cu dobutamină	LV		Ventricul stâng
		LVEF		Fracția de ejeție a ventriculului stâng
EACTS	Asociația Europeană de Chirurgie Cardiovasculară	LVH		Hipertrofia ventriculului stâng
EECP	Contrapulsatie externă	MACE		Evenimente majore cardiovasculare
EMA	The European Medicines Agency	MASS		Studiul: tratament medicamentos, angioplastie, sau chirurgie cardiacă
EASD	Asociația europeană pentru studiul diabetului zaharat	MDRD		Modificările regimului alimentar la pacienții cu boală renală cronică
ECG	Electrocardiogramă	MERLIN		Eficacitatea ranolazine în sindroamele coronariene acute fără supradenivelare de segment ST, pentru reducerea ichemiei
Echo	Ecocardiografie			
ED	Disfuncție erectilă			
EF	Fracție de ejeție			
ESC	Societatea europeană de cardiologie	MERLIN-TIMI		Eficacitatea ranolazine în sindroamele coronariene acute fără supradenivelare de segment ST, pentru reducerea
EXCEL	Evaluation of XIENCE PRIME or XIENCE V vs. Coronary Artery Bypass			

	ischemiei: tromboliza în infarctul miocardic
MET	Echivalenți metabolici
MI	Infarct miocardic
MICRO-HOPE	Microalbuminuria, cardiovascular and renal substudy of the Heart Outcomes Prevention Evaluation study
MPI	Tehnici imagistice de perfuzie miocardică
MRI	Rezonanță magnetică
NO	Oxid nitric
NSAIDs	Antiinflamatoare nesteroidiene
NSTE-ACS	Sindrom coronarian acut fără supra-denivelare de segment ST
NYHA	Asociația Inimii New York
OAT	Occluded Artery Trial
OCT	Tomografie computerizată de coerență optică
OMT	Tratament medicamentos maximal
PAR-1	Receptor pentru proteaza, tip 1
PCI	Angioplastie coronariană percutană
PDE5	Fosfodiesteraza 5
PES	Stenturi cu paclitaxel
PET	Tomografie computerizată cu emisie de pozitroni
PRECOMBAT	Premier of Randomized Comparison of Bypass Surgery vs. Angioplasty Using Sirolimus-Eluting Stent in Patients with Left Main Coronary Artery Disease
PTP	Probabilitate pre-test
PUFA	Acizi grași polinesaturați
PVD	Boală vasculară periferică
QoL	Calitatea vieții
RBBB	Bloc de ramură dreaptă
REACH	Reduction of Atherothrombosis for Continued Health
RITA-2	Second Randomized Intervention Treatment of Angina
ROOBY	Veterans Affairs Randomized On/Off Bypass
SAPT	Terapie antiagregantă plachetară unică
SBP	Tensiunea arterială sistolică
SCAD	Angină pectorală stabilă
SCORE	Evaluarea sistematică a riscului coronarian
SCS	Stimularea măduvei vertebrale
SES	Stenturi cu sirolimus
SIMA	Arteră mamară internă unică
SPECT	single photon emission computed tomography

STICH	Surgical Treatment for Ischaemic Heart Failure
SWISSI II	Swiss Interventional Study on Silent Ischaemia Type II
SYNTAX	SYnergy between percutaneous coronary intervention with TAXus and cardiac surgery
TC	Colesterol total
TENS	Stimulare neurală electrică transcutanată
TERISA	Evaluarea ranolazinei la pacienții cu angină pectorală stabilă și diabet zaharat tip 2
TIME	Trial of Invasive vs. Medical therapy
TIMI	Tromboliza în infarctul miocardic
TMR	Revacularizare transmiocardică cu laser
TOAT	The Open Artery Trial
WOEST	What is the Optimal antiplatelet and anticoagulant therapy in patients with oral anticoagulation and coronary Stenting

1. PREAMBUL

Ghidurile evaluează și rezumă toate dovezile existente la momentul redactării documentelor, având scopul de a ajuta medicul în a lua cea mai bună decizie în privința strategiei terapeutice, ținând cont de impactul asupra prognosticului și de raportul risc-beneficiu. Ghidurile nu substituie, ci completează cărțile, cuprinzând principalele idei ale ESC Core Curriculum.

Un număr mare de ghiduri au fost implementate în ultimii ani de către Societatea Europeană de Cardiologie (SEC), precum și de alte societăți și organizații. Recomandările ghidurilor se găsesc pe website-ul Societății Europene de Cardiologie (<http://www.escardio.org/guidelines-surveys/esc-guidelines/about/Pages/rules-writing.aspx>). Ghidurile ESC reprezintă poziția oficială a ESC asupra unei anumite teme, fiind frecvent actualizate.

Membrii Grupului de Lucru au fost selectați de către SEC și sunt implicați în practica medicală a pacienților cu această patologie. Ei cercetează literatura de specialitate, evaluează procedurile diagnostice și terapeutice, inclusiv asupra raportului beneficiu-risc. Nivelul de recomandare a dovezilor este ilustrat în **Tabelele 1 și 2**. Experților li se cere să declare orice relație care poate reprezenta conflict de interese, iar acestea pot fi găsite pe website SEC.

Orice schimbare în declarațiile privind conflictele de interes trebuie raportate către SEC și documentul tre-

buie recorectat. După revizuri amănunțite documentul este aprobat de către membrii Grupului de Lucru. Documentul final este admis de Comitetul pentru Ghiduri Practice (CGP) și publicat în Jurnalul European al Inimii. Ghidurile SEC nu cuprind doar informațiile celor mai recente ghiduri, dar și a programelor implementate pentru aceste recomandări.

Pentru a implementa aceste ghiduri, sunt lansate ediții de buzunar, cărți cu mesaje esențiale și versiuni electronice pentru telefoane inteligente. Nu trebuie neglijată informația din textul întregului ghid, care poate fi descărcat gratuit de pe website. Societățile Naționale ale SEC sunt încurajate să traducă și să implementeze aceste ghiduri. Implementarea programelor este necesară deoarece s-a demonstrat că prognosticul bolii este influențat favorabil prin aplicarea recomandărilor clinice. De asemenea sunt necesare registre care să verifice dacă recomandările ghidurilor concordă cu practica zilnică. Ghidurile nu substituie responsabilitatea individuală a medicului asupra pacientului.

Tabel 1. Nivel de recomandare

Clasă de recomandare	Definiție	Terminologie
I	Condiții pentru care există dovezi și/sau acordul unanim asupra beneficiului și eficienței unei proceduri diagnostice	Este recomandat/indicat
II	Condiții pentru care dovezile sunt contradictorii sau există o divergență de opinie privind utilitatea/eficacitatea tratamentului	
Ila	Dovezile/opiniile pledează pentru eficiență sau beneficiu	Ar trebui luată în considerare
Ilb	Beneficiul/eficiența sunt mai puțin concludente	Poate fi considerată
III	Condiții pentru care există dovezi și/sau acordul unanim că tratamentul nu este util/eficient, iar în unele cazuri poate fi chiar dăunător	Nu este recomandat

Tabel 2. Nivele de evidență

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

2. INTRODUCERE

Aceste ghiduri trebuiesc aplicate pacienților cu boală coronariană cunoscută sau suspicioasă. Cuprinde următoarele categorii de pacienți: i) cei cu angină pectorală stabilă sau care prezintă simptome atribuite bolii coronariene, precum dispneea; ii) cei simptomatici cunoscuți cu boală coronariană obstructivă sau non-obstructivă care au devenit asimptomatici sub tratament medical, dar care necesită evaluări permamanen-

te; iii) cei care sunt pentru prima dată simptomatici și sunt încadrați ca fiind cronic stabili (de ex. anamneza relevă că simptomele sunt prezente de mai multe luni). Astfel, boala coronariană suspicioasă definește faze evolutive diferite ale bolii coronariene, excluzând situația în care domină tromboza (sindroame coronariene acute).

Oricum, cei care prezintă pentru prima dată sau recurente manifestări de angină pectorală dar care pot fi încadrați ca având risc scăzut de sindrom coronarian acut (nu au dureri toracice recurente, nu au semne de insuficiență cardiacă, nu au modificări ale ECG de repaus, nu au markeri de necroză miocardică - preferabil troponină) astfel că nu beneficiază de intervenție imediată, pot fi tratați conform algoritmului prezentat în acest ghid¹. Deși screeningul de rutină pacienților asimptomatici este descurajat², acest ghid poate fi aplicat pacienților asimptomatici care se prezintă la evaluare datorită unui test anormal.

Clasic, boala coronariană stabilă se definește ca boala care determină dureri toracice declanșate de stres sau de efort fizic, cauzată de îngustarea cu peste 50% a trunchiului comun și cu mai mult de 70% a uneia sau mai multor artere coronare. Comparativ cu ghidul anterior³, acest ghid ia în considerare în elaborarea algoritmului de diagnostic și prognostic inclusiv disfuncția microvasculară și vasospamul coronarian. Actualul ghid acordă importanță probabilității pre-test a bolii coronariene, care influențează substanțial algoritmul de diagnostic. De asemenea ține cont de răsunetul fiziopatologic al bolii coronariene evidențiate în laboratorul de cateterism, având în vedere că tot mai multe dovezi relevă ca prognosticul benefic al revascularizării este mai mic decât ne-am fi așteptat.

3. DEFINIȚIE ȘI FIZIOPATOLOGIE (SEE WEB ADDENDA)

Boala coronariană stabilă se caracterizează prin episoade reversibile între cerere - ofertă miocardică, care pot fi atribuite ischemiei sau hipoxiei, induse de exerciții, efort sau stres, care sunt reproductibile, dar care pot apărea și spontan. Aceste episoade de ischemie/hipoxie sunt frecvent exprimate prin durere toracică tranzitorie (angină pectorală). Boala coronariană suspicioasă adesea include faza stabilă, asimptomatică, ce poate apare după sindromul coronarian acut.

Deoarece tranziția de la forma instabilă la cea stabilă a sindroamelor coronariene este un continuum, fără o graniță clară, angina de repaus determinată de vasospam coronarian, poate fi încadrată la boală coronariană suspicioasă³⁻⁵, ca în prezentul document, sau în

cadru sindroamelor coronariene acute⁶, dar nu în alte categorii¹. Folosirea recentă a troponinei ultrasenzitive a demonstrat că nivelurile mai scăzute comparativ cu valoarea-prag pentru infarctul miocardic au implicație prognostică⁷⁻⁹ demonstrând continuumul subgrupurilor de boală coronariană.

Prezentarea clinică diferită a bolii coronariene sus-picionate (vezi și secțiunea 6.1) se asociază cu diferite mecanisme implicate, precum: i) obstrucție la nivelul plăcii arterelor coronare; ii) spasm focal sau difuz la nivelul arterelor coronare sau la nivelul plăcii aterosclerotice; iii) disfuncție microvasculară; iv) disfuncție ventriculară stângă secundară necrozei miocardice sau a fenomenului de hibernare (cardiomiopatie ischemică) (**Tabelul 3**). Aceste mecanisme acționează singure sau combinat. Nu în ultimul rând, boala coronariană stabilă, cu sau fără revascularizare anterioară, poate fi complet asimptomatică. Informații suplimentare privind relația dintre simptomatologie și mecanismele bolii, histologia leziunilor epicardice, patogeniza vasospamului, disfuncția microvasculară și cardiomiopatia ischemică pot fi găsite în secțiunile 3.1-3.5.

În boala coronariană stabilă, ischemia și hipoxia sunt cauzate de un dezechilibru tranzitor între perfuzia miocardică și cererile metabolice. Consecințele ischemiei sunt:

- (1) Creșterea concentrației de H⁺ și K⁺ în sângele venos care deservește teritoriul ischemic.
- (2) Semne de disfuncție diastolică ulterior sistolică, cu tulburări de cinetică regională.
- (3) Modificări ale segmentului ST-T.
- (4) Angină pectorală¹⁰.

Aceste secvențe explică sensibilitatea mai mare de detectare a ischemiei prin intermediul tehnicilor care se bazează pe perfuzie, metabolism sau cinetică, comparativ cu ECG sau simptome.

Angina este cauzată de eliberarea metaboliților ischemici, precum adenzina, care stimulează senzitiv terminațiile nervoase. Cu toate acestea, angina poate fi absentă chiar atunci când are loc ischemie severă, spre exemplu datorită transmisiei alterate a stimulilor dureroși către cortex¹¹.

Severitatea funcțională a leziunilor coronariene pot fi cuantificate prin rezerva coronariană de flux (RCF) și prin determinarea rezervei fracționale de flux ("fractional flow reserve: FFR").

4. EPIDEMIOLOGIE

Deoarece boala coronariană stabilă are fațete multiple, incidența și prevalența sunt dificil de estimat, iar cifrele

variază în diferite studii, în funcție de definiția utilizată. Chestionarul Rose privind angina pectorală are o specificitate de 80-95%¹², dar sensibilitatea lui variază substanțial, de la 20% la 80%, atunci când este comparat cu diagnosticul clinic, ECG și angiografia coronariană.

Prevalența anginei crește cu vârsta la ambele sexe, de la 5-7% la femeile cu vârste cuprinse între 45-64 ani, la 10-12% la femeile cu vârste cuprinse între 65-84 ani și de la 4-7% la bărbații cu vârste cuprinse între 45-64 ani, la 12-14% la bărbații cu vârste cuprinse între 65-84 ani¹³. Interesant de remarcat este faptul că angina este prevalentă la femeile de vârstă medie^{14,15}, probabil datorită prevalenței crescute a disfuncției microvasculare.

Datele actuale indică incidența anuală a anginei pectorale stabile de 1% la bărbații din țările vestice, cu vârste între 45-65 ani și o ușoară creștere a incidenței la femeile cu vârstă mai mică de 65 ani^{13,16}. Este o creștere importantă a incidenței acestei patologii la femeile și bărbații cu vârste cuprinse între 75-84 ani, când este atinsă valoarea de 4%^{16,17}.

Sensibilitatea crescută a metodelor de diagnostic pot contribui suplimentar la prevalența crescută de diagnosticare a bolii coronariene¹⁸. Datele epidemiologice privind angina microvasculară și angina vasospastică lipsesc. Oricum, datele recente sugerează că anomalii în vasomotricitatea coronariană este prezentă în două treimi din cazuri, dar fără a avea stenoze coronariene demonstrate angiografic¹⁹.

5. ISTORIA NATURALĂ ȘI PROGNOSTIC

În cazul multor pacienți manifestările timpurii ale bolii coronariene sunt consecința disfuncției endoteliale și microvasculare²⁰⁻²². Ambele se asociază cu risc crescut pentru complicațiile bolii coronariene.

Datele contemporane privind prognosticul derivă din studii clinice asupra terapiei anti-anginoase, terapiei preventive sau de revascularizare. Conform acestora, ratele anuale de mortalitate sunt între 1,2-2,4%²³⁻²⁸, cu o incidență anuală de deces de cauză cardiacă între 0,6-1,4% și infarct miocardic non-fatal la 0,6% în studiul RITA-2²⁶ și 2,7% în studiul COURAGE²³. Aceste estimări sunt în concordanță cu datele observaționale din registre^{13,29}.

Oricum, la pacienții cu boală coronariană stabilă prognosticul fiecăruia variază în funcție de caracteristicile clinice, funcționale și anatomice. Acest aspect este exemplificat în registrul REACH³⁰, care include pacienții cu risc foarte înalt, mulți cu boală arterială periferică sau infarct miocardic în antecedente și aproape 50% cu diabet zaharat. În consecință, la acești pacienți

rata de mortalitate anuală este de 3,8%³⁰ în timp ce la populația cu placă aterosclerotică nonobstructivă rata anuală de mortalitate este de 0,63%.

Tabelul 3. Principalele caracteristici ale bolii coronariene stabile	
Patogenie	Placă aterosclerotică stabilă/alterări funcționale ale vaselor epicardice sau ale microcirculației
Istorie naturală	Faze stabile simptomatice sau asimptomatice care pot fi întrerupte de sindroame coronariene acute
Mecanismul ischemiei miocardice	Stenoze la nivelul arterelor coronare epicardice fixe sau dinamice
	Disfuncție microvasculară
	Spasm focal sau difuz al coronarelor epicardice
	Mecanisme mai sus prezentate se pot intra la același pacient
Prezentare clinică	
Angină indusă de efort cauzată de:	
	• stenoză epicardică
	• disfuncție microvasculară
	• vasoconstricție la nivelul unei stenoze dinamice
	• asocieri ale mecanismelor de mai sus
Angină de repaus cauzată de:	
	• Vasospasm focal sau difuz
	• Focal epicardic
	• Focal difuz
	• Microvascular
	• Asocieri ale mecanismelor de mai sus
Asimptomatic:	
	• Datorită absenței ischemiei și/sau disfuncției VS
	• Chiar în prezența ischemiei și/sau disfuncției VS
Cardiomiopatie ischemică	
VS - ventricul stâng	

Evaluarea prognostică este importantă în managementul pacienților cu boală coronariană stabilă. Astfel, pe de o parte este necesară identificarea pacienților cu forme severe ale bolii, al căror prognostic se poate îmbunătăți sub investigații agresive și potențial intervenție, inclusiv revascularizare. Pe de altă parte, este importantă recunoașterea pacienților cu forme mai puțin severe ale bolii, pentru care nu sunt necesare teste suplimentare invazive sau non-invazive și procedee de revascularizare.

Factorii de risc convenționali pentru dezvoltarea bolii coronariene³¹⁻³³ hipertensiune³⁴, hipercolesterolemie³⁵, diabet³⁶, sedentarism³⁷, obezitate³⁷, fumat^{34,38}, istoric familial³⁹ de boală coronariană influențează negativ prognosticul celor cu patologie coronariană, datorită efectului de progresare a procesului de ateroscleroză. Tratamentul adecvat poate reduce acest proces⁴⁰⁻⁴². Frecvența cardiacă de repaus crescută la acești pacienți este un indicator de prognostic negativ la astfel de pacienți⁴³. În general, prognosticul este negativ în cazul celor cu fracție de ejeție scăzută și insuficiență cardiacă, mai multe vase coronariene implicate, localizarea proximală a stenozelor, severitate crescută a leziunilor, ischemie extinsă, vârsta avansată, depresie severă⁴⁴⁻⁴⁷.

6. DIAGNOSTIC ȘI EVALUARE (SEE WEB ADDENDA)

Diagnosticul și evaluarea bolii coronariene stabile implică examen clinic, identificarea dislipidemiei severe, hiperglicemiei sau alte teste biochimice care să identifice factorii de risc cardiovascular și investigații cardiace specifice precum testul de stres sau imagistică coronariană. Aceste investigații sunt utilizate pentru a confirma diagnosticul de ischemie la cei cu boală coronariană stabilă suspectată sau pentru a identifica sau a exclude condiții asociate bolii, cât și pentru a evalua eficacitatea tratamentului.

6.1 Simptome și semne (see web addenda)

O anamneză atentă rămâne „piatra de temelie” în diagnosticul durerii toracice. În majoritatea cazurilor diagnosticul se bazează pe anamneză, deși examenul fizic și alte teste obiective sunt frecvent necesare pentru a confirma diagnosticul, pentru a exclude alte patologii sau pentru a evalua severitatea bolii subdiacente⁴⁸.

Caracteristicile anginei pectorale cuprind patru categorii: localizare, caracter, durată, relația cu efortul, factori care o declanșează și care o ameliorează. Localizarea este frecvent retrosternală, dar se poate localiza epigastric, submandibular, interscapulovertebra, brațe, coate sau degete.

Disconfortul este adesea descris ca o „presiune, strângere, greutate”, uneori ca o „arsură sau constricție”. Dispneea poate însoți angina, dar se pot întâlni și alte simptome, precum agitație, greață sau fatigabilitate. Dispneea poate fi singura manifestare a bolii coronariene stabile, uneori fiind greu de diferențiat de dispneea din cadrul bolii bronhopulmonare.

Durata disconfortului nu este mai mare de 10 minute, dar dacă durata este de câteva secunde este puțin probabil să se datoreze anginei pectorale. Simptomele clasice apar sau sunt exacerbate de efort, precum mersul pe un plan înclinat, apa rece sau vânt, cedând rapid la câteva minute de la întreruperea factorului declanșator. Alteori angina își scade intensitatea după continuarea efortului („walk-through angina”) sau la un efort secundar („warm-up angina”)⁴⁹. Nitrații administrați sublingual ameliorează rapid angina. Tiparul anginei variază zilnic considerabil, uneori are caracter diferit în cadrul aceleași zi.

Definiția anginei pectorale tipice sau atipice este prezentată în **Tabelul 4**⁵⁰. Angina atipică diferă față de cea tipică prin localizare și caracter, răspunde la administrarea de nitrați, dar nu are factori declanșatori. Adesea este descrisă ca aparând la repaus, la un efort minim, ulterior crește progresiv în intensitate, durează 15 minute, apoi descrește încet⁵¹. Această descriere trebuie

să atragă atenția clinicianului asupra vasospasmului coronarian⁵². O altă prezentare atipică este cea a anginei declanșate de efort, care uneori apare după efort, dar este slab responsivă la nitrați. În acest caz se ia în discuție angina microvasculară.

Durerile toracice non-anginoase nu au caracteristicile mai sus prezentate, pot implica hemitoracele, pot dura câteva ore sau zile. Nu sunt ameliorate de nitrați (cu excepția spasmului esofagian) și pot fi accentuate de palpate. Cauze non-cardiace ale durerii trebuie evaluate în aceste cazuri⁴⁸.

Tabelul 4. Clasificarea clasică a durerii toracice	
Angina tipică	Întrunește toate cele 3 caracteristici: Localizare retrosternală Determinată de efort Ameliorată la repaus sau administrarea de nitrați
Angină atipică	Întrunește 2 din caracteristicile anterior menționate
Dureri toracice non-anginoase	Nu întrunește nicio caracteristică sau prezintă doar o singură trăsătură dintre cele amintite.

În **Tabelul 5** este redată clasificarea Societății Cardiovasculare Canadiene⁵³. Este important de menționat că această clasificare recunoaște că angina de repaus poate apărea în toate gradele, ca o manifestare secundară vasospasmului coronarian⁵.

Tabelul 5. Clasificarea severității anginei conform Societății Cardiovasculare Canadiene	
Clasa I	Activitățile zilnice obișnuite nu produc angina Angină doar la efort mare sau rapid sau prelungit
Clasa II	Limitarea ușoară a activităților zilnice obișnuite Angină la mers sau urcatul rapid al scărilor, mers uphill sau postprandial, la temperaturi scăzute, la stres 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 metri

Având în vedere următorii factori: bărbat cu vârsta mai mare de 55 ani, femeie cu vârsta mai mare de 65 ani, boală vasculară cunoscută, durerea se exacerbează după efort și nu se accentuează la palpate, specificitatea este de 81% și sensibilitatea de 87% pentru boală coronariană⁵⁴. De asemenea, alte informații clinice, precum iradierea în brațul stâng, insuficiența cardiacă, diabetul zaharat pledează în favoarea existenței bolii coronariene⁵⁵.

Examenul fizic este important de efectuat, acesta poate releva prezența anemiei, a hipertensiunii, a bolii valvulare cardiace, cardiomiopatiei hipertrofice obstructive sau a aritmiilor. Este important de calculat indicele de masă corporală (IMC) și de căutare a bolii

vasculare non-coronariene, care poate fi asimptomatică (palparea arterelor periferice, auscultarea arterei carotide, femurale și calcularea indicelui gleznă-braț) precum și evidențierea comorbidităților, precum boala tiroidiană, renală sau diabetul zaharat⁵⁴. Oricum, nu există semne specifice ale anginei pectorale. Imediat sau după un episod de ischemie miocardică poate fi prezent zgomotul 3 sau 4, la fel ca și regurgitarea mitrală. Astfel de semne sunt, totuși, destul de vagi și nespecifice.

6.2 Investigații cardiace non-invasive

După stabilirea diagnosticului de boala coronariană stabilă, deciziile terapeutice iau în considerare severitatea simptomelor, riscul pacientului pentru evenimente cardiace și preferința pacientului. Este necesară alegerea între terapie medicamentoasă preventivă și simptomatică, sau este necesară și revascularizarea, caz în care trebuie decisă modalitatea de efectuare a acesteia.

6.2.1 Teste de bază

Înainte de orice testare trebuie să fie evaluată starea generală de sănătate, comorbiditățile și calitatea vieții (QoL) pacientului. Dacă evaluarea sugerează că revascularizarea este puțin probabil să fie o opțiune acceptabilă, teste suplimentare pot fi reduse la un minim indicat din punct de vedere clinic și terapia adecvată ar trebui să fie instituită, care poate include medicație anti-anginoasă, chiar dacă un diagnostic de SCAD nu a fost pe deplin demonstrat.

Primul test (prima linie) la pacienții cu suspiciune de SCAD include un test standard biochimic de laborator (**Tabelul 6**), un ECG de repaus (**Tabelul 8**), monitorizarea ECG ambulatorie dacă este posibil (în cazul în care există o suspiciune clinică în care simptome pot fi asociate unei aritmii paroxistice) (**Tabelul 10**), ecocardiografia de repaus (**Tabelul 9**) și, la pacienți selectați, radiografie pulmonară (**Tabelul 11**). Astfel de teste se pot face în ambulatoriu.

6.2.1.1 Teste biochimice (vezi web addenda)

Testele de laborator sunt utile în identificarea cauzelor posibile de ischemie, în stabilirea riscului cardiovascular (CV), a factorilor de risc și a comorbidităților, precum și a prognosticului.

Determinarea nivelului hemoglobinei și evaluarea hemoleucogramei și a hormonilor tiroidieni, în situația în care există suspiciunea clinică de distiroidie, furnizează informații despre cauzele ischemiei. Hemoleucograma completă, incluzând nivelul hemoglobinei și al leucocitelor, aduce informații prognostice⁵⁶.

De asemenea, trebuie determinat nivelul glicemiei a jeun și al hemoglobinei glicozilate (HbA_{1c}) la toți pacienții la care se suspectează boala cardiacă ischemică (BCI). Dacă ambele determinări sunt neconcludente, se recomandă un test adițional de toleranță orală la glucoză^{57,58}. Având în vedere asocierea dintre evenimentele cardiovasculare adverse și prezența diabetului zaharat, este importantă cunoașterea profilului glucidic⁵⁹. În plus, creșteri ale glicemiei a jeun sau post-testul de provocare au rol predictiv pentru evenimente adverse la pacienții cu BCI stabilă, independent de factorii de risc convenționali, în timp ce hemoglobina glicată (HbA_{1c}) este factor de prognostic atât la pacienții diabetici, cât și la non-diabetici^{60,61}. Algoritmul terapeutic al pacienților diabetici ar trebui să urmeze recomandările Ghidului ESC/EASD (*European Association for the Study of Diabetes*) pentru diabetul zaharat⁵⁷.

Profilul lipidic complet, incluzând colesterol total (CT), fracțiunile HDL și LDL și trigliceride, trebuie determinat la fiecare pacient cu boală ischemică posibilă sau certă, inclusiv angina stabilă, în vederea stabilirii profilului de risc și al tratamentului necesar⁶².

Profilul lipidic și statusul glicemic trebuie evaluate periodic pentru a stabili eficacitatea tratamentului sau pentru a diagnostica diabetul zaharat la pacienții non-diabetici (Tabelul 7). Nu există recomandări referitoare la intervalul la care trebuie repetate aceste determinări; există un consens ce recomandă evaluare anuală⁶².

Disfuncția renală poate să apară în asociere cu hipertensiunea arterială, diabetul zaharat sau boala renovasculară, și are un impact negativ asupra prognosticului pacienților cu angină pectorală stabilă⁶³⁻⁶⁵. Prin urmare, se impune evaluarea funcției renale bazală prin estimarea ratei de filtrare glomerulară (RFG), utilizând o metodă bazată pe nivelul creatininei (sau al cistatinei C), precum formulele Cockcroft–Gault⁶⁶, MDRD (*Modification of Diet in Renal Disease*)⁶⁷ sau CKD-EPI (*Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*)⁶⁸.

Dacă există suspiciunea clinică de boală ischemică coronariană instabilă, trebuie determinați biomarkerii de injurie miocardică – troponina T sau I – preferabil troponina cu sensibilitate înaltă sau foarte înaltă¹. Dacă nivelul troponinei este ridicat, algoritmul terapeutic trebuie să urmeze recomandările ghidului pentru sindroame coronariene acute fără supradenivelare de segment ST^{1,7}. Se recomandă determinarea troponinei la toți pacienții spitalizați pentru boală coronariană ischemică simptomatică, deoarece aceasta are rolul principal în identificarea pacienților instabili.

Nivele foarte scăzute ale troponinei pot fi detectate la pacienții cu angină pectorală stabilă, atunci când se utilizează troponină cu sensibilitate înaltă. Nivelul de troponină determinat la pacienții stabili^{8,9} are o valoare prognostică relativă, însă nu are o valoare prognostică independentă suficientă pentru a susține recomandarea de determinare sistematică a troponinei la pacienții cu angină stabilă aflați în regim ambulatoriu.

Tabelul 6. Recomandări privind evaluarea pacienților cu boală coronariană stabilă în vederea optimizării terapiei medicale

Recomandări	Clasa ^a	Nivel ^b	Ref. ^c
Dacă evaluarea sugerează instabilitate clinică sau SCA, se recomandă determinări repetate ale troponinei, preferabil troponină cu sensibilitate înaltă sau foarte înaltă pentru excluderea necrozei miocardice asociate SCA	I	A	73,74
Hemoleucograma completă, inclusiv hemoglobină și leucocite, se recomandă tuturor pacienților	I	B	75
Se recomandă screening pentru diabet zaharat tip 2 la pacienții cu boală coronariană stabilă posibilă sau certă, prin evaluarea HbA_{1c} și a glicemiei a jeun; dacă sunt neconcludente, se va efectua test de provocare orală la glucoză	I	B	57,58,76
Se recomandă determinarea creatininei și estimarea funcției renale (clearance creatinină) la toți pacienții	I	B	77
Se recomandă evaluarea profilului lipidic (inclusiv LDL) la toți pacienții	I	C	-
Dacă există suspiciune clinică de distiroidie, se recomandă evaluare funcției tiroidiene	I	C	-
Evaluarea funcției hepatice se recomandă precoce după începerea tratamentului cu statină	I	C	-
Determinarea creatin kinazei se recomandă la pacienții sub tratament cu statină care prezintă simptome sugestive pentru miopatie	I	C	-
Determinarea BNP/NT-proBNP poate fi luată în considerare la pacienții cu suspiciune de insuficiență cardiacă	IIa	C	-
SCA — sindrom coronarian acut; BNP - B-type natriuretic peptide; HbA_{1c} hemoglobina glicozilată; LDL LDL colesterol; NT-proBNP - N-terminal pro B-type natriuretic peptide; ^a Clasa de recomandare. ^b Nivel de evidență. ^c Bibliografie — recomandări clasa I (A + B) și IIa + IIb (A + B). ^d Pentru detalii vezi Ghidul de dislipidemie 62			

Tabelul 7. Recomandări privind evaluarea de rutină a testelor biochimice la pacienții cu boală coronariană stabilă

Recomandări	Clasa ^a	Nivel ^b	Ref. ^c
Se recomandă controlul anual al profilului lipidic și glucidic și al creatininei la toți pacienții cu angină stabilă	I	C	-
^a Clasa de recomandare. ^b Nivel de evidență. ^c Bibliografie — recomandări clasa I (A + B) și IIa + IIb (A + B).			

Nivele ridicate de proteină C reactivă cu sensibilitate înaltă (hs-CRP) se asociază cu risc crescut de evenimente cardiovasculare la pacienții cu boală coronariană stabilă. Însă, o analiză recentă a 83 de studii nu a identificat date suficiente pentru a susține o corelație independentă a hs-CRP cu prognosticul pacienților cu angină stabilă, astfel încât nu există recomandări cu privire la determinarea de rutină a acestui parametru⁶⁹.

Deși au o valoare prognostică adițională, nu există suficiente dovezi pentru recomandarea evaluării de rutină a peptidelor natriuretice și a markerilor de hemostază sau a efectuării testelor genetice în managementul pacienților cu angină pectorală stabilă (pentru informații suplimentare vezi web addenda)⁷⁰⁻⁷².

6.2.1.2 Electrocardiografia de repaus

Toți pacienții cu angina pectorală posibilă trebuie să fie evaluați prin electrocardiogramă cu 12 derivații de repaus. Aspectul ECG poate fi normal, chiar și la pacienții cu angină severă și nu exclude diagnosticul de ischemie. Totuși, ECG-ul poate prezenta modificări sugestive pentru boală coronariană, precum sechele de IM sau pattern de repolarizare anormal. ECG-ul de repaus va fi utilizat ca referință pentru situațiile viitoare.

ECG-ul poate facilita diagnosticul diferențial atunci când este efectuat în prezența simptomelor anginoase, detectând modificările dinamice de segment ST asociate ischemiei. ECG-urile efectuate în timpul durerii anginoase și imediat după sunt utile în diagnosticul anginei vasospastice, deoarece modificările de segment ST tind să fie parțial reversibile după remiterea spasmului coronarian. Aspectul ECG poate evidenția și alte modificări, precum hipertrofie ventriculară (HVS), bloc de ramură stângă sau drept (BRS sau BRD), preexcitație, aritmii sau tulburări de conducere. Aceste informații sunt utile în definirea mecanismelor responsabile pentru simptomatologia anginoasă (fibrilația atrială se poate asocia cu disconfort toracic în absența afectării coronarelor epicardice)⁷⁸, în selectarea algoritmului de investigații sau în modificarea tratamentului. De asemenea, ECG-ul de repaus are rol în stratificarea riscului, așa cum se va detalia ulterior.

6.2.1.3 Ecocardiografia de repaus (vezi web addenda)

Ecocardiografia transtoracică de repaus 2D și Doppler furnizează informații despre structurile și funcția cardiacă. Deși funcția globală a ventriculului stâng este frecvent normală la acești pacienți, pot fi detectate modificări de cinetică regională, ceea ce crește posibilitatea de boală coronariană ischemică. În plus, pot fi excluse alte patologii responsabile pentru simptomatologie, precum valvulopatiile (stenoză aortică) sau cardiomiopatia hipertrofică. De asemenea, poate fi determinată funcția globală a ventriculului stâng, un parametru de prognostic important la pacienții cu boală coronariană stabilă^{29,79}.

Ecocardiografia este utilă în mod special la pacienții cu sufluri cardiace⁸⁰, cu antecedente de IM și semne sau simptome de insuficiență cardiacă. După ce a fost efectuată ecocardiografia de repaus, bilanțul diagnostic poate fi completat cu ecografia carotidiană, efectuată de clinicieni cu experiență, utilizând sonde corespunzătoare^{81,82}. Determinarea grosimii intima-midie și/sau evidențierea plăcilor stabilește prezența afecțiunii aterosclerotice³⁷, cu implicații asupra terapiei preventive, și crește probabilitatea pre-test de boală coronariană⁸³.

Imagistica Doppler tisular sau strain rate este utilă în detectarea insuficienței cardiace cu FE prezervată, clarificând simptomele asociate efortului fizic⁸⁴. Umplerea diastolică anormală este primul semn de ischemie activă și poate indica prezența disfuncției microvasculare la pacienții simptomatici prin dispnee, ca posibil echivalent de angina^{85,86}.

Deși semnificația diagnostică a ecocardiografiei în angina pectorală este rezervată unui subgrup specific de pacienți, estimarea funcției ventriculare este importantă pentru toți pacienții în vederea stratificării riscului (vezi secțiunea 6.4). Prin urmare, ecocardiografia (sau metodele alternative de determinare a funcției ventriculare dacă ecocardiografia este insuficientă calitativ) trebuie efectuată la toți pacienții cu simptome de boală coronariană stabilă, de la prima prezentare.

Nu există recomandări pentru repetarea ecocardiografiei în mod sistematic la pacienții cu boală coronariană stabilă, necomplicată, în absența unor modificări în statusul clinic.

Tabelul 8. Recomandări privind efectuarea electrocardiogramei de repaus în evaluarea inițială a pacienților cu boală coronariană stabilă

Recomandări	Clasa ^a	Nivel ^b	Ref. ^c
Se recomandă evaluarea tuturor pacienților prin ECG de repaus de la prima prezentare	I	C	-
Se recomandă efectuarea ECG în timpul sau imediat după un episod de durere toracică sugestiv pentru instabilitate a bolii coronariene	I	C	-
ECG electrocardiogramă			
^a Clasa de recomandare.			
^b Nivel de evidență.			
^c Bibliografie — recomandări clasa I (A + B) și IIa + IIb (A + B).			

6.2.1.4 Rezonanța magnetică de repaus

Rezonanța magnetică cardiacă (RMC) poate fi utilizată în determinarea anomaliilor structurale cardiace și în evaluarea funcției ventriculare⁸⁷. De asemenea, este recomandată în situațiile în care ecocardiografia transtoracică nu poate furniza informații clinice, în pofida folosirii agenților ecografici de contrast (de obicei din cauza ferestrei acustice deficitare), la pacienți fără contraindicații pentru RMC.

6.2.1.5 Monitorizarea electrocardiografică în ambulatoriu

Monitorizarea ECG în ambulatoriu (Holter) poate evidenția semne de ischemie miocardică în timpul activităților cotidiene, dar, la pacienții cu boală coronariană stabilă, rareori furnizează informații diagnostice suplimentare testelor de stres⁸⁸. De asemenea, nu există dovezi pentru susținerea monitorizării ECG în ambulatoriu de rutină nici în vederea determinării prognosticului.

Toruși, monitorizarea în ambulatoriu are rol la pacienții la care se suspectează aritmii sau angina vasospastică (este necesar echipament pentru evaluarea modificărilor de segment ST).

6.2.1.6 Radiografia toracică

Radiografia toracică este utilizată în algoritmul diagnostic al pacienților cu durere toracică; totuși, în boala coronariană stabilă nu furnizează informații diagnostice specifice sau date utile în stratificarea riscului. Poate avea rol uneori în evaluarea pacienților cu tablou

clinic de insuficiență cardiacă⁸⁹ sau la cei cu patologie pulmonară, frecvent în asocierie cu angina stabilă, sau pentru excluderea unei alte cauze de durere toracică la pacienții cu prezentări atipice.

6.2.2 Algoritm în angina stabilă

Acest ghid recomandă o abordare secvențială în managementul decizional al pacienților cu boală coronariană stabilă. Algoritmul începe prin determinarea clinică a probabilității de boală coronariană stabilă la un anumit pacient (determinarea PTP; Pasul 1) (vezi mai jos). Pasul 1 este urmat de testarea neinvazivă pentru a determina diagnosticul de boală coronariană stabilă sau de ateroscleroză neobstructivă (prin efectuarea ecografiei carotidiene) la pacienții cu probabilitate intermediară de boală (Pasul 2). Odată stabilit diagnosticul de angină stabilă, se instituie terapia medicamentoasă optimală (TMO) și se efectuează stratificarea riscului de evenimente cardiovasculare (denumit „risc de evenimente”, vezi mai jos) (Pasul 3) - de obicei pe baza testelor neinvazive - în vederea selectării pacienților care vor beneficia de investigații invazive și de revascularizare. În funcție de severitatea simptomelor, se poate efectua evaluare coronarografică precoce, cu confirmarea existenței stenozelor coronariene semnificative (FFR) și revascularizare ulterioară, trecând peste testele neinvazive de la Pasul 2 și 3.

6.2.3 Principii ale efectuării testelor diagnostice

Interpretarea testelor cardiace neinvazive necesită o abordare Bayesiană în vederea obținerii diagnosticului.

Tabelul 9. Recomandări privind efectuarea ecocardiografiei la pacienții cu boală coronariană stabilă

Recomandări	Clasa ^a	Nivel ^b	Ref. ^c
Se recomandă efectuarea ecocardiografiei transtoracice de repaus tuturor pacienților pentru:	I	B	27,79,80
- excluderea unor cauze alternative pentru angină - evaluarea tulburărilor de cinetică regională sugestive pentru boală coronariană ischemică - măsurarea FEVS - evaluarea funcției diastolice VS			
Ecografia Doppler carotidiană ar trebui efectuată de medici cu experiență, în vederea detectării creșterii IMT și/sau a plăcilor ateromatoase la pacienții la care se suspectează boala coronariană și nu s-a diagnosticat boala aterosclerotică	IIa	C	-
FEVS — fracție de ejeție VS IMT — indice medie intima ^a Clasa de recomandare. ^b Nivel de evidență. ^c Bibliografie — recomandări clasa I (A + B) și IIa + IIb (A + B).			

Tabelul 10. Recomandări privind monitorizarea electrocardiografică în ambulatoriu în evaluarea inițială a pacienților cu boală coronariană stabilă

Recomandări	Clasa ^a	Nivel ^b	Ref. ^c
Monitorizarea ECG în ambulatoriu se recomandă pacienților cu boală coronariană ischemică stabilă la care se suspectează aritmii	I	C	-
Monitorizarea ECG în ambulatoriu ar trebui considerată la pacienții la care se suspectează angina vasospastică	IIa	C	-
ECG electrocardiogramă ^a Clasa de recomandare. ^b Nivel de evidență. ^c Bibliografie — recomandări clasa I (A + B) și IIa + IIb (A + B).			

Această abordare se bazează pe estimările pre-test de boală (probabilitatea pre-test PPT), combinate cu rezultatele testelor diagnostice, pentru a genera probabilități post-test individualizate pentru fiecare pacient⁹⁰. PPT este influențată de prevalența bolii în populația studiată, precum și de caracteristicile clinice individuale (inclusiv prezența factorilor de risc cardiovasculari). Determinanții majori pentru PPT sunt vârsta, sexul și natura simptomelor⁹⁰.

Sensibilitatea și specificitatea sunt frecvent utilizate pentru a determina acuratețea unei metode diagnostice, însă nu pot caracteriza pe deplin implicațiile clinice ale unui anumit test diagnostic. În primul rând, unele metode diagnostice sunt mai utile în cazul anumitor pacienți – precum angio-CT coronarian, care este dependent de frecvența cardiacă, greutate și de prezența calcificărilor. În al doilea rând, deși sensibilitatea și specificitatea sunt matematic independente de PPT, în practica clinică numeroase teste sunt mai utile în cazul pacienților la risc scăzut; în exemplul de mai sus, angio-CT coronarian ar avea o acuratețe mai mare în populațiile cu probabilitate mică de boală coronariană – indivizi mai tineri și cu un grad scăzut de calcificări coronariene.

Având în vedere interdependența dintre PPT (probabilitatea clinică de boală coronariană ischemică) și utilitatea metodelor diagnostice disponibile (probabilitatea ca un pacient să aibă boala dacă testul este pozitiv sau să nu aibă boală dacă testul este negativ), recomandările pentru efectuarea testelor diagnostice trebuie să ia în considerare PPT. Testele diagnostice își pierd utilitatea dacă numărul testelor cu rezultat fals depășește numărul rezultatelor corecte. Metodele diagnostice imagistice neinvazive au sensibilitate și specificitate de aproximativ 85% (vezi **Tabelul 12**). Prin urmare, 15% din rezultatele diagnostice vor fi false. În consecință, dacă nu s-ar efectua niciun test diagnostic la pacienții cu PPT sub 15% (presupunând că toți pacienții sunt sănătoși) sau la pacienții cu PPT peste 85% (presupunând că toți pacienții sunt bolnavi), atunci numărul diagnosticelor incorecte ar diminua. În aceste situații, testele ar trebui efectuate numai atunci când nu există alternativă. Din acest motiv, nu se recomandă efectuarea testelor diagnostice la pacienții cu (i) PPT sub 15%

și (ii) PPT peste 85%. La acești pacienți se poate presupune că (i) nu au boală coronariană ischemică sau (ii) că au boală coronariană ischemică obstructivă.

Din cauza sensibilității scăzute a testului ECG de efort – de numai 50% (în ciuda unei specificități de 90%)⁹¹, numărul rezultatelor false va fi mai mare decât al celor corecte în populația cu PPT 65%⁹². Prin urmare, recomandările de ghid sunt de a nu utiliza testul ECG de efort la acești pacienți cu risc înalt, în scop diagnostic. Totuși, metoda poate furniza informații prognostice valoroase pentru această populație⁹³.

În această versiune nouă a ghidului, se pune accent pe efectuarea testelor diagnostice sistematic, în funcție de probabilitatea pre-test, după cum este discutat în web addenda și ilustrat în **Tabelul 13**^{107,108}. Web addenda conține, de asemenea, informații suplimentare despre modificările față de ghidul ESC anterior referitor la angina stabilă și motivul pentru care testul ECG de efort a fost păstrat în algoritmul de diagnostic. Dacă durerea este tipic non-anginoasă, se recomandă teste diagnostice suplimentare pentru a exclude o etiologie gastrointestinală, pulmonară sau musculoscheletică pentru durerea toracică (**Figura 1**). Totuși, în cazul acestor pacienți trebuie modificat profilul de risc evaluat pe baza scorurilor de risc SCORE (<http://www.heartscore.org/Pages/welcome.aspx>) sau Framingham (<http://hp2010.nhlbi.nih.net/atpiii/calculator.asp>).

La pacienții la care se suspectează boala coronariană stabilă și la care comorbiditățile contraindică revascularizarea, se recomandă tratament medical, iar testarea imagistică farmacologică poate reprezenta o opțiune atunci când este necesară confirmarea diagnosticului. Pacienții cu fracție de ejeție a VS (FEVS) scăzută <50% și angină tipică sunt la risc înalt de evenimente cardiovasculare (vezi text mai jos) și ar trebui să beneficieze de coronarografie fără teste diagnostice în prealabil (vezi **Figura 1**).

La pacienții la care simptomatologia este posibil anginoasă, dar care au probabilitate foarte scăzută de boală coronariană <15%, trebuie excluse alte cauze de durere toracică și ajustați factorii de risc cardiovasculari, în funcție de scorurile de risc³⁷. La acești pacienți nu sunt necesare teste de stres neinvazive suplimentare⁹². La pacienții cu episoade repetate de durere toraci-

Tabelul 11. Recomandări privind efectuarea radiografiei toracice în evaluarea inițială a pacienților cu boală coronariană stabilă

Recomandări	Clasa ^a	Nivel ^b	Ref. ^c
Radiografia toracică se recomandă pacienților cu prezentare atipică sau suspiciune de boală pulmonară	I	C	
Radiografia toracică ar trebui efectuată la pacienții cu posibilă insuficiență cardiacă	IIa	C	
^a Clasa de recomandare.			
^b Nivel de evidență.			
^c Bibliografie – recomandări clasa I (A + B) și IIa + IIb (A + B).			

că, apărută în repaus, fără factori declanșatori, ar trebui luat în considerare diagnosticul de angină vasospastică și recomandat tratament corespunzător (vezi mai jos). Pacienții cu PPT intermediară 15-85% necesită teste neinvazive suplimentare. La cei cu PPT 85%, diagnosticul de boală coronariană ischemică trebuie stabilit pe baza examenului clinic, fără ca testele suplimentare să crească acuratețea diagnosticului. Totuși, pot fi recomandate teste suplimentare pentru stratificarea riscului de evenimente, în special dacă nu se obține un control satisfăcător al simptomatologiei cu medicația inițială (**Figura 1**). La pacienții cu angină severă cu prag mic de efort și la cei la care tabloul clinic indică risc crescut de evenimente cardiovasculare¹⁰⁹, o abordare rezonabilă o reprezintă direct evaluarea coronarografică¹¹⁰. În aceste condiții, indicația de revascularizare ar trebui pusă în funcție de rezultatul FFR (*fractional flow reserve*) măsurat intraprocedural, atunci când există indicații.

Având în vedere valoarea predictivă negativă foarte înaltă a examenului angio-CT coronarian, în cazul în care această metodă nu evidențiază stenoze coronariene, se recomandă tratament medical, fără a fi necesare teste sau tratamente invazive suplimentare. Aceasta face ca testul să fie util, mai ales pentru pacienții cu PPT scăzută și intermediară (**Figura 2**). Totuși, trebuie ținut cont de riscul de teste fals pozitive la pacienții cu scor Agatston >400^{104,105}. În cazul în care există stenoze severe focale sau calcificări difuze, este prudent ca testul să fie considerat nedagnostic (vezi **Figura 2**). Pentru a obține rezultate optime, trebuie să se fie respectate standardele profesionale. Având în vedere aceste limitări, angio-CT coronarian poate reprezenta o alternativă diagnostică pentru ischemie, în special la pacienții cu durere toracică și PPT intermediară, cu o valoare <50%.

Tabelul 12. Caracteristicile testelor uzuale în diagnosticul bolii coronariene ischemice

	Diagnosticul BCI	
	Sensibilitate (%)	Specificitate (%)
Test ECG de efort	45-50	85-90
Ecocardiografie de efort	80-85	80-88
SPECT de efort	73-92	63-87
Ecocardiografie de stres cu dobutamină	79-83	82-86
RM de stres cu dobutamină	79-88	81-91
Ecocardiografie de stres cu vasodilatatori	72-79	92-95
SPECT de stres cu vasodilatatori	90-91	75-84
RM de stres cu vasodilatatori	67-94	61-85
Angio-CT coronarian	95-99	64-83
PET de stres cu vasodilatatori	81-97	74-91
BCI = boală cardiacă ischemică; RM = rezonanță magnetică; PET = pozitron emission tomography; SPECT = single photon emission computed tomography.		

Tabelul 13. Probabilitatea clinică pre-test (a) la pacienții cu durere toracică stabilă (108)

Vârsta	Angină tipică		Angină atipică		Durere non-anginoasă	
	Bărbați	Femei	Bărbați	Femei	Bărbați	Femei
30-39	59	28	29	10	18	5
40-49	69	37	38	14	25	8
50-59	77	47	49	20	34	12
60-69	84	58	59	28	44	17
70-79	89	68	69	37	54	24
>80	93	76	78	47	65	32

ECG = electrocardiografie; PPT = probabilitate pre-test; BCI = boală cardiacă ischemică.

- Probabilitatea de boală coronariană obstructivă estimată pentru grupele de vârstă 35, 45, 55, 65, 75 și 85 ani
- Grupele din casetele albe au PTP <15% și nu necesită teste suplimentare
- Grupele din casetele albastre au PTP 15-65%. Aceștia ar putea beneficia de test ECG de efort ca test diagnostic inițial. Totuși, dacă există experiență locală și disponibilitate, se preferă teste neinvazive imagistice, având în vedere capacitatea diagnostică superioară. La pacienții tineri trebuie ținut cont de gradul de iradiere.
- Grupele din casetele roșii au PTP 66-85% și necesită teste imagistice funcționale neinvazive pentru diagnosticul de BCI
- Grupele din casetele roșii închise au PTP >85% și se presupune că BCI este prezentă; prin urmare necesită numai stratificare riscului.

6.1.4 Testele de stres pentru diagnosticul ischemiei miocardice

6.2.4.1 Testul ECG de efort

Din cauza simplității și a disponibilității sale pe scară largă, banda de alergat sau testul de efort la bicicletă, folosind monitorizarea ECG cu 12 derivații, rămâne o opțiune utilă (**Tabelul 14**) la pacienții cu suspiciune SCAD și PTP (15-65%), la care testul funcționează bine (vezi mai sus). O descriere detaliată a procedurii de efectuare, interpretarea sa, influența drogurilor și a altor factori asupra performanțelor de testare, și performanța de testare în grupuri speciale pot fi găsite în versiunea precedentă a acestui ghid de pe site ESC³. Diagnosticul principal al modificărilor ECG în timpul testului ECG de efort constă într-o subdenivelare orizontală sau descendentă de segment ST $\geq 0,1$ mV, ce persistă pentru cel puțin 0,06-0,08s după punctul J, într-o singură sau în mai multe derivații ECG. Este de remarcat faptul că, în aproximativ 15 % dintre pacienți, modificările diagnostice de segment ST apar numai în timpul fazei de recuperare. Testul furnizează, de aseme-

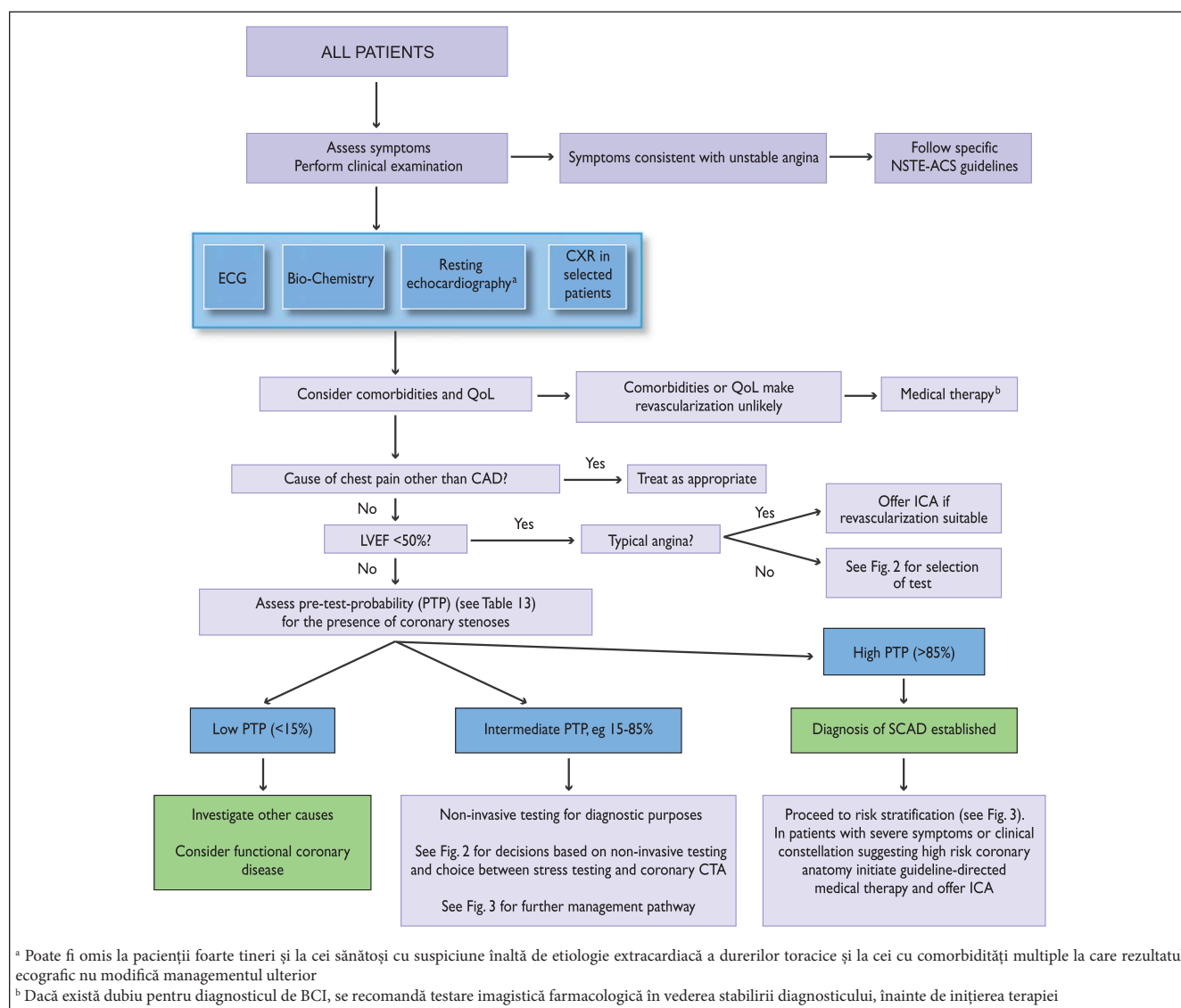


Figura 1. Algoritmul diagnostic inițial la pacienții la care se suspectează BCI.

nea, informații suplimentare, ca răspunsul frecvenței cardiace și al tensiunii arteriale la efort, simptome, și capacitatea funcțională având atât rol diagnostic cât și prognostic.

Pentru a obține informații maxime de diagnostic de la testul ECG de efort, acesta ar trebui să fie limitat de simptome / semne și efectuat fără influența medicamentelor anti-ischemice. Există numeroase comentarii și meta-analize despre performanța testului ECG de efort pentru diagnosticarea bolii coronariene, arătând un randament variabil în funcție de pragul selectat pentru diagnostic. Utilizând subdenivelarea de segment ST $\geq 0,1$ mV sau 1 mm apărută la efort pentru a defini un test pozitiv, sensibilitățile și specificitățile raportate pentru detectarea leziunilor semnificative (de obicei

stenoze cu diametru $\geq 50\%$), variază între 23-100% (în medie 68%) și respectiv 17-100% (medie 77%)⁹¹.

Restricționând analiza la acele studii concepute pentru a evita bias-urile, sensibilitățile între 45-50% și specificitățile între 85-90% au fost raportate (Tabelul 12)^{94,95}. Adăugarea testului de efort cardiopulmonar poate îmbunătăți în mod semnificativ sensibilitatea¹¹³, dar această combinație de teste nu este utilizată pe scară largă. Este important să amintim că aceste numere sunt valabile numai la pacienții fără modificări semnificative pe ECG de repaus. Testarea ECG de efort nu are valoare diagnostică în prezența BRS, a cardiostimulării și a sindromului Wolff - Parkinson - White, cazuri în care modificările ECG nu sunt interpretabile. În plus, rezultatele fals pozitive sunt mai frecvente la pacienții cu

modificări ECG de repaus în prezența HVS, dezechilibre electrolitice, tulburări de conducere intraventriculare, fibrilație atrială^{78,79}, și utilizarea de digitală.

Testul ECG de efort este, de asemenea, mai puțin sensibil și mai puțin specific la femei⁹⁵. Cu toate acestea, un studiu randomizat recent, comparând ca strategie inițială de diagnostic evaluarea perfuziei miocardice la efort prin imagistică nucleară (MPI) cu testul de efort standard pe banda de alergat, la femeile simptomatice cu suspiciune de boală coronariană și capacitatea funcțională păstrată, care au avut posibilitatea de a efectua testul, nu a demonstrat un beneficiu suplimentar al MPI asupra rezultatelor clinice¹¹⁵. La unii pacienți, testul ECG de efort poate fi neconcludent, de exemplu, atunci când pragul de 85% din frecvența cardiacă maximă nu este atins în absența simptomelor sau a semnelor de ischemie, când efortul este limitat de probleme ortopedice, non-cardiace sau de altă natură, sau când modificările ECG sunt echivoce. La acești pacienți, ar trebui aleasă o alternativă de testare non-invazivă - test imagistic de stres farmacologic (**Figura 2**). La pacienții selectați în mod corespunzător (**Figura 2**), angioCT coronarian este o altă opțiune. Mai mult decât atât, un test de efort ECG „normal” la pacienții care iau medicamente anti-ischemice nu exclude semnificativ boala coronariană.

Testul de efort poate fi, de asemenea, util pentru a evalua eficacitatea tratamentului medical sau după revascularizare sau pentru a indica nivelul de efort re-

comandat după controlul simptomelor. Pentru aceste indicații, testul de efort ar trebui să fie efectuat sub tratament pentru a evalua controlul ischemiei sau toleranța la efort. Rezultatele evaluării periodice de rutină prin test ECG de efort nu a fost evaluate în mod oficial.

6.2.4.2 Teste imagistice de stres (see web addenda)

6.2.4.2.1 Ecocardiografia de stres

Ecocardiografia de stres se efectuează cu efort (banda de alergat sau bicicleta ergometrică) sau cu agenți farmacologici. Testul de efort este mai fiziologic decât testele farmacologice și oferă date suplimentare precum durata efortului și capacitatea de efort, pe lângă informații cu privire la modificări ale ritmului cardiac, a tensiunii arteriale și ECG. Astfel, testul ecocardiografic de efort este metoda de ales atunci când este posibil (**Tabelul 15**).

Pe de altă parte, este de preferat un test farmacologic atunci când există deja tulburări semnificative de cinetică parietală în repaus (dobutamină pentru evaluarea viabilității) și/sau dacă pacientul nu este capabil să exercite efort în mod adecvat. Până de curând, ecocardiografia de stres s-a bazat pe anomalii inductibile de îngroșare a peretelui ca un marker de ischemie (mismatch aport- necesar). Deoarece cele mai multe date cu privire la acuratețea diagnosticului au fost obținute folosind acest standard, trebuie avut în vedere că valorile pentru sensibilitate și specificitate asumate în aceste ghiduri (**Tabelul 12**) se bazează în mare parte pe studii

Tabelul 14. Efectuarea unui test ECG de efort pentru evaluarea diagnostică inițială a anginei sau evaluare simptomelor

Recomandări	Clasă ^a	Nivel ^b	Referință ^c
Testul ECG de efort este recomandat, ca test inițial, pentru stabilirea diagnosticului de SCAD la pacienții simptomatici cu PTP intermediară, fără terapie antiischemică, cu excepția celor ce nu pot efectua testul și a celor care prezintă modificări ECG ce fac testul neinterpretabil	I	B	115,116
Testul imagistic de stres este recomandat ca opțiune inițială dacă experiența și disponibilitatea locală o permit	I	B	117-120
Testul ECG de efort poate fi luat în considerare la pacienții tratați pentru a evalua controlul simptomelor și ischemia	IIa	C	-
Testul ECG de efort nu se recomandă în scop diagnostic la pacienții care prezintă subdenivelare de ST $\geq$ 0,1 mm pe ECG de repaus și la cei care primesc digitală	III	C	
ECG = electrocardiogramă, PTP = probabilitate pretest, SCAD = angină stabilă			
^a Clasă de recomandare			
^b Nivel de evidență			
^c Referință bazată pe nivele de evidență			

Tabelul 15. Utilizarea efortului sau a testului de stres farmacologic în combinație cu imagini

Recomandări	Clasă ^a	Nivel ^b	Referință ^c
Un test de stres imagistic este recomandat ca testul inițial pentru diagnosticarea SCAD dacă PTP este între 66 - 85%, sau dacă FEVS este <50% la pacienții fără angină tipică.	I	B	143,144
Un test de stres imagistic este recomandat la pacienții cu anomalii pe ECG repaus care împiedică interpretarea exactă a modificărilor ECG în timpul stresului.	I	B	117,145
Testul de stres folosind efortul este recomandat mai degrabă decât testele farmacologice de stres ori de câte ori este posibil.	I	C	-
Un test de stres imagistic trebuie luat în considerare la pacienții simptomatici cu revascularizare anterioară (PCI sau CABG).	IIa	B	146,147
Un test de stres imagistic ar trebui luat în considerare pentru a evalua severitatea funcțională a leziunilor intermediare pe coronarografie.	IIa	B	148,149
CABG = by-pass aortocoronarian, ECG = electrocardiogramă, FEVS = fracția de ejeție a ventriculului stâng PCI = angioplastie percutană, PTP = probabilitate pretest, SCAD = angină stabilă			
^a Clasă de recomandare			
^b Nivel de evidență			
^c Referință bazată pe nivele de evidență			

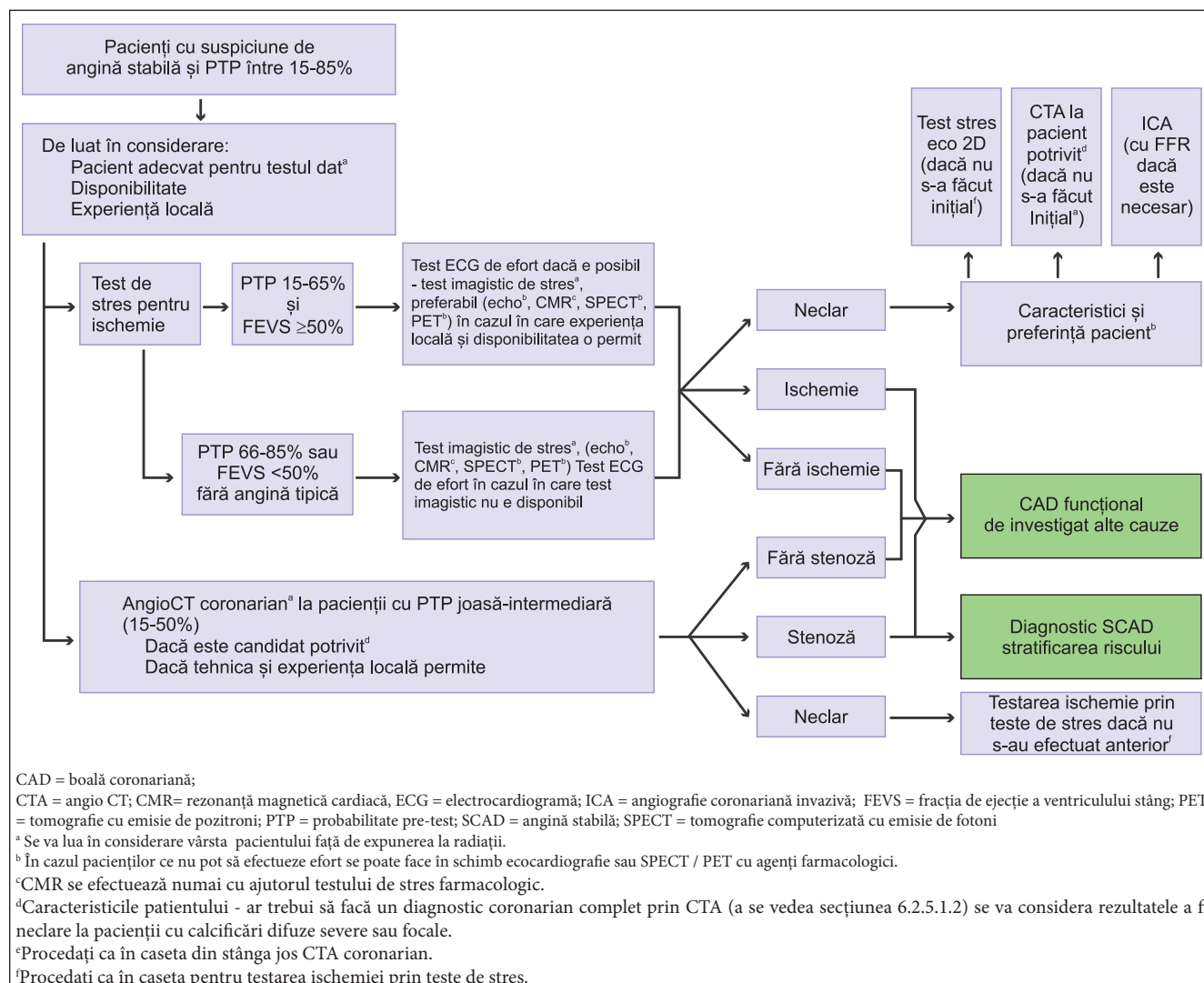


Figura 2. Testarea non-invazivă la pacienții cu suspiciune de SCAD și PTP intermediară.

mai vechi, efectuate în perioada în care substanțele de contrast nu erau utilizate pe scară largă în practica clinică. Agentul farmacologic de alegere pentru a produce mismatch-ul este dobutamina. Ecocardiografia de contrast care utilizează microbule permite evaluarea perfuziei miocardice oferă informații suplimentare evaluării îngroșării parietale atât pentru ecocardiografia cu vasodilator cât și cu inotrop^{122,123}. Totuși, această abordare nu este folosită la scară largă în practica clinică. Substanțele de contrast trebuie să fie utilizate la toți pacienții în cursul tuturor formelor de ecocardiografie de stres, atunci când două sau mai multe segmente continue (17 segmente - modelul VS) nu sunt bine vizualizate în repaus¹²². Utilizarea contrastului în timpul ecocardiografiei de stres nu numai că sporește calitatea imaginii, dar îmbunătățește și acuratețea detectării bolii coronariene^{122,124}. Imagistica Tissue Doppler și

imagistica strain-rate pot spori, de asemenea, performanța de diagnostic a ecocardiografiei de stres prin îmbunătățirea capacității de detectare a ischemiei dincolo de evaluarea mișcării peretelui¹²⁵.

6.2.4.2.2 Scintigrafia miocardică de perfuzie (tomografia cu emisii de foton și tomografie cu emisii de pozitron). Technetiu - 99m (99mTc) este cel mai frecvent utilizat radiotrasor pentru tomografia computerizată cu emisii de fotoni (SPECT), în asociere cu un test de efort limitat de simptome fie pe o bicicletă ergometrică, fie pe o bandă de alergare (**Tabelul 15**). Taliu 201 (²⁰¹Tl) este asociat cu o radiație mai mare și este mai puțin frecvent utilizat. Noile aparate SPECT folosite reduc semnificativ radiația și/sau timpul de achiziție¹²⁶.

Indiferent de radiotrasorul sau aparatul folosit, scintigrafia de perfuzie se efectuează pentru a produce ima-

gini ale absorbției regionale a trăsorului, care reflectă fluxul sangvin miocardic regional relativ. Cu această tehnică, hipoperfuzia miocardică este caracterizată de absorbție redusă a trăsorului în timpul stresului, în comparație cu absorbția în repaus. Absorbție crescută a agentului de perfuziei miocardică în câmpul pulmonar identifică disfuncție ventriculară indusă de stres la pacienții cu CAD severă și extinsă¹²⁷. Ca toate tehnicile imagistice de stres, SPECT oferă, de asemenea, o predicție mai sensibilă a prezenței CAD decât testul ECG de efort (**Tabelul 12**). Dilatarea ventriculară ischemică tranzitorie și reducerea post-stres a fracției de ejeecție (EF) sunt importanți predictorii ai non-perfuziei în CAD severă.

Testul de stres farmacologic prin scintigrafia de perfuzie este indicat la pacienții care nu sunt capabili să exercite efort în mod adecvat sau poate fi folosit ca o alternativă la testul de efort. Adenozina poate precipita bronhospasm la persoanele astmatice prin activarea receptorilor A1, A2B și A3, în plus activarea receptorului A2A de adenozină produce hiperemie. Această limitare există indiferent de tehnica imagistică utilizată, dar, în astfel de cazuri, dobutamina sau regadenoson¹²⁸, un agonist selectiv al receptorilor A2A, poate fi folosit ca un agent farmacologic alternativ.

MPI prin tomografie cu emisie de pozitroni (PET) este superioară SPECT pentru detectarea SCAD în termeni de calitate a imaginii, siguranță a interpretării și acuratețe diagnostică¹²⁹. Cu toate acestea, scanerile SPECT și radiotrasori sunt mult mai disponibile pe scară largă și mai puțin costisitoare decât scanerile și radiotrasorii folosiți în PET (de exemplu Rb, N - amoniac)¹³⁰. Prin urmare, în comparație cu celelalte tehnici imagistice de stres, PET este mai puțin frecvent utilizată pentru diagnosticarea SCAD PET are capacitatea unică de a cuantifica fluxul sanguin în ml/min/g, ceea ce permite detectarea afectării microvasculare¹³¹.

6.2.4.2.3 Rezonanța magnetică cardiacă

Testul de stres prin rezonanță magnetică cardiacă (CMR) după administrare intravenoasă de dobutamină poate fi utilizat pentru a detecta anomalii de cinetică induse de ischemie. Tehnica s-a dovedit a avea o siguranță comparabilă cu ecocardiografia de stres cu dobutamină (DSE)^{133,134}. CMR de stres cu dobutamină poate fi utilă la pacienții cu fereastră sub nivelul optim^{132,135} în special la cei la care perfuzia cu adenozină este contraindicată (**Tabelul 15**). CMR de perfuzie este mai utilizată pe scară largă decât CMR de stres cu dobutamină. Studii recente au confirmat buna acuratețe

de diagnostic a imaginii CMR de perfuzie la 1,5 Tesla (T), în comparație cu imaginile de perfuzie nucleară^{102,136}. Detalii cu privire la protocoalele de stres și de formare a imaginii au fost recent revizuite¹³⁷. Analiza este fie vizuală, pentru a identifica zonele cu semnal de perfuzie redus, sau asistată pe calculator, pentru a determina curba de creștere a semnalului miocardic în timpul primului pasaj cantitativ. Măsurătorile CMR de perfuzie demonstrează corelații bune cu măsurătorile FFR¹³⁸. Deși nu sunt disponibile pe scară largă, utilizarea unui câmp magnetic de 3.0 T oferă o precizie mai mare de diagnostic, comparativ cu aparatele 1,5 T^{139,140}.

6.2.4.2.4 Tehnici hibride

Hibrid SPECT/CT, PET/CT și PET/Imagistica prin CMR este acum disponibilă la câteva centre selectate. Imagistica hibridă este o tehnică nouă care combină aspecte funcționale și anatomice, care promite mult pentru viitoarele aplicații clinice. Dovezile limitate disponibile în prezent indică o precizie mai mare de diagnostic, în comparație cu tehnici unice¹⁴¹. Rapoartele inițiale, de asemenea, punctează valoarea de prognostică a tehnicii hibride¹⁴².

6.2.5 Tehnici non-invasive de evaluare a anatomiei coronariene

6.2.5.1 Tomografia computerizată

Rezoluția spațială și temporală și capacitate volumică pentru sistemele CT multidetector moderne sunt suficiente pentru aprecierea grosieră a arterelor coronare la mulți pacienți¹⁵⁰. Doza de radiație este o chestiune de interes și măsuri speciale trebuie să fie întreprinse pentru a evita doze inutile de mari de radiații când CT este utilizat pentru imagistica coronariană¹⁵¹. Imaginea CT a arterelor coronare poate fi efectuată fără injectare de contrast (scor de calciu coronarian) sau după injectarea intravenoasă de a contrastului iodat (angioCT coronarian).

6.2.5.1.1 Scorul de calciu

CT multidetector permite detectarea calcificării coronariene fără administrare contrast. Prin consens, un prag peste 130 de unități Hounsfield (HU) este definit ca reprezentând calcificare coronariană. Leziunile calcificate sunt de obicei cuantificate cu ajutorul „scorului Agatston”¹⁵². Cu excepția pacienților cu insuficiență renală - care au calcificări medii - calcificarea coronariană este exclusiv o consecință a aterosclerozei coronariene. Cantitatea de calciu se corelează cu gradul de ateroscleroză coronariană, însă corelația cu gradul de îngustarea

Tabelul 16. Utilizarea angioCT coronarian pentru diagnosticul anginei stabile

Recomandări	Clasă ^a	Nivel ^b
CTA ar trebui să fie considerată o alternativă la tehnicile imagistice de stres pentru a exclude SCAD la pacienți cu PTP scăzută- intermediară la care ne putem aștepta la o calitate bună a imaginii	IIa	C
CTA ar trebui să fie luat în considerare în cazul pacienților cu PTP scăzută-intermediară pentru SCAD după un test de efort ECG sau test de stres de imagistic neconcludent sau care au contraindicații pentru testare de stres, în scopul evitării angiografiei coronariene dacă calitatea imaginii CTA va fi diagnostică	IIa	C
Detectarea calcificării coronariene prin CT nu este recomandată pentru identificarea indivizilor cu stenoze coronariene	III	C
CTA nu este recomandată la pacienții cu revascularizare coronariană anterioară	III	C
AngioCT nu este recomandat ca test de screening la indivizii asimptomatici fără suspiciune de angină stabilă	III	C
CTA = angioCT, ECG = electrocardiogramă, PTP = probabilitate pretest, SCAD = angină stabilă		
^a Clasă de recomandare		
^b Nivel de evidență		

luminală este slabă. În prezența unei calcificări severe, stenoza coronariană nu este obligatorie, iar un scor de calciu 0 nu poate exclude stenoze ale arterelor coronare la persoanele simptomatice (**Tabelul 16**), în special la tineri și cu simptomatologie acută¹⁵⁴.

6.2.5.1.2 AngioCT coronarian (CTA)

După administrarea intravenoasă de substanță de contrast, CT poate vizualiza lumenul arterelor coronare. Tehnologii adecvate (de cel puțin 64 -slice- CT) și selecția pacientului, precum și o pregătire atentă sunt obligatorii. În funcție de consens, doar pacienții cu funcție respiratorie adecvată, fără obezitate severă, cu un scor de calciu favorabil (de exemplu, scor Agatston <400) în ritm sinusal și cu o frecvență cardiacă de 65 de bătăi pe minut (bpm) sau mai puțin (de preferință 60 bpm sau mai puțin), trebuie luați în considerare pentru CTA coronarian¹¹¹. Dacă este necesar, utilizarea de beta-blocante cu durată scurtă acțiune sau altă medicație de scădere a ritmului cardiac este recomandată. Deoarece specificitatea CTA coronarian scade odată cu creșterea scorului de calciu coronarian^{103,155,156}, și prevalența stenozei coronariene s-a dovedit a fi mare la persoanele simptomatice cu un scor Agatston >400¹⁵⁷, nu se recomandă efectuarea CTA coronarian dacă scorul de calciu mai mare de 400¹⁵⁸. Cu toate acestea, la nivel de pacient, calcificarea pe segmente are o influență mai puternică de precizie de diagnostic decât scorul de calciu¹⁵⁹, și influența calciului pe precizia CTA coronarian este mai puțin pronunțată pe sistemele CT moderne cu frecvență joasă^{160,161}. În cazul în care un scor de calciu nu s-a obținut și calcificările sunt vizibile pe CTA coronarian, este prudent să se abțină de la cuantificarea stenozei în zonele cu calcificări extensive și testul se numește „neclar” (a se vedea Figura). La pacienții cu CAD, studii multicentrice folosind 64 –slice CT au demonstrat sensibilitate de 95-99% și specificitate 64-83% (**Tabelul 12**), precum și valorile predictive negative ale 97-99% pentru identificarea persoanelor cu cel puțin

o stenoză coronariană pe ICA^{103,105}. Meta - analize ale unor studiilor mai mici confirmă o sensibilitate ridicată (98-99%) și valoarea predictivă negativă (99-100%), asociat cu specificitate mai mică (82-89%) și valoare predictivă pozitivă (91-93%)¹⁶². Într-un studiu multicentric, care a inclus pacienții cu CAD cunoscută, PCI anterior și MI, acuratețea diagnostică a fost mai mică (sensibilitate de 85% și o specificitate de 90%)¹⁰⁴. Calcificarea coronariană severă are impact negativ pe acuratețea CTA coronarian^{155,159}. De asemenea, CTA coronarian rămâne mai puțin fiabil în cazul pacienților cu stenturi coronariene, din cauza artefactelor cauzate de metale și a rezoluției spațiale limitată a CT. Evaluarea grefelor de bypass (CABG) coronarian este foarte precisă în timp ce evaluarea vaselor coronare native la pacienții post - by-pass este dificilă și predispune la rezultate fals pozitive^{163,164}. Deși rezultatele la trialurile prospective care au randomizat pacienți cu angină stabilă la care s-a utilizat sau nu CTA coronarian căutând obiective clinice grele – nu sunt disponibile în prezent (la fel ca pentru alte tehnici imagistice), datele din registre confirmă un prognostic excelent dacă CTA coronarian demonstrează absența stenzelor coronariene¹⁶⁵⁻¹⁶⁷. Indicațiile CTA coronarian sunt prezentate în **Figura 2**. Performanța de diagnostic a CTA coronarian este cea mai bună pentru persoane fizice cu PTP scăzută-intermediară pentru boală^{162,168}. Astfel, CTA coronarian poate fi util în a exclude stenoze coronariene la acești pacienți, dacă se bazează pe caracteristicile pacientului așa cum sunt descrise mai sus, calitate bună a imaginii și o expunere destul de mică la radiații poate fi de așteptat și în cazul în care tehnologia și expertiza corespunzătoare sunt disponibile. CTA coronarian ar trebui să fie, de asemenea, luat în considerare la pacienții cu un rezultat la testul de stres care contrazice judecata clinică (mai ales un rezultat pozitiv al testului de stres, atunci când judecata clinică vorbește împotriva prezenței stenzelor severe) dacă ICA ar fi aleasă pentru a exclude CAD (**Tabelul 16**). Având în vedere

rezultatele fals - pozitive ale testelor de stres în unele populații, cum sunt pacienții cu HVS, CTA coronarian poate fi judecată ca primă linie de testare la persoanele selectate. Cu toate acestea, CTA coronarian nu poate exclude CAD funcțională la acești pacienți. Nu există date disponibile pentru a sprijini „screening„-ul prin CTA coronarian la persoanele asimptomatice și CTA nu ar trebui utilizat în acest scop². Noi descoperiri în CTA coronariană, cum ar fi CT - FFR necesită validare suplimentară¹⁶⁹.

6.2.5.2 Angiografia coronariană prin rezonanță magnetică

CMR permite vizualizarea non-invazivă a arterelor coronare fără expunerea pacientului la radiații ionizante. Un studiu recent mic, multicentric a arătat sensibilitate, specificitate și valorile predictive pozitive și negative de 88, 72, 71 și respectiv 88%, într-o analiză bazată pe pacient¹⁷⁰. Cu toate acestea, timpul lung de achiziție al imaginilor, rezoluția spațială mai mică și dependența de operator rămân limitările majore¹⁷¹. Avantajele tehnicii includ evaluarea globală a anatomiei cardiace și a funcției în același examen. Cu toate acestea, în prezent, CMR coronarian trebuie să fie considerat în continuare în primul rând, ca un instrument de cercetare și nu este recomandat pentru practica clinică de rutină în evaluarea diagnostică a SCAD.

6.3 Angiografia coronariana invazivă (vezi acte adiționale web)

Testarea non-invazivă poate stabili probabilitatea prezenței bolii coronariene obstructive cu un grad acceptabil de siguranță. Astfel, ICA va fi doar rareori necesară la pacienții cu suspiciune de CAD stabilă, cu unicul scop de a stabili sau de a exclude diagnosticul. Astfel de situații pot apărea în cazul pacienților care nu pot fi supuși unor tehnici imagistice de stres¹⁷², la pacienții cu FEVS <50% și angină tipică (vezi **Figura 1**) sau la pacienții cu profesii speciale, cum ar fi piloți, din cauza unor probleme de reglementare. ICA poate, totuși, să fie indicată în urma stratificării non-invazive a riscului pentru determinarea de opțiuni pentru revascularizare. La pacienții care au o PTP mare și simptome severe, sau un tablou clinic sugerând un risc ridicat de evenimente, efectuarea ICA fără stratificare anterioară a riscului prin tehnici non-invazive poate fi o strategie bună pentru a identifica leziuni răspunzătoare cu potențial de revascularizare (a se vedea **Figura 1**). Testarea FFR se recomandă dacă este cazul¹⁷². Metode utilizate pentru a efectua ICA au fost îmbunătățite substanțial, rezultatele constând în reducerea ra-

telor de complicații și cu durată scurtă de spitalizare. Este valabil mai ales pentru ICA efectuate prin abord al arterei radiale¹⁷³. Rata de complicații majore asociate cu cateterizarea femurală de rutină, în principal sângere ce necesită transfuzii de sânge - este încă între 0,5-2%¹⁷⁴. Rata de deces, MI, sau accident vascular cerebral este de 0,1-0,2%¹⁷⁵. ICA nu ar trebui să fie efectuată la pacienții cu angină care refuză procedura invazivă, preferă să evite revascularizarea, care nu sunt candidați pentru PCI sau bypass coronarian, sau la care nu este de așteptat ca revascularizare să îmbunătățească starea funcțională sau calitatea vieții. Tehnici intracoronariene pentru evaluarea diagnostică a anatomiei coronariene sunt menționate pe scurt în actele adiționale web ale acest document.

6.4 Stratificarea riscului de evenimente

Prognosticul pe termen lung al SCAD depinde de un număr de factori, cum ar fi variabile clinice și demografice, funcția VS, rezultatul la testele de stres, precum și de anatomia coronariană, determinată prin angiografie. Când se discută despre stratificarea riscului la pacienții cu SCAD, riscul de evenimente se referă în primul rând la riscul de deces CV și IM, deși în unele studii chiar combinații mai largi de obiective CV sunt luate în discuție. Ca toate cauzele, decesul este mai precis definit decât alte obiective mai slabe - inclusiv MI - acest ghid stratificând riscul de evenimente în conformitate cu acest obiectiv greu. Procesul de stratificare a riscului servește la identificarea pacienților cu risc ridicat de evenimente care vor beneficia de revascularizare dincolo de ameliorarea simptomatologiei. Definiția grupului de pacienți cu risc ridicat de evenimente care vor beneficia de revascularizare s-a schimbat de la versiunea anterioară a acestui ghid. Anterior, identificarea riscului crescut de evenimente s-a bazat numai pe scorul Duke și un risc anual de deces cardiac >2% a fost considerat a fi pragul dincolo de care angiografia coronariană se recomanda pentru a identifica necesitatea revascularizării³. Această valoare s-a bazat pe mortalitatea CV din brațele placebo din 2 studii efectuate în rândul populațiilor „cu risc ridicat”, cum ar fi studiu (MICRO - HOPE -- *Heart Outcomes Prevention Evaluation*)¹⁷⁶ și (IONA - *Impact Of Nicorandil in Angina*)¹⁷⁷. În acest ghid, pacienții cu o mortalitate anuală de >3% sunt definiți ca pacienții cu risc ridicat de evenimente. Așa cum se arată în actele adiționale web, ambii indici - ischemia și anatomia coronariană duc la concluzii similare - identificarea pacienților care sunt la risc ridicat de evenimente numai cu tratament medical, la care

Tabelul 17. Definițiile riscului folosind diferite modalități de testare^a		
Testul de efort ECG ^a	Risc înalt Risc intermediar Risc scăzut	Mortalitate CV >3%/an Mortalitate CV între 1-3%/an Mortalitate CV <1%/an
Teste imagistice	Risc înalt Risc intermediar Risc scăzut	Zonă de ischemie >10% (>10% pentru SPECT, date cantitative limitate pentru CMR - probabil ≥2/16 segmente cu noi defecte de perfuzie sau ≥ de 3 segmente cu disfuncție indusă de dobutamină; ≥3 segmente de VS induse de ecografia de stres). Arie de ischemie între 1-10% sau orice ischemie mai mică decât cea cu risc ridicat Absența ischemiei
AngioCT coronarian ^c	Risc înalt Risc intermediar Risc scăzut	Leziuni semnificând risc înalt (boală trivasculară cu stenoze proximale, LM, și ADA proximal) Leziuni semnificative, excluzând cele din categoria de risc înalt Artere coronare normale sau doar plăci
ADA = arteră descendentă anterioară, CV= cardiovascular, CMR= rezonanță magnetică cardiacă, CT = computer tomograf, ECG = electrocardiogramă, LM = left main, SPECT = tomografie computerizată cu emisie de fotoni, VS = ventricul stâng		

procedurile de revascularizare pot deveni benefice în termeni de prognostic. Prin urmare, obiectivul acestui ghid, este determinarea unei strategii de diagnostic pentru identificarea pacienților cu risc înalt - mortalitate anuală de >3 % pe an.

Conform acestui ghid, pacienții cu risc mic de evenimente sunt cei cu o mortalitate anuală <1% pe an, similar cu definiția din ediția anterioară, grupul cu risc intermediar de evenimente are o mortalitate anuală de ≥1 %, dar ≤3 % pe an (**Tabelul 17**).

Secvența de evaluare a riscului poate fi descrisă ca:

- (1) Stratificarea riscului determinat prin evaluare clinică
- (2) Stratificarea riscului în funcție de funcția ventriculară
- (3) Stratificarea riscului ghidat de răspunsul la teste de stres
- (4) Stratificarea riscului în funcție de anatomia coronariană.

Stratificarea riscului de evenimente urmează, în general, o structură piramidală, toți pacienții având la bază stratificare clinică, urmată de evaluarea funcției ventriculare prin ecocardiografie și, în majoritate cazurilor, evaluarea neinvazivă a ischemiei/anatomiei coronariene (care este de obicei obținută în procesul diagnostic al SCAD, așa cum sa discutat de mai sus). ICA pentru stratificarea riscului va fi necesară doar într-un subgrup selectat dintre pacienți.

6.4.1 Clasificarea 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 capitolul precedent pot modifica riscul estimat. Diabetul zaharat, hipertensiunea arterială, fumatul, și valorile crescute ale colesteroliei (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) dovedită¹⁷⁸.

Vârsta avansată este un factor important, ca și prezența bolii renale cronice sau a bolii vasculare periferice^{65, 179}, antecedentele de infarct miocardic¹⁸⁰, simptomele și semnele de insuficiență cardiacă^{180,181}, patternul (debut recent sau progresia) și severitatea anginei, în special în absența răspunsului la tratament^{45,182}.

6.4.2 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.

În registrul CASS rata de supraviețuire la 12 ani la pacienții cu FE >50% a fost de 35-49% și <35% a fost de, respectiv, 73, 54 și 21% (p <0,0001). Un pacient cu FE <50% are deja un risc crescut de mortalitate cardiovasculară (mortalitate anuală >3%), chiar fără a lua în calcul factori de risc adiționali precum extinderea ischemiei. Dacă o FE < 50% conferă o creștere atât de importantă a riscului, poate fi foarte importantă căutarea ocluziei vaselor ce determină ischemie la acești pacienți^{184,185}. Astfel, imagistica de stres ar trebui folosită în locul testului de efort ECG (**Figura 2**).

Deși probabilitatea de a avea o funcție ventriculară sistolică prezervată este mare la pacienții cu ECG normal, radiografie toracică normală, fără antecedente de infarct miocardic, disfuncția ventriculară asimptomatică nu este neobișnuită. Astfel, așa cum s-a discutat mai sus, se recomandă realizarea unei ecocardiografii de repaus la toți pacienții suspecți de angină stabilă (**Tabelul 18**).

Tabelul 18. Stratificarea riscului prin evaluarea ecocardiografică a funcției ventriculare în angina stabilă

Recomandări	Clasa ^a	Nivel ^b
Ecocardiografia de repaus este recomandată pentru evaluarea funcției VS la toți pacienții suspecți de angină stabilă	I	C
VS-ventricul stâng; ^a Clasă de recomandare ^b Nivel de evidență		

6.4.3 Stratificarea riscului pe baza testelor de stres

Pacienții simptomatici cu boală coronariană cunoscută sau suspectată necesită un test de stres pentru stratificarea riscului și acesta poate sta la baza deciziei terapeutice, dacă pacienții sunt candidați pentru revascularizare coronariană (Tabelul 19). Totuși, niciun trial randomizat privind testare la stres nu a fost publicat, și

de aceea, baza de evidențe constă doar în studii observaționale. Majoritatea pacienților au făcut o formă de test diagnostic și aceste rezultate pot fi folosite pentru stratificarea riscului. Pacienții cu o PPT înaltă >85%, care nu necesită un test diagnostic, ar trebui să efectueze un test imagistic de stres în scopul stratificării riscului, iar indicația de revascularizare ar trebui discutată, dacă riscul este considerat acceptabil (Figura 3). Dacă la pacienții cu PPT > 85% se efectuează coronarografie precoce pe baza simptomelor, evaluarea adițională a FFR poate fi solicitată pentru evaluarea riscului dacă se consideră necesar (Figura 3). Pentru informații legate de utilizarea testelor imagistice de stres pentru identificarea miocardului viabil recomandăm ghidurile ESC de insuficiență cardiacă⁸⁹.

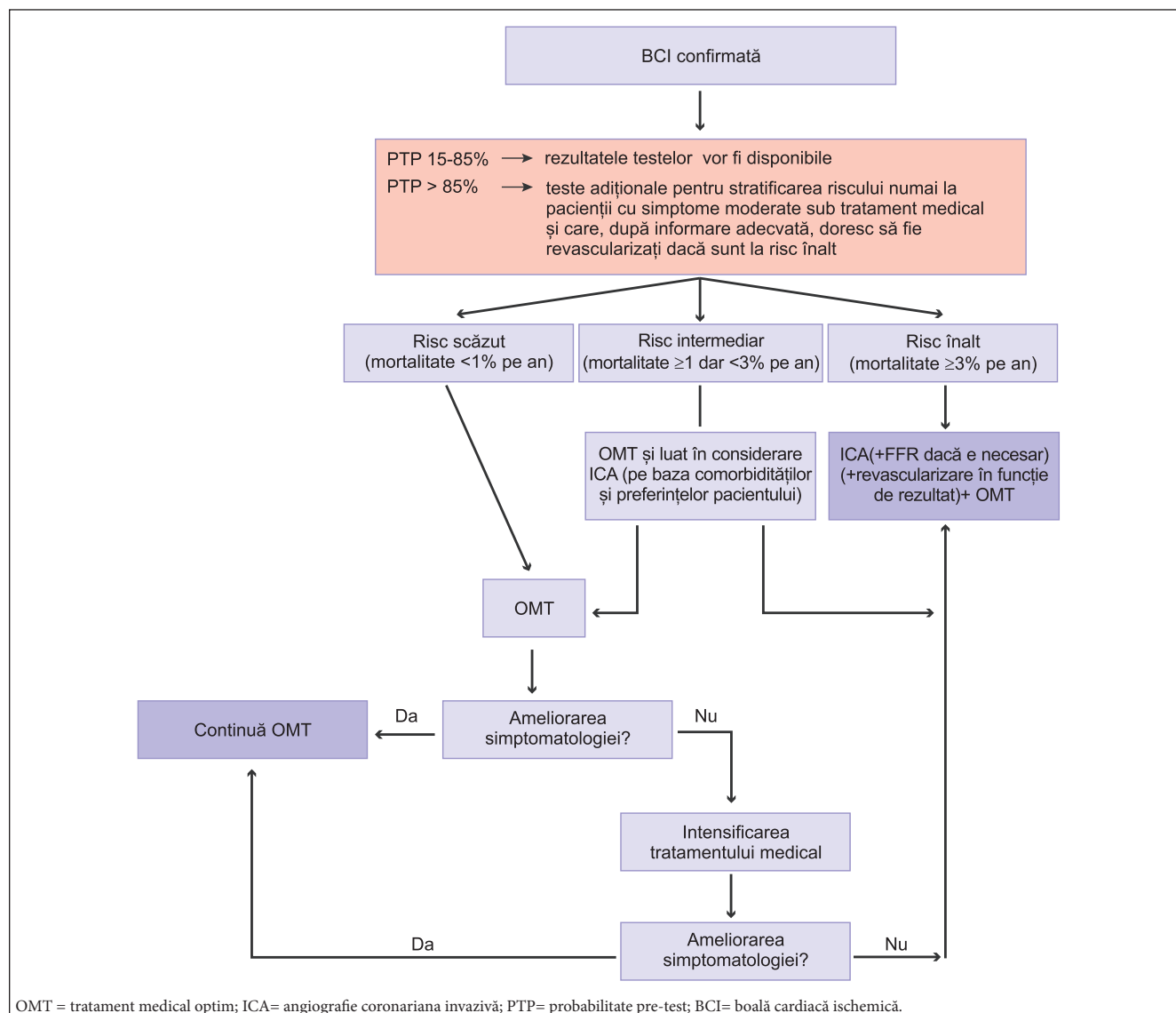


Figura 3. Managementul pacienților cu durere toracică și BCI suspectată (pentru alegerea testului vezi Figura 2, pentru definiția riscului vezi Tabelul 17) pe baza determinării riscului prognostic.

Tabelul 19. Stratificarea riscului pe baza testelor pentru ischemie

Recomandări	Clasă ^a	Nivel ^b	Ref. ^c
Se recomandă stratificarea riscului pe baza evaluării clinice și a rezultatului testului utilizat inițial pentru diagnosticul BCI.	I	B	109 206-209
Testele imagistice de stres sunt recomandate la pacienții cu test de efort ECG neconcludent ^d .	I	B	210
Stratificarea riscului pe baza ECG de stres (cu excepția pacienților care nu pot efectua efort sau prezintă modificări ECG care împiedică evaluarea modificărilor ECG în timpul stresului) sau preferabil a imagisticii de stres, dacă experiența și disponibilitatea locală o permit, este recomandată la pacienții cu angină stabilă după modificarea semnificativă a simptomelor.	I	B	210-212
Imagistica de stres este recomandată pentru stratificarea riscului la pacienții cunoscuți cu BCI și agravarea simptomelor, dacă sediul și extinderea ischemiei influențează decizia clinică.	I	B	146 213-215
Testele farmacologice utilizând ecocardiografia sau SPECT pot fi considerate la pacienții cu BRS.	IIa	B	216-218
Ecocardiografia de stres sau SPECT pot fi considerate la pacienții cu ritm de stimulare.	IIa	B	219, 220

ECG- electrocardiogramă; BRS-bloc de ramură stângă; SPECT-computer tomografia cu emisie de fotoni;

^aClasă de recomandare

^bNivel de evidență

^cReferințe susținând nivelul de evidență

^dImagistica de stres a fost utilizată pentru stabilirea diagnosticului de BCI la majoritatea pacienților.

6.4.3.1 Testul de efort

Prognosticul unui pacient cu ECG normal și un risc clinic scăzut pentru BCI este excelent¹⁰⁹. Într-un studiu în care 37% din pacienții ambulatori trimiși pentru teste non-invasive întruneau criteriile de risc scăzut¹⁸², 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 efort¹⁸⁸. Totuși, capacitatea de efort este afectată, de asemenea, de vârstă, condiția fizică generală, comorbidități și status psihologic. Capacitatea de efort poate fi măsurată prin durată 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.

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 (pentru mai multe informații și pentru aplicația pentru calculul riscului Duke consultați addenda web)¹⁸⁹. Pacienții cu risc înalt cu o mortalitate anuală de peste 3% pot fi identificați utilizând calculatorul de risc Duke online (<http://www.cardiology.org/tools/medcalc/duke/>).

6.4.3.2 Ecocardiografia de stres

Ecocardiografia de stres poate fi utilizată eficient în stratificarea pacienților corespunzător riscului de evenimente cardiovasculare^{190,191} și, de asemenea, are o excelentă valoare predictivă negativă la pacienții cu test negativ (fără anomalii de cinetică parietală induse)¹⁹², la care rata evenimentelor coronariene majore (deces sau IM) este <0,5% /an. La pacienții cu funcție VS normală în repaus, riscul pentru evenimente ulterioare crește în funcție de extinderea și severitatea anomaliilor de cinetică parietală induse la ecocardiografia de stres. Pacienții cu anomalii de cinetică induse în ≥3 din 17 segmente ale modelului VS standard, sunt considerați la risc crescut (corespunzând la o mortalitate anuală >3%), iar coronarografia trebuie luată în considerare.

6.4.3.3 Scintigrafia de perfuzie la stres

Scintigrafia de perfuzie SPECT este o metodă non-invasivă utilă de stratificare a riscului identificând cu ușurință acei pacienți cu riscul cel mai mare de deces și IM. Studii mari au arătat că scintigrafia de perfuzie la stres normală este asociată cu o rată de deces cardiac și de IM mai mică de 1%/an, rata de deces apropiată de cea a populației¹⁹⁵. Pe de altă parte, defectele de perfuzie mari induse de stres, defectele prezente în mai multe teritorii coronariene, dilatația ischemică tranzitorie a VS post-stres precum și creșterea captării pulmonare a ²⁰¹Tl pe imaginile post-stres reprezintă indicatori de prognostic advers¹⁹⁶. Pacienții cu defecte de perfuzie induse de stres reversibile pe >10% din miocard (≥2 segmente din 17) reprezintă un subset de bolnavi aflat la risc înalt^{194,197}. Coronarografia precoce trebuie luată în considerare la acești pacienți.

Extinderea și severitatea ischemiei și fibrozei la PET MPI la pacienții cu BCI cunoscută sau suspectată oferă estimări incrementale ale riscului de moarte cardiovas-

culară și de mortalitate de orice cauză, în comparație cu factorii de risc coronarian tradiționali¹⁹⁸. Mai mult, disfuncția vasodilatatorie coronariană cuantificată prin PET se corelează independent cu mortalitatea cardiacă atât la diabetici cât și la nondiabetici¹⁹⁹.

6.4.3.4 Imagistica prin rezonanță magnetică de stres

Există o asociere independentă între rezultatele cardiace nefavorabile în analize variate pentru pacienții cu CMR de stres cu dobutamină și >99 % interval fără evenimente la pacienții fără dovezi de ischemie după 36 de luni de urmărire²⁰⁰. Admițând că principiile biologice sunt aceleași pentru ecocardiografia de stres, SPECT de stres cât și pentru CMR, apariția unor anomalii de cinetică (≥ 3 segmente din modelul de 17), induse de stres, sau defecte de perfuzie reversibile induse de stres >10 % (≥ 2 segmente) din miocardul VS trebuie privită ca un indicator de risc înalt¹⁹⁴. Totuși, din nu există date care să susțină că această distincție poate fi făcută de CMR în același fel precum SPECT, cât timp doar 3 secțiuni din VS sunt examinate curent de către aparatele CMR standard.

6.4.4 Stratificarea riscului pe baza anatomiei coronariene

6.4.4.1 Computer tomografia coronariană

Intr-un studiu, pacienții prezentând segmente ale arterelor coronare remodelate pozitiv cu plăci cu atenuare scăzută la CTA au un risc crescut de a dezvolta BCI față de pacienții având numai leziuni, fără a prezenta aceste caracteristici²⁰². Numărul arterelor coronare cu plăci non-obstructive pare a avea semnificație prognostică, iar prezența plăcilor la nivelul celor 3 coronare la examinarea CTA este asociată cu mortalitate ridicată (risk ratio 1,77 față de subiecții fără plăci detectabile)²⁰³. Totuși, utilitatea clinică actuală a CTA coronarian pentru stratificarea riscului, în afara identificării stenozele coronariene semnificative, rămâne neclară.

Studii mari prospective au stabilit valoarea prognostică a CTA coronarian, atât pentru prezența și extinderea stenozele lumenale cât și pentru prezența plăcilor aterosclerotice non-obstructive. O valoare predictivă importantă a fost demonstrată, independent de factorii de risc tradiționali, pentru mortalitate și de apariția evenimentelor CV majore^{165-167,203,204}. Important, rata evenimentelor este foarte scăzută în absența oricărei plăci (0,22-0,28% din rata de mortalitate anuală)¹⁶⁵. La pacienții cu plăci coronariene fără stenoze, mortalitatea este mai crescută, rămânând sub 0,5%, confirmând astfel prognosticul excelent conferit de absența stenozele coronariene la examinarea CT. Pe de altă parte, pacienții cu stenoză de trunchi comun sau boală trico-coronariană proximală au hazard ratio pentru mortalitate de orice cauză de 10,52, sugerând că mortalitatea anuală pentru stenozele coronariene definite prin CTA este similară celei din studiile pentru ICA^{44,165}. Mortalitatea pentru boală uni sau bicoronariană se încadrează, de asemenea, în estimările din studiile pentru ICA^{44,165}.

Având în vedere posibila supraestimare a bolii coronariene obstructive prin CTA coronarian^{105,168} pare a fi prudent de a efectua și alte teste de ischemie înainte de a trimite la coronarografie un pacient cu risc înalt care nu este foarte simptomatic doar pe baza anatomiei coronariene vizualizate prin CTA (**Tabelul 20**).

6.4.4.2 Coronarografia

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 angina (**Tabelul 20**)^{41,181,205}.

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

Tabelul 20. Stratificarea riscului bazat pe anatomia coronariană determinată invaziv sau non-invaziv la pacienții cu angină stabilă

Recomandări	Clasă ^a	Nivel ^b
Coronarografia (cu FFR dacă este necesar) este recomandată pentru stratificarea riscului la pacienții cu angină stabilă severă (CCS3) sau cu un profil clinic care sugerează un risc crescut de evenimente, mai ales dacă răspunsul la tratamentul medical este inadecvat.	I	C
Coronarografia (cu FFR dacă este necesar) este recomandată la pacienții asimptomatici sau cu simptome ușoare sub tratament medical, la care stratificarea riscului pe baza testelor non-invazive indică un risc înalt și revascularizarea este avută în vedere pentru îmbunătățirea prognosticului.	I	C
Coronarografia (cu FFR dacă este necesar) poate fi considerată pentru stratificarea riscului la pacienții cu rezultate neconcludente la testele diagnostice sau non-invazive, sau cu rezultate discordante la testele non-invazive.	IIa	C
Dacă CTA coronarian este disponibil pentru stratificarea riscului, o posibilă supraestimare a severității stenozele coronariene trebuie avută în vedere, mai ales în segmentele cu calcificări severe, în special la pacienții cu PTP intermediar-înaltă. Teste imagistice de stres suplimentare pot fi necesare înainte de a trimite un pacient fără/cu minime simptome la coronarografie.	IIa	C

CCS = Canadian Cardiovascular Society; FFR = fractional flow reserve; PTP = probabilitate pre-test.
^aClasă de recomandare
^bNivel de evidență

Tabelul 21. Testarea pacienților asimptomatici la risc pentru BCI			
Recomandări	Class ^a	Level ^b	Ref. ^c
La pacienții asimptomatici cu hipertensiune sau diabet, un ECG de repaus ar trebui avut în vedere pentru aprecierea riscului CV.	IIa	C	-
La adulții asimptomatici cu risc intermediar (vezi SCORE pentru definiția riscului intermediar — www.heartscore.org) măsurarea grosimii intimă-medie carotidiană cu screeningul pentru plăci aterosclerotice prin ultrasonografie carotidiană, măsurarea indicelui gleznă-brăț, sau măsurarea calciului coronarian prin CT ar trebui avute în vedere pentru aprecierea riscului CV.	IIa	B	221-225
La adulții asimptomatici cu diabet de peste 40 de ani măsurarea calciului coronarian prin CT poate fi luat în considerare pentru aprecierea riscului CV.	IIb	B	226,227
La adulții asimptomatici fără hipertensiune sau diabet, un ECG de repaus poate fi luat în considerare.	IIb	C	-
La pacienții adulți cu risc intermediar (vezi SCORE pentru definiția riscului intermediar — www.heartscore.org), (inclusiv adulții sedentari ce intenționează să înceapă un program solicitant de exerciții), un test ECG de efort poate fi luat în considerare pentru aprecierea riscului CV, în special când se urmăresc markeri non-ECG precum capacitatea de efort.	IIb	B	228,229
La adulții asimptomatici cu diabet sau la adulții cu AHC semnificative pentru BCI sau atunci când teste anterioare sugerează un risc înalt pentru BCI, precum un scor de calcii coronarian de 400 sau mai mult, teste imagistice de stres (MPI, ecocardiografie de stres, CMR de perfuzie) pot fi luate în considerare pentru evaluarea avansată a riscului CV.	IIb	C	-
La adulții asimptomatici la risc scăzut sau intermediar (pe baza SCORE), testele imagistice de stres nu sunt indicate pentru evaluarea riscului CV.	IIb	C	-
BCI = boală cardiacă ischemică; CMR = rezonanță magnetică cardiacă; CT = computer tomografie; CV = cardiovascular; MPI = imagistica de perfuzie miocardică; SCORE = evaluarea sistematică a riscului coronarian.			
^a Clasă de recomandare			
^b Nivel de evidență			
^c Referințe susținând nivelul de evidență			
^d Imagistica de stres a fost utilizată pentru stabilirea diagnosticului de BCI la majoritatea pacienților.			

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 ($p < 0,001$)¹⁸³. 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 stenoză proximală a arterei descendente anterioare⁴⁴. 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. Ratele de mortalitate anuală corespunzătoare anumitor scenarii

angiografice pot fi găsite în addenda web, **Figura W3**.

Mai multe informații legate de stratificarea riscului folosind ecografia intravasculară sau tomografia în coerență optică și măsurarea invazivă a severității leziunilor coronariene pot fi găsite în addenda web a acestui document.

6.5 Aspecte diagnostice la pacienții asimptomatici cu BCI (vezi/mai multe informații în addenda web)

În scopul reducerii numărului mare de decese datorate BCI în rândul adulților asimptomatici, sunt frecvent utilizate ca investigații de screening, numeroase determinări ale factorilor și markerilor de risc cât și testele de stres. Detalii despre valoare diferitelor încercări de a atinge acest scop pot fi găsite în noul Ghid european de prevenție³⁷. Mesaje cheie al acestui Ghid cu privire la testarea subiecților asimptomatici cu BCI cunoscută sunt sumarizate în addenda web a acestui document. Ghidul recent al ACCF/AHA pentru evaluarea riscului cardiovascular la adulții asimptomatici oferă recomandări aproape identice cu cele din noul Ghid european^{2,37}. Aceste recomandări au fost adaptate pentru scopul acestui ghid (**Tabelul 21**).

Tabelul 22. Re-evaluarea pacienților cu boală arterială coronariană stabilă		
Recomandări	Clasa ^a	Nivelul ^b
Vizitele de urmărire sunt recomandate la fiecare 4-6 luni în primul an după instituirea tratamentului pentru BACS, putând fi extinse la un an ulterior. Vizitele trebuie făcute de către medicul generalist care poate consulta cardiologul în caz de incertitudine. Aceste vizite trebuie să includă o anamneză corectă și teste biochimice adecvate datelor clinice.	I	C
Se recomandă un EKG de repaus anual și un EKG suplimentar dacă apare vreo schimbare în statusul anginos sau simptome sugestive de aritmie sau medicația a fost schimbată și poate altera conducerea electrică.	I	C
Se recomandă test de efort ECG sau imagistică de stres în prezența simptomelor recurente sau noi odată ce instabilitatea a fost exclusă.	I	C
Reevaluarea prognosticului utilizând teste de stres poate fi considerată la pacienții asimptomatici după expirarea perioadei în care testul anterior a fost considerat valid. („perioada de garanție”).	IIb	C
Repetarea testului de efort ECG poate fi considerată după cel puțin 2 ani de la ultimul test (doar dacă nu au apărut modificări în statusul clinic).	IIb	C
ECG = electrocardiogramă; BACS = boală arterială coronariană stabilă.		
^a Clasă de recomandare.		
^b Nivel de evidență.		

Nu există date despre managementul pacienților asimptomatici cu rezultate pozitive la testele de stres în afara recomandărilor redactate în aceste Ghiduri. Totuși, principiile stratificării riscului, descrise mai sus pentru bolnavii simptomatici, se aplică și la acești pacienți^{2,30}. Astfel, pacienții cu risc scăzut sau intermediar ar trebui să primească tratament preventiv conform recomandărilor Ghidului european pentru prevenția bolilor cardiovasculare în practica clinică³⁷. Numai la pacienții cu risc înalt, pe baza rezultatului unui test de stres efectuat în afara recomandărilor (pentru definiții vezi **Tabelul 17**), ar trebui luată în considerare ICA. Este important să amintim că, încă lipsesc date care să demonstreze îmbunătățirea prognosticului prin management adecvat.

Persoanele cu profesii cu impact asupra siguranței publice (piloți, șoferi de autobuz) sau atleții profesioniști efectuează, nu de puține ori, teste de efort periodice pentru aprecierea capacității de efort și evaluarea unei posibile boli cardiace inclusiv BCI. Deși există date insuficiente care să justifice această abordare, aceste evaluări sunt făcute din motive medico-legale în unele cazuri. Pragul pentru adăugarea imagisticii la testul de efort ECG standard poate fi în mod adecvat mai scăzut acești pacienți decât pentru populația generală. De altfel, aspectele referitoare la pacienții asimptomatici, discutate mai sus, se aplică și la aceste persoane.

6.6 Management-ul pacienților cu boală coronariană cunoscută

Evoluția clinică a pacienților cu BACS (boală arterială coronariană stabilă) cunoscută poate continua să rămână stabilă sau se poate complica cu faze de instabilitate, IM sau insuficiență cardiacă. Revascularizarea poate deveni necesară în evoluția bolii. Recomandările pentru managementul pacienților aflați în aceste situații clinice se regăsesc în ghidurile respective^{1,89,172,231}.

Nu există trialuri randomizate care să evalueze impactul pe rezultatele clinice a diferitelor strategii de urmărire a pacienților cu BACS. În particular, nu există date curente care să sugereze că vreo formă de urmărire prin teste de stres ar îmbunătăți rezultatele la pacienții asimptomatici²³². Cu toate acestea, reevaluarea prognosticului, după o evaluare inițială care documentează un risc scăzut de evenimente (**Figura 3**), poate fi luată în considerare după expirarea perioadei în care testul este valid iar prognosticul pacientului devine mai puțin bine stabilit și potențial mai puțin favorabil (**Tabelul 22**). În ghidurile anterioare s-a sugerat o perioadă de 3 ani⁹¹, deși perioada de validitate medie a unui studiu normal SPECT de perfuzie miocardică este chiar mai

lungă la pacienții fără BAC cunoscută (aproximativ 5,5 ani)^{233,234}. În contrast, la pacienții cu BAC cunoscută perioada de valabilitate este mai scurtă și este modulată negativ de factorii de risc clinici, cum sunt vârsta, sexul feminin și prezența diabetului²³³. Astfel, judecata clinică este necesară pentru a determina necesitatea repetării testelor de stres, care ar trebui efectuate utilizând aceleași tehnici de stres și imagistică⁹¹.

Prin consens, pot fi făcute următoarele recomandări:

6.7 Considerații speciale de diagnostic: angina cu artere coronare 'normale' (vezi atașamentul web)

Încă de la începuturile ACI (angiografiei coronariene invazive) se știa că mulți pacienți, în special femeile, care sunt supuși acestei proceduri datorită simptomelor de tip durere toracică sau dispnee la efort care par a fi neadekvate pentru pacient și/sau medic, nu au BAC obstructivă semnificativă^{235,236}. Acești pacienți se prezintă adesea cu una din următoarele tipuri de durere toracică, fiecare din ele fiind asociată cu o patologie diferită:

- (1) Angină cu caracteristici în cea mai mare parte tipice (deși durata poate fi prelungită și relația cu efortul oarecum inconstantă), care este frecvent asociată cu rezultate anormale la testele de stres și de multe ori reprezintă angina datorată bolii microvasculare (angină microvasculară).
- (2) Durere, care are caracteristici tipice de angină în ceea ce privește localizarea și durata, dar apare predominant în repaus (angină atipică) și care se poate datora spasmului coronarian (angină vasospastică).
- (3) Durere care implică o zonă restrânsă a hemitoracelui stâng, durează mai multe ore sau chiar zile, nu cedează la nitroglicerină și poate fi provocată de palpitații (durere non-anginoasă, frecvent cu origine musculoscheletală).

Pentru corelația clinico-patologică a simptomelor cu anatomia coronariană, vă rugăm consultați atașamentul web al acestui document. Pacienții cu angină microvasculară au frecvent constelația tipică a factorilor de risc aterosclerotici clasici și reprezintă un grup larg de pacienți care sunt supuși unor varietăți de teste de stres non-invazive și chiar ACI repetată cu intenția de revascularizare. Boala microvasculară poate co-exista la pacienții cu stenoze angiografic semnificative ($\geq 70\%$). Acești pacienți probabil aparțin grupului de aproximativ 20% de pacienți ale căror simptome persistă neschimbate sau prezintă o ușoară ameliorare după o revascularizare cu succes^{237,238}.

În contrast, pacienții cu angină vasospastică experimentează predominant angină în repaus, care poate

Tabelul 23. Investigarea pacienților cu boală coronariană microvasculară suspectată

Recomandări	Clasa ^a	Nivelul ^b
Ecocardiografia de efort sau cu dobutamină ar trebui luată în considerare în vederea stabilirii prezenței sau absenței anomaliilor de cinetică regională asociate anginei și modificărilor ST.	IIa	C
Ecocardiografia Doppler transtoracică la nivelul IVA cu măsurarea fluxului diastolic coronarian după administrarea de adenozină intravenos și în repaus poate fi considerată ca metodă non-invazivă de măsurare a fluxului coronarian de rezervă.	IIb	C
Administrarea intracoronariană a acetilcolinei și adenozei cu efectuarea măsurărilor Doppler poate fi considerată în timpul angiografiei coronariene dacă arteriograma este normală vizual, pentru a evalua fluxul coronarian de rezervă dependent sau non-dependent de endotel și pentru a detecta vasospasmul microvascular/epicardic.	IIb	C
FFR = rezerva fracționată de flux; IVA = artera interventriculară anterioară. ^a Clasă de recomandare. ^b Nivel de evidență.		

duce, de asemenea, la coronarografii de urgență. Raționamentul angiografiei este de a nu rata o leziune ocluzivă sau subocluzivă potențial tratabilă la acești pacienți, care se pot prezenta cu sindrom coronarian acut (SCA) cu supradenivelare de segment ST, IM fără supradenivelare de segment ST sau angină instabilă.

Bineînțeles, durerea toracică poate fi datorată de asemenea, bolii de reflux gastro-esofagian, problemelor musculo-scheletale, bolii aortice sau bolii pericardice. O discuție detaliată despre managementul acestui grup de dureri ne-anginoase depășește scopul acestui Ghid.

6.7.1 Angina microvasculară

6.7.1.1 Tablou clinic (vezi atașamentul web)

Boala coronariană microvasculară primară ar trebui suspectată prin excludere la pacienții cu durere toracică tipică cărora, în ciuda modificărilor EKG și/sau ale testelor de stres care indică ischemie miocardică, coronarografia nu reușește să arate obstrucții fixe sau dinamice ale arterelor coronare epicardice⁵². Boala microvasculară poate de asemenea apărea în boli specifice²³⁹ precum cardiomiopatia hipertrofică sau stenoza aortică și este definită ca boală coronariană microvasculară secundară (care nu este abordată în acest Ghid).

Hipertensiunea arterială, cu sau fără hipertrofie ventriculară asociată, este frecvent întâlnită în populația cu durere toracică și 'artere coronare normale'. Consecința bolii coronariene microvasculare –care este încă frecvent numită 'boală hipertensivă', dar este întâlnită în mod similar la pacienții cu diabet sau cu istoric familial încărcat de boală vasculară – este o rezervă de flux coronarian (RFC) redusă și fibroză interstițială și perivasculară tardivă, rezultând disfuncție diastolică⁸⁶. Chiar și mai târziu în evoluția bolii se pot dezvolta plăci și stenoze epicardice care pot eventual domina tabloul clinic⁸⁶.

6.7.1.2 Patogeneză și prognostic (vezi atașamentul web)

Mai multe detalii despre prezentarea clinică, patogeneza și prognosticul bolii coronariene microvasculare sunt discutate în atașamentul web al acestui Ghid.

6.7.1.3 Diagnosticul și managementul bolii coronariene microvasculare (vezi atașamentul web)

Diagnosticul și managementul pacienților cu angină microvasculară reprezintă o provocare complexă. Diagnosticul poate fi făcut dacă un pacient cu angină indusă de efort are artere coronare normale sau non-obstructive la arteriografie (angiografie coronariană CT- ACCT sau ACI), dar semne obiective de ischemie indusă de exercițiu (subdenivelare de segment ST la testul de efort, modificări ischemice la imagistica de perfuzie miocardică- IPM). De obicei, nu sunt induse anomalii de cinetică în timpul ecocardiografiei de stres cu dobutamină- ESD (Tabelul 23)²⁴⁰. E necesar de diferențiat acest tip de durere de durerea toracică non-cardiacă. Spasmul difuz coronarian, accentuat în distalitatea arterelor coronare epicardice și probabil extins la nivelul vaselor mici, poate fi provocat de injectarea intracoronariană de acetilcolină la o proporție substanțială de pacienți cu boală coronariană microvasculară tipică²⁴¹. Prezentarea clinică a pacienților cu boală microvasculară diferă de cea a celor cu angină vasospastică pură, deoarece prima are de obicei simptome induse de exercițiu asociat simptomelor în repaus.

Metodele invazive și non-invazive pentru susținerea diagnosticului de boală microvasculară (și susținerea, de asemenea, a unor recomandări de mai jos) sunt discutate în atașamentul web al acestui document.

6.7.2 Angina vasospastică

6.7.2.1 Tablou clinic

Pacienții cu angină vasospastică se prezintă cu durere anginoasă localizată tipic, care apare în repaus, dar nu apare - sau apare doar ocazional - la efort. Această durere apare tipic noaptea și în primele ore ale dimineții. Dacă durerea toracică este severă, aceasta poate duce la internare în spital. De obicei, nitrații ameliorează durerea în câteva minute. Angina de repaus datorată spasmului este frecvent observată la pacienții cu ateroscleroză obstructivă stabilă, în timp ce angina de efort indusă de spasm poate apărea ocazional la pacienții cu ateroscleroză non-obstructivă²⁴².

6.7.2.2 Patogeneză și prognostic (vezi atașamentul web)

Aceste aspecte ale anginei vasospastice sunt discutate în atașamentul web al acestui document.

6.7.2.3 Diagnosticul anginei vasospastice

6.7.2.3.1 Electrocardiograma

Traseul ECG în timpul vasospasmului prezintă clasic supradenivelare de segment ST. Angiografic, acești pacienți prezintă de obicei spasm focal ocluziv (angina Prinzmetal sau angina variantă)²⁴³. La majoritatea pacienților cu spasm coronarian, însă, angiografia arată vasospasm difuz subtotal distal accentuat care este asociat de obicei cu subdenivelare de ST. Această formă de spasm este de obicei asociată cu spasmul microvascular și este întâlnită la pacienții cu angină microvasculară și de repaus. La alți pacienți, nu se înregistrează nici o modificare a segmentului ST în timpul vasospasmului provocat^{244,245}. Cum atacurile de vasospasm tind să se rezolve rapid, este adeseori dificilă documentarea cu ECG în 12 derivații. Monitorizarea ECG/24 ore repetată poate surprinde modificările segmentului ST asociate simptomelor anginoase la acești pacienți.

6.7.2.3.2 Arteriografia coronariană

Deși demonstrarea supradenivelării de segment ST în momentul anginei și o arteriografie coronariană normală fac diagnosticul de angină variantă foarte probabil, există frecvent incertitudini privind diagnosticul în cazuri mai puțin bine documentate sau mai puțin simple.

Spasmul spontan în timpul arteriografiei coronariene este doar ocazional observat la pacienții cu simptome sugestive de angină vasospastică. Prin urmare, testele de provocare sunt utilizate în mod obișnuit pentru a demonstra prezența și de asemenea, tipul spasmului coronarian. Hiperventilația și testul presor la rece au o sensibilitate destul de limitată pentru detectarea spasmului coronarian. Astfel, injectarea de acetilcolina intracoronarian este astăzi utilizată în majoritatea centrelor pentru provocarea spasmului coronarian (Tabelul

24). Acetilcolina este injectată în doze crescând până la 200 μg, separate de intervale de timp²⁴⁶. Provocarea cu ergonovină intracoronarian la doze crescând până la 60 μg duce la același rezultat²⁴⁶.

Spasmul coronarian poate fi focal sau difuz. Reducerea lumenului între 75-99% comparat cu diametrul obținut după injectarea de nitroglicerină este definită în literatură ca spasm²⁴⁷, dar durerea toracică severă cu subdenivelare de segment ST poate apărea de asemenea fără spasm epicardic²⁴⁸. Acest din urmă fenomen, care a fost denumit spasm microvascular, este des întâlnit la pacienții cu istoric de angină microvasculară. Reducerea lumenului <30% este întâlnită frecvent în segmentele coronariene non-spastice și poate reprezenta răspunsul constrictor 'fiziologic' la provocarea cu doze crescute de acetilcolină sau ergonovină.

Provocarea spasmului coronarian cu acetilcolină sau ergonovină este un test sigur^{249,250}, fapt asigurat de faptul că agentul este infuzat selectiv în artera coronară stângă sau în artera coronară dreaptă. Testul non-invaziv de provocare cu ergonovină intravenos a fost de asemenea descris, ecocardiografia sau scintigrafia de perfuzie suplimentând monitorizarea electrocardiografică, crescând sensibilitatea și specificitatea acestor teste²⁵¹. Totuși, cum pot apărea complicații fatale la injectarea intravenoasă a ergonovinei, datorate spasmului prelungit ce implică vase multiple²⁵², este preferată calea intracoronariană. Testul de provocare cu ergonovină intravenoasă nu este recomandat pacienților cu anatomie coronariană necunoscută, nici pacienților cu leziuni obstructive severe la arteriografia coronariană.

7. MANAGEMENT-UL STILULUI DE VIAȚĂ ȘI AL TRATAMENTULUI FARMACOLOGIC

7.1 Management-ul factorilor de risc și al ischemiei

7.1.1 Management-ul general al pacienților cu boală arterială coronariană stabilă

Scopul management-ului BACS este de a reduce simptomele și a îmbunătăți prognosticul. Management-ul pacienților cu BAC cuprinde modificarea stilului de

Tabelul 24 Teste diagnostice în angina vasospastică suspectată

Recomandări	Clasa ^a	Nivel ^b
Se recomandă efectuarea unui ECG în timpul crizei anginoase dacă este posibil.	I	C
Arteriografia coronariană este recomandată pacienților cu durere toracică de repaus caracteristică episodică și modificări ale segmentului ST care cedează la nitrați sau/și calciu antagoniști pentru a determina extinderea bolii coronariene subiacente.	I	C
Monitorizarea ambulatorie a segmentului ST ar trebui considerată pentru a identifica devierea segmentului ST în absența creșterii ritmului cardiac.	IIa	C
Testele de provocare intracoronariană ar trebui luate în considerare pentru a identifica spasmul coronarian la pacienții cu arteriografie coronariană normală sau cu leziuni non-obstructive și tablou clinic de spasm coronarian pentru a identifica locul și caracterul spasmului.	IIa	C

ECG = electrocardiogramă.
^aClasă de recomandare.
^bNivel de evidență.

Tabelul 25. Recomandări pentru dietă

• Acizii grași saturați să reprezinte <10% din consumul total de energie, prin înlocuirea cu acizi grași polinesaturați.
• Acizii grași trans nesaturați <1% din consumul total de energie.
• <5 g de sare pe zi.
• 30-45 g fibre pe zi, din produse din cerele integrale, fructe și legume.
• 200 g de fructe pe zi (2-3 porții).
• 200 g de legume pe zi (2-3 porții).
• Pește de cel puțin 2 ori pe săptămână, odată fiind pește gras
• Consumul de băuturi alcoolice ar trebui limitat la 2 pahare pe zi (20 g/zi de alcool) pentru bărbați și un pahar pe zi (10 g/zi de alcool) pentru femeile ne-însărcinate.

viață, controlul factorilor de risc ai BAC, terapia farmacologică bazată pe dovezi și educarea pacientului. Recomandările privind stilul de viață sunt descrise în recente ghiduri ESC^{37,62}.

7.1.2 Modificările stilului de viață și controlul factorilor de risc

7.1.2.1 Fumatul

Fumatul este un factor de risc puternic și independent pentru BCV și toate tipurile de fumat, inclusiv expunerea ambientală, trebuie evitate de către toți pacienții cu BCV²⁵³. Beneficiile renunțării la fumat au fost raportate pe larg²⁵⁴ și oprirea fumatului este potențial cea mai eficientă dintre toate măsurile preventive, fiind asociată cu o reducere a mortalității de 36% după IM²⁵⁵. Clinicienii care tratează pacienți cu BAC pot profita de situația unică și sublinia că riscul pentru viitoare evenimente cardio-vasculare pot fi dramatic reduse prin renunțarea la fumat. Astfel, statutul de fumător ar trebui evaluat sistematic (inclusiv fumatul pasiv), toți fumătorii ar trebui sfătuiți să renunțe și ar trebui oferită asistență pentru renunțare la fumat³⁷. Renunțarea la fumat este complexă deoarece fumatul crează o puternică dependență farmacologică sau psihologică. Sfatul, încurajarea și ajutorul farmacologic îmbunătățesc consistent rata de succes. Terapia de substituție a nicotinei este sigură la pacienții cu BAC și ar trebui oferită de rutină^{256,257}. Bupropionul și varenicilina s-au dovedit sigure pentru a fi folosite la pacienții cu BAC stabilă în câteva studii²⁵⁸⁻²⁶⁰, cu toate că siguranța vareniclinei a fost recent pusă sub semnul întrebării într-o meta-analiză²⁶¹, fiind asociată cu o creștere mică, dar semnificativă statistic, a BCV.

7.1.2.2 Dieta (Tabelul 25)

O dietă sănătoasă reduce riscul de BCV. Bazele unei diete sănătoase sunt rezumate mai jos. Consumul de energie ar trebui limitat la cantitatea de energie necesară pentru a menține (sau obține) o greutate sănătoasă - adică un IMC de <25 kg/m². În general, când sunt urmate regulile pentru o dietă sănătoasă, nu sunt necesare suplimentele alimentare. Consumarea acizi-

lor grași N-3 polinesaturați (PUFA), în principal din ulei de pește, este asociată cu efecte potențial benefice asupra factorilor de risc cardiaci, în special scăderea trigliceridelor, dar nu toate studiile controlate randomizate au arătat o reducere a evenimentelor CV²⁶²⁻²⁶⁴. Astfel, recomandările curente sunt de a crește consumul de PUFA prin consumul de pește mai curând decât din suplimente³⁷. Recent, cel mai mare studiu realizat până acum cu așa-numita dietă 'Mediterraneană', suplimentată cu ulei de măsline extra-virgin sau nuci, a redus incidența evenimentelor majore cardiovasculare la pacienții la risc crescut de evenimente CV dar fără boală CV anterioară²⁶⁶.

7.1.2.3 Activitatea fizică

Activitatea fizică regulată este asociată cu scăderea morbidității și mortalității CV la pacienții cu BAC cunoscută și ar trebui inclusă între activitățile zilnice. Pacienții cu BAC cunoscută ar trebui să beneficieze de exerciții aerobice, în mod uzual ca parte a unui program structurat de reabilitare cardiacă, cu necesitatea evaluării atât a capacității de efort cât și a riscului asociat efortului. Pacienții cu IM acut anterior, CABG, intervenție coronariană percutană (PCI), angină pectorală stabilă sau insuficiență cardiacă cronică stabilă ar trebui să urmeze antrenament aerob de intensitate moderată spre viguroasă ≥3 ori pe săptămână și pentru 30 minute pe ședință. Pacienții sedentari ar trebui încurajați să înceapă programe de exerciții de intensitate ușoară după o stratificare adecvată a riscului asociat efortului³⁷. Pacienților cu BAC semnificativă care nu sunt candidați pentru revascularizare, antrenamentul fizic le poate oferi un mijloc alternativ de reducere a simptomelor și de îmbunătățire a prognosticului.

7.1.2.4 Activitatea sexuală

Activitatea sexuală este asociată cu o capacitate de efort de până la 6 METS (1 MET = aproximativ 3,5 ml consum de oxigen/ kg/ min) în funcție de tipul de activitate. Activarea simpatică este intrinsecă excitației sexuale iar răspunsul frecvenței cardiace și al tensiunii ar-

teriale (TA) poate fi mai pronunțat decât era de așteptat în funcție de gradul de efort. Activitatea sexuală poate astfel declanșa ischemia, iar nitroglicerina administrată anterior contactului sexual poate fi utilă ca și în alte activități fizice. Pacienții cu angină ușoară, revascularizare coronariană efectuată cu succes și insuficiență cardiacă clasa funcțională NYHA (*New York Heart Association*) I nu necesită în general evaluare specifică înainte de a reîncepe activitatea sexuală. Pacienții cu boală cardiacă mai simptomatică, incluzând angina moderată, pot fi ghidați de un test de efort în scopul evaluării riscului și liniștirii pacientului. Antrenamentul fizic ar trebui susținut pentru a îmbunătăți capacitatea de efort și a reduce consumul miocardic de oxigen în timpul activității sexuale. Disfuncția erectilă (DE) este asociată cu factorii de risc cardiac și este mai răspândită la pacienții cu BAC. Numitorul comun între disfuncția erectilă și BAC este disfuncția endotelială iar medicația antihipertensivă- în special beta-blocantele și tiazidele- cresc riscul de disfuncție erectilă.

Stilul de viață și intervenția farmacologică- incluzând scădere în greutate, antrenament fizic, renunțarea la fumat și terapia cu statină- ameliorează DE²⁶⁷. Terapia farmacologică cu inhibitori de fosfodiesterază tip 5 (PDE5) (sildenafil, tadalafil și vardenafil) este eficientă, sigură și bine tolerată la bărbați cu BAC stabilă²⁶⁸. Pacienții la risc scăzut, așa cum sunt definiți mai sus, pot primi uzual inhibitori de PDE5 fără evaluare cardiacă. Totuși, utilizarea de eliberatori de oxid nitric, cum sunt de ex. toate preparatele de nitroglicerina inclusiv isosorbid mononitrat și isosorbid dinitrat, este o contraindicație absolută pentru utilizarea inhibitorilor PDE5 datorită riscului efectelor sinergice pe vasodilatație, cauzând hipotensiune și colaps hemodinamic. Inhibitorii PDE5 nu sunt recomandați pacienților cu tensiune arterială scăzută, insuficiență cardiacă severă (NYHA III-IV), angină refractară sau eveniment CV recent^{269,270}. Pacienții trebuie informați despre potențialele interacțiuni nocive între inhibitorii de PDE5 și nitrați. Dacă un pacient aflat pe tratament cu un inhibitor de PDE5 dezvoltă durere toracică, nitrații nu trebuie administrați în primele 24 ore (sildenafil, vardenafil) până la 48 ore (tadalafil).

7.1.2.5 Management-ul greutății

Atât supragreutatea cât și obezitatea sunt asociate cu risc crescut de deces în BAC. Scăderea în greutate la populația supraponderală și obeză este recomandată pentru a obține efecte favorabile pe TA, dislipidemie și metabolismul glucozei³⁷. Prezența simptomelor de apnee în somn trebuie atent evaluate, în special la pa-

cienții obezi. Apneea în somn a fost asociată cu o creștere a mortalității și morbidității cardiovasculare²⁷¹.

7.1.2.6 Management-ul lipidic

Dislipidemia ar trebui gestionată conform ghidului cu intervenție farmacologică și asupra stilului de viață⁶². Pacienții cu BAC cunoscută sunt privați ca fiind la risc foarte înalt pentru evenimente cardiovasculare și tratamentul cu statină ar trebui luat în considerare, indiferent de nivelul lipoproteinei cu densitate mică (LDL) a colesterolului (LDL-C). Obiectivele tratamentului sunt LDL-C sub 1,8 mmol/L (<70 mg/dL) sau o reducere a LDL-C >50% când nivelul țintă nu poate fi atins. La majoritatea pacienților acesta este atins cu statina în monoterapie. Alte intervenții (ex. fibrati, rășini, acid nicotinic, ezetimib) pot scădea LDL colesterol, dar nu au fost raportate beneficii privind efectele clinice ale acestor alternative. Deși nivelele crescute ale trigliceridelor și scăzute ale HDL colesterol (HDL-C) sunt asociate cu creșterea riscului de boală CV, dovezile din studiile clinice sunt insuficiente pentru a stabili țintele tratamentului, care ar trebui privit ca ne-indicat. Pentru pacienții ce vor fi supuși la PCI pentru BACS, dozele mari de atorvastatină s-au dovedit a reduce frecvența IM peri-procedural atât la pacienții statin-naivi cât și la pacienții cu terapie cronică cu statină^{62,272}. Astfel, reîncărcarea cu doză mare de statină înainte de PCI poate fi luată în considerare⁶².

7.1.2.7 Hipertensiunea arterială

O atenție specială ar trebui acordată controlului valorilor crescute ale TA, dar pragul pentru definirea hipertensiunii la monitorizarea ambulatorie pe 24 de ore și monitorizarea la domiciliu diferă de cel măsurat la cabinet sau clinică (vezi **Tabelul 26**). TA crescută este un factor de risc major pentru BAC la fel ca și pentru insuficiența cardiacă, boala cerebro-vasculară și insuficiența renală. Sunt suficiente dovezi pentru a recomanda ca TA sistolică (TAS) să fie scăzută la <140 mmHg și TA diastolică (TAD) la <90 mmHg la pacienții hipertensivi cu BACS. Bazat pe datele curente, poate fi mai prudent să recomandăm scăderea TAS/TAD la valori sub 130-139/80-85 mmHg. Țintele TA la diabetic sunt recomandate să fie <140/85 mmHg (vezi mai jos)^{37,273}.

Tabelul 26. Valorile prag ale tensiunii arteriale pentru definirea hipertensiunii în cazul diferitelor moduri de măsurare a tensiunii arteriale (adaptat după Umpierrez et al. 2012²⁷³)

	TAS (mmHg)	TAD (mmHg)
TA de cabinet	140	90
TA la domiciliu	135	85
TA în ambulatoriu		
24h	130	80
Pe timpul zilei (sau în perioada de veghe)	135	85
În timpul nopții (sau în somn)	120	70

7.1.2.8 Diabetul și alte afecțiuni (vezi și capitolul 9 și atașamentul web)

Diabetul este un factor de risc puternic pentru complicații CV, crește riscul progresiei bolii coronariene și trebuie manageriat cu grijă, cu un bun control al hemoglobinei glicozilate (HbA_{1c}) la $<7,0\%$ (53 mmol/mol) în general și $<6,5\%$ - $6,9\%$ (48-52 mmol/mol) în cazuri individuale. Controlul glicemiei ar trebui bazat pe considerații individuale, în funcție de caracteristicile pacientului incluzând vârsta, prezența complicațiilor și durata diabetului.

Ca și pentru alte afecțiuni, se recomandă atenție la managementul factorilor de risc, inclusiv managementul greutății, recomandări în legătură cu efortul și tratamentul cu statină cu o țintă a LDL-C de 1,8 mmol/l (<70 mg/dl) la pacienții diabetici cu BAC dovedită angiografică⁶². Ținta tradițională a tratamentului antihipertensiv la pacienții diabetici, adică sub 130 mmHg, nu este susținută de dovezi în ceea ce privește rezultatele studiilor și a fost dificil de atins la majoritatea pacienților. Deci, ținta TA la pacienții cu BAC și diabet este de $<140/85$ mmHg. Un inhibitor al enzimei de conversie al angiotensinei (IECA) sau un blocant de receptor de renină-angiotensină ar trebui inclus întotdeauna datorită efectelor protectoare renale^{37,274,275}.

Pacienții cu boală renală cronică (BRC) sunt la risc crescut și în cazul lor ar trebui acordată o grijă deosebită în managementul factorilor de risc și în atingerea țăntelor TA și țăntelor lipidice. Statinele sunt în general bine tolerate în BRC stadiile 1-2 (RFG >60 - 89 ml/min/ $1,73$ m²), în timp ce în stadiile 3-5 ale BRC ar trebui alese statine cu minimă excreție renală (atorvastatină, fluvastatină, pitavastatină, rosuvastatină)⁶².

7.1.2.9 Factori psihosociali

Depresia, anxietatea și stres-ul sunt obișnuite la pacienții cu BAC. Pacienții ar trebui evaluați pentru distres psihosocial și aplicată o îngrijire adecvată. Pacientul trebuie să beneficieze de psihoterapie, medicație sau îngrijire combinată în cazul prezenței unor simptome relevante clinic de depresie, anxietate sau ostilitate.

Această abordare poate reduce simptomele și poate îmbunătăți calitatea vieții, deși dovezile în ceea ce privește un beneficiu clar pe obiective nu sunt concludente³⁷.

7.1.2.10 Reabilitarea cardiacă

La pacienții cu BAC se recomandă un regim complet de reducere a riscului integrat într-un program complet de reabilitare cardiacă. Reabilitarea cardiacă este în mod obișnuit oferită pacienților după IM sau intervenție coronariană recentă, dar ar trebui oferită tuturor pacienților cu BAC, inclusiv acelor cu angină cronică. Reabilitarea cardiacă bazată pe efort este eficientă în reducerea mortalității totale și cardiovasculare și în reducerea internărilor în spital²⁷⁶, în timp ce efectele pe infarctul miocardic și revascularizare (CABG sau PCI) sunt mai puțin clare, îndeosebi pe termen lung^{277,278}.

Dovezile arată de asemenea efecte benefice în ceea ce privește calitatea vieții legată de sănătate (QoL). În subgrupuri selectate, reabilitarea bazată pe un centru poate fi înlocuită cu reabilitarea la domiciliu, care este non-inferioară. Participarea pacienților la reabilitarea cardiacă rămâne mult prea scăzută, în special în cazul femeilor, bătrânilor și defavorizaților socio-economic, și ar putea fi îmbunătățită prin referire sistematică.

7.1.2.11 Vaccinarea antigripală

Vaccinarea antigripală anuală este recomandată pentru pacienții cu BAC, în special vârstnicii^{279,280}.

7.1.2.12 Terapia de substituție hormonală

Timp de decade, dovezi din studii epidemiologice sau de laborator ne-au făcut să credem că estrogenii circulanți au un efect benefic asupra riscului de BCV și această fapt poate fi transferat în terapia de substituție hormonală (TSH). Totuși, rezultate din studii mari randomizate nu au susținut acest fapt; din contră, TSH crește riscul de boală cardiovasculară la femeile peste 60 de ani²⁸¹.

Mecanismele sunt neclare și, dacă este instituită la o vârstă mai precocă (i.e. la momentul menopauzei) la femeile cu endoteliu vascular intact și factori cardiovasculari puțini, efectul TSH este încă dezbătut²⁸². Totuși, TSH nu este în prezent recomandată pentru prevenția primară sau secundară a BCV.

7.1.3 Managementul farmacologic al pacienților cu boală arterială coronariană stabilă

7.1.3.1 Scopurile tratamentului

Cele două scopuri ale managementului farmacologic al BAC stabile sunt controlul simptomelor și prevenirea evenimentelor CV.

Controlul simptomelor anginoase: diferitele variante de nitroglicerina cu eliberare rapidă sunt capabile să ofere cuparea imediată al simptomelor anginoase odată ce episodul a început sau există probabilitate mare de apariție a simptomelor (tratamentul imediat sau prevenția anginei). Medicamentele antiischemice – dar și modificările stilului de viață, antenamentele fizice regulate și revascularizarea – toate au un rol în minimizarea sau eradicarea simptomelor pe termen lung (prevenție pe termen lung).

Prevenția evenimentelor cardiovasculare: eforturile de prevenire a IM și a decesului în boala coronariană se concentrează în primul rând pe reducerea incidenței evenimentelor trombotice acute și a dezvoltării disfuncției ventriculare. Aceste scopuri sunt atinse prin intervenții farmacologice sau asupra stilului de viață care: (i) reduc progresia plăcii; (ii) stabilizează placa prin reducerea inflamației și (iii) previn tromboza în cazul în care apar ruptura sau eroziunea plăcii. La pacienții cu leziuni severe pe artere coronare care alimentează o suprafață mare de miocard aflat la risc, o strategie combinată farmacologică și de revascularizare oferă posibilitatea de îmbunătățire suplimentară a prognosticului prin îmbunătățirea perfuziei cardiace sau prin furnizarea unor rute alternative de perfuzie.

7.1.3.2 Medicamente

Dovezile în sprijinul terapiei medicale optime (TMO) pentru BACS au fost trecute în revistă și detaliate în altă parte²⁸³, și sunt sumarizate mai jos. **Tabelul 27** prezintă principalele efecte adverse, contraindicațiile și interacțiunile medicamentoase majore pentru fiecare clasă de medicamente. **Tabelul 28** prezintă recomandările pentru terapia medicamentoasă.

7.1.3.3 Medicamente antiischemice

7.1.3.3.1 Nitrații. Nitrații au efect vasodilatator arteriolar coronarian și venos, care se află la baza cupării episoadelor de angină de efort, acționând prin intermediul componentei lor active, oxidul nitric (NO), și prin reducerea presarcinii.

Nitrații cu acțiune scurtă pentru episodul anginos acut de efort. Nitroglicerina sublinguală este terapia standard inițială pentru angina de efort. Când angina începe, pacientul trebuie să se așeze (ortostatismul promovează sincopa, clinostatismul crește întoarcerea venoasă și munca inimii) și să ia nitroglicerina sublinguală (0,3-0,6 mg) la fiecare 5 minute până când durerea dispare sau până la maximum 1,2 mg în 15 minute. Spray-urile cu nitroglicerina acționează mai rapid. Nitroglicerina poate fi folosită profilactic atunci când

angina este așteptată să apară, așa cum ar fi activitatea după masă, stres-ul emoțional, activitatea sexuală și în cazul temperaturilor reci.

Izosorbid dinitrat (5 mg sublingual) ajută la cuparea episoadelor anginoase timp de o oră. Datorită faptului că dinitratul necesită conversie hepatică la mononitrat, instalarea acțiunii antianginoase (în 3-4 minute) este mai lentă decât în cazul nitroglicerinei. După ingestia orală, efectele hemodinamice și antianginoase persistă timp de câteva ore, conferind astfel o protecție mai lungă împotriva anginei față de nitroglicerina sublinguală²⁸⁴.

Nitrații cu acțiune prelungită pentru profilaxia anginei. Nitrații cu acțiune prelungită nu sunt eficienți în mod continuu dacă sunt administrați fără întrerupere pentru o perioadă lungă de timp fără un interval de concentrație plasmatică scăzută sau absentă de circa 8-10 ore (toleranță). Agravarea disfuncției endoteliale este o complicație potențială pentru nitrații cu acțiune prelungită, prin urmare practica clinică obișnuită de folosire de rutină a nitraților cu acțiune prelungită ca terapie de primă linie la pacienții cu angină de efort trebuie reevaluată²⁸³.

Izosorbid dinitrat (preparat oral) este frecvent administrat pentru profilaxia anginei. Într-un studiu cheie placebo-controlat, s-a constatat o îmbunătățire semnificativă a duratei exercițiului timp de 6-8 ore după doze unice orale de 15-120 mg de izosorbid dinitrat, dar numai timp de 2 ore atunci când aceleași doze erau administrate repetat de patru ori pe zi, în pofida unor concentrații plasmatice mult mai mari în timpul tepei susținute față de terapia unică²⁸⁴. Cu formulele de izosorbid dinitrat cu eliberare prelungită, administrarea asimetrică de două ori pe zi, cu o doză de 40 de mg dimineața repetată 7 ore mai târziu, nu s-a constatat o superioritate față de placebo într-un studiu mare multicentric²⁸⁴. Deci terapia pe termen lung cu izosorbid dinitrat nu este susținută de dovezi clinice.

Mononitrații au doze și efecte similare cu cele ale izosorbidului dinitrat. Toleranța la nitrați – de asemenea o problemă potențială – poate fi prevenită de modificări în doze și momentul administrării, precum și cu ajutorul formulărilor cu eliberare lentă^{285,286}. Prin urmare doar preparatele cu eliberare rapidă administrate de două ori pe zi sau dozele foarte mari – de asemenea administrate de două ori pe zi – au un efect antianginos susținut.

Plasturii transdermici cu nitroglicerina nu reușesc să acopere 24 de ore în timpul folosirii prelungite. Administrarea discontinuă la intervale de 12 ore permite debutul și încetarea efectului în câteva minute și durata

acestui timp de 3-5 ore. Nu există date în ceea ce privește eficiența unei a doua sau a treia doze în timpul administrării cronice.

Efecte adverse ale nitraților. Hipotensiunea este cel mai important, iar cefaleea este cel mai frecvent efect advers al nitraților. Cefaleea (aspirina poate cupa cefaleea) poate facilita absența complianței, totuși frecvent dispare cu timpul.

Eșecul terapiei. În afara non-complianței, eșecul terapiei se datorează rezistenței la oxid nitric și toleranței la nitrați.

Interacțiunile medicamentoase ale nitraților. Multe dintre acestea sunt farmacodinamice, incluzând potențarea efectului vasodilatator cu blocantele canalelor de calciu (BCC). Este de notat că hipotensiunea importantă poate apărea cu folosirea concomitentă a inhibitorilor selectivi de PDE5 (sildenafil și alții) pentru disfuncția erectilă sau pentru tratamentul hipertensiunii pulmonare. Sildenafilul scade TA cu circa 8,4/5,5 mmHg și cu mult mai mult în combinație cu nitrații. În cazul unei combinații imprudente între inhibitorii selectivi de PDE5 și un nitrat, poate fi necesară administrarea de urgență de agonisti alfa-adrenergici sau chiar norepinefrină. Nitrații nu ar trebui asociați cu blocantele alfa-adrenergice. La bărbații cu probleme prostatice care primesc tamsulosin (blocant $\alpha 1A$ și $\alpha 1B$), pot fi administrați nitrați.

7.1.3.3.2 Betablocantele

Betablocantele acționează direct pe frecvența cardiacă, contractilitate, conducerea atrioventriculară (AV) și activitatea ectopică. În plus, pot crește perfuzia la nivelul miocardului ischemic prin prelungirea diastolei și creșterea rezistenței vasculare la nivelul zonelor non-ischemice. La pacienții post-IM, betablocantele au redus riscul de mortalitate CV și IM cu 30%²⁸⁷. Deci, betablocantele pot fi de asemenea protective la pacienții cu BACS, dar fără dovezi din studii clinice placebo-controlate în sprijinul acestui fapt. Totuși, o analiză retrospectivă recentă a registrului REACH a sugerat că, la pacienții fie doar cu factori de risc pentru CASD, fie cu istoric de IM sau BAC fără istoric de IM, folosirea betablocantelor nu a fost asociată cu un risc mai mic de evenimente cardiovasculare²⁸⁸. Deși a fost utilizată o analiză de tip propensity score matching, demonstrației îi lipsește puterea unei evaluări randomizate. Între alte limitări, majoritatea studiilor cu betablocante la pacienții post-IM au fost efectuate înaintea implementării altor terapii de prevenție secundară, cum ar fi statinele sau IECA, lăsând incertitudini în ceea ce privește eficiența atunci când sunt adăugate la strategii terapeu-

tice moderne. Betablocantele sunt în mod evident eficiente în controlul anginei induse de efort, îmbunătățind capacitatea de efort și limitând atât episoadele ischemice simptomatice cât și pe cele asimptomatice. În ceea ce privește controlul anginei, betablocantele și BCC au eficiență similară²⁸⁹⁻²⁹². Betablocantele pot fi combinate cu dihidropiridinele (DHP) pentru controlul anginei²⁹³⁻²⁹⁷. Terapia combinată între betablocante și verapamil și diltiazem ar trebui evitate datorită riscului de bradicardie și bloc AV (**Tabelul 27**).

Cele mai folosite betablocante în Europa sunt acelea cu activitate predominant beta1-blocante, cum ar fi metoprolol²⁹⁸, bisoprolol, atenolol sau nebivolol. Carvedilolul, un beta-alfa1 blocant neselectiv, este de asemenea frecvent folosit. Toate acestea reduc rata de evenimente cardiace la pacienții cu insuficiență cardiacă²⁹⁹⁻³⁰². În sumar, există dovezi în sprijinul beneficiilor prognostice în cazul folosirii betablocantelor la pacienții post-IM sau în insuficiența cardiacă. Extrapolarea acestor date sugerează că betablocantele pot fi terapia antianginoasă de prima linie la pacienții cu BAC stabilă fără contraindicații. Nebivololul și bisoprololul sunt în parte secretate de rinichi, în timp ce carvedilolul și metoprololul sunt metabolizate de către ficat, deci sunt mai sigure la pacienții cu afectarea funcției renale.

7.1.3.3.3 Blocantele canalelor de calciu

Antagoniștii canalelor de calciu (ex. BCC) acționează în primul rând prin vasodilatație și reducerea rezistenței vasculare periferice. BCC sunt un grup heterogen de medicamente care din punct de vedere chimic pot fi clasificate în DHP și non-DHP, proprietatea lor farmacologică comună fiind inhibiția selectivă a deschiderii canalelor L în musculatura netedă vasculară și în miocard. Distincțiile dintre DHP și non-DHP sunt date de locurile diferite de legare la nivelul canalelor de calciu și de către o selectivitate vasculară mai mare a agenților DHP (amlodipină, nifedipină, felodipină).

Non-DHP, prin virtutea inhibiției nodale, tind să reducă frecvența cardiacă (agenți care scad frecvența cardiacă, verapamil și diltiazem) și astfel se explică proprietățile antianginoase.

- Non-dihidropiridine (blocante de canale de calciu cu efect de scădere a frecvenței cardiace)

Verapamil. Între BCC, verapamilul are un spectru larg de indicații aprobate, inclusiv toate tipurile de angină (de efort, vasospastică, instabilă), tahicardii supraventriculare și hipertensiune.

Dovezi indirecte sugerează un profil bun de siguranță, dar cu risc de bloc cardiac și insuficiență cardiacă. Prin comparație cu metoprololul, activitatea antian-

ginoasă a fost similară²⁹⁸. Prin comparație cu atenololul în cazul hipertensiunii cu BAC, pacienții cu verapamil au dezvoltat mai rar diabet, au avut mai puține crize anginoase³⁰³ și mai puțină depresie psihologică³⁰⁴. Betablocarea combinată cu verapamilul nu este recomandată (datorită riscului de bloc cardiac): în schimb se recomandă combinarea cu blocantele DHP.

Diltiazem. Diltiazemul, cu profilul său redus de efecte adverse, are avantaje prin comparație cu verapamilul,

în ceea ce privește tratamentul anginei de efort²⁹⁵. Precum verapamilul, acesta acționează prin vasodilatație periferică, cuparea constricției coronariene induse de efort, un efect modest inotrop negativ și inhibiția nodului sinus. Nu există studii de prognostic care compară verapamilul cu diltiazemul. La fel ca și în cazul verapamilului, combinația cu betablocatele, precum și folosirea la pacienții cu BAC și disfuncție ventriculară stângă nu este recomandată.

Tabelul 27. Efecte secundare majore, contraindicații, interacțiuni medicamentoase (drug–drug interactions - DDI) și precauții pentru medicamentele antiischemice. (Lista nu este exhaustivă: vezi prospectele medicamentelor pentru detalii.)

Clasa de medicamente	Efecte adverse ^a	Contraindicații	DDI	Precauții
Nitrați cu acțiune scurtă și prelungită ³²⁹	Cefalee Flushing Hipotensiune Sincope și hipotensiune posturală Tahicardie reflexă Methemoglobinemie	Cardiomiopatie hipertrofică obstructivă	Inhibitori de PDE5 (sildenafil sau agenți similari) Blocante alfa-adrenergice BCC	-
Betablocante ^{291,293,302,b}	Fatigabilitate, depresie ³⁰⁴ Bradicardie Bloc cardiac Bronhospasm Vasoconstricție periferică Hipotensiune ortostatică Impotență Hipoglicemie/ mascarea semnelor hipoglicemiei	Frecvență cardiacă scăzută sau tulburare a sistemului de conducere Șoc cardiogen Astm Precauție în BPOC; pot fi folosite betablocante cardioselective la pacienții cu tratament complet cu steroizi inhalatori și beta-agoniști cu acțiune prelungită ³³⁰ Boală vasculară periferică severă Insuficiență cardiacă decompensată Angină vasospastică	BCC care scad frecvența cardiacă Deprimante ale nodului sinus sau nodului AV	Diabetici BPOC330
BCC: cu scădere a frecvenței cardiace ^{303,304}	Bradicardie Tulburare a sistemului de conducere Frație de ejeție scăzută Constipație Hiperplazie gingivală	Frecvență cardiacă scăzută sau tulburare de ritm cardiac Boală de nod sinus Insuficiență cardiacă congestivă TA scăzută	Deprimante cardiace (beta-blocante, flecainidă) Substraturi pentru CYP3A4	-
BCC: dihidropiridine ^{27,305,331}	Cefalee Edeme de glezne Fatigabilitate Flushing Tahicardie reflexă	Șoc cardiogen Stenoză aortică strânsă Cardiomiopatie hipertrofică obstructivă	Substraturi pentru CYP3A4	-
Ivabradină ³⁰⁷	Tulburări vizuale Cefalee, amețeli Bradicardie Fibrilație atrială Bloc atrial	Frecvență cardiacă scăzută sau tulburare de ritm cardiac Alergie Boală hepatică severă	Medicamente care prelungesc intervalul QT Antibiotice macrolide Anti-HIV Anti-fungice	Vârsta peste 75 de ani Insuficiență renală severă
Nicorandil ¹⁷⁷	Cefalee Flushing Amețeli, slăbiciune Greață Hipotensiune Ulceratii orale, anale, gastrointestinale	Șoc cardiogen Insuficiență cardiacă Tensiune arterială scăzută	Inhibitori de PDE5 (sildenafil sau agenți similari)	-
Trimetazidină ^{315,316}	Disconfort gastric Greață Cefalee Tulburări de mișcare	Alergie Boală Parkinson Tremor și tulburări de mișcare Afectare renală severă	Nu au fost raportate	Afectare renală moderată Vârstnici
Ranolazină ^{317,218,318}	Amețeli Constipație Greață Alungirea QT	Ciroză hepatică	Substraturi pentru CYP450 (digoxin, simvastatină, ciclosporină) Medicamente care prelungesc intervalul QTc	-
Allopurinol ³²³	Rash Disconfort gastric	Hipersensibilitate	*Mercaptopurină/ azatioprină	Insuficiență renală severă

AV = atrioventricular; BCC = blocante de canale de calciu; BPOC = Bronhopneumopatie obstructivă cronică; DDI = interacțiuni medicamentoase (Drug-Drug Interactions); HIV = Virusul Imunodeficienței Umane; ICC = insuficiență cardiacă congestivă; PDE5 = fosfodiesteraza tip 5.

^aFoarte frecvente sau frecvente; pot varia în conformitate cu medicamente specifice în cadrul clasei terapeutice.

^bAtenolol, metoprolol CR, bisoprolol, carvedilol.

Tabelul 28. Tratamentul farmacologic al pacienților cu boală arterială coronariană stabilă			
Indicație	Clasă^a	Nivel^b	Ref.^c
Considerații generale			
Tratamentul medical optim înseamnă cel puțin un medicament pentru controlul anginei/ischemiei plus medicamente pentru prevenția evenimentelor.	I	C	-
Se recomandă educarea pacienților în legătură cu boala, factorii de risc și strategia terapeutică.	I	C	-
Este indicată evaluarea răspunsului la tratament al pacientului precoce după inițierea tratamentului.	I	C	-
Controlul anginei/ischemiei			
Sunt recomandați nitrații cu acțiune scurtă.	I	B	3,329
Ca prima linie de tratament se indică betablocantele și/sau blocantele de canale de calciu pentru a controla frecvența cardiacă și simptomele.	I	A	3,331
Ca linie a doua de tratament se recomandă adăugarea de nitrați cu acțiune prelungită sau ivabradină sau nicorandil sau ranolazină în funcție de frecvența cardiacă, presiunea arterială și toleranță.	Ila	B	177, 307, 3, 199, 284, 286, 308, 319-321, 328
Ca linie a doua de tratament, poate fi luată în considerație trimetazidina.	Ilb	B	313, 315
În funcție de comorbidități/toleranță la anumiți pacienți se recomandă folosirea medicamentelor de linie a doua pe post de tratament de primă linie.	I	C	-
La pacienții asimptomatici cu suprafețe mari de ischemie (>10%) ar trebui utilizate betablocantele.	Ila	C	-
La pacienții cu angină vasospastică, ar trebui avute în vedere blocantele de canale de calciu și nitrații și evitate betablocantele.	Ila	B	3,365
Prevenția evenimentelor			
Aspirina în doză mică este recomandată tuturor pacienților cu BACS.	I	A	333, 334, 366
În caz de intoleranță la aspirină se indică clopidogrelul.	I	B	335
Statinele sunt recomandate tuturor pacienților cu BACS.	I	A	62
Se recomandă utilizarea IEC a angiotensinei (sau BRA) în cazul prezenței altor afecțiuni (ex. insuficiență cardiacă, hipertensiune, diabet).	I	A	348, 349, 351, 352
BACS = boală arterială coronariană stabilă; IEC = inhibitori de enzimă de conversie			
^a Clasă de recomandare.			
^b Nivel de evidență.			
^c Referință(e) în sprijinul nivelului de evidență.			
^d Fără demonstrare a beneficiului pe prognostic.			

• Dihidropiridinele

Nifedipina cu acțiune prelungită. Acest agent este un vasodilatator arterial puternic cu puține reacții adverse importante. Nifedipina cu acțiune prelungită adăugată la betablocante a fost bine cercetată la pacienții anginoși și hipertensivi²⁷. În ACTION, un studiu mare placebo-controlat, nifedipina cu acțiune prelungită în BACS s-a dovedit a fi sigură și a redus nevoia de angiografie coronariană și intervenții cardiovasculare²⁷. Contraindicațiile la nifedipina sunt puține (stenoza aortică strânsă, cardiomiopatie hipertrofică obstructivă sau insuficiență cardiacă), iar combinația prudentă cu betablocantele este de obicei fezabilă și preferabilă. Efectele adverse datorate vasodilatației includ cefaleea și edemele gleznelor.

Amlodipina. Timpul de înjumătățire lung al amlodipinei și buna sa tolerabilitate fac din aceasta un agent eficient antianginos și antihipertensiv cu administrare odată pe zi, deosebind-o de agenții care sunt administrați de două sau de trei ori pe zi. Efectele adverse sunt puține, în principal edemele gambiere. La pacienții cu BAC și valori normale ale TA, amlodipina a redus evenimentele cardiovasculare într-un studiu de 24 de luni³⁰⁵. Ischemia indusă de efort este mai eficient redusă de amlodipină decât de betablocantul atenolol, iar combinația este chiar mai bună³⁰⁶.

Totuși, combinația BCC-betablocant este frecvent subutilizată, chiar în unele studii care au raportat angina stabilă de efort "tratată optim".

Altele. Felodipina, lacidipina, lercanidipina împărtășesc proprietățile standard ale altor DHP cu acțiune prelungită.

7.1.3.3.4 Ivabradina

Ivabradina este un agent care scade frecvența cardiacă prin inhibarea curentului I(f) de tip pacemaker al nodului sinusal, așadar scăzând cererea de oxigen fără a avea un efect asupra inotropismului sau TA. A fost aprobat de către European Medicines Agency (Agenția Europeană a Medicamentelor - EMA) ca terapie pentru angina stabilă cronică la pacienții cu intoleranță la - sau controlați inadecvat de către - betablocante și a căror frecvență cardiacă este mai mare de 60 b.p.m. (în ritm sinusal)^{220,307}. Ivabradina a fost la fel de eficientă ca atenololul sau amlodipina la pacienții cu BACS; adăugarea a 7,5 mg de ivabradină de două ori pe zi la tratamentul cu atenolol a dus la un control mai bun al frecvenței cardiace și al simptomelor anginoase^{307,308}. În cazul a 1507 pacienți cu antecedente de angină înrolați în studiul *Morbidity-Mortality Evaluation of the If Inhibitor Ivabradine in Patients With Coronary Artery Disease and Left Ventricular Dysfunction* (BEAUTIFUL), ivabradina a redus obiectivul primar alcătuit din mortalitate CV, spitalizare cu IM și IC și a redus spitalizarea pentru IM. Efectul a fost predominant la pacienții cu frecvență cardiacă ≥70 bpm³²⁸. Ivabradina este deci, un agent antianginos eficient, singur sau în combinație cu betablocantele.

7.1.3.3.5 Nicorandil

Nicorandilul este un derivat nitrat de nicotinamidă care poate fi folosit pentru prevenția și managementul pe termen lung al anginei¹⁷⁷ și poate fi adăugat după betablocante și BCC. Este aprobat de EMA, dar nu și de FDA. Nicorandilul dilată arterele coronare epicardice și stimulează canalele de potasiu ATP-senzitive (KATP) la nivelul mușchiului neted vascular. În studiul prospectiv Impact Of Nicorandil in Angina (IONA), în medie peste 1,6 ani la 5126 pacienți cu BACS, evenimentele CV au fost reduse cu 14% (risc relativ 0,86, $p = 0,027$). Totuși nu a fost raportată ameliorarea simptomelor¹⁷⁷. Folosirea pe termen lung a nicorandilului pe cale orală poate stabiliza placa coronariană la pacienții cu angină stabilă³¹¹. Efectele adverse ocazionale includ ulceratii orale, intestinale sau perianale.

7.1.3.3.6 Trimetazidina

Trimetazidina este un modulator metabolic antiischemic³¹², cu eficiență antianginoasă similară propranololului în doză de 20 mg de trei ori pe zi. Produsul frecvență cardiacă x presiune în repaus și la efortul maximal a rămas neschimbat în grupul cu trimetazidină, ceea ce dovedește un mecanism non-mecanic de acțiune antiischemică^{313,314}.

Trimetazidina (35 mg de două ori pe zi) adăugată la betablocant (atenolol) a ameliorat ischemia miocardică indusă de efort, conform recenziei EMA din iunie 2012³¹⁵; rămâne contraindicată în boala Parkinson și în tulburările de mișcare (cum ar fi tremorul, rigiditatea musculară și tulburările de mers și sindromul picioarelor neliniștite). La pacienții diabetici, trimetazidina a îmbunătățit HbA_{1c} și glicemia, în timp ce a crescut preluarea glucozei la nivelul antebrățului³¹⁶. Trimetazidina nu a fost evaluată în studii mari de prognostic la pacienții cu BACS.

7.1.3.3.7 Ranolazina

Ranolazina este un inhibitor selectiv al curentului tardiv de sodiu cu proprietăți antiischemice și metabolice^{317,318}. Doze de 500-2000 de mg pe zi au redus angina și au crescut capacitatea de efort fără a modifica frecvența cardiacă³¹⁸. EMA a aprobat ranolazina în 2009 ca tratament suplimentar în angina stabilă la pacienții controlați inadecvat de - sau cu intoleranță la - agenții de primă linie (betablocante și/sau calciu-antagoniști)³¹⁰. La 6560 de pacienți din studiul *Metabolic Efficiency with Ranolazine for Less Ischemia in Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndromes: Thrombolysis in Myocardial Infarction* (MERLIN-TIMI 36) cu istoric de SCA fără supradenivelare de ST recent (NSTEMI-

ACS)³¹⁹, tratamentul cu ranolazină nu a demonstrat niciun beneficiu per total. La pacienții cu angină cronică în antecedente înrolați în studiul MERLIN, ranolazina a redus ischemia recurentă [hazard ratio (HR) 0,78; $p = 0,002$]^{320,321}. La cei studiați după evenimentul coronarian, ranolazina a redus incidența unei noi creșteri a HbA_{1c} cu 32%³²⁰. În recentul studiu TERISA (*Type 2 Diabetes Evaluation of Ranolazine in Subjects With Chronic Stable Angina*) ranolazina a redus episoadele de angină stabilă la 949 de pacienți care primeau deja unul sau două medicamente antianginoase și a condus la o utilizare a nitroglicerinei sublingual mai redusă, iar beneficiile au fost mai evidente la pacienții mai degrabă cu valori mai mari decât mai mici ale HbA_{1c}. Aceste rezultate sugerează faptul că acest medicament poate fi adăugat la alte medicamente antianginoase bine-consecrate, mai ales la pacienții cu niveluri mai mari ale HbA_{1c}, care se pot de asemenea baza mai frecvent pe managementul medicamentos³²².

Nivelurile plasmatice de ranolazină sunt crescute de către inhibitorii de citocrom P3A (CYP3A) (diltiazem, verapamil, antibiotice macrolide, suc de grapefruit). Eliminarea ranolazinei este redusă de către afectarea funcției renale și hepatice³¹⁷. Ranolazina alungește intervalul QTc și ar trebui prin urmare utilizată cu prudență la pacienții cu QT crescut sau aflați pe medicamente care cresc intervalul QT³¹⁷.

7.1.3.3.8 Allopurinol

Allopurinolul, un inhibitor al xantin-oxidazei care reduce concentrația de acid uric la pacienții cu gută, este și un medicament antianginos. Există dovezi clinice limitate, dar într-un studiu randomizat cu cross-over la 65 de pacienți cu BACS, allopurinol 600mg/zi a crescut timpul până la subdenivelarea de segment ST sau până la apariția durerii toracice³²³. În cazul afectării renale, asemenea doze mari pot avea efecte adverse toxice. La pacienții cu BACS tratați optim, allopurinolul a redus stresul oxidativ vascular²⁰⁶, în timp ce în insuficiența cardiacă a condus la conservarea ATP-ului³²⁴.

7.1.3.3.9 Molsidomina

Acest donor direct de NO are efecte antiischemice similare cu cele ale izosorbid dinitratului³²⁵. Formularea de 16 mg odată pe zi cu acțiune prelungită este la fel de eficientă precum 8 mg de două ori pe zi³²⁵.

7.1.3.4 Pacienții cu presiune arterială scăzută

Medicamentele antianginoase ar trebui inițiate la doze foarte mici, preferându-se folosirea medicamentelor fără impact sau cu impact minim asupra TA, cum

ar fi ivabradina (la pacienții în ritm sinusal), ranolazina sau trimetazidina.

7.1.3.5 Pacienții cu frecvență cardiacă scăzută

Mai multe studii au demonstrat că frecvența cardiacă de repaus este un factor de risc independent important pentru prognosticul negativ la pacienții cu BACS. Există o relație liniară între frecvența cardiacă de repaus și evenimentele cardiovasculare majore, cu o scădere persistentă a riscului CV odată cu scăderea frecvenței cardiace^{43,326-328}. A fost demonstrat un beneficiu clinic al reducerii frecvenței cardiace folosind diverse medicamente. Deși scăderea frecvenței cardiace sub 60 b.p.m. este un scop important al tratamentului BACS, pacienții care prezintă o frecvență cardiacă scăzută ar trebui tratați în mod diferit. Medicamentele care scad frecvența cardiacă (betablocantele, ivabradina, BCC care scad frecvența cardiacă) ar trebui evitate sau folosite cu precauție și, dacă sunt necesare, introduse la doze foarte mici. De preferință, ar trebui administrate medicamente antianginoase fără efecte pe scăderea frecvenței cardiace.

7.2 Prevenția evenimentelor

7.2.1 Agenți antiplachetari

Agenții antiplachetari scad agregarea plachetară și pot preveni formarea trombului coronarian. Datorită unui raport favorabil între beneficiu și risc la pacienții cu BACS stabilă și costul său scăzut, aspirina în doză mică este medicamentul de elecție în majoritatea cazurilor, iar clopidogrelul poate fi luat în considerație la anumiți pacienți. Folosirea agenților antiplachetari este asociată cu un risc mai mare de sângerare.

7.2.1.1 Aspirina în doză mică

Aspirina rămâne baza prevenției farmacologice a trombozei arteriale. Acționează prin inhibiția ireversibilă a ciclooxigenazei-1 (COX-1) plachetare și deci a producției de tromboxan, care este în mod normal completă cu doza cronică ≥ 75 mg/zi. Contrar efectelor antiplachetare, efectele adverse gastrointestinale ale aspirinei cresc la doze mai mari. Raportul optim risc-beneficiu este atins cu doze de aspirină de 75-150 mg/zi³³²⁻³³⁴.

7.2.1.2 Inhibitorii P2Y12

Inhibitorii P2Y12, inclusiv tienopiridinele, acționează ca antagoniști ai receptorului plachetar P2Y12 al adenosin-difosfatului (ADP), inhibând deci agregarea plachetară. Studiul major care susține folosirea tienopiridinelor la pacienții coronarieni stabili este *Clopidogrel*

vs. Aspirin in Patients at Risk of Ischaemic Events (CAPRIE), care a arătat un beneficiu global al clopidogrelului prin comparație cu aspirina (de asemenea cu un profil de siguranță favorabil) în ceea ce privește prevenția evenimentelor CV la trei categorii de pacienți cu istoric de IM, istoric de AVC și boală vasculară periferică (BVP)³³⁵. Beneficiul clopidogrelului a fost generat de către sub-grupul cu boală vasculară periferică (BVP), iar doza de aspirină cu care a fost comparat (325 mg/zi) poate să nu fie cea mai sigură doză. Clopidogrelul ar trebui deci propus ca a doua linie de tratament, în special la pacienții cu BACS cu intoleranță la aspirină. Prasugrel și ticagrelor sunt noi antagoniști ai P2Y12 care ating un nivel mai mare al inhibiției plachetare în comparație cu clopidogrelul^{336,337}. Prasugrelul și ticagrelorul sunt ambele asociate cu o reducere semnificativă a efectelor CV prin comparație cu clopidogrelul la pacienții cu SCA^{338,339}, însă nu există studii clinice care să evalueze beneficiul acestor medicamente la pacienții cu BACS. După ce pacienții cu angină instabilă sau cu infarct miocardic fără supradenivelare de ST sunt stabiliizați și manageriați medicamentos, nu există date care să susțină efectul benefic al inhibiției plachetare intensive³⁴⁰.

7.2.1.3 Combinația agenților antiplachetari

Teapia antiplachetară duală combinând aspirina și o tienopiridină este standardul pentru pacienții cu SCA, inclusiv după faza acută, când pacienții sunt stabiliizați sau la pacienții cu BACS care au beneficiat de PCI electiv^{1,338,339,342}. Totuși, în studiul *Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management, and Avoidance* (CHARISMA), terapia antiplachetară duală nu a conferit beneficii la pacienții cu boală vasculară stabilă sau aflați la risc de evenimente aterotrombotice, deși un beneficiu semnificativ a fost observat într-o analiză post-hoc a pacienților cu boală aterotrombotică documentată și în mod special la pacienții cu istoric de IM³⁴⁴. Terapia antiplachetară duală a fost recent testată cu un antagonist de receptor activat de protează de tip (PAR-1)³⁴¹. Endpoint-ul primar de eficacitate – compus din mortalitate CV, IM sau AVC – a fost semnificativ redus cu vorapaxar adăugat la terapia antiplachetară standard la pacienții cu boală aterosclerotică stabilă, iar acest beneficiu a fost în mod special evident în grupul de pacienți post-IM³⁴⁵. Totuși, a crescut riscul de sângerare moderată sau severă, inclusiv de hemoragie intracraniană. Per total, pe baza acestor analize post-hoc, terapia antiplachetară combinată poate fi benefică doar în cazul pacienților selectați,

aflați la risc crescut de evenimente ischemice, dar nu poate fi recomandată sistematic pacienților cu BACS.

7.2.1.4 Răspuns slab la agenții antiplachetari

Există o largă variabilitate a răspunsului la terapia antiplachetară și recent s-a dezvoltat un deosebit interes în ceea ce privește folosirea testelor genetice și/sau funcționale pentru ghidarea acestui tip de tratament. Reactivitatea plachetară crescută la pacienții aflați pe aspirină și/sau clopidogrel rezultă din mulți factori inclusiv non-complianța, turn-over accelerat al plachetelor, interacțiuni medicamentoase, caracteristici ale pacienților (cum ar fi vârstă, sex, diabet) și polimorfisme nucleotidice singulare [citocromul P450 2C19 (CYP2C19*2), membrul 1 al casetei sub-familiei B legată de ATP (ABCB1) pentru clopidogrel]. Influența variantelor genetice asupra răspunsului la agenții antiplachetari, în principal clopidogrel, a fost bine stabilită la pacienții cu SCA și PCI planificat, dar nu și la pacienții cu BAC stabilă³⁴⁶. Totuși, nu există actualmente nicio recomandare pentru efectuarea testelor genetice la pacienții cu BAC stabilă. Testarea funcției plachetare la pacienții cu BACS care efectuează PCI nu este recomandată de rutină (vezi capitolul 8)³⁴⁷.

7.2.2 Agenți hipolipemianți (vezi managementul lipidic, mai sus)

Pacienții cu BAC documentată sunt considerați ca fiind la risc foarte înalt și ar trebui tratați cu statine, conform cu recomandările Ghidurilor ESC/Societății Europene de Ateroscleroză pentru managementul dislipidemiei⁶². Ținta tratamentului este un LDL-C <1,8mmol/L și/sau reducerea cu >50% dacă nivelurile țintă nu pot fi atinse.

7.2.3 Blocantele sistemului renină-angiotensină-aldosteron

Inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei reduc mortalitatea totală, IM, AVC și insuficiența cardiacă la pacienții aparținând unor subgrupuri specifice, incluzând pe cei cu insuficiență cardiacă³⁴⁸⁻³⁵⁰, istoric de boală vasculară³⁵¹⁻³⁵³, sau diabet cu risc crescut³⁵⁴. Prin urmare este adecvată luarea în considerație a inhibitorilor ECA pentru tratamentul pacienților cu BACS, în special cu hipertensiune co-existentă, FEVS ≤40%, diabet sau BRC, dacă nu sunt contraindicați.

Totuși, nu toate studiile clinice au demonstrat că inhibitorii ECA reduc mortalitatea de orice cauză, mortalitatea CV, IM non-fatal, AVC și insuficiența cardiacă la pacienții cu ateroscleroză și funcție sistolică păstrată^{351,352,355}. La pacienții cu BACS și hipertensiune, este preferată o terapie combinată care constă într-un inhi-

bitor al ECA și un BCC de tip DHP cum ar fi perindopril/amlodipină în studiul *Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial* (ASCOT) și benazepril/amlodipină în studiul *Avoiding Cardiovascular Events Through Combination Therapy in Patients Living With Systolic Hypertension* (ACCOMPLISH)^{356,357}. Din contră, adăugarea unui antagonist de receptori ai angiotensinei II (BRA) la un inhibitor al ECA a fost asociată cu mai multe reacții adverse, fără o creștere a beneficiilor^{358,359}.

Deci, tratamentul cu BRA poate fi o terapie alternativă pentru pacienții cu BACS atunci când inhibiția ECA este indicată dar nu este tolerată. Totuși, nu există studii clinice de prognostic care să demonstreze un efect benefic al BRA în BACS.

Blocarea aldosteronică cu spironolactonă și eplere-nonă este recomandată la pacienții fără disfuncție renală semnificativă sau hiperpotasemie, care deja primesc doze terapeutice de inhibitor ECA și betablocant, au o FEVS ≤40% și au fie diabet, fie insuficiență cardiacă³⁶⁰.

7.3 Alte medicamente

7.3.1 Analgezice

Folosirea inhibitorilor selectivi de ciclooxygenază-2 (COX-2) și a tradiționalelor medicamente antiinflamatorii non-steroidiene (AINS) a fost asociată cu un risc crescut de evenimente CV în studii recente efectuate în artrită și cancer și deci nu sunt recomandate³⁶¹⁻³⁶³. La pacienții aflați la risc CV crescut și care au nevoie de ameliorarea durerii, se recomandă inițierea tratamentului cu acetaminofen sau aspirină în cea mai mică doză eficientă, mai ales în cazul analgeziei pe termen scurt.

Dacă ameliorarea adecvată a durerii necesită folosirea AINS, acestea trebuie utilizate în cele mai mici doze eficiente și pentru cea mai scurtă durată de timp posibilă. La pacienții cu boală vasculară aterosclerotică – și BACS în particular – tratamentul cu AINS ar trebui, atunci când este indicat pentru alte motive, să fie combinat cu aspirină în doză mică pentru asigurarea unei inhibiții plachetare eficiente.

7.4. Strategie

Figura 4 sumarizează managementul medicamentos al pacienților cu BACS. Această strategie obișnuită poate fi ajustată în funcție de comorbiditățile, contraindicațiile, preferința personală a pacienților și costurile medicamentelor. Managementul medical constă într-o combinație a cel puțin un medicament pentru ameliorarea anginei plus medicamente pentru îmbunătățirea prognosticului, precum și folosirea nitroglicerinei sublinguale pentru managementul durerii toracice. Se re-

comandă adăugarea fie a unui betablocant fie a unui BCC la un nitrat cu acțiune scurtă ca primă linie de tratament pentru controlul frecvenței cardiace și a simptomelor. Dacă simptomele nu sunt controlate, se recomandă schimbarea cu cealaltă variantă (BCC sau betablocant) sau combinația unui betablocant cu un BCC de tip DHP. Combinația unui BCC care scade frecvența cardiacă cu un betablocant nu este recomandată. Alte medicamente antianginoase pot fi folosite ca tratament de linie a doua când simptomele nu sunt controlate satisfăcător. La pacienți selectați cu intoleranță sau contraindicații la ambele, atât la betablocante cât și la BCC, medicamentele de linie a doua pot fi folosite ca tratament de primă linie. Prevenția evenimentelor este realizată în mod optim prin prescrierea agenților antiplachetari și a statinelor. La pacienți selectați, poate fi luată în discuție folosirea inhibitorilor ECA sau BRA.

7.5 Tratamentul formelor particulare de BACS

7.5.1 Angina microvasculară

Toți pacienții cu angină microvasculară ar trebui să beneficieze de controlul optim al factorilor de risc coronarieni. Tratamentul simptomatic este empiric deoarece nu există decât cunoștințe limitate ale cauzelor anginei microvasculare. În plus, rezultatele disponibile ale studiilor terapeutice nu pot fi acceptate drept concludente datorită selecției variabile a pacienților,

dimensiunilor mici ale eșantioanelor, design-ului inadecvat și a lipsei demonstrării ameliorării clinice a bolii microvasculare.

Medicamentele tradiționale antiischemice reprezintă primul pas al tratamentului medical⁵². Nitrații cu acțiune scurtă pot fi folosiți pentru tratamentul atacurilor anginoase, dar frecvent sunt doar parțial eficienți. Betablocantele par o abordare rațională deoarece simptomul dominant este angina legată de efort; acestea s-au dovedit a îmbunătăți simptomele în câteva studii și ar trebui să constituie prima alegere de tratament, mai ales la pacienții cu dovada unei activități adrenergice crescute (ex. frecvență cardiacă crescută în repaus sau în timpul efortului de intensitate scăzută).

Antagoniștii de calciu și nitrații cu acțiune lungă au demonstrat rezultate variabile în studiile clinice și sunt mai folositori atunci când sunt adăugați la betablocante în cazul controlului insuficient al simptomelor. Antagoniștii de calciu, însă, pot fi folosiți ca terapie de primă linie la pacienții cu un prag semnificativ variabil al anginei de efort³⁶⁷. La pacienții cu simptome persistente în pofida terapiei medicamentoase optime au fost propuse câteva alte tratamente. Inhibitorii ECA (și posibil BRA) pot îmbunătăți funcția microvasculară prin contracararea efectelor vasoconstrictoare ale angiotensinei II; aceștia au îmbunătățit simptomele și toleranța la efort în studii mici și pot fi de ajutor mai ales în cazul

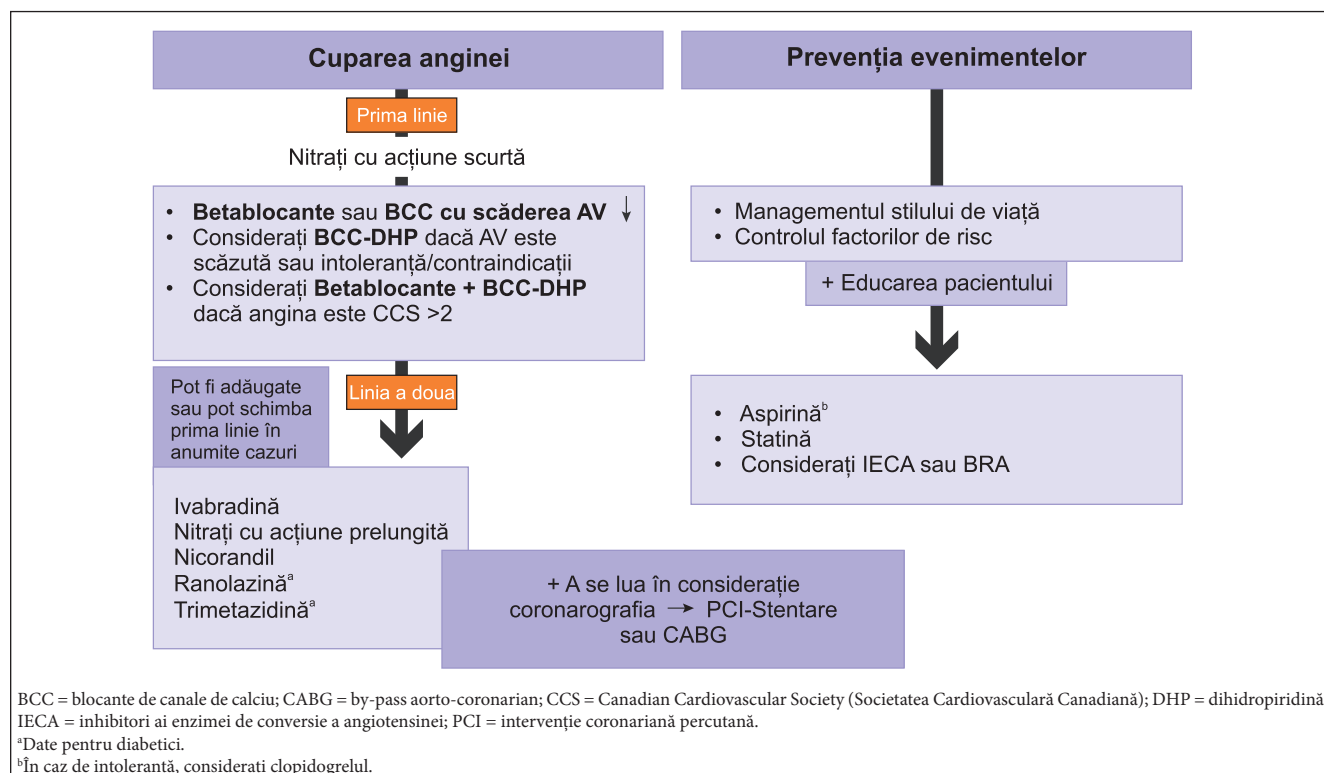


Figura 4. Managementul medical al pacienților cu boală arterială coronariană stabilă.

pacienților cu hipertensiune și diabet. Antagoniștii alfa-adrenergici pot scădea vasoconstricția mediată simpatic și pot fi luați în discuție la pacienți individuali, deși beneficiile clinice au fost de obicei dezamăgitoare. O îmbunătățire a capacității de efort a fost observată într-un studiu mic cu nicorandil³⁶⁸. O ameliorare a simptomelor anginoase, probabil mediate în primul rând de îmbunătățirea funcției endoteliale, a fost observată cu statinele și terapia de înlocuire estrogenică^{369,371}. La pacienții cu angină refractară la combinații variate ale medicamentelor prezentate anterior, pot fi propuse alte forme de tratament. Derivații xantinici (aminofilina, bamifilina) pot fi adăugați la tratamentul antiischemic pentru a reduce ischemia prin blocarea receptorilor adenosinici; adenzina este într-adevăr un mediator major al durerii cardiace ischemice (vezi **Tabelul 29**). Noile medicamente antiischemice ca ranolazina și ivabradina au arătat efecte pozitive la anumiți pacienți cu angină microvasculară. În fine, în caz de angină refractară, intervenții adiționale pot fi luate în discuție (vezi secțiunea 9 despre angina refractară).

La pacienții cu angina microvasculară, susceptibilitatea simptomelor la tratamentul medicamentos este extrem de variabilă și experimentarea diferitelor combinații de medicamente este deci necesară înainte de a obține un control satisfăcător al simptomelor.

7.5.2 Tratamentul anginei vasospastice

Toți pacienții cu angină vasospastică ar trebui să beneficieze de controlul optim al factorilor de risc coronarieni, în special prin încetarea fumatului și aspirină. O cauză legată de abuzul de substanțe (ex. cocaină, amfetamine) ar trebui întotdeauna căutată și manageriată dacă este detectată. Tratamentul cronic de prevenție al anginei vasospastice este în principal bazat pe folosirea BCC³⁷⁶. Dozele medii ale acestor medicamente (240-360 mg/zi de verapamil sau diltiazem, 40-60 mg/zi de nifedipină) previn de obicei spasmul în circa 90% dintre pacienți. Nitrații cu acțiune prelungită pot fi adăugați la anumiți pacienți pentru a îmbunătăți eficiența tra-

tamentului, iar aceștia ar trebui programați să acopere perioada zilei în care apar cel mai frecvent episoadele ischemice pentru a preveni toleranța la nitrați. Betablocantele ar trebui evitate, deoarece pot favoriza spasmul lasând vasoconstricția alfa-mediată necontracată de vasodilatația beta-mediată.

În circa 10% din cazuri, spasmul arterial coronarian este refractar la terapia vasodilatatoare standard, deși refractaritatea este de obicei limitată la perioade scurte la majoritatea pacienților. Dozele foarte mari de antagoniști de calciu și nitrați previn de obicei episoadele ischemice tranzitorii în timpul acestor perioade critice. În cazurile foarte rare în care chiar și acest tratament este insuficient, adăugarea unor medicamente antiadrenergice cum ar fi guanetidina sau clonidina pot fi de ajutor³⁷⁷. PCI cu implantare de stent la sediul spasmului (chiar în absența stenozei semnificative)³⁷⁸, precum și simpatectomia chimică sau chirurgicală³⁷⁹, au fost de asemenea raportate, dar nu sunt recomandate. Datorită prevalenței ridicate a episoadelor ischemice silențioase sau a posibilelor aritmii, monitorizarea ambulatorie ECG pe 24 de ore poate fi folosită pentru a verifica eficiența tratamentului.

Terapia cu defibrilator implantabil sau pacemaker este indicată la pacienții cu tahiaritmii sau bradiaritmii amenințătoare de viață induse de ischemie, respectiv, când spasmul coronarian prezintă un răspuns slab sau incert la terapia medicamentoasă.

8. REAVASCULARIZAREA

8.1 Intervenția coronariană percutană

Progresele în ceea ce privește tehnica, echipamentul, stenturile și terapia adjuvantă au instituit PCI drept o procedură sigură și de rutină la pacienții cu BACS și anatomie coronariană corespunzătoare. Riscul de mortalitate asociat cu această procedură în BACS este de 0,5%³⁸⁰⁻³⁸². Eficacitatea PCI în BACS prin comparație cu tratamentul medicamentos și CABG a fost subiectul unei evaluări extensive.

Tabelul 29. Tratamentul pacienților cu angină microvasculară

Recomandări	Clasă ^a	Nivel de evidență ^b	Ref. ^c
Este recomandat ca toți pacienții să primească tratament de prevenție secundară incluzând aspirină și statine.	I	B	371
Betablocantele sunt recomandate ca primă linie de tratament.	I	B	372
Antagoniștii de calciu sunt recomandați dacă betablocantele nu reușesc să obțină suficient beneficiu simptomatic sau nu sunt tolerate.	I	B	367
Inhibitorii ECA sau nicorandilul pot fi considerați la pacienții cu simptome refractare.	IIb	B	368
Derivații xantinici sau tratamente non-farmacologice cum ar fi tehnicile de neurostimulare pot fi considerate la pacienții cu simptome refractare la lista de medicamente de mai sus.	IIb	B	373-375

ECA = enzima de conversie a angiotensinei
^aClasă de recomandare.
^bNivel de evidență.
^cReferință(e) care susțin nivelul de evidență

8.1.1 Tipuri de stenturi și terapia duală antiplachetară

Steturile metalice simple (*bare metal stents* - BMS) sunt asociate cu o rată de recurență a stenozei angiografice de 20-30% la 6-9 luni după implantare. Steturile farmacologic active (*drug-eluting stent* - DES) reduc incidența restenozei angiografice și repetarea revascularizării determinată de ischemie. Pentru prima generație de DES acest beneficiu a fost demonstrat extensiv în pofida unei incidențe ușor mai mari de tromboză tardivă și foarte tardivă intrastent³⁸³, care este legată de întârzierea endotelizării, fapt care necesită o terapie duală antiplachetară (*dual antiplatelet therapy* - DAPT) mai lungă pentru a preveni tromboza intrastent. Prima generație de stenturi farmacologic active cu eluție de sirolimus (SES) și stenturi farmacologic active cu eluție de paclitaxel (PES) au fost comparate extensiv în studii randomizate controlate head-to-head. Rezultatele angiografice au fost mai bune cu SES și s-au transpus în diferențe semnificative în ceea ce privește repetarea revascularizării³⁸⁴. Cele mai recente sau generația a doua de DES (cu strut-uri mai subțiri și polimer mai biocompatibil sau biodegradabil) au demonstrat rezultate clinice superioare atât în ceea ce privește eficacitatea cât și siguranța atunci când au fost comparate cu prima generație de DES³⁸⁵. A doua generație de DES – preferând pe acelea testate în studii mari de tip toți participanții și comparate cu alte DES cu rezultate dovedite – sunt deci varianta recomandată la pacienții cu BACS fără contraindicații la DAPT (vezi **Tabelul 30**).

O metaanaliză recentă a confirmat faptul că pretratatamentul cu clopidogrel în cazul pacienților care beneficiază de PCI electivă nu reduce mortalitatea sau

evenimentele adverse majore cardiace (*major adverse cardiac events* - MACE) în comparație cu clopidogrelul administrat în laboratorul de cateterism³⁸⁶. Pe baza a mai multe studii randomizate și a acestei metaanalize – și contrar unei practici comune răspândite – pacienții cu BACS care beneficiază de angiografie coronariană cu posibilitatea de a efectua PCI ad-hoc nu ar trebui tratați cu clopidogrel înainte de a cunoaște anatomia coronariană³⁸⁶⁻³⁸⁸. Riscul de sângerare asociat DAPT de rutină administrată înainte de cateterizare pacienților care nu necesită stentare (fără BAC sau cu BAC care necesită chirurgie CABG) nu este contrabalansat de un beneficiu detectabil în ceea ce privește evenimentele ischemice la cei care beneficiază de PCI. În ciuda avantajelor covârșitoare demonstrate la pacienții cu SCA – și în mod special la pacienții diabetici – în absența studiilor clinice randomizate, folosirea prasugrelului sau ticagrelorului nu pot fi recomandate la pacienții cu BACS care beneficiază de PCI electiv. Folosirea de tip off-label a acestor medicamente este totuși o practică comună la anumiți pacienți aflați la risc crescut, în special în cazul trombozei intrastent documentate. După stetare întreruperea prematură a terapiei antiplachetare este un factor de risc major pentru tromboza intrastent și ar trebui evitată^{389,390}.

Ghidurile actuale recomandă 6-12 luni de DAPT după prima generație de stenturi¹⁷². DES de generație nouă au fost asociate cu o rată mai mică de tromboză intrastent^{391,392}, iar date recente din registre și studii randomizate controlate sugerează faptul că o durată mai scurtă a DAPT ar putea fi suficientă la pacienții coronarieni stabili³⁹³⁻³⁹⁶. Luând în considerație raportul risc-beneficiu al DAPT dincolo de 6 luni – și în timp ce așteptăm informații suplimentare de la studii

Tabelul 30. Stentarea și strategiile antiplachetare la pacienții cu boală arterială coronariană

Recomandări	Clasă ^a	Nivel de evidență ^b	Ref. ^c
DES sunt recomandate în cazul tuturor pacienților care sunt stentați în absența contraindicațiilor la DAPT prelungită.	I	A	172
Aspirina este recomandată în cazul stentingului electiv.	I	B	172
Clopidogrelul este recomandat în cazul stentingului electiv.	I	A	172
Prasugrelul sau ticagrelorul trebuie avute în vedere la pacienții cu tromboză intrastent aflați pe tratament cu clopidogrel fără întreruperea tratamentului.	IIa	C	-
Antagoniștii de GP IIb/IIIa ar trebui considerați numai în situațiile bail-out.	IIa	C	172
Testarea funcției plachetare sau testarea genetică poate fi considerată în cazul unor situații specifice sau la risc înalt (ex. istoric de tromboză intrastent, probleme de complianță, suspiciune de rezistență, risc crescut de sângerare) dacă rezultatele au potențialul de a schimba strategia de tratament.	IIb	C	-
Prasugrelul și ticagrelorul pot fi considerate în situații specifice de stentare electivă la risc înalt (stentare trunchi principal al arterei coronare stângi, risc de tromboză de stent, diabet).	IIb	C	-
Pretratatamentul cu clopidogrel (atunci când anatomia coronariană nu este cunoscută) nu este recomandat.	III	A	386,388,387
Testarea de rutină a funcției plachetare (clopidogrel sau aspirină) pentru ajustarea terapiei antiplachetare înaintea sau după stentarea electivă nu este recomandată.	III	A	347, 398
Prasugrelul sau ticagrelorul nu sunt recomandate pentru stentarea electivă la risc scăzut.	III	C	-

BACS = boală arterială coronariană stabilă; DAPT = Terapie duală antiplachetară.
^aClasă de recomandare.
^bNivel de evidență.
^cReferință(e) care susține nivelul de evidență.

în desfășurare care cercetează durate variabile de tratament incluzând mai mult de un an – sprijinim recomandările actuale ale ESC de DAPT cu durata de 6-12 luni la pacienții cu BACS care beneficiază de revascularizare prin PCI cu ultimele generații de DES (vezi secțiunea 9,5 pentru mai multe detalii și recomandări)¹⁷². Durate mai scurte (1-3 luni) sunt rezonabile la pacienții cu risc crescut sau care sunt supuși intervențiilor chirurgicale care nu pot fi amânate sau care se află pe tratament anticoagulant concomitent la care folosirea clopidogrelului a demonstrat avantaje semnificative într-un singur studiu de talie mică (*What is the Optimal antiplatelet and anticoagulant therapy in patients with oral anticoagulation and coronary Stenting* (WOEST))³⁹⁷.

8.1.2 Evaluarea intracoronariană a severității stenozei (rezervă fracționată de flux, ecografie intravasculară și tomografie de coerență optică) (vezi atașamentul web)

Când testele imagistice neinvazive sunt contraindicate, non-diagnostice sau nedisponibile, măsurarea FFR în timpul infuziei de adenzină este în mod special folositor în identificarea stenozei semnificative hemodinamic sau funcțional, care induc ischemia, justificându-se astfel revascularizarea (vezi **Tabelul 31**). La pacienții cu FFR >0,80, studiile în era BMS au demonstrat faptul că managementul medical are rezultate clinice mai bune decât revascularizarea imediată^{110,172,399}. Prin urmare, un pacient cu o stenoză și un FFR >0,80 (două măsurători sau în timpul infuziei cu adenzină) nu ar trebui revascularizat. Recentul studiu *Fractional Flow Reserve vs. Angiography for Multivessel Evaluation* (FAME-2) a confirmat faptul că pacienții cu BACS cu stenoze care au FFR ≤0,80 au beneficiu din revascularizarea prin PCI în plus față de TMO, un beneficiu generat doar de reducerea nevoii de revascularizare de urgență (studiul a fost oprit prematur de către DSMB din acest motiv). Pacienții fără ischemie au prognostic excelent doar pe tratament medicamentos¹⁴⁰. Deși studiul are limitări semnificative (tipul deschis al studiului este posibil să fi afectat decizia în ceea ce privește revascularizarea de ‘urgență’; populație aflată la risc scăzut), FFR poate ghida PCI într-un mod eficient clinic. Rezerva fracționată de flux, deși în general nefolositoare în cazul stenozei de grad înalt (angiografic >90%) care practic au mereu FFR ≤0,8, poate ajuta decizia de revascularizare în multe situații clinice incerte. O asemenea situație este boala multivasculară, care apare într-o populație foarte heterogenă. La acești pacienți măsurarea FFR poate schimba strategia de re-

vascularizare (PCI vs.CABG) și extensia revascularizării conform evaluării funcționale a stenozei aflate în locații coronariene critice. O altă situație clinică în ceea ce privește revascularizarea este stenoza de TC, o locație cu importanță prognostică majoră și care frecvent determină tipul de tratament. Un studiu recent unicentric a arătat că angiografia nu este întotdeauna sigură în determinarea severității stenozei de TC și că amânarea revascularizării, dacă FFR >0,80, poate fi o abordare sigură⁴⁰¹.

O altă situație relevantă pentru acest Ghid, unde FFR poate fi de ajutor este la pacienții post-SCA. Odată ce leziunea responsabilă a fost tratată, pacientul poate fi considerat ca fiind un pacient cu BAC stabilă sau stabilizată. Testele de stres/imagistica non-invazivă imediat după faza acută pot fi imposibile, contraindicate sau riscante. Stenozele non-responsabile de SCA la pacienții cu SCA recent pot fi evaluate prin FFR, fie în timpul procedurii inițiale, fie în timpul unei proceduri ulterioare^{399,402}.

Folosirea ecografiei intravasculare (IVUS) a fost investigată pe larg în BACS cu variate subseturi de leziuni (vezi **Tabelul 31**). Spre deosebire de FFR, IVUS este o unealtă diagnostică și nu evaluează severitatea funcțională a unei stenoze. Valorile prag acceptate anterior de 3,5 sau 4 mm² pentru o stenoză a unei artere majore epicardice și de 6,0 mm² pentru stenoza de trunchi comun⁴⁰³ s-au dovedit a nu fi sigure și slab corelate cu FFR, cu valori ceva mai bune când valorile absolute măsurate prin IVUS sunt corectate pentru dimensiunile vasului de referință. Odată ce indicația de tratament a fost stabilită, când este nevoie de mai multă informație, IVUS este net superioară față de FFR deoarece oferă o caracterizare anatomică a leziunii în ceea ce privește dimensiunea vasului și compoziția plăcii și poate controla expansiunea stentului și apozitia structurilor. Mai recent tomografia de coerență optică (OCT) a fost dezvoltată ca o nouă unealtă imagistică intracoronariană cu rezoluție superioară (<10μm) capabilă să ofere o evaluare detaliată a componentelor superficiale inclusiv măsurarea grosimii capșonului fibros al plăcilor lipidice⁴⁰⁴. Utilitatea OCT la pacienții cu BACS cu plăci vulnerabile nu a fost bine stabilită⁴⁰⁴, și în mod cert tratamentul leziunilor non-critice funcțional, bazat doar pe prezența elementelor de instabilitate, nu este recomandată. Tehnica facilitată de achiziție a imaginilor permite optimizarea expansiunii și apozității stentului și evaluarea pe termen lung a vindecării stentului⁴⁰⁴.

Tabelul 31. Folosirea rezervei fracționate de flux, ecografiei intravascular-lare și a tomografiei de coerență optică în BACS

Recomandări	Clasă ^a	Nivel ^b	Ref. ^c
FFR este recomandat pentru identificarea leziunilor relevante hemodinamic atunci când nu este disponibilă o dovadă a ischemiei.	I	A	399, 401, 405
Revascularizarea stenozelor cu FFR <0,80 este recomandată la pacienții cu simptome anginoase sau un test de stres pozitiv.	I	B	400
IVUS sau OCT pot fi considerate pentru caracterizarea leziunilor.	IIb	B	404, 406
IVUS sau OCT pot fi considerate pentru îmbunătățirea montării stentului.	IIb	B	404
Revascularizarea unei stenoze intermediare angiografic fără ischemie asociată sau fără FFR <0,80 nu este recomandată.	III	B	399, 405

BACS = boală arterială coronariană stabilă; FFR = rezerva fracționată de flux; IVUS = ecografie intravasculară; OCT = tomografie de coerență optică.
^aClasă de recomandare.
^bNivel de evidență.
^cReferință(e) care susține nivelul de evidență.

8.2 Chirurgia arterială coronariană de by-pass

8.2.1 Grafturi arteriale vs. venoase

În ultimii 25 de ani principala tehnică aflată la baza CABG a fost folosirea unei artere mamare interne (AMI) pentru artera coronară IVA cu grafturi venoase suplimentare în funcție de necesitate. Aceasta a urmat unei publicații de referință de la Cleveland Clinic în 1986, care a arătat că AMI pe IVA a îmbunătățit supraviețuirea și a redus incidența ulterioară a IM, anginei recurente și a nevoii de revascularizare repetată⁴⁰⁷.

De atunci, câteva studii angiografice au confirmat patența superioară a ambelor grafturi AMI în comparație cu grafturile venoase atât precoce cât și tardiv după CABG^{408,409}. Mai important, această patență superioară a grafturilor pare să se transpună într-un beneficiu pe supraviețuire. În 2001 o recenzie sistematică comparând folosirea unui singur graft mamar (SAMI) cu grafturi mamare bilaterale (BAMI) a raportat un beneficiu semnificativ pe supraviețuire în cazul BAMI cu un hazard ratio pentru deces de 0,81⁴¹⁰. Studii recente au raportat că beneficiul BAMI pe supraviețuire se extinde în a doua și a treia decadă de urmărire^{411,412}, și mai ales la pacienții cu diabet¹⁶⁹.

Îngrijirile anterioare, legate de faptul că folosirea grafturilor BAMI ar putea crește mortalitatea și/sau morbiditatea precoce postoperator, au fost risipite de studiul Arterial Revascularization Trial (ART) care, într-unul dintre cele mai mari studii efectuate vreodată în chirurgia cardiacă, a randomizat 3102 pacienți la SIMA sau BIMA cu grafturi suplimentare în funcție de necesitate⁴¹³. În timp ce rezultatul primar al acestui studiu este supraviețuirea la 10 ani, o analiză intermediară a siguranței la 1 an a arătat o mortalitate similară

de circa 2% în ambele grupuri, fără diferențe în ceea ce privește incidența IM, a mortalității sau a AVC, dar cu o ușoară creștere a incidenței reconstrucției plăgii sternale în grupul BIMA (1,9% vs. 0,6%)⁴¹³. Datele sunt momentan analizate pentru determinarea factorilor cheie legați de pacient și de intervenție care predispun la dehiscenta sternală.

Artera radială a fost de asemenea propusă ca al doilea graft arterial, mai degrabă decât un al doilea graft AMI. În două studii randomizate, patența arterei radiale la 1 an a fost în mod diferit raportată ca fiind 'superioară' și 'echivalentă' cu patența grafturilor venoase^{414,415}. Într-un alt studiu randomizat de dimensiuni mici patența arterei radiale la 5 ani a fost în mod semnificativ superioară grafturilor venoase atunci când a fost plasată pe sistemul coronarian circumflex^{416,417}.

Totuși, în pofida dovezilor clinice și angiografice ale potențialei superiorități ale grafturilor arteriale, în realitate marea majoritate a grafturilor – cu excepția AMI pe IVA – sunt efectuate cu grafturi venoase safene. Cele mai bune dovezi recente sugerează că rata patenței grafturilor venoase safene este ușor mai scăzută în cazul chirurgiei "pe cord bătând" și atunci când recoltarea se efectuează endoscopic față de tehnicile deschise^{418,419}.

8.2.2 Chirurgia "pe cord bătând" vs. "pe pompă" (vezi atașamentul web)

Chirurgia "pe cord bătând" a fost inițial propusă cu aproape 30 de ani în urmă⁴²⁰. Numeroase studii randomizate și meta-analize au demonstrat absența unui beneficiu semnificativ pe mortalitate^{421,422}, dar au existat reduceri ale AVC, ale re-intervenției pentru hemoragie perioperatorie și ale complicațiilor postoperatorii, posibil cu prețul unui exces de repetare a revascularizării în cazul chirurgiei "pe cord bătând". Cele mai mari două studii randomizate, *Veterans Affairs (VA) Randomized On/Off Bypass (ROOBY)* (n = 2203)⁴¹⁹ și *CABG Off or On Pump Revascularization Study (CORONARY)* (n = 4752)⁴²¹, au raportat ambele absența unei diferențe în ceea ce privește obiectivul primar compus la 30 de zile. ROOBY a raportat un rezultat mai slab (deces sau complicații) în ceea ce privește obiectivul compus al chirurgiei "pe cord bătând" la 1 an (9,9 vs. 7,4%), în timp ce CORONARY urmează să raporteze la momentul redactării acestui Ghid. Față de studiile randomizate, câteva registre mari propensity-matched⁴²³⁻⁴²⁵, care în general au inclus pacienți aflați la risc mai înalt, au raportat o reducere a mortalității la pacienții care au beneficiat de CABG "pe cord bătând", deși chirurgia "pe cord bătând" este încă efectuată doar într-o minoritate de centre.

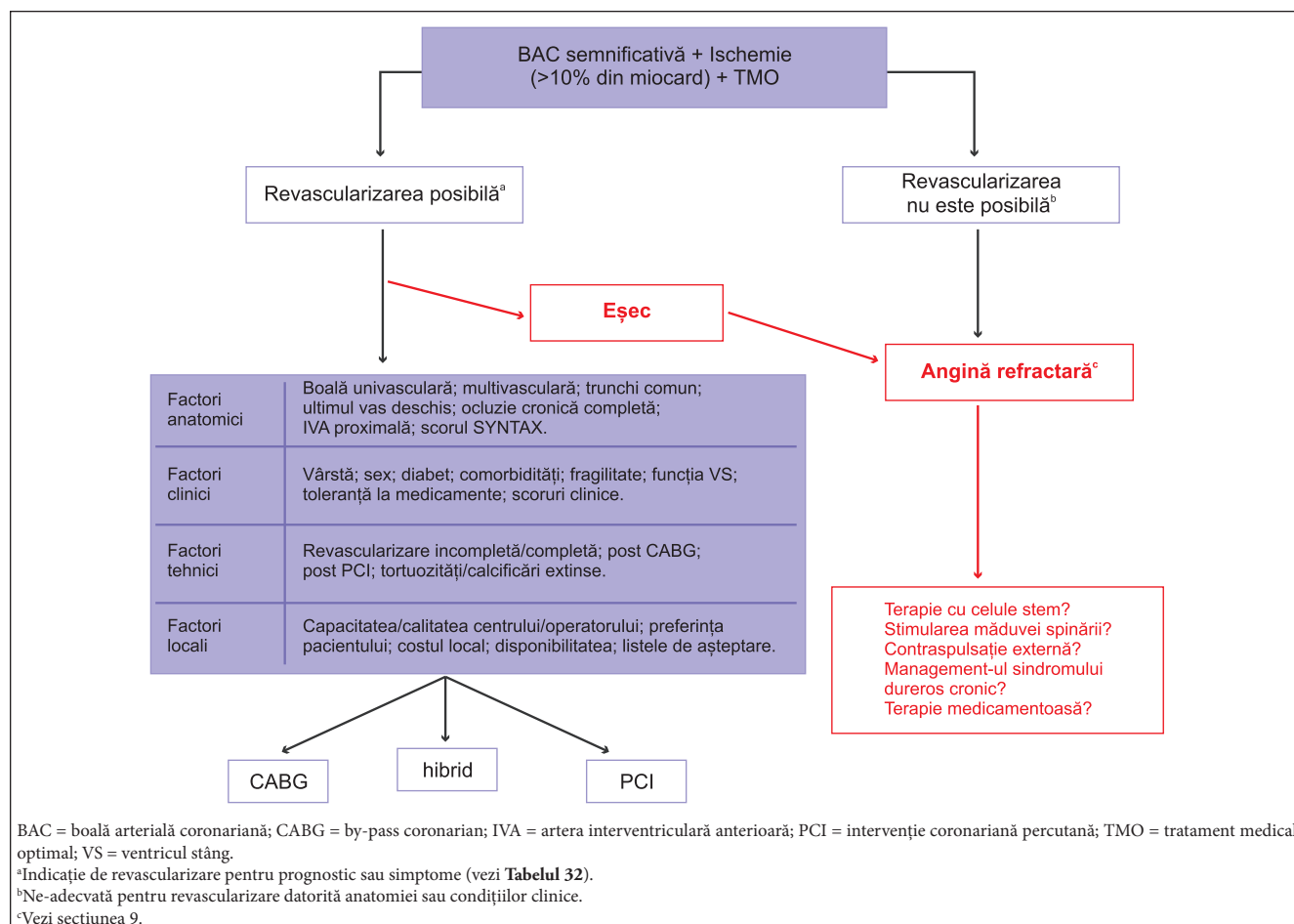


Figura 5. Strategia globală de intervenție la pacienții cu boală arterială coronariană stabilă (BACS) cu ischemie dovedită.

8.3 Revascularizarea vs. tratamentul medical

8.3.1 Reguli generale pentru revascularizare (vezi atașamentul web)

Decizia de a revasculariza un pacient trebuie bazată pe prezența stenozelor arteriale coronariene semnificative, gradul de ischemie asociată și beneficiul așteptat în legătură cu prognosticul și/sau simptomele (**Figura 5**). Există mulți factori clinici, anatomici, tehnici și legați de mediu care trebuie discutați înainte de a putea anticipa beneficiul revascularizării (**Tabelul 32, Figura 5**). Numărul mare de combinații posibile face dificilă existența unor recomandări absolute pentru fiecare situație. În acest sens, într-un anumit spital, judecata clinică cu ajungerea la un consens, mai degrabă decât decizia individuală, cu o discuție în cadrul *Heart Team*, ar trebui să aibă prioritate, deși acest lucru trebuie individualizat deoarece la mulți pacienți abordarea preferată este destul de clară.

Când este fezabilă tehnic, cu un risc acceptabil și o speranță bună de viață, revascularizarea este indicată

în cazul anginei cronice refractare la TMO. Poate fi de asemenea considerată ca primă linie de tratament în situațiile discutate mai jos.

8.3.1.1 Post-infarkt miocardic

Studiul *Swiss Interventional Study on Silent Ischemia Type II* (SWISSI II), care a inclus 201 pacienți cu IM cu supradenivelare de ST recent, a investigat dacă revascularizarea a fost mai bună decât terapia medicamentoasă la pacienții stabili cu ischemie miocardică silențioasă (vezi descrierea mai jos).

Pe parcursul unei perioade lungi de urmărire de 10 ani, obiectivul primar, care a fost supraviețuirea liberă de mortalitate cardiacă, IM non-fatal sau revascularizare, a fost semnificativ mai bun în grupul supus PCI.

PCI a redus de asemenea ratele mortalității cardiace și ale mortalității de orice cauză sau IM. În plus, a fost redusă ischemia evidențiată obiectiv în grupul pacienților revascularizați⁴³¹.

Studiul *Danish trial in Acute Myocardial Infarction* (DANAMI) a comparat o strategie invazivă amânată cu

PCI și CABG cu o strategie conservatoare la 503 pacienți cu ischemie miocardică inductibilă, care fuseseră trombolizați pentru un prim IM. Un test de stres a fost efectuat la externare și la pacienții randomizați pentru strategie invazivă; angiografia a fost efectuată la un interval de două săptămâni de la testul de stres. Pacienții cu angina instabilă au fost excluși.

Angina plus ischemia au fost prezente la 25%, numai angina la 16%, iar 57% au avut ischemie silențioasă la testul de stres⁴³². La urmărirea la 2,5 ani, strategia invazivă a fost asociată cu o reducere a incidenței reinfarctizării și o scădere a frecvenței anginei. Acest lucru a fost notat atât la pacienții cu ischemie simptomatică cât și la cei cu ischemie asimptomatică⁴³³.

Dimpotrivă, studiul *Occluded Artery Trial* (OAT), cu o strategie cu PCI de rutină la 3 până la 28 de zile după IM acut, nu a găsit niciun beneficiu în ceea ce privește mortalitatea, reinfarctizarea sau insuficiența cardiacă la 4 ani de urmărire, la pacienții asimptomatici sau minim simptomatici cu ocluzia arterei responsabile de infarct⁴³⁴. Totuși, rezultatele studiului OAT nu ar trebui interpretate ca aplicându-se la toți pacienții cu IM cu supradenivelare de ST, ci doar la cei cu ocluzie descoperită tardiv și fără angină sau cu angină minimă. Două studii mai mici [*The Open Artery Trial* (TOAT) and *Desobstruction Coronaire en Post-Infarctus* (DECOPI)] au cercetat situații similare ale pacienților stabili după un IM cu undă Q, fără ischemie reziduală și cu ocluzie

totală persistentă a arterei responsabile de infarct, iar aceste studii nu au arătat un beneficiu clinic al stentării față de terapia medicală^{435,436}.

Studiile de revascularizare post-tromboliză. Studii vechi (nediscutate aici), comparând o strategie invazivă cu una conservativă după terapia fibrinolitica nu au arătat nicio diferență între prognosticul pacienților, dar aceste studii antedatează folosirea stenturilor și terapia modernă antiplachetară⁴³⁷⁻⁴³⁹. Dimpotrivă, studii randomizate mai recente, care au comparat PCI precoce sistematic cu o strategie conservatoare ghidată de ischemie, au demonstrat o tendință favorabilă în cazul PCI precoce și o reducere semnificativă a mortalității sau IM într-o metaanaliză⁴⁴⁰⁻⁴⁴¹.

8.3.1.2 Disfuncția ventriculară stângă

În general, revascularizarea îmbunătățește supraviețuirea pacienților ‘mai bolnavi’, mai ales în prezența disfuncției VS⁴⁴²⁻⁴⁴⁷. Încă din perioada de început a angiografiei coronariene, a fost bine recunoscut faptul că disfuncția VS este unul dintre cei mai puternici indicatori ai unui prognostic advers⁴⁴⁸. Pe măsură ce tehnicile de revascularizare s-au îmbunătățit, disfuncția VS a devenit o țintă primordială – spre deosebire de o contraindicație – pentru revascularizarea coronariană. Câteva studii mai vechi, inclusiv o metaanaliză, au sugerat faptul că supraviețuirea a fost îmbunătățită de CABG față de terapia medicală la pacienții cu

Tablelul 32. Indicații pentru revascularizarea pacienților cu boală arterială coronariană stabilă aflați pe tratament medical optimal (adaptat după Ghidul ESC/EACTS 2010)¹⁷²

Indicații ^a	Pentru ameliorarea prognosticului		Pentru ameliorarea simptomelor persistente sub TMO		Ref. ^f
	Clasa ^d	Nivel ^e	Clasa ^d	Nivel ^e	
Se recomandă abordarea “Heart Team” pentru revascularizarea pacienților cu trunchi comun neprotejat, boală bi- sau tri-vasculară, diabet sau comorbidități.	I	C	I	C	172, 426-428
Trunchi comun stâng cu stenoză >50% din diametru.	I	A	I	A	172
Orice stenoză > 50% din diametrul IVA proximalăb.	I	A	I	A	172
Boală bi- sau tri-vasculară cu funcția VS afectată/ ICC.	I	B	Ila	B	172
Vas unic rămas (stenoză > 50% din diametru)	I	C	I	A	172
Arie întinsă de ischemie dovedită (> 10% din VSc).	I	B	I	B	172
Orice stenoză semnificativă cu simptome limitative sau simptome ne-responsive/ intoleranță la TMO.	NA	NA	I	A	172
Dispnee/ insuficiență cardiacă cu suprafață > 10 % ischemie/viabilitatec aprovizionată de stenoză > 50%.	Iib	B429, 430	Ila	B	172
Simptomele ne-limitante cu TMO cu vase altele decât trunchi comun stâng sau IVA proximală sau vas unic rămas sau vas care aprovizionează o arie de ischemie < 10% din miocard sau cu FFR ≥ 0.80.	III	A	III	C	23, 25, 172, 400

Referințele alocate acestor recomandări pot fi găsite în Tabelul 8 din ghidul ESC original de revascularizare miocardică¹⁷².

BACS = boală arterială coronariană stabilă; CCS = Societatea Cardiovasculară Canadiană (Canadian Cardiovascular Society); FFR = rezerva fracționată de flux; ICC = insuficiență cardiacă congestivă; IVA = artera interventriculară anterioară; NA: ne-disponibil (not available); TMO = tratament medical optimal; VS = ventricul stâng.

^aLa pacienții asimptomatici, decizia va fi ghidată de extinderea ischemiei la testele de stres.

^bCu ischemie documentată sau FFR <0,80 pentru stenozele de 50-90% din diametru la angiografie.

^cConform evaluării prin teste non-invasive (SPECT, MRI, ecocardiografie de stres).

^dClasă de recomandare.

^eNivel de evidență.

^fReferințe ce susțin nivelul de evidență.

disfuncție sistolică ușoară până la moderată^{445,449-452}. Studiul randomizat CASS care a cercetat CABG față de terapia medicală nu a demonstrat diferențe per total în ceea ce privește supraviețuirea, cu excepția subsetului de pacienți cu o fracție de ejeție (FE) de 0,35-0,49 în asociere cu boală coronariană trivasculară⁴⁵³. Ceva mai recentul studiu *Surgical Treatment for Ischemic Heart Failure* (STICH) care a inclus pacienți cu afectare mai severă a funcției VS (FE <0,35) a demonstrat absența unei diferențe în supraviețuire la 5 ani între CABG și TMO⁴³⁰, deși mortalitatea cardiovasculară a fost redusă, la fel ca și rata de spitalizare pentru cauze CV majore în grupul cu CABG. Mai mult, dacă datele sunt analizate în funcție de tratamentul primit și per protocol, datorită numărului mare de pacienți care au trecut de la o terapie la alta, diferențele în ceea ce privește mortalitatea totală au atins semnificație statistică în favoarea grupului cu CABG; datorită acestui fapt studiul poate fi considerat că a demonstrat un rezultat modest pozitiv în favoarea chirurgiei, cu posibile importante implicații clinice. Subsetul investigat cu testarea viabilității este neconcludent⁴²⁹.

8.3.1.3 Boală multivasculară și/sau teritoriu ischemic mare

Studii observaționale din cadrul registrului CASS și metaanaliza a șapte studii randomizate – cuprinzând în total 2649 de pacienți – care au cercetat CABG vs. terapia medicală au sugerat un avantaj de supraviețuire în cazul chirurgiei la pacienții cu boală coronariană trivasculară (sau boală de TC), dar fără diferență în cazul pacienților cu boală coronariană uni- sau bivasculară, cu excepția pacienților la care este implicată IVA proximală plus o altă arteră coronară majoră^{445,454-458}. Suplimentar, aceste studii au demonstrat o mai mare eficacitate a CABG față de terapia medicală în ceea ce privește ameliorarea simptomelor, păstrând în minte ca limitare a acestor studii faptul că metodele de tratament medical și prevenția secundară sunt depășite de standardele din ziua de azi. În mai recentul studiu *Medical, Angioplasty, or Surgery Study* (MASS II) care a comparat CABG, PCI și tratamentul medical, pacienții tratați cu CABG au avut o supraviețuire mai bună și rate mai scăzute de IM ulterior și de proceduri adiționale de revascularizare pe o perioadă de 10 ani⁴⁵⁹. Importanța severității simptomelor a fost subliniată de două studii din cadrul registrului CASS, care au demonstrat că, la pacienții cu angină ușoară și boală coronariană trivasculară, avantajul pe supraviețuire a fost limitat la cei care aveau disfuncție moderată sau ușoară de VS. Pe de

altă parte, la pacienții cu angină severă, supraviețuirea a fost îmbunătățită indiferent de funcția VS. În plus, cu cât este mai mare numărul stenozelor proximale, cu atât este mai mare beneficiul chirurgical^{456,460}. Studiile observaționale sugerează de asemenea un avantaj pe supraviețuire la pacienții cu boală coronariană bivasculară în prezența ischemiei severe sau extensive sau a anginei severe^{197,461-464}. Conceptul beneficiului revascularizării la pacienții cu ischemie extinsă este actualmente testat în cadrul studiului în desfășurare *International Study of Comparative Health Effectiveness with Medical and Invasive Approaches* (ISCHEMIA)^{197,214,465}.

8.3.1.4 Boala coronariană a trunchiului comun stâng

Avantajele pe supraviețuire ale chirurgiei de by-pass la pacienții cu stenoză de 50% sau mai mult a TC au fost evidențiate de către diferențele frapante notate în cadrul studiului *Veterans Administration Cooperative Study* într-un subgrup de 113 pacienți^{466,467}, și confirmate în cadrul unei metaanalize subsecvente⁴⁶⁸, precum și în studii din cadrul registrului CASS^{469,470}. Datele trebuie acum reinterpretate în lumina unor date mai recente care au evaluat severitatea funcțională a stenozelor de TC și posibilitatea ca revascularizarea să fie amânată în siguranță dacă FFR >0,80⁴⁰¹.

Indiferent, BAC de TC (stenoză 50% sau mai mult) continuă să fie o indicație de clasă I pentru revascularizare^{172,471}. Este puțin probabil să mai fie desfășurate alte studii randomizate controlate care să compare chirurgia de by-pass sau PCI cu terapia medicală la pacienții cu BAC de TC.

8.3.2 Revascularizarea în populațiile aflate la risc mai scăzut

8.3.2.1 Studiile randomizate (vezi atașamentul web)

Studiile randomizate mai vechi care au investigat revascularizarea vs. TMO sunt trecute în revistă în atașamentul web^{26,41,461,472,473,459,474-477}. Cele mai recente trei studii sunt de asemenea cele mai mari și oferă și cele mai multe informații pentru această comparație a revascularizării cu TMO.

Studiul *Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation* (COURAGE; n = 2287) a comparat PCI + TMO cu TMO singur la pacienții cu BACS sau ischemie și leziuni coronariene abordabile prin PCI. Populația țintă în studiul COURAGE era alcătuită din pacienți cu angina pectorală cronică în clasele I-III *Canadian Cardiovascular Society* (CCS), pacienți stabili post IM și pacienți asimptomatici cu dovezi obiective de ischemie miocardică. Toți pacienții au avut BAC definită angiografic, cu cel

puțin unul dintre vase încadrându-se în clasa I sau II de indicație pentru PCI a AHA/*American College of Cardiology* (ACC). Pacienții cu CABG în antecedente au fost acceptați. Pacienții cu o stenoză >80% pe unul sau mai multe vase, de care depinde o mare arie de miocard, au putut fi înrolați chiar în absența ischemiei obiectivate. Obiectivul primar alcătuit din mortalitatea de orice cauză sau IM non-fatal nu a diferit între cele două grupuri pe durata unei urmăririi medii de 4,6 ani^{23,478}. Totuși, la pacienții tratați invaziv, absența anginei a fost semnificativ mai bună pe parcursul a 3 ani de urmărire. Într-un substudiu, pacienții cu ischemie $\geq 10\%$ la scintigrafie miocardică de stres au avut o rată mai mare de mortalitate sau IM. La pacienții tratați cu PCI + TMO s-a demonstrat o reducere semnificativă a ischemiei (33% vs. 19%; $p = 0,0004$). Pacienții cu reducerea ischemiei au avut un risc neajustat de mortalitate sau IM mai scăzut, în special dacă ischemia inițială a fost moderată sau severă²¹⁴.

Studiul *Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation* (BARI-2D; $n = 2368$) a evaluat dacă PCI sau CABG (alegere lăsată la discreția medicului curant) combinat cu TMO, ar avea rezultate mai bune decât TMO singur la pacienții cu BACS și diabet zaharat de tip 2. Populația țintă a studiului era alcătuită din pacienți cu diagnostic de diabet zaharat de tip 2 și BAC documentată angiografic la care revascularizarea nu era necesară pentru controlul prompt al anginei severe sau instabile. Pacienții cu stenoze $\geq 70\%$ cu simptome anginoase au fost eligibili pentru randomizare chiar în absența ischemiei documentate. Dimpotrivă, aproximativ 30% dintre pacienți erau asimptomatici cu test de stres pozitiv. Obiectivul primar alcătuit din mortalitatea de orice cauză la 5 ani de urmărire nu a diferit între cele două strategii de tratament, și nici

ratele de IM sau AVC. Pacienții cu boala cea mai severă au fost selectați pentru CABG mai degrabă decât pentru PCI și au constituit un grup la risc mai înalt care a avut un beneficiu mai mare din revascularizarea precoce (reducerea IM comparativ cu TMO).

În studiul *Fractional Flow Reserve vs. Angiography for Multivessel Evaluation* (FAME-2), 888 de pacienți cu BACS cu stenoze semnificative funcțional (FFR $\leq 0,80$) au fost randomizați la PCI ghidat de FFR plus TMO sau doar TMO⁴⁰⁰. Populația țintă a studiului a fost alcătuită din pacienți care aveau cel puțin o stenoză semnificativă funcțional și, în medie, suprafețe mari de miocard ischemic (valoare medie a FFR de 0,68), în timp ce pacienții la risc scăzut cu valori ale FFR non-ischemice nu au fost randomizați, ci introduși și urmăriți într-un registru separat. Studiul a fost oprit prematur de către Consiliul de Supraveghere a Siguranței Datelor (*Data Safety Monitoring Board*) datorită unei reduceri înalt semnificative a reinternării și revascularizării de urgență în cadrul grupului cu FFR $\leq 0,80$ tratat cu PCI față de grupul cu FFR $\leq 0,80$ tratat cu TMO. Nu au existat diferențe în ceea ce privește ratele mortalității și ale IM între cele două strategii. La pacienții fără ischemie (registru), prognosticul a părut a fi favorabil doar cu TMO.

Per total, șapte studii majore (n de 200 sau mai mult) randomizate comparând revascularizarea vs. terapia medicală în BACS cronică au fost publicate în ultimii 10 ani (**Tabelul 33**). Tipic, populația acestor studii a fost selectată după ce angiografia a demonstrat cel puțin o stenoză semnificativă a unei artere coronare epicardice majore la pacienți cu angină tipică sau suspectată – cu sau fără ischemie miocardică documentată –, în general cu funcție bună a VS și fără comorbidități și excluzând pacienții la risc angiografic mare cu boală corona-

Tabelul 33. Caracteristicile celor mai recente șapte studii randomizate

	TIM ⁴⁷⁵	MASS II ⁴⁷⁹	SWISSI II ⁴³¹	COURAGE ²³	BARI-2D ²⁵	JSAP ⁴⁷⁷	FAME-2 ⁴⁰⁰
Recrutare (ani)	1996-200	1995-200	1991-97	1999-2004	2001-2005	2002-2004	2010-2012
Dimensiunea studiului (n)	301	611	201	2287	2368	384	888
Vârsta medie (ani)	80	60	55	61	62	64	64
Angina CCS	II-IV	II-III	0	0-III	0-II	0-II	I-IV
Ischemie la stres (% din pacienți)	69	NA	100	NA	NA	NA	100
Antecedente de IM (% din pacienți)	47	44	100	39	38	15	37
FEVS medie (%)	52	67	57	62	NA	65	16% cu FE < 0.50
Selecție angiografică	Nu	Da	Da	Da	Da	Da	Da
Ischemie documentată obligatoriu	Nu	Nu	Da	Nu	Nu	Nu	Da
Revascularizare	PCI sau CABG	PCI sau CABG	PCI	PCI	PCI sau CABG	PCI	PCI
Obiectiv primar (OP)	Angina	Deces/IM/ angina refractară	Deces/ MI/ revascularizare	Deces/ IM	Deces	Deces/ SCA	Deces/ IM/ revascularizare de urgență
Revascularizarea ca OP mai bună	Da	Nu la 1 an Da la 5 ani (CABG)	Da	Nu	Nu	Da	Da

CABG = by-pass coronarian; CCS = Societatea Cardiovasculară Canadiană (Canadian Cardiovascular Society); FEVS = fracția de ejeție a ventriculului stâng; IM = infarct miocardic; PCI = intervenție coronariană percutană (percutaneous coronary intervention).

riană de TC, CABG, boală multivasculară sau leziuni considerate a trebui tratate cu revascularizare fără a fi luată în discuție varianta de tratament doar cu TMO.

Rezultatele acestor studii care au comparat revascularizarea miocardică cu TMO au fost oarecum consistente în ceea ce privește confirmarea faptului că, cu excepția controlului mai bun al simptomelor și frecvenței mai mici a revascularizării de urgență, nu există niciun avantaj al revascularizării față de TMO pentru reducerea mortalității la pacienții selectați angiografic care s-au prezentat cu BACS, recunoscând posibilitatea trecerii de la terapie medicamentoasă la intervenție în timpul urmăririi. Deși tehnicile intervenționale și chirurgicale s-au îmbunătățit în ultimele două decade, tratamentul medical de asemenea s-a îmbunătățit în aceeași perioadă.

Drept rezultat, TMO poate îmbunătăți prognosticul pe termen lung al pacienților tratați conservator, dar și al pacienților revascularizați, reducând impactul revascularizării însăși asupra supraviețuirii pacienților fără SCA.

8.3.2.2 Limitări ale studiilor randomizate (vezi atașamentul web)

Toate aceste studii au limitările lor, care pot limita aplicabilitatea lor generală. Aceste limitări sunt discutate în atașamentul web adițional. Pe scurt:

- Unele subseturi de pacienți care sunt întâlniți în practica clinică comună au fost sub-reprezențați, iar greutatea dovezilor poate părea insuficientă sau chiar contradictorie cu alte studii.
- Pacienții au fost incluși în studii numai după efectuarea angiografiei coronariene: deci concluziile acestor studii nu pot fi extinse la pacienții cu anatomie coronariană necunoscută.
- Ratele de trecere de la TMO la revascularizare au fost crescute și mult mai crescute decât era de așteptat inițial, sugerând că revascularizarea a fost pur și simplu amânată la 33-42% dintre pacienții randomizați la o abordare conservativă.
- Ischemia documentată nu a fost obligatorie pentru înrolarea în COURAGE sau BARI 2D. Mulți pacienți cu ischemie severă – și, deci, considerați a fi la risc mai înalt – nu au fost randomizați în studii.
- Evoluția rapidă a tehnicilor de revascularizare (ex. DES pentru PCI și grafturi arteriale pentru CABG) și a medicamentelor antiplachetare, anticoagulante, hipolipemiente și antiischemice face ca multe studii să fie depășite de standardele

contemporane sau dificil de interpretat (ex. stenturile folosite au fost în principal BMS).

- TMO a fost în mod special bine condus în cadrul acestor studii (fapt care nu reflectă practica curentă), ceea ce evidențiază nevoia de educare a medicilor în practica clinică despre necesitatea și scopul TMO.
- COURAGE și BARI 2D nu au reușit să atingă obiectivul statistic de superioritate și deci, au fost studii neutre care au demonstrat că abordarea inițială a fost neutră pe mortalitate și IM.
- Câteva metaanalize ale studiilor randomizate au arătat rezultate divergente pe obiectivele dure, așa cum au arătat și registrele cu analize de propensitate.

8.3.2.3 Interpretarea globală

La pacienții cu BAC stabilă, aflați la risc scăzut, după o documentare a ischemiei și o selecție atentă clinică și angiografică, strategia cu TMO inițial este sigură și ar trebui să fie abordarea de bază. Atunci când o perioadă de TMO nu a fost ghidată corect, cardiologii și chirurgii ar trebui să fie mai conservatori când iau o decizie de revascularizare, mai ales în cazul unor comorbidități cu risc crescut, unei anatomii dificile, pacienților ușor simptomatici sau pacienților fără ischemie inductibilă extinsă. Studiile au arătat că, în ciuda trecerilor frecvente la revascularizare, majoritatea pacienților rămân doar cu TMO pe durata studiului.

Când TMO inițial a eșuat și pacienții rămân simptomatici sau când riscul ischemic pare important, variatele opțiuni trebuie luate în discuție (ameliorarea TMO sau revascularizarea). Avantajele, limitările și sfatul *Heart Team* trebuie prezentate pe larg în discuția cu pacientul.

Riscurile precoce ale revascularizării sunt binecunoscute: infarct periprocedural precoce, tromboză intrastent sau restenoză tardivă (mult redusă acum de către a doua generație de DES) după PCI, IM peri-operator, AVC, disfuncție cognitivă, infecția plăgii chirurgicale, durată prelungită de ședere intraspitalicească și de reabilitare după CABG. Avantajele potențiale ale unei strategii cu revascularizare inițială (PCI sau CABG) includ controlul mai bun al simptomelor fără exces semnificativ de mortalitate, mai puține medicamente, mai puține vizite intraspitalicești și mai puțină revascularizare în primul an cu îmbunătățirea QoL. Avantajul revascularizării asupra TMO în ceea ce privește simptomele dispare, totuși, odată cu timpul. TMO este mai sigur pe termen scurt și la fel de sigur ca revasculariza-

rea pentru mortalitate până la 5 ani la pacienții care în-deplinesc criteriile de risc scăzut de includere în aceste studii. Totuși, TMO necesită doze mai mari și mai multe medicamente care pot avea impact asupra aderenței la tratament, reacțiilor adverse, interacțiunilor medicamentoase, QoL și a costului pe termen lung pentru pacient și terțele părți plătitoare.

8.3.2.4 Studii în desfășurare pentru managementul bolii arteriale coronariene la pacienți cu ischemie demonstrată

Mai multe studii au sugerat că pacienții cu ischemie mai extensivă beneficiază de pe urma revascularizării și acest beneficiu se poate traduce într-un beneficiu în ceea ce privește supraviețuirea pe termen lung dacă ischemia este severă și reducerea ischemiei este semnificativă. Această ipoteză a fost puțin investigată prospectiv, deși studiile randomizate cu rezultate pozitive Asymptomatic Cardiac Ischaemia Pilot (ACIP) și SWISSI II – cu analize de subset ale populației cu CABG în BARI 2D, plus rezultatele PCI în FAME 2 – sugerează cu tărie ca ischemia joacă un rol cheie în beneficiul furnizat de revascularizare^{25,400,431,461}.

Ipo-teza deciziei asupra unei abordări invazive înaintea angiografiei și nu după (cum a fost în COURAGE și BARI 2D) – pe baza ischemiei importante clinic documentate la testul de stres sau a evaluării hemodinamice a stenozele identificate în momentul angiografiei – în mod clar necesită reevaluare. Această ipoteză este actualmente evaluată în studii randomizate: în studiul în desfășurare ISCHEMIA pacienții sunt randomizați – înainte de angiografie coronariană – la o strategie conservativă cu TMO sau la o strategie invazivă când pacienții au ischemie miocardică documentată, obiectivul primar fiind mortalitatea sau IM.

8.4 Intervenția coronariană percutană vs. by-pass-ul arterial coronarian cu graft (vezi atașamentul web)

8.4.1 Recomandări și date recente

Indicațiile relative pentru PCI și CABG la pacienții cu BACS au fost definite în mod clar de către recomandările recente^{172,217,481,482}. A existat o recunoaștere crescândă a valorii *Heart Team* în atingerea unui consens asupra a, dacă, când și cum să fie pacienții revascularizați. **Figurile 6 și 7** arată algoritmii sugerați pentru a ajuta la simplificarea procesului de luare a deciziei și pentru a evita pe cât posibil nevoia de discutare sistematică a fiecărui pacient cu protocoalele acceptate local (a se referi la Ghidurile ESC specifice de revascularizare miocardică pentru clasa și NDE legate de

indicațiile respective de PCI și CABG)¹⁷². Ghidurile subliniază importanța TMO la toți pacienții și pentru ambele proceduri și rolul pivotal al *Heart Team* în majoritatea deciziilor la pacienții cu boală multivasculară sau de trunchi comun. Aceasta este în mod special valabilă pentru pacienții cu boală trivasculară atunci când se prezintă cu un scor Syntax ≥ 22 sau când revascularizarea completă nu poate fi realizată de una dintre tehnicile de revascularizare, sau atunci când pacienții au diabet. Pentru aceștia, CABG ar trebui să fie cel mai frecvent metoda preferată.

În studiul SYNergy between percutaneous coronary intervention with TAXus and cardiac surgery (SYNTAX), 1800 de pacienți cu boală coronariană trivasculară sau de trunchi comun au fost randomizați să beneficieze de CABG sau de PCI. Publicarea rezultatelor la 5 ani ale studiului SYNTAX au confirmat descoperirile inițiale, cu rată mai mare de evenimente adverse cardiace sau cerebrovasculare la 12 luni în grupul supus PCI, în mare parte datorită unui risc crescut de revascularizare repetată^{427,483,484}. La 5 ani, mortalitatea de orice cauză a fost 13,9% cu PCI față de 11,4% cu CABG ($p = 0,10$), iar mortalitatea cardiacă a fost 9,0 vs. 5,3% ($p = 0,003$) în favoarea CABG. MACE a fost semnificativ redus cu CABG de asemenea⁴⁸⁴.

În mod interesant, acest beneficiu a fost generat de către cele două terțile superioare ale scorului SYNTAX; deși PCI și CABG au avut rezultate similare pe toate obiectivele pentru scoruri SYNTAX de 22 sau mai puțin, a existat un beneficiu clar pentru CABG la 5 ani în special la pacienții cu scoruri de 33 sau mai mult. La pacienții cu scoruri SYNTAX intermediare sau mari, MACE a fost semnificativ crescut cu PCI (scor intermediary, 25,8% pentru grupul CABG vs. 36,0% pentru grupul PCI; $p = 0,008$; scor înalt, 26,8 vs. 44,0%; $p \leq 0,0001$).

Aceste constatări sunt conforme cu beneficiul pe supraviețuire raportat în câteva registre mari propensity-matched care au comparat rezultatele PCI cu CABG⁴⁸⁵⁻⁴⁸⁷. Într-adevăr, într-un studiu publicat recent pe 7235 de perechi de pacienți, potriviți pentru numeroase caracteristici inițiale, ratele de supraviețuire globală au fost 78,0% pentru CABG și 71,2% pentru stentare (HR 0,68; 95% CI 0,64-0,74; $p \leq 0,001$). Pe grupuri anatomice HR s-a întins de la 0,53 ($p = 0,001$) la pacienții cu boală trivasculară care implică IVA proximală până la 0,78 ($p = 0,05$) la pacienții cu boală bivasculară fără afectare a arterei IVA. Un risc mai scăzut de mortalitate după CABG a fost observat în toate subgrupurile stratificate după un număr de factori de

risc inițial⁴⁸⁷. Mai recent, studiul *Asymptomatic atrial fibrillation and Stroke Evaluation in pacemaker patients and the atrial fibrillation Reduction atrial pacing Trial* (ASSERT) a raportat supraviețuirea în cazul a 86244 de pacienți cu CABG și a 103549 pacienți cu PCI propensity-matched cu BAC bi-sau triconariană. La urmărirea la 4 ani, a existat o mortalitate crescută cu PCI prin comparație cu CABG. În pofida ajustării statistice, acest registru uriaș nu poate elimina variabilele intricate și faptul că pacienții mai bolnavi ar fi putut fi atribuiți la PCI⁴⁸⁸.

În SYNTAX, rezultatele a 705 pacienți cu boală de TC diferă de cele ale celorlalți pacienți cu BAC trivasculară. Pentru acești pacienți nu a existat nicio diferență globală între CABG și PCI în termeni de mortalitate (8,4% CABG vs. 7,3% PCI; $p = 0,64$) sau IM (4,1 vs. 6,9%; $p = 0,14$) dar s-a constatat o mai mare incidență a AVC cu CABG (4 vs. 1,2%; $p = 0,02$). Avantajul CABG a fost reducerea revascularizării repetate la 12% vs. 20% pentru stenturi ($p = 0,004$).

'Premier of Randomized Comparison of Bypass Surgery vs. Angioplasty Using Sirolimus-Eluting Stent in Patients with Left Main Coronary Artery Disease' (PRECOMBAT), un alt studiu randomizat cu 600 de pacienți cu boală de TC, a raportat un obiectiv compus de mortalitate, AVC și IM de 4,7% pentru CABG și 4,4% pentru PCI⁴⁸⁹. În plus, incidența AVC a fost semnificativ mai mică decât în SYNTAX și a fost similară pentru PCI (0,4%) și CABG (0,7%). Ar trebui recunoscut că SYNTAX Trunchi Comun a fost o analiză de subgroup, iar PRECOMBAT nu a fost suficient de puternic pentru a decela o diferență între obiectivele clinice dure. Prin urmare, studii suplimentare de dimensiuni mari sunt necesare pentru stabilirea modului optim de revascularizare a TC cu acest grad de complexitate [ex. the Evaluation of XIENCE PRIME or XIENCE V vs. Coronary Artery Bypass Surgery for Effectiveness of Left Main Revascularization (EXCEL)].

Între timp, caracteristicile angiografice ale bolii de TC sunt cheia selecției între PCI și CABG (calcificări, ostial/mediu/distal, dimensiunile TC, leziuni distale, etc.) și cel puțin pentru o boală de TC de severitate mai joasă, PCI are rezultate cel puțin echivalente – dacă nu superioare – față de CABG.

Studiul Design of the Future Revascularization Evaluation in patients with Diabetes mellitus: Optimal management of Multivessel disease (FREEDOM) (vezi capitolul 9.2 despre diabet pentru detalii) – care a demonstrat o reducere semnificativă a rezultatului primar ischemic la 5 ani la pacienții tratați cu CABG vs. PCI

– luând în considerație studiile precedente, sugerează existența unui beneficiu semnificativ pe mortalitate pentru CABG vs. PCI la pacienții diabetici cu boală multivasculară la care ambele opțiuni de revascularizare sunt tehnic fezabile, - deși cu prețul unui exces de risc de AVC non-fatal.

Rolul revascularizării coronariene hibride (**Figura 5**) care combină graftarea arterială Arteră Mamară Internă (AMI) Stângă pe IVA și PCI pe cel puțin una dintre arterele non-IVA evoluează și este o opțiune la pacienții cu boală multivasculară și probleme tehnice în legătură cu una dintre cele două tehnici de revascularizare, comorbidități, istoric de revascularizare cu limitarea conductelor de graft sau a accesului pentru PCI (ex. ocluzie). Permite o revascularizare completă cu avantajele ambelor tipuri de revascularizare. Nu există niciun studiu randomizat, ci numai serii mici de pacienți au fost până acum publicate, împiedicând orice recomandare fermă.

8.4.2 Populații țintă ale studiilor randomizate (vezi atașamentul web)

Pe parcursul ultimelor două decade s-au desfășurat aproximativ 20 de studii cu PCI vs. CABG, care au raportat consecvent absența unei diferențe globale în ceea ce privește supraviețuirea între cele două tehnici, posibil legat de riscul scăzut al populațiilor studiate⁴⁹⁰.

În schimb, câteva registre propensity-matched au demonstrat consecvent un beneficiu pe supraviețuire al CABG după intervenție, acompaniat de o reducere marcată a nevoii de revascularizare repetată, deși acest fapt poate fi susceptibil la factori intricati⁴⁸⁵⁻⁴⁸⁷.

8.5 Scoruri și decizii (vezi atașamentul web)

8.5.1 Scoruri (vezi atașamentul web)

Scoruri intervenționale și chirurgicale au fost dezvoltate pentru a evalua riscul diferitelor strategii de revascularizare^{428,491}. Deși ne lipsește validarea prospectivă a acestor scoruri în studii randomizate comparând CABG cu PCI, recomandările – și acum și practica – sunt puternic bazate pe aceste scoruri ca unelte de decizie la pacienți individuali.

8.5.2 Utilizarea adecvată a revascularizării (vezi atașamentul web)

Criteriile legate de adecvare sunt bazate pe consensul experților în legătură cu momentul când o procedură este adecvată⁴⁹². Aceasta este, totuși, o sferă importantă și complexă de preocupare pe măsură ce costurile imagisticii și revascularizării au parte de un control crescând, dar adecvat.

9. GRUPURI ȘI CONSIDERAȚII SPECIALE

9.1. Femeile (vezi atașamentul web)

Boala arterială coronariană se manifestă la 5-10 ani mai târziu la femei decât la bărbați. Studiile recente indică faptul că scăderea mortalității prin BAC nu se extinde la femeile tinere, la care aceasta a rămas constantă⁴⁹³. Ghidurile pentru BCV sunt bazate în general pe studii conduse în principal pe bărbați, procentul mediu de femei înrolate în studii clinice începând cu 2006 fiind de 30%⁴⁹⁴. Factorii de risc CV sunt aceiași atât la femei cât și la bărbați, deși distribuția lor diferă în timp și între regiuni. Angina stabilă este cea mai comună formă de prezentare inițială a BAC la femei⁴⁹⁵. Este binecunoscut faptul că femeile cu BAC prezintă simptome diferite de cele ale bărbaților. O parte din aceasta este datorată femeilor vârstice, simptomele devenind mai puțin specifice o dată cu înaintarea în vârstă. Mai multe studii au indicat diferențe legate de sex în ceea ce privește îngrijirea atât a BAC acute cât și cronice, în parte legate de diferențele în prezentare și fiziopatologie. Comparativ cu bărbații, femeile au rate crescute de complicații procedurale, inclusiv deces, AVC

și complicații vasculare. Femeile au de asemenea rate crescute de complicații în cursul CABG dar, cu toate că numărul femeilor incluse în studii este limitat, rezultatele nu indică diferențe legate de sex în ceea ce privește prognosticul^{496,497}. Cu toate acestea, poate fi prudentă adoptarea unei abordări mai conservatoare în ceea ce privește PCI și CABG la femei.

Probabil cea mai importantă diferență între BAC la bărbați și la femei este aceea că femeile, prezentate cu IM și angina de două ori mai frecvent decât bărbații, nu au BAC obstructivă semnificativă^{23,480} (vezi secțiunea 6.7.1 despre angina microvasculară). Totuși, noțiunea că aceste femei au artere coronare 'normale' ar trebui reconsiderată în lumina sub-studiului IVUS în *Women's Ischemia Syndrome Evaluation* (WISE) care arată că, dintr-un eșantion de 100 astfel de femei, ~80% au avut ateroscleroză coronariană clară care era mascată prin remodelare pozitivă⁴⁹⁹. Până când sunt disponibile suficiente studii bazate pe evidențe, femeile cu durere toracică și boală coronariană ne-obstructivă ar trebui evaluate pentru factori de risc CV și tratate conform stratificării riscului, așa cum este descris în Ghidul de prevenție a BCV³⁷, suplimentat de tratament simpto-

Tabelul 34. Urmărirea pacienților cu boală arterială coronariană stabilă revascularizați			
Recomandări	Clasă ^a	Nivelul ^b	Ref. ^c
Măsuri generale			
Se recomandă ca toți pacienții revascularizați să beneficieze de prevenție secundară și să fie programați pentru vizitele de follow-up.	I	A	500
Se recomandă instruirea pacienților înainte de externare despre întoarcerea la muncă și reluarea tuturor activităților. Pacienții ar trebui avizați să ceară consult medical imediat dacă simptomele (re-)apar.	I	C	-
Terapia antiplachetară			
Terapia antiplachetară unică (SAPT), uzual aspirina, este recomandată pe timp nelimitat.	I	A	172,333 501-503
Terapia antiplachetară duală (DAPT) este indicată, după BMS, cel puțin 1 lună.	I	A	501,502
DAPT este indicată pentru 6 până la 12 luni după DES de generație a II-a	I	B	504,505
DAPT poate fi folosită pentru mai mult de 1 an la pacienții cu risc ischemic crescut (ex. tromboză de stent, SCA recurent sub DAPT, post IM/BAC difuză) și risc scăzut de sângerare.	IIb	B	504,505
DAPT pentru 1 până la 3 luni poate fi folosită după implantare de DES la pacienții cu risc crescut de sângerare sau care nu pot fi operați sau cu tratament anticoagulant concomitent	IIb	C	-
Management-ul imagistic			
La pacienții simptomatici, imagistica de stres (ecocardiografie, MRI sau scintigrafia miocardică de perfuzie- SMP) este indicată mai curând decât ECG-ul de efort.	I	C	-
La pacienții cu modificări ischemice la risc scăzut (<5 % din miocard) la imagistica de stres, se recomandă tratament medicamentos optimal.	I	C	-
La pacienții cu modificări ischemice la risc crescut (> 10% din miocard) la imagistica de stres, se recomandă angiografie coronariană.	I	C	-
Testul imagistic de stres tardiv (6 luni) după revascularizare poate fi considerat pentru a detecta pacienții cu restenoză după stentare sau ocluzia graftului indiferent de simptomatologie.	IIb	C	-
Angiografia tardivă de control (3-12 luni) poate fi considerată după PCI la risc înalt (ex. boala de trunchi comun-TC), indiferent de simptomatologie.	IIb	C	-
Angiografia sistematică de control, precoce sau tardiv după PCI, nu este recomandată.	III	C	-
BMS = stent metalic simplu (bare metal stents); CABG = chirurgie de by-pass aorto-coronarian (coronary artery bypass graft surgery); DAPT = terapie antiplachetară duală (dual antiplatelet therapy); DES = stent farmacologic activ (drug eluting stents); ECG = electrocardiogramă; SCA = sindrom coronarian acut; MRI = rezonanță magnetică (magnetic resonance imaging); PCI = intervenție coronariană percutană (percutaneous coronary intervention); SAPT = terapie antiplachetară unică (single antiplatelet therapy); SMP = scintigrafie miocardică de perfuzie; TC = trunchi comun.			
^a Clasă de recomandare.			
^b Nivel de evidență.			
^c Referință care susține nivelul de evidență.			
^d Subgrupuri specifice de pacienți cu indicație pentru test de stres precoce:			
— pacienți cu profesii în care siguranța este critică (ex. piloți, șoferi, diverse) și sportivi de performanță.			
— pacienți care vor să se implice în activități în care este necesar un consum crescut de oxigen.			

matic individualizat pentru angină (vezi secțiunile 7.5.1 și 7.5.2 despre tratamentul anginei microvasculare și vasospastice). În prezent, terapia de substituție hormonală (TSH) nu este recomandată pentru prevenția primară sau secundară a BCV.

9.2 Pacienții diabetici (vezi atașamentul web)

Mortalitatea datorată BCV este de 3 ori mai mare la bărbații diabetici și de două până la cinci ori mai mare la femeile diabetice comparativ cu persoanele non-diabetice de aceeași vârstă și sex. În recentul Ghid European de prevenție a BCV sunt recomandate o HbA1c țintă <7% (<53 mmol/mol) și o tensiune arterială țintă <140/85 mmHg. Prevalența înaltă a BAC semnificative și mortalitatea prohibitiv de mare cardiovasculară poate sugera utilitatea screening-ului de rutină extins la pacienții asimptomatici. În absența studiilor cu obiective majore care să confirme un beneficiu clinic, această strategie nu este recomandată. Revascularizarea coronariană a pacienților diabetici rămâne o provocare. Decizia de a utiliza fie PCI, fie CABG ca metodă de revascularizare preferată ar trebui bazată pe factori anatomici alături de factori clinici și alți factori logistici sau locali (vezi capitolul 8 și **Figura 6**). Ca o regulă, PCI este recomandat pacienților diabetici cu boală univasculară. În schimb, date fiind rezultatele studiului FREEDOM, CABG este recomandat pacienților diabetici cu boală multivasculară după discuția în *Heart Team*.

9.3 Pacienții cu boală renală cronică (vezi atașamentul web)

Boala renală cronică este un factor de risc pentru - și puternic asociat cu - BAC și are un impact major asupra prognosticului și deciziilor terapeutice. Utilizarea medicamentelor și a agenților de contrast iodați expun pacienții la complicații multiple. Acesta reprezintă de asemenea un grup de pacienți puțin explorat în studiile clinice, cu date limitate în ceea ce privește medicina bazată pe dovezi.

9.4 Pacienții vârstnici (vezi atașamentul web)

Această populație este particulară în mai multe moduri:

- (1) Prevalență înaltă a comorbidităților.
- (2) Populația este de obicei sub-tratată și sub-reprezentată în studiile clinice.
- (3) Diagnostic dificil datorită simptomelor atipice și dificultăților în efectuarea testelor de stres.
- (4) Pacienții sunt mai frecvent îndrumați către PCI decât către CABG, dar vârsta ar trebui să nu fie singurul criteriu pentru alegerea tipului de revascularizare.
- (5) Risc crescut de complicații în timpul și după revascularizarea coronariană.

9.5 Pacienții după revascularizare (vezi atașamentul web)

Când pacienții sunt foarte motivați, terapia și prevenția secundară ar trebui inițiate în timpul spitalizării. Strategiile de urmărire ar trebui centrate pe evaluarea simptomelor pacienților, pe statusul funcțional și pe prevenția secundară, și nu doar pe detectarea restenozei sau ocluziei graftului. Recomandările sunt date mai jos în **Tabelul 34**.

9.6 Revascularizarea repetată a pacienților revascularizați anterior prin by-pass coronarian (vezi atașamentul web)

Revascularizarea repetată la pacienții care au suferit CABG anterior ridică o provocare clinică. Considerațiile în determinarea modalității preferate de revascularizare includ vârsta pacientului, comorbiditățile și întinderea bolii coronariene, precum și potențialul de deteriorare al graftului patent, embolizarea intraluminală în grafturile de venă safenă, lipsa de potrivire a conductelor arteriale și venoase și instabilitatea circulației graft-independente. PCI poate fi preferată la pacienții cu leziuni discrete ale grafturilor și funcția VS conservată sau boală a vaselor native accesibilă. Chirurgia de by-pass repetată poate fi preferată când vasele nu sunt potrivite

Tabelul 35. Opțiuni de tratament în angina refractară

Recomandări	Clasă ^a	Nivel ^b	Ref. ^c
CPÊ ar trebui considerată pentru ușurarea simptomelor la pacienții cu angină refractară invalidantă la strategiile optimele medicale și de revascularizare.	Ila	B	509,510
SNET poate fi considerată pentru ameliorarea simptomelor anginei refractare invalidante la strategiile optimele medicale și de revascularizare.	Ilb	C	-
SMS poate fi considerată pentru ameliorarea simptomelor și a calității vieții la pacienții cu angină refractară invalidantă la strategiile optimele medicale și de revascularizare.	Ilb	B	511
RTM nu este indicată la pacienții cu angină refractară invalidantă la strategiile optimele medicale și de revascularizare.	III	A	514

CPÊ = contrapulsatie externă îmbunătățită; RTM = revascularizare transmiocardică; SMS = stimularea măduvei spinării; SNET = stimulare nervoasă electrică transcutanată.

^aClasa de recomandare.

^bNivelul de evidență.

^cReferința care susține nivelul de referință.

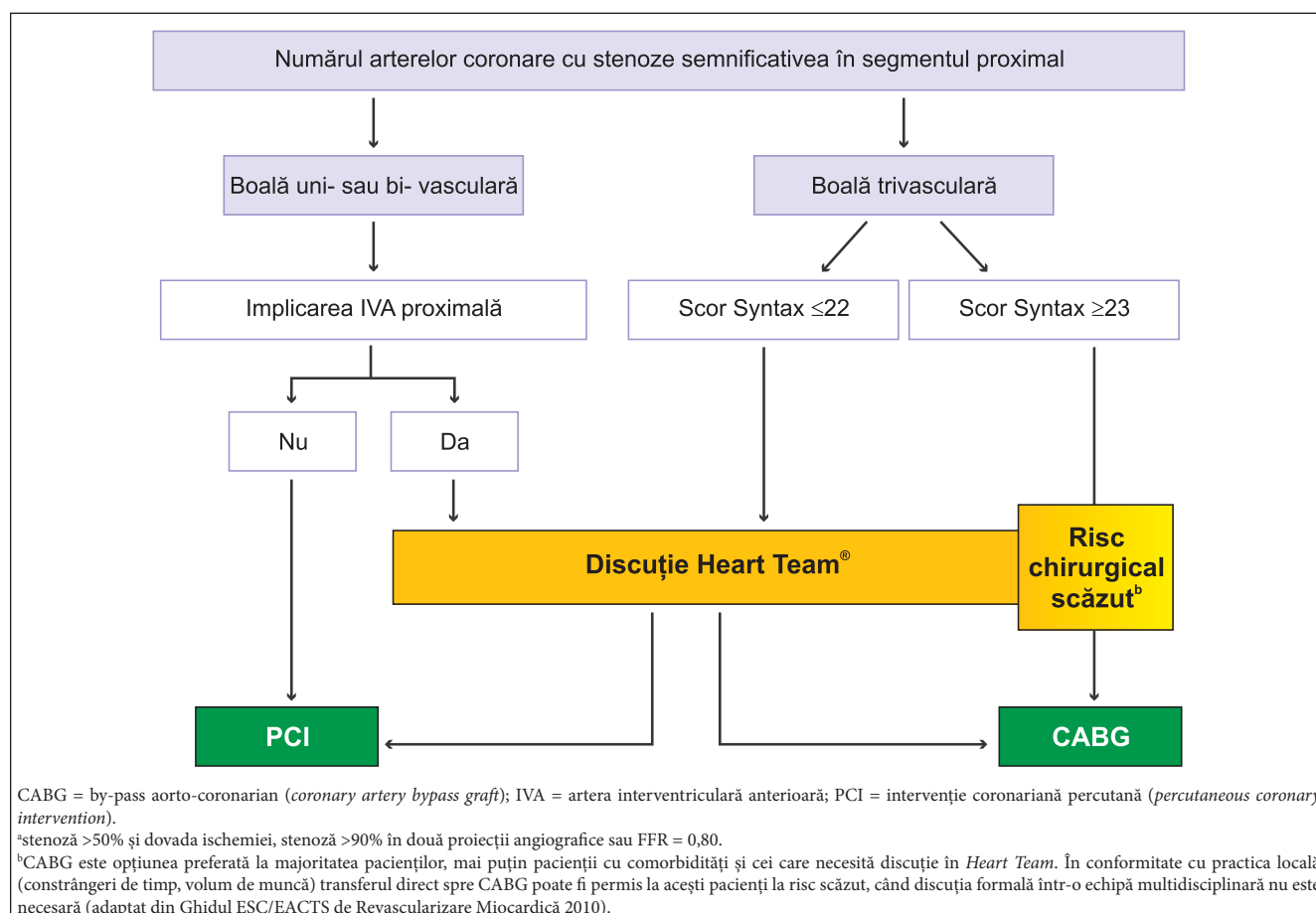


Figura 6. Intervenția coronariană percutană (PCI) sau chirurgia de by-pass aorto-coronarian (CABG) (*coronary artery bypass graft surgery*) în boala arterială coronariană stabilă fără implicarea trunchiului coronarian comun stâng.

pentru PCI și când există o distalitate a vaselor bună pentru plasarea grafturilor de by-pass.

Folosirea dispozitivelor de protecție embolică distală este recomandată în intervențiile pe grafturi de venă safenă. Orice strategie de revascularizare necesită a fi acompaniată de optimizarea terapiei medicamentoase cu medicamente antianginoase și reducerea factorilor de risc.

9.7 Ocluzia cronică completă (vezi atașamentul web)

Ocluzia cronică completă (OCC) este identificată în 15-30% din pacienții îndrumați către arteriografie coronariană. Ocluzia cronică completă este asociată cu un prognostic mai grav. Revascularizarea necesită a fi discutată la pacienții cu simptome de ocluzie sau arii ischemice întinse. Intervenția coronariană percutană (PCI) a OCC este din punct de vedere tehnic provocatoare și solicită familiaritate cu tehnicile avansate și echipamentul specializat. Tratamentul chirurgical, cu implantarea distală a graftului de by-pass, este, de asemenea, o opțiune validă de discutat.

9.8 Angina refractară (vezi atașamentul web)

Termenul de 'angină refractară' este definit ca "o condiție cronică cauzată de ischemia miocardică reversibilă stabilită clinic în prezența BAC, care nu poate fi controlată adecvat printr-o combinație de tratament medicamentos, angioplastie sau by-pass coronarian". Pentru acest grup de pacienți, a apărut un număr de opțiuni terapeutice, inclusiv unele opțiuni farmacologice noi (vezi secțiunea 7.1.3.2 despre medicamente) și tratamente non-farmacologice (vezi **Tabelul 35**).

Printre tratamentele non-farmacologice, terapia contrapulsatie externă îmbunătățită și tehnicile neurostimulatorii au arătat că pot ameliora simptomele și pot îmbunătăți calitatea vieții, deși evidențele convingătoare privind reducerea atât a poverii ischemice cât și a mortalității lipsesc încă. În schimb, revascularizarea miocardică transmiodică sau percutană au fost abandonate datorită faptului că erau ineficiente.

9.9 Asistența medicală primară (vezi atașamentul web)

Medicii care acordă asistență medicală primară au un rol important în identificarea și management-ul pacienților cu BACS. În particular:

- identificarea acelor pacienți prezentați cu simptome de BACS posibilă care necesită evaluare și investigare ulterioară
- identificarea acelor la risc crescut de a dezvolta BACS și asigurarea că factorii de risc modificabili sunt gestionați activ, cu intervenții asupra stilului de viață și terapeutice, în scopul de a le reduce riscul viitor
- asigurarea că pacienții cu BACS sunt conștienți de beneficiile, atât în ceea ce privește controlul simptomelor cât și a prognosticului, ale terapii medicale optime și, în cazurile potrivite, beneficiile intervenției percutane sau chirurgiei
- stabilirea unei abordări sistematice în urmărirea pacienților cu BACS, la intervale corespunzătoare, pentru ca medicul ce acordă asistență primară să re-evalueze simptomele clinice, medicația și factorii de risc ai pacientului.

9.10 Lacune în evidență (vezi atașamentul web)

Acest ghid are limitări inerente în ceea ce privește dovezile existente, incertitudini privind cele mai bune metode imagistice, care este cea mai bună abordare farmacologică modernă și care este beneficiul real al re-vascularizării miocardice.

Bibliografie

- Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, Bax J, Boersma E, Bueno H, Caso P, Dudek D, Gielen S, Huber K, Ohman M, Petrie MC, Sonntag F, Uva MS, Storey RF, Wijns W, Zahger D, Bax JJ, Auricchio A, Baumgartner H, Ceconi C, Dean V, Deaton C, Fagard R, Funck-Brentano C, Hasdai D, Hoes A, Knuuti J, Kolh P, McDonagh T, Moulin C, Poldermans D, Popescu BA, Reiner Z, Sechtem U, Sirnes PA, Torbicki A, Vahanian A, Windecker S, Achenbach S, Badimon L, Bertrand M, Botker HE, Collet JP, Crea F, Danchin N, Falk E, Goudevinos J, Gulba D, Hambrecht R, Herrmann J, Kastrati A, Kjeldsen K, Kristensen SD, Lancellotti P, Mehilli J, Merkely B, Montalescot G, Neumann FJ, Neyens L, Perk J, Roffi M, Romeo F, Ruda M, Swahn E, Valgimigli M, Vrints CJ, Widimsky P. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *EurHeartJ* 2011;32:2999-3054.
- Greenland P, Alpert JS, Beller GA, Benjamin EJ, Budoff MJ, Fayad ZA, Foster E, Hlatky MA, Hodgson JM, Kushner FG, Lauer MS, Shaw LJ, Smith SC Jr., Taylor AJ, Weintraub WS, Wenger NK, Jacobs AK, Anderson JL, Albert N, Buller CE, Creager MA, Ettinger SM, Guyton RA, Halperin JL, Hochman JS, Nishimura R, Ohman EM, Page RL, Stevenson WG, Tarkington LG, Yancy CW. 2010 ACCF/ AHA guideline for assessment of cardiovascular risk in asymptomatic adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:e50-e103.
- Fox K, Garcia MA, Ardissino D, Buszman P, Camici PG, Crea F, Daly C, De Backer G, Hjemdahl P, Lopez-Sendon J, Marco J, Morais J, Pepper J, Sechtem U, Simoons M, Thygesen K, Priori SG, Blanc JJ, Budaj A, Camm J, Dean V, Deckers J, Dickstein K, Lekakis J, McGregor K, Metra M, Morais J, Osterspey A, Tamargo J, Zamorano JL. Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary: The Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2006;27:1341-1381.
- Gibbons RJ, Chatterjee K, Daley J, Douglas JS, Fihn SD, Gardin JM, Grunwald MA, Levy D, Lytle BW, O'Rourke RA, Schafer WP, Williams SV, Ritchie JL, Cheitlin MD, Eagle KA, Gardner TJ, Garson A Jr, Russell RO, Ryan TJ, Smith SC Jr. ACC/AHA/ACP-ASIM guidelines for the management of patients with chronic stable angina: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Patients With Chronic Stable Angina). *J Am Coll Cardiol* 1999;33:2092-2197.
- Campeau L. The Canadian Cardiovascular Society grading of angina pectoris revisited 30 years later. *Can J Cardiol* 2002;18:371-379.
- Anderson JL, Adams CD, Antman EM, Bridges CR, Califf RM, Casey DE Jr., Chavey WE 2nd, Fesmire FM, Hochman JS, Levin TN, Lincoff AM, Peterson ED, Theroux P, Wenger NK, Wright RS, Smith SC Jr., Jacobs AK, Halperin JL, Hunt SA, Krumholz HM, Kushner FG, Lytle BW, Nishimura R, Ornato JP, Page RL, Riegel B. ACC/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non-ST-Elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction) developed in collaboration with the American College of Emergency Physicians, the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and the Society of Thoracic Surgeons endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation and the Society for Academic Emergency Medicine. *Am Coll Cardiol* 2007;50:e1-e157.
- Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD. Third universal definition of myocardial infarction. *EurHeartJ* 2012;33:2551-2567.
- Ndrepepa G, Braun S, Mehilli J, Birkmeier KA, Byrne RA, Ott I, Hosl K, Schulz S, Fusaro M, Pache J, Hausleiter J, Laugwitz KL, Massberg S, Seyfarth M, Schomig A, Kastrati A. Prognostic value of sensitive troponin T in patients with stable and unstable angina and undetectable conventional troponin. *Am Heart J* 2011;161: 68-75.
- Omland T, de Lemos JA, Sabatine MS, Christophi CA, Rice MM, Jablonski KA, Tjora S, Domanski MJ, Gersh BJ, Rouleau JL, Pfeiffer MA, Braunwald E. A sensitive cardiac troponin T assay in stable coronary artery disease. *N Eng J Med* 2009; 361:2538-2547.
- Crea F. Chronic ischaemic heart disease. In. *ESC textbook of cardiology*. Oxford: Oxford University Press; 2010.
- Crea F, Pupita G, Galassi AR, el-Tamimi H, Kaski JC, Davies G, Maseri A. Role of adenosine in pathogenesis of anginal pain. *Circulation* 1990;81:164-172.
- Rose GA, Blackburn H. Cardiovascular survey methods. *Monogr Ser World Health Organ* 1968;56:1-188.
- National Institutes of Health NH, Lung, and Blood Institute. Morbidity & Mortality. 2012 Chart Book on Cardiovascular, Lung, and Blood Diseases. Bethesda, MD: National Heart, Lung, and Blood Institute; 2012.
- Reis SE, Holubkov R, Conrad Smith AJ, Kelsey SF, Sharaf BL, Reichel N, Rogers WJ, Merz CN, Sopko G, Pepine CJ. Coronary microvascular dysfunction is highly prevalent in women with chest pain in the absence of coronary artery disease: results from the NHLBI WISE study. *Am HeartJ* 2001;141:735-741.
- Han SH, Bae JH, Holmes DR Jr., Lennon RJ, Eeckhout E, Barsness GW, Rihal CS, Lerman A. Sex differences in atheroma burden and endothelial function in patients with early coronary atherosclerosis. *EurHeartJ* 2008;29:1359-1369.
- Hemingway H, McCallum A, Shipley M, Manderbacka K, Martikainen P, Keskimäki I. Incidence and prognostic implications of stable

- angina pectoris among women and men. *JAMA* 2006;295:1404-1411.
17. Ducimetiere P, Ruidavets JB, Montaye M, Haas B, Yarnell J. Five-year incidence of angina pectoris and other forms of coronary heart disease in healthy men aged 50-59 in France and Northern Ireland: the Prospective Epidemiological Study of Myocardial Infarction (PRIME) Study. *Int J Epidemiol* 2001;30:1057-1062.
18. Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, Benjamin EJ, Berry JD, Borden WB, Bravata DM, Dai S, Ford ES, Fox CS, Fullerton HJ, Gillespie C, Hailpern SM, Heit JA, Howard VJ, Kissela BM, Kittner SJ, Lackland DT, Lichtman JH, Lisabeth LD, Makuc DM, Marcus GM, Marelli A, Matchar DB, Moy CS, Mozaffarian D, Mussolino ME, Nichol G, Paynter NP, Soliman EZ, Sorlie PD, Sotoodehnia N, Turan TN, Virani SS, Wong ND, Woo D, Turner MB. Heart disease and stroke statistics: 2012 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2012;125: e2-e220.
19. Ong P, Athanasiadis A, Borgulya G, Mahrholdt H, Kaski JC, Sechtem U. High prevalence of a pathological response to acetylcholine testing in patients with stable angina pectoris and unobstructed coronary arteries. The ACOVA Study (Abnormal COronary VAseomotion in patients with stable angina and unobstructed coronary arteries). *J Am Coll Cardiol* 2012;59:655-662.
20. Kitta Y, Obata J, Nakamura T, Hirano M, Kodama Y, Fujioka D, Saito Y, Kawabata K, Sano K, Kobayashi T, Yano T, Nakamura K, Kugiyama K. Persistent impairment of endothelial vasomotor function has a negative impact on outcome in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:323-330.
21. Gulati M, Cooper-DeHoff RM, McClure C, Johnson BD, Shaw LJ, Handberg EM, Zineh I, Kelsey SF, Arnsdorf MF, Black HR, Pepine CJ, Merz CN. Adverse cardiovascular outcomes in women with nonobstructive coronary artery disease: a report from the Women's Ischemia Syndrome Evaluation Study and the St James Women Take Heart Project. *Arch Intern Med* 2009;169:843-850.
22. Jespersen L, Hvelplund A, Abildstrom SZ, Pedersen F, Galatius S, Madsen JK, Jorgensen E, Kelbaek H, Prescott E. Stable angina pectoris with no obstructive coronary artery disease is associated with increased risks of major adverse cardiovascular events. *Eur Heart J* 2012;33:734-744.
23. Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, Hartigan PM, Maron DJ, Kostuk WJ, Knudsen M, Dada M, Casperson P, Harris CL, Chaitman BR, Shaw L, Gosselin G, Nawaz S, Title LM, Gau G, Blaustein AS, Booth DC, Bates ER, Spertus JA, Berman DS, Mancini GB, Weintraub WS. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med* 2007;356:1503-1516.
24. Chung SC, Hlatky MA, Faxon D, Ramanathan K, Adler D, Mooradian A, Rihal C, Stone RA, Bromberger JT, Kelsey SF, Brooks MM. The effect of age on clinical outcomes and health status BARI 2D (Bypass Angioplasty Revascularization Investigation in Type 2 Diabetes). *J Am Coll Cardiol* 2011;58:810-819.
25. Frye RL, August P, Brooks MM, Hardison RM, Kelsey SF, MacGregor JM, Orchard TJ, Chaitman BR, Genuth SM, Goldberg SH, Hlatky MA, Jones TL, Molitch ME, Nesto RW, Sako EY, Sobel BE. A randomized trial of therapies for type 2 diabetes and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2009;360:2503-2515.
26. Henderson RA, Pocock SJ, Clayton TC, Knight R, Fox KA, Julian DG, Chamberlain DA. Seven-year outcome in the RITA-2 trial: coronary angioplasty versus medical therapy. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:1161-1170.
27. Poole-Wilson PA, Lubsen J, Kirwan BA, van Dalen FJ, Wagener G, Danchin N, Just H, Fox KA, Pocock SJ, Clayton TC, Motro M, Parker JD, Bourassa MG, Dart AM, Hildebrandt P, Hjalmarson A, Kragten JA, Molhoek GP, Otterstad JE, Seabra-Gomes R, Soler-Soler J, Weber S. Effect of long-acting nifedipine on mortality and cardiovascular morbidity in patients with stable angina requiring treatment (ACTION trial): randomised controlled trial. *Lancet* 2004;364:849-857.
28. Steg PG, Greenlaw N, Tardif JC, Tendera M, Ford I, Kaab S, Abergel H, Fox KM, Ferrari R. Women and men with stable coronary artery disease have similar clinical outcomes: insights from the international prospective CLARIFY registry. *Eur Heart J* 2012;33:2831-2840.
29. Daly CA, De Stavola B, Sendon JL, Tavazzi L, Boersma E, Clemens F, Danchin N, Delahaye F, Gitt A, Julian D, Mulcahy D, Ruzyllo W, Thygesen K, Verheugt F, Fox KM. Predicting prognosis in stable angina: results from the Euro heart survey of stable angina: prospective observational study. *BMJ* 2006;332:262-267.
30. Steg PG, Bhatt DL, Wilson PW, D'Agostino R Sr., Ohman EM, Rother J, Liau CS, Hirsch AT, Mas JL, Ikeda Y, Pencina MJ, Goto S. One-year cardiovascular event rates in outpatients with atherothrombosis. *JAMA* 2007;297:1197-1206.
31. Bayturan O, Kapadia S, Nicholls SJ, Tuzcu EM, Shao M, Uno K, Shreevatsa A, Lavoie AJ, Wolski K, Schoenhagen P, Nissen SE. Clinical predictors of plaque progression despite very low levels of low-density lipoprotein cholesterol. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:2736-2742.
32. Chhatriwalla AK, Nicholls SJ, Wang TH, Wolski K, Sipahi I, Crowe T, Schoenhagen P, Kapadia S, Tuzcu EM, Nissen SE. Low levels of low-density lipoprotein cholesterol and blood pressure and progression of coronary atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:1110-1115.
33. Kronmal RA, McClelland RL, Detrano R, Shea S, Lima JA, Cushman M, Bild DE, Burke GL. Risk factors for the progression of coronary artery calcification in asymptomatic subjects: results from the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Circulation* 2007;115:2722-2730.
34. Nicholls SJ, Hsu A, Wolski K, Hu B, Bayturan O, Lavoie A, Uno K, Tuzcu EM, Nissen SE. Intravascular ultrasound-derived measures of coronary atherosclerotic plaque burden and clinical outcome. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:2399-2407.
35. Pekkanen J, Linn S, Heiss G, Suchindran CM, Leon A, Rifkin BM, Tyroler HA. Ten-year mortality from cardiovascular disease in relation to cholesterol level among men with and without preexisting cardiovascular disease. *N Engl J Med* 1990;322:1700-1707.
36. Bayturan O, Tuzcu EM, Uno K, Lavoie AJ, Hu T, Shreevatsa A, Wolski K, Schoenhagen P, Kapadia S, Nissen SE, Nicholls SJ. Comparison of rates of progression of coronary atherosclerosis in patients with diabetes mellitus versus those with the metabolic syndrome. *Am J Cardiol* 2010;105:1735-1739.
37. Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren M, Albus C, Benlian P, Boysen G, Cifkova R, Deaton C, Ebrahim S, Fisher M, Germano G, Hobbs R, Hoes A, Karadeniz S, Mezzani A, Prescott E, Ryden L, Scherer M, Syvanne M, Schölte Op Reimer WJ, Vrints C, Wood D, Zamorano JL, Zannad F, Cooney MT, Bax J, Baumgartner H, Ceconi C, Dean V, Fagard R, Funck-Brentano C, Hasdai D, Kirchhof P, Knuuti J, Kolh P, McDonagh T, Moulin C, Popescu BA, Sechtem U, Sirnes PA, Tendera M, Torbicki A, Vahanian A, Windecker S, Aboyans V, Ezquerro EA, Baigent C, Brotons C, Burell G, Ceriello A, De Sutter J, Deckers J, Del Prato S, Diener HC, Fitzsimons D, Fras Z, Hambrecht R, Jankowski P, Keil U, Kirby M, Larsen ML, Mancia G, Manolis AJ, McMurray J, Pajak A, Parkhomenko A, Rallidis L, Rigo F, Rocha E, Ruilope LM, van der Velde E, Vanuzzo D, Viigimaa M, Volpe M, Wiklund O, Wolpert C. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012): The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts) * Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J* 2012; 33:1635-1701.
38. Frey P, Waters DD, De Micco DA, Breazna A, Samuels L, Pipe A, Wun CC, Benowitz NL. Impact of smoking on cardiovascular events in patients with coronary disease receiving contemporary medical therapy (from the Treating to New Targets [TNT] and the Incremental Decrease in End Points Through Aggressive Lipid Lowering [IDEAL] trials). *Am J Cardiol* 2011;107:145-150.
39. Otaki Y, Gransar H, Berman DS, Cheng YY, Dey D, Lin FY, Achenbach S, Al-Mallah M, Budoff MJ, Cademartiri F, Callister TQ, Chang HJ, Chinnaiyan K, Chow BJ, Delago A, Hadamitzky M, Hausleiter J, Kaufmann P, Maffei E, Raff G, Shaw LJ, Villines TC, Dunning A, Min JK. Impact of family history of coronary artery disease in young individuals (from the CONFIRM registry). *Am J Cardiol* 2013;111:1081-1086.
40. Nicholls SJ, Ballantyne CM, Barter PJ, Chapman MJ, Erbel RM, Libby P, Raichlen JS, Uno K, Borgman M, Wolski K, Nissen SE. Effect of

- two intensive statin regimens on progression of coronary disease. *N Engl J Med* 2011;365:2078-2087.
41. Mock MB, Ringqvist I, Fisher LD, Davis KB, Chaitman BR, Kouchoukos NT, Kaiser GC, Alderman E, Ryan T J, Russell RO Jr., Mullin S, Fray D, KillipT3rd. Survival of medically treated patients in the coronary artery surgery study (CASS) registry. *Circulation* 1982;66:562-568.
 42. Harris PJ, Harrell FE Jr., Lee KL, Behar VS, Rosati RA. Survival in medically treated coronary artery disease. *Circulation* 1979; 60:1259-1269.
 43. Diaz A, Bourassa MG, Guertin MQ Tardif JC. Long-term prognostic value of resting heart rate in patients with suspected or proven coronary artery disease. *Eur Heart J* 2005;26:967-974.
 44. Califf RM, Armstrong PW, Carver JR, D'Agostino RB, Strauss WE. 27th Bethesda Conference: matching the intensity of risk factor management with the hazard for coronary disease events. Task Force 5. Stratification of patients into high, medium and low risk subgroups for purposes of risk factor management. *J Am Coll Cardiol* 1996;27:1007-1019.
 45. Califf RM, Mark DB, Harrell FE Jr., Hlatky MA, Lee KL, Rosati RA, Pryor DB. Importance of clinical measures of ischemia in the prognosis of patients with documented coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1988;11:20-26.
 46. Ladwig KH, Roll G, Breithardt G, Budde T, Borggrefe M. Post-infarction depression and incomplete recovery 6 months after acute myocardial infarction. *Lancet* 1994; 343:20-23.
 47. Frasure-Smith N, Lesperance F, Talajic M. Depression following myocardial infarction. Impact on 6-month survival. *JAMA* 1993;270: 1819-1825.
 48. Amsterdam EA, Kirk JD, Bluemke DA, Diercks D, Farkouh ME, Garvey JL, Kontos MC, McCord J, Miller TD, Morise A, Newby LK, Ruberg FL, Scordo KA, Thompson PD. Testing of low-risk patients presenting to the emergency department with chest pain: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2010; 122:1756 -1776.
 49. Lockie TP, Rolandi MC, Guilcher A, Perera D, De Silva K, Williams R, Asress KN, Patel K, Plein S, Chowiecnyk P, Siebes M, Redwood SR, Marber MS. Synergistic adaptations to exercise in the systemic and coronary circulations that underlie the warm-up angina phenomenon. *Circulation* 2012;126:2565-2574.
 50. Diamond GA. A clinically relevant classification of chest discomfort. *J Am Coll Cardiol* 1983;1:574-575.
 51. Lanza GA, Sestito A, Sgueglia GA, Infusino F, Manolfi M, Crea F, Maseri A. Current clinical features, diagnostic assessment and prognostic determinants of patients with variant angina. *Int J Cardiol* 2007; 118:41-47.
 52. Lanza GA, Crea F. Primary coronary microvascular dysfunction: clinical presentation, pathophysiology, and management. *Circulation* 2010; 121:2317-2325.
 53. Campeau L. Letter: Grading of angina pectoris. *Circulation* 1976;54: 522-523.
 54. Boesner S, Haasenritter J, Becker A, Karatolios K, Vaucher P, Gencer B, Herzig L, Heinzel-Gutenbrunner M, Schaefer JR, Abu Hani M, Keller H, Sonnichsen AC, Baum E, Donner-Banzhoff N. Ruling out coronary artery disease in primary care: development and validation of a simple prediction rule. *CMAJ* 2010;182: 1295-1300.
 55. Boesner S, Becker A, Abu Hani M, Keller H, Sonnichsen AC, Haasenritter J, Karatolios K, Schaefer JR, Baum E, Donner-Banzhoff N. Accuracy of symptoms and signs for coronary heart disease assessed in primary care. *Br J Gen Pract* 2010; 60:e246-e257.
 56. Madjid M, Fatemi O. Components of the complete blood count as risk predictors for coronary heart disease: in-depth review and update. *Tex Heart Inst J* 2013;40:17-29.
 57. Ryden L. ESC Guideline diabetes 2013. *Eur Heart J* 2013.
 58. Bartnik M, Ryden L, Malmberg K, Ohrvik J, Pyorala K, Standl E, Ferrarini R, Simoons M, Soler-Soler J, Euro Heart Survey I. Oral glucose tolerance test is needed for appropriate classification of glucose regulation in patients with coronary artery disease: a report from the Euro Heart Survey on Diabetes and the Heart. *Heart* 2007;93:72-77.
 59. Lenzen M, Ryden L, Ohrvik J, Bartnik M, Malmberg K, Scholte Op Reimer W, Simoons ML. Diabetes known or newly detected, but not impaired glucose regulation, has a negative influence on 1-year outcome in patients with coronary artery disease: a report from the Euro Heart Survey on diabetes and the heart. *Eur Heart J* 2006;27:2969-2974.
 60. Selvin E, Steffes MW, Zhu H, Matsushita K, Wagenknecht L, Pankow J, Coresh J, Brancati FL. Glycated hemoglobin, diabetes, and cardiovascular risk in nondiabetic adults. *N Engl J Med* 2010;362:800-811.
 61. Gerstein HC, Islam S, Anand S, Almahmeed W, Damasceno A, Dans A, Lang CC, Luna MA, McQueen M, Rangarajan S, Rosengren A, Wang X, Yusuf S. Dysglycaemia and the risk of acute myocardial infarction in multiple ethnic groups: an analysis of 15,780 patients from the INTERHEART study. *Diabetologia* 2010;53:2509-2517.
 62. Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, Agewall S, Alegria E, Chapman MJ, Durrington P, Erdine S, Halcov J, Hobbs R, Kjekshus J, Filardi PP, Riccardi G, Storey RF, Wood D, Bax J, Vahanian A, Auricchio A, Baumgartner H, Ceconi C, Dean V, Deaton C, Fagard R, Filippatos G, Funck-Brentano C, Hasdai D, Hoes A, Kearney P, Knuuti J, Kolh P, McDonagh T, Moulin C, Poltermans D, Popescu BA, Sechtem U, Sirnes PA, Tendera M, Torbicki A, Vardas P, Widimsky P, Windecker S, Berkenboom G, De Graaf J, Descamps O, Gotcheva N, Griffith K, Guida GF, Gulec S, Henkin Y, Huber K, Kesaniemi YA, Lekakis J, Manolis AJ, Marques-Vidal P, Masana L, McMurray J, Mendes M, Pagava Z, Pedersen T, Prescott E, Rato Q, Rosano G, Sans S, Stalenhoef A, Tokgozoglu L, Viigimaa M, Wittekoek ME, Zamorano JL. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J* 2011;32:1769-1818.
 63. Sedlis SP, Jurkovic CT, Hartigan PM, Goldfarb DS, Lorin JD, Dada M, Maron DJ, Spertus JA, Mancini GB, Teo KK, O'Rourke RA, Boden WE, Weintraub WS. Optimal medical therapy with or without percutaneous coronary intervention for patients with stable coronary artery disease and chronic kidney disease. *Am J Cardiol* 2009;104:1647-1653.
 64. Reddan DN, Szczech LA, Tuttle RH, Shaw LK, Jones RH, Schwab SJ, Smith MS, Califf RM, Mark DB, Owen WF Jr. Chronic kidney disease, mortality, and treatment strategies among patients with clinically significant coronary artery disease. *Am Soc Nephrol* 2003;14:2373-2380.
 65. Di Angelantonio E, Chowdhury R, Sarwar N, Aspelund T, Danesh J, Gudnason V. Chronic kidney disease and risk of major cardiovascular disease and non-vascular mortality: prospective population based cohort study. *BMJ* 2010;341:c4986.
 66. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976;16:31-41.
 67. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med* 1999;130: 461 -470.
 68. Inker LA, Schmid CH, Tighiouart H, Eckfeldt JH, Feldman HI, Greene T, Kusek JW, Manzi J, Van Lente F, Zhang YL, Coresh J, Levey AS, Investigators C-E. Estimating glomerular filtration rate from serum creatinine and cystatin C. *N Engl J Med* 2012;367:20-29.
 69. Hemingway H, Philipson P, Chen R, Fitzpatrick NK, Damant J, Shipley M, Abrams KR, Moreno S, McAllister KS, Palmer S, Kaski JC, Timmis AD, Hingorani AD. Evaluating the quality of research into a single prognostic biomarker: a systematic review and meta-analysis of 83 studies of C-reactive protein in stable coronary artery disease. *PLoS Med* 2010;7:e1000286.
 70. Sabatine MS, Morrow DA, de Lemos JA, Omland T, Sloan S, Jarolim P, Solomon SD, Pfeffer MA, Braunwald E. Evaluation of multiple biomarkers of cardiovascular stress for risk prediction and guiding medical therapy in patients with stable coronary disease. *Circulation* 2012;125:233-240.
 71. Sutaria S, Philipson P, Fitzpatrick NK, Abrams K, Moreno SG, Timmis A, Hingorani AD, Hemingway H. Translational phases of evidence in a prognostic biomarker: a systematic review and meta-analysis

- of natriuretic peptides and the prognosis of stable coronary disease. *Heart* 2012;98:615-622.
72. Humphries SE, Drenos F, Ken-Dror G, Talmud PJ. Coronary heart disease risk prediction in the era of genome-wide association studies: current status and what the future holds. *Circulation* 2010;121:2235-2248.
73. Reichlin T, Hochholzer W, Bassetti S, Steuer S, Stelzig C, Hartwiger S, Biedert S, Schaub N, Buerge C, Potocki M, Noveanu M, Breidthardt T, Twerenbold R, Winkler K, Bingisser R, Mueller C. Early diagnosis of myocardial infarction with sensitive cardiac troponin assays. *N Eng J Med* 2009;361:858-867.
74. Keller T, Zeller T, Peetz D, Zikas S, Roth A, Czyz E, Bickel C, Baldus S, Warnholtz A, Fröhlich M, Sinning CR, Eleftheriadis MS, Wild PS, Schnabel RB, Lubos E, Jachmann N, Genth-Zotz S, Post F, Nicaud V, Tiret L, Lackner KJ, Munzel TF, Blankenberg S. Sensitive troponin I assay in early diagnosis of acute myocardial infarction. *N Eng J Med* 2009;361:868-877.
75. da Silveira AD, Ribeiro RA, Rossini AP, Stella SF, Ritta HA, Stein R, Polanczyk CA. Association of anemia with clinical outcomes in stable coronary artery disease. *Coron Artery Dis* 2008;19:21-26.
76. Schwarz PE, Li J, Lindstrom J, Tuomilehto J. Tools for predicting the risk of type 2 diabetes in daily practice. *Horm Metab Res* 2009;41:86-97.
77. Di Angelantonio E, Danesh J, Eiriksdottir G, Gudnason V. Renal function and risk of coronary heart disease in general populations: new prospective study and systematic review. *PLoS Med* 2007;4:e270.
78. Androulakis A, Aznaouridis KA, Aggeli CJ, Roussakis GN, Michaelides AP, Kartalis AN, Stougiannos PN, Dilaveris PE, Misovoulos PI, Stefanadis CI, Kallikazaros IE. Transient ST-segment depression during paroxysms of atrial fibrillation in otherwise normal individuals: relation with underlying coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:1909-1911.
79. Daly C, Norrie J, Murdoch DL, Ford I, Dargie HJ, Fox K. The value of routine noninvasive tests to predict clinical outcome in stable angina. *Eur Heart J* 2003;24: 532-540.
80. Douglas PS, Garcia MJ, Haines DE, Lai WW, Manning WJ, Patel AR, Picard MH, Polk DM, Ragosta M, Ward RP, Weiner RB. ACCF/AHA/ASA/ASNC/HFSA/HRSA/SCAI/SCCM/SCCT/SCMR 2011 Appropriate Use Criteria for Echocardiography. A Report of the American College of Cardiology Foundation Appropriate Use Criteria Task Force, American Society of Echocardiography, American Heart Association, American Society of Nuclear Cardiology, Heart Failure Society of America, Heart Rhythm Society, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Critical Care Medicine, Society of Cardiovascular Computed Tomography, and Society for Cardiovascular Magnetic Resonance Endorsed by the American College of Chest Physicians. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:1126-1166.
81. Korcarz CE, Hirsch AT, Bruce C, DeCara JM, Möhler ER, Pogue B, Postley J, Tzou WS, Stein JH. Carotid intima-media thickness testing by non-sonographer clinicians: the office practice assessment of carotid atherosclerosis study. *J Am Soc Echocardiogr* 2008;21:117-122.
82. Stein JH, Korcarz CE, Hurst RT, Lonn E, Kendall CB, Möhler ER, Najjar SS, Rembold CM, Post WS, American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task F. Use of carotid ultrasound to identify subclinical vascular disease and evaluate cardiovascular disease risk: a consensus statement from the American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force. Endorsed by the Society for Vascular Medicine. *J Am Soc Echocardiogr* 2008;21:93-111.
83. Plichart M, Celermajer DS, Zureik M, Helmer C, Jouven X, Ritchie K, Tzourio C, Ducimetiere P, Empana JP. Carotid intima-media thickness in plaque-free site, carotid plaques and coronary heart disease risk prediction in older adults. The Three-City Study. *Atherosclerosis* 2011;219:917-924.
84. O'Mahony MS, Sim MF, Ho SF, Steward JA, Buchalter M, Burr M. Diastolic heart failure in older people. *Age Ageing* 2003;32:519-524.
85. Aroesty JM, McKay RG, Heller GV, Royal HD, Als AV, Grossman W. Simultaneous assessment of left ventricular systolic and diastolic dysfunction during pacing-induced ischemia. *Circulation* 1985;71:889-900.
86. Shaw LJ, Bugiardini R, Merz CN. Women and ischemic heart disease: evolving knowledge. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:1561-1575.
87. Hendel RC, Patel MR, Kramer CM, Poon M, Carr JC, Gerstad NA, Gillam LD, Hodgson JM, Kim RJ, Lesser JR, Martin ET, Messer JV, Redberg RF, Rubin GD, Rumsfeld JS, Taylor AJ, Weigold WG, Woodard PK, Brindis RG, Douglas PS, Peterson ED, Wolk MJ, Allen JM. ACCF/ACR/SCCT/SCMR/ASNC/NASCI/SCAI/SIR 2006 appropriateness criteria for cardiac computed tomography and cardiac magnetic resonance imaging: a report of the American College of Cardiology Foundation Quality Strategic Directions Committee Appropriateness Criteria Working Group, American College of Radiology, Society of Cardiovascular Computed Tomography, Society for Cardiovascular Magnetic Resonance, American Society of Nuclear Cardiology, North American Society for Cardiac Imaging, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Interventional Radiology. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:1475-1497.
88. Cohn PF, Fox KM, Daly C. Silent myocardial ischemia. *Circulation* 2003;108: 1263-1277.
89. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Böhm M, Dickstein K, Falk V, Filippatos G, Fonseca C, Gomez-Sanchez MA, Jaarsma T, Kober L, Lip GY, Maggioni AP, Parkhomenko A, Pieske BM, Popescu BA, Rønnevik PK, Rutten FH, Schwitler J, Seferovic P, Stepinska J, Trindade PT, Voors AA, Zannad F, Zeiher A, Bax JJ, Baumgartner H, Ceconi C, Dean V, Deaton C, Fagard R, Funck-Brentano C, Hasdai D, Hoes A, Kirchhof P, Knuuti J, Kolh P, McDonagh T, Moulin C, Reiner Z, Sechtem U, Sirnes PA, Tendera M, Torbicki A, Vahanian A, Windecker S, Bonet LA, Avraamides P, Ben Lamin HA, Brignole M, Coca A, Cowburn P, Dargie H, Elliott P, Flachskampf FA, Guida GF, Hardman S, Jung B, Merkely B, Mueller C, Nanas JN, Nielsen OW, Orn S, Parissis JT, Ponikowski P. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2012;33:1787-1847.
90. Diamond GA, Forrester JS. Analysis of probability as an aid in the clinical diagnosis of coronary-artery disease. *N Eng J Med* 1979;300:1350-1358.
91. Gibbons RJ, Abrams J, Chatterjee K, Daley J, Deedwania PC, Douglas JS, Ferguson TB Jr., Fihn SD, Fraker TD Jr., Gardin JM, O'Rourke RA, Pasternak RC, Williams SV, Alpert JS, Antman EM, Hiratzka LF, Fuster V, Faxon DP, Gregoratos G, Jacobs AK, Smith SC Jr. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with chronic stable angina: summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients With Chronic Stable Angina). *Circulation* 2003;107:149-158.
92. Diamond GA, Kaul S. Gone fishing!: on the "real-world" accuracy of computed tomographic coronary angiography: Comment on the "Ontario multidetector computed tomographic coronary angiography study". *Arch Intern Med* 2011;171:1029-1031.
93. Mark DB, Hlatky MA, Harrell FE Jr., Lee KL, Califf RM, Pryor DB. Exercise treadmill score for predicting prognosis in coronary artery disease. *Ann Intern Med* 1987;106:793-800.
94. Froelicher VF, Lehmann KG, Thomas R, Goldman S, Morrison D, Edson R, Lavori P, Myers J, Dennis C, Shabetai R, Do D, Froning J. The electrocardiographic exercise test in a population with reduced workup bias: diagnostic performance, computerized interpretation, and multivariable prediction. Veterans Affairs Cooperative Study in Health Services #016 (QUEXTA) Study Group. Quantitative Exercise Testing and Angiography. *Ann Intern Med* 1998;128:965-974.
95. Morise AP, Diamond GA. Comparison of the sensitivity and specificity of exercise electrocardiography in biased and unbiased populations of men and women. *Am Heart J* 1995;130:741-747.
96. Heijnenbroek-Kal MH, Fleischmann KE, Hunink MG. Stress echocardiography, stress single-photon-emission computed tomography and electron beam computed tomography for the assessment of coronary artery disease: a meta-analysis of diagnostic performance. *Am Heart J* 2007;154:415-423.

97. Mc Ardle BA, Dowsley TF, deKemp RA, Wells GA, Beanlands RS. Does rubidium-82 PET have superior accuracy to SPECT perfusion imaging for the diagnosis of obstructive coronary disease?: A systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:1828-1837.
98. de Jong MC, Genders TS, van Geuns RJ, Moelker A, Hunink MG. Diagnostic performance of stress myocardial perfusion imaging for coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur Radiol* 2012;22:1881-1895.
99. Higgins JP, Williams G, Nagel JS, Higgins JA. Left bundle-branch block artifact on single photon emission computed tomography with technetium Tc 99m (Tc-99m) agents: mechanisms and a method to decrease false-positive interpretations. *Am Heartj* 2006;152:619-626.
100. Nandalur KR, Dwamena BA, Choudhri AF, Nandalur MR, Carlos RC. Diagnostic performance of stress cardiac magnetic resonance imaging in the detection of coronary artery disease: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:1343-1353.
101. Hamon M, Fau G, Nee G, Ehtisham J, Morello R. Meta-analysis of the diagnostic performance of stress perfusion cardiovascular magnetic resonance for detection of coronary artery disease. *J Cardiovasc Magn Reson* 2010;12:29.
102. Schwitter J, Wacker CM, Wilke N, Al-Saadi N, Sauer E, Huettler K, Schonberg SO, Luchner A, Strohm O, Ahlstrom H, Dill T, Hoebe N, Simon T. MR-IMPACT II: Magnetic Resonance Imaging for Myocardial Perfusion Assessment in Coronary artery disease Trial: perfusion-cardiac magnetic resonance vs. single-photon emission computed tomography for the detection of coronary artery disease: a comparative multicentre, multivendor trial. *Eur Heartj* 2012; 34(10):775-81.
103. Budoff MJ, Dowe D, Jollis JG, Gitter M, Sutherland J, Halamert E, Scherer M, Bellinger R, Martin A, Benton R, Delago A, Min JK. Diagnostic performance of 64-multidetector row coronary computed tomographic angiography for evaluation of coronary artery stenosis in individuals without known coronary artery disease: results from the prospective multicenter ACCURACY (Assessment by Coronary Computed Tomographic Angiography of Individuals Undergoing Invasive Coronary Angiography) trial. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:1724-1732.
104. Miller JM, Rochitte CE, Dewey M, Arbab-Zadeh A, Niinuma H, Gotlib I, Paul N, Clouse ME, Shapiro EP, Hoe J, Lardo AC, Bush DE, de Roos A, Cox C, Brinker J, Lima JA. Diagnostic performance of coronary angiography by 64-row CT. *N Engl J Med* 2008;359:2324-2336.
105. Meijboom WB, Meijis MF, Schuijff JD, Cramer MJ, Mollet NR, van Mieghem CA, Nieman K, van Werkhoven JM, Pundziute G, Weustink AC, de Vos AM, Pugliese F, Rensing BJ, Jukema JW, Bax JJ, Prokop M, Doevendans PA, Hunink MG, Krestin GP, de Feyter PJ. Diagnostic accuracy of 64-slice computed tomography coronary angiography: a prospective, multicenter, multivendor study. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52:2135-2144.
106. Jaarsma C, Leiner T, Bekkers SC, Crijns HJ, Wildberger JE, Nagel E, Nelemans PJ, Schalla S. Diagnostic performance of noninvasive myocardial perfusion imaging using single-photon emission computed tomography, cardiac magnetic resonance, and positron emission tomography imaging for the detection of obstructive coronary artery disease: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:1719-1728.
107. National Institute for Health and Clinical Excellence. (2010) Chest pain of recent onset. (Clinical guideline 95.). <http://guidance.nice.org.uk/CG95>, <http://www.nice.org.uk/guidance/CG95> (7 August 2013).
108. Genders TS, Steyerberg EW, Alkadhi H, Leschka S, Desbiolles L, Nieman K, Galerna TW, Meijboom WB, Mollet NR, de Feyter PJ, Cademartiri F, Maffei E, Dewey M, Zimmermann E, Laule M, Pugliese F, Barbagallo R, Sinitsyn V, Bogaert J, Goetschalckx K, Schoepf UJ, Rowe GW, Schuijff JD, Bax JJ, de Graaf FR, Knuuti J, Kajander S, van Mieghem CA, Meijis MF, Cramer MJ, Gopalan D, Feuchtnner G, Friedrich G, Krestin GP, Hunink MG. A clinical prediction rule for the diagnosis of coronary artery disease: validation, updating, and extension. *Eur Heartj* 2011;32:1316-1330.
109. Miller TD, Roger VL, Hodge DO, Gibbons RJ. A simple clinical score accurately predicts outcome in a community-based population undergoing stress testing. *Am J Med* 2005;118:866-872.
110. Tonino PA, De Bruyne B, Pijls NH, Siebert U, Ikeno F, van't Veer M, Klauss V, Manoharan G, Engstrom T, Oldroyd KG, Ver Lee PN, MacCarthy PA, Fearon WF. Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med* 2009; 360:213-224.
111. Abbata S, Arbab-Zadeh A, Callister TQ, Desai MY, Mamuya W, Thomson L, Weigold WG. SCCT guidelines for performance of coronary computed tomographic angiography: a report of the Society of Cardiovascular Computed Tomography Guidelines Committee. *J Cardiovasc Comput Tomogr* 2009;3:190-204.
112. Genders TS, Meijboom WB, Meijis MF, Schuijff JD, Mollet NR, Weustink AC, Pugliese F, Bax JJ, Cramer MJ, Krestin GP, de Feyter PJ, Hunink MG. CT coronary angiography in patients suspected of having coronary artery disease: decision making from various perspectives in the face of uncertainty. *Radiology* 2009; 253:734-744.
113. Belardinelli R, Lacalaprice F, Carle F, Minnucci A, Cianci G, Perna G, D'Eusania G. Exercise-induced myocardial ischaemia detected by cardiopulmonary exercise testing. *Eur Heartj* 2003;24:1304-1313.
114. Pradhan R, Chaudhary A, Donato AA. Predictive accuracy of ST depression during rapid atrial fibrillation on the presence of obstructive coronary artery disease. *Am J Emerg Med* 2012; 30:1042-1047.
115. Shaw LJ, Mieres JH, Hendel RH, Boden WE, Gulati M, Velez E, Hachamovitch R, Arrighi JA, Merz CN, Gibbons RJ, Wenger NK, Heller GV. Comparative effectiveness of exercise electrocardiography with or without myocardial perfusion single photon emission computed tomography in women with suspected coronary artery disease: results from the What Is the Optimal Method for Ischemia Evaluation in Women (WOMEN) trial. *Circulation* 2011;124:1239-1249.
116. Gianrossi R, Detrano R, Mulvihill D, Lehmann K, Dubach P, Colombo A, McArthur D, Froelicher V. Exercise-induced ST depression in the diagnosis of coronary artery disease. A meta-analysis. *Circulation* 1989;80:87-98.
117. Fleischmann KE, Hunink MG, Kuntz KM, Douglas PS. Exercise echocardiography or exercise SPECT imaging? A meta-analysis of diagnostic test performance. *JAMA* 1998;280:913-920.
118. Chelliah R, Anantharam B, Burden L, Alhajiri A, Senior R. Independent and incremental value of stress echocardiography over clinical and stress electrocardiographic parameters for the prediction of hard cardiac events in new-onset suspected angina with no history of coronary artery disease. *Eur J Echocardiogr* 2010;11:875-882.
119. Marwick TH, Shaw L, Case QV, Casey C, Thomas JD. Clinical and economic impact of exercise electrocardiography and exercise echocardiography in clinical practice. *Eur Heartj* 2003;24:1153-1163.
120. Mattera JA, Arain SA, Sinusas AJ, Finta L, Wackers FJ. Exercise testing with myocardial perfusion imaging in patients with normal baseline electrocardiograms: cost savings with a stepwise diagnostic strategy. *J Nucl Cardiol* 1998;5:498-506.
121. Sicari R, Nihoyannopoulos P, Evangelista A, Kasprzak J, Lancellotti P, Poldermans D, Voigt JU, Zamorano JL. Stress echocardiography expert consensus statement: European Association of Echocardiography (EAE) (a registered branch of the ESC). *Eur J Echocardiogr* 2008;9(4):415-437.
122. Senior R, Becher H, Monaghan M, Agati L, Zamorano J, Vanoverschelde JL, Nihoyannopoulos P. Contrast echocardiography: evidence-based recommendations by European Association of Echocardiography. *Eur J Echocardiogr* 2009;10: 194-212.
123. Senior R, Moreo A, Gaibazzi N, Agati L, Tiemann K, Shivalkar B, von Bardeleben S, Galiuto L, Lardoux H, Trocino G, Carro I, Le Guludec D, Sambucetti G, Becher H, Colonna P, Cate FT, Bramucci E, Cohen A, Bezane G, Aggeli C, Kasprzak JD. Comparison of Sulfur Hexafluoride Microbubble (SonoVue)-Enhanced Myocardial Echocardiography to gated Single Photon Emission Computerized Tomography for the Detection of Significant Coronary Artery Disease: A Large European Multicentre Study. *J Am Coll Cardiol* 2013; pii: S0735-1097(13)02262-6. doi: 10.1016/j.jacc.2013.04.082. [Epub ahead of print]
124. Plana JC, Mikati IA, Dokainish H, Lakkis N, Abukhalil J, Davis R, Hetzell BC, Zoghbi WA. A randomized cross-over study for evaluation of the effect of image optimization with contrast on the diagnostic accuracy of dobutamine echocardiography in coronary artery disease The OPTIMIZE Trial. *JACC Cardiovasc Imaging* 2008;1:145-152.

125. Voigt JU, Exner B, Schmiedehausen K, Huchzermeyer C, Reulbach U, Nixdorff U, Platsch G, Kuwert T, Daniel WG, Flachskampf FA. Strain-rate imaging during dobutamine stress echocardiography provides objective evidence of inducible ischemia. *Circulation* 2003;107:2120-2126.
126. Imbert L, Poussier S, Franken PR, Songy B, Verger A, Morel O, Wolf D, Noel A, Karcher G, Marie PY. Compared performance of high-sensitivity cameras dedicated to myocardial perfusion SPECT: a comprehensive analysis of phantom and human images. *J Nucl Med* 2012; 53:1897-1903.
127. Ritchie JL, Bateman TM, Bonow RO, Crawford MH, Gibbons RJ, Hall RJ, O'Rourke RA, Parisi AF, Verani MS. Guidelines for clinical use of cardiac radionuclide imaging. Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Assessment of Diagnostic and Therapeutic Cardiovascular Procedures (Committee on Radionuclide Imaging), developed in collaboration with the American Society of Nuclear Cardiology. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25:521-547.
128. Aljaroudi W, Iskandrian AE. Regadenoson: a new myocardial stress agent. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:1123-1130.
129. Bateman TM, Heller GV, McGhie AI, Friedman JD, Case JA, Bryngelson JR, Hertenstein GK, Moutray KL, Reid K, Cullom SJ. Diagnostic accuracy of rest/ stress ECG-gated Rb-82 myocardial perfusion PET: comparison with ECG-gated Tc-99m sestamibi SPECT. *J Nucl Cardiol* 2006;13:24-33.
130. Di Carli MF, Hachamovitch R. New technology for noninvasive evaluation of coronary artery disease. *Circulation* 2007;115:1464-1480.
131. Kajander S, Joutsiniemi E, Saraste M, Pietila M, Ukkonen H, Saraste A, Sipila HT, Teras M, Maki M, Airaksinen J, Hartiala J, Knuuti J. Cardiac positron emission tomography/computed tomography imaging accurately detects anatomically and functionally significant coronary artery disease. *Circulation* 2010;122:603-613.
132. Nagel E, Lehmkuhl HB, Bocksch W, Klein C, Vogel U, Frantz E, Ellmer A, Dreyse S, Fleck E. Noninvasive diagnosis of ischemia-induced wall motion abnormalities with the use of high-dose dobutamine stress MRI: comparison with dobutamine stress echocardiography. *Circulation* 1999;99:763-770.
133. Wahl A, Paetsch I, Gollesch A, Roethemeyer S, Foell D, Gebker R, Langreck H, Klein C, Fleck E, Nagel E. Safety and feasibility of high-dose dobutamine-atropine stress cardiovascular magnetic resonance for diagnosis of myocardial ischemia: experience in 1000 consecutive cases. *Eur Heart J* 2004;25:1230-1236.
134. Secknus MA, Marwick TH. Evolution of dobutamine echocardiography protocols and indications: safety and side effects in 3,011 studies over 5 years. *J Am Coll Cardiol* 1997;29:1234-1240.
135. Hundley WG, Hamilton CA, Thomas MS, Herrington DM, Salido TB, Kitzman DW, Little WC, Link KM. Utility of fast cine magnetic resonance imaging and display for the detection of myocardial ischemia in patients not well suited for second harmonic stress echocardiography. *Circulation* 1999;100:1697-1702.
136. Greenwood JP, Maredia N, Younger JF, Brown JM, Nixon J, Everett CC, Bijsterveld P, Ridgway JP, Radjenovic A, Dickinson CJ, Ball SG, Plein S. Cardiovascular magnetic resonance and single-photon emission computed tomography for diagnosis of coronary heart disease (CE-MARC): a prospective trial. *Lancet* 2012; 379:453-460.
137. Heydari B, Jerosch-Herold M, Kwong RY. Assessment of myocardial ischemia with cardiovascular magnetic resonance. *Prog Cardiovasc Dis* 2011;54:191-203.
138. Lockie T, Ishida M, Perera D, Chiribiri A, De Silva K, Kozerke S, Marber M, Nagel E, Rezavi R, Redwood S, Plein S. High-resolution magnetic resonance myocardial perfusion imaging at 3.0-Tesla to detect hemodynamically significant coronary stenoses as determined by fractional flow reserve. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:70-75.
139. Cheng AS, Pegg TJ, Karamitsos TD, Searle N, Jerosch-Herold M, Choudhury RP, Banning AP, Neubauer S, Robson MD, Selvanayagam JB. Cardiovascular magnetic resonance perfusion imaging at 3-tesla for the detection of coronary artery disease: a comparison with 1.5-tesla. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:2440-2449.
140. Bernhardt P, Walcher T, Rottbauer W, Wöhrle J. Quantification of myocardial perfusion reserve at 1.5 and 3.0 Tesla: a comparison to fractional flow reserve. *Int J Cardiovasc Imaging* 2012;28:2049-2056.
141. Gaemperli O, Bengel FM, Kaufmann PA. Cardiac hybrid imaging. *Eur Heart J* 2011; 32:2100-2108.
142. Pazhenkottil AP, Nkoulou RN, Ghadri JR, Herzog BA, Buechel RR, Kuest SM, Wolfrum M, Fiechter M, Husmann L, Gaemperli O, Kaufmann PA. Prognostic value of cardiac hybrid imaging integrating single-photon emission computed tomography with coronary computed tomography angiography. *Eur Heart J* 2011;32: 1465-1471.
143. Sabharwal NK, Stoykova B, Taneja AK, Lahiri A. A randomized trial of exercise treadmill ECG versus stress SPECT myocardial perfusion imaging as an initial diagnostic strategy in stable patients with chest pain and suspected CAD: cost analysis. *J Nucl Cardiol* 2007;14:174-186.
144. Underwood SR, Anagnostopoulos C, Cerqueira M, Ell PJ, Flint EJ, Harbinson M, Kelion AD, Al-Mohammad A, Prvulovich EM, Shaw LJ, Tweddel AC. Myocardial perfusion scintigraphy: the evidence. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004;31:261-291.
145. Garber AM, Solomon NA. Cost-effectiveness of alternative test strategies for the diagnosis of coronary artery disease. *Ann Intern Med* 1999;130:719-728.
146. Yao SS, Qureshi E, Sherrid MV, Chaudhry FA. Practical applications in stress echo-cardiography: risk stratification and prognosis in patients with known or suspected ischemic heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:1084-1090.
147. Berman DS, Hachamovitch R, Kiat H, Cohen I, Cabico JA, Wang FP, Friedman JD, Germano G, Van Train K, Diamond GA. Incremental value of prognostic testing in patients with known or suspected ischemic heart disease: a basis for optimal utilization of exercise technetium-99m sestamibi myocardial perfusion single-photon emission computed tomography. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:639-647.
148. Doesch C, Seeger A, Doering J, Herdeg C, Burgstahler C, Claussen CD, Gawaz M, Miller S, May AE. Risk stratification by adenosine stress cardiac magnetic resonance in patients with coronary artery stenoses of intermediate angiographic severity. *JACC Cardiovasc Imaging* 2009;2:424-433.
149. Yao SS, Bangalore S, Chaudhry FA. Prognostic implications of stress echocardiography and impact on patient outcomes: an effective gatekeeper for coronary angiography and revascularization. *J Am Soc Echocardiogr* 2010;23:832-839.
150. Halliburton S, Arbab-Zadeh A, Dey D, Einstein AJ, Gentry R, George RT, Gerber T, Mahesh M, Weigold WG. State-of-the-art in CT hardware and scan modes for cardiovascular CT. *J Cardiovasc Comput Tomogr* 2012;6:154-163.
151. Hausleiter J, Martinoff S, Hadamitzky M, Martuscelli E, Pschierer I, Feuchtnner GM, Catalan-Sanz P, Czermak B, Meyer TS, Hein F, Bischoff B, Kuse M, Schomig A, Achenbach S. Image quality and radiation exposure with a low tube voltage protocol for coronary CT angiography results of the PROTECTION II Trial. *JACC Cardiovasc Imaging* 2010;3:1113-1123.
152. Agatston AS, Janowitz WR, Hildner NR, Viamonte M Jr., Detrano R. Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography. *J Am Coll Cardiol* 1990;15:827-832.
153. O'Rourke RA, Brundage BH, Froelicher VF, Greenland P, Grundy SM, Hachamovitch R, Pohost GM, Shaw LJ, Weintraub WS, Winters WL Jr., Forrester JS, Douglas PS, Faxon DP, Fisher JD, Gregoratos G, Hochman JS, Hutter AM Jr., Kaul S, Wolk MJ. American College of Cardiology/American Heart Association Expert Consensus document on electron-beam computed tomography for the diagnosis and prognosis of coronary artery disease. *Circulation* 2000;102:126-140.
154. Marwan M, Ropers D, Pflederer T, Daniel WG, Achenbach S. Clinical characteristics of patients with obstructive coronary lesions in the absence of coronary calcification: an evaluation by coronary CT angiography. *Heart* 2009;95:1056-1060.
155. Brodoefel H, Burgstahler C, Tsiiflikas I, Reimann A, Schroeder S, Claussen CD, Heuschmid M, Kopp AF. Dual-source CT: effect of heart rate, heart rate variability, and calcification on image quality and diagnostic accuracy. *Radiology* 2008;247:346-355.
156. Chen CC, Chen CC, Hsieh IC, Liu YC, Liu CY, Chan T, Wen MS, Wan YL. The effect of calcium score on the diagnostic accuracy of coronary computed tomography angiography. *Int J Cardiovasc Imaging* 2011;27 Suppl 1:37-42.

157. van Werkhoven JM, de Boer SM, Schuijff JD, Cademartiri F, Maffei E, Jukema JW, Boegers MJ, Kroft LJ, de Roos A, Bax JJ. Impact of clinical presentation and pretest likelihood on the relation between calcium score and computed tomographic coronary angiography. *Am J Cardiol* 2010;106:1675-1679.
158. Meijjs MF, Meijboom WB, Prokop M, Mollet NR, van Mieghem CA, Doevendans PA, de Feyter PJ, Cramer MJ. Is there a role for CT coronary angiography in patients with symptomatic angina? Effect of coronary calcium score on identification of stenosis. *Int J Cardiovasc Imaging* 2009;25:847-854.
159. Vavere AL, Arbab-Zadeh A, Rochitte CE, Dewey M, Niinuma H, Gottlieb I, Clouse ME, Bush DE, Hoejw, de Roos A, Cox C, Lima JA, Miller JM. Coronary artery stenoses: accuracy of 64-detector row CT angiography in segments with mild, moderate, or severe calcification: a subanalysis of the CORE-64 trial. *Radiology* 2011;261:100-108.
160. Alkadhi H, Scheffel H, Desbiolles L, Gaemperli O, Stolzmann P, Plass A, Goerres GW, Luescher TF, Genoni M, Marincek B, Kaufmann PA, Leschka S. Dual-source computed tomography coronary angiography: influence of obesity, calcium load, and heart rate on diagnostic accuracy. *Eur Heart J* 2008;29:766-776.
161. Westwood ME, Raatz HD, Misso K, Burgers L, Redekop K, Lhachimi SK, Armstrong N, Kleijnen J. Systematic Review of the Accuracy of Dual-Source Cardiac CT for Detection of Arterial Stenosis in Difficult to Image Patient Groups. *Radiology* 2013; 267(2):387-95.
162. Paech DC, Weston AR. A systematic review of the clinical effectiveness of 64-slice or higher computed tomography angiography as an alternative to invasive coronary angiography in the investigation of suspected coronary artery disease. *BMC Cardiovasc Disord* 2011; 11:32.
163. Ropers D, Pohle FK, Kuettner A, Pflederer T, Anders K, Daniel WG, Bautz W, Baum U, Achenbach S. Diagnostic accuracy of noninvasive coronary angiography in patients after bypass surgery using 64-slice spiral computed tomography with 330-ms gantry rotation. *Circulation* 2006;114:2334-2341.
164. Weustink AC, Nieman K, Pugliese F, Mollet NR, Meijboom WB, van Mieghem C, ten Kate GJ, Cademartiri F, Krestin GP, de Feyter PJ. Diagnostic accuracy of computed tomography angiography in patients after bypass grafting: comparison with invasive coronary angiography. *JACC Cardiovasc Imaging* 2009;2:816-824.
165. Min JK, Dunning A, Lin FY, Achenbach S, Al-Mallah M, Budoff MJ, Cademartiri F, Callister TQ, Chang HJ, Cheng V, Chinnaiyan K, Chow BJ, Delago A, Hadamitzky M, Hausleiter J, Kaufmann P, Maffei E, Raff G, Shaw LJ, Villines T, Berman DS. Age- and sex-related differences in all-cause mortality risk based on coronary computed tomography angiography findings results from the International Multicenter CONFIRM (Coronary CT Angiography Evaluation for Clinical Outcomes: An International Multicenter Registry) of 23,854 patients without known coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:849-860.
166. Hadamitzky M, Freissmuth B, Meyer T, Hein F, Kastrati A, Martinoff S, Schomig A, Hausleiter J. Prognostic value of coronary computed tomographic angiography for prediction of cardiac events in patients with suspected coronary artery disease. *JACC Cardiovasc Imaging* 2009;2:404-411.
167. Chow BJ, Small G, Yam Y, Chen L, Achenbach S, Al-Mallah M, Berman DS, Budoff MJ, Cademartiri F, Callister TQ, Chang HJ, Cheng V, Chinnaiyan KM, Delago A, Dunning A, Hadamitzky M, Hausleiter J, Kaufmann P, Lin F, Maffei E, Raff GL, Shaw LJ, Villines TC, Min JK. Incremental prognostic value of cardiac computed tomography in coronary artery disease using CONFIRM: COroNary computed tomography angiography evaluation for clinical outcomes: an International Multicenter registry. *Circ Cardiovasc Imaging* 2011;4:463-472.
168. Meijboom WB, van Mieghem CA, Mollet NR, Pugliese F, Weustink AC, van Pelt N, Cademartiri F, Nieman K, Boersma E, de Jaegere P, Krestin GP, de Feyter PJ. 64-slice computed tomography coronary angiography in patients with high, intermediate, or low pretest probability of significant coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50:1469-1475.
169. Min JK, Leipsic J, Pencina MJ, Berman DS, Koo BK, van Mieghem C, Erglis A, Lin FY, Dunning AM, Apruzzese P, Budoff MJ, Cole JH, Jaffer FA, Leon MB, Malpeso J, Mancini GB, Park SJ, Schwartz RS, Shaw LJ, Mauri L. Diagnostic accuracy of fractional flow reserve from anatomic CT angiography. *JAMA* 2012;308:1237-1245.
170. Kato S, Kitagawa K, Ishida N, Ishida M, Nagata M, Ichikawa Y, Katohira K, Matsumoto Y, Seo K, Ochiai R, Kobayashi Y, Sakuma H. Assessment of coronary artery disease using magnetic resonance coronary angiography: a national multi-center trial. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:983-991.
171. Sakuma H. Coronary CT versus MR angiography: the role of MR angiography. *Radiology* 2011;258:340-349.
172. Wijns W, Kolh P, Danchin N, Di Mario C, Falk V, Folliquet T, Garg S, Huber K, James S, Knuuti J, Lopez-Sendon J, Marco J, Menicanti L, Ostojic M, Piepoli ME, Pirlot C, Pomar JL, Reifart N, Ribichini FL, Schalij MJ, Sergeant P, Serruys PW, Silber S, Sousa Uva M, Taggart D. Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J* 2010;31:2501-2555.
173. Jolly SS, Amlani S, Hamon M, Yusuf S, Mehta SR. Radial versus femoral access for coronary angiography or intervention and the impact on major bleeding and ischemic events: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Am Heart J* 2009;157:132-140.
174. Arora N, Matheny ME, Sepke C, Resnic FS. A propensity analysis of the risk of vascular complications after cardiac catheterization procedures with the use of vascular closure devices. *Am Heart J* 2007; 153: 606-611.
175. Noto TJ Jr., Johnson LW, Krone R, Weaver WF, Clark DA, Kramer JR Jr., Vetrovec GW. Cardiac catheterization 1990: a report of the Registry of the Society for Cardiac Angiography and Interventions (SCA&I). *Cathet Cardiovasc Diagn* 1991;24:75-83.
176. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *Lancet* 2000;355:253-259.
177. Effect of nicorandil on coronary events in patients with stable angina: the Impact Of Nicorandil in Angina (IONA) randomised trial. *Lancet* 2002;359:1269-1275.
178. Hjemdahl P, Eriksson SV, Held C, Forslund L, Nasman P, Rehnqvist N. Favourable long term prognosis in stable angina pectoris: an extended follow up of the angina prognosis study in Stockholm (APSYS). *Heart* 2006;92:177-182.
179. Wilson PW, D'Agostino R Sr., Bhatt DL, Eagle K, Pencina MJ, Smith SC, Alberts MJ, Dallongeville J, Goto S, Hirsch AT, Liao CS, Ohman EM, Rother J, Reid CM, Mas JL, Steg PG. An international model to predict recurrent cardiovascular disease. *Am J Med* 2012;125:695-703.
180. Weiner DA, Ryan TJ, McCabe CH, Chaitman BR, Sheffield LT, Ferguson JC, Fisher LD, Tristani F. Prognostic importance of a clinical profile and exercise test in medically treated patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1984; 3:772-779.
181. Hammermeister KE, DeRouen TA, Dodge HT. Variables predictive of survival in patients with coronary disease. Selection by univariate and multivariate analyses from the clinical, electrocardiographic, exercise, arteriographic, and quantitative angiographic evaluations. *Circulation* 1979;59:421-430.
182. Pryor DB, Shaw L, McCants CB, Lee KL, Mark DB, Harrell FE Jr., Muhlbaier LH, Califf RM. Value of the history and physical in identifying patients at increased risk for coronary artery disease. *Ann Intern Med* 1993;118:81-90.
183. Emond M, Mock MB, Davis KB, Fisher LD, Holmes DR Jr., Chaitman BR, Kaiser GC, Alderman E, Killip T 3rd. Long-term survival of medically treated patients in the Coronary Artery Surgery Study (CASS) Registry. *Circulation* 1994;90:2645-2657.
184. Mahmarian JJ, Dakik HA, Filipchuk NG, Shaw LJ, Iskander SS, Ruddy TD, Keng F, Henzlova MJ, Allam A, Moya LA, Pratt CM. An initial strategy of intensive medical therapy is comparable to that of coronary revascularization for suppression of scintigraphic ischemia in high-risk but stable survivors of acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:2458-2467.
185. Hachamovitch R, Rozanski A, Shaw LJ, Stone GW, Thomson LE, Friedman JD, Hayes SW, Cohen I, Germano G, Berman DS. Impact of ischaemia and scar on the therapeutic benefit derived from

- myocardial revascularization vs. medical therapy among patients undergoing stress-rest myocardial perfusion scintigraphy. *Eur Heartj* 2011;32:1012-1024.
186. Rihal CS, Davis KB, Kennedy JW, Gersh BJ. The utility of clinical, electrocardiographic, and roentgenographic variables in the prediction of left ventricular function. *Am j Cardiol* 1995;75:220-223.
187. Raymond I, Pedersen F, Steensgaard-Hansen F, Green A, Busch-Sorensen M, Tuxen C, Appel J, Jacobsen J, Atar D, Hildebrandt P. Prevalence of impaired left ventricular systolic function and heart failure in a middle aged and elderly urban population segment of Copenhagen. *Heart* 2003;89:1422-1429.
188. Ashley EA, Myers J, Froelicher V. Exercise testing in clinical medicine. *Lancet* 2000; 356:1592-1597.
189. Mark DB, Shaw L, Harrell FE Jr., Hlatky MA, Lee KL, Bengtson JR, McCants CB, Califf RM, Pryor DB. Prognostic value of a treadmill exercise score in outpatients with suspected coronary artery disease. *N Engl J Med* 1991;325:849-853.
190. Schinkel AF, Bax JJ, Geleijnse ML, Boersma E, Elhendy A, Roelandt JR, Poldermans D. Noninvasive evaluation of ischaemic heart disease: myocardial perfusion imaging or stress echocardiography? *Eur Heartj* 2003;24:789-800.
191. MarwickTH, Mehta R, Arheart K, Lauer MS. Use of exercise echocardiography for prognostic evaluation of patients with known or suspected coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:83-90.
192. Olmos LI, Dakik H, Gordon R, Dunn JK, Verani MS, Quinones MA, Zoghbi WA. Long-term prognostic value of exercise echocardiography compared with exercise 201TI, ECG, and clinical variables in patients evaluated for coronary artery disease. *Circulation* 1998; 98:2679-2686.
193. Marwick TH, Case C, Vasey C, Allen S, Short L, Thomas JD. Prediction of mortality by exercise echocardiography: a strategy for combination with the duke treadmill score. *Circulation* 2001;103:2566-2571.
194. Impact of an Automated Multimodality Point-of-Order Decision Support Tool on Rates of Appropriate Testing and Clinical Decision Making for Individuals With Suspected Coronary Artery Disease: A Prospective Multicenter Study. Lin FY, Dunning AM, Narula J, Shaw LJ, Gransar H, Berman DS, Min J. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(4):308-16
195. Brown KA. Prognostic value of thallium-201 myocardial perfusion imaging. A diagnostic tool comes of age. *Circulation* 1991;83:363-381.
196. Hachamovitch R, Berman DS, Shaw LJ, Kiat H, Cohen I, Cabico JA, Friedman J, Diamond GA. Incremental prognostic value of myocardial perfusion single photon emission computed tomography for the prediction of cardiac death: differential stratification for risk of cardiac death and myocardial infarction. *Circulation* 1998;97:535-543.
197. Hachamovitch R, Hayes SW, Friedman JD, Cohen I, Berman DS. Comparison of the short-term survival benefit associated with revascularization compared with medical therapy in patients with no prior coronary artery disease undergoing stress myocardial perfusion single photon emission computed tomography. *Circulation* 2003;107:2900-2907.
198. Dorbala S, Di Carli MF, Beanlands RS, Merhige ME, Williams BA, Veledar E, Chow BJ, Min JK, Pencina MJ, Berman DS, Shaw LJ. Prognostic value of stress myocardial perfusion positron emission tomography: results from a multicenter observational registry. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:176-184.
199. Murthy VL, Naya M, Foster CR, Gaber M, Hainer J, Klein J, Dorbala S, Blankstein R, Di Carli MF. Association between coronary vascular dysfunction and cardiac mortality in patients with and without diabetes mellitus. *Circulation* 2012;126: 1858-1868.
200. Korosoglou G, Elhmidy Y, Steen H, Schellberg D, Riedel N, Ahrens J, Lehrke S, Merten C, Lossnitzer D, Radeleff J, Zugck C, Giannitsis E, Katus HA. Prognostic value of high-dose dobutamine stress magnetic resonance imaging in 1,493 consecutive patients: assessment of myocardial wall motion and perfusion. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:1225-1234.
201. Jahnke C, Nagel E, Gebker R, Kokocinski T, Kelle S, Manka R, Fleck E, Paetsch I. Prognostic value of cardiac magnetic resonance stress tests: adenosine stress perfusion and dobutamine stress wall motion imaging. *Circulation* 2007;115:1769-1776.
202. Motoyama S, Sarai M, Harigaya H, Anno H, Inoue K, Hara T, Naruse H, Ishii J, Hishida H, Wong ND, Virmani R, Kondo T, Ozaki Y, Narula J. Computed tomographic angiography characteristics of atherosclerotic plaques subsequently resulting in acute coronary syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:49-57.
203. Ostrom MP, Gopal A, Ahmadi N, Nasir K, Yang E, Kakadiaris I, Flores F, Mao SS, Budoff MJ. Mortality incidence and the severity of coronary atherosclerosis assessed by computed tomography angiography. *J Am Coll Cardiol* 2008;52: 1335-1343.
204. Hulten EA, Carbonaro S, Petrillo SP, Mitchell JD, Villines TC. Prognostic value of cardiac computed tomography angiography: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57:1237-1247.
205. Mark DB, Nelson CL, Califf RM, Harrell FE Jr., Lee KL, Jones RH, Fortin DF, Stack RS, Glower DD, Smith LR, et al. Continuing evolution of therapy for coronary artery disease. Initial results from the era of coronary angioplasty. *Circulation* 1994;89:2015-2025.
206. Christian TF, Miller TD, Bailey KR, Gibbons RJ. Exercise tomographic thallium-201 imaging in patients with severe coronary artery disease and normal electrocardiograms. *Ann Intern Med* 1994;121:825-832.
207. Hachamovitch R, Berman DS, Kiat H, Cohen I, Friedman JD, Shaw LJ. Value of stress myocardial perfusion single photon emission computed tomography in patients with normal resting electrocardiograms: an evaluation of incremental prognostic value and cost-effectiveness. *Circulation* 2002;105:823-829.
208. Daugherty SL, Magid DJ, Kikla JR, Hokanson JE, Baxter J, Ross CA, Masoudi FA. Gender differences in the prognostic value of exercise treadmill test characteristics. *Am Heartj* 2011;161:908-914.
209. Coelho-Filho OR, Seabra LF, Mongeon FP, Abdullah SM, Francis SA, Blankstein R, Di Carli MF, Jerosch-Herold M, Kwong RY. Stress myocardial perfusion imaging by CMR provides strong prognostic value to cardiac events regardless of patient's sex. *JACC Cardiovasc Imaging* 2011;4:850-861.
210. Metz LD, Beattie M, Horn R, Redberg RF, Grady D, Fleischmann KE. The prognostic value of normal exercise myocardial perfusion imaging and exercise echocardiography: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:227-237.
211. Nallamothu N, Ghods M, Heo J, Iskandrian AS. Comparison of thallium-201 single-photon emission computed tomography and electrocardiographic response during exercise in patients with normal rest electrocardiographic results. *J Am Coll Cardiol* 1995;25:830-836.
212. Mahajan N, Polavaram L, Vankayala H, Ference B, Wang Y, Ager J, Kovach J, Afonso L. Diagnostic accuracy of myocardial perfusion imaging and stress echocardiography for the diagnosis of left main and triple vessel coronary artery disease: a comparative meta-analysis. *Heart* 2010;96:956-966.
213. Shaw LJ, Cerqueira MD, Brooks MM, Althouse AD, Sansing W, Beller GA, Pop-Busui R, Taillefer R, Chaitman BR, Gibbons RJ, Heo J, Iskandrian AF. Impact of left ventricular function and the extent of ischemia and scar by stress myocardial perfusion imaging on prognosis and therapeutic risk reduction in diabetic patients with coronary artery disease: results from the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes (BARI 2D) trial. *J Nucl Cardiol* 2012;19:658-669.
214. Shaw LJ, Berman DS, Maron DJ, Mancini GB, Hayes SW, Hartigan PM, Weintraub WS, O'Rourke RA, Dada M, Spertus JA, Chaitman BR, Friedman J, Slomka P, Heller GV, Germano G, Gosselin G, Berger P, Kostuk WJ, Schwartz RG, Knudtson M, Veledar E, Bates ER, McCallister B, Teo KK, Boden WE. Optimal medical therapy with or without percutaneous coronary intervention to reduce ischemic burden: results from the Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation (COURAGE) trial nuclear substudy. *Circulation* 2008;117:1283-1291.
215. Shaw LJ, Hachamovitch R, Heller GV, Marwick TH, Travin MI, Iskandrian AE, Kesler K, Lauer MS, Hendel R, Borges-Neto S, Lewin HC, Berman DS, Miller D. Noninvasive strategies for the estimation of cardiac risk in stable chest pain patients. The Economics of Noninvasive Diagnosis (END) Study Group. *Am j Cardiol* 2000; 86:1-7.

216. America YG, Bax JJ, Boersma E, Stokkel M, van der Wall EE. Prognostic value of gated SPECT in patients with left bundle branch block. *J Nucl Cardiol* 2007;14: 75-81.
217. Tandoganl, YetkinE, YanikaA, UlusoyFV, TemizhanA, Cehrelis, Sasmaz A. Com-parison of thallium-201 exercise SPECT and dobutamine stress echocardiography for diagnosis of coronary artery disease in patients with left bundle branch block. *Int J Cardiovasc Imaging* 2001; 17:339-345.
218. Biagini E, Shaw LJ, Poldermans D, Schinkel AF, Rizzello V, Elhendy A, Rapezzi C, Bax JJ. Accuracy of non-invasive techniques for diagnosis of coronary artery disease and prediction of cardiac events in patients with left bundle branch block: a meta-analysis. *Eur j Nucl Med Mol Imaging* 2006;33:1442-1451.
219. Biagini E, Schinkel AF, Elhendy A, Bax JJ, Rizzello V, van Domburg RT, Krenning BJ, Schouten O, Branzi A, Rocchi G, Simoons ML, Poldermans D. Pacemaker stress echocardiography predicts cardiac events in patients with permanent pacemaker. *Am j Med* 2005; 118: 1381-1386.
220. Picano E, Alaimo A, Chubuchny V, Plonska E, Baldo V, Baldini U, Pauletti M, Perticucci R, Fonseca L, Villarraga HR, Emanuelli C, Miracapillo G, Hoffmann E, De Nes M. Noninvasive pacemaker stress echocardiography for diagnosis of coronary artery disease: a multicenter study. *J Am CollCardiol* 2002;40:1305-1310.
221. Fowkes FG, Murray GD, Butcher I, Heald CL, Lee RJ, Chambless LE, Folsom AR, Hirsch AT, Dramaix M, deBacker G, Wautrecht JC, Kornitzer M, Newman AB, Cushman M, Sutton-Tyrrell K, Lee AJ, Price JF, d'Agostino RB, Murabito JM, Norman PE, Jamrozik K, Curb JD, Masaki KH, Rodriguez BL, Dekker JM, Bouter LM, Heine RJ, Nijpels G, Stehouwer CD, Ferrucci L, McDermott MM, Stoffers HE, Hooi JD, Knottnerus JA, Ogren M, Hedblad B, Witteman JC, Breteler MM, Hu-nink MG, Hofman A, Criqui MH, Langer RD, Fronck A, Hiatt WR, Hamman R, Resnick HE, Guralnik J. Ankle brachial index combined with Framingham Risk Score to predict cardiovascular events and mortality: a meta-analysis. *JAMA* 2008;300:197-208.
222. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Manolio TA, Burke GL, Wolfson SK Jr. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. *N Engl J Med* 1999;340:14-22.
223. Greenland P, LaBree L, Azen SP, Doherty TM, Detrano RC. Coronary artery calcium score combined with Framingham score for risk prediction in asymptomatic individuals. *JAMA* 2004;291:210-215.
224. Detrano R, Guerci AD, Carr JJ, Bild DE, Burke G, Folsom AR, Liu K, Shea S, Szklo M, Bluemke DA, O'Leary DH, Tracy R, Watson K, Wong ND, Kronmal RA. Coronary calcium as a predictor of coronary events in four racial or ethnic groups. *N Engl J Med* 2008;358:1336-1345.
225. Belcaro G, Nicolaides AN, Ramaswami G, Cesarone MR, De Sanctis M, Incandela L, Ferrari P, Geroulakos G, Barsotti A, Griffin M, Dhanjil S, Sabetai M, Bucci M, Martinez G. Carotid and femoral ultrasound morphology screening and cardiovascular events in low risk subjects: a 10-year follow-up study (the CAFES-CAVE study(1)). *Atherosclerosis* 2001; 156:379-387.
226. Anand DV, Lim E, Hopkins D, Corder R, Shaw LJ, Sharp P, Lipkin D, Lahiri A. Risk stratification in uncomplicated type 2 diabetes: prospective evaluation of the combined use of coronary artery calcium imaging and selective myocardial perfusion scintigraphy. *Eur Heartj* 2006;27:713-721.
227. Elkeles RS, Godsland IF, Feher MD, Rubens MB, Roughton M, Nugara F, Humphries SE, Richmond W, Flather MD. Coronary calcium measurement improves prediction of cardiovascular events in asymptomatic patients with type 2 diabetes: the PREDICT study. *Eur Heartj* 2008;29:2244-2251.
228. Gulati M, Pandey DK, Arnsdorf MF, Lauderdale DS, Thisted RA, Wicklund RH, Al-Hani AJ, Black HR. Exercise capacity and the risk of death in women: the St James Women Take Heart Project. *Circulation* 2003;108:1554-1559.
229. Wei M, Kampert JB, Barlow CE, Nichaman MZ, Gibbons LW, Paffenbarger RS Jr., Blair SN. Relationship between low cardiorespiratory fitness and mortality in normal-weight, overweight, and obese men. *JAMA* 1999;282:1547-1553.
230. Zellweger MJ, Hachamovitch R, Kang X, Hayes SW, Friedman JD, Germano G, Berman DS. Threshold, incidence, and predictors of prognostically high-risk silent ischemia in asymptomatic patients without prior diagnosis of coronary artery disease. *J Nucl Cardiol* 2009; 16:193-200.
231. Steg G. ESC guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heartj* 2012.
232. Harb SC, Cook T, Jaber WA, Marwick TH. Exercise testing in asymptomatic patients after revascularization: are outcomes altered? *Arch Intern Med* 2012;172: 854-861.
233. Hachamovitch R, Hayes S, Friedman JD, Cohen I, Shaw LJ, Germano G, Berman DS. Determinants of risk and its temporal variation in patients with normal stress myocardial perfusion scans: what is the warranty period of a normal scan? *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1329-1340.
234. Carryer DJ, Askew JW, Hodge DO, Miller TD, Gibbons RJ. Thetiming and impact of follow-up studies after normal stress single-photon emission computed tomography sestamibi studies. *Circ Cardiovasc Imaging* 2010;3:520-526.
235. Proudfit WL, Shirey EK, Sones FM Jr. Selective cine coronary arteriography. Correlation with clinical findings in 1,000 patients. *Circulation* 1966;33:901-910.
236. Patel MR, Peterson ED, Dai D, Brennan JM, Redberg RF, Anderson HV, Brindis RG, Douglas PS. Low diagnostic yield of elective coronary angiography. *N Engl J Med* 2010;362:886-895.
237. Holubkov R, Laskey WK, Haviland A, Slater JC, Bourassa MG, Vlachos HA, Cohen HA, Williams DO, Kelsey SF, Detre KM. Angina 1 year after percutaneous coronary intervention: a report from the NHLBI Dynamic Registry. *Am Heartj* 2002;144:826-833.
238. Venkitachalam L, Kip KE, Mulukutla SR, Selzer F, Laskey W, Slater J, Cohen HA, Wilensky RL, Williams DO, Marroquin OC, Sutton-Tyrrell K, Bunker CH, Kelsey SF. Temporal trends in patient-reported angina at 1 year after percutaneous coronary revascularization in the stent era: a report from the National Heart, Lung, and Blood Institute-sponsored 1997-2006 dynamic registry. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2009;2:607-615.
239. Camici PG, Cr  a F. Coronary microvascular dysfunction. *N Engl J Med* 2007;356: 830-840.
240. Panza JA, Laurienzo JM, Curiel RV, Unger EF, Quyyumi AA, Dilsizian V, Cannon RO 3rd. Investigation of the mechanism of chest pain in patients with angiographically normal coronary arteries using transesophageal dobutamine stress echocardiography. *J Am CollCardiol* 1997;29:293-301.
241. Ong P, Athanasiadis A, Mahrholdt H, Borgulya G, Sechtem U, Kaski JC. Increased coronary vasoconstrictor response to acetylcholine in women with chest pain and normal coronary arteriograms (cardiac syndrome X). *Clin Res Cardiol* 2012; 101 (8):673-81.
242. Yilmaz A, Hills, Schaufele T, Vohringer M, Geissler A, Sechtem U. Exercise-induced spastic coronary artery occlusion at the site of a moderate stenosis: neither Prinzmetal's angina nor cardiac syndrome X but "Prinzmetal X". *Circulation* 2010;122: e570-e574.
243. Prinzmetal M, Kennamer R, Merliss R, Wada T, Bor N. Angina pectoris. I. A variant form of angina pectoris; preliminary report. *Am J Med* 1959;27:375-388.
244. Sueda S, Kohno H, Fukuda H, Inoue K, Suzuki J, Watanabe K, Ochi T, Uraoka T. Clinical and angiographical characteristics of acetylcholine-induced spasm: relationship to dose of intracoronary injection of acetylcholine. *Coron Artery Dis* 2002;13: 231-236.
245. Matsubara T, Tamura Y, Yamazoe M, Hori T, Konno T, Ida T, Higuchi K, Takemoto M, Imai S, Aizawa Y. Correlation between arteriographic and electrocardiographic features during spasm in the left anterior descending coronary artery. *Coron Artery Dis* 1997;8:525-535.
246. Guidelines for diagnosis and treatment of patients with vasospastic angina (coronary spastic angina) (JCS 2008): digest version. *Circj* 2010; 74:1745-1762.
247. Maseri A, Davies G, Hackett D, Kaski JC. Coronary artery spasm and vasoconstriction. The case for a distinction. *Circulation* 1990;81:1983-1991.

248. Mohri M, Koyanagi M, Egashira K, Tagawa H, Ichiki T, Shimokawa H, Takeshita A. Angina pectoris caused by coronary microvascular spasm. *Lancet* 1998;351: 1165-1169.
249. Takagi Y, Yasuda S, Takahashi J, Tsunoda R, Ogata Y, Seki A, Sumiyoshi T, Matsui M, Goto T, Tanabe Y, Sueda S, Sato T, Ogawa S, Kubo N, Momomura S, Ogawa H, Shimokawa H, Japanese Coronary Spasm A. Clinical implications of provocation tests for coronary artery spasm: safety, arrhythmic complications, and prognostic impact: multicentre registry study of the Japanese Coronary Spasm Association. *Eur Heart J* 2013;34:258-267.
250. Sueda S, Saeki H, Otani T, Mineoi K, Kondou T, Yano K, Ochi T, Ochi N, Hayashi Y, Tsuruoka T, Kawada H, Matsuda S, Uraoka T. Major complications during spasm provocation tests with an intracoronary injection of acetylcholine. *Am J Cardiol* 2000;85:391-394.
251. 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.
252. Buxton A, Goldberg S, Hirshfeld JW, Wilson J, Mann T, Williams DO, Overlie P, Oliva P. Refractory ergonovine-induced coronary vasospasm: importance of intracoronary nitroglycerin. *Am J Cardiol* 1980; 46:329-334.
253. Meyers DG, Neuberger JS, Hej. Cardiovascular effect of bans on smoking in public places: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:1249-1255.
254. Lam Tea. IARC Handbooks of Cancer Prevention, Tobacco Control, Vol. 11: Reversal of Risk After Quitting Smoking. IARC, World Health Organization, 2007, 366.
255. Critchley J, Capewell S. Smoking cessation for the secondary prevention of coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2004(1): CD003041.
256. Hubbard R, Lewis S, Smith C, Godfrey C, Smeeth L, Farrington P, Britton J. Use of nicotine replacement therapy and the risk of acute myocardial infarction, stroke, and death. *Tob Control* 2005;14:416-421.
257. Ludvig J, Miner B, Eisenberg MJ. Smoking cessation in patients with coronary artery disease. *Am Heart J* 2005;149:565-572.
258. Rigotti NA, Thorndike AN, Regan S, McKool K, Pasternak RC, Chang Y, Swartz S, Torres-Finnerty N, Emmons KM, Singer DE. Bupropion for smokers hospitalized with acute cardiovascular disease. *Am J Med* 2006;119:1080-1087.
259. Tonstad S, Farsang C, Klaene G, Lewis K, Manolis A, Perruchoud AP, Silagy C, van Spiegel PI, Astbury C, Hider A, Sweet R. Bupropion SR for smoking cessation in smokers with cardiovascular disease: a multicentre, randomised study. *Eur Heart J* 2003;24:946-955.
260. Rigotti NA, Pipe AL, Benowitz NL, Arteaga C, Garza D, Tonstad S. Efficacy and safety of varenicline for smoking cessation in patients with cardiovascular disease: a randomized trial. *Circulation* 2010;121:221-229.
261. Singh S, Loke YK, Spangler JG, Furberg CD. Risk of serious adverse cardiovascular events associated with varenicline: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ* 2011;183:1359-1366.
262. Filion KB, El Khoury F, Bielinski M, Schiller I, Dendukuri N, Brophy JM. Omega-3 fatty acids in high-risk cardiovascular patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Cardiovasc Disord* 2010;10:24.
263. Mozaffarian D, Wu JH. Omega-3 fatty acids and cardiovascular disease: effects on risk factors, molecular pathways, and clinical events. *J Am Coll Cardiol* 2011;58: 2047-2067.
264. Kwak SM, Myung SK, Lee YJ, Seo HG. Efficacy of Omega-3 Fatty Acid Supplements (Eicosapentaenoic Acid and Docosahexaenoic Acid) in the Secondary Prevention of Cardiovascular Disease: A Meta-analysis of Randomized, Double-blind, Placebo-Controlled Trials. *Arch Intern Med* 2012;172(9):686-94.
266. Estruch R, Ros E, Salas-Salvado J, Covas MI, Fiol M, Lapetra J, Lamuela-Raventos RM, Serra-Majem L, Pinto X, Basora J, Munoz MA, Sorli JV, Martinez JA, Martinez-Gonzalez MA, the PSL. Primary Prevention of Cardiovascular Disease with a Mediterranean Diet. *N Engl J Med* 2013;368(14):1279-90.
267. Gupta BP, Murad MH, Clifton MM, Prokop L, Nehra A, Kopecky SL. The effect of lifestyle modification and cardiovascular risk factor reduction on erectile dysfunction: a systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med* 2011;171:1797-1803.
268. Kloner R, Padma-Nathan H. Erectile dysfunction in patients with coronary artery disease. *Int J Impot Res* 2005;17:209-215.
269. Russell ST, Khandheria BK, Nehra A. Erectile dysfunction and cardiovascular disease. *Mayo Clin Proc* 2004;79:782-794.
270. Kostis JB, Jackson G, Rosen R, Barrett-Connor E, Billups K, Burnett AL, Carson C 3rd, Cheitlin M, Debusk R, Fonseca V, Ganz P, Goldstein I, Guay A, Hatzichristou D, Hollander JE, Hutter A, Katz S, Kloner RA, Mittleman M, Montorsi F, Montorsi P, Nehra A, Sadovsky R, Shabsigh R. Sexual dysfunction and cardiac risk (the Second Princeton Consensus Conference). *Am J Cardiol* 2005;96:85M-93M.
271. Kohler M, Stradling JR. Mechanisms of vascular damage in obstructive sleep apnea. *Nat Rev Cardiol* 2010;7:677-685.
272. Pasceri V, Patti G, Nusca A, Pristipino C, Richichi G, Di Sciascio G. Randomized trial of atorvastatin for reduction of myocardial damage during coronary intervention: results from the ARMYDA (Atorvastatin for Reduction of Myocardial Damage during Angioplasty) study. *Circulation* 2004;110:674-678.
273. Umpierrez GE, Hellman R, Korytkowski MT, Kosiborod M, Maynard GA, Montori VM, Seley JJ, Van den Berghe G, Endocrine S. Management of hyperglycemia in hospitalized patients in non-critical care setting: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:16-38.
274. Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E, Ambrosioni E, Burnier M, Caulfield MJ, Cifkova R, Clement D, Coca A, Dominiczak A, Erdine S, Fagard R, Farsang C, Grassi G, Haller H, Heagerty A, Kjeldsen SE, Kiowski W, Mallion JM, Manolis A, Narkiewicz K, Nilsson P, Olsen MH, Rahn KH, Redon J, Rodicio J, Ruilope L, Schmieder RE, Struijker-Boudier HA, van Zwieten PA, Viigimaa M, Zanchetti A. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *J Hypertens* 2009;27:2121-2158.
275. Mancia GFR, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Böhm M, Christiaens T, Cifkova R, De Backer G, Dominiczak A, Galderisi M, Grobbee DE, Jaarsma T, Kirchhof P, Kjeldsen SE, Laurent S, Manolis AJ, Nilsson PM, Ruilope LM, Schmieder RE, Sirnes PA, Sleight P, Viigimaa M, Waeber B, Zannad F; ESH Scientific Council, Redon J, Dominiczak A, Narkiewicz K, Nilsson PM, Burnier M, Viigimaa M, Ambrosioni E, Caulfield M, Coca A, Olsen MH, Schmieder RE, Tsioufis C, van de Borne P; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG), Zamorano JL, Achenbach S, Baumgartner H, Bax JJ, Bueno H, Dean V, Deaton C, Erol C, Fagard R, Ferrari R, Hasdai D, Hoes AW, Kirchhof P, Knuuti J, Kolh P, Lancellotti P, Linhart A, Nihoyannopoulos P, Piepoli MF, Ponikowski P, Sirnes PA, Tamargo J, Tendera M, Torbicki A, Wijns W, Windecker S; Document Reviewers, Clement DL, Coca A, Gillebert TC, Tendera M, Rosei EA, Ambrosioni E, Anker SD, Bauersachs J, Hitt J, JB, Caulfield M, De Buyzere M, De Geest S, Derumeaux GA, Erdine S, Farsang C, Funck-Brentano C, Gere V, Germano G, Gielen S, Haller H, Hoes AW, Jordan J, Kahan T, Komajda M, Lovic D, Mahroldt H, Olsen MH, Ostergren J, Parati G, Perk J, Polonia J, Popescu BA, Reiner Z, Ryden L, Sirenko Y, Stanton A, Struijker-Boudier H, Tsioufis C, van de Borne P, Vlachopoulos C, Volpe M, Wood DA. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2013 [Epub ahead of print] No abstract available.
276. Piepoli MF, Corra U, Benzer W, Bjarnason-Wehrens B, Dendale P, Gaita D, McGee H, Mendes M, Niebauer J, Zwisler AD, Schmid JP. Secondary prevention through cardiac rehabilitation: from knowledge to implementation. A position paper from the Cardiac Rehabilitation Section of the European Association of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2010;17: 1-17.
277. Heran BS, Chen JM, Ebrahim S, Moxham T, Oldridge N, Rees K, Thompson DR, Taylor RS. Exercise-based cardiac rehabilitation for coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;7:CD001800.

278. Lawler PR, Filion KB, Eisenberg MJ. Efficacy of exercise-based cardiac rehabilitation post-myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am Heartj* 2011; 162:571-584 e2.
279. Nichol KL, Nordin J, Mullooly J, Lask R, Filibrandt K, Iwane M. Influenza vaccination and reduction in hospitalizations for cardiac disease and stroke among the elderly. *N Eng J Med* 2003;348:1322-1332.
280. Ciszewski A, Bilinska ZT, Brydak LB, Kepka C, Kruk M, Romanowska M, Ksiezzycka E, Przyluski J, Piotrowski W, Maczynska R, Ruzyllo W. Influenza vaccination in secondary prevention from coronary ischaemic events in coronary artery disease: FLUCAD study. *Eur Heartj* 2008;29:1350-1358.
281. Manson JE, Hsia J, Johnson KC, Rossouw JE, Assaf AR, Lasser NL, Trevisan M, Black HR, Heckbert SR, Detrano R, Strickland OL, Wong ND, Crouse JR, Stein E, Cushman M. Estrogen plus progestin and the risk of coronary heart disease. *N Engl J Med* 2003;349:523-534.
282. Rossouw JE, Prentice RL, Manson JE, Wu L, Barad D, Barnabei VM, Ko M, LaCroix AZ, Margolis KL, Stefanick ML. Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. *JAMA* 2007;297: 1465-1477.
283. Henderson RA, O'Flynn N. Management of stable angina: summary of NICE guidance. *Heart* 2012;98:500-507.
284. Thadani U, Fung HL, Darke AC, Parker JO. Oral isosorbide dinitrate in angina pectoris: comparison of duration of action and dose-response relation during acute and sustained therapy. *Am J Cardiol* 1982;49:411-419.
285. Parker JO. Eccentric dosing with isosorbide-5-mononitrate in angina pectoris. *Am J Cardiol* 1993;72:871-876.
286. Chrysant SG, Glasser SP, Bittar N, Shahidi FE, Danisa K, Ibrahim R, Watts LE, Garutti RJ, Ferraresi R, Casareto R. Efficacy and safety of extended-release isosorbide mononitrate for stable effort angina pectoris. *Am J Cardiol* 1993;72: 1249-1256.
287. Yusuf S, Wittes J, Friedman L. Overview of results of randomized clinical trials in heart disease. I. Treatments following myocardial infarction. *JAMA* 1988;260: 2088-2093.
288. Bangalore S, Steg G, Deedwania P, Crowley K, Eagle KA, Goto S, Ohman EM, Cannon CP, Smith SC, Zeymer U, Hoffman EB, Messerli FH, Bhatt DL, Investigators RR. beta-Blocker use and clinical outcomes in stable outpatients with and without coronary artery disease. *JAMA* 2012;308:1340-1349.
289. Wallace WA, Wellington KL, Chess MA, Liang CS. Comparison of nifedipine gastrointestinal therapeutic system and atenolol on antianginal efficacies and exercise hemodynamic responses in stable angina pectoris. *Am J Cardiol* 1994;73:23-28.
290. de Vries RJ, van den Heuvel AF, Lok DJ, Cissens RJ, Bernink PJ, Pasterning WH, Kingma JH, Dunselman PH. Nifedipine gastrointestinal therapeutic system versus atenolol in stable angina pectoris. The Netherlands Working Group on Cardiovascular Research (WCN). *Int J Cardiol* 1996;57:143-150.
291. Fox KM, Mulcahy D, Findlay I, Ford I, Dargie HJ. The Total Ischaemic Burden European Trial (TIBET). Effects of atenolol, nifedipine SR and their combination on the exercise test and the total ischaemic burden in 608 patients with stable angina. The TIBET Study Group. *Eur Heartj* 1996;17:96-103.
292. van de Ven LL, Vermeulen A, Tans JG, Tans AC, Liem KL, Lageweg NC, Lie KI. Which drug to choose for stable angina pectoris: a comparative study between bisoprolol and nitrates. *Int J Cardiol* 1995;47: 217-223.
293. Kawanishi DT, Reid CL, Morrison EC, Rahimtoola SH. Response of angina and ischemia to long-term treatment in patients with chronic stable angina: a double-blind randomized individualized dosing trial of nifedipine, propranolol and their combination. *J Am Coll Cardiol* 1992;19:409-417.
294. Meyer TE, Adnams C, Commerford P. Comparison of the efficacy of atenolol and its combination with slow-release nifedipine in chronic stable angina. *Cardiovasc Drugs Ther* 1993;7:909-913.
295. Steffensen R, Grande P, Pedersen F, Haunso S. Effects of atenolol and diltiazem on exercise tolerance and ambulatory ischaemia. *Int J Cardiol* 1993;40:143-153.
296. Parameshwar J, Keegan J, Mulcahy D, Phadke K, Sparrow J, Sutton GC, Fox KM. Atenolol or nifedipine alone is as efficacious in stable angina as their combination: a double blind randomised trial. *Int J Cardiol* 1993;40:135-141.
297. Foale RA. Atenolol versus the fixed combination of atenolol and nifedipine in stable angina pectoris. *Eur Heartj* 1993;14:1369-1374.
298. Rehnqvist N, Hjemdahl P, Billing E, Bjorkander I, Eriksson SV, Forslund L, Held C, Nasman P, Wallen NH. Effects of metoprolol vs verapamil in patients with stable angina pectoris. The Angina Prognosis Study in Stockholm (APSS). *Eur Heartj* 1996;17:76-81.
299. Hjalmarson A, Goldstein S, Fagerberg B, Wedel H, Waagstein F, Kjekshus J, Wikstrand J, El Allaf D, Vitovec J, Aldershvile J, Halinen M, Dietz R, Neuhaus KL, Janosi A, Thorgeirsson G, Dunselman PH, Gullestad L, Kuch J, Herlitz J, Rickenbacher P, Ball S, Gottlieb S, Deedwania P. Effects of controlled-release metoprolol on total mortality, hospitalizations, and well-being in patients with heart failure: the Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in congestive heart failure (MERIT-HF). MERIT-HF Study Group. *JAMA* 2000;283:1295-1302.
300. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet* 1999;353:9-13.
301. Packer M, Bristow MR, Cohn JN, Colucci WS, Fowler MB, Gilbert EM, Shusterman NH. The effect of Carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. U.S. Carvedilol Heart Failure Study Group. *N Engl J Med* 1996;334:1349-1355.
302. Fiather MD, Shibata MC, Coats AJ, Van Veldhuisen DJ, Parkhomenko A, Borbala J, Cohen-Solal A, Dumitrascu D, Ferrari R, Lechat P, Soler-Soler J, Tavazzi L, Spinarova L, Toman J, Böhm M, Anker SD, Thompson SG, Poole-Wilson PA. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *Eur Heartj* 2005;26:215-225.
303. Pepine CJ, Handberg EM, Cooper-DeHoff RM, Marks RG, Kowey P, Messerli FH, Mancia G, Cangiano JL, Garcia-Barreto D, Keltai M, Erdine S, Bristol HA, Kolb HR, Bakris GL, Cohen JD, Parmley WW. 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.
304. Ried LD, Tueth MJ, Handberg E, Kupfer S, Pepine CJ. A Study of Antihypertensive Drugs and Depressive Symptoms (SADD-Sx) in patients treated with a calcium antagonist versus an atenolol hypertension Treatment Strategy in the International Verapamil SR-Trandolapril Study (INVEST). *Psychosom Med* 2005;67:398-406.
305. Nissen SE, Tuzcu EM, Libby P, Thompson PD, Ghali M, Garza D, Berman L, Shi H, Buebendorf E, Topol EJ. Effect of antihypertensive agents on cardiovascular events in patients with coronary disease and normal blood pressure: the CAMELOT study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;292:2217-2225.
306. Frishman WH, Glasser S, Stone P, Deedwania PC, Johnson M, Fakouhi TD. Comparison of controlled-onset, extended-release verapamil with amlodipine and amlodipine plus atenolol on exercise performance and ambulatory ischemia in patients with chronic stable angina pectoris. *Am J Cardiol* 1999;83:507-514.
307. Tardif JC, Ford I, Tendera M, Bourassa MG, Fox K. Efficacy of ivabradine, a new selective I(f) inhibitor, compared with atenolol in patients with chronic stable angina. *Eur Heartj* 2005;26:2529-2536.
308. Tardif JC, Ponikowski P, Kahan T. Efficacy of the I(f) current inhibitor ivabradine in patients with chronic stable angina receiving beta-blocker therapy: a 4-month, randomized, placebo-controlled trial. *Eur Heartj* 2009;30:540-548.
310. Ranexa (Ranolazine). http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000805/WC500045940.pdf (23 August 2013).
311. Izumiya Y, Kojima S, Kojima S, Araki S, Usuku H, Matsubara J, Sakamoto K, Tsujita K, Nagayoshi Y, Kaikita K, Sugiyama S, Ogawa H. Long-term use of oral nicorandil stabilizes coronary plaque in patients with stable angina pectoris. *Atherosclerosis* 2011; 214:415-421.
312. Tuunanen H, Engblom E, Naum A, Nagren K, Scheinin M, Hesse B, Juhani Airaksinen KE, Nuutila P, Iozzo P, Ukkonen H, Opie LH,

- Knuuti J. Trimetazidine, a metabolic modulator, has cardiac and extracardiac benefits in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Circulation* 2008;118:1250-1258.
313. Detry JM, Sellier P, Pennaforte S, Cokkinos D, Dargie H, Mathes P. Trimetazidine: a new concept in the treatment of angina. Comparison with propranolol in patients with stable angina. Trimetazidine European Multicenter Study Group. *Br J Clin Pharmacol* 1994;37:279-288.
314. El-Kady T, El-Sabban K, Gabaly M, Sabry A, Abdel-Hady S. Effects of trimetazidine on myocardial perfusion and the contractile response of chronically dysfunctional myocardium in ischemic cardiomyopathy: a 24-month study. *Am J Cardiovasc Drugs* 2005;5:271-278.
315. Questions and answers on the review of medicines containing trimetazidine (20 mg tablets, 35 mg modified release tablet and 20 mg/ml oral solution). http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Trimetazidine_31/WC500129195.pdf (9 March 2012).
316. Fragasso G, Piatti Md PM, Monti L, Pallosi A, Setola E, Puccetti P, Calori G, Lopaschuk GD, Margonato A. Short- and long-term beneficial effects of trimetazidine in patients with diabetes and ischemic cardiomyopathy. *Am Heart J* 2003;146: e18.
317. Jerling M. Clinical pharmacokinetics of ranolazine. *Clin Pharmacokinet* 2006;45: 469-491.
318. Timmis AD, Chaitman BR, Crager M. Effects of ranolazine on exercise tolerance and HbA1c in patients with chronic angina and diabetes. *Eur Heart J* 2006;27:42-48.
319. Morrow DA, Scirica BM, Karwowska-Prokopczuk E, Murphy SA, Budaj A, Varshavsky S, Wolff AA, Skene A, McCabe CH, Braunwald E. Effects of ranolazine on recurrent cardiovascular events in patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes: the MERLIN-TIMI 36 randomized trial. *JAMA* 2007;297: 1775-1783.
320. Morrow DA, Scirica BM, Chaitman BR, McGuire DK, Murphy SA, Karwowska-Prokopczuk E, McCabe CH, Braunwald E. Evaluation of the glycometabolic effects of ranolazine in patients with and without diabetes mellitus in the MERLIN-TIMI 36 randomized controlled trial. *Circulation* 2009;119:2032-2039.
321. Wilson SR, Scirica BM, Braunwald E, Murphy SA, Karwowska-Prokopczuk E, Büros JL, Chaitman BR, Morrow DA. Efficacy of ranolazine in patients with chronic angina observations from the randomized, double-blind, placebo-controlled MERLIN-TIMI (Metabolic Efficiency With Ranolazine for Less Ischemia in Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes) 36 Trial. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:1510-1516.
322. Kosiborod M, Arnold SV, Spertus JA, McGuire DK, Li Y, Yue P, Ben-Yehuda O, Katz A, Jones PG, Olmsted A, Belardinelli L, Chaitman BR. Evaluation of Ranolazine in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Chronic Stable Angina. Results from the TERISA randomized clinical trial. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61(20):2038-45.
323. Noman A, Ang DS, Ogston S, Lang CC, Struthers AD. Effect of high-dose allopurinol on exercise in patients with chronic stable angina: a randomised, placebo controlled crossover trial. *Lancet* 2010;375:2161-2167.
324. Opie LH. Allopurinol for heart failure: novel mechanisms. *J Am Coll Cardiol* 2012;59: 809-812.
325. Wagner F, Gohlke-Barwolf QTrenk D, Jahnchen E, Roskamm H. Differences in the antiischaemic effects of molsidomine and isosorbide dinitrate (ISDN) during acute and short-term administration in stable angina pectoris. *Eur Heart J* 1991;12: 994-999.
326. Ho JE, Bittner V, Demicco DA, Breazna A, Deedwania PC, Waters DD. Usefulness of heart rate at rest as a predictor of mortality, hospitalization for heart failure, myocardial infarction, and stroke in patients with stable coronary heart disease (Data from the Treating to New Targets [TNT] trial). *Am J Cardiol* 2010;105:905-911.
327. Kolloch R, Legier UF, Champion A, Cooper-Dehoff RM, Handberg E, Zhou Q, Pepine CJ. Impact of resting heart rate on outcomes in hypertensive patients with coronary artery disease: findings from the International Verapamil-SR/tran-dolapril Study (INVEST). *Eur Heart J* 2008;29:1327-1334.
328. Fox K, Ford I, Steg PG, Tendera M, Robertson M, Ferrari R, investigators B. Heart rate as a prognostic risk factor in patients with coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a subgroup analysis of a randomised controlled trial. *Lancet* 2008;372:817-821.
329. Opie LH, Horowitz JD. Nitrates and newer anti-anginals. In: *Drugs for the Heart*. 8th ed: Elsevier, 2012.
330. Short PM, Lipworth SI, Elder DH, Schembri S, Lipworth BJ. Effect of beta blockers in treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a retrospective cohort study. *BMJ* 2011;342:d2549.
331. Davies RF, Habibi H, Klinker WP, Dessain P, Nadeau C, Phaneuf DC, Lepage S, Raman S, Herbert M, Foris K et al. Effect of amlodipine, atenolol and their combination on myocardial ischemia during treadmill exercise and ambulatory monitoring. Canadian Amlodipine/Atenolol in Silent Ischemia Study (CASIS) Investigators. *J Am Coll Cardiol* 1995;25:619-625.
332. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy: I: Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. Antiplatelet Trialists' Collaboration. *BMJ* 1994; 308:81-106.
333. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002;324: 71-86.
334. Juul-Møller S, Edvardsson NJahnmatz B, Rosen A, Sørensen 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.
335. A randomised, blinded, trial of Clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. *Lancet* 1996;348:1329-1339.
336. Gurbel PA, Bliden KP, Butler K, Tantry US, Gesshett T, Wei C, Teng R, Antonino MJ, Patil SB, Karunakaran A, Kereiakes DJ, Parris C, Purdy D, Wilson V, Ledley GS, Storey RF. Randomized double-blind assessment of the ONSET and OFFSET of the antiplatelet effects of ticagrelor versus Clopidogrel in patients with stable coronary artery disease: the ONSET/OFFSET study. *Circulation* 2009;120:2577-2585.
337. Jernberg T, Payne CD, Winters KJ, Darstein C, Brandt JT, Jakubowski JA, Naganuma H, Siegbahn A, Wallentin L. Prasugrel achieves greater inhibition of platelet aggregation and a lower rate of non-responders compared with Clopidogrel in aspirin-treated patients with stable coronary artery disease. *Eur Heart J* 2006;27:1166-1173.
338. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S, Neumann FJ, Ardissino D, De Servi S, Murphy SA, Riesmeyer J, Weerakkody G, Gibson CM, Antman EM. Prasugrel versus Clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2007;357:2001-2015.
339. Cannon CP, Harrington RA, James S, Ardissino D, Becker RC, Emanuelsson H, Husted S, Katus H, Keltai M, Khurmi NS, Kontny F, Lewis BS, Steg PG, Storey RF, Wojdyla D, Wallentin L. Comparison of ticagrelor with Clopidogrel in patients with a planned invasive strategy for acute coronary syndromes (PLATO): a randomised double-blind study. *Lancet* 2010;375:283-293.
340. Roe MT, Armstrong PW, Fox KA, White HD, Prabhakaran D, Goodman SG, Cornel JH, Bhatt DL, Clemmensen P, Martinez F, Ardissino D, Nicolau JC, Boden WE, Gurbel PA, Ruzyllo W, Dalby AJ, McGuire DK, Leiva-Pons JL, Parkhomenko A, Gottlieb S, Topacio GO, Hamm C, Pavlides G, Goudev AR, Oto A, Tseng CD, Merkely B, Gasparovic V, Corbalan R, Cinteza M, McLendon RC, Winters KJ, Brown EB, Lokhnygina Y, Aylward PE, Huber K, Hochman JS, Ohman EM. Prasugrel versus Clopidogrel for Acute Coronary Syndromes without Revascularization. *N Engl J Med* 2012; 367(14):1297-309.
341. Morrow DA, Braunwald E, Bonaca MP, Ameriso SF, Dalby AJ, Fish MP, Fox KA, Lipka LJ, Liu X, Nicolau JC, Ophuis AJ, Paolasso E, Scirica BM, Spinar J, Theroux P, Wiviott SD, Strony J, Murphy SA. Vorapaxar in the secondary prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med* 2012; 366:1404-1413.
342. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK. Effects of Clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001; 345:494-502.
342. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute co-

- ronary syndromes without ST-segment elevation. *N Eng J Med* 2001; 345:494-502.
343. Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, Berger PB, Black HR, Boden WE, Cacoub P, Cohen EA, Creager MA, Easton JD, Fiather MD, Haffner SM, Hamm CW, Hankey GJ, Johnston SC, Mak KH, Mas JL, Montalescot G, Pearson TA, Steg PG, Steinhubl SR, Weber MA, Brennan DM, Fabry-Ribaudo L, Booth J. Topol EJ. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Eng J Med* 2006; 354:1706-1717.
 344. Bhatt DL, Fiather MD, Hacke W, Berger PB, Black HR, Boden WE, Cacoub P, Cohen EA, Creager MA, Easton JD, Hamm CW, Hankey GJ, Johnston SC, Mak KH, Mas JL, Montalescot G, Pearson TA, Steg PG, Steinhubl SR, Weber MA, Fabry-Ribaudo L, Hu T, Topol EJ, Fox KA. Patients with prior myocardial infarction, stroke, or symptomatic peripheral arterial disease in the CHARISMA trial. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:1982-1988.
 345. Scirica BM, Bonaca MP, Braunwald E, De Ferrari GM, Isaza D, Lewis BS, Mehrhof F, Merlini PA, Murphy SA, Sabatine MS, Tendera M, Van de Werf F, Wilcox R, Morrow DA, Investigators TRAdP-TSC. Vorapaxar for secondary prevention of thrombotic events for patients with previous myocardial infarction: a prespecified subgroup analysis of the TRA 2 degrees P-TIMI 50 trial. *Lancet* 2012;380:1317-1324.
 346. Mega JL, Simon T, Collet JP, Anderson JL, Antman EM, Bliden K, Cannon CP, Danchin N, Giusti B, Gurbel P, Hörne BD, Hulot JS, Kastrati A, Montalescot G, Neumann FJ, Shen L, Sibbing D, Steg PG, Trenk D, Wiviott SD, Sabatine MS. Reduced-function CYP2C19 genotype and risk of adverse clinical outcomes among patients treated with Clopidogrel predominantly for PCI: a meta-analysis. *JAMA* 2010;304:1821-1830.
 347. Collet JP, Cuisset T, Range G, Cayla G, Elhadad S, Pouillot C, Henry P, Motreff P, Carrie D, Boueri Z, Belle L, Van Belle E, Rousseau H, Aubry P, Monsegu J, Sabouret P, O'Connor SA, Abtan J, Kerneis M, Saint-Etienne C, Barthelemy O, Beygui F, Silvain J, Vicaut E, Montalescot G, Investigators A. Bedside monitoring to adjust antiplatelet therapy for coronary stenting. *N Eng J Med* 2012;367: 2100-2109.
 348. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. The SOLVD Investigators. *N Eng J Med* 1991;325:293-302.
 349. Pfeffer MA, Braunwald E, Moye LA, Basta L, Brown EJ Jr., Cuddy TE, Davis BR, Geltman EM, Goldman S, Flaker GC et al. Effect of Captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the survival and ventricular enlargement trial. The SAVE Investigators. *N Eng J Med* 1992;327:669-677.
 350. Flather MD, Yusuf S, Kober L, Pfeffer M, Hall A, Murray G, Torp-Pedersen C, Ball S, Pogue J, Moye L, Braunwald E. Long-term ACE-inhibitor therapy in patients with heart failure or left-ventricular dysfunction: a systematic overview of data from individual patients. ACE-Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. *Lancet* 2000;355:1575-1581.
 351. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Eng J Med* 2000;342:145-153.
 352. Fox KM. Efficacy of Perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet* 2003;362:782-788.
 353. Dagenais GR, Pogue J, Fox K, Simoons ML, Yusuf S. Angiotensin-converting-enzyme inhibitors in stable vascular disease without left ventricular systolic dysfunction or heart failure: a combined analysis of three trials. *Lancet* 2006;368:581-588.
 354. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Woodward M, Billot L, Harrap S, Poulter N, Marre M, Cooper M, Glasziou P, Grobbee DE, Harnet P, Heller S, Liu LS, Mancia G, Mogensen CE, Pan CY, Rodgers A, Williams B. Effects of a fixed combination of Perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007;370:829-840.
 355. Braunwald E, Domanski MJ, Fowler SE, Geller NL, Gersh BJ, Hsia J, Pfeffer MA, Rice MM, Rosenberg YD, Rouleau JL, Investigators PT. Angiotensin-converting-enzyme inhibition in stable coronary artery disease. *N Eng J Med* 2004;351:2058-2068.
 356. Dahlof B, Sever PS, Poulter NR, Wedel H, Beevers DG, Caulfield M, Collins R, Kjeldsen SE, Kristinsson A, McInnes GT, Mehlsen J, Nieminen M, O'Brien E, Ostergren J. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bend-roflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366:895-906.
 357. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, Dahlof B, Pitt B, Shi V, Hester A, Gupta J, Gatlin M, Velazquez EJ. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Eng J Med* 2008;359:2417-2428.
 358. Yusuf S, Teo KK, Pogue J, Dyal L, Copland I, Schumacher H, Dagenais G, Sleight P, Anderson C. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Eng J Med* 2008;358:1547-1559.
 359. Mann JF, Schmieder RE, McQueen M, Dyal L, Schumacher H, Pogue J, Wang X, Maggioni A, Budaj A, Chaitiraphan S, Dickstein K, Keltai M, Metsarinne K, Oto A, Parkhomenko A, Piegas LS, Svendsen TL, Teo KK, Yusuf S. Renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both, in people at high vascular risk (the ONTARGET study): a multicentre, randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet* 2008;372: 547-553.
 360. Pitt B, Remme W, Zannad F, Neaton J, Martinez F, Roniker B, Bittman R, Hurley S, Kleiman J, Gatlin M. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Eng J Med* 2003;348: 1309-1321.
 361. Mukherjee D, Nissen SE, Topol EJ. Risk of cardiovascular events associated with se-lective COX-2 inhibitors. *JAMA* 2001;286:954-959.
 362. Bresalier RS, Sandler RS, Quan H, Bolognese JA, Oxenius B, Horgan K, Lines C, Riddell R, Morton D, Lanis A, Konstam MA, Baron JA. Cardiovascular events associated with rofecoxib in a colorectal adenoma chemoprevention trial. *N Eng J Med* 2005;352:1092-1102.
 363. Solomon SD, McMurray JJ, Pfeffer MA, Wittes J, Fowler R, Finn P, Anderson WF, Zaubler A, Hawk E, Bertagnoli M. Cardiovascular risk associated with celecoxib in a clinical trial for colorectal adenoma prevention. *N Eng J Med* 2005;352: 1071-1080.
 365. Sueda S, Kohno H, Fukuda H, Watanabe K, Ochi N, Kawada H, Uraoka T. Limitations of medical therapy in patients with pure coronary spastic angina. *Chest* 2003;123:380-386.
 366. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy: III: Reduction in venous thrombosis and pulmonary embolism by antiplatelet prophylaxis among surgical and medical patients. Antiplatelet Trialists' Collaboration. *&MJ* 1994;308:235-246.
 367. Cannon RO 3rd, Watson RM, Rosing DR, Epstein SE. Efficacy of calcium channel blocker therapy for angina pectoris resulting from small-vessel coronary artery disease and abnormal vasodilator reserve. *Am J Cardiol* 1985;56:242-246.
 368. Chen JW, Lee WL, Hsu NW, Lin SJ, Ting CT, Wang SP, Chang MS. Effects of short-term treatment of nicorandil on exercise-induced myocardial ischemia and abnormal cardiac autonomic activity in microvascular angina. *Am J Cardiol* 1997;80:32-38.
 369. Albertsson PA, Emanuelsson H, Milsom I. Beneficial effect of treatment with transdermal estradiol-17-beta on exercise-induced angina and ST segment depression in syndrome X. *Int J Cardiol* 1996;54:13-20.
 371. Fabian E, Varga A, Picano E, Vajo Z, Ronaszeki A, Csanady M. Effect of simvastatin on endothelial function in cardiac syndrome X patients. *Am J Cardiol* 2004;94:652-655.
 372. Lanza GA, Colonna G, Pasceri V, Maseri A. Atenolol versus amlodipine versus isosorbide-5-mononitrate on anginal symptoms in syndrome X. *Am J Cardiol* 1999;84:854-856, A8.
 373. Emdin M, Picano E, Lattanzi F, L'Abbate A. Improved exercise capacity with acute aminophylline administration in patients with syndrome X. *J Am Coll Cardiol* 1989; 14:1450-1453.
 374. Cannon RO 3rd, Quyyumi AA, Mincemoyer R, Stine AM, Gracely RH, Smith WB, Geraci ME, Black BC, Uhde TW, Waclawiw MA et

- al. Imipramine in patients with chest pain despite normal coronary angiograms. *N Engl J Med* 1994;330:1411-1417.
375. Sgueglia GA, Sestito A, Spinelli A, Cioni B, Infusino F, Papacci F, Bellocci F, Meglio M, Crea F, Lanza GA. Long-term follow-up of patients with cardiac syndrome X treated by spinal cord stimulation. *Heart* 2007;93:591-597.
376. Yasue H, Takizawa A, Nagao M, Nishida S, Horie M, Kubota J, Omote S, Takaoka K, Okumura K. Long-term prognosis for patients with variant angina and influential factors. *Circulation* 1988;78:1-9.
377. Frenneaux M, Kaski JC, Brown M, Maseri A. Refractory variant angina relieved by guanethidine and clonidine. *Am J Cardiol* 1988;62:832-833.
378. Gaspardone A, Tomai F, Versaci F, Ghini AS, Polisca P, Crea F, Chiariello L, Gioffre PA. Coronary artery stent placement in patients with variant angina refractory to medical treatment. *Am J Cardiol* 1999;84:96-98, A8.
379. Abbate A, Hamza M, Cassano AD, Melchior R, Roberts C, Grizzard J, Shah K, Hastillo A, Kasirajan V, Crea F, Lanza GA, Vetrovec GW. Sympathectomy as a treatment for refractory coronary artery spasm. *Int J Cardiol* 2012;161(1):e7-9.
380. Montalescot G, White HD, Gallo R, Cohen M, Steg PG, Aylward PE, Bode C, Chiariello M, King SB 3rd, Harrington RA, Desmet WJ, Macaya C, Steinhubl SR. Enoxaparin versus unfractionated heparin in elective percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med* 2006;355:1006-1017.
381. Lincoff AM, Bittl JA, Harrington RA, Feit F, Kleiman NS, Jackman JD, Sarembock IJ, Cohen DJ, Spriggs D, Ebrahimi R, Keren G, Carr J, Cohen EA, Betriu A, Desmet W, Kereiakes DJ, Rutsch W, Wilcox RG, de Feyter PJ, Vahanian A, Topol EJ. Bivalirudin and provisional glycoprotein IIb/IIIa blockade compared with heparin and planned glycoprotein IIb/IIIa blockade during percutaneous coronary intervention: REPLACE-2 randomized trial. *JAMA* 2003;289:853-863.
382. Singh M, Gersh BJ, Lennon RJ, Ting HH, Holmes DR Jr, Doyle BJ, Rihal CS. Outcomes of a system-wide protocol for elective and nonelective coronary angioplasty at sites without on-site surgery: the Mayo Clinic experience. *Mayo Clin Proc* 2009;84: 501-508.
383. Stettler C, Wandel S, Allemann S, Kastrati A, Morice MC, Schomig A, Pfisterer ME, Stone GW, Leon MB, de Lezo JS, Goy JJ, Park SJ, Sabate M, Suttorp MJ, Kelbaek H, Spaulding C, Menichelli M, Vermeersch P, Dirksen MT, Cervinka P, Petronio AS, Nordmann AJ, Diem P, Meier B, Zwahlen M, Reichenbach S, Trelle S, Windecker S, Juni P. Outcomes associated with drug-eluting and bare-metal stents: a collaborative network meta-analysis. *Lancet* 2007;370:937-948.
384. Schomig A, Dibra A, Windecker S, Mehilli J, Suarez de Lezo J, Kaiser C, Park SJ, Goy JJ, Lee JH, Di Lorenzo E, Wu J, Juni P, Pfisterer ME, Meier B, Kastrati A. A meta-analysis of 16 randomized trials of sirolimus-eluting stents versus paclitaxel-eluting stents in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:1373-1380.
385. Sarno G, Lagerqvist B, Frobert O, Nilsson J, Olivecrona G, Omerovic E, Saleh N, Venetian D, James S. Lower risk of stent thrombosis and restenosis with unrestricted use of 'new-generation' drug-eluting stents: a report from the nationwide Swedish Coronary Angiography and Angioplasty Registry (SCAAR). *Eur Heart J* 2012;33:606-613.
386. Bellemain-Appaix A, O'Connor SA, Silvain J, Cucherat M, Beygui F, Barthelemy O, Collet JP, Jacq L, Bernasconi F, Montalescot G, Group A. Association of Clopidogrel pretreatment with mortality, cardiovascular events, and major bleeding among patients undergoing percutaneous coronary intervention: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2012;308:2507-2516.
387. Widimsky P, Motovska Z, Kala SS, Pudil P, Holm R, Petr F, Bilkova R, Skalicka D, Kuchynka H, Poloczek P, Miklik M, Maly R, Aschermann MM; Prague-Trial Investigators. Clopidogrel pre-treatment in stable angina: for all patients >6 h before elective coronary angiography or only for angiographically selected patients a few minutes before PCI? A randomized multicentre trial PRAGUE-8. *Eur Heart J* 2008;29:1495-1503.
388. Steinhubl SR, Berger PB, Mann JT 3rd, Fry ET, DeLago A, Wilmer C, Topol EJ; CREDO Investigators. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288:2411-2420.
389. Iakovou I, Schmidt T, Bonizzi E, Ge L, Sangiorgi GM, Stankovic G, Airoldi F, Chieffo A, Montorfano M, Carlino M, Michev I, Corvaja N, Briguori C, Gerckens U, Grube E, Colombo A. Incidence, predictors, and outcome of thrombosis after successful implantation of drug-eluting stents. *JAMA* 2005;293: 2126-2130.
390. Eisenberg MJ, Richard PR, Libersan D, Filion KB. Safety of short-term discontinuation of antiplatelet therapy in patients with drug-eluting stents. *Circulation* 2009; 119:1634-1642.
391. Stefanini GG, Kalesan B, Serruys PW, Heg D, Buszman P, Linke A, Ischinger T, Klauss V, Eberli F, Wijns W, Morice MC, Di Mario C, Corti R, Antoni D, Sohn HY, Eerdmans P, van Es GA, Meier B, Windecker S, Juni P. Long-term clinical outcomes of biodegradable polymer biolimus-eluting stents versus durable polymer sirolimus-eluting stents in patients with coronary artery disease (LEADERS): 4 year follow-up of a randomised non-inferiority trial. *Lancet* 2011; 378:1940-1948.
392. Baber U, Mehran R, Sharma SK, Brar S, Yu J, Suh JW, Kim HS, Park SJ, Kastrati A, de Waha A, Krishnan P, Moreno P, Sweeny J, Kim MC, Suleman J, Pyo R, Wiley J, Kovacic J, Kini AS, Dangas GD. Impact of the everolimus-eluting stent on stent thrombosis: a meta-analysis of 13 randomized trials. *J Am Coll Cardiol* 2011;58: 1569-1577.
393. Airoldi F, Colombo A, Morici N, Latib A, Cosgrave J, Buellesfeld L, Bonizzi E, Carlino M, Gerckens U, Godino C, Melzi G, Michev I, Montorfano M, Sangiorgi GM, Qasim A, Chieffo A, Briguori C, Grube E. Incidence and predictors of drug-eluting stent thrombosis during and after discontinuation of thienopyridine treatment. *Circulation* 2007;116:745-754.
394. Schulz S, Schuster T, Mehilli J, Byrne RA, Ellert J, Massberg S, Goeckel J, Bruskina O, Ulm K, Schomig A, Kastrati A. Stent thrombosis after drug-eluting stent implantation: incidence, timing, and relation to discontinuation of clopidogrel therapy over a 4-year period. *Eur Heart J* 2009;30:2714-2721.
395. Valgimigli M, Campo G, Monti M, Vranckx P, Percoco G, Tumscitz C, Castriota F, Colombo F, Tebaldi M, Fuca G, Kubbaiah M, Cangiano E, Minarelli M, Scalone A, Cavazza C, Frangione A, Borghesi M, Marchesini J, Parrinello G, Ferrari R. Short-versus long-term duration of dual-antiplatelet therapy after coronary stenting: a randomized multicenter trial. *Circulation* 2012;125:2015-2026.
396. Gwon HC, Hahn JY, Park KW, Song YB, Chae IH, Lim DS, Han KR, Choi JH, Choi SH, Kang HJ, Koo BK, Ahn T, Yoon JH, Jeong MH, Hong TJ, Chung WY, Choi YJ, Hur SH, Kwon HM, Jeon DW, Kim BO, Park SH, Lee NH, Jeon HK, Jang Y, Kim HS. Six-month versus 12-month dual antiplatelet therapy after implantation of drug-eluting stents: the Efficacy of Xience/Promus Versus Cypher to Reduce Late Loss After Stenting (EXCELLENT) randomized, multicenter study. *Circulation* 2012;125:505-513.
397. Dewilde WJ, Oirbans T, Verheugt FW, Kelder JC, De Smet BJ, Herrman JP, Adriaenssens T, Vrolix M, Heestermans AA, Vis MM, Tijssen JG, van't Hof AW, ten Berg JM, investigators Ws. Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anticoagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention: an open-label, randomised, controlled trial. *Lancet* 2013;381:1107-1115.
398. Price MJ, Berger PB, Teirstein PS, Tangway JF, Angiolillo DJ, Spriggs D, Puri S, Robbins M, Garratt KN, Bertrand OF, Stillabower ME, Aragon JR, Kandzari DE, Stinis CT, Lee MS, Manoukian SV, Cannon CP, Schork NJ, Topol EJ; GRAVITAS Investigators. Standard- vs high-dose clopidogrel based on platelet function testing after percutaneous coronary intervention: the GRAVITAS randomized trial. *JAMA* 2011;305:1097-1105.
399. Pijls NH, Fearon WF, Tonino PA, Siebert U, Ikeno F, Bornschein B, van't Veer M, Klauss V, Manoharan G, Engstrom T, Oldroyd KG, Ver Lee PN, McCarthy PA, De Bruyne B. Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention in patients with multivessel coronary artery disease: 2-year follow-up of the FAME (Fractional Flow Reserve Versus Angiography for Multivessel Evaluation) study. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:177-184.
400. de Bruyne B, Pijls NH, Kalesan B, Barbato E, Tonino PA, Piroth Z, Jagic N, Mobius-Winckler S, Rioufol G, Witt N, Kala P, McCarthy P, Engstrom T, Oldroyd KG, Mavromatis K, Manoharan G, Verlee P, Frobert O, Curzen N, Johnson JB, Juni P, Fearon WF. Fractional flow

- reserve-guided PCI versus medical therapy in stable coronary disease. *N Engl J Med* 2012;367:991-1001.
401. Hamilos M, Muller O, Cuisset T, Ntalianis A, Chlouverakis G, Sarno G, Nelis O, Bartunek J, Vanderheyden M, Wyffels E, Barbato E, Heyndrickx GR, Wijns W, De Bruyne B. Long-term clinical outcome after fractional flow reserve-guided treatment in patients with angiographically equivocal left main coronary artery stenosis. *Circulation* 2009;120:1505-1512.
 402. Ntalianis A, Sels JW, Davidavicius G, Tanaka N, Muller O, Trana C, Barbato E, Hamilos M, Mangiacapra F, Heyndrickx GR, Wijns W, Pijls NH, De Bruyne B. Fractional flow reserve for the assessment of nonculprit coronary artery stenoses in patients with acute myocardial infarction. *JACC Cardiovasc Interv* 2010;3:1274-1281.
 403. Jasti V, Ivan E, Yalamanchili V, Wongpraparut N, Leeser MA. Correlations between fractional flow reserve and intravascular ultrasound in patients with an ambiguous left main coronary artery stenosis. *Circulation* 2004;110:2831-2836.
 404. Barlis P, Schmitt JM. Current and future developments in intracoronary optical coherence tomography imaging. *EuroIntervention* 2009;4:529-533.
 405. Pijls NH, van Schaardenburgh P, Manoharan G, Boersma E, Bech JW, van't Veer M, Bar F, Hoorntje J, Koolen J, Wijns W, de Bruyne B. Percutaneous coronary intervention of functionally nonsignificant stenosis: 5-year follow-up of the DEFER Study. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:2105-2111.
 406. Prati F, Regar E, Mintz GS, Arbustini E, Di Mario C, Jangl K, Akasaka T, Costa M, Guagliumi G, Grube E, Ozaki Y, Pinto F, Serruys PW. Expert review document on methodology, terminology, and clinical applications of optical coherence tomography: physical principles, methodology of image acquisition, and clinical application for assessment of coronary arteries and atherosclerosis. *Eur Heart J* 2010;31:401-415.
 407. Loop FD, Lytle BW, Cosgrove DM, Stewart RW, Goormastic M, Williams GW, Golding LA, Gill CC, Taylor PC, Sheldon WC et al. Influence of the internal-mammary-artery graft on 10-year survival and other cardiac events. *N Engl J Med* 1986;314:1-6.
 408. Endo M, Nishida H, Tomizawa Y, Kasanuki H. Benefit of bilateral over single internal mammary artery grafts for multiple coronary artery bypass grafting. *Circulation* 2001;104:2164-2170.
 409. Dion R, Glineur D, Derouck D, Verhelst R, Noirhomme P, El Khoury G, Degraeve E, Hanet C. Long-term clinical and angiographic follow-up of sequential internal thoracic artery grafting. *Eur J Cardiothorac Surg* 2000;17:407-414.
 410. Taggart DP, D'Amico R, Altman DC. Effect of arterial revascularisation on survival: a systematic review of studies comparing bilateral and single internal mammary arteries. *Lancet* 2001;358:870-875.
 411. Grau JB, Ferrari G, Mak AW, Shaw RE, Brizzio ME, Mindich BP, Strobeck J, Zapolanski A. Propensity matched analysis of bilateral internal mammary artery versus single left internal mammary artery grafting at 17-year follow-up: validation of a contemporary surgical experience. *Eur J Cardiothorac Surg* 2012;41:770-775; discussion 776.
 412. Kurlansky PA, Traad EA, Dorman MJ, Galbut DL, Zucker M, Ebra G. Thirty-year follow-up defines survival benefit for second internal mammary artery in propensity-matched groups. *Ann Thorac Surg* 2010;90:101-108.
 413. Taggart DP, Altman DG, Gray AM, Lees B, Nugara F, Yu LM, Campbell H, Fiather M. Randomized trial to compare bilateral vs. single internal mammary coronary artery bypass grafting: 1-year results of the Arterial Revascularisation Trial (ART). *Eur Heart J* 2010;31:2470-2481.
 414. Athanasiou T, Saso S, Rao C, Vecht J, Grapsa J, Dunning J, Lemma M, Casula R. Radial artery versus saphenous vein conduits for coronary artery bypass surgery: forty years of competition: which conduit offers better patency? A systematic review and meta-analysis. *Eur J Cardiothorac Surg* 2011;40:208-220.
 415. Benedetto U, Angeloni E, Refice S, Sinatra R. Radial artery versus saphenous vein graft patency: meta-analysis of randomized controlled trials. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010;139:229-231.
 416. Collins P, Webb CM, Chong CF, Moat NE. Radial artery versus saphenous vein patency randomized trial: five-year angiographic follow-up. *Circulation* 2008;117:2859-2864.
 417. Deb S, Cohen EA, Singh SK, Une D, Laupacis A, Fremes SE. Radial artery and saphenous vein patency more than 5 years after coronary artery bypass surgery: results from RAPS (Radial Artery Patency Study). *J Am Coll Cardiol* 2012;60:28-35.
 418. Takagi H, Tanabashi T, Kawai N, Kato T, Umemoto T. Off-pump coronary artery bypass sacrifices graft patency: meta-analysis of randomized trials. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007;133:e2-e3.
 419. Shroyer AL, Grover FL, Hattler B, Collins JF, McDonald GO, Kozora E, Lucke JC, Baltz JH, Novitzky D. On-pump versus off-pump coronary-artery bypass surgery. *N Engl J Med* 2009;361:1827-1837.
 420. Buffolo E, Andrade JC, Succì JE, Leao LE, Cueva C, Branco JN, Gallucci C. [Direct revascularization of the myocardium without extracorporeal circulation. Description of the technic and preliminary results]. *Arq Bras Cardiol* 1982;38:365-373.
 421. Lamy A, Devereaux PJ, Prabhakaran D, Taggart DP, Hu S, Paolasso E, Straka Z, Piegas LS, Akar AR, Jain AR, Noiseux N, Padmanabhan C, Bahamondes JC, Novick RJ, Vijayanath P, Reddy S, Tao L, Olavego-gascoechea PA, Airan B, Sulling TA, Whitlock RP, Ou Y, Ng J, Chrolavicius S, Yusuf S. Off-pump or on-pump coronary-artery bypass grafting at 30 days. *N Engl J Med* 2012;366: 1489-1497.
 422. Afilalo J, Rasti M, Ohayon SM, Shimony A, Eisenberg MJ. Off-pump vs. on-pump coronary artery bypass surgery: an updated meta-analysis and meta-regression of randomized trials. *Eur Heart J* 2012; 33:1257-1267.
 423. Hannan EL, Wu C, Smith CR, Higgins RS, Carlson RE, Culliford AT, Gold JP, Jones RH. Off-pump versus on-pump coronary artery bypass graft surgery: differences in short-term outcomes and in long-term mortality and need for subsequent revascularization. *Circulation* 2007; 116:1145-1152.
 424. Puskas JD, Thourani VH, Kilgo P, Cooper W, Vassiliades T, Vega JD, Morris C, Chen E, Schmotzer BJ, Guyton RA, Lattouf OM. Off-pump coronary artery bypass disproportionately benefits high-risk patients. *Ann Thorac Surg* 2009;88: 1142-1147.
 425. Kuss O, von Salviati B, Borgermann J. Off-pump versus on-pump coronary artery bypass grafting: a systematic review and meta-analysis of propensity score analyses. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010;140:829-835; 835 e1-e13.
 426. Farkouh ME, Domanski M, Sleeper LA, Siami FS, Dangas G, Mack M, Yang M, Cohen DJ, Rosenberg Y, Solomon SD, Desai AS, Gersh BJ, Magnuson EA, Lansky A, Boineau R, Weinberger J, Ramanathan K, Sousa JE, Rankin J, Bhargava B, Buse J, Hueb W, Smith CR, Muratov V, Bansilal S, King S 3rd, Bertrand M, Fuster V; FREEDOM Trial Investigators. Strategies for multivessel revascularization in patients with diabetes. *N Engl J Med* 2012;367:2375-2384.
 427. Serruys PW, Morice MC, Kappetein AP, Colombo A, Holmes DR, Mack MJ, Stahle E, Feldman TE, van den Brand M, Bass EJ, Van Dyck N, Leadley K, Dawkins KD, Mohr FW. Percutaneous coronary intervention versus coronary-artery bypass grafting for severe coronary artery disease. *N Engl J Med* 2009;360:961-972.
 428. Serruys PW, Onuma Y, Garg S, Sarno G, van den Brand M, Kappetein AP, Van Dyck N, Mack M, Holmes D, Feldman T, Morice MC, Colombo A, Bass E, Leadley K, Dawkins KD, van Es GA, Morel MA, Mohr FW. Assessment of the SYNTAX score in the Syntax study. *EuroIntervention* 2009;5:50-56.
 429. Bonow RO, Maurer G, Lee KL, Holly TA, Binkley PF, Desvigne-Nickens P, Drozd J, Farsky PS, Feldman AM, Doenst T, Michler RE, Berman DS, Nicolau JC, Pellikka PA, Wrobel K, Alotti N, Asch FM, Favaloro LE, She L, Velazquez EJ, Jones RH, Panza JA. Myocardial viability and survival in ischemic left ventricular dysfunction. *N Engl J Med* 2011;364:1617-1625.
 430. Velazquez EJ, Lee KL, Deja MA, Jain A, Sopko G, Marchenko A, Ali IS, Pohost G, Gradinac S, Abraham WT, Yli M, Prabhakaran D, Szwed H, Ferrazzi P, Petrie MC, O'Connor CM, Panchavinnin P, She L, Bonow RO, Rankin GR, Jones RH, Rouleau JL. Coronary artery bypass surgery in patients with left ventricular dysfunction. *N Engl J Med* 2011;364:1607-1616.
 431. Erne P, Schoenenberger AW, Burckhardt D, Zuber M, Kiowski W, Buser PT, Dubach P, Resink TJ, Pfisterer M. Effects of percutaneous coronary interventions in silent ischemia after myocardial infarction: the SWISSI II randomized controlled trial. *JAMA* 2007;297:1985-1991.

432. Madsen JK, Grande P, Saunamaki K, Thayssen P, Kassis E, Eriksen U, Rasmussen K, Haunso S, Nielsen TT, Haghfelt T, Fritz-Hansen P, Hjelms E, Paulsen PK, Alstrup P, Arendrup H, Niebuhr-Jorgensen U, Andersen LI. Danish multicenter randomized study of invasive versus conservative treatment in patients with inducible ischemia after thrombolysis in acute myocardial infarction (DANAMI). *DANish trial in Acute Myocardial Infarction*. *Circulation* 1997;96:748-755.
433. Madsen JK, Nielsen TT, Grande P, Eriksen UH, Saunamaki K, Thayssen P, Kassis E, Rasmussen K, Haunso S, Haghfelt T, Fritz-Hansen P, Hjelms E, Paulsen PK, Alstrup P, Arendrup H, Niebuhr-Jorgensen U, Andersen LI. Revascularization compared to medical treatment in patients with silent vs. symptomatic residual ischemia after thrombolized myocardial infarction: the DANAMI study. *Cardiology* 2007;108:243-251.
434. Hochman JS, Lamas GA, Buller CE, Dzavik V, Reynolds HR, Abramsky SJ, Forman S, Ruzyllo W, Maggioni AP, White H, Sadowski Z, Carvalho AC, Rankin JM, Renkin JP, Steg PG, Mascette AM, Sopko G, Pfisterer ME, Leor J, Fridrich V, Mark DB, Knatterud GL. Coronary intervention for persistent occlusion after myocardial infarction. *NEnglMed* 2006;355:2395-2407.
435. Yousef ZR, Redwood SR, Bucknall CA, Sulke AN, Marber MS. Late intervention after anterior myocardial infarction: effects on left ventricular size, function, quality of life, and exercise tolerance: results of the Open Artery Trial (TOAT Study). *JAm Coll Cardiol* 2002;40:869-876.
436. Steg PG, Thuare C, Himbert D, Carrie D, Champagne S, Coisne D, Khalife K, Cazaux P, Logeart D, Slama M, Spaulding C, Cohen A, Tirouvanziam A, Montely JM, Rodriguez RM, Garbarz E, Wijns W, Durand-Zaleski I, Porcher R, Brucker L, Chevet S, Chastang C. DE-COPI (DESobstruction COronaire en PostInfarctus): a randomized multi-centre trial of occluded artery angioplasty after acute myocardial infarction. *Eur Heartj* 2004;25:2187-2194.
437. The TIMI Study Group. Comparison of invasive and conservative strategies after treatment with intravenous tissue plasminogen activator in acute myocardial infarction. Results of the thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) phase II trial. *N Engl J Med* 1989;320:618-627.
438. SWIFT trial of delayed elective intervention v conservative treatment after thrombolysis with anistreplase in acute myocardial infarction. SWIFT (Should We Intervene Following Thrombolysis?) Trial Study Group. *BMJ* 1991;302:555-560.
439. Barbash GI, Roth A, Hod H, Modan M, Miller HI, Rath S, Zahav YH, Keren G, Motro M, Shachar A et al. Randomized controlled trial of late in-hospital angiography and angioplasty versus conservative management after treatment with recombinant tissue-type plasminogen activator in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1990;66:538-545.
440. Verheugt FW. Lyse now, stent later: the grace of GRACIA. *Lancet* 2004;364:1014-1015.
441. Collet JP, Montalescot G, Le May M, Borentain M, Gershlick A. Percutaneous coronary intervention after fibrinolysis: a multiple meta-analysis approach according to the type of strategy. *JAm Coll Cardiol* 2006;48:1326-1335.
442. Pfisterer ME, Zellweger MJ, Gersh BJ. Management of stable coronary artery disease. *Lancet* 2010;375:763-772.
443. Cassar A, Holmes DR Jr., Rihal CS, Gersh BJ. Chronic coronary artery disease: diagnosis and management. *Mayo Clin Proc* 2009;84:1130-1146.
444. Kaiser GC, Davis KB, Fisher LD, Myers WO, Foster ED, Passamani ER, Gillespie MJ. Survival following coronary artery bypass grafting in patients with severe angina pectoris (CASS). An observational study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1985;89: 513-524.
445. Yusuf S, Zucker D, Chalmers TC. Ten-year results of the randomized control trials of coronary artery bypass graft surgery: tabular data compiled by the collaborative effort of the original trial investigators. Part 1 of 2. *Online J CurrClin Trials* 1994;Doc No 145.
446. Jones RH, Kesler K, Phillips HR 3rd, Mark DB, Smith PK, Nelson CL, Newman MF, Reves JG, Anderson RW, Califf RM. Long-term survival benefits of coronary artery bypass grafting and percutaneous transluminal angioplasty in patients with coronary artery disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996;111:1013-1125.
447. Rihal CS, Raco DL, Gersh BJ, Yusuf S. Indications for coronary artery bypass surgery and percutaneous coronary intervention in chronic stable angina: review of the evidence and methodological considerations. *Circulation* 2003;108:2439-2445.
448. Vlietstra RE, Assad-Morell JL, Frye RL, Elveback LR, Connolly DC, Ritman EL, Pluth JR, Barnhorst DA, Danielson GK, Wallace RB. Survival predictors in coronary artery disease. Medical and surgical comparisons. *Mayo Clin Proc* 1977;52:85-90.
449. Alderman EL, Fisher LD, Litwin P, Kaiser GC, Myers WO, Maynard C, Levine F, Schloss M. Results of coronary artery surgery in patients with poor left ventricular function (CASS). *Circulation* 1983;68:785-795.
450. O'Connor CM, Velazquez EJ, Gardner LH, Smith PK, Newman MF, Landolfo KP, Lee KL, Califf RM, Jones RH. Comparison of coronary artery bypass grafting versus medical therapy on long-term outcome in patients with ischemic cardiomyopathy: a 25-year experience from the Duke Cardiovascular Disease Database. *Am J Cardiol* 2002;90:101-107.
451. Tarakji KG, Brunken R, McCarthy PM, Al-Chekakie MO, Abdel-Latif A, Pothier CE, Blackstone EH, Lauer MS. Myocardial viability testing and the effect of early intervention in patients with advanced left ventricular systolic dysfunction. *Circulation* 2006;113:230-237.
452. Tsuyuki RT, Shrive FM, Galbraith PD, Knudtson ML, Graham MM. Revascularization in patients with heart failure. *CMAJ* 2006;175:361-365.
453. Passamani E, Davis KB, Gillespie MJ, Killip T. A randomized trial of coronary artery bypass surgery. Survival of patients with a low ejection fraction. *N Engl J Med* 1985; 312:1665-1671.
454. Dzavik V, Ghali WA, Norris C, Mitchell LB, Koshal A, Saunders LD, Galbraith PD, Hui W, Faris P, Knudtson ML. Long-term survival in 11,661 patients with multivessel coronary artery disease in the era of stenting: a report from the Alberta Provincial Project for Outcome Assessment in Coronary Heart Disease (APPROACH) Investigators. *Am Heart J* 2001;142:119-126.
455. Jones EL, Weintraub WS. The importance of completeness of revascularization during long-term follow-up after coronary artery operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996;112:227-237.
456. Myers WO, Schaff HV, Gersh BJ, Fisher LD, Kosinski AS, Mock MB, Holmes DR, Ryan TJ, Kaiser GC. Improved survival of surgically treated patients with triple vessel coronary artery disease and severe angina pectoris. A report from the Coronary Artery Surgery Study (CASS) registry. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1989;97:487-495.
457. Smith PK, Califf RM, Turtle RH, Shaw LK, Lee KL, Delong ER, Lilly RE, Sketch MH Jr., Peterson ED, Jones RH. Selection of surgical or percutaneous coronary intervention provides differential longevity benefit. *Ann Thorac Surg* 2006;82:1420-1428; discussion 1428-1429.
458. Varnauskas E. Twelve-year follow-up of survival in the randomized European Coronary Surgery Study. *N Engl J Med* 1988;319:332-337.
459. Hueb W, Lopes N, Gersh BJ, Soares PR, Ribeiro EE, Pereira AC, Favara D, Rocha AS, Hueb AC, Ramires JA. Ten-year follow-up survival of the Medicine, Angioplasty, or Surgery Study (MASS II): a randomized controlled clinical trial of 3 therapeutic strategies for multivessel coronary artery disease. *Circulation* 2010; 122:949-957.
460. Myers WO, Gersh BJ, Fisher LD, Mock MB, Holmes DR, Schaff HV, Gillespie S, Ryan TJ, Kaiser GC. Medical versus early surgical therapy in patients with triple-vessel disease and mild angina pectoris: a CASS registry study of survival. *Ann Thorac Surg* 1987;44:471-486.
461. Davies RF, Goldberg AD, Forman S, Pepine CJ, Knatterud GL, Geller N, Sopko G, Pratt C, Deanfield J, Conti CR. Asymptomatic Cardiac Ischemia Pilot (ACIP) study two-year follow-up: outcomes of patients randomized to initial strategies of medical therapy versus revascularization. *Circulation* 1997;95:2037-2043.
462. Di Carli MF, Maddahi J, Rokhsar S, Schelbert HR, Bianco-Battles D, Brunken RC, Fromm B. Long-term survival of patients with coronary artery disease and left ventricular dysfunction: implications for the role of myocardial viability assessment in management decisions. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998;116:997-1004.

463. Sorajja P, Chareonthaitawee P, Rajagopalan N, Miller TD, Frye RL, Hodge DO, Gibbons RJ. Improved survival in asymptomatic diabetic patients with high-risk SPECT imaging treated with coronary artery bypass grafting. *Circulation* 2005;112:1311-316.
464. Hlatky MA, Boothroyd DB, Bravata DM, Boersma E, BoothJ, Brooks MM, Carrie D, Clayton TC, Danchin N, Fiather M, Hamm CW, Hueb WA, Kahler J, Kelsey SF, King SB, Kosinski AS, Lopes N, McDonald KM, Rodriguez A, Serruys P, Sigwart U, Stables RH, Owens DK, Pocock SJ. Coronary artery bypass surgery compared with percutaneous coronary interventions for multivessel disease: a collaborative analysis of individual patient data from ten randomised trials. *Lancet* 2009;373:1190-1197.
465. Shaw LJ, Weintraub WS, Maron DJ, Hartigan PM, Hachamovitch R, Min JK, Dada M, Mancini GB, Hayes SW, O'Rourke RA, Spertus JA, Kostuk W, Gosselin G, Chaitman BR, Knudtson M, Friedman J, Slomka P, Germano G, Bates ER, Teo KK, Boden WE, Berman DS. Baseline stress myocardial perfusion imaging results and outcomes in patients with stable ischemic heart disease randomized to optimal medical therapy with or without percutaneous coronary intervention. *Am Heart J* 2012;164:243-250.
466. Takaro T, Hultgren HN, Lipton MJ, Detre KM. The VA cooperative randomized study of surgery for coronary arterial occlusive disease II. Subgroup with significant left main lesions. *Circulation* 1976;54:111107-117.
467. Takaro T, Hultgren HN, Detre KM, Peduzzi P. The Veterans Administration Cooperative Study of stable angina: current status. *Circulation* 1982;65:60-67.
468. Yusuf S, Zucker D, Peduzzi P, Fisher LD, Takaro T, Kennedy JW, Davis K, Killip T, Passamani E, Norris R et al. Effect of coronary artery bypass graft surgery on survival: overview of 10-year results from randomised trials by the Coronary Artery Bypass Graft Surgery Trialists Collaboration. *Lancet* 1994;344:563-570.
469. Taylor HA, Deumite NJ, Chaitman BR, Davis KB, Killip T, Rogers WJ. Asymptomatic left main coronary artery disease in the Coronary Artery Surgery Study (CASS) registry. *Circulation* 1989;79:1171-1179.
470. Caracciolo EA, Davis KB, Sopko G, Kaiser GC, Corley SD, Schaff H, Taylor HA, Chaitman BR. Comparison of surgical and medical group survival in patients with left main equivalent coronary artery disease. Long-term CASS experience. *Circulation* 1995;91:2335-2344.
471. Patel MR, Dehmer GJ, Hirshfeld JW, Smith PK, Spertus JA. ACCF/SCAI/STS/AATS/ AHA/ASNC/HFSA/SCCT 2012 Appropriate use criteria for coronary revascularization focused update: a report of the American College of Cardiology Foundation Appropriate Use Criteria Task Force, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Thoracic Surgeons, American Association for Thoracic Surgery, American Heart Association, American Society of Nuclear Cardiology, and the Society of Cardiovascular Computed Tomography. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:857-881.
472. Parisi AF, Folland ED, Hartigan P. A comparison of angioplasty with medical therapy in the treatment of single-vessel coronary artery disease. Veterans Affairs ACME Investigators. *N Engl J Med* 1992;326:10-16.
473. Pitt B, Waters D, Brown WV, van Boven AJ, Schwartz L, Tittle LM, Eisenberg D, Shurzinske L, McCormick LS. Aggressive lipid-lowering therapy compared with angioplasty in stable coronary artery disease. Atorvastatin versus Revascularization Treatment Investigators. *N Engl J Med* 1999;341:70-76.
474. Coronary angioplasty versus medical therapy for angina: the second Randomised Intervention Treatment of Angina (RITA-2) trial. RITA-2 trial participants. *Lancet* 1997;350:461-468.
475. Trial of invasive versus medical therapy in elderly patients with chronic symptomatic coronary-artery disease (TIME): a randomised trial. *Lancet* 2001;358:951-957.
476. Pfisterer M. Long-term outcome in elderly patients with chronic angina managed invasively versus by optimized medical therapy: four-year follow-up of the randomized Trial of Invasive versus Medical therapy in Elderly patients (TIME). *Circulation* 2004;110:1213-1218.
477. Nishigaki K, Yamazaki T, Kitabatake A, Yamaguchi T, Kanmatsuse K, Kodama I, Takekoshi N, Tomoike H, Hori M, Matsuzaki M, Takeshita A, Shimbo T, Fujiwara H. Percutaneous coronary intervention plus medical therapy reduces the incidence of acute coronary syndrome more effectively than initial medical therapy only among patients with low-risk coronary artery disease a randomized, comparative, multicenter study. *JACC Cardiovasc Interv* 2008;1:469-479.
478. Dagenais GR, Lu J, Faxon DP, Kent K, Lago RM, Lezama C, Hueb W, Weiss M, Slater J, Frye RL. Effects of optimal medical treatment with or without coronary revascularization on angina and subsequent revascularizations in patients with type 2 diabetes mellitus and stable ischemic heart disease. *Circulation* 2011;123:1492-1500.
479. Hueb W, Lopes NH, Gersh BJ, Soares P, Machado LA, Jatene FB, Oliveira SA, Ramires JA. Five-year follow-up of the Medicine, Angioplasty, or Surgery Study (MASS II): a randomized controlled clinical trial of 3 therapeutic strategies for multi-vessel coronary artery disease. *Circulation* 2007;115:1082-1089.
480. Bugiardini R, Bairey Merz CN. Angina with "normal" coronary arteries: a changing philosophy. *JAMA* 2005;293:477-484.
481. Taggart DP, Boyle R, de Belder MA, Fox KA. The 2010 ESC/EACTS guidelines on myocardial revascularisation. *Heart* 2011;97:445-446.
482. Kolh P, Wijns W, Danchin N, Di Mario C, Falk V, Folliquet T, Garg S, Huber K, James S, Knuuti J, Lopez-Sendon J, Marco J, Menicanti L, Ostojic M, Piepoli MF, Pirlat C, Pomar JL, Reifart N, Ribichini FL, Schalij MJ, Sergeant P, Serruys PW, Silber S, Sousa Uva M, Taggart D. Guidelines on myocardial revascularization. *Eur J Cardiothorac Surg* 2010;38 Suppl S1-S52.
483. Kappetein AP, Feldman TE, Mack MJ, Morice MC, Holmes DR, Stahle E, Dawkins KD, Mohr FW, Serruys PW, Colombo A. Comparison of coronary bypass surgery with drug-eluting stenting for the treatment of left main and/or three-vessel disease: 3-year follow-up of the SYNTAX trial. *Eur Heart J* 2011;32: 2125-2134.
484. Mohr FW, Morice MC, Kappetein AP, Feldman TE, Stahle E, Colombo A, Mack MJ, Holmes DR Jr, Morel MA, Van Dyck N, Houle VM, Dawkins KD, Serruys PW. Coronary artery bypass graft surgery versus percutaneous coronary intervention in patients with three-vessel disease and left main coronary disease: 5-year follow-up of the randomised, clinical SYNTAX trial. *Lancet* 2013;381:629-638.
485. Hannan EL, Racz MJ, Walford G, Jones RH, Ryan TJ, Bennett E, Culliford AT, Isom OW, Gold JP, Rose EA. Long-term outcomes of coronary-artery bypass grafting versus stent implantation. *N Engl J Med* 2005;352:2174-2183.
486. Malenka DJ, Leavitt BJ, Hearne MJ, Robb JF, Baribeau YR, Ryan TJ, Helm RE, Kellett MA, Daurman HL, Dacey LJ, Silver MT, VerLee PN, Weldner PW, Hettelman BD, Olmstead EM, Piper WD, O'Connor GT. Comparing long-term survival of patients with multivessel coronary disease after CABG or PCI: analysis of BARI-like patients in northern New England. *Circulation* 2005;112:1371-376.
487. Wu C, Zhao S, Wechsler AS, Lahey S, Walford G, Culliford AT, Gold JP, Smith CR, Holmes DR Jr, King SB 3rd, Higgins RS, Jordan D, Hannan EL. Long-term mortality of coronary artery bypass grafting and bare-metal stenting. *Ann Thorac Surg* 2011;92:2132-2138.
488. Weintraub WS, Grau-Sepulveda MV, Weiss JM, O'Brien SM, Peterson ED, Kolm P, Zhang Z, Klein LW, Shaw RE, McKay C, Ritzenthaler LL, Popma JJ, Messenger JC, Shahian DM, Grover FL, Mayer JE, Shewan CM, Garratt KN, Moussa ID, Dangas GD, Edwards FH. Comparative effectiveness of revascularization strategies. *N Engl J Med* 2012;366:1467-1476.
489. Park SJ, Kim YH, Park DW, Yun SC, Ahn JM, Song HG, Lee JY, Kim WJ, Kang SJ, Lee SW, Lee CW, Park SW, Chung CH, Lee JW, Lim DS, Rha SW, Lee SG, Gwon HC, Kim HS, Chae IH, Jang Y, Jeong MH, Tahk SJ, Seung KB. Randomized trial of stents versus bypass surgery for left main coronary artery disease. *N Engl J Med* 2011;364:1718-1727.
490. Taggart DP, Thomas B, Ferguson Lecture. Coronary artery bypass grafting is still the best treatment for multivessel and left main disease, but patients need to know. *Ann Thorac Surg* 2006;82:1966-1975.
491. Farooq V, van Klaveren D, Steyerberg EW, Meliga E, Vergouwe Y, Chieffo A, Kappetein AP, Colombo A, Holmes DR Jr, Mack M, Feldman T, Morice MC, Stahle E, Onuma Y, Morel MA, Garcia-Garcia HM, van Es GA, Dawkins KD, Mohr FW, Serruys PW. Anatomical

- and clinical characteristics to guide decision making between coronary artery bypass surgery and percutaneous coronary intervention for individual patients: development and validation of SYNTAX score II. *Lancet* 2013;381:639-650.
492. Chan PS, Patel MR, Klein LW, Krone RJ, Dehmer GJ, Kennedy K, Nallamothu BK, Weaver WD, Masoudi FA, Rumsfeld JS, Brindis RG, Spertus JA. Appropriateness of percutaneous coronary intervention. *JAMA* 2011;306:53-61.
 493. Allender S, Scarborough P, O'Flaherty M, Capewell S. Patterns of coronary heart disease mortality over the 20th century in England and Wales: Possible plateaus in the rate of decline. *BMC Public Health* 2008;8:148.
 494. Maas AH, van der Schouw YT, Regitz-Zagrosek V, Swahn E, Appelman YE, Pasterkamp G, Ten Cate H, Nilsson PM, Huisman MV, Stam HC, Eizema K, Stramba-Badiale M. Red alert for women's heart: the urgent need for more research and knowledge on cardiovascular disease in women: proceedings of the workshop held in Brussels on gender differences in cardiovascular disease, 29 September 2010. *Eur Heartj* 2011;32:1362-1368.
 495. Hemingway H, Langenberg C, Damant J, Frost C, Pyorala K, Barrett-Connor E. Prevalence of angina in women versus men: a systematic review and meta-analysis of international variations across 31 countries. *Circulation* 2008;117:1526-1536.
 496. Jacobs AK, Kelsey SF, Brooks MM, Faxon DP, Chaitman BR, Bittner V, Mock MB, Weiner BH, Dean L, Winston C, Drew L, Sopko G. Better outcome for women compared with men undergoing coronary revascularization: a report from the bypass angioplasty revascularization investigation (BARI). *Circulation* 1998;98: 1279-1285.
 497. Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, Maron DJ, Hartigan PM, Sedlis SP, Dada M, Labedi M, Spertus JA, Kostuk WJ, Berman DS, Shaw LJ, Chaitman BR, Mancini GB, Weintraub WS. Impact of optimal medical therapy with or without percutaneous coronary intervention on long-term cardiovascular end points in patients with stable coronary artery disease (from the COURAGE Trial). *AmJ Cardiol* 2009;104:1-4.
 498. Bugiardini R, Pozzati A, Ottani F, Morgagni GL, Puddu P. Vasotonic angina: a spectrum of ischemic syndromes involving functional abnormalities of the epicardial and microvascular coronary circulation. *JAm Coll Cardiol* 1993;22:417-425.
 499. Khuddus MA, Pepine CJ, Handberg EM, Bairey Merz CN, Sopko G, Bavry AA, Denardo SJ, McGorray SP, Smith KM, Sharaf BL, Nicholls SJ, Nissen SE, Anderson RD. An intravascular ultrasound analysis in women experiencing chest pain in the absence of obstructive coronary artery disease: a substudy from the National Heart, Lung and Blood Institute-Sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE). *J Interv Cardiol* 2010;23:511-519.
 500. Piepoli MF, Corra U, Benzer W, Bjarnason-Wehrens B, Dendale P, Gaita D, McGee H, Mendes M, Niebauer J, Zwisler AD, Schmid JP. Secondary prevention through cardiac rehabilitation: from knowledge to implementation. A position paper from the Cardiac Rehabilitation Section of the European Association of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation. *Eur j Cardiovasc Prev Rehabil* 2010;17:1-17.
 501. Hillis LD, Smith PK, Anderson JL, Bittl JA, Bridges CR, Byrne JG, Cigarroa JE, Disesa VJ, Hiratzka LF, Hutter AM Jr., Jessen ME, Keeley EC, Lahey SJ, Lange RA, London MJ, Mack MJ, Patel MR, Puskas JD, Sabik JF, Seines O, Shahian DM, Trost JC, Winniford MD. 2011 ACCF/AHA Guideline for Coronary Artery Bypass Graft Surgery: A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Developed in collaboration with the American Association for Thoracic Surgery, Society of Cardiovascular Anesthesiologists, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:e123-e210.
 502. Levine GN, Bates ER, Blankenship JC, Bailey SR, Bittl JA, Cercek B, Chambers CE, Ellis SG, Guyton RA, Hollenberg SM, Khot UN, Lange RA, Mauri L, Mehran R, Moussa ID, Mukherjee D, Nallamothu BK, Ting HH, Jacobs AK, Anderson JL, Albert N, Creager MA, Ettinger SM, Halperin JL, Hochman JS, Kushner FG, Ohman EM, Stevenson W, Yancy CW. 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. *Catheter Cardiovasc Interv* 2011.
 503. Baigent C, Blackwell L, Collins R, Emberson J, Godwin J, Peto R, Buring J, Hennekens C, Kearney P, Meade T, Patrono C, Roncaglioni MC, Zanchetti A. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2009; 373:1849-1860.
 504. Schomig A, Neumann FJ, Kastrati A, Schuhlen H, Blasini R, Hadamitzky M, Walter H, Zitzmann-Roth EM, Richardt G, Alt E, Schmitt C, Ulm K. A randomized comparison of antiplatelet and anticoagulant therapy after the placement of coronary-artery stents. *N Eng J Med* 1996;334:1084-1089.
 505. Pfisterer M, Kaiser C, Jeger R. No one-size-fits-all: A tailored approach to antithrombotic therapy after stent implantation. *Circulation* 2012;125:471-473.
 506. Goldman S, Zadina K, Moritz T, Ovitt T, Sethi G, Copeland JG, Thottapurathu L, Krasnicka B, Ellis N, Anderson RJ, Henderson W. Long-term patency of saphenous vein and left internal mammary artery grafts after coronary artery bypass surgery: results from a Department of Veterans Affairs Cooperative Study. *JAm Coll Cardiol* 2004;44:2149-2156.
 507. Fitzgibbon GM, Kafka HP, Leach AJ, Keon WJ, Hooper GD, Burton JR. Coronary bypass graft fate and patient outcome: angiographic follow-up of 5,065 grafts related to survival and reoperation in 1,388 patients during 25 years. *J Am Coll Cardiol* 1996;28:616-626.
 508. Riley RF, Don CW, Powell W, Maynard C, Dean LS. Trends in coronary revascularization in the United States from 2001 to 2009: recent declines in percutaneous coronary intervention volumes. *Circ Cardiovasc Opal Outcomes* 2011;4:193-197.
 509. Arora RR, Chou TM, Jain D, Fleishman B, Crawford L, McKiernan T, Nesto RW. The multicenter study of enhanced external counterpulsation (MUST-EECP): effect of EECP on exercise-induced myocardial ischemia and anginal episodes. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:1833-1840.
 510. Warshafsky S, Packard D, Marks SJ, Sachdeva N, Terashita DM, Kaufman G, Sang K, Deluca AJ, Peterson SJ, Frishman WH. Efficacy of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors for prevention of stroke. *J Gen Intern Med* 1999;14: 763-774.
 511. Andrell P, Yu W, Gersbach P, Gillberg L, Pehrsson K, Hardy I, Stahle A, Andersen C, Mannheimer C. Long-term effects of spinal cord stimulation on angina symptoms and quality of life in patients with refractory angina pectoris: results from the European Angina Registry Link Study (EARL). *Heart* 2010;96:1132-1136.
 512. Taylor RS, De Vries J, Buchser E, Dejongste MJ. Spinal cord stimulation in the treatment of refractory angina: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMC Cardiovasc Disord* 2009;9:13.
 513. Fox K, Ford I, Steg PG, Tendera M, Ferrari R. Ivabradine for patients with stable coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008;372:807-816.
 514. Frishman WH. Recent advances in cardiovascular pharmacology. *Heart Dis* 1999;1: 68-90.