

Ghidul ESC 2024 pentru managementul sindroamelor coronariene cronice

Elaborat de grupul de lucru pentru managementul sindroamelor coronariene cronice al Societății Europene de Cardiologie (ESC)

Susținut de Asociația Europeană de Chirurgie Cardio-Toracică (EACTS)

Autori/ Membrii Grupului de lucru: Christiaan Vrints *†, (Președinte) (Belgia), Felicità Andreotti *†, (Președinte) (Italia), Konstantinos C. Koskinas‡, (Coordonator Grup de lucru) (Elveția), Xavier Rossello ‡, (Coordonator Grup de lucru) (Spania), Marianna Adamo (Italia), James Ainslie (Regatul Unit), Adrian Paul Banning (Regatul Unit), Andrzej Budaj (Polonia), Ronny R. Buechel (Elveția), Giovanni Alfonso Chiariello (Italia), Alaide Chieffo (Italia), Ruxandra Maria Christodorescu (România), Christi Deaton (Regatul Unit), Torsten Doenst¹ (Germania), Hywel W. Jones (Regatul Unit), Vijay Kunadian (Regatul Unit), Julinda Mehilli (Germania), Milan Milojevic¹ (Serbia), Jan J. Piek (Olanda), Francesca Pugliese (Regatul Unit), Andrea Rubboli (Italia), Anne Grete Semb (Norvegia), Roxy Senior (Regatul Unit), Jurrien M. ten Berg (Olanda), Eric Van Belle (Franța), Emeline M. Van Craenenbroeck (Belgia), Rafael Vidal-Perez (Spania), Simon Winther (Danemarca), și Grupul de Documentare Științifică ESC

*Autori corespondenți: Christiaan Vrints, Departamentul de Cardiologie, Spitalul Universitar Antwerp, Edegem, Belgia, și Grupul de Cercetare al Bolilor Cardiovasculare, GENCOR, Universitatea Antwerp, Antwerp, Belgia. Tel: +32 3 8213571, E-mail: christiaan.vrints@uantwerpen.be; și Felicità Andreotti, Departamentul de Științe Cardiovasculare, Fondazione Policlinico Universitario Gemelli IRCCS, Roma, Italia, și Departamentul Cardio-toracic, Facultatea de Medicină a Universității Catolice, Roma, Italia. Tel: +39-06-30154187, E-mail: felicità.andreotti@unicatt.it.

† Cei doi președinți ai comisiei au contribuit în mod egal la document și sunt autori principali comuni.

‡ Cei doi coordonatori ai Grupului de Lucru au contribuit în mod egal la document.

Afilierile autorilor/membrilor Grupului de Lucru sunt enumerate în informațiile despre autori.

¹ Reprezintă Asociația Europeană de Chirurgie Cardio-Toracică (EACTS).

Comitetul ESC pentru Ghidurile de Practică Clinică (CPG): listat în Anexă.

Comunități de subspecialitate ale ESC care au participat la elaborarea acestui document:

Asociații: Asociația Asistenților Cardiovasculare și Profesii Aliate (ACNAP), Asociația pentru Îngrijirea Cardiovasculară Acută (ACVC), Asociația Europeană de Imagistică Cardiovasculară (EACVI), Asociația Europeană de Cardiologie Preventivă (EAPC), Asociația Europeană de Intervenții Cardiovasculare Percutanate (EAPCI), Asociația de Insuficiență Cardiacă (HFA).

Consilii: Consiliul pentru Practica Cardiologică.

Grupuri de Lucru: Farmacoterapie Cardiovasculară, Chirurgie Cardiovasculară, Patofiziologie coronariană și microcirculație, Tromboză.

Forumul Pacienților.

© Societatea Europeană de Cardiologie 2024. Toate drepturile rezervate. Pentru permisiuni, vă rugăm să trimiteți email la: journals.permissions@oup.com.

Evaluatorii documentului: Michael Borger, (Coordonator referent al CPG) (Germania), Ingibjörg J. Gudmundsdóttir, (Coordonator referent al CPG) (Islanda), Juhani Knuuti, (Coordonator referent al CPG) (Finlanda), Ingo Ahrens (Germania), Michael Böhm (Germania), Sergio Buccheri (Italia), Davide Capodanno (Italia), Evald Høj Christiansen (Danemarca), Jean-Philippe Collet¶ (Franța), Kenneth Dickstein (Norvegia), Christian Eek (Norvegia), Volkmar Falk (Germania), Peter A. Henriksen (Regatul Unit), Borja Ibanez (Spania), Stefan James (Suedia), Sasko Kedev (Macedonia), Lars Køber (Danemarca), Martha Kyriakou (Cipru), Emma F. Magavern (Regatul Unit), Angelia McInerny (Irlanda), Caius Ovidiu Mersha (România), Borislava Mihaylova (Regatul Unit), Richard Mindham (Regatul Unit), Lis Neubeck (Regatul Unit), Franz-Josef Neumann (Germania), Jens Cosedis Nielsen (Danemarca), Pasquale Paolisso (Italia), Valeria Paradies (Olanda), Agnes A. Pasquet (Belgia), Massimo Piepoli (Italia), Eva Prescott (Danemarca), Amina Rakisheva (Kazahstan), Bianca Rocca (Italia), Marc Ruel (Canada), Sigrid Sandner (Austria), Antti Saraste (Finlanda), Karolina Szummer (Suedia), Ilonca Vaartjes (Olanda), William Wijns (Irlanda), Stephan Windecker (Elveția), Adam Witkowski (Polonia), Marija Zdrakovic (Serbia), și Katja Zeppenfeld (Olanda).

¶ Profesorul Jean-Philippe Collet a decedat din păcate în timpul elaborării acestor ghiduri. Contribuția profesorului Collet la aceste ghiduri a fost, ca întotdeauna, extrem de apreciată.

SD Toți experții implicați în dezvoltarea acestor ghiduri au depus declarații de interese, care sunt raportate într-un document suplimentar la ghiduri. Consultați *European Heart Journal* online sau <https://www.escardio.org/Guidelines> pentru documentele suplimentare, precum și tabelele de dovezi.

Declinarea responsabilității. Ghidurile ESC reprezintă punctul de vedere al ESC și au fost elaborate după o analiză atentă a cunoștințelor științifice și medicale și a dovezilor disponibile la momentul publicării lor. ESC nu este responsabilă în cazul oricărei contradicții, discrepanțe și/sau ambiguități între Ghidurile ESC și orice alte recomandări sau orientări oficiale emise de autoritățile de sănătate publică relevante, în special în ceea ce privește buna utilizare a asistenței medicale sau a strategiilor terapeutice. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt încurajați să țină seama pe deplin de ghidurile ESC atunci când își exercită judecata clinică, precum și în determinarea și punerea în aplicare a strategiilor medicale preventive, diagnostice sau terapeutice; cu toate acestea, ghidurile ESC nu anulează, în niciun fel, responsabilitatea individuală a profesioniștilor din domeniul sănătății de a lua decizii adecvate și corecte, ținând seama de starea de sănătate a fiecărui pacient și consultându-se cu pacientul respectiv și, dacă este cazul și/sau necesar, cu persoana care îl îngrijește. Ghidurile ESC nici nu îi exonerează pe profesioniștii din domeniul sănătății de a lua în considerare în mod complet și atent recomandările sau orientările oficiale actualizate relevante emise de autoritățile de sănătate publică competente, pentru a gestiona cazul fiecărui pacient în lumina datelor acceptate științific, în conformitate cu obligațiile lor etice și profesionale. Profesioniștii din domeniul sănătății au, de asemenea, responsabilitatea de a verifica normele și reglementările aplicabile privind medicamentele și dispozitivele medicale în momentul prescrierii. ESC avertizează cititorii că limbajul tehnic poate fi interpretat greșit și declină orice responsabilitate în această privință.

Permișiuni. Conținutul acestor Ghiduri ale Societății Europene de Cardiologie (ESC) a fost publicat doar pentru uz personal și educațional. Nu este autorizată nicio utilizare comercială. Nicio parte din Ghidurile ESC nu poate fi tradusă sau reprodusă sub nicio formă fără permisiunea scrisă a ESC. Permișiunile pot fi obținute prin trimiterea unei cereri scrise către Oxford University Press, editorul *European Heart Journal* și partea autorizată să gestioneze astfel de permișiuni în numele ESC (journals.permissions@oup.com).

Cuvinte cheie:

Ghiduri •Terapie antianginoasă •Terapie antitrombotică •Ateroscleroză •Probabilitatea clinică •Sindroame coronariene cronice •Boală coronariană •Testare/algorithm de diagnostic •Echipa ini mii •Terapie hipolipemiantă •Boală microvasculară •Ischemie miocardică •Revascularizare mio cardiacă •Rezultate •PROMS/PREMS •Decizie în comun •Angină stabilă •Vasospasm

Echipa de traducere: Oana Costache, Andreea Teodorescu, Veronica Sarău, Luminița Bratu, Mădălina Brutaru, Florina-Adriana Ghitun, Liviu Macovei

Cuprins

1. Prefață	7
2. Introducere	9
2.1. Evoluția conceptelor fiziopatologice ale sindroamelor coronariene cronice	9
2.2. Sindroamele coronariene cronice: tablouri clinice (Figura 1)	9
2.3. Evoluția epidemiologică și strategii de management	10
2.4. Noutăți	11
3. Abordare etapizată a managementului inițial al pacienților cu suspiciune de sindrom coronarian cronic	20
3.1. PASUL 1: Examinare clinică generală	20
3.1.1. Anamneză, diagnostic diferențial și examen fizic	20
3.1.2. Investigații de bază: electrocardiograma în 12 derivații și probe de biochimie	23
3.1.2.1. Electrocardiogramă	22
3.1.2.2. Probe de biochimie	23
3.2. PASUL 2: Investigații suplimentare	25
3.2.1. Probabilitatea clinică pre-test de boală aterosclerotică coronariană obstructivă	25
3.2.2. Ecocardiografie transtoracică și rezonanță magnetică cardiacă de repaus	28
3.2.3. Testul de efort electrocardiografic	28
3.2.4. Radiografie toracică	29
3.2.5. Monitorizare ambulatorie ECG	29
3.3. PASUL 3: Confirmarea diagnosticului	29
3.3.1. Imagistică anatomică: angiografie coronariană prin tomografie computerizată	29
3.3.1.1. Evaluarea perfuziei miocardice prin tomografie computerizată	30
3.3.1.2. Prognosticul, caracteristicile plăcii și oportunitati de îmbunătățire a rezultatelor	30
3.3.1.3. Recomandări prealabile pentru angiografia coronariană prin tomografie computerizată	30
3.3.2. Imagistică funcțională	31
3.3.2.1. Ecocardiografie de stres	31
3.3.2.2. Scintigrafie de perfuzie miocardică – tomografie computerizată cu emisie de foton unic (SPECT)	32
3.3.2.3. Tomografie cu emisie de pozitroni	32
3.3.2.4. Rezonanță magnetică cardiacă	32
3.3.2.5. Testare non-invazivă pentru disfuncția microvasculară	33
3.3.3. Teste invazive	34
3.3.3.1. Angiografie coronariană invazivă	34
3.3.3.2. Evaluarea funcțională a severității stenozei epicardice pentru ghidarea revascularizării coronariene	35
3.3.3.3. Evaluarea disfuncției microvasculare	35
3.3.3.4. Evaluarea vasospasmului coronarian	36
3.3.4. Algoritmul de diagnostic și selectarea testelor adecvate	36
3.3.5. Evaluarea riscului de evenimente adverse	42
3.4. PASUL 4: Terapia inițială	43
4. Terapie conform ghidurilor	44
4.1. Educația pacientului, optimizarea stilului de viață pentru controlul factorilor de risc și reabilitarea cardiacă	44
4.1.1. Educația pacientului	44
4.1.2. Intervenții cheie asupra stilului de viață pentru controlul factorilor de risc	44
4.1.2.1. Fumatul și abuzul de substanțe	44
4.1.2.2. Controlul greutateii	45
4.1.2.3. Dieta și consumul de alcool	45
4.1.2.4. Sănătatea mentală	45
4.1.2.5. Activitatea fizică și sedentarismul	45
4.1.3. Reabilitarea cardiacă	46
4.2. Medicamente antianginoase/anti-ischemice	47
4.2.1. Strategie generală	48
4.2.2. Beta-blocante	48
4.2.3. Terapie combinată	49
4.3. Terapie medicamentoasă pentru prevenirea evenimentelor	49
4.3.1. Medicamente antitrombotice	49
4.3.1.1. Antiagregantele plachetare	49
4.3.1.1.1. Monoterapia cu aspirină	49
4.3.1.1.2. Monoterapia cu inhibitor oral P2Y12	49
4.3.1.1.2.1. Monoterapia cu clopidogrel	50
4.3.1.1.2.2. Monoterapia cu ticagrelor	51
4.3.1.1.3. Terapie dublă antiplachetară post-intervenție coronariană percutană	51
4.3.1.1.4. Terapie antitrombotică extinsă și intensificată	51
4.3.1.1.5. Terapie dublă antiplachetară ghidată de genotip și fenotip	52
4.3.1.2. Terapie anticoagulantă	54
4.3.1.2.1. Monoterapia cu anticoagulate orale	54
4.3.1.2.2. Terapie combinată cu tratament anticoagulant și terapie antiplachetară după intervenția coronariană percutană la pacienții cu sindrom coronarian cronic și fibrilație atrială sau altă indicație pentru anticoagulare orală	54
4.3.1.3. Bypass-ulaorto-coronarian și terapie antitrombotică	55
4.3.1.4. Inhibitorii de pompă de protoni	55
4.3.2. Medicamente hipolipemiante	57
4.3.3. Blocanți ai sistemului renină-angiotensină-aldosteron/ inhibitor al receptorului angiotensinei și neprilisinei	58
4.3.4. Inhibitori ai co-transportorului sodiu-glucoză 2 și agonști ai receptorului pentru glucagon-like peptid-1	58
4.3.5. Agenți antiinflamatori pentru prevenirea evenimentelor	59
4.4. Revascularizarea în sindroamele coronariene cronice	60
4.4.1. Indicații adecvate pentru revascularizarea miocardică	61
4.4.2. Considerații suplimentare privind funcția sistolică redusă a ventriculului stâng: viabilitatea miocardică, revascularizarea și modalitatea acesteia	62
4.4.3. Considerații suplimentare – revascularizare completă vs. parțială	62
4.4.4. Evaluarea riscului clinic și a complexității anatomice	62
4.4.5. Alegerea modalității de revascularizare miocardică	63
4.4.5.1. Pacienți cu boală uni-coronariană sau bi-coronariană	63
4.4.5.2. Pacienți cu boală coronariană de trunchi comun	63
4.4.5.3. Pacienți cu boală coronariană multivasculară	65
4.4.5.4. Impactul evaluării presiunii intracoronariene la pacienții cu boală coronariană multivasculară supuși intervenției coronariene percutane	65
4.4.5.5. Intervenția coronariană percutană virtuală: integrarea cartografierii presiunii coronariene și a anatomiei coronariene în planificarea intervenției coronariene percutanate	66
4.4.5.6. Impactul imagisticii intracoronariene ghidate la pacienții cu boală coronariană multivasculară supuși intervenției coronariene percutane	66
4.4.5.7. Revascularizarea hibridă la pacienții cu boală coronariană multivasculară	66
4.4.6. Decizia comună pacient-medic privind efectuarea și alegerea modalității de revascularizare	66
4.4.7. Protocoale instituționale, reevaluări clinice și calitatea îngrijirii	67
5. Evaluarea și tratamentul optim al grupurilor specifice	69
5.1. Boala coronariană și insuficiența cardiacă	69
5.2. Angina/ischemia cu artere coronare non-obstructive	71
5.2.1. Definiție	71
5.2.2. Endotipuri ale anginei/ischemiei cu artere coronare non-obstructive	72
5.2.2.1. Angina microvasculară	72
5.2.2.2. Angina vasospastică/epicardică	72
5.2.3. Tablouri clinice	72
5.2.4. Prognostic pe termen scurt și lung	72
5.2.5. Diagnostic	72
5.2.5.1. Diagnostic non-invaziv	72
5.2.5.2. Testare funcțională coronariană invazivă	72
5.2.5.2.1. Testare funcțională coronariană de bază	73
5.2.5.2.2. Testare vasomotorie coronariană	74
5.2.6. Managementul anginei/ischemiei cu artere coronare non-obstructive	75
5.3. Alte grupuri specifice de pacienți	76
5.3.1. Adulți vârstnici	76

5.3.2. Diferențe legate de sex în sindroamele coronariene cronice	77
5.3.3. Pacienți cu risc crescut de sângerare	77
5.3.4. Boli reumatice inflamatorii	77
5.3.5. Hipertensiune arterială	77
5.3.6. Fibrilație atrială	77
5.3.7. Boală valvulară cardiacă	78
5.3.8. Boală cronică de rinichi	78
5.3.9. Cancer	78
5.3.10. Tratamentul optim al pacienților cu virusul imunodeficienței umane	78
5.3.11. Grupuri sociale și geografice diverse	79
5.4. Screening-ul bolii coronariene la indivizii asimptomatici	79
6. Monitorizarea și îngrijirea pe termen lung	80
6.1. Vocea pacientului	80
6.1.1. Comunicarea	80
6.1.2. Depresia și anxietatea	81
6.2. Aderența și persistența	81
6.2.1. Aderența la comportamentele sănătoase ale stilului de viață	81
6.2.1.1. De ce sunt schimbările comportamentale dificile	82
6.2.1.2. Cum să schimbăm comportamentul și să susținem stilurile de viață sănătoase	83
6.2.1.3. Strategii digitale și mHealth	84
6.2.1.4. Cum se evaluează aderența	84
6.2.2. Aderența la terapia medicamentoasă	84
6.2.2.1. Strategii pentru îmbunătățirea aderenței la medicație ..	84
6.2.2.2. Strategii mHealth pentru aderența la medicație	84
6.3. Diagnosticarea progresiei bolii	85
6.3.1. Factori de risc pentru evenimente recurente ale bolii coronariene	85
6.3.2. Organizarea monitorizării pe termen lung	85
6.3.3. Testare diagnostică non-invazivă	84
6.4. Tratamentul eșecului revascularizării miocardice	88
6.4.1. Eșecul intervenției coronariene percutane	88
6.4.2. Managementul eșecului grefelor după bypass aorto-coronarian	88
6.5. Angina/ischemia recurentă sau refractară	89
6.6. Tratamentul complicațiilor bolii	90
7. Mesaje cheie	90
8. Lacune în ceea ce privește dovezile	84
9. Mesaje „Ce trebuie făcut” și „Ce nu trebuie făcut” din ghiduri	92
10. Tabele cu dovezi	99
11. Declarație privind disponibilitatea datelor	99
12. Informații despre autori	99
13. Anexă	99
14. Referințe	101

Tabele de recomandări

Tabel de recomandări 1 – Recomandări pentru anamneză, evaluarea factorilor de risc și electrocardiograma de repaus la persoanele cu suspiciune de sindrom coronarian cronic (vezi și Tabelul de Dovezi 1)	22
Tabel de recomandări 2 – Recomandări pentru probele de biochimie de bază, necesare în gestionarea inițială a diagnosticului la persoanele cu suspiciune de sindrom coronarian cronic (vezi și Tabelul de Dovezi 2)	23
Tabel de recomandări 3 – Recomandări pentru estimarea, ajustarea și reclasificarea probabilității de boala aterosclerotică obstructivă a arterelor coronare în gestionarea inițială a diagnosticului la persoanele cu suspiciune de sindrom coronarian cronic (vezi și Tabelul de Dovezi 3)	24
Tabel de recomandări 4 – Recomandări pentru ecografia transtoracică de repaus și imagistica prin rezonanță magnetică cardiacă în gestionarea inițială a diagnosticului la persoanele cu suspiciune de sindrom coronarian cronic (vezi și Tabelul de Dovezi 4)	26
Tabel de recomandări 5 – Recomandări pentru testul de efort ECG în gestionarea inițială a diagnosticului la persoanele cu suspiciune de sindrom coronarian cronic (vezi și Tabelul de Dovezi 5))	27
Tabel de recomandări 6 – Recomandări pentru radiografia toracică în gestionarea inițială a diagnosticului la persoanele cu suspiciune de sindrom coronarian cronic (vezi și Tabelul de Dovezi 6)	27
Tabel de recomandări 7 – Recomandări pentru monitorizarea ambulatorie ECG în gestionarea inițială a diagnosticului la persoanele cu suspiciune de sindrom coronarian cronic (vezi și Tabelul de Dovezi 7)	27
Tabel de recomandări 8 – Recomandări pentru testele imagistice anatomice non-invazive în gestionarea inițială a diagnosticului la persoanele cu suspiciune de sindrom coronarian cronic – angiografia prin tomografie computerizată coronariană, dacă este disponibilă și susținută de expertiză locală (vezi și Tabelul de Dovezi 8)	28
Tabel de recomandări 9 – Recomandări pentru testele non-invazive în gestionarea inițială a diagnosticului la persoanele cu suspiciune de sindrom coronarian cronic – ecocardiografia de stres, dacă este disponibilă și susținută de expertiză locală (vezi și Tabelul de Dovezi 9)	29
Tabel de recomandări 10 – Recomandări pentru testele imagistice funcționale miocardice non-invazive în gestionarea inițială a diagnosticului la persoanele cu suspiciune de sindrom coronarian cronic – tomografia computerizată cu emisie de foton unic / tomografia cu emisie de pozitroni de repaus și de stres – imagistica prin rezonanță magnetică cardiacă, dacă sunt disponibile și susținute de expertiza locală (vezi și Tabelul de Dovezi 10)	30
Tabel de recomandări 11 – Recomandări pentru angiografia coronariană invazivă în gestionarea diagnosticului la persoanele cu suspiciune de sindrom coronarian cronic (vezi și Tabelul de Dovezi 11)	32
Tabel de recomandări 12 – Recomandări pentru evaluarea funcțională a severității stenozei arteriale epicardice în timpul angiografiei coronariene invazive pentru ghidarea revascularizării (vezi și Tabelul de Dovezi 12)	33
Tabel de recomandări 13 – Recomandări pentru selecția testelor inițiale de diagnostic la persoanele cu suspiciune de sindrom coronarian cronic (vezi și Tabelul de Dovezi 13)	39
Tabel de recomandări 14 – Recomandări pentru definirea riscului crescut de evenimente adverse (vezi și Tabelul de Dovezi 14)	40
Tabel de recomandări 15 – Recomandări pentru reducerea riscului cardiovascular, modificări ale stilului de viață și programe de exerciții fizice la pacienții cu sindrom coronarian cronic stabilit (vezi și Tabelul de Dovezi 15)	43
Tabel de recomandări 16 — Recomandări pentru medicamentele antianginoase la pacienții cu sindrom coronarian cronic (vezi și Tabelul de Dovezi 16)	
Tabelul de recomandări 17 — Recomandări pentru terapia antitrombotică la pacienții cu sindrom coronarian cronic (vezi și Tabelul de dovezi 17)	

Tabel de recomandări 18 – Recomandări pentru medicamente hipolipemiante la pacienții cu sindrom coronarian cronic (vezi și Tabelul de dovezi 18)	dispnee la efort	21
Tabel de recomandări 19 – Recomandări pentru inhibitorii de cotransportor 2 sodiu-glucoză și/sau agoniștii receptorului GLP-1 la pacienții cu SCC (vezi și Tabelul de dovezi 19)	Figura 4 Estimarea probabilității clinice de boală arterială coronariană obstructivă	25
Tabel de recomandări 20 – Recomandări pentru medicația anti-inflamatoare la pacienții cu SCC (vezi și Tabelul de dovezi 20)	Figura 5 Ajustarea și reclasificarea probabilității clinice estimate de boală coronariană obstructivă	34
Tabel de recomandări 21 – Recomandări pentru inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei la pacienții cu sindrom coronarian cronic (vezi și Tabelul de Dovezi 21)	Figura 6 Teste inițiale adecvate pentru indivizii simptomatici cu suspiciune de sindrom coronarian cronic	35
Tabel de recomandări 22 – Recomandări pentru revascularizare la pacienții cu sindrom coronarian cronic	Figura 7 Managementul inițial al persoanelor simptomatice cu suspiciune de sindrom coronarian cronic	36
Tabel de recomandări 23 – Recomandări privind modalitatea de revascularizare la pacienții cu sindrom coronarian cronic (vezi și Tabelul de dovezi 23)	Figura 8 Confirmarea sau excluderea bolii coronariene obstructive funcțional semnificative prin testare secvențială anatomică (angiografie coronariană prin tomografie computerizată) și funcțională (ecocardiografie de stres cu dobutamină)	38
Tabelul de Recomandări 24 — Recomandări pentru managementul pacienților cu sindrom coronarian cronic și insuficiență cardiacă cronică (vezi și Tabelul de Dovezi 24)	Figura 9 Combinații posibile de medicamente antianginoase	44
Tabelul de Recomandări 25 — Recomandări pentru diagnosticul și managementul pacienților cu angină/ischemie cu artere coronare non-obstructive (vezi și Tabelul de Dovezi 25)	Figura 10 Medicamente antitrombotice pentru sindroamele coronariene cronice: ținte farmacologice	47
Tabelul de Recomandări 26 — Recomandări pentru pacienți vârstnici, femei, cu risc înalt de sângerare, comorbidități, și grupuri sociale/geografice diverse (vezi și Tabelul de Dovezi 26)	Figura 11 Tratamentul antitrombotic la pacienții cu sindrom coronarian cronic supuși unei intervenții coronariene percutanate	49
Tabelul de Recomandări 27 — Screening-ul pentru boala arterială coronariană la indivizi asimptomatici (vezi și Tabelul de Dovezi 27)	Figura 12 Prevalența caracteristicilor bolii la pacienții cu ANOCA/INOCA trimiși pentru testare coronariană funcțională invazivă	66
Tabel de recomandări 28 – Recomandări pentru aderența la terapia medicală și schimbările stilului de viață (vezi și Tabelul de Dovezi 28)	Figura 13 Algoritm de diagnostic pentru pacienții cu angină/ischemie cu artere coronariene non-obstructive	68
Tabel de recomandări 29 – Recomandări pentru diagnosticul progresiei bolii la pacienții cu sindrom coronarian cronic stabilit (vezi și Tabelul de Dovezi 29)	Figura 14 Protocolul de testare funcțională și provocare a spasmului coronarian	69
Tabel de recomandări 30 – Recomandări pentru tratamentul eșecului revascularizării (vezi și Tabelul de Dovezi 30)	Figura 15 Tratamentul anginei/ischemiei cu artere coronariene non-obstructive	70
Tabel de recomandări 31 – Recomandări pentru angina/ischemia recurentă sau refractară (vezi și Tabelul de Dovezi 31)	Figura 16 Acțiuni asupra celor cinci dimensiuni ale aderenței la terapie	76
	Figura 17 Strategii pentru menținerea pe termen lung a unui stil de viață sănătos	77
	Figura 18 Abordarea pentru urmarirea pacienților cu sindrom coronarian cronic stabilit	80

Lista de tabele

Tabelul 1 – Clase de recomandări	8
Tabelul 2 – Nivelul de evidență	9
Tabelul 3 – Principalele recomandări noi în 2024	12
Tabelul 4 – Recomandări revizuite	16
Tabelul 5 – Clasificarea severității anginei de efort conform Societății Canadiene de Cardiologie	22
Tabelul 6 – Prezentare generală a testelor non-invazive utilizate pentru testarea de primă linie la persoanele cu suspiciune de sindrom coronarian cronic	37
Tabelul 7 – Sfaturi practice pentru consilierea și intervențiile privind stilul de viață	41
Tabelul 8 Opțiuni pentru terapia antitrombotică intensivă prelungită	
Tabelul 9 – Rezumatul dovezilor din studii privind comparația între intervenția coronariană percutană și bypass-ulaorto-coronarian la pacienții cu afectare de trunchi comun	
Tabelul 10 – „Ce trebuie făcut” și „Ce nu trebuie făcut”	85

Lista de figuri

Figura 1 (Ilustrație centrală) Tablourile clinice ale sindromului coronarian cronic și mecanismele ischemiei miocardice	11
Figura 2 Abordare etapizată pentru gestionarea inițială a indivizilor cu suspiciune de sindrom coronarian cronic	20
Figura 3 Principalele simptome ale SCC: angină și	

Abrevieri și acronime

99mTc	Technetiu-99m
Ach	Acetilcolină
ACO	Anticoagulant oral
ADA	Artera descendentă anterioară
ALPHEUS	Assessment of Loadingwiththe P2Y12 Inhibitor Ticagrelor or Clopidogrelto Halt Ischemic Events in PatientsUndergoing Elective Coronary
AMIS	Artera mamară internă stângă
AMV	Angină microvasculară
ANOCA	Angină cu artere coronariene non-obstructive
AVK	Antagonist al vitaminei K
ARC-HBR	Consortiul academic de cercetare al riscului hemoragic înalt
ARNI	Inhibitor de receptor angiotensinei/neprilisină
ARM	Antagonist al receptorilor mineralocorticoizi
ASE	Societatea Americană de Ecocardiografie
AUGUSTUS	Open-Label, 2 × 2 Factorial, RandomizedControlled, Clinical Trial to Evaluate theSafety of Apixaban versus Vitamin K Antagonist andAspirin versus Aspirin Placebo in PatientswithAtrialFibrillationand Acute CoronarySyndrome or PercutaneousCoronaryIntervention
ATIS	Artera toracică internă stângă
AVS	Angină vasospastică
BARC	Consortiul Academic de Cercetare a Sângerării
BAP	Boală arterială periferică
BAC	Boală arterială coronariană

BACTC	Boala arterei coronariene a trunchiului comun	FSM	Flux sanguin miocardic
BCC	Blocant al canalelor de calciu	GDMT	Terapie medicală conform ghidurilor
BCR	Boală cronică de rinichi	GI	Gastrointestinal
BCV	Boală cardiovasculară	GIP	Polipeptidinsulinotrop dependent de glucoză
BCVATS	Boală cardiovasculară aterosclerotică	GLOBAL LEADERS	Ticagrelor plus aspirină timp de 1 lună, urmat de monoterapie cu ticagrelor timp de 23 de luni vs. aspirină plus clopidogrel sau ticagrelor timp de 12 luni, urmat de monoterapie cu aspirină timp de 12 luni după implantarea unui stent farmacologic activ (DES): un studiu multicentric, deschis, randomizat, de superioritate
b.i.d.	De două ori pe zi	GLP-1	Glucagon-like peptid-1
BPAC	By-passaorto-coronarian	GUSTO	Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen Activator for Occluded Arteries
BPAC-MID	By-pass coronarian minim invaziv direct	HbA1c	Hemoglobină glicozilată
b.p.m.	Bătăi pe minut	HBR	Risc hemoragic ridicat
BRA	Blocant al receptorilor angiotensinei	HDL-C	Colesterol cu lipoproteine de densitate înaltă
BRS	Bloc de ramură stângă	HIV	Virusul imunodeficienței umane
BMV	Boală multivasculară	HMR	Rezistența vitezei miocardice în hiperemie
CAC	Calcificare a arterelor coronariene	HOST-EXAM	Harmonizing Optimal Strategy for Treatment of Coronary Artery Stenosis-EXtended Antiplatelet Monotherapy
CACS	Scorul de calciu al arterelor coronariene	HR	Raport de risc
CACS-CL	CACS + model de estimare a riscului clinic pe baza factorilor de risc (RF-CL)	hs-CRP	Proteină C reactivă înalt sensibilă
CANTOS	Canakinumab Antiinflammatory Thrombosis Outcome Study	HSR	Rezistență la nivelul stenozei în timpul hiperemiei
CAPRIE	Clopidogrel versus Aspirin in Patients at Risk of Ischaemic Events	IC	Insuficiență cardiacă
CCTA	Angiografie coronariană prin tomografie computerizată	ICmrFE	Insuficiență cardiacă cu fracție de ejeție ușor redusă
CFC	Capacitatea fluxului coronarian	ICpFE	Insuficiență cardiacă cu fracție de ejeție păstrată
CHA ₂ DS ₂ -VASC	Insuficiență cardiacă congestivă sau disfuncție ventriculară stângă, hipertensiune, vârstă ≥75 ani (dublu), diabet, AVC (dublu), boală vasculară, vârstă 65–74, sex feminin	ICrFE	Insuficiență cardiacă cu fracție de ejeție redusă
CI	Interval de încredere	i.c.	Intracoronarian
COLCOT	Colchicine Cardiovascular Outcomes Trial	i.v.	Intravenos
COMPASS	Cardiovascular Outcomes for People Using Anticoagulation Strategies	ICA	Angiografie coronariană invazivă
COURAGE	Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation	ICD	Defibrilator cardiac implantabil
CT	Computer-tomografie	ICFT	Testare funcțională coronariană invazivă
CYP2C19	Citocrom P450 2C19	ICP	Intervenție coronariană percutană
CYP3A4	Citocrom P450 3A4	IECA	Inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei
CZT	Cadmium-zinc-telur	iFR	Raport instantaneu al presiunii în perioada free-wave
DAPT	terapie dublă anti-plachetară	iFR-SWEDEHEART	Instantaneous Wave-free Ratio versus Fractional Flow Reserve in Patients with Stable Angina Pectoris or Acute Coronary Syndrome
DEFINE GPS	Distal Evaluation of Functional Performance with Intravascular Sensors to Assess the Narrowing Effect: Guided Physiologic Stenting	ILIAS	Inclusive Invasive Physiological Assessment in Angina Syndromes
DES	stent activ farmacologic	INOCA	Ischemie cu artere coronariene non-obstructive
DEFINE-FLAIR	Functional Lesion Assessment of Intermediate Stenosis to Guide Revascularisation	IRRP	Indicatori ai rezultatelor raportate de pacient
DIT	Dilatate ischemică tranzitorie	IRA	Insuficiență renală acută
DHP	Dihidropiridine	INR	Raport internațional normalizat
DM	Diabet zaharat	IM	Infarct miocardic
DMC	Disfuncție microvasculară coronariană	IMC	Indice de masă corporală
DOAC	Anticoagulant oral direct	IQR	Interval intercuartilic
dPR	Raportul presiunii diastolice	ISCHEMIA	Initial Invasive or Conservative Strategy for Stable Coronary Disease (studiu)
DSE	Ecocardiografie de stres cu dobutamină	ISTH	Societatea Internațională de Tromboză și Hemostază
EACTS	Asociația Europeană pentru Chirurgie Cardio-Toracică	IVUS	Ecografie intravasculară
EACVI	Asociația Europeană de Imagistică Cardiovasculară	IRM	Imagistică prin rezonanță magnetică
ECG	Electrocardiogramă	LDL-C	Colesterol cu lipoproteine de densitate joasă
ECM	Ecocardiografie cu contrast miocardic	LES	Lupus eritematos sistemic
EMA	Agentia Europeană pentru Medicamente	LGE	Captare tardivă a gadoliniului
ESC	Societatea Europeană de Cardiologie	LODOCO2	Low-Dose Colchicine 2
EXCEL	Evaluation of XIENCE versus Coronary Artery Bypass Surgery for Effectiveness of Left Main Revascularization	LOE	Nivel de evidență
FAME	Fractional Flow Reserve versus Angiography for Multivessel Evaluation	MACCE	Evenimente cardiace și cerebrovasculare majore adverse
FE	Fracția de ejeție	MACE	Evenimente cardiovasculare adverse majore
FEVS	Fracția de ejeție a ventriculului stâng	MASTER-DAPT	Managementul pacienților cu risc hemoragic ridicat după implantarea unui stent cu polimer biorabsorbabil, comparând un regim DAPT redus vs. standard
FIA	Fibrilație atrială	MCS	Suport circulator mecanic
FREEDOM	Strategii pentru revascularizarea multivasculară la pacienții cu diabet	mHealth	Servicii medicale bazate pe dispozitive mobile
		NNH	Numărul necesar pentru a dăuna

NNT	Numărul necesar de tratat pentru a preveni un eveniment advers	SCA	Sindrom coronarian acut
NOBLE	Studiul Nordic-Baltic-Britanic privind revascularizarea trunchiului comun	SCC	Sindrom coronarian cronic
NSTEM	Infarct miocardic fără supradenivelare de segment ST	SCORE2	SystematicCoronaryRiskEstimation 2
NTG	Nitroglicerină	SCORE2-OP	SystematicCoronaryRiskEstimation 2–OlderPersons
NYHA	Asociația Americană a Inimii din New York	SCOT-HEART	ScottishComputedTomography of theHeart
OCT	Tomografie cu coerență optică	SELECT	SemaglutideEffects on Cardiovascular Outcomes in People With Overweight or Obesity
OR	Raport de cote	SGLT2	Co-transportor sodiu-glucoză de tip 2
ORBITA	ObjectiveRandomisedBlindedInvestigationwith optimal medical Therapy of Angioplasty in stable angina	SPECT	Tomografie computerizată cu emisie de foton unic
PAR	Receptor activat de protează	SRAA	Sistemul renină–angiotensină–aldosteron
PARR-2	Studiu randomizat controlat privind utilizarea tomografiei cu emisie de pozitroni (F-18-Fluorodeoxiglucoză) pentru managementul pacienților cu disfuncție severă a ventriculului stâng și suspiciune de boală coronariană	STEMI	Infarct miocardic cu supradenivelare de segment ST
PCSK9	Proprotein convertază subtilisin/kexin tip 9	STICH	SurgicalTreatment for Ischemic HeartFailure
Pd/Pa	Raportul dintre presiunea coronariană distală și presiunea aortică	STS-PROM	Society of ThoracicSurgeonsPredictedRisk of Mortality
PDE-5	Fosfodiesterază-5	SURMOUNT	EfficacyandSafety of TirzepatideOnceWeekly in Participants Without Type 2 Diabetes Who HaveObesity or Are OverweightWithWeight-RelatedComorbidities: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial
PEGASUS-TIMI 54	Prevention of Cardiovascular Events in Patientswith Prior HeartAttackUsingTicagrelorComparedto Placebo on a Background of AspirinThrombolysis In MyocardialInfarction	SYNTAX	SYNERgybetweenICPwith TAXUS and Cardiac Surgery
PESA	Progresia aterosclerozei subclinice incipiente	TA	Tensiune arterială
PET	Tomografie cu emisie de pozitroni	TAR	Terapie antiretrovirală
PRECISE-DAPT	PREdictingbleeding Complications In patients undergoing Stentimplantationandsubsequent Dual Anti PlateletTherapy	TC	Trunchi comun
PRECOMBAT	Studiu randomizat privind stenturile vs. bypass-ul pentru boala coronariană de trunchi comun	TCR	Trial clinic randomizat controlat
PRIZE	Precision Medicine withZibotentan in Microvascular Angina	THEMIS	The Effect of Ticagrelor on HealthOutcomes in diabEtes Mellituspatients Intervention Study
PROMISE	Prospective MulticenterImagingStudy for Evaluation of ChestPain	TIMI	Tromboliza în infarctul miocardic
PTP	Probabilitatea pre-test	TRC	Terapie de resincronizare cardiacă
QFR	Raport cantitativ al fluxului	Tx	Tromboxan
QoL	Calitatea vieții	TWILIGHT	TicagrelorwithAspirin or Alone in High-Risk Patients after Coronary Intervention
R3F	Registrul francez de RFF	vRFF	Rezerva fracțională de flux a vasului
REVIVED-BCIS2	Revascularizare percutană pentru disfuncția ventriculară stângă de cauză ischemică	VS	Ventriculul stâng
RFC	Rezerva de flux coronarian	VTE	Tromboembolism venos
RFF	Rezerva fracțională de flux	WARRIOR	Women'sIschemicA Trial to Reduce Events in Non-ObstructiveCORonaryArteryDisease
RFF-CT	Rezerva de flux fracțională derivată din angiografie coronariană prin tomografie computerizată	WOMEN	Whatisthe Optimal Method for Ischemia Evaluation of Women
RF-CL	Probabilitate clinică bazată pe factori de risc	X-ECG	Test de efort ECG
RFGe	Rata estimată a filtrării glomerulare		
RFR	Rezervă de flux relativă		
RFM	Rezerva fluxului miocardic		
RIPCORD	RoutinePressureWireAssessmentInfluence Management Strategy at CoronaryAngiography for Diagnosis of Chest Pain trial		
RIM	Indice de rezistență a microcirculației		
RIS	Restenoza intra-stent		
RMC	Rezonanță magnetică cardiacă		
RR	Risc relativ		
RRM	Rezerva rezistenței microvasculare		
RVFC	Rezerva de viteză a fluxului coronarian		
RWTA	Anomalii regionale de îngroșare sistolică a peretelui		
SAPT	Monoterapie antiagregantă plachetară		

1. Preambul

Ghidurile evaluează și rezumă dovezile disponibile cu scopul de a ajuta profesioniștii din domeniul sănătății să propună cea mai bună abordare diagnostică sau terapeutică pentru fiecare pacient cu o anumită afecțiune. Ghidurile sunt destinate utilizării de către profesioniștii din domeniul sănătății, iar Societatea Europeană de Cardiologie (ESC) își pune la dispoziție Ghidurile gratuit.

Ghidurile ESC nu anulează responsabilitatea individuală a profesioniștilor din domeniul sănătății de a lua decizii adecvate și precise, ținând cont de starea de sănătate a fiecărui pacient și consultându-se cu acel pacient sau cu aparținătorul acestuia, atunci când este adecvat și/sau necesar. De asemenea, este responsabilitatea profesioniștilor din domeniul sănătății să verifice regulile și reglementările medicamentelor și dispozitivelor aplicabile în fiecare țară la momentul prescrierii și, după caz, să respecte regulile etice ale profesiei lor.

Ghidurile ESC reprezintă poziția oficială a ESC pe o anumită temă și sunt actualizate în mod regulat. Politicile și procedurile ESC pentru formularea și emiterea Ghidurilor ESC pot fi găsite pe site-ul ESC (<https://www.escardio.org/Guidelines>). Aceste ghiduri actualizează și înlocuiesc versiunea anterioară din 2019 și înlocuiesc parțial ghidurile de revascularizare miocardică din 2018.

Membrii acestui grup de lucru au fost selectați de ESC pentru a reprezenta profesioniști implicați în îngrijirea medicală a pacienților cu această patologie. Procedura de selecție a urmărit să includă membri din întreaga regiune ESC și din comunitățile de subspecialități ESC relevante. S-a luat în considerare diversitatea și incluziunea, în special în ceea ce privește genul și țara de origine. Grupul de lucru a efectuat o evaluare critică a abordărilor diagnostice și terapeutice, inclusiv evaluarea raportului risc-beneficiu. Puterea fiecărei recomandări și nivelul de evidență care le susțin au fost cântărite și punctate conform unor scale predefinite, după cum sunt prezentate în **Tabelele 1 și 2** de mai jos. Evaluările rezultatelor raportate de pacienți și evaluările de experiență raportate de pacienți au fost, de asemenea, luate în considerare și au stat la baza recomandărilor și/sau discuțiilor din aceste ghiduri. Grupul de lucru a urmat procedurile de vot ale ESC și toate recomandările aprobate au fost supuse unui vot și au obținut un acord de cel puțin 75% în rândul membrilor cu drept de vot. Membrii grupului de lucru cu interese declarate pe anumite subiecte au fost rugați să se abțină de la votul asupra recomandărilor aferente.

Experții comisiilor de redactare și revizuire au furnizat formulare de declarație de interese pentru toate relațiile care ar putea fi percepute ca surse reale sau potențiale de conflict de interese. Declarațiile lor de interese au fost revizuite în conformitate cu regulile ESC privind declarația de interese și pot fi găsite pe site-ul web al ESC (<http://www.escardio.org/Guidelines>), fiind de asemenea reunite într-un raport publicat într-un document suplimentar al ghidului. Elaborarea ghidurilor a fost susținută financiar exclusiv de ESC, fără nicio implicare din partea industriei medicale.

Comitetul Ghidurilor de Practică Clinică ESC (GPC) su-

praveghează și coordonează pregătirea noilor ghiduri și este responsabil pentru procesul de aprobare. Ghidurile ESC sunt supuse unei revizuirii ample de către Comitetul GPC și experți externi, inclusiv membri din întreaga regiune ESC, din comunitățile de subspecialități ale ESC și Societățile Naționale de Cardiologie. După revizuirile corespunzătoare, ghidurile sunt semnate de toți experții implicați în grupul de lucru. Documentul finalizat este semnat de către Comitetul GPC pentru publicarea în *European Heart Journal*.

Ghidurile ESC se bazează pe analize ale dovezilor publicate, în principal pe studii clinice și meta-analize ale studiilor, dar pot include și alte tipuri de studii. Tabelele cu dovezi care rezumă informațiile cheie din studiile relevante sunt generate la începutul procesului de elaborare a ghidurilor pentru a facilita formularea recomandărilor, pentru a îmbunătăți înțelegerea recomandărilor după publicare și pentru a consolida transparența în procesul de elaborare a ghidurilor. Tabelele sunt publicate în propria secțiune a ghidurilor ESC și sunt legate în mod specific de tabelele de recomandări.

Utilizarea "off-label" a medicamentelor poate fi prezentată în acest ghid, dacă un nivel suficient de dovezi arată că poate fi considerat adecvat din punct de vedere medical pentru o anumită afecțiune. Cu toate acestea, deciziile finale referitoare la un pacient individual trebuie luate de către un profesionist responsabil din domeniul sănătății, acordând o atenție specială următoarelor:

- Situația specifică a pacientului. Cu excepția cazului în care reglementările naționale prevăd altfel, utilizarea "off-label" a medicamentului ar trebui limitată la situațiile în care este în interesul pacientului în ceea ce privește calitatea, siguranța și eficacitatea îngrijirii și numai după ce pacientul a fost informat și a fost obținut consimțământul acestuia.
- Reglementări de sănătate specifice fiecărei țări, indicații ale agențiilor guvernamentale de reglementare a medicamentelor și regulile etice la care sunt supuși profesioniștii din domeniul sănătății, acolo unde este cazul.

Tabelul 1 Clase de recomandări

		Definiția	Formulare de utilizat
Clase de recomandări	Clasa I	Dovada și/sau acordul general că un anumit tratament sau o anumită procedură este benefică, utilă, eficientă	Este recomandat sau este indicat
	Clasa II	Dovezi contradictorii și/sau o divergență de opinie cu privire la utilitatea/eficacitatea tratamentului sau procedurii respective.	
	Clasa IIa	Ponderea dovezilor / opiniilor este în favoarea utilității /eficienței / Ar trebui luat în considerare	Ar trebui luat în considerare
	Clasa IIb	Utilitatea/eficacitatea este mai puțin bine stabilită prin dovezi/opinii.	Ar putea fi luat în considerare
	Clasa III	Dovezi sau acord general că tratamentul sau procedura respectivă nu este util/eficace, iar în unele cazuri poate fi dăunător.	Nu este recomandat

Tabelul 2 Niveluri de evidență

Nivel de evidență A	Date derivate din mai multe studii clinice randomizate sau meta-analize.
Nivel de evidență B	Date derivate dintr-un singur studiu clinic randomizat sau din studii non-randomizate de mari dimensiuni.
Nivel de evidență C	Consensul de opinie al experților și/sau studii mici, studii retrospective, registre.

2. Introducere

Ghidul Societății Europene de Cardiologie (ESC) din 2019 pentru diagnosticul și managementul sindroamelor coronariene cronice a introdus termenul de sindroame coronariene cronice (SCC)¹ pentru a descrie prezentările clinice ale bolii arteriale coronariene (BAC) în timpul perioadelor stabile, în special cele care preced sau urmează unui sindrom coronarian acut (SCA). BAC a fost definită ca fiind procesul patologic caracterizat prin acumularea de plăci aterosclerotice în arterele epicardice, indiferent dacă sunt obstruative sau non-obstruative. Pe baza conceptelor fiziopatologice extinse, se introduce o nouă definiție, mai cuprinzătoare, a SCC:

„SCC reprezintă o varietate de prezentări clinice sau sindroame care apar ca urmare a alterărilor structurale și/sau funcționale legate de bolile cronice ale arterelor coronare și/sau ale microcirculației. Aceste alterări pot duce la un dezechilibru tranzitoriu, reversibil, între cererea miocardului și aportul sanguin, ceea ce duce la hipoperfuzie (ischemie), provocată de obicei (dar nu întotdeauna) de efort, emoție sau alt stres, și se poate manifesta prin angină, alt disconfort toracic sau dispnee, sau poate fi asimptomatică. Deși stabile pentru perioade lungi de timp, bolile coronariene cronice sunt frecvent progresive și se pot destabiliza în orice moment prin apariția unui SCA».

De remarcat, «boala» se referă la patologia coronariană subiacentă, iar «sindrom» se referă la prezentarea clinică.

2.1 Evoluția conceptelor fiziopatologice ale sindroamelor coronariene cronice

Înțelegerea noastră a fiziopatologiei SCC trece de la un model simplu la unul mai complex și mai dinamic. Concepte mai vechi au considerat o stenoză aterosclerotică fixă, focală, care limitează fluxul, a unei artere coronare mari sau medii ca o condiție *sine qua non* pentru ischemia miocardică inductibilă și durerea toracică ischemică (angina pectorală). Conceptele actuale s-au extins pentru a cuprinde anomalii structurale și funcționale atât în compartimentele macro-

cât și microvasculare ale arborelui coronarian, care pot duce la ischemie miocardică tranzitorie. La nivel macrovascular, nu numai stenozele fixe care limitează fluxul, ci și leziunile aterosclerotice difuze, fără o îngustare luminală identificabilă, pot provoca ischemie la stres;^{2,3} anomaliile structurale, cum ar fi punțile miocardice⁴ și anomaliile arteriale congenitale⁵ sau vasospasmul epicardic dinamic pot fi responsabile de ischemia tranzitorie. La nivel microvascular, disfuncția microvasculară coronariană (DMC) este din ce în ce mai recunoscută ca un factor prevalent care caracterizează întregul spectru de CCS;⁶ anomaliile funcționale și structurale ale microcirculației pot cauza angină și ischemie chiar și la pacienții cu boală non-obstructivă a arterelor coronare mari sau medii [angină cu artere coronare non-obstruative (ANOCA); ischemie cu artere coronare non-obstruative (INOCA)].⁶ În cele din urmă, condițiile sistemice sau extra-coronariene, cum ar fi anemia, tahicardia, modificările tensiunii arteriale (TA), hipertrofia miocardică și fibroza, pot contribui la fiziopatologia complexă a ischemiei miocardice non-acute.⁷

Factorii de risc care predispun la dezvoltarea aterosclerozei coronariene epicardice promovează, de asemenea, disfuncția endotelială și vasomotricitatea anormală în întregul arbore coronarian, inclusiv arteriolele care reglează fluxul și rezistența coronariană⁸⁻¹⁰ și afectează negativ capilarele miocardice^{6,11-14}, ducând la rarefierea acestora. Potențialele consecințe includ o lipsă de vasodilatație mediată de flux în arterele conductoare epicardice⁹ și vasoconstricția macro- și microcirculatorie¹⁵. De remarcat, diferite mecanisme de ischemie pot acționa concomitent.

2.2 Sindroamele coronariene cronice: tablouri clinice (Figura 1)

În practica clinică, următorii pacienți cu SCC, fără a fi în totalitate exclusivi, solicită asistență medicală în ambulatoriu: (i) pacientul simptomatic cu angină sau ischemie induse de stres reproductibile, cu BAC obstructivă epicardică; (ii) pacientul cu angină sau ischemie cauzată de anomalii vasomotorii epicardice sau modificări microvasculare funcționale/structurale, în absența BAC obstructivă epicardică (ANOCA/INOCA); (iii) pacientul non-acute post-SCA sau

după o revascularizare; (iv) pacientul non-acut cu insuficiență cardiacă (IC) de origine ischemică sau cardiometabolică. O altă categorie în creștere (v) este reprezentată de persoanele asimptomatice la care BAC epicardică este detectată în timpul unui test imagistic pentru rafinarea evaluării riscului cardiovascular;¹⁶ screening în scopuri personale sau profesionale sau ca o descoperire accidentală pentru o altă indicație.¹⁷ Pacienții pot avea o evoluție variabilă și imprevizibilă, trecând de la diferite tipuri de prezentări de SCC și SCA de-a lungul vieții lor.

Prezentările clinice ale SCC nu sunt întotdeauna specifice pentru mecanismul care cauzează ischemia miocardică; astfel, simptomele de angina microvasculară (AMV) disfuncțională se pot suprapune cu cele de angină vasospastică sau chiar obstructivă a arterelor mari-medii. În plus, este important de reținut că SCC nu se prezintă întotdeauna ca angina pectorală clasică, iar simptomele pot varia în funcție de vârstă și sex. Analizele stratificate pe sexe indică faptul că femeile cu suspiciune de angină pectorală sunt, de obicei, mai în vârstă și au o pondere mai mare a factorilor de risc cardiovascular, comorbidități mai frecvente, simptome non-anginoase cum ar fi dispneea și oboseala și o prevalență mai mare a AMV față de bărbați.¹⁸⁻²¹

2.3 Evoluția epidemiologică și strategii de management

Prevenția primară contemporană,¹⁶ inclusiv modificarea stilului de viață și terapia medicală conform ghidurilor (GDMT), a condus la o scădere a prevalenței standardizate pe vârstă^{22,23} a aterosclerozei coronariene epicardice obstructive la pacienții cu suspiciune de SCC.²⁴⁻²⁸ În consecință, modelele de predicție a riscului diagnostic și prognostic aplicate în trecut pentru identificarea BAC epicardice obstructive la pacienții cu suspiciune de angină pectorală au necesitat actualizare și rafinare.^{27,29,30} Utilizarea inițială a angiografiei coronariene prin tomografie computerizată (CCTA)^{31,32} pentru detectarea și evaluarea aterosclerozei coronariene epicardice este din ce în ce mai adoptată, deoarece a demonstrat performanțe similare cu testele de efort non-invazive pentru detectarea ischemiei miocardice segmentare.³³⁻³⁵ Angiografia coronariană invazivă (ICA), utilizată în mod clasic pentru a detecta stenozele semnificative anatomic, s-a extins pentru a deveni un test funcțional³⁶ care include evaluarea hemodinamică rafinată a stenozelor epicardice, teste de provocare pentru detectarea spasmului epicardic sau microvascular³⁷⁻⁴⁰ și o evaluare funcțională a DMC.⁴¹⁻⁴³ În plus, există un interes crescând pentru metodele imagistice non-invazive, cum ar fi tomografia cu emisii de pozitroni (PET)^{44,45} de stres sau imagistica prin rezonanță magnetică (IRM)⁴⁶ de stres, care permit evaluarea precisă a microcirculației coronariene într-o manieră cantitativă.

Terapia medicală pentru pacienții cu SCC, inclusiv strategiile antitrombotice, medicamentele antiinflamatorii, statinele și noii agenți hipolipemianți, metabolici și anti-obezitate, a îmbunătățit semnificativ supraviețuirea după tratamentul conservator, ceea ce face mai dificilă demonstrarea beneficiilor terapiei invazive precoc.⁴⁷ Cu toate acestea, revascularizarea poate încă aduce beneficii pacienților cu BAC obstructivă cu risc ridicat de evenimente adverse, nu numai pentru ameliorarea simptomelor⁴⁸⁻⁵², ci și pentru prevenirea infarctului miocardic (IM) spontan și a decesului cardiac și, în unele grupuri, pentru îmbunătățirea supraviețuirii

globale⁵³⁻⁵⁶ în timpul urmăririi pe termen lung. Recent, s-a demonstrat că revascularizarea prin intervenție coronariană percutană (ICP) oferă o ameliorare mai mare a anginei decât o procedură placebo la pacienții cu angină stabilă și dovezi de ischemie, cu tratament antianginos minim sau inexistent, confirmând efectele benefice ale revascularizării⁵².

Ghidul actual abordează evaluarea și algoritmul de diagnostic la pacienții cu simptome sugestive pentru SCC (Capitolul 3) și tratamentul acestora (Capitolul 4), subgrupurile speciale de pacienți cu SCC (Capitolul 5) și, în final, urmărirea și îngrijirea pe termen lung (Capitolul 6).

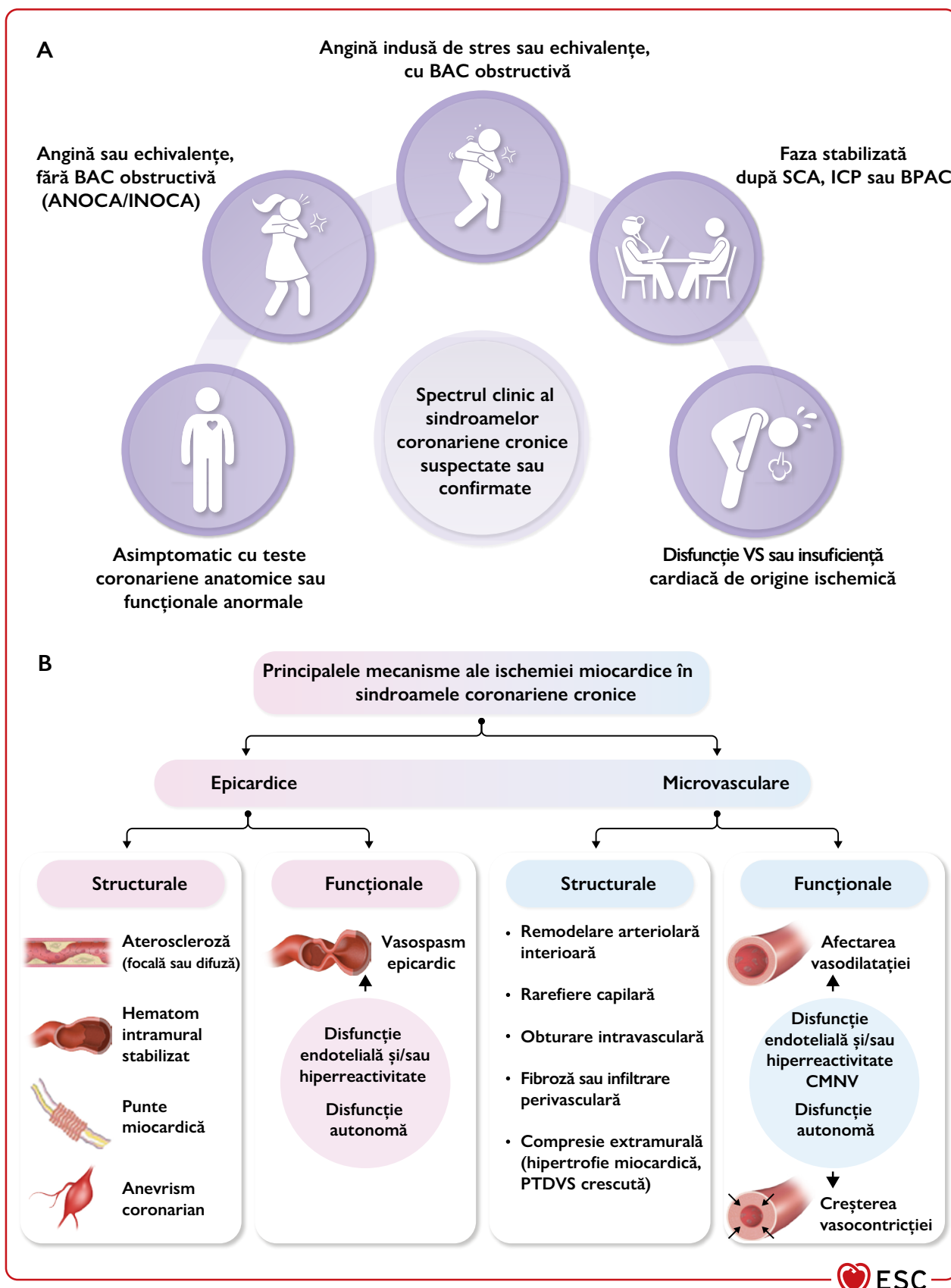


Figura 1 Prezentări clinice ale sindromului coronarian cronic și mecanisme ale ischemiei miocardice. SCA, sindrom coronarian acut; ANOCA, angină cu artere coronare nonobstructive; BPAC, bypass aorto-coronarian; BAC, boală arterială coronariană; SCC, sindrom coronarian cronic; INOCA, ischemie cu artere coronare non-obstructive; VS, ventricul stâng; PTDVS, presiune telediastolică a ventriculului stâng; ICP, intervenție coronariană percutană; CMNV, celulă musculară netedă vasculară.

2.4 Noutăți

Ghidurile 2024 conțin o serie de recomandări noi și revizuite, care sunt rezumate în [tabelele 3](#) și respectiv [4](#).

Tabelul 3 Noi recomandări majore în 2024

Recomandări	Clasa ^a	Nivel ^b
Anamneza, evaluarea factorilor de risc și electrocardiograma de repaus la persoanele cu suspiciune de sindrom coronarian cronic – Capitolul 3		
La persoanele ce raportează simptome sugestive pentru ischemie de origine miocardică, se recomandă o evaluare detaliată a factorilor de risc cardiovascular, a istoricului medical și a caracteristicilor simptomelor (inclusiv debutul, durata, tipul, localizarea, factorii declanșatori, de ameliorare, momentul zilei).	I	C
Simptome precum durerea toracică declanșată de stresul emoțional; dispneea sau amețelile la efort; durerea în brațe, maxilar, gât sau partea superioară a spatelui; sau oboseala ar trebui considerate ca potențiale echivalențe ale anginei.	Ila	B
Biochimia de bază în diagnosticul inițial al persoanelor cu suspiciune de sindrom coronarian cronic - Capitolul 3		
În plus, ar trebui luate în considerare nivelurile plasmatice ale proteinei C-reactive de înaltă sensibilitate și/sau ale fibrinogenului.	Ila	B
Probabilitatea bolii coronariene aterosclerotice obstructive în diagnosticul inițial al persoanelor cu suspiciune de sindrom coronarian cronic - Capitolul 3		
Se recomandă estimarea probabilității pre-test a BAC epicardice obstructive utilizând modelul de Probabilitatea Clinică ponderată cu Factorii de Risc.	I	B
Se recomandă utilizarea de date clinice suplimentare (ex. examinarea arterelor periferice, ECG de repaus, ecocardiografie de repaus, prezența calcificărilor vasculare la testele imagistice efectuate anterior) pentru a ajusta estimarea obținută prin modelul de Probabilitatea Clinică ponderată cu Factorii de Risc	I	C
La persoanele cu o probabilitate pre-test foarte scăzută ($\leq 5\%$) de BAC obstructivă, ar trebui luată în considerare amânarea testelor de diagnostic suplimentare.	Ila	B
La persoanele cu o probabilitate pre-test scăzută ($> 5\%-15\%$) de BAC obstructivă, CACS ar trebui luat în considerare pentru reclassificarea subiecților și pentru identificarea mai multor persoane cu o probabilitate clinică ponderată cu CACS foarte scăzută ($\leq 5\%$).	Ila	B
La persoanele cu o probabilitate inițial scăzută ($> 5\%-15\%$) de BAC obstructivă, testul de efort ECG și detectarea bolii aterosclerotice în arterele non-coronare pot fi luate în considerare pentru a ajusta estimarea probabilității pre-test.	IIb	C
Electrocardiograma ambulatorie în diagnosticul inițial al persoanelor cu suspiciune de sindrom coronarian cronic - Capitolul 3		
Monitorizarea ECG ambulatorie ar trebui luată în considerare la subiecții cu suspiciune de angină vasospastică.	Ila	B
Testele imagistice anatomice non-invasive în diagnosticul inițial al persoanelor cu suspiciune de boală arterială coronariană obstructivă – angiografia coronariană prin tomografie computerizată, dacă este disponibilă și susținută de expertiza locală - Capitolul 3		
La persoanele cu suspiciune de SCC și probabilitate pre-test scăzută sau moderată ($> 5\%-50\%$) de BAC obstructivă, CCTA este recomandată pentru diagnosticul BAC obstructive și estimarea riscului de MACE.	I	A
Teste non-invasive în diagnosticul inițial al persoanelor cu suspiciune de sindrom coronarian cronic - ecocardiografia de stres, dacă este disponibilă și susținută de expertiza locală - Capitolul 3		
La persoanele cu suspiciune de SCC și probabilitate pre-test moderată sau înaltă ($> 15\%-85\%$) de BAC obstructivă, ecocardiografia de stres este recomandată pentru a diagnostica ischemia miocardică și a estima riscul de MACE	I	B
În timpul ecocardiografiei de stres, atunci când două sau mai multe segmente miocardice contigue nu sunt vizualizate, se recomandă utilizarea agenților de contrast ecografic intravenoși disponibili în comerț (microbule) pentru a îmbunătăți precizia diagnosticului	I	B
În timpul ecocardiografiei de stres, evaluarea perfuziei miocardice utilizând agenți de contrast ecografic intravenoși disponibili în comerț (microbule) este recomandată pentru a îmbunătăți precizia diagnosticului și pentru a rafina stratificarea riscului dincolo de cinetica parietală.	I	B
În timpul ecocardiografiei de stres, evaluarea Doppler a rezervei de flux a arterei coronare descendente anterioare poate fi luată în considerare pentru a îmbunătăți stratificarea riscului dincolo de cinetica parietală și pentru a evalua funcția microvasculară.	IIb	B
Teste de imagistică miocardică funcțională non-invazivă în diagnosticul inițial al persoanelor cu suspiciune de sindrom coronarian cronic - tomografie computerizată cu emisie de foton unic/tomografie cu emisie de pozitroni – rezonanță magnetică cardiacă de repaus și de stres, dacă sunt disponibile și susținute de expertiza locală - Capitolul 3		
La persoanele cu suspiciune de SCC și probabilitate pre-test moderată sau înaltă ($>15\%-85\%$) de BAC obstructivă, se recomandă SPECT de stres sau, de preferință, imagistica de perfuzie miocardică PET pentru: • diagnosticul și cuantificarea ischemiei și/sau cicatricei miocardice; • estimarea riscului de MACE; • cuantificarea fluxului sanguin miocardic (PET)	I	B

La pacienții selectați pentru imagistica de perfuzie miocardică PET sau SPECT, se recomandă evaluarea CACS din imagistica CT toracică fără contrast (utilizată pentru corecția atenuării) pentru a îmbunătăți detectarea BAC non-obstructive și obstructive.	I	B
La persoanele cu suspiciune de SCC și probabilitate pre-test moderată sau înaltă (>15%-85%) de BAC obstructivă, imagistica de perfuzie RMC de stres este recomandată pentru a diagnostica și cuantifica ischemia și/sau cicatricea miocardică și pentru a estima riscul de MACE.	I	B
Indicații pentru angiografia coronariană invazivă la persoanele cu suspiciune de boală coronariană obstructivă - Capitolul 3		
Atunci când ICA este indicată, accesul radial este recomandat ca loc de abord preferat.	I	A
Atunci când ICA este indicată, se recomandă ca evaluarea presiunii coronariene să fie disponibilă și să fie utilizată pentru a evalua severitatea funcțională a stenozei intermediare ce nu afectează trunchiul comun înainte de revascularizare	I	A
La persoanele cu simptome de novo extrem de sugestive pentru BAC obstructivă, care apar la un nivel scăzut de efort, ICA în vederea revascularizării este recomandată ca prim test diagnostic după evaluarea clinică de către un cardiolog.	I	C
Evaluarea funcțională a severității stenozei arterei epicardice în timpul angiografiei coronariene invazive - Capitolul 3		
În timpul ICA, se recomandă evaluarea selectivă a severității funcționale a stenozei cu diametru intermediar pentru a ghida decizia de revascularizare, utilizând următoarele tehnici:		
• RFF/iFR (semnificativ $\leq 0,8$ sau respectiv $\leq 0,89$);	I	A
• QFR (semnificativ $\leq 0,8$).	I	B
În plus:		
• RFC/HSR/CFC ar trebui considerate ca investigații complementare;	IIa	B
• măsurarea invazivă de repaus a Pd/Pa, dPR, RFR sau RFF – vasculară derivată angiografic poate fi considerată ca parametru alternativ.	IIb	C
Nu se recomandă evaluarea sistematică și de rutină a presiunii coronariene pe bază de fir a tuturor vaselor coronariene.	III	A
Selectarea testelor individuale de diagnostic la persoanele cu suspiciune de sindrom coronarian cronic - Capitolul 3		
Pentru a exclude BAC obstructivă la persoanele cu probabilitate pre-test scăzută sau moderată (> 5%-50%), CCTA este recomandată ca metoda preferată de diagnostic.	I	B
CCTA este recomandată la persoanele cu probabilitate pre-test de BAC obstructivă scăzută sau moderată (> 5%-50%) dacă imagistica funcțională pentru ischemia miocardică nu este diagnostică.	I	B
Angiografia coronariană invazivă cu disponibilitatea evaluărilor funcționale invazive este recomandată pentru a confirma sau exclude diagnosticul de BAC obstructivă sau ANOCA/INOCA la persoanele cu un diagnostic incert la testele non-invazive.	I	B
La pacienții cu o stenoză coronariană intermediară cunoscută într-un segment coronarian proximal sau mijlociu pe CCTA, RFF-CT poate fi luat în considerare.	IIb	B
Definiția riscului crescut de evenimente adverse		
Se recomandă o stratificare inițială a riscului de evenimente adverse pe baza evaluării clinice de bază (ex. vârstă, ECG, prag anginos, diabet, BCR, FEVS).	I	B
Pentru a identifica persoanele cu risc ridicat de evenimente adverse, se recomandă utilizarea unuia sau mai multora dintre următoarele rezultate ale testelor: ⁴⁰⁵ • test de efort ECG: □ Scor Duke Treadmill <-10 ; ¹⁹¹ • imagistică de perfuzie SPECT sau PET de stres: □ zona de ischemie $\geq 10\%$ din miocardul VS; ^{287,315,422,423,435} • ecocardiografie de stres: □ ≥ 3 din 16 segmente cu hipokinezie sau akinezie indusă de stres; ⁴³⁵ • RMC de stres: □ ≥ 2 din 16 segmente cu defecte de perfuzie la stres sau ≥ 3 segmente cu disfuncție indusă de dobutamină; ⁴³⁵ • CCTA: □ boală a trunchiului comun cu stenoză $\geq 50\%$, boală trivasculară cu stenoză $\geq 70\%$ sau boală bivasculară cu stenoză $\geq 70\%$ incluzând ADA proximală sau ³¹⁷ boala univasculară a ADA proximală cu stenoză $\geq 70\%$ și RFF-CT $\leq 0,8$.	I	B
Riscul cardiovascular, modificările stilului de viață și activității fizice la pacienții cu sindrom coronarian cronic stabilit - Capitolul 4		
Se recomandă o discuție informată despre riscul de BCV și beneficiile tratamentului, adaptată nevoilor individuale ale pacientului	I	C
Se recomandă o abordare comportamentală multidisciplinară pentru a ajuta pacienții să adopte un stil de viață sănătos, în plus față de tratamentul farmacologic adecvat	I	A

Se recomandă cel puțin 150–300 minute pe săptămână de activitate fizică aerobă de intensitate moderată sau 75–150 minute pe săptămână de activitate fizică aerobă de intensitate viguroasă, cu reducerea timpului sedentar.	I	B
Ar trebui luate în considerare reabilitarea cardiacă la domiciliu și intervențiile prin tehnologia mobilă pentru creșterea aderenței pe termen lung la comportamente sănătoase și pentru reducerea spitalizărilor sau evenimentelor cardiace.	Ia	B
Medicamente antianginoase la pacienții cu sindrom coronarian cronic - Capitolul 4		
Se recomandă adaptarea selecției medicamentelor antianginoase în funcție de caracteristicile pacientului, comorbidități, medicația concomitentă, tolerabilitatea tratamentului și fiziopatologia anginei, luând în considerare și disponibilitatea locală a medicamentelor și costurile.	I	C
Ivabradina ar trebui luată în considerare ca terapie antianginoasă adjuvantă la pacienții cu disfuncție sistolică a ventriculului stâng (FEVS <40%) și control inadecvat al simptomelor sau ca parte a tratamentului inițial la pacienți selectați corespunzător.	Ia	B
Ivabradina nu este recomandată ca terapie adjuvantă la pacienții cu SCC, FEVS >40% și fără insuficiență cardiacă clinică	III	B
Combinarea ivabradinei cu BCC non-DHP sau alți inhibitori puternici ai CYP3A4 nu este recomandată	III	B
Terapia antitrombotică la pacienții cu sindrom coronarian cronic - Capitolul 4		
Terapia antitrombotică pe termen lung la pacienții cu sindrom coronarian cronic fără indicație clară pentru anticoagulare orală		
La pacienții cu SCC și IM sau ICP în antecedente, clopidogrelul 75 mg zilnic este recomandat ca alternativă sigură și eficientă la monoterapia cu aspirină.	I	A
După BPAC, se recomandă aspirina 75–100 mg zilnic pe termen lung	I	A
La pacienții fără IM sau revascularizare în antecedente, dar cu dovezi de BAC obstructivă semnificativă, se recomandă aspirina 75–100 mg zilnic pe termen lung.	I	B
Medicamentele hipolipemiante la pacienții cu sindrom coronarian cronic - Capitolul 4		
Se recomandă tratament de reducere a lipidelor având ca obiectiv un nivel al LDL-C <1,4 mmol/L (55 mg/dL) și o reducere de ≥50% a LDL-C față de valoarea inițială.	I	A
Pentru pacienții cu intoleranță la statine, care nu ating obiectivul dorit cu ezetimib, se recomandă asocierea cu acid bempedoic.	I	B
Pentru pacienții care nu ating obiectivul dorit cu doza maximă tolerată de statină și ezetimib, asocierea cu acid bempedoic ar trebui luată în considerare.	Ia	C
Inhibitorii co-transportorului 2 de sodiu-glucoză și/sau agoniștii receptorilor peptidei 1 asemănătoare glucagonului la pacienții cu sindrom coronarian cronic - Capitolul 4		
Se recomandă inhibitorii SGLT2 cu beneficii cardiovasculare demonstrate la pacienții cu DZ tip 2 și SCC pentru reducerea evenimentelor CV, indiferent de nivelul inițial sau ținta HbA1c și independent de medicația hipoglicemiantă concomitentă	I	A
Agonistul receptorului GLP-1 semaglutida ar trebui luat în considerare la pacienții supraponderali (IMC >27 kg/m ²) sau obezi cu SCC, dar fără diabet, pentru reducerea mortalității CV, IM sau AVC	Ia	B
Medicamentele antiinflamatoare la pacienții cu sindrom coronarian cronic - Capitolul 4		
La pacienții cu SCC cu boală coronariană aterosclerotică, colchicina în doză mică (0,5 mg zilnic) ar trebui luată în considerare pentru a reduce IM, AVC și necesarul de revascularizare	Ia	A
Revascularizarea la pacienții cu sindrom coronarian cronic - Capitolul 4		
Decizii informate și în comun		
Pentru cazurile clinice complexe, pentru a determina strategia optimă de tratament, în special între BPAC și ICP, se recomandă o discuție în cadrul Echipei Inimii, incluzând reprezentanți din cardiologia intervențională, chirurgia cardiacă, cardiologia non-intervențională și alte specialități relevante, pentru a selecta cea mai potrivită strategie de tratament care să optimizeze rezultatele și calitatea vieții.	I	C
Se recomandă ca decizia de revascularizare să fie luată ținând cont de preferințele pacientului, sănătatea sa, nivelul de alfabetizare în domeniul sănătății, circumstanțele sociale și sprijinul de care beneficiază.	I	C
Revascularizarea pentru îmbunătățirea rezultatelor		
La pacienții cu CCS și FEVS ≤35%, se recomandă alegerea între revascularizare și terapie medicală, după o evaluare atentă, de preferință de către Echipele Inimii, ținând cont de anatomia coronariană, boala coronariană extinsă și disfuncția ventriculului stâng, comorbidități, speranța de viață, analiza individuală risc-beneficiu și preferințele pacientului.	I	C
Evaluarea riscurilor procedurale și a rezultatelor postprocedurale		
Ghidarea imagistică intracoronariană prin IVUS sau OCT este recomandată pentru efectuarea ICP pe leziuni complexe din punct de vedere anatomic, în special în cazul trunchiului comun, bifurcațiilor adevărate și leziunilor lungi.	I	A
Măsurarea (RFF sau iFR) sau calcularea (QFR) presiunii intracoronariene:		

este recomandată pentru a ghida selecția leziunilor pentru intervenție la pacienții cu boală multivasculară;	I	A
ar trebui să fie luată în considerare la sfârșitul procedurii pentru a identifica pacienții cu risc crescut de angină persistentă și evenimente clinice ulterioare;	IIa	B
poate fi luată în considerare la sfârșitul procedurii pentru a identifica leziunile ce pot fi tratate cu ICP adițională.	IIb	B
Alegerea modalității de revascularizare		
Se recomandă ca medicii să selecteze cea mai potrivită modalitate de revascularizare pe baza profilului pacientului, anatomiei coronariene, factorilor procedurali, FEVS, preferințelor și așteptărilor privind rezultatele.	I	C
Modalitatea de revascularizare la pacienții cu sindrom coronarian cronic		
Boala trunchiului comun		
La pacienții cu SCC cu risc chirurgical scăzut, cu stenoză semnificativă la nivelul trunchiului comun, BPAC:		
este recomandat în locul terapiei medicale pentru a îmbunătăți supraviețuirea;	I	A
este recomandat ca mod de revascularizare general preferat față de ICP, dat fiind riscul mai scăzut de infarct miocardic spontan și revascularizare repetată.	I	A
La pacienții cu SCC și stenoză semnificativă a trunchiului comun de complexitate scăzută (scor SYNTAX <22), la care ICP poate oferi un grad de revascularizare comparabil cu BPAC, ICP este recomandată ca alternativă la BPAC, având o invazivitate mai mică și o supraviețuire non-inferioară.	I	A
Managementul pacienților cu sindrom coronarian cronic cu insuficiență cardiacă cronică – Capitolul 5		
La pacienții cu insuficiență cardiacă (IC) și FEVS ≤35% la care se suspectează BAC, se recomandă angiografia coronariană (ICA) cu scopul de a îmbunătăți prognosticul prin BPAC, luând în considerare raportul risc-beneficiu al procedurilor.	I	B
La pacienții cu insuficiență cardiacă (IC) și FEVS >35% și suspiciune de SCC cu probabilitate scăzută sau moderată (>5%–50%) de BAC se recomandă CCTA sau imagistică funcțională.	I	C
La pacienții cu IcpFE și angină persistentă sau simptome echivalente și coronare normale sau non-obstructive, PET sau IRM de perfuzie sau testare coronariană funcțională invazivă ar trebui luate în considerare pentru a detecta sau infirma disfuncția coronariană microvasculară.	IIa	B
La pacienți selectați cu ICrFE la care se efectuează ICP de risc înalt pentru BAC complexă, utilizarea pompei microaxiale de flux ar putea fi luată în considerare în centrele cu experiență.	IIb	C
Se recomandă ca pacienții cu SCC și insuficiență cardiacă să fie incluși într-un program multidisciplinar de management al insuficienței cardiace pentru a reduce riscul de spitalizare din cauza insuficienței cardiace și pentru a îmbunătăți supraviețuirea.	I	A
Sacubitril/valsartan este recomandat ca înlocuitor pentru IECA sau BRA la pacienții cu SCC și ICrFE pentru a reduce riscul de spitalizare din cauza insuficienței cardiace și de deces cardiovascular și de orice cauză.	I	B
Diagnosticul și tratamentul pacienților cu angină/ischemie cu artere coronare non-obstructive – Capitolul 5		
Managementul ANOCA/INOCA		
La pacienții simptomatici cu ANOCA/INOCA, ar trebui luată în considerare terapia medicală bazată pe rezultatele testelor funcționale coronariene pentru a îmbunătăți simptomele și calitatea vieții.	IIa	A
Pentru tratamentul disfuncției endoteliale, ar trebui luat în considerare IECA pentru controlul simptomelor.	IIa	B
Pentru tratamentul anginei microvasculare asociate cu reducerea rezervei de flux coronarian/miocardic, ar trebui luate în considerare medicamente antianginoase pentru prevenirea ischemiei miocardice de cerere, pentru controlul simptomelor.	IIa	B
Pentru tratamentul anginei vasospastice izolate:	I	A
Blocantele canalelor de calciu sunt recomandate pentru controlul simptomelor și prevenirea ischemiei și a complicațiilor potențial fatale.		
Nitrații ar trebui luați în considerare pentru a preveni episoadele recurente.	IIa	B
La pacienții cu dovezi de endotipuri suprapuse, terapia combinată cu nitroglicerină, blocante ale canalelor de calciu și alte vasodilatatoare poate fi considerată.	IIb	B
Pacienții în vârstă, de sex feminin, cu risc crescut de sângerare, cu comorbidități și diverși din punct de vedere social/geografic – Capitolul 5		
Se recomandă o terapie preventivă cardiovasculară conform ghidurilor, similară femeilor, cât și bărbaților.	I	C
Se recomandă evaluarea riscului de sângerare utilizând scorul PRECISE-DAPT, instrumentul calitativ ARC-HBR sau alte metode validate.	I	B
Se recomandă atenție la interacțiunea dintre tratamentele antiretrovirale și statine la pacienții cu HIV.	I	B
Grupurile socioeconomice, geografice și subinvestigate		

Se recomandă continuarea eforturilor specifice: • sporirea furnizării de îngrijiri cardiace sigure și eficiente tuturor pacienților cu SCC, în special celor din clasele socioeconomice inferioare, și • sporirea includerii în viitoarele studii clinice a grupurilor geografice, sociale sau de altă natură care sunt în prezent sub-reprezentate.	I	C
Screeningul pentru boala coronariană la persoanele asimptomatice – Capitolul 5		
Când sunt disponibile rezultate privind calcificarea arterelor coronariene din scanările anterioare CT toracice, utilizarea acestor rezultate pentru a îmbunătăți stratificarea riscului și a ghida tratamentul factorilor de risc modificați ar trebui luată în considerare.	IIa	C
CACS (Scorul de calciu al arterelor coronariene) poate fi considerat pentru a îmbunătăți clasificarea riscului în jurul pragurilor de decizie ale tratamentului	IIb	C
Aderența la terapia medicală și la modificările stilului de viață - Capitolul 6		
Intervențiile de sănătate digitală (ex.: utilizarea mesajelor text, aplicațiilor, dispozitivelor portabile) sunt recomandate pentru a îmbunătăți respectarea tratamentului și adoptarea unui stil de viață sănătos	I	A
Intervențiile comportamentale sunt recomandate pentru îmbunătățirea respectării tratamentului	I	B
Simplificarea schemelor de medicație (ex.: utilizarea combinațiilor de medicamente cu doză fixă) este recomandată pentru a crește respectarea tratamentului medicamentos. ¹¹³⁹	I	B
Implicarea multiprofesională și a familiei este recomandată pentru promovarea respectării tratamentului, pe lângă educația și implicarea pacientului	I	C
Angina/ischemia recurentă sau refractară		
La pacienții cu angină refractară care duce la o calitate slabă a vieții și cu ANOCA/INOCA documentată sau suspectată, testarea coronariană funcțională invazivă este recomandată pentru a defini endotipurile ANOCA/INOCA și tratamentul adecvat, luând în considerare alegerile și preferințele pacientului.	I	B

IECA, inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei; ANOCA, angină cu artere coronare non-obstructive; BRA, blocant al receptorilor de angiotensină; ARC-HBR, Academic Research Consortium for High Bleeding Risk; IMC, indicele de masă corporală; BPAC, bypass aorto-coronarian; CACS, scor de calciu coronarian; BAC, boală arterială coronariană; BCC, blocant al canalelor de calciu; SCC, sindrom coronarian cronic; CCTA, angiografie coronariană prin tomografie computerizată; CFC, capacitatea fluxului coronarian; RFC, rezerva de flux coronarian; BCR, boală renală cronică; RMC, rezonanță magnetică cardiacă; CT, tomografie computerizată; CV, cardiovascular; BCv, boală cardiovasculară; CYP3A4, citocrom P450 3A4; DHP, dihidropiridină; dPR, raportul presiunii diastolice; ECG, electrocardiogramă; RFF, rezerva fracțională de flux; RFF-CT, rezerva fracțională de flux derivată din angiografia coronariană computerizată; GLP-1, peptida-1 asemănătoare glucagonului; HbA1c, hemoglobină glicată; IC, insuficiență cardiacă; ICpFE, insuficiență cardiacă cu fracție de ejeție preservată; ICrFE, insuficiență cardiacă cu fracție de ejeție redusă; HIV, virusul imunodeficienței umane; HSR, existență la nivelul stenozei în timpul hiperemiei; ICA, angiografie coronariană invazivă; iFR, raport instantaneu al presiunii în perioada free-wave; INOCA, ischemie cu artere coronare non-obstructive; IVUS, ecografie intravasculară; ADA, artera descendentă anterioară; LDL-C, colesterol cu lipoproteine cu densitate joasă; VS, ventricul stâng; FEVS, fracție de ejeție a ventriculului stâng; MACE, evenimente cardiovasculare adverse majore; SCM, suport circulator mecanic; IM, infarct miocardic; OCT, tomografie în coerență optică; ICP, intervenție coronariană percutană; Pd/Pa, raportul presiune coronariană distală/presiune aortică; PET, tomografie cu emisii de pozitroni; PRECISE-DAPT, PREdicting bleeding Complications In patients undergoing Stent implantation and subSequent Dual AntiPlatelet Therapy; QFR, raportul cantitativ de flux (quantitative flow ratio); RFR, rezerva de flux relativă; SGLT2, cotransportorul 2 de sodiu-glucoză; SPECT, tomografie computerizată prin emisia unui singur foton; DZT2, diabet zaharat tip 2.

^aClasa de recomandare.

^bNivelul dovezilor.

Tabelul 4 Recomandări revizuite

Recomandări versiunea 2019	Clasa ^a	Nivel ^b	Recomandări versiunea 2024	Clasa ^a	Nivel ^b
Recomandări pentru medicamentele antianginoase la pacienții cu sindrom coronarian cronic - Capitolul 4					
Nicorandilul, ranolazina, ivabradina sau trimetazidina ar trebui luate în considerare ca tratament de linia a doua pentru reducerea frecvenței anginei și îmbunătățirea toleranței la efort la subiecții care nu pot tolera, au contraindicații sau ale căror simptome nu sunt controlate în mod adecvat de beta-blocante, BCC și nitrați cu acțiune prelungită.	Ila	B	Nitrații cu durată lungă de acțiune sau ranolazina ar trebui luate în considerare ca terapie suplimentară la pacienții cu control inadecvat al simptomelor în timpul tratamentului cu beta-blocante și/sau BCC sau ca parte a tratamentului inițial la pacienții selectați corespunzător.	Ila	B
La pacienții selectați, combinația unui beta-blocant sau a unui BCC cu medicamente de linia a doua (ranolazina, nicorandil, ivabradina și trimetazidina) poate fi luată în considerare pentru tratamentul de primă linie în funcție de frecvența cardiacă, tensiune arterială și toleranță.	IIb	B	Nicorandilul sau trimetazidina pot fi luate în considerare ca terapie suplimentară la pacienții cu control inadecvat al simptomelor în timpul tratamentului cu beta-blocante și/sau BCC, sau ca parte a tratamentului inițial la pacienții selectați în mod corespunzător.	IIb	B
Terapia antitrombotică la pacienții cu sindrom coronarian cronic - Capitolul 4					
Aspirina 75-100 mg pe zi este recomandată la pacienții cu IM sau revascularizare anterioare.	I	A	La pacienții SCC cu istoric de IM sau la distanță de o ICP, aspirina 75-100 mg pe zi este recomandată pe tot parcursul vieții după o perioadă de DAPT.	I	A
Clopidogrel 75 mg pe zi este recomandat ca alternativă la aspirină la pacienții cu intoleranță la aspirină.	I	B	La pacienții cu SCC cu istoric de IM sau la distanță de o ICP, se recomandă clopidogrel 75 mg pe zi ca o alternativă sigură și eficientă la monoterapia cu aspirină.	I	A
Clopidogrel 75 mg pe zi poate fi considerat preferabil aspirinei la pacienții simptomatici și asimptomatici cu BAP sau cu antecedente de accident vascular cerebral ischemic sau atac ischemic tranzitoriu.	IIb	B			
Aspirina 75-100 mg pe zi poate fi luată în considerare la pacienții fără istoric de IM sau revascularizare, dar cu dovezi imagistice definitive de BAC.	IIb	C	La pacienții fără istoric de IM sau revascularizare, dar cu dovezi de BAC obstructivă semnificativă, se recomandă aspirină 75-100 mg pe zi pe tot parcursul vieții.	I	B
Terapia antitrombotică după intervenția coronariană percutană la pacienții cu sindrom coronarian cronic fără indicație pentru anticoagulare orală - Capitolul 4					
Aspirina 75-100 mg pe zi este recomandată după stentare.	I	A	La pacienții cu SCC fără indicație pentru anticoagulare orală, DAPT constând în aspirină 75-100 mg și clopidogrel 75 mg, zilnic timp de până la 6 luni, este recomandată ca strategie antitrombotică standard după stentarea coronariană.	I	A
Clopidogrel 75 mg pe zi, după o încărcare corespunzătoare (ex. 600 mg sau > 5 zile de tratament de întreținere) este recomandat, în plus față de aspirină, timp de 6 luni după stentarea coronariană, indiferent de tipul de stent, cu excepția cazului în care este indicată o durată mai scurtă (1-3 luni) din cauza riscului de apariție a sângerărilor amenințătoare de viață.	I	A			
Clopidogrel 75 mg zilnic, după o încărcare corespunzătoare (ex. 600 mg sau > 5 zile de tratament de întreținere) poate fi luat în considerare timp de 1 lună la pacienții cu risc foarte crescut de sângerare amenințătoare de viață.	IIb	C	La pacienții cu risc hemoragic crescut, dar fără risc ischemic crescut, se recomandă întreruperea DAPT la 1-3 luni după ICP și continuarea unui singur tratament antiplachetar.	I	A
Clopidogrel 75 mg pe zi, după o încărcare corespunzătoare (ex. 600 mg sau > 5 zile de terapie de întreținere) ar trebui să fie luat în considerare timp de 3 luni la pacienții cu un risc crescut de sângerare amenințătoare de viață.	Ila	A	Se poate lua în considerare întreruperea DAPT după 1-3 luni de la implantarea unui stent prin ICP la pacienții care nu prezintă nici risc hemoragic crescut și nici risc ischemic crescut.	IIb	B
Terapia antitrombotică pe termen lung la pacienții cu sindrom coronarian cronic și indicație pentru anticoagulare orală - Capitolul 4					

Atunci când anticoagularea orală este inițiată la un pacient cu FIA care este eligibil pentru un NOAC, un NOAC este recomandat în locul unui AVK.	I	A	La pacienții SCC cu indicație pe termen lung pentru ACO, se recomandă o doză terapeutică pentru FIA de AVK sau, de preferință, de DOAC (cu excepția cazului în care este contraindicată) pe tot parcursul vieții.	I	B
Terapia cu ACO pe termen lung (NOAC sau AVK cu timp în intervalul terapeutic > 70%) este recomandată la pacienții cu FIA și un scor CHA ₂ DS ₂ -VASc ≥ 2 la bărbați și ≥3 la femei.	I	A			
Terapia cu ACO pe termen lung (NOAC sau AVK cu timp în intervalul terapeutic > 70%) ar trebui luată în considerare la pacienții cu FIA și un scor CHA ₂ DS ₂ -VASc de 1 la bărbați și 2 la femei.	IIa	B			
Aspirina 75-100 mg pe zi (sau clopidogrel 75 mg pe zi) pot fi luate în considerare în plus față de terapia cu ACO pe termen lung la pacienții cu FIA, istoric de IM, cu risc crescut de evenimente ischemice recurente și care nu au un risc crescut de sângerare.	IIb	B			

Terapia antitrombotică după intervenția coronariană percutană la pacienții cu sindrom coronarian cronic și o indicație pentru anticoagularea orală - Capitolul 4

După ICP fără complicații, ar trebui luată în considerare încetarea precoce (≤ 1 săptămână) a aspirinei și continuarea dublei terapii cu ACO și clopidogrel dacă riscul de tromboză a stentului este scăzut sau dacă preocupările legate de riscul de sângerare prevalează asupra preocupărilor legate de riscul de tromboză a stentului, indiferent de tipul de stent utilizat.	IIa	B	După ICP necomplicată la pacienții SCC cu indicație concomitentă pentru ACO: • încetarea timpurie a aspirinei (≤ 1 săptămână); • urmată de continuarea tratamentului cu ACO și clopidogrel: - până la 6 luni la pacienții care nu prezintă risc ischemic crescut sau - până la 12 luni la pacienții cu risc ischemic crescut; • urmat de ACO singur; sunt recomandate.	I	A
Terapie triplă cu aspirină, clopidogrel și un ACO pentru ≥1 lună ar trebui luată în considerare atunci când riscul de tromboză a stentului depășește riscul de sângerare, durată totală (≤ 6 luni) fiind decisă în funcție de evaluarea acestor riscuri și specificată clar la externarea din spital.	IIa	C	Continuarea aspirinei până la 1 lună după ICP, în plus față de ACO și clopidogrel, ar trebui luată în considerare la pacienții cu risc trombotic crescut sau cu caracteristici anatomice /procedurale considerate a fi mai importante decât riscul de sângerare.	IIa	B

Recomandări pentru medicamentele hipolipemiante la pacienții cu sindrom coronarian cronic - Capitolul 4

Statinele sunt recomandate tuturor pacienților cu SCC.	I	A	O statină de intensitate ridicată până la cea mai mare doză tolerată pentru a atinge obiectivele LDL-C este recomandată pentru toți pacienții cu SCC.	I	A
--	---	---	---	---	---

Diagnosticul și managementul pacienților cu angină/ischemie cu artere coronare non-obstructive - Capitolul 5

Măsurătorile RFC și/sau ale rezistenței microcirculatorii pe bază cateter ar trebui luate în considerare la pacienții cu simptome persistente, dar cu artere coronare care sunt fie normale angiografic, fie au stenoze moderate cu iFR/RFF păstrate.	IIa	B	La pacienții cu simptome persistente în ciuda tratamentului medicamentos, cu suspiciune de ANOCA /INOCA (adică simptome anginoase cu artere coronare normale sau cu leziuni non-obstructive la imagistica non-invazivă sau cu stenoze intermediare cu iFR/RFF normale la arteriografia coronariană) și o calitate slabă a vieții, se recomandă testarea funcțională coronariană invazivă pentru a identifica endotipurile potențial tratabile și pentru a îmbunătăți simptomele și calitatea vieții, luând în considerare opțiunile și preferințele pacientului	I	B
Acetilcolina intracoronariană cu monitorizare ECG poate fi luată în considerare în timpul angiografiei, dacă arterele coronare sunt normale angiografic sau au stenoze moderate cu iFR/RFF păstrate, pentru a evalua vasospasmul microvascular.	IIb	B			

Teste de diagnostic pentru angina vasospastică - Capitolul 5

Monitorizarea ambulatorie a segmentului ST ar trebui luată în considerare pentru a identifica deviația segmentului ST în absența unei frecvențe cardiace crescute.	IIa	C	La persoanele cu suspiciune de angină vasospastică și simptome frecvente, monitorizarea ambulatorie a segmentului ST ar trebui luată în considerare pentru a identifica deviația segmentului ST în timpul anginei.	IIa	B
--	-----	---	--	-----	---

Screening pentru boala coronariană la persoanele asimptomatice - Capitolul 5

Estimarea riscului total utilizând un sistem de estimare a riscului cum este SCORE este recomandată adulților asimptomatici >40 de ani fără semne de BCV, diabet, BCR sau hipercolesterolemie familială.	I	C	Screening oportunistic al persoanelor sănătoase pentru depistarea factorilor de risc cardiovascular și pentru estimarea riscului de evenimente cardiovasculare viitoare utilizând sisteme de scor, de ex. SCORE2 și SCORE2-OP, este recomandat pentru a detecta persoanele cu risc crescut și pentru a orienta deciziile de tratament.	I	C
Diagnosticarea progresiei bolii la pacienții cu sindrom coronarian cronic stabilit – Capitolul 6					
Stratificarea riscului este recomandată la pacienții cu simptome noi sau agravate, de preferință prin imagistică de stres sau, alternativ, prin test de efort ECG.	I	B	Stratificarea riscului este recomandată la pacienții cu simptome noi sau agravate, de preferință utilizând imagistica de stres.	I	C
Ghidul ESC/EACTS 2018 pentru revascularizarea miocardică	Clasa ^a	Nivel ^b	Recomandări în versiunea 2024	Clasa ^a	Nivel ^b
Recomandări pentru revascularizare la pacienții cu sindrom coronarian cronic – Capitolul 4					
Revascularizarea pentru îmbunătățirea rezultatelor					
La pacienții cu SCC cu fracție de ejeție VS ≤ 35%					
La pacienții cu uni- sau bivasculară, ICP ar trebui luată în considerare ca o alternativă la BPAC atunci când se poate realiza o revascularizare completă.	IIa	C	La pacienții SCC selectați cu BMV semnificativă din punct de vedere funcțional și FEVS ≤ 35%, care prezintă un risc chirurgical ridicat sau nu sunt operabili, ICP poate fi luată în considerare ca o alternativă la BPAC.	IIb	B
La pacienții cu afectare trivasculară, ICP ar trebui luată în considerare pe baza evaluării de către Echipa Inimii a anatomiei coronariene a pacientului, a șanselor de revascularizare completă, a prezenței diabetului și a comorbidităților.	IIa	C			
Recomandări pentru revascularizare în sindromul coronarian cronic bazate pe anatomie și clinică – Capitolul 4					
Boala trunchiului comun					
Se recomanda ICP în boala trunchiului comun cu scor SYNTAX scăzut (0-22).	I	A	La pacienții cu SCC cu stenoză semnificativă a trunchiului comun de complexitate redusă (scor SYNTAX ≤ 22), la care ICP poate oferi un grad de revascularizare echivalent cu cel al BPAC, ICP este recomandată ca alternativă la BPAC, având în vedere invazivitatea sa redusă și supraviețuire non-inferioară.	I	A
Ar trebui luată în considerare ICP în boala trunchiului comun cu scor SYNTAX intermediar (23-32).	IIa	A	La pacienții SCC cu stenoză semnificativă a trunchiului comun de complexitate intermediară (scor SYNTAX 23-32), la care ICP poate asigura un grad de revascularizare echivalent cu cel al BPAC, ICP ar trebui luată în considerare, având în vedere invazivitatea sa redusă și supraviețuire non-inferioară.	IIa	A
Boală multivasculară cu afectarea trunchiului comun					
Nu se recomanda ICP pentru boala trunchiului comun cu scor SYNTAX ridicat (≥ 33)	III	B	La pacienții cu SCC cu risc chirurgical ridicat, ICP poate fi luată în considerare în locul terapiei medicale exclusive.	IIb	B
Boală multivasculară și diabetul					
Poate fi luată în considerare ICP la pacienții cu SCC cu diabet și boală trivasculară cu scor SYNTAX scăzut 0-22, ICP.	IIb	A	La pacienții cu SCC cu risc chirurgical foarte ridicat, ICP ar trebui luată în considerare în locul terapiei medicale exclusive pentru a reduce simptomele și rezultatele nefavorabile.	IIa	B
Nu se recomanda ICP la pacienții cu SCC, diabet și boală trivasculară cu scor SYNTAX intermediar sau ridicat (> 22)	III	A			
Boală uni- sau bivasculară ce implică ADA proximală					

Pentru boala uni- sau bivasculară cu stenoză proximală a ADA, se recomandă BPAC sau ICP.	I	A	La pacienții cu SCC cu boală uni- sau bivasculară semnificativă ce implică ADA proximală și cu răspuns insuficient la terapia medicală conform ghidurilor, BPAC sau ICP sunt recomandate în locul terapiei medicale exclusive pentru îmbunătățirea simptomelor și a rezultatelor.	I	A
			La pacienții cu SCC cu boală uni- sau bivasculară semnificativă complexă ce implică ADA proximală, mai puțin pretabilă ICP și cu răspuns insuficient la terapia medicală conform ghidurilor, BPAC este recomandat în locul ICP pentru îmbunătățirea simptomelor și reducerea ratelor de revascularizare.	I	B
Boală uni- sau bivasculară ce nu implică ADA proximală					
Se recomandă ICP pentru boala uni- sau bivasculară fără stenoză proximală a ADA.	I	C	La pacienții simptomatici cu SCC cu boala uni- sau bivasculară ce nu implică ADA proximală și cu răspuns insuficient la terapia medicală conform ghidurilor, ICP este recomandată pentru a îmbunătăți simptomele.	I	B
Pentru boala uni- sau bivasculară fără stenoză proximală a ADA, BPAC poate fi luat în considerare.	IIb	C	La pacienții simptomatici cu SCC cu boala uni- sau bivasculară ce nu implică ADA proximală și cu răspuns insuficient la terapia medicală conform ghidurilor, nepretabilă revascularizării prin ICP, BPAC poate fi luat în considerare pentru ameliorarea simptomelor.	IIb	C

FIA, fibrilație atrială; ANOCA, angină cu artere coronare non-obstructive; BPAC, bypass aorto-coronarian; BAC, boală arterială coronariană; BCC, blocant al canalelor de calciu; SCC, sindrom coronarian cronic; RFC, rezerva de flux coronarian; CHA2DS2-VASc, insuficiență cardiacă congestivă sau disfuncție ventriculară stângă, hipertensiune arterială, vârstă ≥ 75 (dublu), diabet, accident vascular cerebral (dublu), boală vasculară, vârstă 65-74, categoria de sex (feminin); BCR, boală cronică de rinichi; BCv, boală cardiovasculară; DAPT, terapie dublă antiplachetară; DOAC, anticoagulant oral direct; EACTS, Asociația Europeană de Chirurgie Cardio-Toracică; ECG, electrocardiogramă; ESC, Societatea Europeană de Cardiologie; RFF, rezerva fracțională de flux; iFR(iwFR), raport instantaneu al presiunii în perioada free-wave; INOCA, ischemie cu artere coronare non-obstructive; ADA, artera descendentă anterioară; LDL-C, colesterol cu lipoproteine cu densitate joasă; VS, ventricul stâng; FEVS, fracția de ejeție a ventriculului stâng; IM, infarct miocardic; BMV, boală multivasculară; NOAC, anticoagulant oral non-antagonist de vitamină K; ACO, anticoagulant/ anticoagulare orală; BAP, boală arterială periferică; ICP, intervenție coronariană percutană; SCORE2, Systematic Coronary Risk Estimation 2-Older Persons; SYNTAX, SYnergy Between PCI with TAXUS and Cardiac Surgery; AVK, antagonist de vitamină K.

^aClasa de recomandare.

^bNivelul dovezilor:q

3. Abordarea etapizată a managementului inițial al pacienților cu suspiciune de sindrom coronarian cronic

Gestionarea persoanelor cu suspiciune de SCC implică patru pași (Figura 2):

PASUL 1. Primul pas este o evaluare clinică generală ce se concentrează pe evaluarea simptomelor și semnelor de SCC, pe diferențierea cauzelor non-cardiace ale durerii toracice și pe excluderea SCA. Această evaluare clinică inițială necesită înregistrarea unei electrocardiografe de repaus (ECG) în 12 derivații, analize de sânge de rutină și, la anumite persoane, radiografie toracică și teste funcționale pulmonare. Această evaluare poate fi efectuată de către medicul de familie.

PASUL 2. Al doilea pas este o examinare cardiacă suplimentară, inclusiv o ecocardiografie de repaus pentru a exclude disfuncția ventriculului stâng (VS) și valvulopatiile. După aceea, se recomandă estimarea probabilității clinice de BAC obstructivă pentru a ghida amânarea sau trimiterea către alte teste invazive și non-invazive.

PASUL 3. Al treilea pas implică teste de diagnostic pentru a stabili diagnosticul de SCC și a determina riscul pacientului de evenimente viitoare.

PASUL 4. Ultimul pas include modificarea stilului de viață și a factorilor de risc în combinație cu medicamente modificatoare de boală. O combinație de medicamente an-

tianginoase este frecvent necesară, iar revascularizarea coronariană este luată în considerare atunci când simptomele sunt refractare la tratamentul medical sau dacă este prezentă o BAC cu risc crescut. Dacă simptomele persistă după ce BAC obstructivă este exclusă, ar trebui luate în considerare boala coronariană microvasculară și vasospasmul.

3.1 PASUL 1: Examinarea clinică generală

3.1.1. Anamneza, diagnosticul diferențial și examenul fizic

Anamneza atentă și detaliată este pasul inițial în stabilirea diagnosticului pentru toate scenariile clinice din spectrul SCC. Cu toate că durerea toracică sau disconfortul toracic (Figura 3) sunt cele mai importante simptome ale SCC, trebuie subliniat faptul că mulți pacienți nu prezintă simptome anginoase caracteristice și că simptomatologia poate varia în funcție de vârstă, sex, rasă, clasă socioeconomică și localizare geografică. În studiile contemporane, doar 10% până la 25% dintre pacienții cu suspiciune de SCC prezintă angină cu factori clasici de agravare și ameliorare, în timp ce 57% până la 78% au simptome mai puțin caracteristice anginei și 10% până la 15% au dispnee la efort.^{33,57}

În timp ce studiile mai vechi sugerau că femeile erau mai susceptibile în a prezenta simptome de durere toracică mai puțin caracteristice,⁵⁸ datele recente arată că durerea toracică anginoasă este la fel de răspândită atât la bărbați, cât și la femei, deși cu caracteristici ușor diferite.⁵⁹

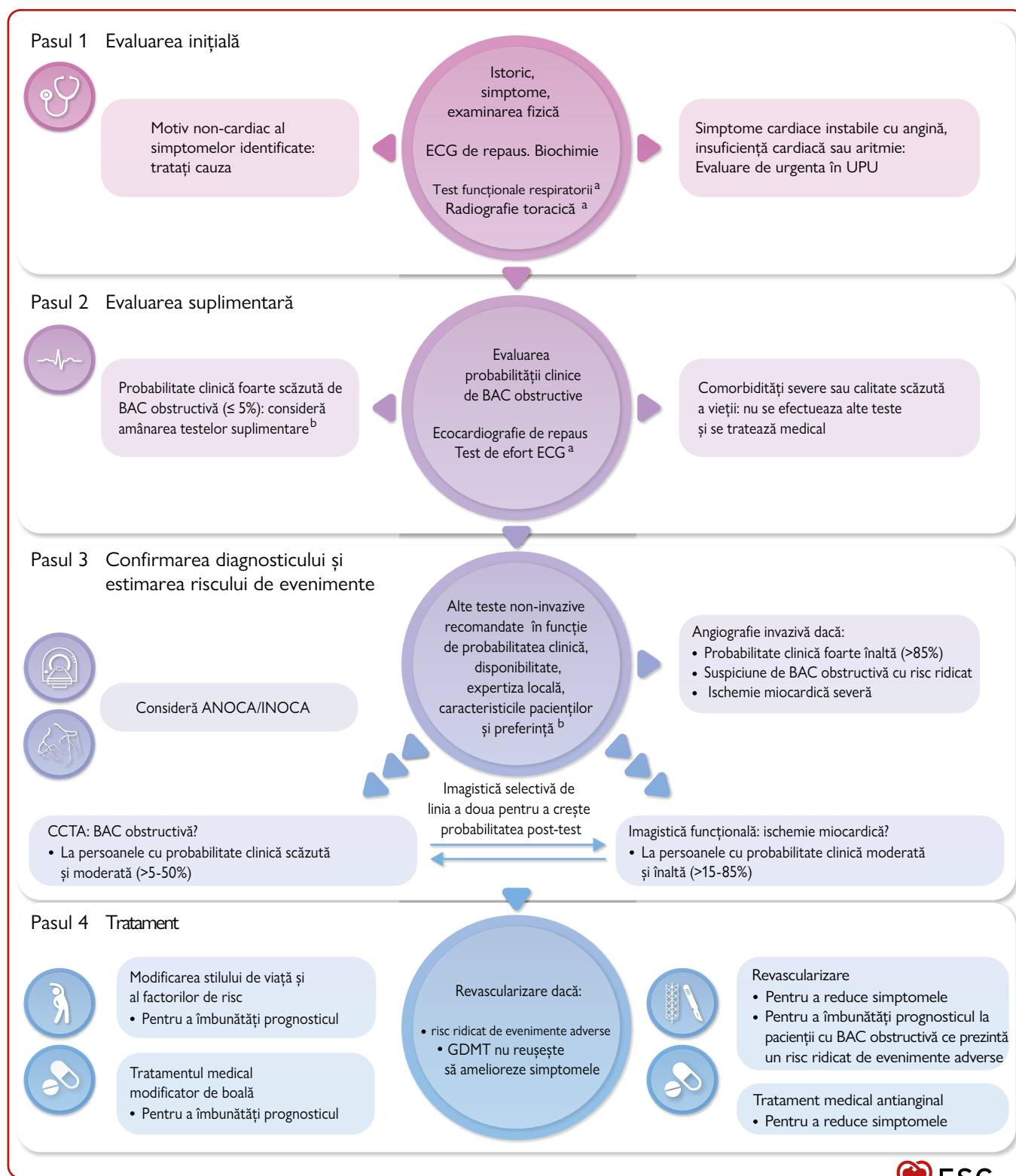


Figura 2 Abordare etapizată pentru gestionarea inițială a indivizilor cu suspiciune de sindrom coronarian cronic. ANOCA, angină cu artere coronare non-obstructive; BAC, boală arterială coronariană; SCC, sindrom coronarian cronic; CCTA, angiografie coronariană prin tomografie computerizată; ECG, electrocardiogramă; UPU, unitatea de primiri urgențe; GDMT, terapie medicală conform ghidurilor; INOCA, ischemie cu artere coronare non-obstructive. ^aLa pacienți selectați. ^bConsiderați și spasmul coronarian sau disfuncția microvasculară.

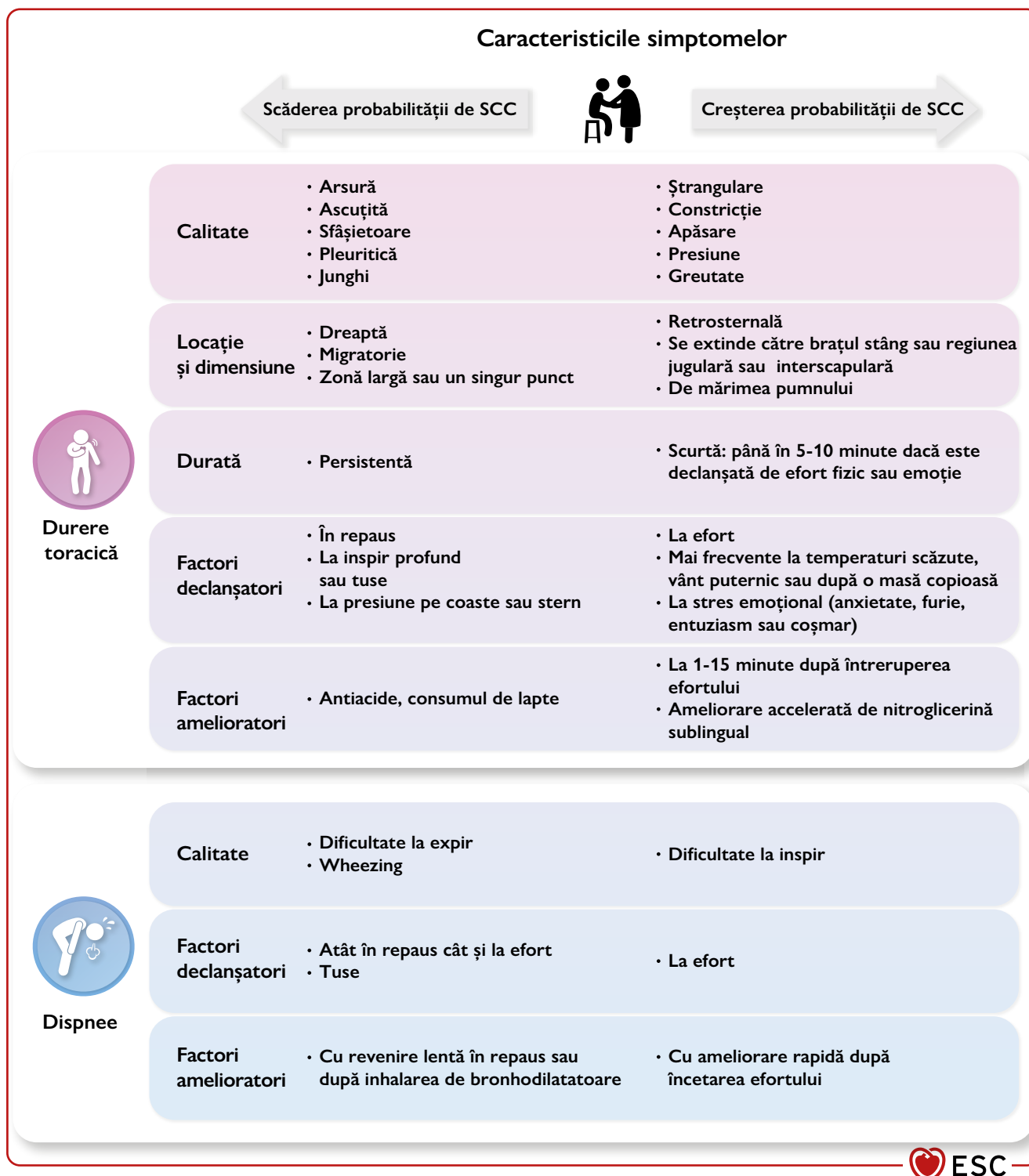


Figura 3 Principalele simptome ale SCC: angină pectorală și dispnee de efort. SCC, sindrom coronarian cronic.

Simptomele au fost clasificate drept angină necaracteristică la peste două treimi din pacienții de ambele sexe.^{21,60} De remarcat, absența simptomelor anginoase nu exclude SCC, deoarece acestea pot fi absente la pacienții cu diabet zaharat cu neuropatie autonomă sau la pacienții vârstnici cu un stil de viață foarte sedentar în ciuda unei BAC obstructive foarte severe. Desigur, durerea toracică nu este întotdeauna angină (adică de origine ischemică), deoarece poate fi legată de afecțiuni non-coronariene (de exemplu, pericardită) sau non-cardiovasculare.^{61,62}

Simptomele durerii anginoase au fost clasificate în mod tradițional ca fiind „tipice, atipice sau non-anginoase/non-cardiace” pe baza localizării durerii, precum și a factorilor de precipitare și ameliorare. Deși angina care îndeplinește toate cele trei caracteristici, cu disconfort toracic retrosternal provocat de efort sau stres emoțional și ameliorat de repaus sau nitroglicerină, este foarte sugestivă pentru ischemia cauzată de BAC obstructivă, aceste caracteristici sunt rareori prezente atunci când ischemia este cauzată de disfuncția microvasculară și vasospasm. În plus, pacienții cu angină „tipică” vs. angină „atipică” incluși în studiul PRECISE au avut rezultate similare la un an⁵⁷, ceea ce evidențiază valoarea prognostică limitată a clasificării simptomului pe baza tipicității anginei utilizate în modelele de predicție a BAC obstructive. Deoarece această terminologie de descriere a simptomelor anginoase nu se mai aliniază conceptelor actuale ale SCC, ea ar trebui înlocuită cu o descriere detaliată a simptomelor (Figura 3). Este important să se efectueze o evaluare completă a durerii torace, inclusiv o excludere obiectivă a ischemiei miocardice cauzate de BAC obstructivă, boală microvasculară și/sau vasospasm coronarian, înainte de a o clasifica drept non-cardiacă.

Clasificarea Societății Canadiene de Cardiologie este încă utilizată pe scară largă ca sistem de clasificare a anginei induse de efort pentru a cuantifica pragul la care apar simptome în cazul activităților fizice (Tabelul 5). Este important faptul că severitatea simptomelor nu este bine asociată cu severitatea BAC obstructivă și pare să difere în funcție de sex. Femeile prezintă angină pectorală mai frecventă decât bărbații, independent de BAC epicardică mai puțin extinsă și ischemie miocardică mai puțin severă⁶³. Angina în repaus nu indică întotdeauna o BAC obstructivă severă și fixă, deoarece poate apărea și la pacienții cu vasospasm coronarian epicardic sau microvascular tranzitoriu.

Este esențială identificarea factorilor de risc coronarian în timpul anamnezei, deoarece aceștia pot fi modificabili și vor fi utilizați pentru estimarea probabilității pre-test de BAC obstructivă. Consilierea pentru renunțarea la fumat începe cu o evaluare cantitativă a consumului anterior și actual de tutun pentru a face factorul de risc mai evident pentru pacient. În plus, trebuie obținut întotdeauna un istoric familial detaliat în ceea ce privește bolile cardiovasculare (BCV) premature sau moartea subită cardiacă. Dacă sunt disponibile, nivelurile de colesterol ajută la definirea hipercolesterolemiei familiale.⁶⁴ De asemenea, este esențial să se evalueze prezența comorbidităților ce afectează probabilitatea de apariție a BAC și supraviețuirea globală. Din cauza prevalenței lor ridicate la pacienții cu SCC, diabetul, boala pulmonară obstructivă cronică, afecțiunile renale și bolile vasculare periferice și cerebrale sunt deosebit de relevante.

Tabelul 5 – Clasificarea severității anginei de efort conform Societății Canadiene de Cardiologie

Grad	Descrierea severității anginei ^{16,6}	
I	Angină numai la efort intens	Prezența anginei în timpul efortului intens, rapid sau obișnuit (mersul pe jos sau urcatul scărilor) dar prelungit
II	Angină la efort moderat	Limitarea ușoară a activităților obișnuite atunci când acestea sunt efectuate rapid, după masă, în frig, în vânt, sub stres emoțional sau în primele câteva ore după trezire, dar și mersul pe jos în pantă, urcatul mai multor etaje obișnuite la o viteză normală și în condiții normale
III	Angină la efort ușor	Dificultăți în a merge pe jos una sau două străzi sau în a urca un etaj în condiții și ritm normale
IV	Angină în repaus	Nu este nevoie de efort pentru a declanșa angina

Simptomele anginoase cu debut recent, cu frecvență sau intensitate diferită, ar trebui să ridice suspiciunea destabilizării unei plăci aterosclerotice coronariene. La acești pacienți trebuie utilizat algoritmul de diagnostic recomandat de Ghidul ESC 2023 pentru managementul pacienților cu sindroame coronariene acute pentru a exclude un eveniment acut.⁶⁵

Atunci când se investighează o suspiciune de SCC, este important să se efectueze un examen fizic amănunțit care să includă măsurarea TA și calcularea indicelui de masă corporală (IMC), să se evalueze prezența anemiei, a hipertensiunii arteriale, a valvulopatiilor, a hipertrofiei ventriculare sau a aritmiilor. Se recomandă, de asemenea, căutarea de semne de boală vasculară non-coronariană, care poate fi asimptomatică (palparea pulsurilor periferice; auscultarea arterelor carotide și femurale) și semne ale altor comorbidități, cum ar fi boala tiroidiană, boala renală sau diabetul. Acest lucru ar trebui utilizat în contextul altor informații clinice, cum ar fi prezența tusei sau a durerii cu caracter de înțepătură, care fac SCC mai puțin probabil. De asemenea, ar trebui să se încerce reproducerea simptomelor prin palpate și testarea efectului nitroglicerinei sublinguale în vederea clasificării simptomelor.

3.1.2 Investigațiile de bază: electrocardiograma în 12 derivații și probele de biochimie

Investigațiile de bază la persoanele cu suspiciune de SCC includ un ECG în 12 derivații, teste de laborator standard, ecocardiografie de repaus și, la pacienți selectați, o radiografie toracică și un test funcțional pulmonar dacă dispneea este principalul simptom. Aceste teste pot fi efectuate în ambulatoriu.

3.1.2.1. Electrocardiograma

Paradigma diagnosticării ischemiei miocardice se bazează de aproape un secol pe detectarea anomaliilor de repolarizare, în principal sub forma subdenivelării segmentului ST sau a anomaliilor unde T. Astfel, ECG-ul de repaus în 12 derivații rămâne o componentă indispensabilă a evaluării inițiale a unui pacient cu durere toracică.⁶⁷

Un ECG de repaus normal este frecvent înregistrat după o criză anginoasă. Cu toate acestea, chiar și în absența anomaliilor de repolarizare, ECG-ul de repaus poate sugera SCC în mod indirect, prin semne de IM în antecedente (unde Q sau R patologice) sau anomalii de conducere [în

principal bloc de ram stâng (BRS) și afectarea conducerii atrioventriculare]. Fibrilația atrială (FIA) este asociată nu rareori cu SCC.⁶⁸ Cu toate acestea, subdenivelarea segmentului ST în timpul tahiaritmiilor supraventriculare nu este un predictor puternic al BAC obstructive.⁶⁹⁻⁷²

ECG-ul poate fi esențial pentru diagnosticul ischemiei miocardice tranzitorii prin înregistrarea modificărilor dinamice ale segmentului ST în timpul anginei în desfășurare. Angina vasospastică (AVS) trebuie suspectată atunci când se observă supra- sau subdenivelări tranzitorii tipice ale segmentului ST cu modificări ale undei U în timpul unei crize anginoase în repaus.⁷³

Monitorizarea ECG ambulatorie pe termen lung poate fi luată în considerare la pacienți selectați pentru a detecta ischemia în timpul episoadelor anginoase fără legătură cu efortul fizic. Modificările ECG care sugerează ischemia în timpul monitorizării ECG ambulatorii sunt frecvente la femei, dar nu sunt corelate cu rezultatele obținute în timpul testării la efort.⁷⁴ Monitorizarea ECG ambulatorie poate, de asemenea, să dezvăluie ischemia „silentioasă” la pacienții cu SCC, dar strategiile terapeutice adresate acestuia nu au demonstrat beneficii clare în ceea ce privește supraviețuirea.^{75,76}

Tabelul de recomandări 1 – Recomandări pentru anamneza, evaluarea factorilor de risc și electrocardiograma de repaus la persoanele cu suspiciune de sindrom coronarian cronic (vezi și Tabelul de Dovezi 1)

Recomandări	Clasa ^a	Nivel ^b
Anamneza și evaluarea factorilor de risc		
La persoanele ce raportează simptome sugestive pentru ischemie de origine miocardică, se recomandă o evaluare detaliată a factorilor de risc cardiovascular, a istoricului medical și a caracteristicilor simptomelor (inclusiv debutul, durata, tipul, localizarea, factorii declanșatori, de ameliorare, momentul zilei).	I	C
Simptome precum durerea toracică declanșată de stresul emoțional; dispneea sau amețelile la efort; durerea în brațe, maxilar, gât sau partea superioară a spatelui; sau oboseala ar trebui considerate ca potențiale echivalențe ale anginei. 18,33,57,59,77	Ila	B
ECG de repaus		
În cazul în care evaluarea clinică sau ECG sugerează SCA mai degrabă decât SCC, se recomandă trimiterea imediată către departamentul de urgență și/sau măsurarea repetată a troponinei, preferabil utilizând teste de înaltă sensibilitate sau ultrasensibile, pentru excluderea injuriei miocardice acute. 78,79	I	B
Se recomandă efectuarea unui ECG de repaus în 12 derivații la toate persoanele care raportează dureri toracice (cu excepția cazului în care se identifică o cauză non-cardiacă evidentă), în special în timpul sau imediat după un episod sugestiv de ischemie miocardică.	I	C
Utilizarea deviațiilor segmentului ST în timpul tahiaritmiilor supraventriculare, în special în timpul tahicardiilor atrioventriculare prin reintrare, per se, ca dovadă fiabilă a BAC obstructivă, nu este recomandată. 80-84	III	B

SCA, sindrom coronarian acut; BAC, boală arterială coronariană; SCC, sindrom coronarian cronic; ECG, electrocardiogramă.

^aClasa de recomandare.

^bNivelul dovezilor.

3.1.2.2. Probele de biochimie

Analizele de sânge identifică potențiale cauze ale ischemiei (ex. anemia severă, hipertiroidismul), factorii de risc cardiovascular (ex. lipidele, glicemia à jeun) și furnizează informații prognostice (ex. boala renală, inflamația). În cazul în care glicemia à jeun și hemoglobina glicată (HbA1c) nu sunt concludente, este util un test suplimentar de toleranță la glucoză orală.^{85,86}

Un profil lipidic, incluzând colesterolul total, colesterolul cu lipoproteine de densitate înaltă (HDL-C) și trigliceridele, ce permite calcularea colesterolului cu lipoproteine de densitate joasă (LDL-C), este necesar la fiecare persoană cu suspiciune de SCC pentru a-i preciza profilul de risc și pentru a orienta tratamentul.^{16,64} Valorile à jeun sunt necesare pentru a caracteriza dislipidemia severă sau hipertrigliceridemia,⁶⁴ dar nu și în alte situații.⁸⁷ Lipoproteina(a) crescută este un marker al riscului cardiovascular, în special al bolii aterosclerotice cu debut precoce;⁸⁸ strategiile de reducere a lipoproteinei(a) sunt investigate în prezent în cadrul studiilor de fază 3 privind rezultatele cardiovasculare.⁸⁹⁻⁹¹ Având în vedere că nivelurile de lipoproteină(a) circulantă sunt determinate genetic și nu fluctuează substanțial de-a lungul vieții,^{89,91} o singură determinare este suficientă la persoanele cu suspiciune de SCC.⁹²

Disfuncția renală crește probabilitatea apariției BAC și are un impact negativ asupra prognosticului.⁹³⁻⁹⁵ Rata de filtrare glomerulară (RFG) influențează, de asemenea, medicamentele eliminate pe cale renală. Este rezonabil să se măsoare și nivelul acidului uric, deoarece hiperuricemia este frecventă și poate afecta funcția renală.

În cazul în care există o suspiciune clinică de instabilitate a BAC, ar trebui determinați markerii biochimici de injurie miocardică, cum ar fi troponina T sau troponina I, de preferință utilizând teste de înaltă sensibilitate, iar tratamentul ar trebui să respecte Ghidul ESC 2023 pentru managementul pacienților cu sindroame coronariene acute.⁶⁵ Dacă se utilizează teste de înaltă sensibilitate, se pot detecta niveluri scăzute de troponină la mulți pacienți cu angină stabilă. Nivelurile crescute de troponină sunt asociate cu rezultate nefavorabile⁹⁶⁻¹⁰⁰, iar studii mici au indicat o posibilă valoare incrementală în diagnosticul BAC obstructive¹⁰¹⁻¹⁰⁴, însă sunt necesare studii mai ample pentru a verifica utilitatea evaluării sistematice la persoanele suspectate de SCC. Deși biomarkeri multipli pot fi utili pentru prognostic, aceștia nu au încă un rol în diagnosticul BAC obstructive, dar au fost publicate unele rezultate promițătoare.¹⁰⁵⁻¹⁰⁸ Măsurarea NT-proBNP ajută la confirmarea sau infirmarea suspiciunii de IC.

Markerii inflamației, cum ar fi proteina C reactivă¹⁰⁹⁻¹¹³ și fibrinogenul¹¹⁴⁻¹¹⁸ sunt predictori ai riscului individual de BAC și pot prezice riscul de evenimente cardiovasculare la pacienții cu SCC,^{99,111} dar valoarea lor este limitată dincolo de factorii de risc tradiționali.¹¹¹ Cu toate acestea, la pacienții care iau statine contemporane, proteina C reactivă înalt sensibilă (hs-CRP) a fost un predictor mai puternic pentru evenimente cardiovasculare viitoare și deces față de LDL-C.^{119,120} Acești pacienți pot beneficia de o reducere suplimentară a LDL-C prin terapii adiționale hipolipemiente, cum ar fi ezetimibul, inhibarea proprotein convertase subtilisin/kexin tip 9 (PCSK9),¹²¹ inclisiranul și acidul bempedolic.¹²²⁻¹²⁴ Nivelurile crescute de hs-CRP la pacienții care iau statine și inhibitori PCSK9 pot indica un risc inflamator rezidual care ar putea fi redus în continuare prin modularea inflamației.^{119,125,126} Inhibarea experimentală a interleukinei-6,

un factor esențial în aterotromboză, a dus la o reducere paralelă marcată a proteinei C reactive și a fibrinogenului la pacienții cu boală cronică de rinichi (BCR) și risc cardiovascular înalt.¹²⁷

Tabelul de recomandări 2 - Recomandări pentru probele de biochimie de bază, necesare în gestionarea inițială a diagnosticului la persoanele cu suspiciune de sindrom coronarian cronic (vezi și Tabelul de Dovezi 2)

Recomandări	Clasa ^a	Nivel ^b
Următoarele teste de sânge sunt recomandate tuturor persoanelor pentru a îmbunătăți stratificarea riscului, a diagnostica comorbiditățile și a orienta tratamentul:		
• profilul lipidic, inclusiv LDL-C, ^{64,128}	I	A
• hemograma completă (inclusiv hemoglobina), ¹²⁹⁻¹³³	I	B
• creatinina cu estimarea funcției renale; ¹³⁴	I	B
• profilul glicemic cu HbA1c și/sau glicemia à jeun. ^{16,86,135,136}	I	B
La pacienții cu suspiciune de SCC se recomandă evaluarea funcției tiroidiene cel puțin o dată. ^{137,138}	I	B
În plus, ar trebui luate în considerare nivelurile plasmatiche ale proteinei C-reactive de înaltă sensibilitate și/sau ale fibrinogenului. ^{109-118,121,125}	Ila	B

SCC, sindrom coronarian cronic; HbA1c, hemoglobină glicozilată; hs-CRP, proteină C reactivă înalt-sensibilă; LDL-C, colesterol cu lipoproteine de densitate joasă.

^aClasa de recomandare.

^bNivelul dovezilor.

3.2 PASUL 2: Investigațiile suplimentare

3.2.1. Probabilitatea clinică pre-test de boală arterială coronariană aterosclerotică obstructivă

Diagnosticul de SCC se bazează pe interpretarea simptomelor, pe stabilirea impactului vârstei, sexului, factorilor de risc și al comorbidităților asupra probabilității de SCC și pe alegerea celui mai adecvat test diagnostic pentru a confirma diagnosticul suspectat clinic. Pentru a facilita diagnosticul, se pot utiliza tabele de predicție pentru BAC obstructivă, care integrează acești factori clinici și oferă îndrumări privind selectarea testelor de diagnostic pe baza capacității acestora de a confirma și de a exclude BAC aterosclerotică obstructivă. De remarcat, aceste modele nu includ probabilitatea de ANOCA/INOCA, care trebuie întotdeauna luată în considerare dacă simptomele persistă după amânarea investigațiilor suplimentare sau a testelor de diagnostic care exclud BAC obstructivă.

Tabelele utilizate pentru estimarea probabilității de BAC obstructivă confirmată prin ICA s-au bazat inițial pe abordarea Diamond-Forrester, care lua în considerare sexul, vârsta și simptomele anginoase.²⁵ Cu toate acestea, tabele au trebuit să fie actualizate de mai multe ori din cauza scăderii prevalenței BAC obstructive la angiografia invazivă în cohortele occidentale contemporane.^{26,29} Supraestimarea prevalenței BAC obstructive a limitat utilizarea acestor tabele în practica clinică și în estimarea precisă a probabilității post-test a BAC obstructive prin metode de diagnostic imagistic.^{1,29,30}

Ghidul ESC 2019 pentru diagnosticul și managementul SCC a introdus conceptul de probabilitate clinică ca o evaluare mai cuprinzătoare și individualizată a probabilității de

BAC obstructivă.¹

În comparație cu un model de probabilitate pre-test elementar, încorporarea factorilor de risc în modelul de probabilitate pre-test elementar (bazat pe vârstă, sex și simptome) duce la o îmbunătățire a predicției BAC obstructive, reclasifică mai multe persoane la probabilitate foarte scăzută și scăzută de boală și menține o calibrare ridicată.^{30,139,140} Modelul de Probabilitate Clinică ponderată cu Factorii de Risc (RF-CL) include sexul, vârsta, simptomele anginoase și numărul de factori de risc fără a pierde acuratețea diagnosticului în comparație cu modelele mai avansate care necesită un calcul computerizat (Figura 4).^{139,141,142} Modelul RF-CL triplează numărul de subiecți clasificați ca având o probabilitate foarte scăzută ($\leq 5\%$) de BAC obstructivă în comparație cu modelul de Probabilitate pretest ESC (ESC-PTP) (38% vs. 12%),¹³⁹ prezicând în același timp rate anualizate ale evenimentelor de infarct miocardic și deces de 0,5%, 1,1% și 2,1% pentru persoanele cu probabilitate foarte scăzută, scăzută și, respectiv, moderată de BAC obstructivă.¹⁴³

Ajustarea individuală a probabilității poate fi necesară la persoanele cu factori de risc unici severi sau comorbidități asociate cu o prevalență crescută a BAC obstructive, care nu sunt reflectate în modelul RF-CL, de exemplu hipercolesterolemia familială, disfuncția renală severă, bolile reumatice/inflamatorii și boala arterială periferică (BAP).

Testul ECG de efort poate modifica probabilitatea unei BAC obstructive și poate fi utilizat la pacienții cu probabilitate clinică scăzută ($> 5\%-15\%$), la care un test negativ permite reclasificarea în grupul cu probabilitate clinică foarte scăzută ($\leq 5\%$) cu un prognostic favorabil.¹⁴⁴ Cu toate acestea, CCTA ca test de diagnostic de primă linie poate oferi informații mai precise și a fost asociată cu mai puține simptome de angină în timpul urmăririi decât o strategie cu test ECG de efort ca primă investigație.¹⁴⁵⁻¹⁴⁸ În plus, în studiile randomizate au fost observate mai multe evenimente adverse cu o strategie de diagnostic bazată pe test ECG de efort față de CCTA.^{34,146} Cu toate acestea, testul ECG de efort rămâne util din punct de vedere clinic pentru reproducerea simptomelor anginoase, care au o valoare prognostică.^{149,150}

Spre deosebire de testul de efort ECG, vizualizarea plăcii aterosclerotice calcificate în artera coronară are un impact semnificativ asupra probabilității clinice de BAC aterosclerotică obstructivă. Calcificarea arterelor coronare (CAC) poate fi evaluată prin măsurarea scorului de calciu al arterelor coronare (CACS), care este derivat dintr-o tomografie computerizată (CT) fără contrast sincronizată ECG. Alternativ, prezența CAC poate fi evaluată calitativ prin inspectarea vizuală a arterelor coronare pe o tomografie computerizată toracică non-cardiacă anterioară, dacă este disponibilă. Absența CAC (CACS= 0) are o valoare predictivă negativă foarte mare ($> 95\%$) pentru BAC obstructivă.¹⁵¹ De remarcat, la pacienții tineri, BAC obstructivă este rară, dar atunci când este prezentă, un procent mai mare (58% dintre cei mai tineri de 40 de ani) au un CACS de 0 în comparație cu pacienții mai în vârstă cu BAC obstructivă (9% dintre cei cu vârsta cuprinsă între 60 și 69 de ani).¹⁵²

Studii mici, randomizate, au arătat că investigațiile suplimentare pot fi amânate în siguranță la pacienții fără CAC, fără creșterea ratelor de evenimente în timpul urmăririi.^{146,153} În cele din urmă, într-un studiu observațional prospectiv mai amplu, absența CAC izolată a fost suficientă pentru a defini un grup cu risc scăzut ce nu necesită investigații

suplimentare, cu o acuratețe îmbunătățită în comparație cu modelele de predicție clinică elementare.¹⁵⁴ Combinația CACS cu modelul RF-CL [CACS + RF-CL (Probabilitatea clinică ponderată cu scorul de calciu al arterelor coronare – CACS-CL) a arătat cel mai puternic potențial de a amâna în mod eficient testarea cardiacă în comparație cu alte modele de predicție clinică sau CACS singur (ajustarea estimării probabilității clinice a BAC obstructive).^{139,154} Cu modelul CACS-CL, un număr mult mai mare de persoane (54%) comparativ cu modelul RF-CL (38%) au fost clasificate ca având o probabilitate clinică foarte scăzută de BAC obstructivă în cohortele de validare externă.¹³⁹ În cele din urmă, modelul CACS-CL a fost superior altor modele de predicție clinică în ceea ce privește predicția IM și a decesului în timpul urmăririi.¹⁴³

Detectarea prin ecografie sau tomografie computerizată a bolii aterosclerotice a arterelor non-coronare, ex. a aortei și a arterelor carotide sau femurale, poate crește probabilitatea clinică de BAC obstructivă¹⁵⁵⁻¹⁵⁸ și riscul de evenimente BCV viitoare.^{159,160} Cu toate acestea, precizia cu care detecția bolii aterosclerotice non-coronariene impac-tează estimarea probabilității de BAC obstructivă necesită investigații suplimentare.

În general, persoanele cu o probabilitate foarte scăzută ($\leq 5\%$) de BAC obstructivă nu necesită teste diagnostice suplimentare decât dacă simptomele persistă și au fost excluse cauzele non-cardiace. La pacienții cu o probabilitate scăzută ($> 5\%$ - 15%) de BAC obstructivă, beneficiul investigațiilor diagnostice este incert, dar pot fi efectuate dacă simptomele sunt limitative și necesită clarificare. Pacienții cu probabilitate moderată ($> 15\%$ - 50%), înaltă ($> 50\%$ - 85%) și foarte înaltă ($> 85\%$) de BAC obstructivă sunt încurajați să efectueze investigații diagnostice suplimentare.

Prin utilizarea estimărilor probabilității pre-test și a ra-portelor de probabilitate pozitivă și negativă ale testelor imagistice de diagnostic, este posibil să se calculeze probabilitatea post-test de BAC obstructivă. Prin urmare, es-timarea probabilității pre-test este utilă pentru a orienta strategia de investigații diagnostice non-invasive în vederea detectării BAC obstructivă (Capitolul 3.3.4).

Tabelul de recomandări 3 – Recomandări pentru estimarea, ajustarea și reclasificarea probabilității de boala aterosclerotică obstructivă a arterelor coronare în gestionarea inițială a diagnosticului la persoanele cu suspiciune de sindrom coronarian cronic (vezi și Tabelul de Dovezi 3)

Recomandări	Clasa ^a	Nivel ^b
Se recomandă estimarea probabilității pre-test a BAC epicardice obstructive utilizând modelul de Probabilitatea Clinică ponderată cu Factorii de Risc. ^{139,140,142,143,161,162}	I	B
Se recomandă utilizarea de date clinice suplimentare (ex. examinarea arterelor periferice, ECG de repaus, ecocardiografie de repaus, prezența calcificărilor vasculare la testele imagistice efectuate anterior) pentru a ajusta estimarea obținută prin modelul de Probabilitatea Clinică ponderată cu Factorii de Risc. ¹⁶³	I	C
La persoanele cu o probabilitate pre-test foarte scăzută ($\leq 5\%$) de BAC obstructivă, ar trebui luată în considerare amânarea testelor de diagnostic suplimentare. ^{139,164}	IIa	B
La persoanele cu o probabilitate pre-test scăzută ($> 5\%$ - 15%) de BAC obstructivă, CACS ar trebui luat în considerare pentru reclasificarea subiecților și pentru identificarea mai multor persoane cu o probabilitate clinică ponderată cu CACS foarte scăzută ($\leq 5\%$). ^{139,143,165}	IIa	B
La persoanele cu o probabilitate inițial scăzută ($> 5\%$ - 15%) de BAC obstructivă, testul de efort ECG și detectarea bolii aterosclerotice în arterele non-coronare pot fi luate în considerare pentru a ajusta estimarea probabilității pre-test. ^{144,166}	IIb	C

CACS, scorul de calciu al arterelor coronare; BAC, boala arterială coronariană; ECG, electrocardiograma.

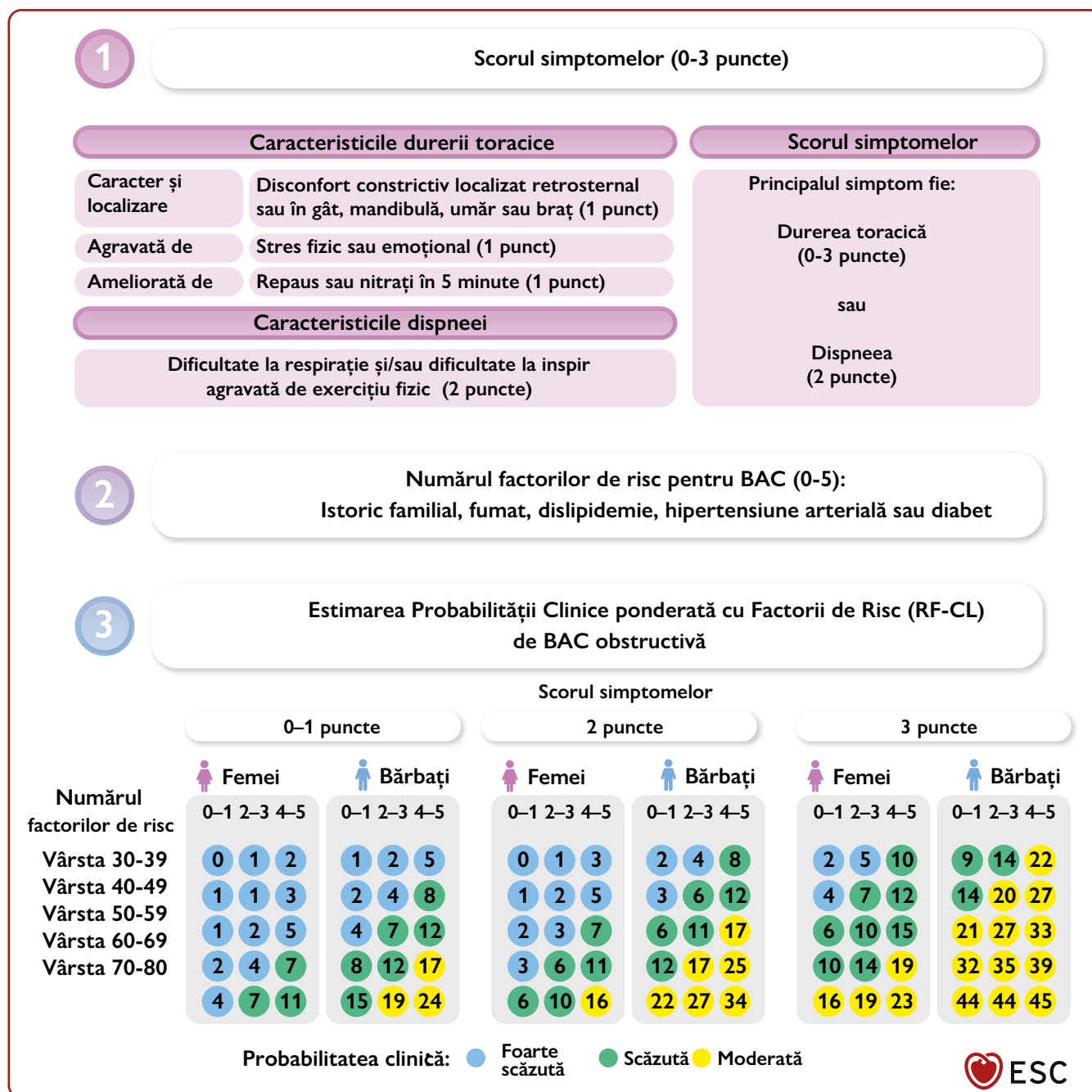


Figura 4 Estimarea probabilității clinice de boală arterială coronariană obstructivă. BAC, boală arterială coronariană; RF-CL, probabilitatea clinică ponderată cu factorii de risc. Datele provin de la Winther et al.¹³⁹ Scorul simptomelor înlocuiește terminologia anterioară, potențial înșelătoare, care definea prezența a trei caracteristici ale durerii toracice drept angină „tipică” (aici= 3 puncte), două din trei caracteristici drept angină „atipică” (aici= 2 puncte) și niciuna sau o caracteristică drept „non-cardiacă/non-anginoasă” (aici= 0-1 punct). Istoricul familial de BAC este definit ca 1 sau mai multe rude de gradul întâi cu semne timpurii de BAC (bărbați < 55 și femei < 65 de ani); fumat, ca fumător activ sau fost fumător; dislipidemie, hipertensiune arterială și diabet, ca prezente la momentul diagnosticului. Valorile din panoul inferior sunt estimările probabilității clinice exprimate în %.

3.2.2. Ecocardiografia transtoracică și rezonanță magnetică cardiacă de repaus

O examinare ecocardiografică va furniza informații importante despre funcția și anatomia cardiacă. Pacienții cu SCC au adesea fracția de ejeție a ventriculului stâng (FEVS) preservată.¹⁶⁷ O funcție VS diminuată și/sau anomalii regionale de cinetică parietală pot spori suspiciunea de afectare miocardică ischemică,¹⁶⁷ iar o distribuție a disfuncției VS care urmează teritoriul anatomic de perfuzie al arterelor coronare este tipic la pacienții care au avut deja un IM.^{168,169} Identificarea anomaliilor regionale de cinetică parietală poate fi dificilă prin evaluare vizuală, iar detectarea alungirii sistolice timpurii, a scurtării sistolice diminuate sau a scurtării post-sistolice prin tehnici de imagistică a deformării (strain)¹⁷⁰⁻¹⁷² sau prin noi parametri, cum ar fi lucrul miocardic global,¹⁷³ poate fi utilă la persoanele cu o funcție a VS aparent normală, dar cu suspiciune clinică de SCC. Disfuncția diastolică a VS a fost raportată ca fiind un semn precoce al disfuncției miocardice ischemice și poate fi, de asemenea, un indicator al disfuncției microvasculare.^{174,175}

Ecocardiografia poate ajuta la identificarea cauzelor alternative ale durerii toracice (ex. pericardita) și la diagnosticarea valvulopatiilor, a IC ischemice și a majorității cardiomiopatiilor,¹⁷⁶ deși aceste boli pot coexista cu BAC obstructivă. Utilizarea unui agent de contrast ecocardiografic poate fi utilă la pacienții cu ferestre ecografice deficitare.¹⁷⁷

Rezonanța magnetică cardiacă (RMC) este o alternativă la pacienții cu suspiciune de BAC atunci când ecocardiografia (cu utilizarea unui agent de contrast ecografic) nu este concludentă.¹⁷⁸ Rezonanța magnetică cardiacă poate evalua funcția globală și regională,¹⁷⁹ iar utilizarea RMC cu captare tardivă de gadolinu (LGE) poate dezvălui un model tipic de miocard cicatrizat la pacienții care au suferit deja un IM.¹⁸⁰ În plus, RMC furnizează informații privind ischemia miocardică prin evaluarea defectelor de perfuzie induse de stres.¹⁸¹

Cel mai puternic predictor al supraviețuirii pe termen lung este funcția sistolică a VS. Prin urmare, stratificarea riscului prin evaluarea funcției sistolice a VS este utilă la toate persoanele simptomatice cu suspiciune de SCC. Mortalitatea crește pe măsură ce FEVS scade.¹⁸² Managementul pacienților cu angină sau simptome de IC, cu FEVS diminuată ≤ 40% sau ușor diminuată 41% - 49%, este descris în Capitolul 4.

Tabelul de recomandări 4 – Recomandări pentru ecografia transtoracică de repaus și imagistica prin rezonanță magnetică cardiacă în gestionarea inițială a diagnosticului la persoanele cu suspiciune de sindrom coronarian cronic (vezi și Tabelul de Dovezi 4)

Recomandări	Clasa ^a	Nivel ^b
Se recomandă o ecocardiografie transtoracică de repaus: pentru a măsura FEVS, volumele și funcția diastolică; • a identifica anomaliile de cinetică parietală regională; • a identifica bolile cardiace non-coronariene (ex. hipertrofie, cardiomiopatie, valvulopatie, revărsat pericardic); • a evalua funcția ventriculară dreaptă și a estima presiunea sistolică în artera pulmonară; pentru a rafina stratificarea riscului și a ghida tratamentul. ^{167,183,184}	I	B
RMC, dacă este disponibilă, poate fi luată în considerare ca o alternativă imagistică la persoanele cu evaluare ecocardiografică neconcludentă. ^{185,186}	IIb	C

RMC, rezonanță magnetică cardiacă; FEVS, fracția de ejeție a ventriculului stâng.

^aClasa de recomandare.

^bNivelul dovezilor.

3.2.3. Testul de efort electrocardiografic

Testul de efort ECG are un cost redus, nu utilizează radiații ionizante, este accesibil pe scară largă și rămâne o alternativă de test diagnostic în funcție de resursele locale și caracteristicile individuale.

Testul de efort ECG clasic, ce implică un exercițiu gradat până la apariția fatigabilității, durerii sau disconfortului toracic limitativ, al modificărilor ECG ischemice semnificative, al aritmiilor, al hipertensiunii excesive, scăderii TA sau după atingerea a 85% din frecvența cardiacă maximă teoretică, a fost tehnica de examinare fundamentală utilizată în cardiologia clinică pentru evaluarea persoanelor cu suspiciune de SCC. Testul de efort ECG are o performanță de diagnostic al BAC obstructive mai scăzută în comparație cu imagistica funcțională modernă și CCTA,¹⁴⁸ care, prin urmare, ar trebui să fie preferate ca test de primă linie la subiecții cu suspiciune de SCC. Mai multe studii clinice au confirmat că o strategie bazată pe imagistica anatomică^{34,146,187,188} sau funcțională¹⁸⁹ simplifică diagnosticul, permite direcționarea terapiilor și intervențiilor preventive și potențial reduce riscul de IM în comparație cu tratamentul obișnuit bazat pe testul de efort ECG. În plus, două studii randomizate au arătat că pacienții au raportat mai puține simptome anginoase în timpul urmăririi atunci când au fost randomizați pentru CCTA ca investigație index pentru durerea toracică stabilă, comparativ cu testul de efort ECG.^{145,146}

Deși studiul Scottish Computed Tomography of the Heart (SCOT-HEART) a favorizat CCTA ca test de primă linie în SCC, o analiză *post hoc* a sugerat că rezultatele anormale ale testului de efort ECG rămân un indicator specific al BAC obstructive și sunt asociate cu revascularizarea coronariană viitoare și cu riscul de IM.¹⁸⁸ Testul de efort ECG cu rezultate clar anormale a avut cea mai mare putere predictivă pentru aceste rezultate; cu toate acestea, la o proporție mare de persoane care au fost supuse testului de efort ECG, în special la cele cu rezultate normale sau neconcludente, a existat o proporție semnificativă de BAC non-obstructivă și obstructivă nerecunoscută, ce poate fi detectată suplimentar prin imagistică CCTA.¹⁸⁸ În studiul WOMEN (What is the Optimal Method for Ischemia Evaluation of Women), care a inclus femei simptomatice cu risc scăzut, testul de efort ECG a fost la fel de eficient ca scintigrafia de perfuzie miocardică la efort, cu o incidență similară a evenimentelor cardiovasculare adverse majore (MACE) la 2 ani, definite ca deces din cauza BAC sau spitalizare pentru SCA sau IC, oferind în același timp reducerea semnificativă a costurilor de diagnostic.¹⁹⁰ Persoanele care fac efort > 10 echivalenți metabolici cu un test de efort ECG negativ și un scor Duke Treadmill cu risc scăzut au un prognostic bun, cu o nevoie limitată de investigații suplimentare și de revascularizare.^{166,191} Pacienții cu ischemie marcată la un nivel de efort scăzut și un scor Duke Treadmill cu risc ridicat pot beneficia de investigații anatomice sau funcționale suplimentare. În regiunile cu acces limitat la imagistica funcțională sau CCTA sau la persoanele cu o probabilitate pre-test scăzută (> 5% - 15%) de BAC obstructivă,¹⁴⁴ testul de efort ECG rămâne așadar util pentru stratificarea riscului și prognostic.¹⁴⁴ În special, la subiecții cu o probabilitate scăzută (>5% - 15%) de BAC obstructivă, un test de efort ECG negativ poate ajuta la reclasificarea pacienților în clasa de probabilitate foarte scăzută (< 5%), la care investigațiile suplimentare pot fi amânate.¹⁴⁴

Un test de efort ECG nu are valoare diagnostică la pacienții cu ECG anormal în repaus ce împiedică interpretarea

modificărilor segmentului ST în timpul efortului (ex. BRS, ritm stimulat, sindrom Wolff–Parkinson–White, subdenivelarea segmentului ST $\geq 0,1$ mV pe ECG de repaus sau tratament cu digitală). La pacienții cu BAC cunoscută, testul de efort ECG poate fi luat în considerare la pacienți selecți pentru a completa evaluarea clinică a acestora în vederea evaluării simptomelor, modificărilor segmentului ST, toleranței la efort, aritmiilor, răspunsului TA și a riscului de evenimente.

În concluzie, din cauza sensibilității (58%) și specificității (62%) scăzute, testul de efort ECG are o performanță diagnostică scăzută pentru diagnosticul BAC obstructiv¹⁴⁸ și ar trebui utilizat în principal pentru stratificarea riscului.

Tabelul de recomandări 5 – Recomandări pentru testul de efort ECG în gestionarea inițială a diagnosticului la persoanele cu suspiciune de sindrom coronarian cronic (vezi și Tabelul de Dovezi 5)

Recomandări	Clasa ^a	Nivel ^b
Testul de efort ECG este recomandat la pacienți selecțat ^c pentru evaluarea toleranței la efort, simptomelor, aritmiilor, răspunsului TA și a riscului de evenimente.	I	C
Testul de efort ECG poate fi considerat ca un test alternativ pentru a confirma sau a exclude BAC atunci când investigațiile imagistice non-invasive nu sunt disponibile. ^{148,166,188,190,191}	IIb	B
Un test de efort ECG poate fi luat în considerare pentru a rafina stratificarea riscului și tratamentul. ¹⁸⁸	IIb	B
La persoanele cu o probabilitate pre-test scăzută (> 5%-15%) de BAC obstructivă, se poate lua în considerare un test de efort ECG pentru a identifica pacienții la care investigațiile suplimentare pot fi amânate. ¹⁴⁴	IIb	C
Testul de efort ECG nu este recomandat în scop diagnostic la pacienții cu subdenivelare a segmentului ST $\geq 0,1$ mV pe ECG de repaus, bloc de ramură stângă sau care sunt tratați cu digitală.	III	C
La persoanele cu o probabilitate pre-test scăzută sau moderată (> 5%-50%) de BAC obstructivă, nu se recomandă un test de efort ECG pentru a exclude BAC, dacă CCTA sau testele imagistice funcționale sunt disponibile. ¹⁴⁸	III	C

TA, tensiune arterială; BAC, boală arterială coronariană; CCTA, angiografie coronariană prin tomografie computerizată; ECG, electrocardiograma.

^aClasa de recomandare.

^bNivelul dovezilor.

^catunci când aceste informații vor avea un impact asupra strategiei de diagnostic sau managementului.

3.2.4. Radiografia toracică

Radiografia toracică este frecvent utilizată în evaluarea pacienților care prezintă dureri toracice. Cu toate acestea, în contextul SCC, aceasta nu oferă informații specifice pentru un diagnostic precis sau pentru stratificarea riscului. Testul poate ajuta în evaluarea pacienților cu suspiciune de IC. În plus, radiografia toracică se poate dovedi benefică în diagnosticul afecțiunilor pulmonare care coexistă adesea cu BAC sau în excluderea altor cauze potențiale ale durerii toracice.

3.2.5. Monitorizarea ambulatorie a electrocardiogramelor

Monitorizarea ambulatorie ECG poate ajuta la evaluarea pacienților cu dureri toracice și palpitații. De asemenea, poate ajuta la detectarea și evaluarea ischemiei miocardice silențioase, precum și a suspiciunii de AVS.¹⁹²⁻¹⁹⁴

Tabelul de recomandări 6 – Recomandări pentru radiografia toracică în gestionarea inițială a diagnosticului la persoanele cu suspiciune de sindrom coronarian cronic (vezi și Tabelul de Dovezi 6)

Recomandări	Clasa ^a	Nivel ^b
O radiografie pulmonară ar trebui luată în considerare la persoanele cu: - semne și simptome sugestive de insuficiență cardiacă; - suspiciune de boală pulmonară acută; - suspiciune de durere toracică aortică, cardiacă non-coronariană sau de alte cauze toracice.	IIa	C

^aClasa de recomandare.

^bNivelul dovezilor.

Tabelul de recomandări 7 – Recomandări pentru monitorizarea ambulatorie ECG în gestionarea inițială a diagnosticului la persoanele cu suspiciune de sindrom coronarian cronic (vezi și Tabelul de Dovezi 7)

Recomandări	Clasa ^a	Nivel ^b
Monitorizarea ambulatorie ECG este recomandată la persoanele cu durere toracică și suspiciune de aritmii.	I	C
Monitorizarea ambulatorie ECG ar trebui luată în considerare la persoanele cu suspiciune de angină vasospastică. ¹⁹²⁻¹⁹⁴	IIa	B

ECG, electrocardiogramă.

^aClasa de recomandare.

^bNivelul dovezilor.

3.3 PASUL 3: Confirmarea diagnosticului

3.3.1. Imagistica anatomică: angiografie coronariană prin tomografie computerizată

Prin injectarea intravenoasă (i.v.) a agentului de contrast, CCTA permite vizualizarea anatomică directă a lumenului și a peretelui arterei coronare. CCTA este un test practic, non-invaziv, cu performanță diagnostică dovedită în detectarea stenozele obstructive ale arterelor coronare comparativ cu ICA.^{32,148}

Stenozele coronariene obstructive au fost de obicei definite utilizând praguri vizuale de reducere a diametrului cu 50% sau 70%. Este acceptat faptul că nu toate stenozele anatomice care depășesc aceste praguri, în special cele cu severitate moderată (50%-69%), sunt semnificative din punct de vedere hemodinamic sau funcțional¹⁹⁵ sau induc ischemie miocardică.¹⁹⁶ În funcție de contextul clinic, poate fi necesar să se completeze CCTA cu date funcționale obținute fie prin tehnici imagistice non-invasive, fie prin angiografie invazivă cu rezervă fracțională de flux (RFF) (a se vedea Capitolul 3.3.3.2), atunci când consecința hemodinamică a unei stenoze este considerată discutabilă pentru opțiunile de management.

În timp ce mai multe studii anterioare (publicate în timpul sau înainte de 2016) au raportat o rată mai mare de ICA ulterioară la pacienții care au beneficiat de CCTA comparativ cu imagistica funcțională,¹⁹⁷ acest lucru nu a mai fost observat în studiile mai recente (publicate după 2016). În plus, creșterea utilizării procedurilor invazive a fost legată de neaderarea la recomandările ghidurilor, întrucât aceste proceduri au fost utilizate semnificativ mai puțin atunci când au fost adoptate ghidurile.

Rezerva fracțională de flux derivată din angiografia coronariană prin tomografie computerizată (RFF-CT) poate completa CCTA prin furnizarea de valori ale RFF de-a lungul arborelui coronarian derivate dintr-un model computațional. RFF-CT a demonstrat o concordanță bună cu RFF invaziv¹⁹⁹ și are utilitate clinică prin reducerea numărului de proceduri ICA inutile.²⁰⁰ Cu toate acestea, la pacienții cu boală severă la CCTA, RFF-CT are un impact mai redus asupra managementului pacienților.²⁰¹ RFF-CT nu necesită stres farmacologic, injectare suplimentară de agent de contrast sau expunere la radiații, însă nu este larg disponibilă și depinde de calitatea imaginii. Cu toate acestea, rata de respingere este raportată ca fiind destul de scăzută în datele din lumea reală cu scanere de ultimă generație.²⁰²⁻²⁰⁴

3.3.1.1. Evaluarea perfuziei miocardice prin tomografie computerizată

Evaluarea perfuziei prin tomografie computerizată, efectuată în condiții de stres farmacologic, a fost validată în raport cu mai multe standarde de referință, inclusiv tomografia computerizată cu emisie de foton unic (SPECT) și RFF invaziv. Aceasta a demonstrat o performanță diagnostică adecvată în cohorte analizate^{205,206} și un potențial de reducere a numărului de proceduri necesare de angiografie invazivă ulterioară, în comparație cu testele funcționale (în principal testul de efort ECG limitat de simptome)¹⁵³. Deși imagistica de perfuzie miocardică CT ar putea completa CCTA în timpul aceleiași vizite, această tehnică necesită administrarea unui stresor farmacologic, a unui agent de contrast și iradierea suplimentară a pacientului. Tehnicile de imagistică și metodele de analiză nu sunt încă standardizate pe scară largă (ex. tehnici de imagistică statică și dinamică, evaluare vizuală și cantitativă).²⁰⁷⁻²⁰⁹

3.3.1.2. Prognosticul, caracteristicile plăcii și oportunitatea de îmbunătățire a rezultatelor

Studiul SCOT-HEART a demonstrat o scădere mică, dar semnificativă a obiectivului combinat de deces cardiovascular sau IM non-fatal (de la 3,9% la 2,3% în timpul urmăririi de 5 ani) la pacienții la care s-a efectuat CCTA în plus față de testele de rutină (test de efort ECG).³⁴ Într-o analiză post-hoc a acestui studiu, caracteristicile CCTA (placă cu atenuare joasă, remodelare pozitivă, calcificări punctiforme și semnul inelului - șervețel) au conferit un risc crescut de deces sau IM non-fatal, deși aceste caracteristici ale plăcii nu au fost independente de CACS.²¹⁰ Evaluarea sistematică a caracteristicilor nefavorabile ale plăcii prin CCTA poate fi o provocare din cauza limitărilor tehnice (rezoluție spațială) și a caracteristicilor pacienților (calcificări).

O meta-analiză de rețea a studiilor randomizate a sugerat că testarea în scop diagnostic cu CCTA a fost asociată cu rezultate clinice similare cu cele ale imagisticii funcționale la pacienții cu suspiciune de boală coronariană stabilă.¹⁹⁷ Într-o altă meta-analiză pe perechi, CCTA a arătat o rată mai mică de IM comparativ cu testarea funcțională, dar diferența de risc procentual absolut a fost mică (0,4%).²¹¹

În cadrul studiilor randomizate disponibile ce compară CCTA cu testarea funcțională (toate ca parte a unei strategii de diagnostic),^{33,210,212} variabilitatea raportării testelor și a gestionării pacienților ar putea explica parțial rezultatele îmbunătățite observate în brațul CCTA al studiului SCOT-HEART. În acest studiu, constatările CCTA, inclusiv ateroscleroza non-obstructivă, au declanșat începerea sau intensificarea tratamentului medical. Creșterea standardizării în raportarea CCTA pentru a cuprinde caracteristicile cheie ale plăcii (acceptând limitările inerente) va fi necesară pentru a obține sistematic informații prognostice și a susține ajustarea strategiilor de gestionare a riscurilor.²¹³

3.3.1.3. Recomandări prealabile pentru angiografia coronariană prin tomografie computerizată

În general, un ritm cardiac lent și regulat și respectarea instrucțiunilor de reținere a respirației sunt necesare pentru a obține imagini de bună calitate. Aceasta include capacitatea de a primi pre-medicație (de obicei beta-blocante orale sau intravenoase) atunci când este necesar. Funcția renală și alergica la agenții de contrast trebuie evaluate înainte de trimitere. Rezoluția temporală și spațială rămân limitări tehnice și pot scădea precizia în stabilirea severității stenozei coronariene. Acest lucru este mai problematic la pacienții în vârstă cu artere coronare puternic calcificate, la care testele funcționale pot fi mai adecvate decât CCTA. Tehnologia CT contemporană (tehnologie cu 64 de secțiuni sau superioară) și o echipă de imagistică bine pregătită pot contribui la atenuarea acestor limitări și trebuie considerate o condiție prealabilă pentru CCTA.

Tabelul de recomandări 8 – Recomandări pentru testele imagistice anatomice non-invazive în gestionarea inițială a diagnosticului la persoanele cu suspiciune de sindrom coronarian cronic – angiografia prin tomografie computerizată coronariană, dacă este disponibilă și susținută de expertiză locală (vezi și Tabelul de Dovezi 8)

Recomandări	Clasa ^a	Nivel ^b
La persoanele cu suspiciune de SCC și probabilitate pre-test scăzută sau moderată (> 5%-50%) de BAC obstructivă, CCTA este recomandată pentru diagnosticul BAC obstructive și estimarea riscului de MACE. ^{33,34,145,212,214-221}	I	A
CCTA este recomandată la persoanele cu probabilitate pre-test scăzută sau moderată (> 5%-50%) de BAC obstructivă pentru a preciza diagnosticul dacă un alt test non-invaziv este non-diagnostic. ²²²	I	B
CCTA nu este recomandată la pacienții cu insuficiență renală severă (eGFR < 30 ml/min/1,73 m ²), insuficiență cardiacă decompensată, calcificare coronariană extinsă, ritm cardiac neregulat rapid, obezitate severă, incapacitatea de a coopera la comenzile de reținere a respirației sau orice alte condiții care pot face puțin probabil obținerea unor imagini de bună calitate.	III	C

BAC, boală arterială coronariană; SCC, sindrom coronarian cronic; CCTA, angiografie coronariană prin tomografie computerizată; eGFR, rata de filtrare glomerulară estimată; MACE, evenimente cardiovasculare adverse majore.

^aClasa de recomandare.

^bNivelul dovezilor.

3.3.2. Imagistica funcțională

3.3.2.1. Ecocardiografie de stres

Ecocardiografia de stres este utilizată pentru a detecta ischemia miocardică prin evaluarea anomaliilor regionale de îngroșare sistolică a peretelui (RWTA) în timpul stresului. Aceasta se bazează pe inducerea ischemiei miocardice prin creșterea cererii de oxigen a miocardului dincolo de aportul sanguin miocardic. Deoarece ischemia începe subendocardic, ce contribuie la mai mult de 50% din îngroșarea sistolică a peretelui miocardic, testele de stres vor precipita anomalii de îngroșare a peretelui în teritoriul de perfuzie al arterelor coronare îngustate. Modalitățile de stres utilizate pentru a crește cererea miocardică de oxigen sunt exercițiul fizic (banda de alergare sau bicicleta) sau administrarea i.v. de dobutamină sau vasodilatatoare (adenozină, dipiridamol, regadenoson) combinate cu atropină (pentru a crește ritmul cardiac în mod egal - un factor determinant major al cererii de oxigen). Ecocardiografia de stres prin creșterea necesarului a oferit acuratețe diagnostică și capacități de stratificare a riscului similare cu cele obținute prin alte modalități contemporane de testare imagistică funcțională.^{148,223} Avantajele ecocardiografiei de stres sunt că este disponibilă pe scară largă, are un cost redus, poate fi efectuată și interpretată la patul pacientului, este rapidă, nu emite radiații ionizante și poate fi repetată fără probleme de siguranță.²²⁴⁻²²⁷

Deși ecocardiografia de stres depinde de operator, ceea ce poate compromite reproductibilitatea, tehnica este la îndemâna oricărui departament sau cabinet de cardiologie. Calitatea compromisă a imaginii, în special la subiecții obezi și cu bronhopneumopatie obstructivă cronică, reprezintă o limitare semnificativă. RWTA poate să nu apară dacă cererea miocardică de oxigen nu este crescută adecvat sau dacă anomaliile de perfuzie induse nu sunt suficient de mari (<10% din miocard), cum ar fi în BAC aterosclerotică ușoară sau BAC obstructivă univasculară.²²⁸ Deoarece ecocardiografia de stres se bazează pe RWTA ca marker al ischemiei, aceasta poate subestima ischemia la pacienții cu boală microvasculară care nu afectează subendocardul, cum este cazul ANOCA/INOCA.³⁶

Agenții de contrast ecografic îmbunătățesc considerabil calitatea imaginilor diagnostice obținute în timpul ecocardiografiei de stres. Aceste microbule, formate din gaz stabil și învelișuri, de dimensiunea și reologia globulelor roșii, pot traversa microcirculația pulmonară și pot induce o opacizare densă a cavităților stângi ale cordului. Calitatea sporită a imaginii și definirea limitelor endocardice prin utilizarea agenților de contrast ecografic îmbunătățesc în mod semnificativ acuratețea ecocardiografiei de stres.^{229,230} Agenții de contrast ecografic pot fi necesari la persoanele cu obezitate și bronhopneumopatie obstructivă cronică și trebuie utilizați în toate cazurile dacă este evident la momentul inițial că nu toate segmentele pot fi vizibile în timpul stresului. Trecerea agenților de contrast ecografic prin miocard permite evaluarea perfuziei miocardice simultan cu cinetica parietală regională, îmbunătățind sensibilitatea ecocardiografiei de stres (o mai bună detectare a bolii univasculară și microvasculare) și stratificarea riscului dincolo de RWTA.²³¹⁻²³⁵ Utilizarea agenților de contrast ecografic în timpul ecocardiografiei de stres pentru evaluarea funcției regionale și globale a VS este puternic recomandată de ghidurile Asociației Europene de Imagistică Cardiovasculară (EACVI) și Societății Americane de Ecocardiografie (ASE) – ambele indicații de clasa I. În

mod similar, evaluarea perfuziei miocardice a primit o recomandare de clasa I din partea EACVI și o recomandare de clasa IIa de către ASE.^{177,236} Agenții de contrast ecografic sunt în general siguri, dar au fost raportate cazuri rare de reacții anafilactice.²³⁷ Măsurarea rezervei de viteză a fluxului coronarian (RVFC) pe baza pe baza înregistrărilor Doppler ale vitezei fluxului în repaus și în timpul stresului în artera descendentă anterioară (ADA) și evaluarea congestiei pulmonare prin vizualizarea liniilor B pe ecografia pulmonară, pot fi adăugate cu ușurință la procedurile ecocardiografice de stres de rutină. Într-un studiu prospectiv observațional multicentric, un RVFC redusă a fost adesea însoțită de RWTA, de o rezervă contractilă anormală a VS și de congestie pulmonară în timpul stresului și a demonstrat o valoare independentă față de RWTA în prezicerea unui rezultat nefavorabil.²³⁸ Includerea acestor parametri suplimentari în procedurile de rutină de ecocardiografie de stres oferă informații privind disfuncția microcirculatorie coronariană.

În cele din urmă, ecografia carotidiană poate fi efectuată în aceeași ședință cu ecocardiografia de stres pentru a evalua ateroscleroza extracoronariană; deși nu adaugă valoare pentru confirmarea unui diagnostic de SCC în sine, acesta oferă o valoare prognostică suplimentară dincolo de ischemia miocardică.^{239,240}

Tabelul de recomandări 9 - Recomandări pentru testele non-invasive în gestionarea inițială a diagnosticului la persoanele cu suspiciune de sindrom coronarian cronic – ecocardiografia de stres, dacă este disponibilă și susținută de expertiză locală (vezi și Tabelul de Dovezi 9)

Recomandări	Clasa ^a	Nivel ^b
La persoanele cu suspiciune de SCC și probabilitate pre-test moderată sau înaltă (> 15%-85%) de BAC obstructivă, ecocardiografia de stres este recomandată pentru a diagnostica ischemia miocardică și a estima riscul de MACE. ^{33,241-246}	I	B
În timpul ecocardiografiei de stres, atunci când două sau mai multe segmente miocardice contigue nu sunt vizualizate, se recomandă utilizarea agenților de contrast ecografic intravenoși disponibili în comerț (microbule) pentru a îmbunătăți precizia diagnosticului. ^{177,229,236,247,248}	I	B
În timpul ecocardiografiei de stres, evaluarea perfuziei miocardice utilizând agenți de contrast ecografic intravenoși disponibili în comerț (microbule) este recomandată pentru a îmbunătăți precizia diagnosticului și pentru a rafina stratificarea riscului dincolo de cinetica parietală. ^{177,230,232,236,249-254}	I	B
În timpul ecocardiografiei de stres, evaluarea Doppler a rezervei de flux a arterei coronare descendente anterioare poate fi luată în considerare pentru a îmbunătăți stratificarea riscului dincolo de cinetica parietală și pentru a evalua funcția microvasculară. ^{177,238,255}	IIb	B

BAC, boală arterială coronariană; SCC, sindrom coronarian cronic; MACE, evenimente cardiovasculare adverse majore.

^aClasa de recomandare.

^bNivelul dovezilor.

3.3.2.2. Scintigrafia de perfuzie miocardică – tomografia computerizată cu emisie de foton unic

Imagistica de perfuzie miocardică SPECT se bazează pe absorbția și retenția unui produs radiofarmaceutic la nivelul miocardului. Trasorii pe bază de Technetium-99m (^{99m}Tc) sunt cel mai frecvent utilizate produse radiofarmaceutice, în timp ce Taliul 201 (^{201}Tl) ar trebui evitat deoarece este asociat cu o expunere mai mare la radiații. SPECT de perfuzie miocardică produce imagini ale retenției regionale a trasorului miocardic, ce reflectă fluxul sanguin miocardic (FSM) regional relativ. Hipoperfuzia miocardică se caracterizează prin absorbția și retenția trasorului radionuclid relativ reduse în timpul dilatației vasculare sau al stresului, comparativ cu absorbția și retenția în repaus. Necesitatea inerentă a existenței unui teritoriu miocardic de referință perfuzat în condiții bazale pentru vizualizarea miocardului cu hipoperfuzie relativă constituie principala limitare a SPECT (și a RMC de stres), în special în cazul BAC multivascular. Scorul de calciu coronarian din CT fără contrast, obținut pentru corecția atenuării, precum și dilatarea ischemică tranzitorie (DIT) și fracția de ejeție (FE) redusă după stres sunt factori predictivi non-perfuzie importanți ai BAC obstructive severe. Ischemia poate fi demonstrată prin exercițiu fizic sau prin administrarea de agenți de stres farmacologic (ex. dobutamină) sau vasodilatatoare (ex. dipiridamol, adenzină sau regadenoson). Agenții farmacologici sunt indicați la pacienții care nu pot face exercițiu fizic în mod adecvat sau pot fi utilizați ca alternativă sau adjuvant la exercițiu fizic. Posibilitatea de a utiliza exercițiu fizic și/sau diferiți agenți de stres farmacologic, în combinație cu disponibilitatea pe scară largă a tehnicii și lipsa contraindicațiilor absolute contribuie la gradul ridicat de versatilitate și aplicabilitate a SPECT de perfuzie miocardică în rutina clinică.

Imagistica de perfuzie miocardică SPECT este asociată cu o bună acuratețe pentru detectarea leziunilor coronariene limitatoare de flux^{148,256-258} și s-a demonstrat că oferă informații prognostice^{223,259} și că îmbunătățește managementul pacienților într-un studiu controlat randomizat (TCR).¹⁷⁸ Camerele SPECT de ultimă generație bazate pe tehnologia detectorului semiconductor de cadmiu-zinc-telluridă (CZT) permit o reducere substanțială a expunerii la radiații și a timpului de achiziție, precum și o acuratețe sporită a diagnosticului²⁶⁰ și o cuantificare absolută a FSM. Prin urmare, performanța sa diagnostică pentru BAC multivasculară s-a îmbunătățit substanțial.²⁶¹ Cu toate acestea, ateroscleroza coronariană non-obstructivă ce nu determină ischemie rămâne nedetectată prin teste funcționale în general.

Dacă este disponibilă, evaluarea perfuziei miocardice prin SPECT este recomandată la pacienții cu suspiciune de SCC cu probabilitate pre-test moderată sau înaltă (15%-85%) de BAC obstructivă sau cu SCC cunoscut. De reținut, în cazul în care se achiziționează CT fără contrast pentru corectarea atenuării, acesta permite evaluarea suplimentară scorului CAC, furnizând informații importante pentru stratificarea riscului chiar și în absența leziunilor coronariene limitatoare de flux.

3.3.2.3. Tomografia cu emisie de pozitroni

În mod similar cu imagistica de perfuzie miocardică SPECT, PET se bazează, de asemenea, pe produse radiofarmaceutice. Cu toate acestea, spre deosebire de SPECT, radionuclizii utilizați în mod obișnuit (și anume ^{13}N -amoniac, ^{15}O -apă și ^{18}F -rubidiu) au o durată de viață scurtă, cu perioade de înjumătățire de ordinul minutelor, ceea ce necesită producerea acestor radionuclizi ad hoc pentru fiecare investigație.

Deoarece corecția atenuării este obligatorie, PET este efectuată în mod obișnuit în combinație cu CT fără contrast. Scanările sunt efectuate atât în repaus, cât și în timpul infuziei de agenți de stres farmacologic (ex. dobutamină) sau de vasodilatatoare (de exemplu, dipiridamol, adenzină sau regadenoson).

În timp ce PET-CT de perfuzie miocardică produce imagini de retenție ce descriu diferențele relative în FSM regional similare cu cele obținute prin SPECT – deși cu o calitate superioară a imaginii și cu o expunere la o doză mult mai mică de radiații, punctul forte unic al imagisticii PET-CT este capacitatea sa de a oferi măsurători cantitative absolute robuste ale FSM. Măsurarea FSM cu PET cardiacă nu crește durata iradierii sau a obținerii imaginilor. Mai multe măsurători ale FSM pot fi obținute în mod obișnuit, inclusiv FSM în timpul hiperemiei, FSM în repaus, rezerva FSM și rezerva FSM relativă și conferă o valoare diagnostică și prognostică suplimentară față de evaluarea perfuziei relative.^{262,263}

Măsurătorile cantitative ale FSM oferă posibilitatea de a evalua persoanele cu FSM difuz afectat cunoscut sau suspectat, ex. cu BAC multivasculară sau disfuncție microvasculară.^{45,264} În general, imagistica de perfuzie miocardică PET-CT este asociată cu o acuratețe ridicată pentru detectarea leziunilor coronariene limitatoare de flux,^{148,258,265} și s-a demonstrat că oferă informații prognostice.^{223,262,263} În mai multe comparații directe, imagistica de perfuzie miocardică PET-CT a depășit alte modalități de imagistică funcțională.^{257,266-269} Cu toate acestea, rămâne de stabilit dacă superioritatea în ceea ce privește acuratețea diagnostică duce la îmbunătățirea eficacității clinice și a managementului post-test.²⁷⁰ Într-un studiu retrospectiv amplu, o rezervă FSM scăzută măsurată prin PET a prezis în mod independent mortalitatea și a ajutat la identificarea pacienților cu beneficiu de supraviețuire în urma revascularizării precoce prin ICP sau bypass aorto-coronarian (BPAC), dincolo de gradul de ischemie miocardică.²⁷¹

Limitările PET-CT rezultă din disponibilitatea sa limitată în comparație cu alte modalități de imagistică. În plus, există heterogenitate metodologică, în special în ceea ce privește pragurile de anormalitate a măsurătorilor cantitative. În cele din urmă, exercițiul fizic este dificil de efectuat.

Dacă este disponibilă, evaluarea perfuziei miocardice prin PET-CT este recomandată în special la pacienții obezi (datorită energiei fotonice ridicate), la pacienții tineri (datorită expunerii reduse la radiații) și la cei cu FSM difuz afectat cunoscut sau suspectat, ex. cu BAC multivasculară sau disfuncție microvasculară.²⁶⁴ De reținut, CT-ul fără contrast obligatoriu pentru corecția atenuării permite suplimentar evaluarea scorului CAC, oferind informații esențiale pentru stratificarea riscului chiar și în absența leziunilor coronariene limitatoare de flux.

3.3.2.4. Imagistica prin rezonanță magnetică cardiacă

Pe lângă faptul că oferă evaluări foarte precise și reproducibile ale anatomiei cardiace generale, volumelor cardiace, funcției și ale caracterizării tisulare, RMC oferă, de asemenea, capacitatea de a evalua perfuzia miocardică, ce se bazează pe perfuzia miocardică de prim-pasaj a agenților de contrast pe bază de gadolinium.

Recent, au fost introduse metode RMC care utilizează diverși parametri pentru evaluarea cantitativă a FSM. Cu toate acestea, performanța de diagnostic a acestor parametri variază foarte mult între studii, iar protocoalele și software-ul standardizate lipsesc.²⁷² Prin urmare, în prezent în practica clinică este utilizată evaluarea vizuală a defectelor

de perfuzie. Imagistica perfuziei miocardice prin RMC de stres combină rezoluția spațială ridicată cu absența radiațiilor ionizante. S-a demonstrat că acest lucru oferă acuratețe ridicată a diagnosticului în detectarea leziunilor coronariene limitatoare de flux,^{148,257,258} valoare prognostică,^{223,273-275} și îmbunătățirea managementului pacienților.^{178,276} Vasodilatatoarele (ex. adenzina sau regadenosonul) sau agenții de stres (ex. dobutamina) farmacologici sunt frecvent utilizați deoarece exercițiul fizic este dificil de efectuat. În timpul infuziei de dobutamină, pot fi detectate, de asemenea, anomalii de cinetică parietală induse de ischemie.²⁷⁷ De remarcat, ca și în cazul tuturor modalităților imagistice non-invazive utilizate pentru evaluarea perfuziei miocardice, este obligatorie încorporarea tuturor informațiilor imagistice și non-imagistice disponibile, ca parte a unei abordări integrative. Pentru RMC, un protocol multiparametric, ce include funcția VS și evaluarea LGE împreună cu perfuzia miocardică, crește capacitatea de a confirma sau exclude BAC obstructivă în cazul suspiciunii de SCC.²⁷⁸

Angiografia coronariană prin rezonanță magnetică permite vizualizarea non-invazivă a arterelor coronare.²⁷⁹ Cu toate acestea, angiografia prin RMC rămâne în principal un instrument de cercetare din cauza limitărilor legate de durata lungă de achiziție, rezoluția spațială scăzută și dependența de operator. Limitările generale ale RMC pentru perfuzia miocardică sunt legate de disponibilitatea sa limitată, de claustrofobia pacienților, de durata achiziției imaginilor²⁸⁰ și de posibilele contraindicații ale RMC [ex. stimulatoarele cardiace și defibrilatoarele cardiace implantabile (ICD) non-condiționale] sau ale agenților de contrast pe bază de gadolinu (ex. insuficiența renală din cauza riscului potențial de fibroză sistemică nefrogenă). În final, spre deosebire de SPECT/CT sau PET-CT, RMC de stres nu oferă în prezent informații privind prezența sau absența calcificărilor coronariene.

Dacă este disponibilă și în absența contraindicațiilor, RMC de stres este recomandată ca opțiune la pacienții cu suspiciune de SCC cu probabilitate pre-test moderată sau înaltă (> 15%-85%) de BAC obstructivă sau cu SCC cunoscut, în special dacă se urmăresc informații suplimentare privind funcția cardiacă și caracterizarea tisulară.

Tabelul de recomandări 10 – Recomandări pentru testele imagistice funcționale miocardice non-invazive în gestionarea inițială a diagnosticului la persoanele cu suspiciune de sindrom coronarian cronic – tomografia computerizată cu emisie de foton unic / tomografia cu emisie de pozitroni de repaus și de stres – imagistica prin rezonanță magnetică cardiacă, dacă sunt disponibile și susținute de expertiza locală (vezi și Tabelul de Dovezi 10)

Recomandări	Clasa ^a	Nivel ^b
La persoanele cu suspiciune de SCC și probabilitate pre-test moderată sau înaltă (>15%-85%) de BAC obstructivă, se recomandă SPECT de stres sau, de preferință, imagistica de perfuzie miocardică PET pentru: • diagnosticul și cuantificarea ischemiei și/sau cicatricei miocardice; • estimarea riscului de MACE; • cuantificarea fluxului sanguin miocardic (PET)^{33,44,223,257,263,268,270,271,281-288}	I	B

La pacienții selectați pentru imagistica de perfuzie miocardică PET sau SPECT, se recomandă evaluarea CACS din imagistica CT toracică fără contrast (utilizată pentru corecția atenuării) pentru a îmbunătăți detectarea BAC non-obstructive și obstructive.²⁸⁹⁻²⁹³

La persoanele cu suspiciune de SCC și probabilitate pre-test moderată sau înaltă (>15%-85%) de BAC obstructivă, imagistica de perfuzie RMC de stres este recomandată pentru a diagnostica și cuantifica ischemia și/sau cicatricea miocardică și pentru a estima riscul de MACE.^{148,273,276,278,294-297}

I	B
I	B

CACS, scorul de calciu al arterelor coronare; BAC, boală arterială coronariană; SCC, sindrom coronarian cronic; RMC, rezonanță magnetică cardiacă; CT, tomografie computerizată; MACE, evenimente cardiovasculare adverse majore; PET, tomografie cu emisie de pozitroni; SPECT, tomografie computerizată cu emisie de foton unic.

^aClasa de recomandare.

^bNivelul dovezilor.

3.3.2.5. Testarea non-invazivă pentru disfuncția microvasculară
 Angina/ischemia cu artere coronare non-obstructive (ANOCA/INOCA) poate fi cauzată de tulburări tranzitorii și/sau susținute ale relației cerere-oferta a perfuziei miocardice. Tulburările funcționale care conduc la ANOCA/INOCA (ex. AMV și AVS) sunt mai frecvente la femei decât la bărbați.^{298,299} O meta-analiză recentă a raportat o prevalență globală a AMV de 41% și a AVS de 40% la pacienți selectați fără BAC obstructivă.²⁹⁹ Cu toate acestea, prevalența reală la populațiile de pacienți neselectate cu suspiciune de SCC rămâne neclară. Pacienții cu ANOCA/INOCA au o morbiditate/mortalitate crescută,^{300,301} o calitate a vieții (QoL) afectată și împovărează utilizarea resurselor medicale. Diagnosticul precoce, precis și de preferință neinvaziv este, prin urmare, important.

Posibilitatea unei cauze microcirculatorii a anginei ar trebui să fie considerată la persoanele cu simptome sugestive de ischemie miocardică și artere coronare normale sau cu leziuni non-obstructive la CCTA sau ICA. Mai multe măsuri care se bazează pe cuantificarea fluxului sanguin prin circulația coronariană sunt utilizate pentru a descrie funcția microvascularizației în vederea identificării cazurilor de AMV. Dintre modalitățile imagistice non-invazive, ecocardiografia Doppler transtoracică a fost utilizată ca mijloc non-invaziv de măsurare a fluxului sanguin coronarian, dar este limitată la evaluarea ADA și este afectată de o variabilitate ridicată inter și intra-operator.^{302,303} În plus, această modalitate nu poate face distincția între afectarea fluxului coronarian cauzată de BAC epicardică sau de disfuncția microcirculatorie coronariană.

O evaluare mai directă și mai precisă a funcției microvasculare este bazată pe măsurarea FSM. Aceasta se realizează în mod obișnuit prin imagistica de perfuzie miocardică PET-CT.²⁹⁹ PET permite cuantificarea FSM (exprimată în mililitri pe minut pe gram de miocard) și a rezervei de flux miocardic (RFM). Aceasta din urmă reflectă amplitudinea creșterii FSM care poate fi obținută prin vasodilatația coronariană maximă conferită de vasodilatatoare, cum ar fi adenzina sau regadenosonul. Deoarece microvascularizația determină în principal rezistența vasculară, RFM măsoară capacitatea microvascularizației de a răspunde la un stimul și prin urmare, reprezintă funcția vaselor mici. O RFM mai mică de 2,0 (2,5 pentru BAC non-obstructivă) este adesea conde-

rată anormală la PET.³⁰⁴ Cu toate acestea, trebuie remarcat faptul că nu există referințe definitive pentru toate modalitățile de imagistică din cauza corelației moderate între diferitele estimări ale FSM.²⁶⁴

Recent, RMC cantitativă a fost propusă ca o tehnică emergentă pentru evaluarea disfuncției microvasculare prin cuantificarea FSM, dar în prezent este limitată la centre cu experiență.²⁷⁵ Perfuzia miocardică cantitativă poate fi obținută, de asemenea, prin ecocardiografie cu contrast miocardic (ECM) prin imagistica distrugerii-reperfuziei și analiza curbelor de intensitate-timp din diferite regiuni de interes din miocard.^{231,233-235} De remarcat, ECM evaluează fluxul sanguin capilar, iar capilarele reprezintă 90% din microvascularizație. Măsurarea FSM în repaus și în timpul hiperemiei permite calcularea rezervei FSM, care este asociată cu severitatea stenozei coronariene la pacienții cu angină stabilă. Într-o meta-analiză, rezerva FSM a avut o acuratețe ridicată pentru a prezice BAC limitatoare de flux.²³¹ Cu toate acestea, în absența BAC obstructive, rezerva FSM redusă determinată prin ECM descrie anomalii microcirculatorii. Evaluarea Doppler transtoracică a ADA este, de asemenea, utilizată pentru a evalua rezerva de flux coronarian (RFC) în timpul hiperemiei de stres și are valoare prognostică.^{238,255,305,306}

În schimb, diagnosticul de AVS se bazează în mod ideal pe rezultatele provocării în laboratorul de cateterism prin infuzie intracoronariană selectivă de acetilcolină (Ach) (vezi Capitolul 5.2.5.2).

Este important de remarcat faptul că există doar o corelație modestă între valorile rezervei FSM măsurate prin diferite tehnici și modalități.^{269,305,307}

3.3.3. Testele invazive

Angiografia coronariană invazivă a înregistrat progrese semnificative de-a lungul timpului. Aceasta nu mai este doar o tehnică angiografică ce furnizează informații anatomice cu privire la prezența aterosclerozei coronariene și a obstrucțiilor lumenale ale arterelor coronare epicardice. Poate, de asemenea, determina consecințele funcționale ale acestor obstrucții asupra fluxului sanguin coronarian [RFF și raportul instantaneu al presiunii în perioada free-wave (iFR)] prin măsurarea directă a TA coronariene^{49,308-311} sau prin calcularea scăderii presiunii coronariene de-a lungul unei stenoze pe baza a două sau mai multe proiecții angiografice.³¹² În plus, noile tehnologii permit măsurarea RFC și a rezistenței microvasculare și au fost introduse protocoale pentru testarea prezenței vasospasmului coronarian.^{36,39}

3.3.3.1. Angiografie coronariană invazivă

Angiografia coronariană invazivă cu disponibilitatea evaluării presiunii coronariene^{49,308-311,313} este indicată la pacienții cu o probabilitate clinică foarte înaltă (>85%) de BAC obstructivă,¹ în special la cei cu simptome severe, refractare la tratamentul antianginos sau cu angină caracteristică sau dispnee la un prag scăzut de efort^{1,47} sau cu disfuncție a ventriculului stâng sugestivă pentru BAC obstructivă extinsă.^{47,182,314,315}

Angiografia coronariană invazivă/evaluarea presiunii coronariene este, de asemenea, indicată în cazul în care evaluarea non-invazivă sugerează un risc ridicat de evenimente – ex. CCTA arată stenoză $\geq 50\%$ a trunchiului comun, $\geq 70\%$ a ADA proximală cu BAC uni- sau bivasculară sau $\geq 70\%$ BAC proximală trivasculară^{56,182,316,317} – sau atunci când orice test de stres arată ischemie inductibilă moderată până la severă³¹⁶ sau când simptomele sunt foarte sugestive pentru BAC obstructivă. În toate situațiile de mai sus, se

efectuează o ICA/evaluare a presiunii coronariene pentru stratificarea suplimentară a riscului³¹⁸⁻³²⁰ și pentru a determina o posibilă abordare de revascularizare (vezi Capitolul 4.4).^{49,308,309,313}

Angiografia coronariană invazivă/evaluarea presiunii coronariene poate fi, de asemenea, indicată pentru a confirma sau exclude diagnosticul de BAC obstructivă la pacienții cu rezultate incerte la testele non-invazive.³¹⁶

Având în vedere discordanța frecventă între severitatea angiografică și cea hemodinamică a stenozei coronariene, evaluarea presiunii coronariene ar trebui să fie disponibilă imediat pentru a completa investigația ICA în vederea luării deciziilor clinice.³²¹⁻³²⁶

La pacienții cu suspiciune de ANOCA/INOCA și cu o ICA/evaluare a presiunii coronariene ce nu obiectivează o BAC epicardică semnificativă, se pot efectua investigații invazive suplimentare, inclusiv indicele de rezistență a microcirculației (RIM), RFC și, dacă este necesar, teste invazive de vasoreactivitate utilizând Ach (sau ergonovina)³⁶ ca parte a unui «test funcțional coronarian invaziv» (ICFT) complet.

Efectuarea ICA nu este scutită de complicații potențiale. În contextul în care cateterizarea femurală de diagnostic a fost asociată cu o rată compozită de complicații majore de 0,5%-2,0%, în principal sângerări care au necesitat transfuzii de sânge,³²⁷ accesul radial este în prezent accesul standard atunci când este posibil. Accesul radial a fost asociat cu reducerea mortalității și a sângerărilor majore, permițând în același timp mobilizarea rapidă.³²⁷ Cu toate acestea, rata compozită de deces, IM sau accident vascular cerebral a ICA prin acces radial este de ordinul a 0,1%-0,2%.³²⁷ Decizia de a efectua ICA ar trebui să pună în balanță beneficiile și riscurile, precum și potențialele consecințe terapeutice ale investigației, care ar trebui să facă parte din procesul de luare a deciziilor clinice în comun. Pacienții ar trebui să fie informați în mod adecvat cu privire la aceste aspecte înainte de procedură.

Tabelul de recomandări 11 – Recomandări pentru angiografia coronariană invazivă în gestionarea diagnosticului la persoanele cu suspiciune de sindrom coronarian cronic (vezi și Tabelul de Dovezi 11)

Recomandări	Clasa ^a	Nivel ^b
Atunci când ICA este indicată, accesul radial este recomandat ca loc de abord preferat. ³²⁷⁻³³⁰	I	A
Atunci când ICA este indicată, se recomandă ca evaluarea presiunii coronariene să fie disponibilă și să fie utilizată pentru a evalua severitatea funcțională a stenozei intermediare ce nu afectează trunchiul comun înainte de revascularizare. ^{49,195,308,313,321,322,325,331-333}	I	A
Angiografia coronariană invazivă este recomandată pentru diagnosticul BAC obstructive la persoanele cu o probabilitate clinică foarte înaltă (> 85%), cu simptome severe refractare la terapia medicală conform ghidurilor, angină la un prag scăzut de efort și/sau cu risc crescut de evenimente.	I	C
La persoanele cu simptome de novo extrem de sugestive pentru BAC obstructivă, care apar la un nivel scăzut de efort, ICA în vederea revascularizării este recomandată ca prim test diagnostic după evaluarea clinică de către un cardiolog.	I	C

Atunci când ICA este indicată, măsurarea RFF/iFR ar trebui luată în considerare pentru a evalua severitatea funcțională a stenozei intermediare ale trunchiului comun înainte de revascularizare. ^{331,334,335}	IIa	A
Atunci când ICA este indicată, IVUS ar trebui luată în considerare pentru a evalua severitatea stenozei intermediare ale trunchiului comun ^c înainte de revascularizare. ^{336,337}	IIa	B

BAC, boală arterială coronariană; RFF, rezerva fracțională de flux; ICA, angiografie coronariană invazivă; iFR, Raport instantaneu al presiunii în perioada free-wave; IVUS, ecografie intravasculară.

^aClasa de recomandare.

^bNivelul dovezilor.

^c Tipic 40%-90% pentru stenozele ce nu afectează trunchiul comun și 40%-70% pentru stenozele trunchiului comun, prin estimare vizuală. Pentru ICA în managementul diagnostic al persoanelor cu suspiciune de ANOCA/INOCA, vezi Capitolul 5.3. (Grupuri specifice).

3.3.3.2. Evaluarea funcțională a severității stenozei epicardice pentru ghidarea revascularizării coronariene

Atunci când testele de stres non-invazive nu sunt concludente sau nu sunt efectuate, identificarea arterei responsabile de ischemie în timpul ICA poate fi o provocare, în special în cazurile cu BAC multivasculară sau cu stenoze coronariene de severitate intermediară (tipic 40%-90% pentru stenozele ce nu afectează trunchiul comun și 40%-70% pentru stenozele trunchiului comun, prin estimare vizuală). În astfel de cazuri, se recomandă înregistrarea presiunii intracoronariene pe cateter în timpul hiperemiei maxime pentru a calcula RFF sau în repaus pentru a măsura iFR, în vederea îmbunătățirii evaluării riscurilor și luării deciziilor clinice și pentru a reduce evenimentele clinice.³¹⁸⁻³²⁰ Acest lucru a fost confirmat de studii ample privind rezultatele clinice, precum FAME 1,³⁰⁸ FAME 2,⁴⁹ DEFINE-FLAIR (Functional Lesion Assessment of Intermediate Stenosis to Guide Revascularisation),³¹⁰ iFR-SWEDEHEART (Instantaneous Wave-free Ratio versus Fractional Flow Reserve in Patients with Stable Angina Pectoris or Acute Coronary Syndrome),³¹¹ R3F (French FFR Registry),³¹³ și RIPCORD (Routine Pressure Wire Assessment Influence Management Strategy at Coronary Angiography for Diagnosis of Chest Pain trial).³⁰⁹ Relevanța hemodinamică, definită prin RFF de $\leq 0,80$ sau iFR de $\leq 0,89$, se corelează slab cu diametrul stenozei prin evaluare vizuală. În studiile PRIME-FFR [Insights From the POST-IT (Studiu portughez privind evaluarea tratamentului ghidat de FFR al bolii coronariene) și R3F Integrated Multicenter Registries-Implementation of FFR (Fractional Flow Reserve) in Routine Practice]³²² și FAME (Fractional Flow Reserve versus Angiography for Multivessel Evaluation),¹⁹⁵ 31% dintre stenozele de 40%-49% au fost semnificative din punct de vedere hemodinamic, în timp ce doar 35% dintre stenozele de 50%-70% au fost relevante din punct de vedere hemodinamic, iar dintre stenozele de 71%-90%, 20% nu au fost. Doar un diametru estimat al stenozei de $>90\%$ a prezis relevanța hemodinamică cu o acuratețe ridicată (96% clasificare corectă). Discordanța dintre evaluarea angiografică și cea funcțională a severității stenozei coronariene variază în funcție de vârstă, de prezența DMC și de factorii specifici leziunii.^{338,339} Leziunile trunchiului comun sau ale ADA proximale determină mai frecvent un RFF semnificativ, deoarece aprovizionează o masă miocardică mai mare decât arterele mici. Ca urmare, valoarea prag angiografică optimă pentru stenoza ne semnificativă funcțional

este de 43% pentru trunchiul comun și de 55% pentru vasele mici.³³⁹ Aceasta implică faptul că valoarea prag pentru evaluarea funcțională a arterelor mari ar trebui stabilită la un diametru al stenozei de 40%.

Marile studii privind managementul au arătat că integrarea RFF la ICA este asociată cu reclasificarea tratamentului în 30%-50% din cazuri în studiile R3F, POST-IT, RIPCORD și DEFINE-REAL.^{309,313,340,341} Ulterior, au fost introduși mulți alți parametri de presiune non-hiperemică [raportul dintre presiunea coronariană distală și presiunea aortică (Pd/Pa), raportul presiunii diastolice (dPR), rezerva de flux relativ (RFR)], cu o bună corelație cu RFF sau iFR, dar fără date clinice disponibile. Este interesant de remarcat faptul că atât analizele separate, cât și cele grupate ale pacienților incluși în aceste studii arată că „reclasificarea bazată pe RFF/iFR” nu are niciun efect semnificativ asupra numărului de pacienți la care se recomandă revascularizarea.³⁴²

Metaanalizele rezultatelor la 5 ani ale pacienților gestionați cu iFR și RFF ca parte a studiilor randomizate DEFINE-FLAIR și DEFINE-SWEDEHEART au raportat o creștere absolută de 2% a mortalității de toate cauzele la cei gestionați cu iFR.^{343,344} Aceasta nu a fost asociată cu nicio creștere a ratei de revascularizare neplanificată sau IM non-fatal.^{343,344} Deși inițial s-a emis ipoteza că acest exces de mortalitate ar putea fi legat de o proporție mai mare de amânare „inadecvată” a revascularizării cu iFR comparativ cu RFF (50% vs. 45%),³⁴³ este liniștitor faptul că amânarea bazată pe iFR este la fel de sigură ca amânarea bazată pe RFF până la 5 ani.³⁴⁵

La pacienții cu BAC multivasculară s-a propus măsurarea RFF sistematică a tuturor vaselor epicardice pentru a selecta terapia adecvată, dar studii recente (RIPCORD2 și FUTURE) nu au demonstrat nicio îmbunătățire a rezultatelor clinice în comparație cu angiografia izolată.^{346,347} Prin urmare, măsurarea presiunii intracoronariene la pacienții cu BAC multivasculară ar trebui efectuată numai la nivelul leziunilor intermediare.

Mai multe studii recente care utilizează fie RFF, fie iFR sugerează că tipul de scădere a presiunii de-a lungul arterei coronare (focală vs. progresivă) înregistrat în timpul retragerii este important pentru a selecta pacienții care vor beneficia mai mult de ICP.^{2,348-352} Evaluarea funcțională longitudinală vasculară poate fi, prin urmare, utilă la pacienții cu leziuni seriate sau BAC difuză.

Noi parametri de presiune coronariană fără fir derivați angiografic 3D, cum ar fi raportul cantitativ al fluxului (QFR) sau rezerva de flux fracțional al vasului (vRFF), se află în diferite stadii de cercetare clinică^{325,353,354} (NCT03729739) și au caracteristici importante ce pot contribui la creșterea semnificativă a utilizării măsurării presiunii coronariene în timpul ICA. Aceste tehnologii au, într-adevăr, avantajul unic de a furniza atât măsurători ale presiunii coronariene distale, cât și o hartă a presiunii coronariene de-a lungul vasului coronarian, fără a necesita utilizarea unui fir de presiune. Lipsa beneficiilor demonstrate în unele studii recente privind RFF demonstrează că nu este suficientă validarea acestor noi indici de presiune coronariană doar în raport cu RFF pentru a demonstra valoarea lor clinică și că este important să se demonstreze, de asemenea, beneficiile într-un studiu comparativ direct față de angiografie. În acest context, rezultatele studiului FAVOR III China³⁵⁵ sunt importante, demonstrând un rezultat clinic îmbunătățit în grupul ghidat de QFR comparativ cu grupul ghidat de angiografie, având mai puține infarcte miocardice și revascularizări determinate de ischemie.

Măsurătorile combinate ale presiunii și fluxului (prin Doppler sau termodiluție) pot reduce și mai mult numărul de intervenții. Pacienții cu leziuni și rezultate concordante normale ale RFF și RFC au un prognostic excelent. Pacienții cu leziuni și rezultate discordante între RFF și RFC au un prognostic similar cu cel al pacienților cu leziuni și RFF și RFC anormale concordante, tratați cu ICP. Leziunile cu RFF anormală, dar RFC normală au un rezultat clinic bun până la 5 ani de urmărire dacă sunt lăsate netratate.³⁵⁶⁻³⁵⁸ În plus, rezistența la stenoza hiperemică (HSR), determinată prin măsurarea gradientului presional la nivelul leziunii împărțit ulterior la flux, este un indice excelent atât în scop diagnostic, cât și prognostic.^{359,360} Tehnica termodiluției continue recent introdusă pentru măsurarea fluxului coronarian absolut reprezintă o metodă alternativă pentru determinarea RFC. În plus, această metodă permite evaluarea rezervei de rezistență microvasculară (RRM), un indice nou pentru evaluarea funcției microvasculare coronariene.³⁶¹⁻³⁶⁴

Capacitatea fluxului coronarian (CFC) integrează fluxul hiperemic și RFC și este utilă atât în scop diagnostic, cât și pentru evaluarea rezultatului după PCI.³⁶⁵⁻³⁶⁸

Tehnicile de imagistică intravasculară [ex. ecografia intravasculară (IVUS) sau tomografia în coerență optică (OCT)] au demonstrat o bună acuratețe a diagnosticului în prezicerea RFF, în special în cazul stenozelor localizate la nivelul trunchiului comun.^{369,370} Acestea sunt opțiuni rezonabile pentru evaluarea severității stenozelor trunchiului comun și a prognosticului; creșterea încărcăturii plăcii pe trunchiul comun a fost asociată pe termen lung cu mortalitatea de toate cauzele și cu mortalitatea cardiacă la pacienții care nu au fost supuși revascularizării.³⁷¹

În timp ce valorile prag de presiune coronariană, în special 0,80 pentru RFF și 0,89 pentru iFR, sunt esențiale pentru a ajuta la luarea deciziilor clinice, în special în cazul amânării revascularizării atunci când RFF/iFR depășesc pragul ischemic,^{310,372} acestea trebuie luate în considerare alături de alți parametri. Aceștia includ o evaluare atentă a simptomelor pacientului și a rezultatelor testelor de stres non-invasive pentru a determina necesitatea revascularizării.

Tabel de recomandări 12 – Recomandări pentru evaluarea funcțională a severității stenozei arteriale epicardice în timpul angiografiei coronariene invazive pentru ghidarea revascularizării (vezi și Tabelul de Dovezi 12)

Recomandări	Clasa ^a	Nivel ^b
În timpul ICA, evaluarea selectivă a severității funcționale a stenozelor intermediare ^c este recomandată pentru a ghida decizia de revascularizare, utilizând următoarele tehnici:		
• RFF/iFR (semnificativ ≤ 0,8 sau respectiv ≤ 0,89) ^{49,308,310,311,313,321-323,332,373}	I	A
• QFR (semnificativ ≤ 0,8). ^{325,355,374,375}	I	B
În plus:		
• RFC/HSR/CFC ar trebui să fie considerate ca investigații complementare; ^{359,360,366-368,376}	IIa	B
• măsurarea invazivă în repaus a Pd/Pa, dPR, RFR, sau RFF derivat din angiografie poate fi considerată ca alternativă. ^{353,377}	IIb	C
Evaluarea sistematică și de rutină a presiunii coronariene pe bază de fir a tuturor vaselor coronariene nu este recomandată. ^{346,347}	III	A

CFC, capacitatea fluxului coronarian; RFC, rezerva de flux coronarian; dPR, raportul presiunii diastolice; RFF, rezerva fracțională de flux; HSR, rezistența stenozei hiperemice; ICA, angiografie coronariană invazivă; iFR, Raport instantaneu al presiunii în perioada free-wave; Pd/Pa, raportul dintre presiunea coronariană distală și presiunea aortică; QFR, raportul cantitativ al fluxului; RFR, rezerva de flux relativă.

^aClasa de recomandare.

^bNivelul dovezilor.

^cTipic 40%-90% pentru stenozele ce nu afectează trunchiul comun și 40%-70% pentru stenozele trunchiului comun, prin estimare vizuală.

3.3.3.3 Evaluarea disfuncției microvasculare

O discuție detaliată despre testarea disfuncției microvasculare prin teste funcționale coronariene invazive este prezentată în Capitolul 5.2.5.2. După nitroglicerină, se administrează adenosină pentru a evalua vasodilatația independentă de endoteliu [RFC, RIM și rezistența vitezei miocardice în hiperemie (HMR)]. Rezerva de flux coronarian poate fi calculată folosind termodiluția în bolus (ca raport între timpul de tranzit inițial împărțit la timpul de tranzit hiperemic) sau termodiluția continuă (ca raport între fluxul coronarian absolut hiperemic și cel în repaus) sau viteza de flux Doppler (viteza de flux hiperemic împărțită la viteza de flux inițial).^{307,378,379} RIM se calculează ca produs al presiunii coronariene distale la hiperemie maximă înmulțit cu timpul mediu de tranzit hiperemic. Creșterea RIM (≥ 25 U) indică o disfuncție microvasculară.^{380,381} Este important de remarcat faptul că măsurătorile derivate din termodiluție continuă au demonstrat o reproductibilitate mai mare față de măsurătorile similare obținute prin termodiluție în bolus.³⁸² Indicele de rezistență microcirculatorie coronariană derivat din angiografie (angio-RIM) permite evaluarea microcirculației fără a utiliza fire intracoronariene.³⁸³

3.3.3.4 Evaluarea vasospasmului coronarian

Testarea vasoreactivității explorează mecanismele dependente de endoteliu ale DMC și tulburările tonusului vasomotor epicardic și microvascular.^{367,384} Cea mai consacrată abordare pentru testarea vasoreactivității coronariene este cea prin perfuzie intracoronariană de Ach, deși au fost propuse și alte substanțe, cum ar fi ergonovina.^{384,385} Metodologia este descrisă în detaliu în Capitolul 5.2.5.2.2.

3.3.4. Algoritmul de diagnostic și selectarea testelor adecvate

După estimarea probabilității pre-test a BAC epicardice obstructive pe baza modelului RF-CL (Figura 4 și Figura 5),¹³⁹ testele diagnostice ulterioare depind de scenariul clinic, starea generală, calitatea vieții, prezența comorbidităților, disponibilitatea și expertiza locală pentru diferite tehnici diagnostice și, mai ales, de așteptările și preferințele pacientului (Figura 6; Tabelul 6).

La pacienții cu comorbidități severe, fragilitate severă sau QoL foarte scăzută, toate contribuind la o speranță de viață limitată, la care revascularizarea este considerată inutilă, diagnosticul de SCC poate fi pus clinic și gestionat doar prin terapie medicală și modificări ale stilului de viață. În cazul în care diagnosticul SCC este incert la astfel de pacienți, stabilirea unui diagnostic cu ajutorul imagisticii funcționale non-invasive pentru ischemia miocardică înainte de tratament este rezonabilă.

1

Probabilitatea Clinică ponderată cu Factorii de risc (RF-CL)

(Clasă I)

Numărul factorilor de risc	Scorul simptomelor					
	0-1 puncte		2 puncte		3 puncte	
	Femei	Bărbați	Femei	Bărbați	Femei	Bărbați
	0-1 2-3 4-5	0-1 2-3 4-5	0-1 2-3 4-5	0-1 2-3 4-5	0-1 2-3 4-5	0-1 2-3 4-5
Vârsta 30-39	0 1 2	1 2 5	0 1 3	2 4 8	2 5 10	9 14 22
Vârsta 40-49	1 1 3	2 4 8	1 2 5	3 6 12	4 7 12	14 20 27
Vârsta 50-59	1 2 5	4 7 12	2 3 7	6 11 17	6 10 15	21 27 33
Vârsta 60-69	2 4 7	8 12 17	3 6 11	12 17 25	10 14 19	32 35 39
Vârsta 70-80	4 7 11	15 19 24	6 10 16	22 27 34	16 19 23	44 44 45

Probabilitatea clinică: ● Foarte scăzută ● Scăzută ● Moderată

2

Ajustarea probabilității clinice pe baza constatărilor clinice anormale

(Clasă I)

Modificări ECG în repaus (modificări ale undei Q sau ale segmentului ST/undei T)

Test de efort ECG cu rezultate anormale

Disfuncție VS (severă sau segmentară)

Aritmie ventriculară

Boala arterială periferică

Calcificare coronariană pe CT toracic preexistent

3

Conșiderați reclassificarea RF-CL scăzut (>5-15%) utilizând CACS pentru a identifica nivelul CACS-CL foarte scăzut (<5%)

(Clasă IIa)

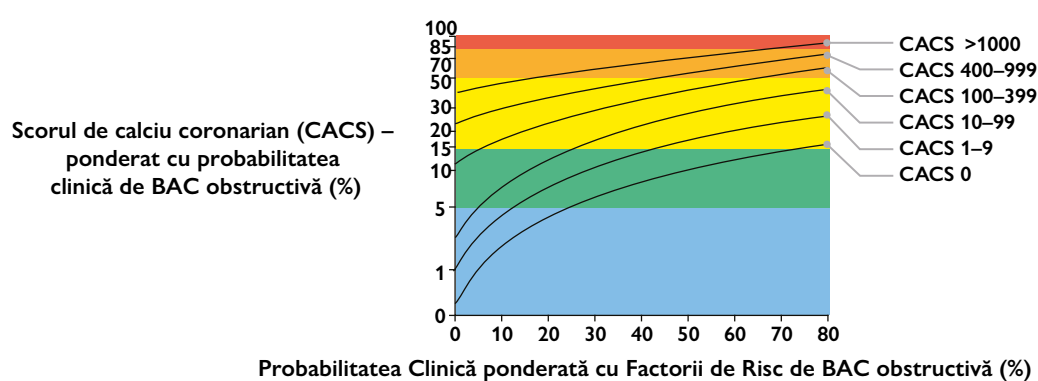


Figura 5 Ajustarea și reclassificarea probabilității clinice estimate de boală coronariană obstructivă. CACS, scor de calciu coronarian; CACS-CL, scor de calciu coronarian+model RF-CL; BAC, boală arterială coronariană; CT, tomografie computerizată; ECG, electrocardiogramă; VS, ventricul stâng; RF-CL, probabilitatea clinică ponderată cu factorii de risc.

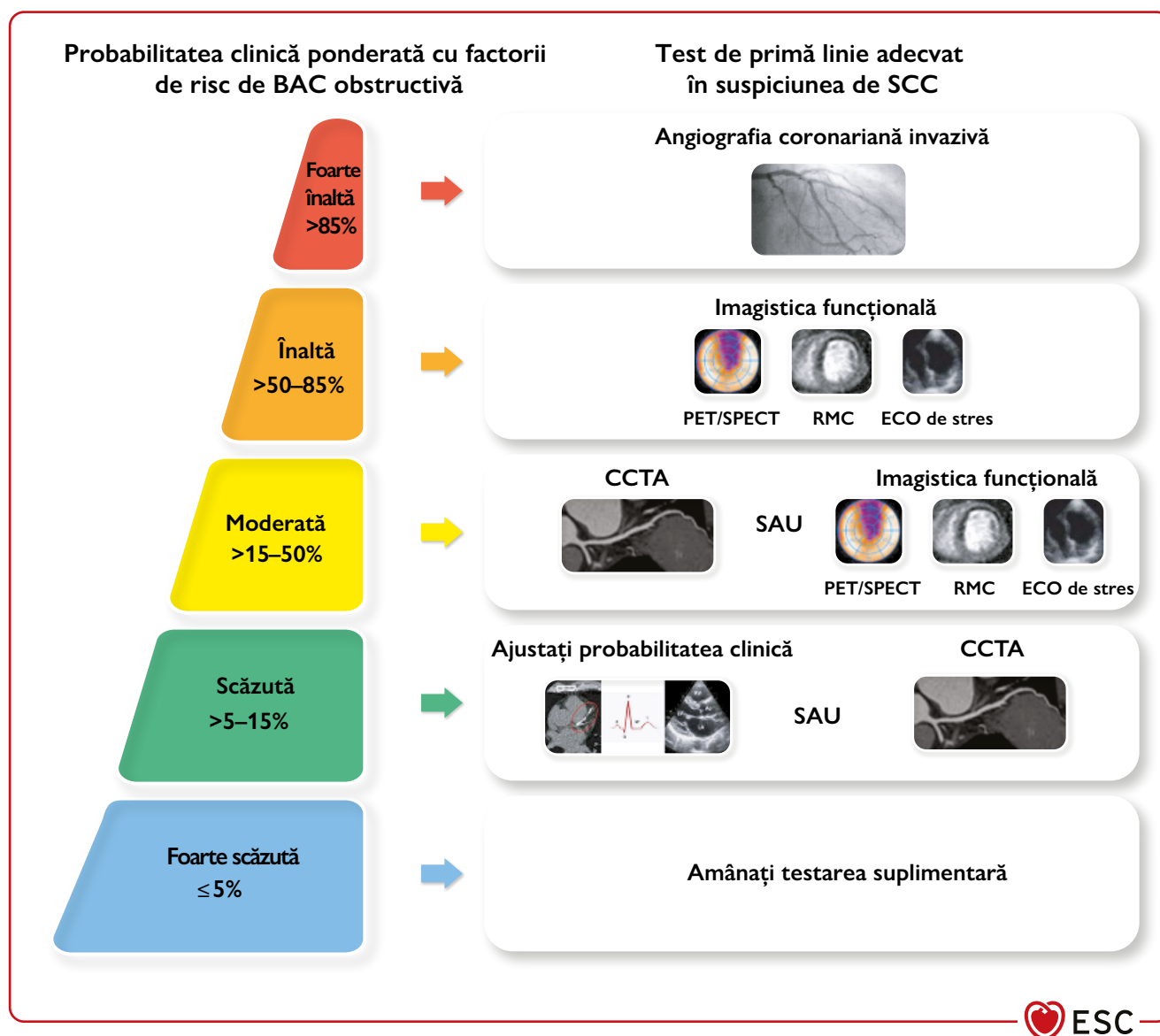


Figura 6 Teste inițiale adecvate pentru indivizii simptomatici cu suspiciune de sindrom coronarian cronic. BAC, boală arterială coronariană; SCC, sindrom coronarian cronic; CCTA, angiografie coronariană prin tomografie computerizată; RMC, rezonanță magnetică cardiacă; ECO, ecocardiografie; PET, tomografie cu emisie de pozitroni; SPECT, tomografie computerizată cu emisie de foton unic.

Ajustarea individuală a probabilității clinice ar trebui să se facă întotdeauna pe baza scenariului clinic SCC, inclusiv a rezultatelor ECG și ecocardiografiei. Testele diagnostice suplimentare pot fi amânate la pacienții cu o probabilitate foarte scăzută ($\leq 5\%$) de BAC obstructivă. Pe baza modelului CACS-CL, la pacienții cu o probabilitate scăzută ($> 5\%$ - 15%) de BAC obstructivă, CACS poate fi considerat pentru reestimarea probabilității de BAC obstructivă.^{139,165,141,154} Testele diagnostice suplimentare pot fi, de asemenea, amânate la pacienții reclasificați pe baza CACS de la o probabilitate scăzută la una foarte scăzută ($< 5\%$) de BAC obstructivă (Figura 5).¹⁴³ În schimb, în cazul în care CACS este ridicat și constatările clinice indică faptul că modelul RF-CL ar putea subestima probabilitatea de BAC obstructivă, ar trebui selectate teste de diagnostic suplimentare pe baza probabilității clinice ajustate și a încărcăturii de calciu coronarian. De reținut că pacienții cu o probabilitate foarte scăzută și scăzută ($\leq 15\%$) de BAC obstructivă constituie aproximativ 85% dintre persoanele cu simptome de novo suspectate de SCC.^{27,30,139} Majoritatea pot fi tratați conservator, fără a fi nevoie de teste suplimentare, deoarece nu

prezintă stenoze sau au BAC non-obstructivă, cu o incidență foarte scăzută a evenimentelor în timpul urmăririi pe termen lung.^{27,139,143}

Persoanele cu o probabilitate moderată sau înaltă ($> 15\%$ - 85%) de BAC obstructivă ar trebui să fie direcționate către imagistică anatomică sau funcțională non-invazivă pentru a stabili diagnosticul și a evalua riscul de evenimente cardiace viitoare. Există tot mai multe evidențe ce susțin utilizarea CCTA ca test de primă linie în grupul cu o probabilitate scăzută sau moderată (15% - 50%).^{27,31,32,139,386} Având în vedere prevalența scăzută a BAC în acest grup de pacienți și valoarea sa predictivă negativă ridicată, CCTA este cea mai eficientă metodă de diagnostic pentru a exclude BAC obstructivă. În plus, pe lângă puterea sa de a exclude BAC, CCTA oferă vizualizarea directă a BAC non-obstructive, ceea ce poate declanșa intensificarea măsurilor preventive. Utilizarea CCTA ca test de primă linie este susținută de studii randomizate de mare anvergură, care arată rezultate privind sănătatea echivalente cu testarea funcțională³³ și chiar superioare în comparație cu managementul obișnuit cu test de efort ECG.³⁴

La pacienții cu o probabilitate clinică foarte înaltă ($\geq 85\%$) de BAC obstructivă, simptome care nu răspund la terapia medicală sau cu angină la un prag scăzut de efort și o evaluare clinică inițială (inclusiv ecocardiografie și, la pacienții selectați, test de efort ECG) ce indică un risc ridicat de eveniment, efectuarea direct a ICA fără alte teste de diagnostic este o opțiune rezonabilă. În astfel de circumstanțe, indicația pentru revascularizarea stenozelor $< 90\%$ ar trebui să fie ghidată de evaluarea presiunii coronariene (Figura 6; Tabelul 6).

Imagistica funcțională ar trebui selectată ca test de primă linie dacă se doresc informații privind ischemia miocardică, viabilitatea sau boala microvasculară. Testele de detectare a ischemiei au o mai bună putere predictivă pozitivă în comparație cu CCTA și, prin urmare, ar trebui selectate dacă există o probabilitate moderată-înaltă ($>15-85\%$) de BAC obstructivă. În plus, testele funcționale depășesc limitele CCTA în anumite grupuri (pacienți vârstnici cu calcificări

coronariene mai extinse, FA și alte situații cu ritm cardiac neregulat sau rapid, insuficiență renală sau alergie la substanța de contrast iodată) și evită expunerea la radiații ionizante la persoanele tinere și la cele suspectate de ANOCA/INOCA (Figura 7).

Discuția cu privire la modalitatea care trebuie utilizată ca test de primă linie a fost puternic axată pe detectarea stenozelor epicardice obstructive, neglijându-se prevalența relativ ridicată a bolii coronariene non-obstructive și a ANOCA/INOCA, în special la pacienții de sex feminin. Raționamentul actual care stă la baza alegerii unui test de primă linie ar trebui să fie evaluarea severității anatomice și a consecințelor funcționale ale bolii coronariene, fie ea obstructivă sau nu. În acest sens, PET-CT ar trebui să fie luată în considerare mai frecvent și disponibilitatea sa ar trebui să crească, deoarece combină scorul de calciu cu detectarea precisă, independentă de operator, a ischemiei miocardice și a DMC, cu o doză mică de iradiere.⁴⁵

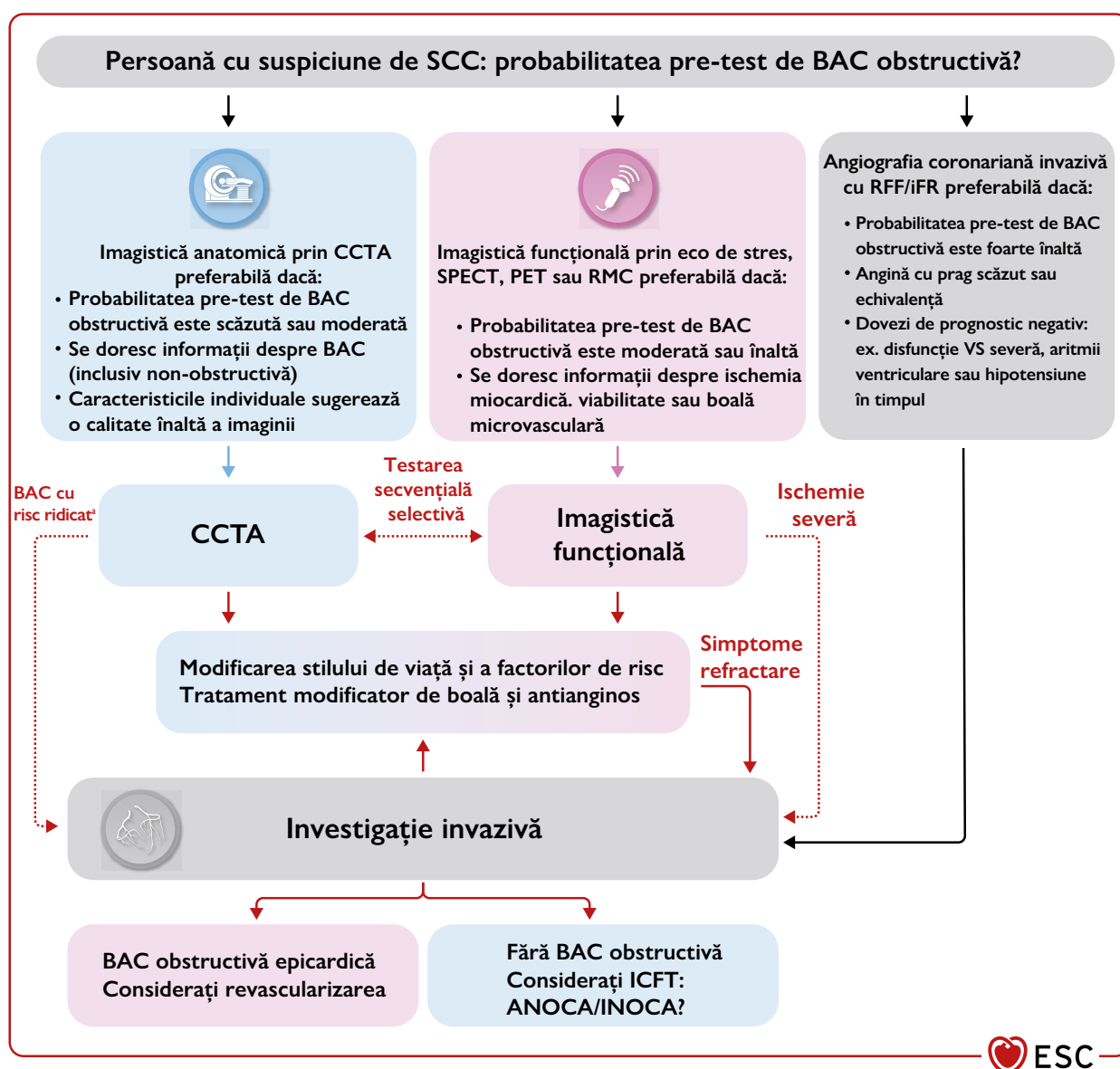


Figura 7 Managementul inițial al persoanelor simptomatice cu suspiciune de sindrom coronarian cronic. ANOCA, angină cu artere coronare non-obstructive; BAC, boală arterială coronariană; SCC, sindrom coronarian cronic; CCTA, angiografie coronariană prin tomografie computerizată; RMC, rezonanță magnetică cardiacă; Eco, ecocardiografie; RFF, rezervă fracțională de flux; ICFT, testarea funcțională coronariană invazivă; iFR, Raport instantaneu al presiunii în perioada free-wave; INOCA, ischemie cu artere coronare non-obstructive; VS, ventriculul stâng; PET, tomografie cu emisie de pozitroni; SPECT, tomografie computerizată cu emisie de foton unic. Pentru alegerea testelor non-invasive se va lua în considerare disponibilitatea și expertiza locală, precum și caracteristicile individuale. Tabelul 6 oferă sfaturi pentru selectarea testului de primă linie la persoanele cu suspiciune de SCC. *BAC cu risc ridicat: BAC obstructivă cu risc ridicat de evenimente adverse - prin CCTA: $\geq 50\%$ stenoză a trunchiului comun; boală trivasculară cu stenoze severe ($\geq 70\%$ din diametru); boală uni- sau bivasculară incluzând ADA proximală cu stenoze severe. A se considera imagistica funcțională sau investigația invazivă.

Tabelul 6 Prezentare generală a testelor non-invazive utilizate pentru testarea de primă linie la persoanele cu suspiciune de sindrom coronarian cronic

	Principala țintă(e) imagistică(e) în SCC	Cerințe	Limitări
Imagistica anatomică			
CCTA	Ateroscleroza (obstructivă și non-obstructivă) în arterele coronare epicardice	Contrast iodat Radiații Premedicație: • Beta-blocante sau ivabradină pentru controlul frecvenței cardiace • Nitroglicerină pentru vasodilatație adecvată	Funcția renală sever afectată ^a Alergie documentată la contrastul iodat Tahiaritmie refractară la beta-blocante Iradieri (în special la femeile tinere)
SPECT/CT PET/CT	Ateroscleroza scorul de calciu coronarian	Radiații	Iradieri (în special la femeile tinere)
Imagistica funcțională			
Eco de stres	FEVS și volume		Ferestre Eco slabe
	Anomalii de cinetică parietală Perfuzia miocardică Rezerva de flux a vitezei coronariene	Efectuată cu efort fizic, dobutamină și vasodilatatoare Contrast eco pentru îmbunătățirea calității imaginii și evaluarea perfuziei	Ferestre eco slabe Contraindicații la agentul de stres
RMC	FEVS și volume		Dispozitive metalice incompatibile cu RMC Claustrofobie severă
	IM (cicatrice)	Contrast paramagnetic	Dispozitive metalice incompatibile cu RMC Claustrofobie severă Hemodializă
	Ischemie/flux sanguin	Stres vasodilatator + contrast paramagnetic	Dispozitive metalice incompatibile cu RMC Claustrofobie severă Contraindicații la agentul de stres Hemodializă
	Anomalii de cinetică parietală	Agent de stres inotrop pozitiv (dobutamină)	Dispozitive metalice incompatibile cu RMC Claustrofobie severă Contraindicație la agentul de stres
SPECT	FEVS și volume Ischemie/viabilitate	Stres vasodilatator sau test de efort Trasor radioactiv	Contraindicație la agentul de stres Iradieri (în special la femeile tinere)
PET	FEVS Ischemie/flux sanguin Viabilitate	Stres vasodilatator Trasor radioactiv (¹³ N-amoniac, ¹⁵ O-apă, ⁸² Rb)	Contraindicație la agentul de stres Iradieri (în special la femeile tinere)

SCC, sindrom coronarian cronic; CCTA, angiografie coronariană prin tomografie computerizată; RMC, rezonanță magnetică cardiacă; CT, tomografie computerizată; Eco, ecocardiografie; FEVS, fracție de ejeție ventriculară stângă; IM, infarct miocardic; PET, tomografie cu emisie de pozitroni; SPECT, tomografie computerizată cu emisie de foton unic.

^a Măsurile preventive sunt recomandate pentru pacienții cu eGFR < 30 ml/min/1,73 m².³⁸⁹

Persoanele din grupul cu probabilitate moderată, cu excepția bărbaților vârstnici cu toate cele trei caracteristici ale simptomelor SCC, vor avea o probabilitate de BAC obstructivă de aproximativ 20%. În cazul acestora, testarea anatomică și funcțională va avea fiecare o valoare predictivă pozitivă intermediară, cu multe rezultate fals pozitive, în special prin supraestimarea cu ușurință a severității stenozei prin CCTA. Testarea secvențială (adică testarea funcțională după CCTA sau viceversa) va fi, prin urmare, necesară la multe persoane pentru a stabili un diagnostic precis de boală coronariană obstructivă, generatoare de ischemie (Figura 8). Testarea anatomică și funcțională secvențială sau combinată este, de asemenea, utilă pentru diagnosticul non-invaziv al ANOCA/INOCA.⁴¹ În plus, testarea combinată, ex. combinarea CCTA și PET, poate duce la îmbunătățirea prognosticului pacienților cu SCC.³⁸⁷

După confirmarea diagnosticului cu prima linie de teste, toți pacienții ar trebui să primească recomandări de modi-

ficare a stilului de viață și a factorilor de risc și ar trebui să li se prescrie un tratament de modificare a bolii și antianginos. Studiul ISCHEMIA (Initial Invasive or Conservative Strategy for Stable Coronary Disease)⁴⁷ a arătat că o strategie de revascularizare timpurie nu a adus un beneficiu de supraviețuire pe termen scurt la pacienții fără boală a trunchiului comun sau FEVS redusă și cu ischemie moderat-severă la testarea non-invazivă, sugerând că majoritatea acestor pacienți ar trebui tratați inițial în mod conservator cu GDMT optimizată. Pacienții pot fi orientați către ICA dacă CCTA detectează o stenoză ≥50 % a trunchiului comun, boală trivasculară sau bivasculară incluzând ADA proximală cu stenoze ≥70% sau dacă imagistica funcțională arată o ischemie moderată sau severă ce cuprinde un teritoriu de perfuzie extins.

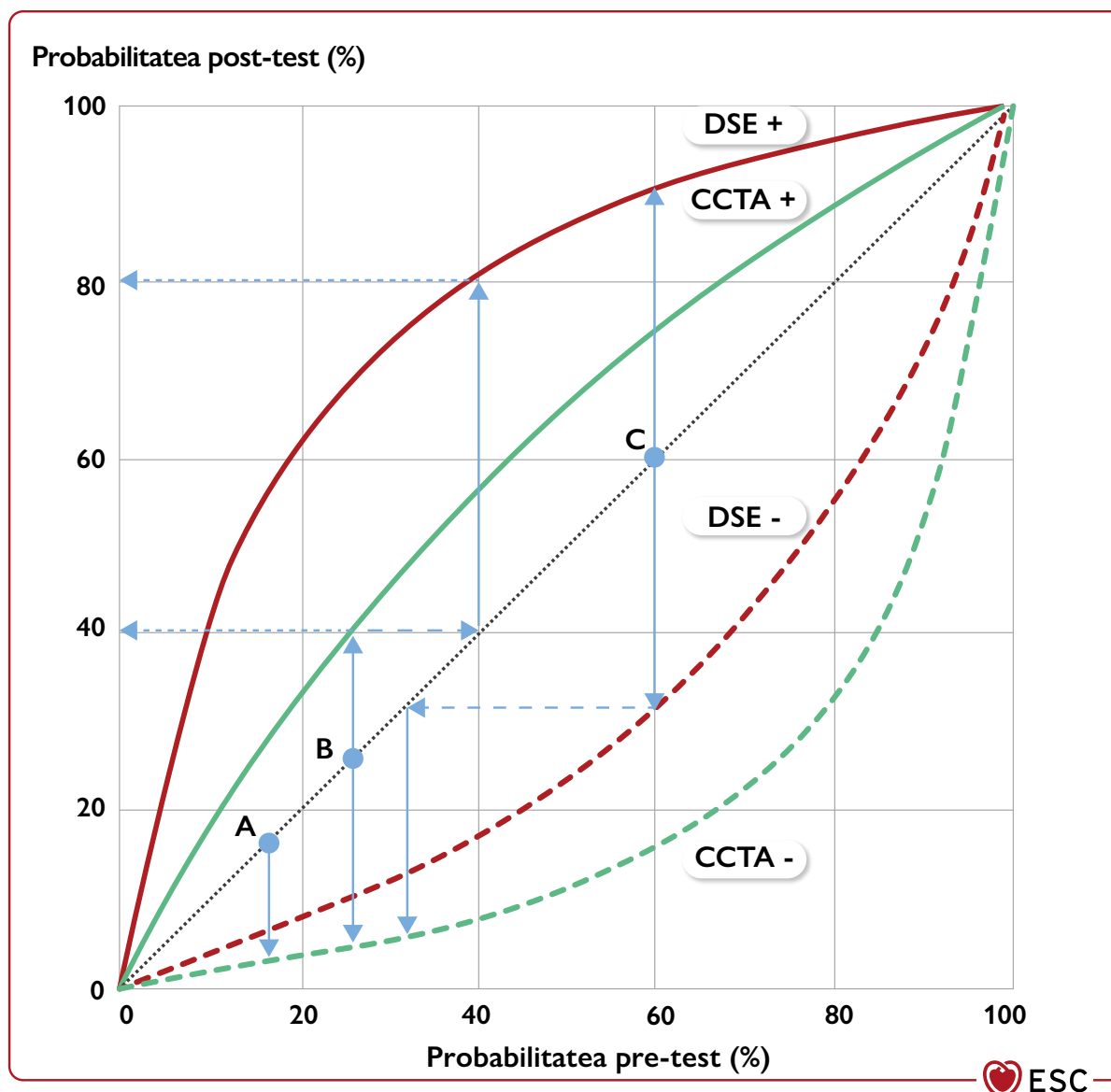


Figura 8 Confirmarea sau excluderea bolii coronariene obstructive funcțional semnificative prin testare secvențială anatomică (angiografie coronariană prin tomografie computerizată) și funcțională (ecocardiografie de stres cu dobutamină).^a BAC, boală arterială coronariană; CCTA, angiografie coronariană prin tomografie computerizată; DSE, ecocardiografie de stres cu dobutamină; ECG, electrocardiogramă; RFF, rezervă fracțională de flux. Curbele prezintă probabilitatea post-test de BAC obstructivă pentru un rezultat pozitiv (+) și unul negativ (-) al testelor CCTA și DSE, în timp ce probabilitatea pre-test de BAC obstructivă crește. Probabilitatea post-test a fost calculată utilizând rapoartele de probabilitate extrase din metaanalize recente.^{148,388} ^aBazat pe măsurarea invazivă a RFF sau pe un diametru al stenozei $\geq 70\%$.

- O femeie în vârstă de 70 de ani cu patru factori de risc coronarian și dispnee de efort are o probabilitate pre-test de 16% (A). O CCTA normală exclude aproape complet BAC obstructivă, cu o probabilitate post-test negativă foarte scăzută (2%).
- Un bărbat în vârstă de 55 de ani cu doi factori de risc coronarian și toate cele trei caracteristici ale simptomelor anginoase are o probabilitate pre-test de 27% (B). O CCTA anormală aduce probabilitatea post-test la 40%, insuficientă pentru a confirma BAC obstructivă. Testarea secvențială cu DSE efectuată după CCTA ridică probabilitatea post-test la 82%. O CCTA normală exclude în mod eficient BAC obstructivă.
- Un bărbat în vârstă de 69 de ani cu patru factori de risc coronarian și toate cele trei caracteristici ale simptomelor anginoase are o probabilitate ajustată pre-test de 60% (C) (bazată pe anomalii ale ECG în repaus și pe simptome în timpul testului de efort). Un DSE pozitiv izolat are o probabilitate post-test ridicată ($\pm 90\%$). Un DSE negativ este asociat cu o probabilitate post-test de 32%. Testarea secvențială prin CCTA ar permite excluderea BAC obstructive ($< 5\%$ probabilitate post-test).

Pentru pacienții cu BAC obstructivă și simptome refractare în pofida optimizării GDMT, se poate lua în considerare ICA pentru ameliorarea simptomelor prin revascularizare. Optimizarea terapiei medicale prin combinarea a două sau mai multe medicamente antianginoase poate fi obținută în siguranță pe durata a 6 săptămâni la aproape toți pacienții și ar trebui efectuată înainte de trimiterea la ICA.^{402,403} Este de remarcat faptul că în studiul ORBITA

(Objective Randomised Blinded Investigation with optimal medical Therapy of Angioplasty in stable angina), ICP nu a oferit avantaje pe termen scurt în comparație cu GDMT în ceea ce privește reducerea frecvenței anginei sau a limitărilor fizice.⁴⁰² În registrul CLARIFY, simptomele anginoase s-au remis în timp la mulți pacienți cu SCC fără a necesita revascularizare sau modificări ale terapiei antianginoase.⁴⁰⁴

Imagistica anatomică și funcțională combinată înainte

de ICA facilitează planificarea acesteia prin orientarea cardiologului intervenționist în a efectua, în aceeași sesiune, evaluarea hemodinamică a stenozelor coronariene și ICFT pentru detecția bolii microvasculare sau vasospasmului la persoanele suspecte de ANOCA/INOCA, efectuând aceste teste într-o singură sesiune mai degrabă decât în proceduri etapizate.

Tabelul de recomandări 13 - Recomandări pentru selecția testelor inițiale de diagnostic la persoanele cu suspiciune de sindrom coronarian cronic (vezi și Tabelul de Dovezi 13)

Recomandări	Clasa ^a	Nivel ^b
Selectarea testelor non-invasive		
Se recomandă selectarea testului inițial de diagnostic non-invaziv pe baza probabilității pre-test de BAC obstructivă, a altor caracteristici ale pacientului care influențează performanța testelor non-invasive ^c și a expertizei și disponibilității locale. ^{29,148}	I	C
La pacienții simptomatici la care probabilitatea pre-test de BAC obstructivă prin evaluare clinică este >5%, se recomandă CCTA sau imagistica funcțională non-invazivă pentru ischemie miocardică ca test inițial de diagnostic. ^{33,148,178,187,189,211,212,219,222,390}	I	B
Pentru a exclude BAC obstructivă la persoanele cu probabilitate pre-test scăzută sau moderată (>5%-50%), CCTA este recomandată ca modalitate de diagnostic preferată. ^{29,148}	I	B
CCTA este recomandată la persoanele cu probabilitate pre-test scăzută sau moderată (>5%-50%) de BAC obstructivă dacă imagistica funcțională pentru ischemie miocardică este non-diagnostică. ³⁹¹	I	B
Imagistica funcțională pentru ischemie miocardică este recomandată în cazul în care CCTA a documentat BAC de semnificație funcțională incertă sau este non-diagnostică. ³⁹²⁻³⁹⁴	I	B
La pacienții cunoscuți cu o stenoză coronariană intermediară ^d într-un segment proximal sau mijlociu al arterei coronare pe CCTA, RFF-CT poate fi considerată. ³⁹⁵⁻⁴⁰¹	IIb	B
Teste invazive ulterioare		
Angiografia coronariană invazivă cu disponibilitatea evaluărilor funcționale invazive este recomandată pentru a confirma sau exclude diagnosticul de BAC obstructiv sau ANOCA/INOCA la persoanele cu un diagnostic incert pe baza testelor non-invasive. ^{36,49,308,384}	I	B

ANOCA, angină cu artere coronare non-obstructive; BAC, boală arterială coronariană; CCTA, angiografie coronariană prin tomografie computerizată; CT, tomografie computerizată; RFF, rezervă fracțională de flux; INOCA, ischemie cu artere coronare non-obstructive. ^aClasa de recomandare.

^bNivelul dovezilor.

^cCaracteristici care determină capacitatea de efort, probabilitatea unei bune calități a imaginii, expunerea preconizată la radiații și riscurile sau contraindicațiile.

^dTipic aproximativ 40%-90% prin estimare vizuală.

3.3.5. Evaluarea riscului de evenimente adverse

Sindroamele coronariene cronice se pot complica prin deces cardiovascular, evenimente ischemice și hemoragice, IC, evenimente aritmice, apariția valvulopatiilor și a altor comorbidități, care sunt discutate în detaliu în [Datele su-](#)

[plimentare](#), disponibile online în *European Heart Journal*. Se recomandă ca toți pacienții cu BAC obstructivă sau ischemie miocardică nou diagnosticată să fie supuși unei evaluări a riscului de evenimente adverse pentru a-i identifica pe cei cu risc ridicat de rezultate adverse, care ar putea beneficia de revascularizare dincolo de ameliorarea simptomelor. Pe baza marilor registre și a TCR-urilor istorice, un risc ridicat de evenimente a fost definit ca o rată a mortalității cardiace de >3% pe an, un risc intermediar de evenimente ca între ≥1% și ≤3% pe an și un risc scăzut de evenimente ca <1% pe an.⁴⁰⁵ Stratificarea riscului de evenimente adverse se bazează, de obicei, pe aceleași investigații clinice, non-invazive și invazive utilizate pentru diagnosticul BAC (a se vedea [Tabelul 14](#)).

Istoricul clinic, examenul fizic, ECG în 12 derivații și testele de laborator pot furniza informații prognostice importante. Evaluarea factorilor de risc, cum ar fi vârsta înaintată, diabetul zaharat (DZ) sau insuficiența renală, permite identificarea pacienților cu risc ridicat de evenimente.⁴⁰⁶⁻⁴⁰⁸ Funcția ventriculară stângă este cel mai puternic predictor al supraviețuirii pe termen lung; un pacient cu o FEVS de <50% prezintă deja un risc ridicat de deces de toate cauzele și de deces cardiovascular.^{409,410}

Deși valoarea diagnostică a unui test de efort ECG este limitată, apariția unei subdenivelări a segmentului ST la un nivel redus de efort combinată cu simptome de efort (angină sau dispnee), capacitate scăzută de efort, ectopie ventriculară complexă sau alte aritmii și răspuns anormal al TA sunt markeri ai unui risc ridicat de mortalitate cardiacă.⁴¹¹⁻⁴¹⁴

Încărcătura aterosclerotică ridicată și stenozele coronariene sunt markeri de prognostic bine cunoscuți. Studiul ISCHEMIA, care a utilizat o valoare prag de 70% a stenozei la CCTA,³¹⁷ confirmă observațiile foarte vechi ale studiului Coronary Artery Surgery Study¹⁸², conform cărora prognosticul SCC legat de BAC obstructivă este determinat în principal de numărul de artere coronare obstrucționate >70 % sau de prezența unei stenoze a trunchiului comun (utilizând pentru aceasta din urmă o valoare prag a stenozei de >50% la angiografia coronariană).³¹⁷ Mai recent, clasicul paradigma conform căreia severitatea stenozelor și numărul vaselor afectate sunt principalii determinanți ai prognosticului a fost contestată de analizele *post hoc* ale studiului SCOT-HEART și ale altor studii bazate pe CCTA, care arată că încărcătura aterosclerotică și prezența caracteristicilor adverse ale plăcii, în special placa cu atenuare scăzută, sunt cei mai puternici factori de predicție a IM fatale și non-fatale peste factorii de risc clasici, inclusiv severitatea stenozei.^{210,415-417}

Aceste constatări subliniază un avantaj major al imagisticii anatomice prin CCTA ca test inițial la pacienți selectați, permițând evaluarea severității și a extensiei BAC obstructive, precum și a caracteristicilor plăcii coronariene.

În ceea ce privește impactul prognostic al ischemiei miocardice inductibile prin imagistica funcțională de stres, dovezile rămân contradictorii. Deși există numeroase date din studii observaționale ample^{315,418-425} care demonstrează în mod constant o valoare prognostică robustă conferită de gradul de ischemie inductibilă detectat prin imagistică funcțională (ex. ≥3/16 segmente anormale la ecocardiografia de stres, ≥10% ischemie VS la imagistica de perfuzie nucleară sau prin rezonanță magnetică sau flux hiperemic sau rezervă de flux scăzute la imagistica PET cantitativă), analizele *post hoc* ale studiilor randomizate COURAGE^{426,427} și ISCHEMIA³¹⁷ au arătat că numai severitatea BAC, dar

nu și severitatea ischemiei, a fost predictor independent al mortalității pe termen lung și a riscului de IM. Aceste discrepanțe între registre și TCR pot fi explicate prin prejudecăți de selecție și intrare.⁴²⁸ Registrele raportează, de obicei, despre populațiile fără restricție de selecție cu suspiciune de SCC care au fost trimise pentru teste de diagnostic și/sau revascularizare, reprezentând scenariul din viața reală. TCR-urile includ de obicei doar un grup foarte selecționat de pacienți, iar aplicabilitatea externă a constatărilor lor este întotdeauna supusă dezbaterii. Deoarece COURAGE și ISCHEMIA au inclus în mod selectiv numai pacienți cu ischemie miocardică moderată sau severă din punct de vedere funcțional, dar fără nicio informație privind severitatea anatomică a BAC, este mai dificil să se demonstreze un efect prognostic al ischemiei miocardice, iar încărcătura anatomică devine factorul prognostic proeminent. Studiul PROMISE (Prospective Multicenter Imaging Study for Evaluation of Chest Pain), care a inclus pacienți mai reprezentativi pentru o populație completă, a demonstrat că CCTA, în principal prin detectarea BAC non-obstructive, a depășit testele funcționale în ceea ce privește predicția rezultatelor, subliniind importanța prognostică a imagisticii aterosclerozei coronariene dincolo de ischemia miocardică.²⁰⁸ Cu toate acestea, adăugarea scorului de risc Framingham la rezultatul testului funcțional a îmbunătățit valoarea prognostică a acestuia, făcând nesemnificativă diferența față de testul anatomic. Prin urmare, ambele modalități sunt echivalente în ceea ce privește detectarea simptomelor SCC și predicția rezultatelor atunci când se iau în considerare factorii de risc.

Pe lângă imagistica aterosclerozei coronariene, beneficiul suplimentar al ICA este capacitatea de a efectua măsurători ale presiunii intracoronariene. În timp ce RFF de $\leq 0,8$ și iFR de $\leq 0,89$ au fost asociate cu un risc mai mare de evenimente cardiovasculare legate de vase, este important să ne amintim că un RFF/iFR mai scăzut reflectă o ischemie mai profundă în teritoriul vasului și este asociat cu o creștere progresivă și proporțională a riscului.^{318,319} O observație similară a fost făcută în ceea ce privește RFF-CT.⁴⁰¹ S-a demonstrat, de asemenea, că pentru orice valoare RFF dată, o leziune mai proximală este asociată cu o ischemie mai extinsă și cu un risc crescut de eveniment clinic.⁴²⁹ În plus, RFF global, care însumează presiunea coronariană determinată în fiecare dintre cele 3 teritorii ale vaselor coronariene principale ca un singur indice legat de pacient (valoarea normală a RFF global = $1 + 1 + 1 = 3$), poate aprecia riscul cardiovascular global; pacienții cu un RFF la limită, dar cu un RFF global de $< 2,72$ au prezentat un risc semnificativ crescut în comparație cu pacienții cu RFF global mai ridicat.^{430,431} Una dintre principalele limitări ale unei astfel de abordări globale integrative bazate pe presiunea coronariană invazivă este că necesită avansarea unui cateter de presiune în fiecare dintre cele trei artere coronare, ceea ce nu se realizează de regulă³⁴¹ și nu este recomandat ca rutină, pe baza rezultatelor RIPCORD2³⁴⁷ și FUTURE.³⁴⁶ Metodele recente care utilizează reconstrucția 3-dimensională a imaginii și dinamica fluidelor computațională permit estimarea RFF prin CCTA⁴³² sau prin angiografie coronariană invazivă „fără fir”.^{433,434} Aceasta permite un calcul RFF global mai puțin invaziv, mai ușor și mai precis, cu condiția ca imagistica să fie de o calitate suficient de bună.³⁶⁹⁻³⁷¹

În rezumat, atunci când evaluează riscul de eveniment, clinicienii ar trebui să aleagă o abordare integrativă, luând în considerare factorii de risc, comorbiditățile, disfuncția VS,

severitatea ischemiei miocardice, numărul de artere coronare stenozate semnificativ din punct de vedere funcțional și încărcătura și caracteristicile plăcii coronariene, deoarece toți aceștia sunt probabil factori interdependenți care afectează prognosticul general.

Tabelul de recomandări 14 – Recomandări pentru definirea riscului crescut de evenimente adverse (vezi și Tabelul de Dovezi 14)

Recomandări	Clasa ^a	Nivel ^b
Se recomandă o stratificare inițială a riscului de evenimente adverse pe baza evaluării clinice elementare (ex. vârstă, ECG, prag anginos, diabet, BCR, FEVS). ⁴⁰⁶⁻⁴⁰⁸	I	B
Pentru a identifica persoanele cu risc ridicat de evenimente adverse, se recomandă utilizarea unuia sau mai multora dintre următoarele rezultate ale testelor: ⁴⁰⁵ - test de efort ECG: - Scor Duke Treadmill < -10;¹⁹¹ - imagistică de perfuzie SPECT sau PET de stres: - zona de ischemie $\geq 10\%$ din miocardul VS;^{287,315,422,423,435} - ecocardiografie de stres: ≥ 3 din 16 segmente cu hipokinezie sau akinezie indusă de stres;⁴³⁵ - RMC de stres: ≥ 2 din 16 segmente cu defecte de perfuzie la stres sau ≥ 3 segmente cu disfuncție indusă de dobutamină;⁴³⁵ - CCTA: - boală a trunchiului comun cu stenoză $\geq 50\%$, boală trivasculară cu stenoză ≥ 70 sau boală bivasculară cu stenoză $\geq 70\%$ incluzând ADA proximală sau³¹⁷ boala univasculară a ADA proximală cu stenoză $\geq 70\%$ și RFF-CT $\leq 0,8$.	I	B
La persoanele cu risc ridicat de evenimente adverse (indiferent de simptome), se recomandă ICA - completată de determinarea presiunii coronariene invaziv (RFF/iFR) atunci când este cazul - cu scopul de a rafina stratificarea riscului și de a îmbunătăți simptomele și rezultatele cardiovasculare prin revascularizare. ^{318,319}	I	A

CCTA, angiografie coronariană prin tomografie computerizată; BCR, boală cronică de rinichi; RMC, rezonanță magnetică cardiacă; CT, tomografie computerizată; ECG, electrocardiogramă; RFF, rezervă fracțională de flux; RFF-CT, RFF derivat din CCTA; ICA, angiografie coronariană invazivă; iFR, Raport instantaneu al presiunii în perioada free-wave; ADA, artera descendentă anterioară; VS, ventricul stâng; FEVS, fracția de ejeție a ventriculului stâng; PET, tomografie cu emisie de pozitroni; SPECT, tomografie computerizată cu emisie de foton unic.

^aClasa de recomandare.

^bNivelul dovezilor.

3.4. PASUL 4: Terapia inițială

Terapia inițială începe frecvent în timpul procesului de diagnostic. La cei cu o suspiciune ridicată de SCC, nitroglicerina sublinguală este frecvent prescrisă pentru a trata simptomele de durere anginoasă. Ameliorarea rapidă în decurs de 1 sau 2 minute de disconfort toracic după administrarea de nitroglicerina sublinguală crește probabilitatea de SCC. Pacienții pot fi sfătuiți să se abțină de la activități fizice intense înainte de finalizarea procesului de diagnostic și ar trebui să fie instruiți cu privire la ce trebuie să facă în cazul apariției unei dureri toracice anginoase prelungite sugestive de un IM acut.

Managementul și terapia conform ghidurilor sunt inițiate în timpul sau după încheierea procesului de diagnostic. Prin-

cipalele obiective ale tratamentului SCC sunt îmbunătățirea calității vieții și a speranței de viață. Aceasta implică diverse intervenții pentru a reduce riscul de (i) mortalitate cardiacă, (ii) evenimente ischemice non-fatale, (iii) progresie a bolii coronariene cronice epicardice și/sau microvasculare și (iv) simptome și limitări cauzate de SCC. Atunci când se decide asupra opțiunilor de tratament, este important să se ia în considerare preferințele pacientului, posibilele complicații ale procedurilor sau medicamentelor și costurile asistenței medicale. În procesul de luare a deciziilor în comun cu pacienții, medicii trebuie să explice în mod clar că anumite tratamente pot ameliora simptomele, în timp ce altele pot reduce probabilitatea apariției evenimentelor ischemice.

4. Terapie conform ghidurilor

4.1. Educația pacientului, optimizarea stilului de viață pentru controlul factorilor de risc și reabilitarea cardiacă

4.1.1. Educația pacientului

La pacienții cu SCC, educația privind factorii de risc și gestionarea simptomelor este asociată cu îmbunătățirea cunoștințelor, a autoîngrijirii și a responsabilizării pacientului și poate duce la o îmbunătățire a calității vieții legate de sănătate.⁴³⁶ În plus, educația poate facilita aderența pe termen lung la intervențiile legate de stilul de viață.^{437,438} Programele educaționale – fie singure, fie ca parte esențială a programelor de management multidisciplinar al îngrijirii – contribuie la creșterea gradului de conștientizare a pacienților cu privire la afecțiunea lor și la raționamentul intervențiilor legate de stilul de viață. Cu toate acestea, conștientizarea factorilor de risc cardiovasculari prin educație, de una singură, poate fi insuficientă pentru adoptarea unui comportament sănătos.⁴³⁹ Prin urmare, sunt necesare programe de autoîngrijire care să permită pacienților să joace un rol activ în gestionarea afecțiunii lor și în acceptarea tratamentului prescris.^{440,441} Educarea pacientului implică analiza factorilor de risc (modificabili) în relație cu riscul cardiovascular individual, dat fiind că percepția riscului este fundamentală în multe dintre teoriile principale ale comportamentului de sănătate, ceea ce duce, în final, la schimbarea obiceiurilor umane.^{441,442}

Informațiile despre beneficiile controlului factorilor de risc în ceea ce privește riscul de recurență, progresia bolii, complicațiile și supraviețuirea generală ar trebui discutate. Formatul, orizontul de timp și rezultatele utilizate pentru estimarea riscului influențează percepția pacientului și ar trebui luate în considerare la dezvoltarea instrumentelor de comunicare a riscului.⁴⁴³⁻⁴⁴⁵

Educația permanentă, care oferă informații centrate pe pacient și utilizează învățarea bazată pe probleme, este mai eficientă decât expedierea de materiale informative acasă în controlul factorilor de risc pe termen lung.^{438,444} Consultați Secțiunea 6.2.1 pentru îndrumări suplimentare privind educația pacientului.

4.1.2. Intervenții cheie asupra stilului de viață pentru controlul factorilor de risc

Reducerea riscului de BCV la nivel individual începe cu furnizarea eficientă de informații despre risc și despre gradul de reducere anticipată a acestuia prin tratament. Algoritmi de evaluare a riscului sunt disponibili pentru utilizare în practica clinică prin intermediul unor instrumente online-interactive. Asociația Europeană de Cardiologie Preventivă

recomandă utilizarea scorului de risc Smart (U-prevent.com) pentru estimarea riscului la pacienții cu antecedente de BCV.⁴⁴⁶ În mod ideal, pacienții sunt informați cu privire la riscurile lor individuale și la beneficiile potențiale ale tratamentelor preventive, fiind apoi implicați activ în gestionarea bolii lor. Obiectivele tratamentului sunt comunicate printr-o abordare centrată pe pacient (Tabelul 7).

Tabelul 7 Sfaturi practice pentru consilierea și intervențiile legate de stilul de viață

Domeniu	Recomandări practice și ținte terapeutice la pacienții cu diagnosticul de SCC
Consiliere privind stilul de viață	
Imunizare	Vaccinare împotriva gripei, bolii pneumococice și altor infecții frecvente (ex. COVID-19).
Calitatea somnului	Diagnostic și tratament pentru tulburări respiratorii legate de somn.
Activitatea sexuală	- Bărbați și femei: risc scăzut pentru pacienții stabili care nu prezintă simptome la niveluri de activitate scăzute până la moderate. - Bărbați: inhibitorii PDE-5 sunt, în general, siguri; totuși, nu trebuie administrați în combinație cu medicamente pe bază de nitrați, din cauza riscului de hipotensiune severă.
Aspecte psihosociale	- Evitarea stresului psihosocial - Tratamentul depresiei și anxietății prin metode psihologice sau farmacologice.
Mediu și poluare	- Evitarea fumatului pasiv - Reducerea zgomotului ambiental - Evitarea expunerii la aerul poluat
Strategii de ajustare a stilului de viață pentru controlul factorilor de risc	
Fumat și abuzul de substanțe	- Utilizarea strategiilor farmacologice și comportamentale pentru renunțarea la fumat - Evitarea țigărilor electronice - Evitarea consumului de substanțe interzise.
Obezitatea și supraponderalitatea	- Menținerea unui IMC sănătos (18,5–25 kg/m²) - Reducerea greutatei prin consum energetic recomandat și activitate fizică sporită, precum și prin intervenții medicamentoase/ chirurgicale la pacienți selectați
Hiperlipidemia	Se recomandă o țintă finală a LDL-C de <1,4 mmol/L (55 mg/dL) și o reducere de ≥50% a LDL-C față de valoarea inițială
Diabet	Țintă HbA1c <7,0% (53 mmol/mol).
Hipertensiune arterială	TA sistolică 120–129 mmHg, dacă tratamentul antihipertensiv este bine tolerat.
Dietă și alcool	- Limitarea consumului de alcool la <100 g/săptămână - Dietă bogată în legume, fructe și cereale integrale (dieta mediteraneană) - Reducerea grăsimilor saturate la <10% din aportul caloric total.
Activitate fizică	- Activitate moderată 30–60 min/zi, ≥5 zile/săptămână - Reducerea sedentarismului și menținerea unui stil de viață activ.

IMC, indicele de masă corporală; SCC, sindrom coronarian cronic; COVID-19, boala cauzată de coronavirus 2019; HbA1c, hemoglobină glicată; LDL-C, colesterol cu lipoproteine de densitate joasă; PDE-5, fosfodiesterază-5; TA sistolică, tensiune arterială sistolică.

4.1.2.1. Fumatul și abuzul de substanțe.

Renunțarea la fumat la pacienții cu SCC îmbunătățește prognosticul, cu o reducere raportată a riscului de deces prematur cu 36% la cei care renunță, comparativ cu cei care continuă să fumeze.⁴⁴⁷ Măsurile pentru promovarea renunțării la fumat includ sfaturi scurte, consiliere și intervenții

comportamentale, precum și terapie farmacologică.^{448,449} Pacienții ar trebui, de asemenea, să evite fumatul pasiv.

Suportul medicamentos pentru a ajuta la renunțarea la fumat ar trebui luat în considerare pentru toți fumătorii care sunt pregătiți să facă acest pas. Terapia de substituție cu nicotină, bupropionul sau vareniclina sunt eficiente și nu sunt asociate cu o creștere a MACE.⁴⁵²

Utilizarea țigărilor electronice (e-țigări), ca alternativă la țigările convenționale, ar trebui descurajată, deoarece acestea nu sunt lipsite de riscuri.⁴⁵³ Dispozitivele mai noi livrează cantități mai mari de nicotină, iar țigările electronice emit și alte substanțe, cum ar fi carbonii și particule fine și ultrafine.⁴⁵⁴ Dovezi din mai multe studii indică faptul că inhalarea acută a e-țigărilor duce la modificări negative ale funcției endoteliale vasculare.^{453,454} Țigările electronice ar trebui luate în considerare doar pentru a ajuta la renunțarea la tutun, alături de un program formal de renunțare la fumat.^{453,455,456}

Diverse substanțe, inclusiv cocaina, opioidele și marijuana, pot avea efecte adverse asupra sistemului cardiovascular și prezintă un potențial de interacțiuni medicamentoase cu medicația cardiovasculară.⁴⁵⁷⁻⁴⁵⁹ Screeningul cu o singură întrebare pentru utilizarea nesănătoasă a drogurilor a fost validat în îngrijirea primară și poate identifica persoanele care necesită consiliere cu privire la efectele adverse cardiovasculare.⁴⁶⁰

4.1.2.2. Controlul greutateii.

Într-un studiu populațional, riscul de apariție a BCV pe parcursul vieții, precum și morbiditatea și mortalitatea cardiovasculară, au fost mai mari la persoanele supraponderale sau obeze comparativ cu cele cu un IMC normal (18,5–24,9 kg/m²).⁴⁶¹ Comparativ cu un IMC normal, în rândul bărbaților și femeilor de vârstă mijlocie, raportul de risc (HR) pentru apariția BCV au fost de 1,21 [interval de încredere (CI) 95%, 1,14–1,28] și 1,32 (CI 95%, 1,24–1,40), respectiv, pentru supraponderalitate (IMC de 25,0–29,9 kg/m²), 1,67 (CI 95%, 1,55–1,79) și 1,85 (CI 95%, 1,72–1,99) pentru obezitate (IMC de 30,0–39,9 kg/m²), și 3,14 (CI 95%, 2,48–3,97) și 2,53 (CI 95%, 2,20–2,91) pentru obezitate morbidă (IMC ≥40,0 kg/m²). Obezitatea a fost asociată cu o durată de viață mai scurtă, iar supraponderalitatea a fost asociată cu dezvoltarea BCV la o vârstă mai timpurie.⁴⁶¹ La subiecții cu BAC, pierderea intenționată în greutate este asociată cu un risc semnificativ mai scăzut de rezultate clinice adverse⁴⁶² și are efecte benefice asupra controlului factorilor de risc și a calității vieții.⁴⁶³ Se recomandă diete sănătoase, cu un aport energetic limitat la cantitatea necesară pentru a obține și menține o greutate sănătoasă (IMC de 18,5–25 kg/m²), combinate cu creșterea activității fizice, pentru gestionarea greutateii.¹⁶ Dacă obiectivele de greutate nu sunt atinse, tratamentul farmacologic cu agonști ai receptorului pentru glucagon-like peptid-1 (GLP-1) poate fi luat în considerare pentru o reducere suplimentară a greutateii. (Secțiunea 4.3.4). La pacienții fără diabet, studiul STEP8 a arătat o reducere semnificativă a greutateii după 68 de săptămâni, fie cu semaglutid (schimbare medie în greutate de -15,8%; CI 95%, -17,6% la -13,9%), fie cu liraglutid (schimbare medie în greutate de -6,4%; CI 95%, -8,2% la -4,6%), comparativ cu placebo (-1,9%; CI 95%, -4,0% la 0,2%).⁴⁶⁴ Studiul dublu-orb, controlat cu placebo, *Semaglutide Effects on Cardiovascular Outcomes in People with Overweight or Obesity* (SELECT) a arătat o reducere semnificativă a incidenței decesului de cauză cardiovasculară, infarctului miocardic sau accidentului

vascular cerebral (HR 0,80; CI 95%, 0,72–0,90) la pacienții cu BCV preexistentă, supraponderali sau obezi, dar fără diabet, tratați cu semaglutid subcutanat săptămânal.⁴⁶⁵

Studiul SURMOUNT-1 (Eficiența și Siguranța Tirzepatidei Odată pe Săptămână la Participanți fără Diabet Zaharat de Tip 2 care Suferă de Obezitate sau sunt Supraponderali cu Comorbidități Legate de Greutate: Un Studiu Randomizat dublu-orb, controlat cu placebo), a arătat un beneficiu dependent de doză în pierderea în greutate (schimbare medie în greutate de până la -20,9%; CI 95%, -21,8% la -19,9%) cu tirzepatidă, un agonist combinat al receptorilor pentru polipeptidulinsulinotrop dependent de glucoză (GIP) și GLP-1, comparativ cu placebo la adulți obezi fără diabet, pe o perioadă de 72 de săptămâni.⁴⁶⁶ Acest efect dependent de doză a fost confirmat în studiul SURMOUNT-2.⁴⁶⁷ Chirurgia bariatrică în cazurile de obezitate severă pare a fi o intervenție sigură și eficientă pentru pierderea suplimentară în greutate la pacienții cu SCC.⁴⁶⁸

Programele de reabilitare cardiacă ar trebui să includă intervenții pentru pierderea în greutate, pentru a atinge o greutate sănătoasă, ca o componentă specifică. Valoarea adăugată a intervențiilor prin telemedicină și a intervențiilor farmacologice trebuie luată în considerare pe deplin în prevenția secundară.⁴⁶⁹

4.1.2.3. Dieta și consumul de alcool.

Obiceiurile alimentare influențează riscul cardiovascular, în principal prin intermediul factorilor de risc, cum ar fi lipidele, tensiunea arterială, greutatea corporală și diabetul zaharat. Se recomandă adoptarea unei diete mediteraneene sau similare pentru a reduce riscul de boli cardiovasculare, așa cum este descris în Ghidul ESC 2021 privind prevenirea bolilor cardiovasculare în practica clinică.¹⁶ Dacă se consumă alcool, acesta ar trebui limitat la <100 g/săptămână sau 15 g/zi, deoarece un aport de alcool de >100 g/săptămână este asociat cu o mortalitate crescută din toate cauzele și cu alte decese cardiovasculare, conform unor meta-analize de date individuale la scară largă.⁴⁷⁰ O analiză genetică recentă a arătat că asocierea cauzală dintre consumul de alcool în cantități mici până la moderate și riscul cardiovascular redus este posibil mediată de factori de stil de viață care pot crea confuzie, punând astfel sub semnul întrebării rolul cardioprotector observat anterior al consumului redus de alcool.⁴⁷¹

4.1.2.4. Sănătatea mentală.

Stresul psihosocial, depresia și anxietatea sunt asociate cu un prognostic cardiovascular mai slab și îngreunează capacitatea pacienților de a face schimbări pozitive în stilul de viață sau de a respecta un regim terapeutic. Prin urmare, se recomandă evaluarea factorilor de risc psihosocial în prevenția secundară.¹⁶ Studiile clinice au arătat că intervențiile psihologice (de exemplu, consilierea și/sau terapia cognitiv-comportamentală) și cele farmacologice au un efect benefic asupra depresiei, anxietății și stresului, cu unele dovezi privind reducerea mortalității și a evenimentelor cardiovasculare comparativ cu placebo (vezi Secțiunea 6.1.2).⁴⁷²

4.1.2.5. Activitatea fizică și sedentarismul.

Activitatea fizică reduce riscul multor rezultate negative asupra sănătății și fa actorilor de risc la toate vârstele și la ambele sexe. Există o relație inversă între activitatea fizică de intensitate moderată până la viguroasă și mortalitatea

din toate cauzele, mortalitatea cardiovasculară și BCVATS.⁴⁷³ Reducerea riscului continuă pe întreaga gamă de volume de activitate fizică, iar panta scăderii riscului este cea mai abruptă pentru persoanele cele mai inactive.⁴⁷⁴ Adulților li se recomandă să efectueze cel puțin 150–300 de minute pe săptămână de activitate fizică de intensitate moderată sau 75–150 de minute de activitate fizică de intensitate viguroasă, sau o combinație echivalentă a ambelor, distribuită pe parcursul săptămânii.⁴⁷³ Beneficii suplimentare se obțin prin activitate fizică și mai intensă.⁴⁷⁵ Practicarea activității fizice ar trebui încurajată chiar și la persoanele care nu pot atinge minimul recomandat. La persoanele sedentare se recomandă o creștere treptată a nivelului de activitate.⁴⁷⁶ Activitatea fizică poate fi integrată flexibil, fie zilnic, fie limitată la anumite zile ale săptămânii. Modelele de activitate fizică limitate la 1–2 sesiuni pe săptămână, dar care respectă nivelurile recomandate de activitate fizică, au demonstrat o reducere a mortalității din toate cauzele (HR 0,66; CI 95%, 0,62–0,72), a mortalității cardiovasculare (HR 0,60; CI 95%, 0,52–0,69) și a mortalității prin cancer (HR 0,83; CI 95%, 0,73–0,94), comparativ cu participanții inactivi.⁴⁷⁷ Activitatea fizică acumulată chiar și în reprize de sub 10 minute este asociată cu rezultate favorabile, inclusiv reducerea mortalității.⁴⁷⁸

Perioadele îndelungate de sedentarism sunt asociate cu un risc crescut pentru mai multe boli cronice majore și mortalitate.⁴⁷⁹ Pentru adulții inactivi fizic, activitatea fizică de intensitate ușoară, chiar și doar 15 minute pe zi, poate să aducă beneficii.⁴⁷⁹

4.1.3. Reabilitarea cardiacă prin efort fizic

Antrenamentul fizic, fie individual, fie în contextul unui program multidisciplinar de reabilitare cardiacă bazată pe exerciții, reduce spitalizările, evenimentele cardiovasculare adverse, rata mortalității și îmbunătățește profilul de risc cardiovascular la pacienții cu BCVATS.^{480–483} Prin urmare, exercițiile fizice ar trebui recomandate fiecărui pacient cu SCC în cadrul prevenției secundare.¹⁶

Antrenamentul fizic ar trebui prescris individual, conform modelului FITT (frecvență, intensitate, timp, tip) pentru antrenamentul aerob și de rezistență.⁴⁸⁴

Pentru antrenamentul aerob (mers, alergare, ciclism, înot etc.), se recomandă o frecvență de cel puțin 3 zile/săptămână, de preferință 6–7 zile/săptămână, la o intensitate moderată sau moderat-înaltă. Intensitatea relativă este determinată în funcție de efortul maxim al individului, de exemplu procentul din capacitatea cardio-respiratorie maximă (%VO₂ max), procentul din ritmul cardiac maxim (%HRmax) sau pragurile ventilatorii (VT1 și VT2).⁴⁸⁵ Până în prezent, nu există dovezi suficiente care să susțină antrenamentul cu intervale de intensitate înaltă în detrimentul antrenamentului continuu de intensitate moderată; totuși, optimizarea cheltuielii totale de energie (fie prin creșterea intensității, fie a volumului total de exercițiu) este asociată cu schimbări favorabile mai mari în riscul cardiovascular și condiția fizică.⁴⁸⁶ Antrenamentul continuu de intensitate moderată este cea mai fezabilă și cost-eficientă modalitate de antrenament aerob pentru pacienții cu SCC. Antrenamentul cu intervale de intensitate înaltă poate fi prescris la pacienți selectați pentru obiective specifice (de exemplu, creșterea VO₂ max).⁴⁸⁵

Exercițiile de rezistență, în plus față de antrenamentul aerob, sunt asociate cu riscuri mai scăzute de evenimente cardiovasculare totale și mortalitate din toate cauzele.¹⁶

Prescripția recomandată este de una până la trei seturi de 8–12 repetări, la o intensitate de 60%–80% din maximum unei singure repetări, cu o frecvență de cel puțin 2 zile pe săptămână, utilizând o varietate de 8–10 exerciții care implică fiecare grup muscular major.^{16,484}

Exercițiile sunt contraindicate la pacienții cu angină refractară/instabilă și alte condiții cardiovasculare cu risc înalt (de exemplu, aritmii severe, insuficiență cardiacă decompensată, dilatație aortică severă, boală tromboembolică activă). În condițiile non-cardiace instabile (de exemplu, infecție activă, diabet necontrolat, cancer în stadiu terminal, exacerbarea bolii pulmonare obstructive cronice), exercițiile sunt, de asemenea, contraindicate. Menținerea regimului de exerciții prescris este esențială. Conform unei analize meta-regresive, niciun component individual al exercițiului nu prezice rezultatele privind mortalitatea, în timp ce reducerea cea mai mare a mortalității totale și cardiovasculare au fost observate la pacienții care au avut cea mai mare rată de aderență la programele de reabilitare cardiacă.⁴⁸⁷ Mai mult, continuarea terapiei prin exerciții (Faza III de reabilitare cardiacă) este recomandată, deoarece duce la creșterea/ menținerea capacității funcționale, a calității vieții și a nivelului de activitate fizică.⁴⁸⁸

Luarea deciziilor împreună cu pacientul și oferirea unei prescripții personalizate, bazate pe preferințele și abilitățile pacientului (vârstă, boli concomitente, obiceiuri de agrement și muncă, constrângeri logistice), este recomandată pentru a crește aderența pe termen lung.⁴⁸⁹ Aplicațiile pentru smartphone⁴⁹⁰ și dispozitivele portabile de monitorizare a activității⁴⁹¹ pot ajuta la aderența pe termen lung la obiectivele de activitate fizică și la terapia prin exerciții (vezi Secțiunea 6.2.1.3).⁴⁹²

Reabilitarea cardiacă la domiciliu, cu sau fără telemonitorizare, poate crește participarea și poate fi la fel de eficientă ca reabilitarea cardiacă desfășurată în centre specializate.⁴⁹³ Intervențiile prin telemedicină sunt mai eficiente decât lipsa intervenției și pot completa reabilitarea cardiacă convențională.^{494,495} De asemenea, furnizarea de servicii de sănătate prin dispozitive mobile (mHealth) s-a dovedit a fi la fel de eficientă ca reabilitarea cardiacă tradițională, cu îmbunătățiri semnificative ale calității vieții legate de sănătate.⁴⁹⁶

Studii mici, desfășurate în centre individuale, privind antrenamentul fizic la pacienții cu ischemie miocardică fără obstrucție coronariană (INOCA) arată că acesta este fezabil și îmbunătățește funcția cardio-respiratorie și calitatea vieții.⁴⁹⁷ Sunt necesare studii mai ample pentru a determina protocoalele optime de reabilitare și pentru a defini beneficiile pe termen lung.

Tabel de recomandări 15 – Recomandări pentru reducerea riscului cardiovascular, modificări ale stilului de viață și programe de exerciții fizice la pacienții cu sindrom coronarian cronic stabilit (vezi și Tabelul de Dovezi 15)

Recomandări	Clasa ^a	Nivel ^b
Se recomandă o discuție informată despre riscul de BCV și beneficiile tratamentului, adaptată nevoilor individuale ale pacientului. ¹⁶	I	C
Se recomandă o abordare comportamentală multidisciplinară pentru a ajuta pacienții să adopte un stil de viață sănătos, în plus față de tratamentul farmacologic adecvat. ^{484,498–503}	I	A

Se recomandă un program multidisciplinar bazat pe exerciții fizice pentru îmbunătățirea profilului de risc cardiovascular și reducerea mortalității cardiovasculare. ⁴⁸⁰⁻⁴⁸²	I	A
Se recomandă cel puțin 150–300 minute pe săptămână de activitate fizică aerobă de intensitate moderată sau 75–150 minute pe săptămână de activitate fizică aerobă de intensitate viguroasă, cu reducerea timpului sedentar. ^{16,473,478,479}	I	B
Ar trebui luate în considerare reabilitarea cardiacă la domiciliu și intervențiile prin tehnologia mobilă pentru creșterea aderenței pe termen lung la comportamente sănătoase și pentru reducerea spitalizărilor sau evenimentelor cardiace. ^{480,493,494}	IIa	B

BCV, boala cardiovasculară.

*Clasa de recomandare.

bNivelul de dovezi.

4.2. Medicamente antianginoase/anti-ischemice

4.2.1. Strategie generală

În tratamentul pacienților cu SCC, terapia medicamentoasă antianginoasă are ca scop controlul simptomelor, asigurând totodată o toleranță acceptabilă și o aderență bună a pacientului. Pentru alegerea terapiei antianginoase trebuie luată

în considerare mai mulți factori. În primul rând, nu există dovezi solide din comparații directe care să demonstreze că anumite medicamente antianginoase sunt mai eficiente decât altele în ameliorarea simptomelor.^{504,505} Nu au fost efectuate studii clinice randomizate de mari dimensiuni care să compare direct medicamentele antianginoase aprobate inițial (beta-blocantele sau blocantele canalelor de calciu - BCC) cu medicamentele antiischemice mai noi (ivabradină, nicorandil, ranolazină, trimetazidină).^{504,509} Cele din urmă au fost evaluate în studii mai mici, care au stabilit non-inferioritatea acestora în comparație cu beta-blocantele⁵⁰⁷ sau BCC⁵⁰⁸, sau într-un studiu mai amplu ca terapie adjuvantă pe fondul administrării beta-blocantelor și/sau BCC.^{508,509} Mai mult, nu există dovezi că vreun medicament antianginos îmbunătățește prognosticul cardiovascular pe termen lung, cu excepția beta-blocantelor administrate în primul an după un infarct miocardic acut.⁵¹⁰ În al doilea rând, mulți pacienți necesită o combinație de medicamente antiischemice pentru a controla adecvat simptomele.⁵¹¹ Nu este clar dacă terapia combinată inițială cu două medicamente antianginoase este de preferat monoterapiei sau care combinații de clase de medicamente antianginoase sunt mai eficiente în ameliorarea anginei. În al treilea rând, ischemia miocardică și simptomele de angină pot fi cauzate de diverse mecanisme

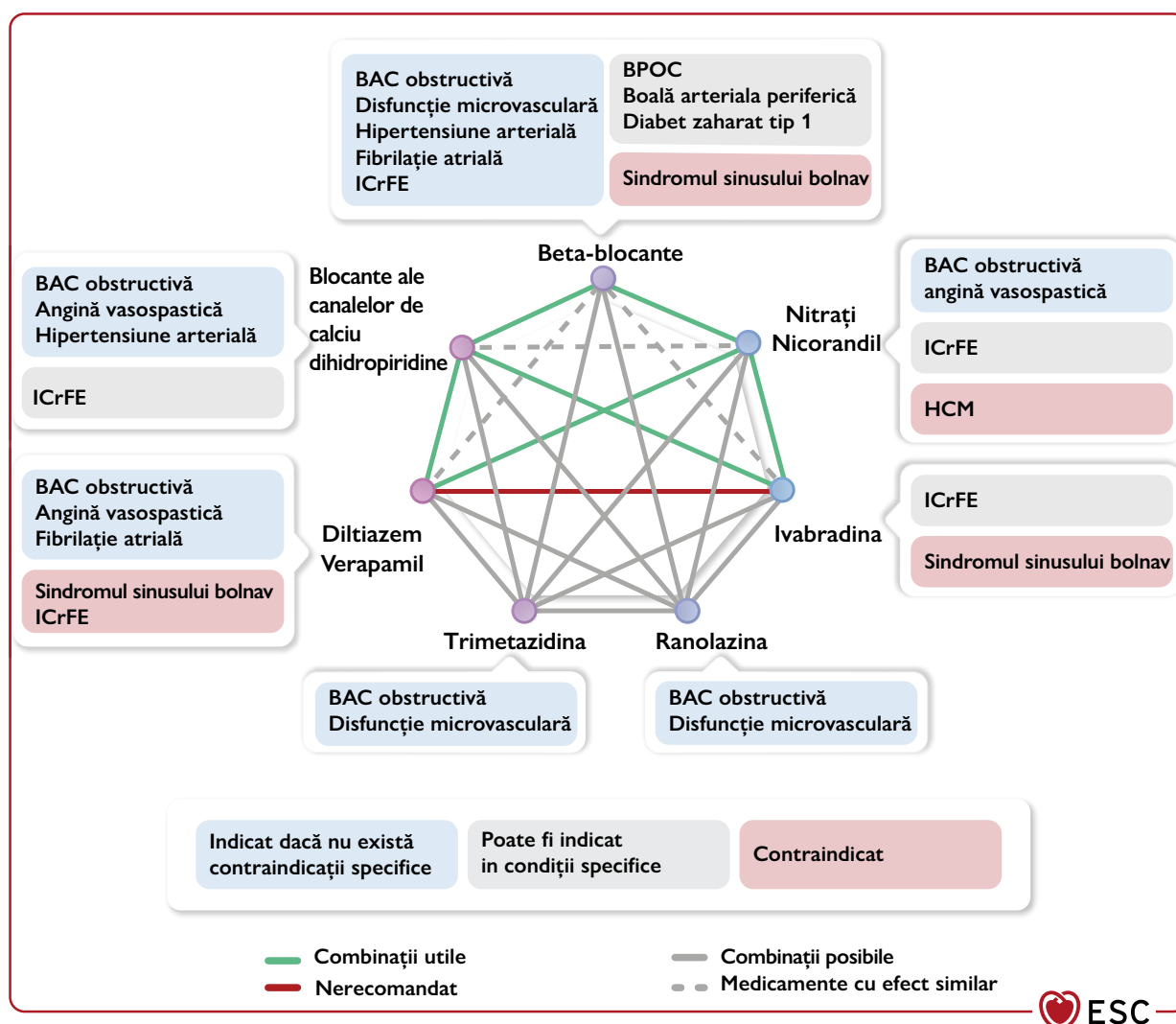


Figura 9 Combinații posibile de medicamente antianginoase. BAC, boala arterială coronariană; BCC, blocant al canalelor de calciu; BPOC, boala pulmonară obstructivă cronică; CMH, cardiomiopatie hipertrofică; ICrFE, insuficiență cardiacă cu fracție de ejeție redusă. Schița arată combinații utile (linii verzi), combinații care nu sunt recomandate (linii roșii), combinații posibile (linii albastre solide) și medicamente cu efecte similare (linii albastre întrerupte), care pot fi combinate în indicații selectate: ICrFE (ivabradină și beta-blocant), fibrilație atrială (diltiazem/verapamil și beta-blocant), angină vasospastică (BCC dihidropiridinice și nitrați). Modificat din Davies et al.⁵⁵⁵

fiziopatologice, singure sau în combinație.^{6,512} inclusiv obstrucția arterelor coronare epicardice, vasospasmul și disfuncția endotelială/microvasculară. În funcție de mecanismul lor de acțiune, diferite clase de medicamente antianginoase pot fi preferate (ca terapie inițială sau parte a unei terapii combinate) la pacienții cu ischemie miocardică predominant obstructivă, vasospastică sau microvasculară.⁵¹³

Abordarea tradițională a alegerii terapiei antianginoase a fost una ierarhică, în pași progresivi, incluzând medicamente de primă linie (beta-blocante, BCC) și medicamente de linia a doua (nitrați cu acțiune îndelungată, nicorandil, ranolazina, ivabradina, trimetazidină).^{1,514} Acest grup de experți subliniază că terapia medicală pentru controlul simptomelor în SCC ar trebui personalizată în funcție de profilul hemodinamic al fiecărui pacient (tensiune arterială, frecvență cardiacă), comorbidități (în special prezența insuficienței cardiace), medicația concomitentă care poate interacționa cu tratamentul și preferințele pacientului, luând în considerare și mecanismul fiziopatologic al ischemiei miocardice, precum și disponibilitatea locală a medicamentelor.^{515,516}

Pentru mulți pacienți cu SCC, terapia inițială ar trebui să includă un beta-blocant și/sau un blocant al canalelor de calciu. Alte medicamente antianginoase (nitrați cu acțiune îndelungată, ivabradina, nicorandil, ranolazina, trimetazidină) pot fi adăugate pe lângă beta-blocante și/sau BCC sau pot face parte dintr-o terapie combinată inițială la pacienți selectați corespunzător. (Figura 9)

Indiferent de strategia inițială, răspunsul la terapia antianginoasă trebuie reevaluat și tratamentul trebuie ajustat dacă simptomele nu sunt controlate adecvat sau dacă tratamentul inițial nu este bine tolerat. O revizuire detaliată a agenților antianginoși utilizați în tratamentul medical al SCC poate fi găsită în [datele suplimentare](#).

4.2.2. Beta-blocante

Beta-blocantele pot fi utilizate pentru ameliorarea simptomatică a anginei sau pentru îmbunătățirea prognosticului la anumiți pacienți cu SCC. Dacă sunt utilizate în scop antianginos, obiectivul ar trebui să fie reducerea frecvenței cardiace de repaus la 55–60 bătăi pe minut (b.p.m.).^{517,518}

Dincolo de ameliorarea simptomelor, beneficiul clinic al beta-blocantelor la pacienții cu BAC fără IM anterior și cu fracție de ejeție a ventriculului stâng (FEVS) normală este în mare parte necunoscut, în absența unor dovezi din TCR. Principalele constatări ale unor studii observaționale care au abordat această problemă sunt rezumate în [datele suplimentare](#).

Beneficiul clinic al beta-blocantelor la pacienții cu istoric de SCA anterior și FEVS redusă este susținut de dovezi solide.⁵¹⁹⁻⁵²¹ Cu toate acestea, nu există TCR de mari dimensiuni care să susțină prescrierea beta-blocantelor după un SCA necomplicat la pacienții cu LVEF >40%.⁵²² Dovezile furnizate de studiile observaționale și meta-analize sunt contradictorii (unele sugerează o asociere între beta-blocante și rezultate clinice mai bune, în timp ce altele nu identifică o astfel de asociere).^{521,523-526} Au existat doar două studii clinice care au testat eficacitatea beta-blocantelor la pacienții post-IM (NCT03278509 și NCT01155635), însă ambele au fost subdimensionate pentru a putea oferi concluzii solide.⁵²⁷ Pentru a clarifica mai bine beneficiul beta-blocantelor în acest context clinic, sunt în desfășurare trei studii europene pragmatice, prospective și de mari dimensiuni, care recrutează pacienți post-SCA cu FEVS păstrată pentru a primi beta-blocante sau tratament de control.^{522,528-530}

Durata tratamentului cu beta-blocante pe termen lung este o temă de dezbatere, în special la pacienții cu IM în antecedente și FEVS păstrată. Dovezile din TCR care evaluează beta-blocantele rareori depășesc câțiva ani de urmărire, însă pacienții sunt adesea tratați continuu până la vârste înaintate.⁵³¹ Datele observaționale sunt, de asemenea, contradictorii în această privință.

Un studiu a sugerat că beneficiul clinic al beta-blocantelor ar putea fi limitat la primul an după evenimentul inițial, arătând că întreruperea acestora la 1 an nu a fost asociată cu o mortalitate mai mare la 5 ani.⁵³² În contrast, un studiu suedez care a început urmărirea la 1 an după episodul SCA nu a găsit nicio asociere între utilizarea beta-blocantelor și un obiectiv final compus de mortalitatea de orice cauză, IM, revascularizare neprogramată sau spitalizare pentru insuficiență cardiacă.⁵³³ Un alt studiu a arătat că întreruperea beta-blocantelor după 1 an de la un IM acut a fost asociată cu un risc crescut de deces sau readmisie pentru SCA, dar nu cu mortalitatea de orice cauză.⁵³⁴ Impactul retragerii beta-blocantelor la 6–12 luni după un SCA necomplicat la pacienții cu FEVS ≥40% este în prezent testat în două TCR de mari dimensiuni (NCT03498066, NCT04769362).⁵³⁵

Tabel de recomandări 16 — Recomandări pentru medicamentele antianginoase la pacienții cu sindrom coronarian cronic (vezi și Tabelul de Dovezi 16)

Recomandări	Clasă ^a	Nivel ^b
Strategie generală		
Se recomandă adaptarea selecției medicamentelor antianginoase în funcție de caracteristicile pacientului, comorbidități, medicația concomitentă, tolerabilitatea tratamentului și fiziopatologia anginei, luând în considerare și disponibilitatea locală a medicamentelor și costurile.	I	C
Selecția medicației antianginoase		
Nitrații cu acțiune de scurtă durată sunt recomandați pentru ameliorarea imediată a anginei. ^{536,537}	I	B
Tratamentul inițial cu beta-blocante și/sau BCC pentru controlul frecvenței cardiace și al simptomelor este recomandat pentru majoritatea pacienților cu SCC. ^{c 518,538}	I	B
Dacă simptomele anginoase nu sunt controlate adecvat prin tratamentul inițial cu un beta-blocant sau un BCC în monoterapie, ar trebui luată în considerare combinația unui beta-blocant cu un BCC dihidropiridinic (DHP-BCC), cu excepția contraindicațiilor. ^{505,538,539}	IIa	B
Nitrații cu acțiune îndelungată sau ranolazina ar trebui luate în considerare ca terapie adjuvantă la pacienții cu control inadecvat al simptomelor în timpul tratamentului cu beta-blocante și/sau BCC sau ca parte a tratamentului inițial la pacienți selectați corespunzător. ^{d 513,540}	IIa	B
Atunci când sunt prescriși nitrați cu acțiune îndelungată, ar trebui luat în considerare un interval fără nitrați sau cu doză scăzută de nitrați pentru a reduce toleranța la medicament. ⁵⁴⁰	IIa	B
Ivabradina ar trebui luată în considerare ca terapie antianginoasă adjuvantă la pacienții cu disfuncție sistolică a ventriculului stâng (FEVS <40%) și control inadecvat al simptomelor sau ca parte a tratamentului inițial la pacienți selectați corespunzător. ^{541,542}	IIa	B

Nicorandilul sau trimetazidina pot fi luate în considerare ca terapie adjuvantă la pacienții cu control inadecvat al simptomelor în timpul tratamentului cu beta-blocante și/sau BCC sau ca parte a tratamentului inițial la pacienți selectați corespunzător. ⁵⁴³⁻⁵⁵⁰	IIb	B
Ivabradina nu este recomandată ca terapie adjuvantă la pacienții cu SCC, FEVS >40% și fără insuficiență cardiacă clinică. ⁵⁰⁹	III	B
Combinarea ivabradinei cu BCC non-DHP sau alți inhibitori puternici ai CYP3A4 nu este recomandată. ⁵⁵¹	III	B
Nitrații nu sunt recomandați la pacienții cu cardiomiopatie hipertrofică sau în administrare concomitentă cu inhibitori ai fosfodiesterazei. ^{552,553}	III	B

BCC, blocant al canalelor de calciu; SCC, sindrom coronarian cronic; CYP3A4, citocrom P450 3A4; DHP, dihidropiridine; DZ, diabet zaharat; FEVS, fracție de ejeție a ventriculului stâng.

^aClasa de recomandare.

^bNivel de dovezi.

^cAceste medicamente pot necesita precauție sau pot fi contraindicate în anumite cazuri la pacienții cu tensiune arterială scăzută (beta-blocante și DHP-BCC), DZ (beta-blocante), tulburări de conducere atrioventriculară (beta-blocante și BCC non-DHP), boală pulmonară obstructivă cronică (beta-blocante non-cardioselective).

^dConsiderații pentru terapia inițială: ivabradină, nicorandil, nitrați cu acțiune prelungită, ranolazina sau trimetazidina pentru pacienții cu intoleranță sau contraindicații la beta-blocante și/sau BCC; ranolazina și trimetazidina pentru pacienții cu angină microvasculară; nicorandil sau nitrați pentru pacienții cu spasm coronarian. Medicamentele sunt listate în ordine alfabetică.

4.2.3. Terapie combinată

Scopul medicamentelor antianginoase este de a asigura o ameliorare adecvată a simptomelor anginei la pacienții cu SCC, parțial independent de efectul lor sau lipsa acestuia asupra MACE. Inițierea monoterapiei, urmată de escaladarea către o combinație de medicamente antianginoase în caz de ameliorare insuficientă a simptomelor, este o abordare rezonabilă. În acest context, abordarea empirică de a începe cu un beta-blocant poate fi recomandată la mulți pacienți cu SCC, cu excepția cazurilor în care există contraindicații sau alte medicamente sunt mai potrivite decât beta-blocantele (de exemplu, pacienți cu frecvență cardiacă scăzută și/sau TA). Dacă este necesară o combinație de medicamente antianginoase, selecția celor mai potrivite medicamente trebuie individualizată și determinată de profilul hemodinamic, comorbiditățile și tolerabilitatea pacientului. Combinația unui beta-blocant cu un BCC dihidropiridinic este adecvată pentru majoritatea pacienților, în timp ce adăugarea altor medicamente antianginoase (nitrați cu acțiune prelungită, ranolazina, nicorandil, trimetazidina sau ivabradina la pacienții cu disfuncție sistolică VS) poate fi luată în considerare atunci când tratamentul cu un beta-blocant și/sau BCC este contraindicat sau slab tolerat, sau când simptomele anginei nu sunt controlate adecvat.

Următoarele puncte trebuie de asemenea luate în considerare: (i) beta-blocantele nu sunt indicate în prezența bolii de nod sinusal sau a tulburărilor de conducere atrio-ventriculare,⁵⁵⁴ și trebuie folosite cu prudență la pacienții cu BAP și boală pulmonară obstructivă cronică; (ii) BCC necesită prudență la pacienții cu insuficiență cardiacă cu fracție de ejeție redusă (ICrFE);⁵²⁶ (iii) ivabradina nu trebuie combinată cu BCC non-dihidropiridinic (verapamil sau diltiazem); și (iv) ranolazina și trimetazidina sunt opțiuni rezonabile ca parte a terapiei combinate antianginoase la pacienții cu frecvență cardiacă scăzută și/sau TA.

4.3. Terapie medicamentoasă pentru prevenirea evenimentelor

Prevenirea evenimentelor ischemice coronariene se bazează pe reducerea riscului de obstrucție a arterelor coronare și a SCA ulterior. Măsurile terapeutice destinate prevenției evenimentelor medicale includ agenți antitrombotici, medicamente hipolipemiante, inhibitori ai SRAA (sistemul renin-angiotensină-aldosteron), antiinflamatoare și agenți cu acțiune metabolică.

4.3.1. Medicamente antitrombotice

Tratamentul standard antitrombotic al pacienților cu BAC epicardică este monoterapia antiagregantă plachetară (SAPT), de obicei cu aspirină. La pacienții cu SCA sau post-ICP, tratamentul standard este terapia dublă antiplachetară (DAPT) cu aspirină și un inhibitor oral P2Y₁₂, pentru o durată de 12 luni după SCA (cu sau fără ICP)⁶⁵ sau 6 luni după ICP la pacienți cu SCC.^{1,556} Astfel, în cazul pacienților cu SCA sau SCC și ICP, DAPT este de obicei înlocuită cu SAPT la un moment dat. Mai multe studii recente au investigat duratele reduse de DAPT și monoterapia cu inhibitor P2Y₁₂ post-ICP pentru a reduce riscul de sângerare. Pe de altă parte, la pacienții cu SCC care au un risc ischemic persistent ridicat și un risc scăzut de sângerare, ar trebui luată în considerare terapia antitrombotică intensificată prelungită. În cele din urmă, alegerea și durata regimului antitrombotic depinde în mare parte de echilibrul delicat între riscul ischemic și cel de sângerare al fiecărui individ.

Mecanismele de acțiune ale celor mai frecvent utilizate medicamente antitrombotice la pacienții cu SCC sunt prezentate în [Figura 10](#).

4.3.1.1. Antiagregantele plachetare

Pentru detalii despre medicamentele antiplachetare, vă rugăm să consultați [datele suplimentare, Tabelul S1](#).

4.3.1.1.1. Monoterapia cu aspirină. Aspirina în doză mică (75–100 mg o dată pe zi) este medicamentul tradițional de primă intenție la pacienții cu SCC, cu sau fără IM anterior.^{557,558} Într-o meta-analiză a datelor individuale ale pacienților din studiile de prevenție secundară (43.000 ani-pacient), comparând aspirina cu placebo, s-a observat o reducere semnificativă a riscului combinat de IM non-fatal, accident vascular ischemic non-fatal sau deces de cauze vasculare [de la 8,2% la 6,7% pe an ($P < 0,0001$), cu reduceri ale riscului relativ (RR) de 31%, 22% și 9%, respectiv], ceea ce se traduce într-un număr de 15 evenimente vasculare fatale și non-fatale mai puține la fiecare 1000 de pacienți tratați timp de 1 an.⁵⁵⁸ Administrarea aspirinei a crescut riscul de sângerări gastrointestinale (GI) majore și extracraniene, de la 0,07% la 0,10% pe an ($P < 0,0001$), cu o creștere nesemnificativă a accidentelor vasculare hemoragice, dar cu o reducere de aproximativ o cincime a accidentelor vasculare totale (de la 2,54% la 2,08% pe an, $P = 0,002$) și a evenimentelor coronariene (de la 5,3% la 4,3% pe an, $P < 0,0001$).

Astfel, pentru prevenția secundară, reducerea evenimentelor ischemice prin administrarea de aspirină depășește riscurile de sângerare severă.^{557,558} Nu există dovezi privind efecte diferite ale aspirinei între femei și bărbați.^{558,559} Dozele zilnice de aspirină de 75–100 mg par a fi la fel de eficiente ca dozele mai mari pentru tratamentele pe termen lung.⁵⁵⁸⁻⁵⁶¹

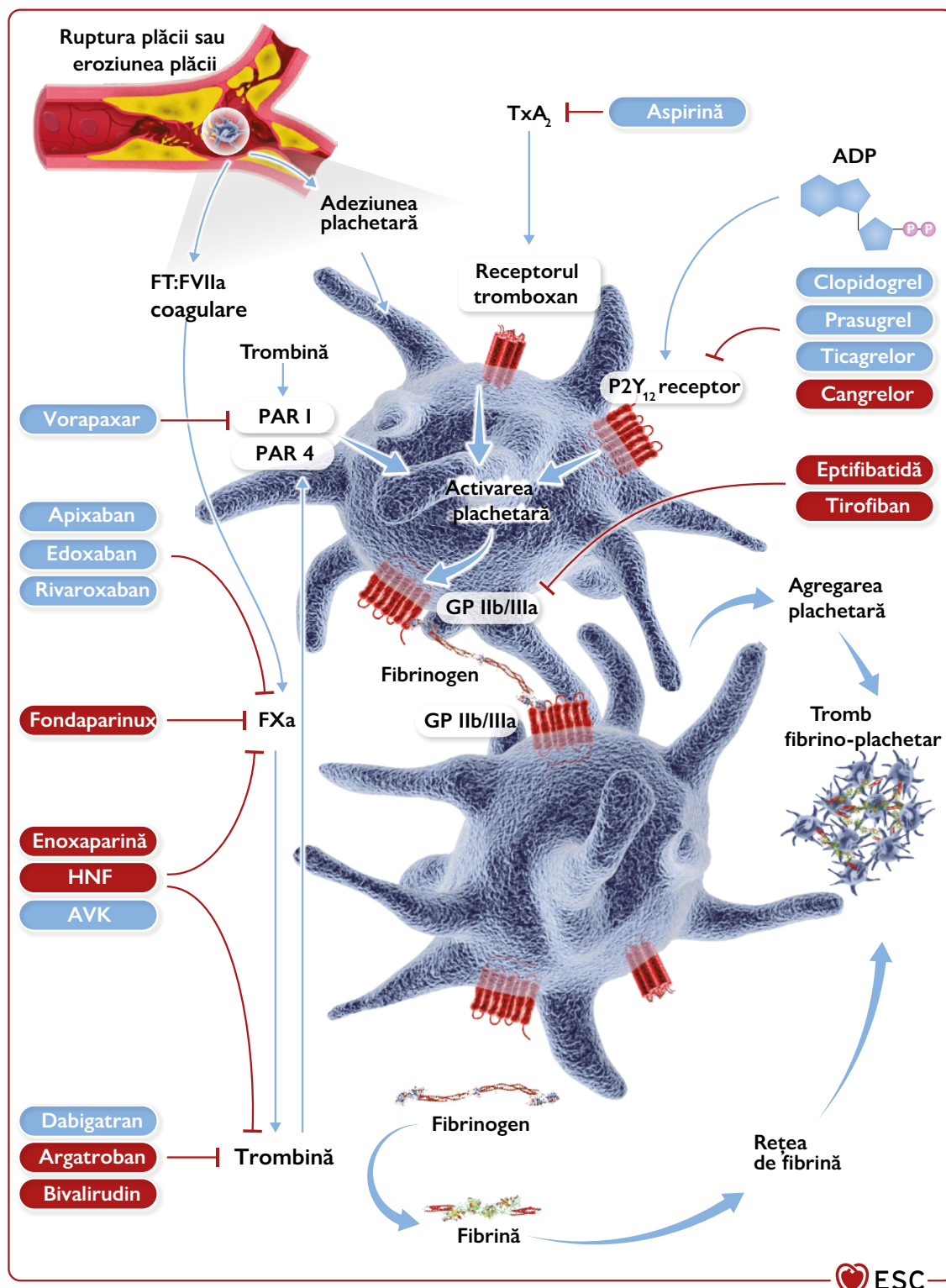


Figura 10: Medicamente antitrombotice pentru sindroamele coronariene cronice: Ținte farmacologice.

ADP, adenosindifosfat; FVIIa, factorul VII activat; FXa, factorul X activat; GP, glicoproteină; PAR, receptorul activat de protează; TF, factorul tisular; TxA₂, tromboxan A₂; HNF, heparină nefracționată; AVK, antagonist al vitaminei K. Medicamentele administrate pe cale orală sunt afișate pe un fundal albastru, iar cele administrate parenteral pe fundal roșu. Aspirina previne formarea de TxA₂ prin acetilarea ciclooxigenazei-1 din plachete.

4.3.1.1.2. Monoterapia cu inhibitor oral P2Y₁₂

4.3.1.1.2.1. Monoterapia cu clopidogrel

În plus față de calea ciclooxigenazei-1 inhibată de aspirină, receptorul P2Y₁₂ al plachetelor joacă un rol esențial în formarea trombilor arteriali și este ținta a trei inhibitori orali ai plachetelor: clopidogrel, prasugrel și ticagrelor. Eficacitatea relativă și siguranța clopidogrelului comparativ cu aspirina pentru prevenția secundară la pacienții cu SCC au fost testate în multiple studii randomizate, care, împreună, au însu-

mat peste 29.000 de ani-pacient.^{562,563}

Într-o populație generală de 19.185 de pacienți cu IM anterior (într-un interval de 35 de zile), accident vascular (într-un interval de 6 luni) sau BAP, urmărit timp de o perioadă medie de 1,9 ani, studiul CAPRIE (Clopidogrel versus Aspirin in Patients at Risk of Ischaemic Events) a demonstrat un mic beneficiu în favoarea evenimentelor ischemice (reducere a RR de 8,7%) cu clopidogrel 75 mg/zi versus aspirina 325 mg/zi.⁵⁶⁴

Într-un studiu recent din Coreea de Sud open-label, de non-inferioritate HOST-EXAM (Harmonizing Optimal Strategy for Treatment of Coronary Artery Stenosis-Extended Antiplatelet Monotherapy), clopidogrelul a fost comparat cu aspirina în doză mică la 5530 de pacienți după 6–18 luni de tratament DAPT fără complicații post-ICP (72% cu SCA inițial, 28% cu SCC inițial).⁵⁶⁵ Comparativ cu aspirina, clopidogrelul a redus evenimentele compuse de deces din orice cauză, IM non-fatal, reinternare secundară SCA, accident vascular și sângerări BARC (Consortiul Academic de Cercetare a Sângerării) ≥ 3 de la 7,7% la 5,7% la finalul urmăririi de 2 ani; rezultatele au fost menținute la 5,8 ani, într-o analiză post hoc, per-protocol, post-trial.⁵⁶⁶

O meta-analiză recentă, pe baza datelor individuale ale pacienților, a examinat șapte trialuri, implicând 24.325 de pacienți (inclusiv SCA recent, post-BPAC sau pacienți cu SCC inițial) randomizați fie la monoterapie cu aspirină (12.147 pacienți), fie la monoterapie cu inhibitori P2Y12 [clopidogrel în 7545 (62,0%), ticagrelor în 4633 (38,0%)], urmăriți pe o perioadă de 6–36 luni.⁵⁶² Inhibitorii P2Y12 au redus evenimentele ischemice combinate de deces cardiovascular, IM și accident vascular comparativ cu aspirina (în doze de 100 sau 325 mg zilnic), în principal prin reducerea infarctului. Riscul de sângerare majoră a fost similar, în timp ce sângerările gastrointestinale și accidentul vascular hemoragic au avut loc mai puțin frecvent cu inhibitorii P2Y12. Efectul tratamentului a fost constant în subgrupurile pre-specificate (SCA sau SCC) și în funcție de tipul inhibitorului P2Y12.⁵⁶²

Dovezile de mai sus susțin monoterapia cu clopidogrel ca o alternativă eficientă și sigură la monoterapia cu aspirină pentru prevenția secundară pe termen lung la pacienții cu SCC.

4.3.1.1.2.2. Monoterapia cu ticagrelor. Deoarece ticagrelor comparativ cu clopidogrelul este mai eficient și prezintă o inhibiție a plachetelor mai puțin variabilă,^{567,568} deși cu un risc mai mare de sângerare,⁵⁶⁹ monoterapia cu ticagrelor a fost comparată cu monoterapia cu aspirină pentru prevenția secundară la pacienții cu SCC tratați prin ICP.

Trialul RCT GLOBAL LEADERS [Ticagrelor plus aspirină timp de 1 lună, urmat de monoterapie cu ticagrelor timp de 23 de luni vs. aspirină plus clopidogrel sau ticagrelor timp de 12 luni, urmat de monoterapie cu aspirină timp de 12 luni după implantarea unui stent farmacologic activ (DES): un studiu multicentric, deschis, randomizat de superioritate]⁵⁷⁰ pe 15.968 de pacienți (53% cu SCC inițial) nu a demonstrat superioritatea monoterapiei cu ticagrelor față de tratamentul standard în ceea ce privește supraviețuirea sau IM cu undă Q nou apărut.⁵⁷⁰ O analiză auxiliară predefinită a GLOBAL LEADERS, privind rezultatele adjuocate independente la 7585 de pacienți, a raportat non-inferioritate pentru evenimentele ischemice și nicio diferență în privința sângerării majore BARC între cele două strategii. O analiză landmark post hoc a studiului GLOBAL LEADERS, efectuată la 11.121 de pacienți fără evenimente adverse după 1 an (53% SCC de la începutul studiului, 47% care au trecut de la SCA la SCC), a arătat o reducere a evenimentelor ischemice, dar o creștere a sângerărilor majore BARC 3 și 5, în timpul monoterapiei cu ticagrelor comparativ cu monoterapia cu aspirină între 1 și 2 ani după ICP.⁵⁷²

Studiul dublu-orb de non-inferioritate TWILIGHT, realizat pe 7119 pacienți [35% SCC, 65% NSTEMI (SCA fără

supradenivelare de segment ST)] care au fost supuși ICP de mare risc (definit ca ICP multivascular, stentare de >30 mm, cu încărcătură trombotică, bifurcație cu două stenturi, stentare a trunchiului comun, ADA proximal sau leziuni calificate tratate prin aterectomie) și au primit 3 luni de DAPT cu ticagrelor după ICP, fără evenimente adverse, a arătat că monoterapia cu ticagrelor 90 mg b.i.d. (de două ori pe zi) comparativ cu DAPT bazată pe ticagrelor pentru încă 12 luni a redus semnificativ obiectivul primar al sângerărilor clinice relevante (BARC 2, 3 și 5, sau BARC 3 și 5), fără o creștere semnificativă a evenimentelor compuse de deces, infarct miocardic sau accident vascular cerebral (3,9% în ambele grupuri).⁵⁷³

Datele trialurilor de mai sus⁵⁷⁰⁻⁵⁷³ și datele meta-analizelor^{562,563,574} sugerează că monoterapia cu ticagrelor poate fi o opțiune pentru pacienți selectați cu SCC sau pentru pacienții stabiliți post-SCA tratați prin ICP. Cu toate acestea, dovezile generale sunt mai slabe decât pentru alte strategii antitrombotice recomandate. Mai mult, momentul optim și durata (cea mai lungă durată testată a fost de 23 de luni) sunt neclare. Doar regimul de 90 mg b.i.d. a fost testat ca monoterapie. Datele privind monoterapia cu prasugrel pentru pacienții cu SCC sunt limitate la un studiu deschis, cu un singur braț, cu 3 luni de urmărire.

În concluzie, pentru prevenția secundară pe termen lung la pacienții cu SCC fără indicație pentru anticoagulate orale (OAC), este în general recomandată monoterapia cu aspirina sau cu clopidogrel, ca alternativă. La pacienții selectați cu risc ischemic ridicat fără risc crescut de sângerare (HBR), monoterapia cu ticagrelor poate fi luată în considerare [la momentul redactării, aceasta nu este stabilită de Agenția Europeană a Medicamentului (EMA) (<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/brilique>)], cu un nivel mai scăzut de dovezi decât pentru aspirină sau clopidogrel (Figura 11). Detalii despre farmacologia medicamentelor antiagregante^{567,577-582} și despre dovezile randomizate (inclusiv limitările studiilor) pot fi găsite în *datele suplimentare, Tabelul S1* și în tabelele de dovezi.

4.3.1.1.3. Terapia dublă antiplachetară post-intervenție coronariană percutană. După ICP pentru SCC, DAPT alcătuită din aspirină și clopidogrel este recomandată pentru a reduce riscul de tromboză a stentului și de IM comparativ cu aspirina administrată în monoterapie.⁵⁵⁶ Cu câteva excepții, nu există niciun motiv de a înlocui clopidogrelul cu ticagrelor, bazându-se pe rezultatele studiului ALPHEUS (Assessment of Loading with the P2Y12 Inhibitor Ticagrelor or Clopidogrel to Halt Ischemic Events in Patients Undergoing Elective Coronary Stenting), care a demonstrat, pe un eșantion de 1883 pacienți urmăriți timp de 30 de zile, că ticagrelor nu a redus semnificativ IM asociat ICP sau injuria miocardică majoră, în timp ce sângerările minore au fost semnificativ mai frecvente comparativ cu clopidogrelul.⁵⁸³

În studiul THEMIS (The Effect of Ticagrelor on Health Outcomes in Diabetes Mellitus patients Intervention Study), pe 19.220 de pacienți cu SCC, cu vârsta ≥ 50 de ani, cu diabet de tip 2 și fără IM sau accident vascular cerebral în antecedente (58% cu ICP în antecedente), ticagrelor plus aspirina în doză mică a redus marginal evenimentele ischemice comparativ cu placebo plus aspirină, pe o perioadă medie de urmărire de 40 luni, dar a crescut sângerările majore, inclusiv hemoragia intracraniană.⁵⁸⁴

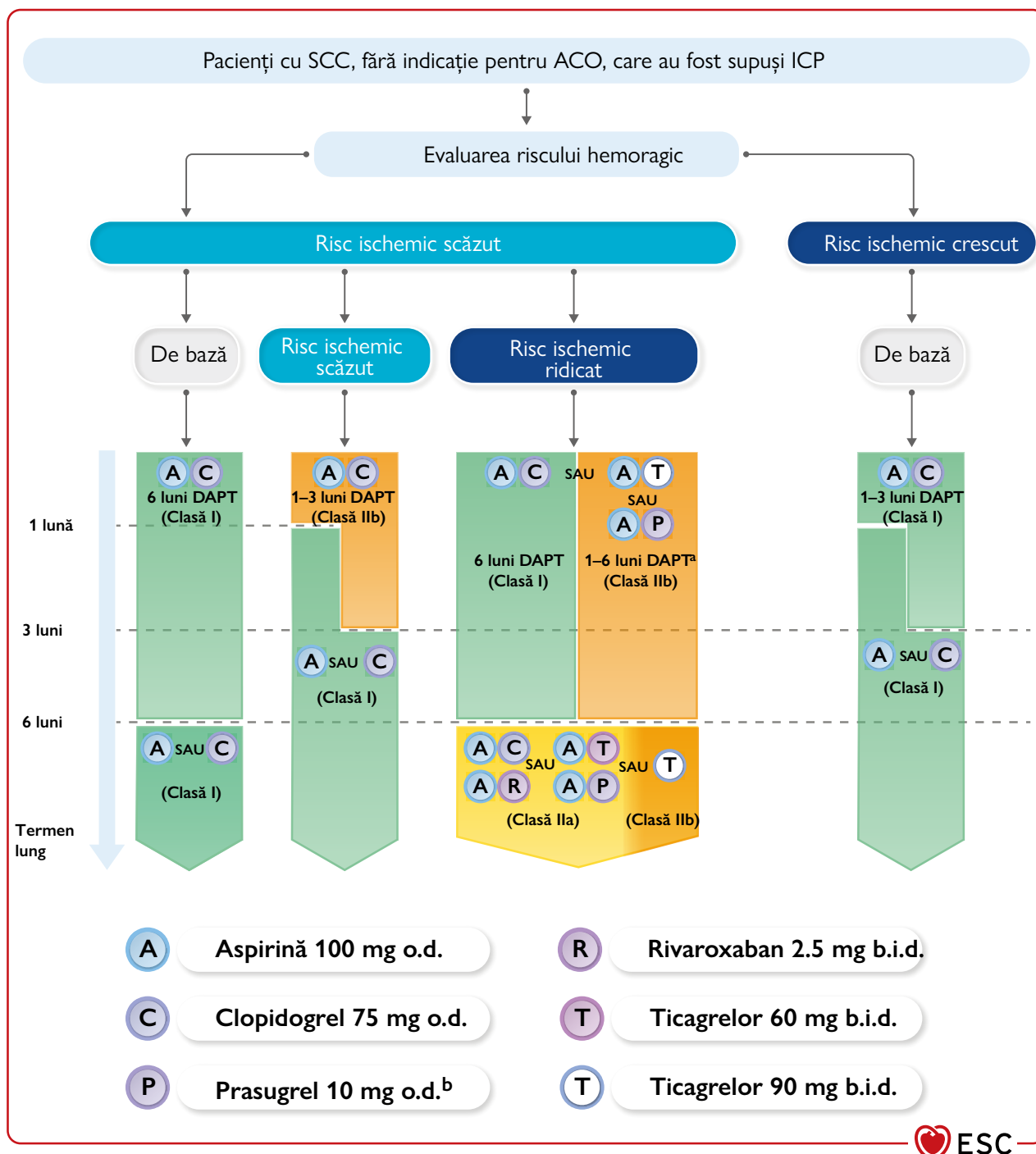


Figura 11 Tratamentul antitrombotic la pacienții cu sindrom coronarian cronic supuși unei intervenții coronariene percutanate. ARC-HBR, Consorțiul academic de cercetare al riscului hemoragic înalt; b.i.d., bis in die (de două ori pe zi); SCC, sindrom coronarian cronic; CYP2C19, citocrom P450 2C19; DAPT, terapie dublă antiplachetară; mo., luni; ACO, anticoagulant oral; o.d., o dată pe zi; ICP, intervenție coronariană percutanată; PRECISE-DAPT, PREdictingbleedingComplications In patientsundergoingStentimplantationandsubsequent Dual Anti PlateletTherapy. ^aÎn cazul pacienților cu SCC care sunt supuși stentării, cu risc mare de tromboză (de exemplu, stentare complexă de TC, bifurcație cu două stenturi, rezultat suboptimal al stentării, tromboză anterioară a stentului, polimorfismele CYP2C19*2/*3 cunoscute anterior), poate fi luată în considerare utilizarea de prasugrel sau de ticagrelor (pe lângă aspirină) în locul clopidogrelului pentru prima lună și până la 3-6 luni. ^bPrasugrel 5 mg o.d. pentru pacienții cu vârsta ≥75 de ani sau cu o greutate corporală <60 kg. Criterii de risc de sângerare conform PRECISE-DAPT sau ARC-HBR.

Durata standard de DAPT de 6 luni este recomandată pentru pacienții cu SCC care sunt supuși ICP.⁵⁵⁶ Totuși, mai multe TCR-uri au investigat durate mai scurte de DAPT (1 sau 3 luni) pentru a reduce riscul de sângerare.^{570,573,585-588} Dovezile combinate arată, într-adevăr, o scădere a sângerărilor — majoritatea minore — fără o creștere a evenimentelor ischemice, indicând faptul că o durată mai scurtă de DAPT de 1-3 luni după ICP poate fi benefică pentru pacienții cu

SCC care nu prezintă risc ischemic ridicat sau care prezintă HBR.

Acest concept a fost testat în studiul MASTER-DAPT (Managementul pacienților cu risc ridicat de sângerare după implantarea unui stent cu polymer bioresorbabil cu un regim de DAPT redus față de cel standard), randomizând 4579 de pacienți cu ICP (aproximativ 50% cu SCC) cu HBR, după 1 lună de DAPT fără evenimente adverse, către întreruperea

imediată a DAPT sau continuarea DAPT timp de cel puțin încă 2 luni.⁵⁸⁷ După 335 de zile, studiul a demonstrat că întreruperea DAPT a fost non-inferioară pentru evenimentele ischemice comparativ cu durata standard de DAPT, dar sângerările majore și sângerările relevante clinic non-majore au fost reduse.⁵⁸⁷

O meta-analiză, incluzând 11 RCT-uri și 9006 de pacienți (42% cu SCC) cu HBR [definit prin scorul PRECISE-DAPT >25 sau prin criteriile Consorțiul academic de cercetare al riscului hemoragic înalt (ARC-HBR), prezentate în [datele suplimentare, Tabelul S2](#)]⁵⁸⁹⁻⁵⁹¹, a arătat că după 12 luni de urmărire, un regim de DAPT redus la 1-3 luni a redus atât sângerările majore, cât și evenimentele ischemice, precum și mortalitatea cardiovasculară, comparativ cu terapia DAPT standard, indiferent de prezentarea pacienților cu SCC sau SCA.⁵⁹¹

Datele generale indică faptul că, pentru pacienții cu SCC și HBR, întreruperea DAPT la 1-3 luni după ICP este recomandată, în timp ce la pacienții fără HBR, durata DAPT poate fi redusă doar în absența riscului ischemic ridicat ([Figura 11](#)). Pentru pacienții cu risc ischemic ridicat, fără HBR, vezi mai jos.

4.3.1.1.4. Terapia antitrombotică extinsă și intensificată. La pacienții cu risc ischemic ridicat fără HBR, există trei opțiuni de intensificarea terapiei antitrombotice pentru prevenirea evenimentelor ischemice, deși acest lucru presupune un risc crescut de sângerare: (i) continuarea DAPT, care constă în aspirină și clopidogrel sau aspirină și prasugrel după ICP, pe baza rezultatelor studiului DAPT;⁵⁹² (ii) adăugarea ticagrelor la aspirină la pacienții post-IM, pe baza studiului PEGASUS-TIMI (Prevention of Cardiovascular Events in Patients with Prior Heart Attack Using Ticagrelor Compared to Placebo on a Background of Aspirin - Thrombolysis In Myocardial Infarction) trialul 54;⁵⁹³ sau (iii) adăugarea rivaroxaban-ului în doză foarte mică la aspirină la pacienții cu SCC, pe baza studiului COMPASS (Cardiovascular Outcomes for People Using Anticoagulant Strategies).⁵⁹⁴

Studiul randomizat DAPT a demonstrat, la pacienții la 1 an după ICP, că o perioadă suplimentară de 18 luni de DAPT a redus evenimentele ischemice comparativ cu aspirina în monoterapie, dar ratele de sângerare GUSTO (Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen Activator for Occluded Arteries) moderate și severe sau ratele de sângerare BARC au fost mai mari, iar mortalitatea generală a avut o tendință de creștere.⁵⁹² Este de menționat că, în studiul DAPT, au fost utilizate stenturi DES de primă generație, cu un risc crescut de tromboză a stentului.

Studiul PEGASUS-TIMI 54 a arătat că, la pacienții tratați cu aspirină, cu un istoric de IM cu 1-3 ani anterior și cel puțin o caracteristică de risc înalt (de exemplu, vârstă >65 ani, DZ, IM secundar, BAC multivasculară sau BCR), ticagrelor (90 mg sau 60 mg b.i.d.) comparativ cu placebo a redus evenimentele ischemice la 3 ani, cu pretul creșterii sângerărilor majore TIMI, dar nu și a sângerărilor fatale.⁵⁹³ Doza de 60 mg a fost mai sigură și mai bine tolerată decât doza de 90 mg^{584,593} și, prin urmare, a fost aprobată. Subgrupurile de pacienți cu (comparativ cu cei fără) DZ, BAC multivasculară și BAP au beneficiat mai mult de pe urma ticagrelor.⁵⁹⁵⁻⁵⁹⁷

Studiul COMPASS a demonstrat că adăugarea la aspirină de rivaroxaban 2.5 mg b.i.d., dar nu monoterapia cu rivaroxaban 5.0 mg b.i.d., a redus evenimentele ischemice,

dar a crescut sângerările majore modificate-ISTH (International Society on Thrombosis and Haemostasis), comparativ cu aspirina în monoterapie la pacienții cu boală aterosclerotică stabilă (majoritatea cu BAC, cu condiții de risc suplimentare dacă aveau vârsta sub 65 de ani).⁵⁹⁴ Nu a existat nicio diferență semnificativă în ceea ce privește sângerările intracraniene sau fatale între cele două grupuri de tratament, iar ratele de deces au fost mai mici în grupul aspirină plus rivaroxaban 2.5 mg b.i.d. Subgrupurile de pacienți cu (comparativ cu cei fără) DZ, BAC, BCR în stadiu incipient, fumători, au beneficiat mai mult de pe urma aspirinei plus rivaroxaban.^{594,598}

Eligibilitatea pacienților pentru terapia antitrombotică intensificată extinsă trebuie definită având în vedere caracteristicile individuale ale pacientului (vezi [datele suplimentare, Tabelul S2](#)), precum și criteriile de includere și excludere ale studiilor. Opțiunile diferite sunt descrise în [Tabelul 8](#).

În rezumat, la pacienții SCC cu risc ischemic ridicat, fără HBR, ar trebui luate în considerare fie aspirina plus ticagrelor 60 mg b.i.d., fie aspirina plus rivaroxaban 2.5 mg b.i.d., pe baza caracteristicilor pacientului ([Figura 11](#)). Prelungirea DAPT cu clopidogrel sau prasugrel poate fi, de asemenea, o opțiune, deși dovezile pentru această alegere au limitări. La pacienții cu terapie antitrombotică intensificată extinsă, reevaluarea riscului de sângerare și riscului ischemic la intervale regulate este esențială. Dovezile randomizate dincolo de perioadele de urmărire ale studiilor nu sunt disponibile.

4.3.1.1.5. Terapia dublă antiplachetară ghidată de genotip și fenotip. Există o mare variabilitate interindividuală în teste de laborator la pacienții tratați cu clopidogrel, iar pacienții care sunt purtători ai unei alele de tip *loss-of-function* (pierdere a funcției) a citocromului P450 2C19 (CYP2C19) au o inhibiție mai scăzută a plachetelor și un risc mai mare de evenimente ischemice post-ICP comparativ cu cei care nu sunt purtători ai acestor alele.^{599,600} La pacienții cu infarct miocardic cu supradenivelare de segment ST (STEMI), de-escaladarea timpurie de la aspirină plus ticagrelor sau aspirină plus prasugrel la aspirină plus clopidogrel pe baza genotipurilor sau testării funcției plachetare a fost non-inferioară în ceea ce privește evenimentele clinice adverse nete (evenimente ischemice și sângerări combinate) comparativ cu tratamentul de rutină cu ticagrelor sau prasugrel.^{601,602} La pacienții cu SCC, dovezile actuale nu susțin utilizarea de rutină a testării genotipurilor sau funcției plachetare.⁶⁰²⁻⁶⁰⁷ Totuși, la pacienții care sunt supuși ICP de risc înalt și care sunt cunoscuți ca purtători ai unui alele de tip *loss-of-function* CYP2C19, înlocuirea terapiei cu aspirinei și clopidogrel, cu terapia cu aspirină și ticagrelor sau prasugrel reprezintă o opțiune rezonabilă.^{600,607,608}

Tabelul 8 Opțiuni pentru terapia antitrombotică intensivă prelungită

Medicament	Doză	Context clinic	NNT (rezultate ischemice)	NNH (rezultate hemoragice)
<i>Co-administrare cu aspirină 100 mg o.d.</i>				
Rivaroxaban (studiul COM-PASS; comparat cu placebo)	2,5 mg b.i.d.	Pacienți cu BAC sau BAP simptomatici cu risc înalt de evenimente ischemice	77	84 (sângerări majore modificate-ISTH)
<i>Co-administrare cu aspirină în doză mică 75-162 mg o.d.</i>				
Clopidogrel (6505/9961 din studiul DAPT; comparat cu placebo)	75 mg/zi	Post-IM la pacienții care au tolerat DAPT timp de 1 an (25% SCA, 22% IM)	63	105 (sângerări GUSTO moderate și severe, sau sângerări BARC 2, 3 și 5)
Prasugrel (studiul DAPT; comparat cu placebo)	10 mg/zi (5 mg/zi dacă greutatea corporală <60 kg sau vârsta ≥75 ani)	Post-ICP pentru IM, la pacienții care au tolerat DAPT timp de 1 an	63	105 (ca mai sus)
Ticagrelor (studiul PEGASUS-TIMI 54; comparat cu placebo)	60/90 mg b.i.d.	Post-IM la pacienții care au tolerat DAPT timp de 1 an	84	81 (sângerări majore TIMI)

SCA, sindrom coronarian acut; BARC, Consorțiul Academic de Cercetare a Sângerării; b.i.d., bis în die (de două ori pe zi); BAC, boală arterială coronariană; DAPT, terapie duală antiplachetară; GUSTO Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen Activator for Occluded Arteries; ISTH, Societatea Internațională de Tromboză și Hemostază; IM, infarct miocardic; NNH, numărul necesar pentru a provoca un eveniment dăunător; NNT, numărul necesar pentru a trata pentru a preveni un eveniment advers; o.d., o dată pe zi; BAP, boală arterială periferică; ICP, intervenție coronariană percutană; TIMI, Tromboliză în Infarctul Miocardic.

Medicamentele (pe lângă aspirina 75–100 mg/zi) pentru opțiunile de DAPT extinse sunt listate în ordine alfabetică. Pentru definițiile riscurilor ischemice și de sângerare înalte/moderate, vezi [datele suplimentare, Tabelele S2 și S3](#). NNT se referă la punctele finale ischemice primare și NNH se referă la punctele finale de siguranță cheie din studiile respective. NNT și NNH din studiul DAPT sunt numere combinate pentru clopidogrel și prasugrel.

4.3.1.2. Terapia anticoagulantă

4.3.1.2.1. *Monoterapia cu anticoagulante orale.* Datele istorice din studii randomizate pe pacienți cu IM recent, care nu au fost tratați prin ICP, urmăriti timp de până la 4 ani, au arătat că monoterapia cu ACO, utilizând un antagonist al vitaminei K (AVK), ținând un raport internațional normalizat (INR) de aproximativ 3,0–4,0, a fost cel puțin la fel de eficientă ca aspirina în doze mici pentru prevenirea evenimentelor cardiovasculare adverse majore (MACE), dar cu o creștere semnificativă a sângerărilor majore.^{609,610}

Mai mult, având în vedere ținta INR excesiv de mare și managementul complicat, AVK nu a câștigat popularitate pentru prevenirea secundară la pacienții cu SCC. Introducerea cu succes a anticoagulantelor orale directe (DOAC) pentru prevenirea accidentelor vasculare cerebrale în FiA și pentru prevenirea și tratamentul tromboembolismului venos (VTE) a reînnoit interesul pentru ACO la pacienții cu BAC. Studiul COMPASS la pacienți SCC și/sau BAP cu risc ischemic mare, însă, a raportat că monoterapia cu rivaroxaban 5 mg de două ori pe zi nu a adus un beneficiu ischemic semnificativ față de aspirina singură, având o incidență semnificativ mai mare a sângerărilor majore conform ISTH modificate, deși nu a existat o creștere a sângerărilor fatale.⁵⁹⁴

Astfel, la pacienții SCC fără o indicație concomitentă pe termen lung pentru ACO, monoterapia cu ACO, fie AVK, fie rivaroxaban (singurul DOAC testat în acest context), nu este recomandată. Totuși, OAC poate fi luată în considerare atunci când antiagregantele nu sunt tolerate, dacă riscul de sângerare nu este ridicat^{594,611} sau la pacienții CCS cu o indicație concomitentă pe termen lung pentru ACO (vezi mai jos).

4.3.1.2.2. *Terapia combinată cu tratament anticoagulant și terapie antiplachetară după intervenția coronariană percutană la pacienții cu sindrom coronarian cronic și fibrilație atrială sau altă indicație pentru anticoagulare orală.* Aproape unul din

cinci pacienți cu FiA trebuie să fie supus ICP, având o indicație teoretică pentru atât ACO, pentru prevenirea accidentelor vasculare cerebrale (unde DOAC-urile sunt preferate față de AVK), cât pentru DAPT, pentru prevenirea trombozei intra-stent și a IM, ceea ce duce la terapia antitrombotică triplă.^{612,613}

Totuși, combinația de ACO plus DAPT crește riscul de sângerare, iar sângerările majore sunt asociate cu o mortalitate mai rapidă, așadar trebuie evitate pe cât posibil.⁶¹⁴ În acest context, rezultatele a cinci TCR au arătat că terapia dublă comparativ cu terapia triplă antitrombotică a redus sângerările majore sau cele non-majore clinic relevante, fără o creștere semnificativă a evenimentelor ischemice, ceea ce a dus la recomandarea utilizării terapiei antitrombotice duble (ACO plus inhibitor P2Y12, de cele mai multe ori clopidogrel) după o perioadă de 1-4 săptămâni de terapie triplă antitrombotică la pacienții SCC cu FiA care au fost tratați prin ICP.^{615–620}

Studiul AUGUSTUS (Open-Label, 2 × 2 Factorial, Randomized Controlled, Clinical Trial to Evaluate the Safety of Apixaban versus Vitamin K Antagonist and Aspirin versus Aspirin Placebo in Patients with AF and Acute Coronary Syndrome or Percutaneous Coronary Intervention) a demonstrat de asemenea că apixaban, un DOAC, a redus sângerările majore sau cele non-majore clinic relevante comparativ cu AVK, indiferent de regimul antitrombotic dublu sau triplu.⁶¹⁹ Studiul AUGUSTUS și mai multe meta-analize au arătat că aspirina, comparativ cu placebo, a redus evenimentele de tromboză de stent, care au avut loc în principal în primele 30 de zile după ICP și nu ulterior, în timp ce riscul de sângerare a crescut.^{620–622}

Astfel, pe baza dovezilor combinate, terapia antitrombotică dublă cu un DOAC și clopidogrel timp de până la 12 luni ar trebui să fie tratamentul standard pentru pacienții SCC cu FiA care efectuează ICP, cu aspirină adăugată doar pentru o perioadă limitată inițială (de la momentul ICP până la un maxim de 30 de zile la pacienții cu risc ischemic

mare). La pacienții cu risc foarte înalt de sângerare, întreruperea clopidogrelului după 6 (sau chiar 3) luni post-ICP și continuarea doar cu ACO, poate fi luată în considerare atunci când riscul ischemic nu este mare [Clasa IIb/ nivel de dovadă (LOE) C]. Ticagrelor sau prasugrel nu ar trebui, în general, utilizate ca parte a terapiei antitrombotice triple, în timp ce ticagrelor și, posibil, prasugrel (deși nu există date specifice) pot fi luate în considerare ca parte a terapiei antitrombotice duble atunci când există un risc foarte mare de tromboză de stent și un risc scăzut de sângerare.^{619,623,624}

După o perioadă de 6 până la 12 luni de terapie antitrombotică dublă, la majoritatea pacienților cu FiA, SCC și ICP, monoterapia cu ACO este preferată față de continuarea terapiei antitrombotice duble.^{625,626} Un studiu randomizat, deschis, realizat pe 2236 pacienți japonezi cu FiA care au fost tratați prin ICP (71% dintre pacienți) sau bypass coronarian (BPAC) (11% dintre pacienți) cu mai mult de 1 an înainte sau care aveau BAC cunoscută, dar fără nevoie de revascularizare, a comparat monoterapia cu rivaroxaban (15 sau 10 mg pe zi, în funcție de clearance-ul creatininei) cu rivaroxaban plus SAPT (în cele mai multe cazuri aspirină).⁶²⁷ La o perioadă medie de urmărire de 23 luni, apariția sângerărilor majore conform ISTH și a deceselor din orice cauză au fost semnificativ mai scăzute cu monoterapia cu rivaroxaban, în timp ce apariția MACE nu a diferit semnificativ între cele două grupuri de tratament.⁶²⁷

Dacă aspectele de mai sus rămân valabile atunci când indicația pentru ACO este alta decât FiA, de exemplu valve mecanice (unde DOAC-urile nu sunt indicate) sau tromboembolism venos (VTE), este incert având în vedere dovezile limitate disponibile. În absența datelor privind eficiența pentru prevenirea MACE a rivaroxabanului 10 mg pe zi și apixabanului 2,5 mg de două ori pe zi, care ar trebui utilizate pentru ACO extinsă după primele 6 luni de anticoagulare terapeutică la pacienții cu VTE,⁶²⁸ se recomandă reluarea dozelor complete ale acestor anticoagulanți în cazul unui SCC concomitent.

4.3.1.3. Bypass-ul aorto-coronarian și terapia antitrombotică. Aspirina în doze mici este recomandată pe viață la pacienții care au suferit o intervenție de bypass coronarian (BPAC).^{629,630} Aspirina trebuie continuată până în ziua intervenției de BPAC și reluată imediat ce nu există îngrijorări legate de sângerare, posibil în termen de 24 de ore de la BPAC.^{631,632} În general, alte medicamente antitrombotice trebuie oprite cu intervale legate de durata lor de acțiune (prasugrel oprit cu ≥ 7 zile înainte; clopidogrel cu ≥ 5 zile înainte; ticagrelor cu ≥ 3 zile înainte; și rivaroxaban, apixaban, edoxaban și dabigatran cu 1–2 zile înainte, în funcție de medicament și de funcția renală).^{633,634} Deși nu în mod uniform, există dovezi că dubla terapie antiplachetară (DAPT) cu un inhibitor al receptorului P2Y₁₂, comparativ cu monoterapia cu aspirină, oferă rate mai mari de patență a grefelor după BPAC.^{635,636,637} O meta-analiză a patru TCR, implicând 1316 pacienți (cu 3079 grefe) urmăriți între 3 și 12 luni după BPAC, a raportat o patență superioară a grefelor venoase, la pacienții tratați cu DAPT cu ticagrelor față de aspirină în monoterapie, dar cu rate crescute de sângerări BARC 2–5 (dar nu BARC 3–5), fără diferențe semnificative în ceea ce privește mortalitatea cardiovasculară, sau obiectivele compuse de mortalitate cardiovasculară, IM și accident vascular cerebral, sau combinația dintre moartea de orice cauză, IM, accidentul vascular cerebral și revascularizarea.⁶³⁵ Prin urma-

re, la pacienții care sunt supuși unei intervenții de BPAC pentru SCC, DAPT nu este indicată de rutină; totuși, poate fi luată în considerare în cazuri selectate cu risc crescut de ocluzie a grefei, care nu prezintă risc mare de sângerare (definit în [datele suplimentare, Tabelele S2 și S3](#)).

FiA nou-apărută tranzitorie este comună la 2–3 zile după BPAC, apărând la aproximativ o treime din pacienți.⁶³⁸ FiA după BPAC este asociată cu un risc mai mare de accident vascular cerebral,⁶³⁹ dar acest risc este mai mic decât în cazul fibrilației atriale nelegate de intervenție chirurgicală.⁶⁴⁰ Impactul inițierii precoce a ACO asupra rezultatelor pacienților rămâne neclar.^{641,642} Într-un studiu de cohortă danez, inițierea precoce a ACO a fost asociată cu un risc mai mic de evenimente tromboembolice, în timp ce într-un studiu de cohortă suedez, ACO a fost asociat cu absența reducerii complicațiilor tromboembolice, dar cu un risc crescut de sângerări majore.⁶⁴²

Deciziile privind utilizarea ACO ar trebui să ia în considerare riscurile tromboembolice și de sângerare, momentul și durata FiA post-operatorii. Duratele mai lungi ale FiA și debutul târziu post-BPAC au riscuri mai mari. Facem referire la Ghidurile ESC din 2024 pentru managementul FiA, cu privire la recomandările pentru ACO în acest context. Nu se știe dacă, în astfel de cazuri, combinația de aspirină și OAC poate fi mai eficientă comparativ cu ACO în monoterapie pentru prevenirea evenimentelor ischemice post-BPAC.

4.3.1.4. Inhibitorii de pompă de protoni. Terapia antitrombotică poate provoca sângerări gastrointestinale (GI), în special la pacienții cu risc crescut, cum ar fi vârstnicii, cei cu istoric de sângerări gastrointestinale sau boală peptică, consum excesiv de alcool, utilizare cronică de steroizi sau medicamente antiinflamatorii nesteroidiene (AINS), sau care primesc o combinație de medicamente antitrombotice.^{643–645} În cazul pacienților care urmează diferite tipuri de terapie antitrombotică, inhibitorii pompei de protoni pot fi eficienți în reducerea riscului de sângerare gastro-intestinală, în special din leziunile gastroduodenale.^{646–648} În general, protecția gastrică cu inhibitori ai pompei de protoni este recomandată pacienților cu risc crescut de sângerare GI atât timp cât urmează orice terapie antitrombotică.^{65,86} Pentru că inhibitori ai pompei de protoni precum omeprazolul și esomeprazolul inhibă CYP2C19, atunci când sunt administrați împreună cu clopidogrel-ul reduc expunerea la metabolitul activ al acestuia din urmă; deși utilizarea acestora este descurajată în combinație cu clopidogrel, efectele univoce ale acestor combinații asupra riscului de evenimente ischemice sau tromboză a stentului nu au fost demonstrate (<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/plavix>).^{643,646} Este important de menționat că inhibitorii pompei de protoni nu cresc riscul de evenimente cardiovasculare adverse majore (MACE) comparativ cu placebo la pacienții cu BCV.⁶⁴⁶

Tabelul de recomandări 17 — Recomandări pentru terapia antitrombotică la pacienții cu sindrom coronarian cronic (vezi și Tabelul de dovezi 17)

Recomandări	Clasa ^a	Nivel ^b
Terapia antitrombotică pe termen lung la pacienții cu sindrom coronarian cronic și fără indicație clară pentru anticoagulante orale		
La pacienții cu SCC și IM sau ICP în antecedente, se recomandă aspirina 75–100 mg zilnic pe termen lung după o perioadă inițială de DAPT. ^{558,559}	I	A
La pacienții cu SCC și IM sau ICP în antecedente, clopidogrelul 75 mg zilnic este recomandat ca alternativă sigură și eficientă la monoterapia cu aspirină. ^{562,564-566,649}	I	A
După BPAC, se recomandă aspirina 75–100 mg zilnic pe termen lung. ^{558,559,629}	I	A
La pacienții fără IM sau revascularizare în antecedente, dar cu dovezi de BAC obstructivă semnificativă, se recomandă aspirina 75–100 mg zilnic pe termen lung. ⁵⁵⁷⁻⁵⁵⁹	I	B
Adăugarea unui al doilea agent antitrombotic la aspirină pentru prevenția secundară pe termen lung ar trebui să fie luată în considerare la pacienții cu risc ischemic crescut ^c și fără risc mare de sângerare ^d (opțiuni și definiții în Tabelul 8 și în datele suplimentare online, Tabelele S2 și S3).	IIa	A
La pacienții cu SCC sau post-SCA stabili, care au fost supuși ICP și au fost tratați inițial cu DAPT cu ticagrelor, care păstrează un risc ischemic ridicat și nu au risc mare de sângerare, monoterapia cu ticagrelor 90 mg b.i.d. poate fi luată în considerare ca alternativă la terapia dublă sau altă terapie cu un singur agent antiplachetar. ^{563,570-573}	IIb	C
Terapia antitrombotică post-intervenție coronariană percutană la pacienții cu sindrom coronarian cronic și fără indicație pentru anticoagulante orale		
La pacienții cu SCC, fără indicație pentru anticoagulante orale, DAPT care constă din aspirină 75–100 mg și clopidogrel 75 mg zilnic timp de până la 6 luni este recomandată ca strategia antitrombotică de bază după ICP cu stent. ⁶⁵⁰⁻⁶⁵⁴	I	A
La pacienții cu risc mare de sângerare ^d , dar fără risc mare de ischemie ^c , se recomandă întreruperea DAPT la 1–3 luni după ICP și continuarea cu monoterapia cu un agent antiplachetar. ^{587,591}	I	A
Oprirea DAPT la 1–3 luni după ICP cu stent poate fi luată în considerare la pacienții care nu sunt la risc mare de sângerare și nu au risc mare de evenimente ischemice. ^{588,655-657,c,d}	IIb	B
La pacienții cu SCC care sunt supuși unei stentări cu risc trombotic ridicat (de exemplu, stentare complexă a trunchiului comun, bifurcație tratată cu 2 stenturi, rezultat suboptimal al stentării, tromboză anterioară a stentului, polimorfisme cunoscute CYP2C19 *2/*3), prasugrelul sau ticagrelorul (în plus față de aspirină) poate fi luat în considerare în loc de clopidogrel, pentru prima lună și până la 3–6 luni.	IIb	C
Terapia antitrombotică pe termen lung la pacienții cu sindrom coronarian cronic și indicație pentru anticoagulante orale		
La pacienții cu SCC și indicație pe termen lung pentru ACO, se recomandă monoterapie cu AVK în doza terapeutică sau, de preferat, monoterapie cu DOAC (dacă nu este contraindicată) pe termen lung. ^{609,627}	I	B
Terapia antitrombotică post-intervenție coronariană percutană la pacienții cu sindrom coronarian cronic și indicație pentru anticoagulante orale		
La pacienții cu indicație pentru ACO care au suferit ICP, se recomandă aspirina în doză mică o dată pe zi (doză de încărcare când nu se află pe tratament de întreținere) în plus față de ACO și clopidogrel.	I	C
La pacienții care sunt eligibili pentru ACO, se recomandă DOAC (dacă nu este contraindicată) în locul AVK.	I	A
După ICP necomplicat la pacienții cu SCC și indicație concomitentă pentru ACO: • oprirea timpurie a aspirinei (≤1 săptămână); • urmată de continuarea ACO și a clopidogrelului: ◦ până la 6 luni la pacienții fără risc mare de ischemie^c; sau ◦ până la 12 luni la pacienții cu risc mare de ischemie^c; • urmată de ACO în monoterapie; este recomandată. ^{616-619,622,627,659}	I	A
Continuarea aspirinei până la 1 lună după ICP, în plus față de ACO și clopidogrel, ar trebui să fie luată în considerare la pacienții cu risc mare de ischemie ^c sau cu caracteristici anatomice/procedurale care sunt considerate a depăși riscul de sângerare.	IIa	B
Când riscul de sângerare depășește riscul de tromboză a stentului sau de accident vascular ischemic: rivaroxaban 15 mg zilnic ar trebui luat în considerare în locul rivaroxabanului 20 mg zilnic pe durata terapiei antiplachetare concomitente; ⁶¹⁶	IIa	B
Dabigatran 110 mg de două ori pe zi ar trebui luat în considerare în loc de dabigatran 150 mg de două ori pe zi pe durata terapiei antiplachetare concomitente. ⁶¹⁷	IIa	B
La pacienții cu indicație pentru AVK în combinație cu un singur agent antiplachetar sau terapie dublă antiplachetară, INR ținută în partea inferioară a intervalului recomandat și un timp de >70% în intervalul terapeutic ar trebui luat în considerare. ^{615,660-663}	IIa	B

Utilizarea de ticagrelor sau prasugrel nu este recomandată, de obicei, ca parte a terapiei antitrombotice triple cu aspirină și ACO.	III	C
Terapia antitrombotică post-intervenție coronariană cu bypass		
Se recomandă inițierea aspirinei post-operator, imediat ce riscul de sângerare nu mai reprezintă o preocupare. ^{629,630}	I	B
DAPT poate fi luată în considerare după BPAC la pacienții selectați cu risc crescut de ocluzie a grefei și cu risc scăzut de sângerare. ⁶³⁵	IIb	B
Utilizarea inhibitorilor pompei de protoni		
Se recomandă un inhibitor al pompei de protoni la pacienții cu risc crescut de sângerare gastro-intestinală pe durata terapiei antitrombotice combinate (terapie antiplachetară și/sau ACO). ^{646-648,664}	I	A
Un inhibitor al pompei de protoni ar trebui luat în considerare atunci când se utilizează un singur agent antitrombotic (antiplachetar sau anticoagulant), luând în considerare riscul de sângerare gastro-intestinală al pacientului. ^{646,665-668}	IIa	A

SCA, sindromul coronarian acut; FiA, fibrilație atrială; ARC-HBR, Consorțiul academic de cercetare al riscului hemoragic înalt; b.i.d., de două ori pe zi (bis in die); BPAC, chirurgie de bypass coronarian; BAC, boală arterială coronariană; SCC, sindrom coronarian cronic; BCR, boală cronică de rinichi; CYP2C19, citocrom P450 2C19; DAPT, terapie dublă anti-plachetară; DOAC, anticoagulant oral direct; INR, raport internațional normalizat; ADA, artera descendentă anterioară stângă; IM, infarct miocardic; ACO, anticoagulant oral; ICP, intervenție coronariană percutană; PRECISE-DAPT, Predicting bleeding complications in patients undergoing stent implantation subsequent dual antiplatelet therapy; AVK, antagonist al vitaminei K.

^aClasa de recomandare.

^bNivelul de dovezi.

^cCriterii de risc trombotic/ischemic îmbunătățite pentru tratamentul extins cu un al doilea agent antitrombotic (Date suplimentare, Tabelul S3). Riscul trombotic cuprinde (i) riscul de apariție a trombozei și (ii) riscul de deces în cazul unui eveniment trombotic, ambele fiind legate de caracteristici anatomice, procedurale și clinice. Factorii de risc trombotic/ischemic pentru pacienții cu SCC (care se pot aplica și pacienților cu BPAC) includ stentarea trunchiului comun ADA proximal sau ultima arteră patentă rămasă; implantarea suboptimală a stentului; lungimea stentului >60 mm; diabetul zaharat; boala cronică de rinichi (BCR); bifurcație cu două stenturi implantate; tratamentul ocluziei totale cronice; și tromboza anterioară a stentului sub tratament antitrombotic adecvat.

^dCriterii de risc de sângerare conform PRECISE-DAPT sau ARC-HBR (Date suplimentare, Tabelul S2).

^eCaracteristici anatomice/procedurale ale riscului trombotic: stentarea trunchiului comun, ADA proximal sau ultima arteră patentă rămasă; implantarea suboptimală a stentului; lungimea stentului >60 mm; bifurcație cu două stenturi implantate; tratamentul ocluziei totale cronice.

^fDe exemplu, stentectomie, endarterectomie, calitate slabă a grefei venoase.

4.3.2. Medicamente hipolipemiente

Dovezile provenite din studii genetice, epidemiologice și trialuri clinice randomizate au stabilit rolul cauzal esențial al LDL-C și al altor lipoproteine care conțin apo-B în dezvoltarea bolii aterosclerotice. La pacienții cu BCV aterosclerotică confirmată, reducerea nivelurilor de LDL-C scade riscul de evenimente adverse cardiovasculare majore recurente. Nivelurile ridicate ale lipidelor ar trebui gestionate conform Ghidurilor ESC/EAS din 2019 privind managementul dislipidemiilor și Ghidurilor ESC din 2021 privind prevenția bolilor cardiovasculare în practica clinică.

Deoarece pacienții cu SCC sunt considerați cu risc cardiovascular foarte înalt, obiectivul tratamentului este scăderea LDL-C la <1,4 mmol/L (<55 mg/dL) și obținerea unei reduceri de cel puțin 50% față de valoarea inițială. La pacienții care suferă un al doilea eveniment vascular în decurs de 2 ani, în ciuda terapiei maxime tolerate pe bază de statine, poate fi avut în vedere un obiectiv și mai scăzut pentru LDL-C, de <1,0 mmol/L (40 mg/dL).

Pe lângă exerciții fizice, dietă și controlul greutateii, care influențează favorabil nivelurile lipidice și sunt recomandate tuturor pacienților cu SCC (vezi Secțiunea 5.1), tratamentul farmacologic cu cea mai mare doză tolerată de statină potentă reprezintă prima linie de terapie recomandată pentru toți pacienții cu SCC. Într-o meta-analiză de referință, care a inclus pacienți cu și fără boală cardiovasculară aterosclerotică, tratamentul cu statine a demonstrat o reducere a riscului de evenimente vasculare majore cu 22%, a mortalității de orice cauză cu 10% și a mortalității prin boală coronariană cu 20% pentru fiecare reducere de 1,0 mmol/L a LDL-C.

Terapia intensivă cu statine (atorvastatină ≥40 mg sau rosuvastatină ≥20 mg pe zi) reduce LDL-C cu aproximativ 45%–50%, deși există variații interindividuale. Statinele nu trebuie administrate în cazul în care se planifică o sarcină, în timpul sarcinii sau în perioada de alăptare.

La mulți pacienți cu SCC, monoterapia cu statine nu va fi suficientă pentru atingerea obiectivelor recomandate pentru LDL-C, motiv pentru care este necesară o terapie combinată de scădere a lipidelor. Într-un studiu efectuat pe pacienți cu SCA recent, combinația dintre statină și ezetimib a dus la o reducere suplimentară a LDL-C cu 20%–25% comparativ cu monoterapia cu simvastatină. Această scădere a LDL-C s-a tradus într-o reducere modestă a unui set combinat de evenimente fatale și non-fatale (reducerea RR de 6,4%, reducerea absolută a riscului de 2,0%). Ezetimibul trebuie utilizat ca terapie de linia a doua atunci când obiectivul tratamentului nu este atins cu terapia maxim tolerată cu statine sau ca terapie de primă linie în cazul intoleranței la orice regim de statine. Inhibitorii proproteinconvertazei subtilizine/kexine tip 9 (PCSK9) (alirocumab sau evolocumab), administrați subcutanat la fiecare 2 sau 4 săptămâni, reduc nivelurile de LDL-C cu 60% atunci când sunt adăugați la terapia cu statine. În studiile clinice privind evenimentele cardiovasculare, acești anticorpi monoclonali au dus la o reducere semnificativă a evenimentelor cardiovasculare non-fatale, fără impact asupra mortalității cardiovasculare. Profilul lor favorabil de siguranță a fost confirmat recent pe o perioadă de urmărire mai lungă (media de 5 ani) în studiile extinse ale trialurilor clinice. Costul ridicat al inhibitorilor PCSK9 rămâne o limitare pentru implementarea lor pe scară largă.

Acidul bempedoic este un inhibitor oral al sintezei colesterolului care reduce LDL-C cu aproximativ 18% în monoterapie și cu 38% atunci când este combinat cu ezetimib. Într-un studiu recent privind rezultatele cardiovasculare la pacienții intoleranți la statine, acidul bempedoic a redus semnificativ evenimentele adverse cardiovasculare majore. Inclisiran, o mică moleculă de acid ribonucleic, se administrează subcutanat la fiecare 3–6 luni și reduce LDL-C cu aproximativ 50%, fie în combinație cu sau fără

statine. Un studiu clinic privind efectele cardiovasculare ale inclisiranului este în desfășurare (ClinicalTrials.gov identifier: NCT03705234).

La pacienții programați pentru ICP electivă, pre-tratamentul cu o doză mare de statină la pacienții care nu au mai utilizat statine sau administrarea unei doze de încărcare la pacienții aflați deja sub tratament cu statine s-a dovedit a reduce riscul de evenimente periprocedurale. Pre-tratamentul de rutină sau administrarea unei doze de încărcare (în cazul tratamentului preexistent cu statine) cu o doză mare de statină poate fi luată în considerare la pacienții cu SCC care urmează să fie supuși ICP.

Tabel de recomandări 18 – Recomandări pentru medicamente hipolipemiante la pacienții cu sindrom coronarian cronic (vezi și Tabelul de dovezi 18)

Recomandări	Clasa ^a	Nivel ^b
Se recomandă tratament de reducere a lipidelor având ca obiectiv un nivel al LDL-C <1,4 mmol/L (55 mg/dL) și o reducere de ≥50% a LDL-C față de valoarea inițială.	I	A
Se recomandă administrarea unei statine potente, până la cea mai mare doză tolerată, pentru atingerea obiectivelor LDL-C la toți pacienții cu SCC.	I	A
Dacă obiectivul pacientului nu este atins cu doza maximă tolerată de statină, se recomandă asocierea cu ezetimib.	I	B
Pentru pacienții cu intoleranță la statine, care nu ating obiectivul dorit cu ezetimib, se recomandă asocierea cu acid bempedoic.	I	B
Pentru pacienții care nu ating obiectivul dorit cu doza maximă tolerată de statină și ezetimib, se recomandă asocierea cu un inhibitor PCSK9.	I	A
Pentru pacienții care nu ating obiectivul dorit cu doza maximă tolerată de statină și ezetimib, asocierea cu acid bempedoic ar trebui luată în considerare.	IIa	C
Pentru pacienții care au un eveniment aterotrombotic recurent (nu neapărat de același tip ca primul eveniment) în timp ce urmează terapia cu statine la doza maximă tolerată, poate fi luat în considerare un obiectiv LDL-C de <1,0 mmol/L (<40 mg/dL).	IIb	B

SCC, sindrom coronarian cronic; LDL-C, lipoproteina cu densitate scăzută; PCSK9, proproteinconvertazasubtilizină/kexină tip 9

^aClasa de recomandare.

^bNivelul de dovezi.

4.3.3. Blocanți ai sistemului renină-angiotensină-aldosteron / inhibitor al receptorului angiotensinei și neprilizinei

Modularea SRAA și utilizarea inhibitorului de neprilizină-sacubitril în combinație cu un blocant al RAAS s-au dovedit benefice la pacienții cu IC post-infarct miocardic și la pacienții cu HTA. În aceste sindroame clinice, inhibarea SRAA a contribuit semnificativ la reducerea morbidității și mortalității. Inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei (IECA) pot reduce mortalitatea, riscul de infarct miocardic, AVC și IC la pacienții cu disfuncție ventriculară stângă, boli vasculare în antecedente și diabet zaharat de tip 2 cu risc înalt. Aceste date susțin cu dovezi solide recomandarea utilizării IECA [sau a blocanților receptorilor de angiotensină (BRA) în caz de intoleranță] la pacienții cu SCC care prezintă hipertensiune arterială, FEVS ≤40%, diabet zaharat sau boală cronică de rinichi, cu excepția cazurilor în care există

contraindicații (ex. insuficiență renală severă, hiperkaliemie etc.). În studiile care au inclus pacienți cu FE ușor redusă sau păstrată (>40%), efectul IECA asupra reducerii mortalității de orice cauză, a mortalității cardiovasculare, infarctului miocardic non-fatal, AVC sau IC la pacienții cu ateroscleroză nu a fost uniform. O meta-analiză care a inclus 24 de studii și 61.961 de pacienți a arătat că, la pacienții cu SCC fără IC, inhibitorii SRAA au redus evenimentele cardiovasculare și mortalitatea doar atunci când au fost comparați cu placebo, dar nu și atunci când au fost comparați cu alte tratamente active. Din acest motiv, terapia cu IECA la pacienții cu SCC fără IC sau risc cardiovascular înalt nu este, în general, recomandată, cu excepția cazului în care este necesară pentru atingerea obiectivelor tensiunii arteriale. Cu toate acestea, un nou studiu observațional a arătat că terapia cu IECA/BRA a fost asociată cu un beneficiu semnificativ de supraviețuire pe termen lung la pacienții care au suferit ICP pentru STEMI/NSTEMI. Acest beneficiu de supraviețuire a fost observat atât la pacienții cu fracție de ejeție păstrată, cât și la cei cu disfuncție ventriculară. Aceste descoperiri susțin utilizarea acestor agenți la pacienții coronarieni care au suferit ICP pentru STEMI/NSTEMI, indiferent de funcția ventriculară inițială.

Sacubitril/valsartan conține un BRA și un promedament al inhibitorului de neprilizină, care împiedică degradarea peptidelor natriuretice endogene. La pacienții cu FEVS ≤35% (de etiologie ischemică în 60% din cazuri), sacubitril/valsartan a demonstrat o reducere a spitalizărilor pentru insuficiență cardiacă și a mortalității cardiovasculare, comparativ cu IECA. În plus, sacubitril/valsartan poate reduce ischemia miocardică datorită efectului său de scădere a stresului parietal ventricular și de îmbunătățire a circulației coronariene. Analizele post-hoc au evidențiat, de asemenea, o reducere semnificativă a riscului de evenimente coronariene în comparație cu IECA.

4.3.4. Inhibitorii cotransportorului sodiu-glucoză de tip 2 și agoniștii receptorului GLP-1

Inhibitorii cotransportorului sodiu-glucoză de tip 2 (SGLT2) și agoniștii receptorului peptidei-1 asemănătoare glucagonului (GLP-1) au fost inițial concepuți ca medicamente hipoglicemice pentru pacienții cu diabet zaharat de tip 2. Cu toate acestea, un volum tot mai mare de dovezi a demonstrat că aceste medicamente reduc riscul de boală cardiovasculară aterosclerotică și conferă beneficii cardiovasculare dincolo de simpla scădere a glicemiei.

La pacienții cu diabet zaharat, utilizarea inhibitorilor SGLT2 a fost asociată cu un risc redus de evenimente cardiovasculare majore, în special la cei cu boală cardiovasculară aterosclerotică confirmată. Mecanismele exacte prin care inhibitorii SGLT2 îmbunătățesc prognosticul cardiovascular nu sunt pe deplin elucidate, dar mai multe ipoteze au fost propuse. Beneficiile acestor inhibitori sunt legate mai mult de efectele hemodinamice cardio-renale decât de reducerea aterosclerozei. Beneficiile cardiovasculare ale agoniștilor receptorului GLP-1 sunt determinate de reducerea riscului de evenimente asociate bolii cardiovasculare aterosclerotice. Per total, rezultatele studiilor clinice privind efectele cardiovasculare ale inhibitorilor SGLT2 și agoniștilor GLP-1 susțin recomandarea utilizării acestora ca tratament de primă linie pentru toți pacienții cu DZ de tip 2 și boală cardiovasculară aterosclerotică, inclusiv SCC, independent de strategiile de control glicemic.

La pacienții cu insuficiență cardiacă cu fracție de ejeție redusă (HFrEF) sau preservată (HFpEF), dapagliflozina și empagliflozina au redus riscul de agravare a insuficienței

cardiace sau de deces cardiovascular, indiferent de prezența diabetului zaharat de tip 2. Rezultate recente indică beneficii ale inhibitorilor SGLT2 asupra spitalizărilor pentru insuficiență cardiacă și a mortalității cardiovasculare la pacienții cu risc cardiovascular înalt, indiferent de antecedentele de insuficiență cardiacă. Recomandările privind utilizarea inhibitorilor SGLT2 la pacienții cu diabet zaharat și insuficiență cardiacă sunt detaliate în Ghidurile ESC 2023 pentru managementul bolilor cardiovasculare la pacienții cu diabet și Ghidurile ESC 2021 pentru diagnosticul și tratamentul insuficienței cardiace acute și cronice, precum și în Actualizarea Focusată din 2023. Recomandări pentru folosirea acestor medicații la pacienții cu IC sunt detaliate în Secțiunea 4.3.4 și în Tabelul de recomandări 24.

La pacienții cu boli cardiovasculare preexistente, studiul SELECT a evaluat efectul administrării subcutanate săptămânale a agonistului receptorului GLP-1 semaglutid, în doză de 2,4 mg, asupra reducerii evenimentelor cardiovasculare majore la adulți supraponderali sau obezi fără diabet zaharat de tip 2. Studiul a inclus 17.604 pacienți cu boală cardiovasculară confirmată și un IMC ≥ 27 kg/m². Pacienții tratați cu semaglutid au înregistrat o scădere medie a greutății corporale de 9,4% în primii 2 ani, comparativ cu doar 0,88% în grupul placebo. Obiectivul cardiovascular primar—compus din deces de cauză cardiovasculară, infarct miocardic non-fatal și accident vascular cerebral non-fatal—a fost semnificativ redus, cu un HR de 0,80 (95% CI, 0,72–0,90; $P < 0,001$).

Tabel de recomandări 19 – Recomandări pentru inhibitorii de cotransportor 2 sodiu-glucoză și/ sau agoniștii receptorului GLP-1 la pacienții cu SCC (vezi și Tabelul de dovezi 19)

Recomandări	Clasa ^a	Nivel ^b
Pacienți cu SCC și DZ tip 2		
Se recomandă inhibitorii SGLT2 cu beneficii cardiovasculare demonstrate la pacienții cu DZ tip 2 și SCC pentru reducerea evenimentelor CV, indiferent de nivelul inițial sau ținta HbA1c și independent de medicația hipoglicemiantă concomitentă	I	A
Se recomandă agoniștii receptorilor GLP-1 cu beneficii cardiovasculare demonstrate la pacienții cu DZ tip 2 și SCC pentru reducerea evenimentelor cardiovasculare, indiferent de nivelul inițial sau ținta HbA1c și independent de medicația hipoglicemiantă concomitentă.	I	A
Pacienți cu SCC fără DZ tip 2		
Agonistul receptorului GLP-1 semaglutid ar trebui luat în considerare la pacienții supraponderali (IMC >27 kg/m ²) sau obezi cu SCC, dar fără diabet, pentru reducerea mortalității CV, IM sau AVC	IIa	B

IMC, indice de masă corporală; SCC, sindrom coronarian cronic; CV, cardiovascular; GLP-1 – glucagon-like peptide-1; HbA1c – hemoglobină glicată; IM, infarct miocardic; SGLT2 – cotransportor sodiu-glucoză de tip 2; DZ tip II, diabet zaharat de tip 2

^aClasa de recomandare.

^bNivelul de dovezi

^cInhibitorii SGLT2 cu beneficii cardiovasculare demonstrate includ canagliflozin, dapagliflozin, empagliflozin, sotagliflozin (enumerare în ordine alfabetică).

^dAgoniștii receptorilor GLP-1 cu beneficii cardiovasculare demonstrate includ dulaglutid, efpeglenatid, liraglutid, semaglutid (enumerare în ordine alfabetică).

4.3.5. Agenți antiinflamatori pentru prevenția evenimentelor

Patru mari studii dublu-orb au comparat efectele agenților antiinflamatori față de placebo la pacienții cu BCV aterotrombotică. Studiul CANTOS a testat trei doze ale anticorpului monoclonal anti-interleukină-1-beta canakinumab față de placebo la peste 10 000 de pacienți cu infarct miocardic anterior și proteină C reactivă ≥ 2 mg/L. Doza cea mai mare (300 mg la fiecare 3 luni) a redus interleukina-6, proteina C reactivă și riscul combinat de deces cardiovascular, infarct miocardic non-fatal și accident vascular cerebral non-fatal pe o durată medie de 3,7 ani: 3,90 vs. 4,50 evenimente la 100 pacienți-an (HR 0,86; 95% CI, 0,75–0,99; $P = .031$). Celelalte doze nu au avut rezultate favorabile. În ciuda eficacității, medicamentul nu a fost dezvoltat în continuare pentru această indicație din cauza riscului de infecții fatale și a costurilor ridicate.

Methotrexatul în doză mică (15–20 mg săptămânal) nu a redus riscul combinat de deces cardiovascular, IM non-fatal, AVC non-fatal sau revascularizare determinată de angină instabilă la 4786 pacienți cu infarct miocardic în antecedente sau ateroscleroză coronariană multivasculară și diabet zaharat sau sindrom metabolic. Studiul a fost oprit precoce (mediana 2,3 ani) din cauza inutilității.

Studiul COLCOT a testat colchicina în doză mică (0,5 mg zilnic) față de placebo la 4745 pacienți cu infarct miocardic recent (<30 zile), indiferent de valorile proteinei C reactive. Pe o perioadă mediană de 2,3 ani, riscul combinat de deces cardiovascular, stop cardiac resuscitat, infarct miocardic non-fatal, accident vascular cerebral non-fatal sau revascularizare determinată de angină instabilă a fost de 5,5% la pacienții tratați cu colchicină față de 7,1% la cei care au primit placebo (HR 0,77; 95% CI, 0,61–0,96; $P = .02$). Colchicina a avut efecte favorabile asupra fiecărei componente a obiectivului primar. Mortalitatea de orice cauză nu a fost diferită (43 vs. 44 evenimente). Diareea a fost raportată la 9,7% vs. 8,9% (nesemnificativ statistic), iar pneumonia, deși rară, a fost mai frecventă la pacienții care au primit colchicină (0,9% vs. 0,4%; $P = .03$).

Studiul LODOCO2 a randomizat 5500 pacienți cu boală coronariană aterosclerotică stabilă de cel puțin 6 luni la colchicină 0,5 mg zilnic sau placebo pentru o perioadă mediană de 2,4 ani. Obiectivul primar (deces cardiovascular, IM spontan, AVC ischemic sau revascularizare determinată de ischemie) a survenit la 6,8% dintre pacienții tratați cu colchicină față de 9,6% în grupul placebo (HR 0,69; 95% CI, 0,57–0,83; $P < .001$). Obiectivul secundar principal (deces cardiovascular, IM non-fatal sau AVC non-fatal) a fost redus cu 28% (4,2% vs. 5,7%; HR 0,72; 95% CI, 0,57–0,92; $P = .007$). Nu au existat diferențe semnificative în ratele de pneumonie sau tulburări gastrointestinale. Incidența decesului non-cardiovascular a fost nominal mai mare, dar fără semnificație statistică (0,7 vs. 0,5 evenimente la 100 pacienți-an; HR 1,51; 95% CI, 0,99–2,31).

O meta-analiză recentă care a inclus peste 12 000 pacienți cu boală coronariană aterotrombotică a estimat efectele colchicinei față de placebo pentru fiecare componentă individuală a obiectivului primar. Riscurile au fost semnificativ mai mici pentru IM (RR 0,76; 95% CI, 0,61–0,96), AVC (RR 0,48; 95% CI, 0,30–0,77) și revascularizare determinată de angină instabilă (RR 0,61; 95% CI, 0,42–0,89), fără diferențe semnificative pentru deces cardiovascular (RR 0,73; 95% CI, 0,45–1,21), mortalitate totală (RR 1,01; 95% CI,

0.71–1.43) sau evenimente gastrointestinale (RR 1.02; 95% CI, 0.92–1.14), atâta timp cât doza de colchicină nu a depășit 0,5 mg/zi.

Tabel de recomandări 20 – Recomandări pentru medicația anti-inflamatoare la pacienții cu SCC (vezi și Tabelul de dovezi 20)

Recomandări	Clasa ^a	Nivel ^b
La pacienții cu SCC cu boală coronariană aterosclerotică, colchicina în doză mică (0.5 mg zilnic) ar trebui luată în considerare pentru a reduce IM, AVC și necesarul de revascularizare	Ila	A

SCC, sindrom coronarian cronic

^aClasa de recomandare.

^bNivelul de dovezi

Tabel de recomandări 21 – Recomandări pentru inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei la pacienții cu sindrom coronarian cronic (vezi și Tabelul de Dovezi 21)

Recomandări	Clasa ^a	Nivel ^b
La pacienții cu SCC, se recomandă IECA sau BRA în prezența unor comorbidități specifice, cum ar fi hipertensiunea, diabetul sau insuficiența cardiacă.	I	A
IECA ar trebui luate în considerare la pacienții cu SCC care prezintă un risc cardiovascular foarte ridicat.	Ila	A

IECA, inhibitorul enzimei de conversie al angiotensinei; BRA, blocant-receptorului angiotensinei; SCC, sindrom coronarian cronic

^aClasa de recomandare.

^bNivelul de dovezi

4.4. Revascularizarea în sindroamele coronariene cronice

Revascularizarea invazivă a BAC, fie chirurgical prin bypass aorto-coronarian (BPAC), fie prin intervenție coronariană percutanată (ICP), este istoric descrisă sub termenul de revascularizare. Deși ambele proceduri cresc fluxul coronarian și previn ischemia miocardică în timpul efortului fizic sau al stresului emoțional, ele nu vindecă ateroscleroza coronariană. Revascularizarea prin ambele metode îmbunătățește statusul de sănătate legat de angină. Dovezile din studii randomizate și meta-analize susțin un beneficiu de supraviețuire al BPAC față de terapia medicală la pacienții cu afectare de trunchi comun și la cei cu afectare triconariană, în special la pacienții cu disfuncție ventriculară stângă. Majoritatea acestor dovezi au fost obținute înainte de introducerea terapilor care modifică evoluția bolii, precum IECA/BRA și statinele. Meta-analizele sugerează un posibil beneficiu al ICP asupra supraviețuirii cardiovasculare, care, similar cu BPAC, pare să fie legat de prevenția infarctului miocardic. În general, la pacienții eligibili pentru chirurgie cu boală multivasculară, BPAC este superior ICP și terapiei medicale, în special la cei cu diabet și complexitate coronariană ridicată. Dovezi recente au generat controverse cu privire la (i) valoarea revascularizării precoce de rutină comparativ cu terapia medicală optimă, (ii) valoarea ICP față de BPAC pentru boala coronariană complexă și (iii) valoarea

testării ischemiei pentru luarea deciziilor în revascularizare. În același timp, progresele în tehnologiile intervenționale și medicație au extins aplicabilitatea ICP la forme mai complexe de boală coronariană.

4.4.1 Indicația adecvată de revascularizare miocardică

La pacienții cu boală coronariană și ischemie inductibilă moderată sau severă, dar fără afectare de trunchi comun și FEVS sub 35%, cel mai mare studiu de până acum, IS-CHEMIA, nu a arătat un beneficiu semnificativ al unei strategii invazive inițiale față de o strategie conservatoare inițială pentru obiectivul primar de evenimente cardiovasculare ischemice sau deces de orice cauză pe o perioadă de până la 5 ani, ceea ce a declanșat discuții despre rolul angiografiei inițiale urmate de revascularizare, atunci când este fezabilă, la acești pacienți odată ce terapia medicală optimă a fost stabilită. Registrul CLARIFY a constatat că mulți pacienți cu sindrom coronarian cronic și angină prezintă o rezoluție a simptomelor în timp, adesea fără modificări ale tratamentului sau revascularizării, și au rezultate bune. Deși aceste descoperiri sugerează că acest tip de pacienți ar trebui să primească inițial un tratament medical conservator, merită menționat că pacienții randomizați în strategia invazivă în studiul ISCHEMIA au avut rate semnificativ mai mici de infarct miocardic spontan și o îmbunătățire mai mare a stării de sănătate legat de angină comparativ cu cei alocați strategiei conservatoare. Mai mult, studiul ORBITA 2 a demonstrat că pacienții cu angină stabilă, care primeau medicație antianginoasă minimă sau absentă și aveau dovezi obiective de ischemie, au avut un scor mai scăzut al simptomelor de angină după tratamentul ICP comparativ cu o placebo, indicând un status de sănătate mai bun în ceea ce privește angina. Deși tratamentul medical conservator inițial este în general preferat la pacienții cu SCC, îmbunătățirea simptomatică prin revascularizare nu ar trebui neglijată dacă pacienții rămân simptomatici în ciuda tratamentului antianginos.

După publicarea rezultatelor studiului ISCHEMIA, mai multe meta-analize au raportat o supraviețuire generală similară și, inevitabil, rate mai mari de infarct miocardic procedural în cazul revascularizării de rutină, confirmând totodată o reducere constantă a infarctului miocardic spontan, anginei instabile și simptomelor anginoase după revascularizare comparativ cu terapia medicală optimă singură. Este de remarcat că aceste meta-analize au prezentat unele diferențe în metodologie, în selecția studiilor și în durata urmăririi pacienților. Importanța "infarctului miocardic de orice tip" ca obiectiv al studiilor clinice este complicată de dezbateri privind relevanța prognostică a infarctelor procedurale, precum și de impactul diferitelor definiții ale infarctului asupra predicției rezultatelor pe termen lung. O meta-analiză recentă a studiilor randomizate controlate cu cel mai lung follow-up disponibil a arătat că adăugarea revascularizării la terapia medicală optimă reduce mortalitatea cardiacă comparativ cu terapia medicală optimă singură, iar beneficiul supraviețuirii cardiace crește odată cu durata urmăririi și este direct corelat cu o rată mai scăzută a infarctului miocardic spontan.

În studiul ISCHEMIA, pacienții randomizați la terapie medicală inițială au prezentat mai multe infarcte spontane în timpul urmăririi de 5 ani, acestea fiind asociate cu un risc mai mare de deces cardiovascular ulterior. Strategia invazivă timpurie a fost legată de un risc mai scăzut pe termen

lung al evenimentelor cardiovasculare, în principal infarcte spontane, comparativ cu strategia conservatoare, dar cu un risc procedural mai mare de infarct. Urmărirea extinsă a populației ISCHEMIA până la 7 ani (ISCHEMIA-EXTEND) a arătat o reducere absolută semnificativă de 2,2% a mortalității cardiovasculare (HR ajustat 0,78; IC 95%, 0,63–0,96) în favoarea strategiei invazive inițiale. Cel mai mare beneficiu a fost observat la pacienții cu boală coronariană multivasculară (diametrul stenozei >70%, HR ajustat 0,68; IC 95%, 0,48–0,97). Cu toate acestea, acest beneficiu a fost compensat de o creștere absolută de 1,2% a mortalității non-cardiace, rezultând într-o diferență ne semnificativă a mortalității generale (-0,7%). O meta-analiză recentă a 18 studii nu a identificat diferențe semnificative privind mortalitatea non-cardiacă între strategiile invazive și conservatoare la pacienții cu sindrom coronarian cronic și funcție ventriculară stângă păstrată sau ușor afectată. O analiză post-hoc a studiului ISCHEMIA a evidențiat că severitatea bolii coronariene a fost asociată cu un risc mai mare de mortalitate de orice cauză, infarct miocardic și obiectivul primar al studiului, efectul fiind mai pronunțat la pacienții cu boală multivasculară și/sau stenoză proximală a arterei descendente anterioare ≥70%.

4.4.2. Considerații suplimentare privind funcția sistolică redusă a ventriculului stâng: viabilitatea miocardică, revascularizarea și tipul acesteia

Cardiomiopatia ischemică este principala cauză de ICrFE, iar evenimentele ischemice noi sunt determinanți majori ai deteriorării funcției ventriculare stângi, având un impact semnificativ asupra supraviețuirii pe termen lung. ICrEF ischemică este caracterizată de alternanța dintre miocardul cicatricial, ireversibil afectat, și miocardul viabil, dar disfuncțional, fie prin episoade ischemice repetate (miocard siderat), fie prin hipoperfuzie cronică (miocard hibernant). Conform conceptelor clasice, revascularizarea în combinație cu terapia medicală conform ghidurilor îmbunătățește sinergic funcția sistolică a ventriculului stâng și prognosticul general prin restabilirea perfuziei în segmentele miocardice disfuncționale, dar viabile, și prevenirea evenimentelor ischemice noi. Totuși, aceasta implică un risc periprocedural crescut, în special la pacienții cu disfuncție severă a ventriculului stâng (FEVS ≤35%). O meta-analiză a 26 de studii observaționale cu 4119 pacienți a arătat că BPAC poate fi efectuat cu o mortalitate operatorie acceptabilă (5,4%; IC 95%, 4,5–6,4%) și o supraviețuire la 5 ani de 75% la pacienții cu disfuncție ventriculară severă (FEVS medie preoperatorie de 24,7%).

În anii 1990, studiile observaționale au raportat o supraviețuire îmbunătățită după revascularizare la pacienții cu boală coronariană severă, disfuncție ventriculară stângă semnificativă și dovezi de viabilitate miocardică la investigațiile imagistice. Studiul PARR-2 a randomizat 430 de pacienți cu suspiciune de cardiomiopatie ischemică la o strategie asistată de PET cu fluorodeoxiglucroză F-18 sau la îngrijire standard. Deși la 1 an s-a observat o tendință ne semnificativă spre un risc mai mic de evenimente cardiace cu utilizarea PET, la 5 ani nu a fost înregistrată o reducere generală a evenimentelor cardiace. Totuși, s-au observat beneficii semnificative la pacienții care au urmat recomandările PET, conform analizelor post-hoc și sub-studiilor ulterioare.

Studiul STICH a randomizat 1212 pacienți cu boală coronariană fără afectare de trunchi comun și FEVS ≤35% la BPAC + GDMT sau GDMT singură. La un follow-up medi-

an de 4 ani, studiul nu a atins end-pointul primar de mortalitate de orice cauză (HR cu BPAC 0,86; IC 95%, 0,72–1,04; P=0,12). Totuși, la un follow-up median de 9,8 ani, BPAC a redus semnificativ atât mortalitatea de orice cauză (de la 66,1% la 58,9%; HR 0,84; IC 95%, 0,73–0,97; P=0,02), cât și mortalitatea cardiovasculară (de la 49,3% la 40,5%; HR 0,79; IC 95%, 0,66–0,93; P=0,006). Beneficiul BPAC a fost mai mare la pacienții cu afectare trivasculară, iar reducerea mortalității de orice cauză a fost mai pronunțată la pacienții mai tineri, la care decesele de cauză cardiovasculară au reprezentat o proporție mai mare din totalul deceselor, comparativ cu pacienții mai în vârstă (P = 0,004 pentru interacțiune). Viabilitatea miocardică a fost evaluată prin SPECT, ecocardiografie cu dobutamină sau ambele metode la 50% dintre pacienții din studiul STICH (298 de pacienți randomizați la BPAC și 303 randomizați la tratament medicamentos optim – GDMT). Nu s-au observat interacțiuni semnificative între prezența sau absența viabilității miocardice și îmbunătățirea funcției ventriculare stângi sau beneficiul supraviețuirii pe termen lung al BPAC față de GDMT.

Nu există studii randomizate care să compare direct BPAC și ICP la pacienții cu insuficiență cardiacă ischemică. O meta-analiză a 21 de studii, majoritatea observaționale, a arătat că revascularizarea cu BPAC sau ICP, pe fondul GDMT, îmbunătățește supraviețuirea pe termen lung la pacienții cu boală multivasculară și disfuncție sistolică a ventriculului stâng, dar comparativ cu ICP, BPAC oferă un beneficiu superior de supraviețuire și un risc mai scăzut de infarct miocardic sau necesitate de revascularizare repetată, cu un risc ușor mai mare de accident vascular cerebral.

ICP este utilizată din ce în ce mai frecvent în locul BPAC pentru tratamentul pacienților cu insuficiență cardiacă ischemică și boală multivasculară, conform a două registre mari. Aceste registre sugerează că BPAC este asociat cu un risc mai scăzut de mortalitate pe termen lung și evenimente cardiovasculare majore comparativ cu ICP la pacienții cu boală coronariană și FEVS ≤35%, dar aceste date trebuie interpretate cu precauție din cauza diferențelor semnificative în caracteristicile de bază ale pacienților, inclusiv factori precum vârsta, antecedentele de infarct miocardic, severitatea bolii coronariene și gradul de completare a revascularizării. Pentru compararea BPAC cu ICP în managementul insuficienței cardiace ischemice cu disfuncție severă a ventriculului stâng și boală coronariană multivasculară, sunt așteptate rezultatele studiilor aflate în desfășurare (NCT05427370 și NCT05329285).

Studiul REVIVED-BCIS2 a randomizat 700 de pacienți cu FEVS ≤35%, boală coronariană extinsă eligibilă pentru ICP și dovezi de viabilitate miocardică în cel puțin 4 segmente miocardice disfuncționale la ICP + GDMT sau GDMT singură. După un follow-up de 3,4 ani, ICP nu a redus semnificativ obiectivul primar compus de mortalitate de orice cauză sau spitalizare pentru insuficiență cardiacă (HR 0,99; IC 95%, 0,78–1,27; P=0,96). Pacienții tratați prin ICP au avut îmbunătățiri ușoare și temporare ale simptomelor, dar fără un beneficiu suplimentar asupra funcției ventriculare stângi comparativ cu GDMT.

O analiză secundară predefinită a studiului REVIVED-BCIS2, realizată pe 87% dintre pacienți, nu a reușit să stabilească corelații semnificative între extensia viabilității (evaluată prin RMN cardiac sau ecocardiografie de stres cu dobutamină) și rezultate, provocând astfel conceptul tradițional de hibernare miocardică, care poate fi reversibil prin

revascularizare. Totuși, analiza a descoperit că extensia mai mare de miocard non-viabil era asociată cu un risc crescut al obiectivului principal, indiferent dacă a fost realizată ICP, sugerând că evaluarea viabilității poate fi utilă pentru stratificarea riscului.

Cele două studii clinice randomizate principale, STICH și REVIVED-BCIS2, diferă în mai multe aspecte. Pacienții din studiul REVIVED-BCIS2 erau, în medie, cu 10 ani mai în vârstă decât cei din studiul STICH, aveau un istoric mai puțin frecvent de infarct miocardic (50% față de 78%) și erau mai puțin predispuși să aibă angină la începutul studiului (67% față de 36%). Studiul REVIVED-BCIS2 a inclus mai puțini pacienți cu boală triconariană (38% față de 60%). În plus, pacienții din REVIVED-BCIS2 au primit o terapie mai modernă pentru insuficiența cardiacă și au fost mai frecvent tratați cu un ICD/CRT (terapie de resincronizare cardiacă) (21%/53% față de 2%/19%). În cele din urmă, durata de urmărire a fost mai scurtă comparativ cu studiile STICH. Toți acești factori pot să fi contribuit la absența unui efect semnificativ al ICP asupra supraviețuirii.

În concluzie, modelele heterogene ale studiilor menționate mai sus, puterea statistică insuficientă a analizelor pe subgrupe, metodele heterogene de evaluare a viabilității (de exemplu, pe baza metabolismului, rezervei contractile sau a extensiei cicatricii) și cuantificarea variabilă (dicotomică vs. continuă) lasă multe întrebări deschise privind modul în care ar trebui definită viabilitatea și când și de ce ar trebui evaluată la pacienții cu ICrFE ischemică. De exemplu, definiția clasică binară a viabilității miocardice ar putea beneficia de paradigme mai contemporane și de o concentrare mai mare asupra aliniamentului anatomic între regiunile miocardice viabile și revascularizarea fezabilă a arterelor care le perfuzează corespunzător. Mai mult, obiectivele terapeutice ar trebui să meargă dincolo de îmbunătățirea funcției locale și globale a ventriculului stâng pentru a include protejarea împotriva noilor evenimente ischemice și a aritmiilor posibil letale care pot urma. Prin urmare, este necesară o abordare integrativă, care să includă specialiști în imagistică de înaltă specialitate, cardiologie pentru insuficiența cardiacă, aritmii și revascularizare pentru o gestionare optimă a pacientului și îmbunătățirea rezultatelor.

4.4.3. Considerații suplimentare—revascularizare completă vs. parțială

Revascularizarea completă, care tratează toate vasele și leziunile care cauzează ischemie, este preferabilă față de revascularizarea incompletă. Cu toate acestea, mai mulți factori pot influența implementarea revascularizării complete, inclusiv contextul clinic, comorbiditățile, caracteristicile anatomice și procedurale, vârsta înaintată sau fragilitatea. Mai mult, nu este încă clar dacă accentul revascularizării complete ar trebui să fie pus pe plan anatomic sau al funcționalității. În grupul ICP al studiului SYNTAX (SYNERGY Between ICP with TAXUS and Cardiac Surgery), un scor SYNTAX rezidual mai mare, care indică revascularizarea incompletă anatomică, a fost asociat cu o rată mai mare de mortalitate. Cu toate acestea, rezultatele revascularizării anatomic incomplete, dar funcțional complete, prin ICP, au fost superioare celor ale revascularizării anatomice complete. De menționat, studiile recente sugerează că pot persista niveluri semnificative de ischemie reziduală, în ciuda rezultatelor angiografice bune după stentarea coronariană complexă.

Rapoartele individuale sugerează că revascularizarea in-

completă este asociată cu o mortalitate mai mare comparativ cu revascularizarea completă. În plus, revascularizarea incompletă neintenționată pare a fi un marker indirect al complexității anatomice și al comorbidităților, predispunând la o progresie mai rapidă a bolii coronariene aterosclerotice. Un predictor important al revascularizării anatomice incomplete prin ICP este prezența ocluziei totale cronice. Studiile randomizate au arătat îmbunătățiri ale anginei și calității vieții prin ICP pentru leziunile de ocluzie totală cronică, dar nu au demonstrat nicio reducere a riscului de mortalitate și a ratelor de infarct miocardic.

Printre pacienții cu boală coronariană multivasculară cu risc înalt, revascularizarea anatomic incompletă este raportată mai frecvent la cei tratați prin ICP comparativ cu cei tratați cu BPAC. Rata variază între 32% și 56% pentru ICP și între 30% și 37% pentru BPAC. Totuși, interpretarea acestor date ridică provocări din cauza mai multor factori. În primul rând, nu există o definiție uniformă a revascularizării complete. În al doilea rând, deși completitudinea revascularizării prin ICP poate fi evaluată imediat după procedură, mulți pacienți necesită proceduri etapizate pentru a obține o revascularizare completă. În al treilea rând, în primul an după BPAC, 20% până la 40% dintre pacienți pot experimenta eșecul asimptomatic al grefei, așa cum se determină prin CCTA. Prin urmare, alegerea unei modalități de revascularizare nu poate fi bazată doar pe nivelul complet al revascularizării, ci ar trebui să fie determinată prin luarea unei decizii comune și printr-o evaluare a raportului risc-beneficiu.

4.4.4. Evaluarea riscului clinic și a complexității anatomice

Atât BPAC, cât și ICP au demonstrat îmbunătățiri tehnice continue și rezultate clinice mai bune de-a lungul timpului, însă beneficiul potențial al revascularizării trebuie evaluat cu atenție în raport cu riscul procedural. Modelul de risc Society of Thoracic Surgeons Predicted Risk of Mortality (STS-PROM) s-a dovedit a fi mai eficient decât modelul EuroSCORE II în prezicerea mortalității perioperatorii și a complicațiilor la pacienții cu BPAC, datorită calibrării sale continue. De asemenea, a arătat o discriminare satisfăcătoare pentru decesul de orice cauză la 30 de zile la pacienții care au suferit BPAC, permițând diferențierea între riscurile de mortalitate chirurgicală înalte (>8%) și intermediare (4%-8%) față de cele scăzute (<4%). Deși a fost proiectat în principal pentru evaluarea riscului chirurgical, scorul STS-PROM poate fi folosit și pentru evaluarea riscului de revascularizare prin ICP la pacienții cu boală coronariană multivasculară, întrucât studii recente au arătat rate de mortalitate similare între ICP și BPAC. Cu toate acestea, la pacienții cu afectare coronariană a trunchiului comun care au participat la studiul EXCEL (Evaluation of XIENCE versus Coronary Artery Bypass Surgery for Effectiveness of Left Main Revascularization), modelele de risc STS au fost eficiente în prezicerea rezultatelor pentru BPAC, dar nu pentru ICP, în ceea ce privește mortalitatea perioperatorie și insuficiența renală. Interesant este că modelul de risc STS pentru AVC a avut mai mult succes în prezicerea rezultatelor pentru ICP comparativ cu BPAC. Sunt necesare instrumente de predicție a riscurilor mai precise pentru a estima cu exactitate evenimentele adverse în urma revascularizării efectuate la nivelul trunchiului comun prin BPAC și ICP. Alți factori clinici, cum ar fi fragilitatea sau ciroza hepatică, au fost identificați ca

factori care cresc mortalitatea postoperatorie și ar trebui să fie luați în considerare în procesul decizional.

Scorul SYNTAX a fost dezvoltat prospectiv ca un instrument de stratificare angiografică pentru a cuantifica complexitatea leziunilor coronariene la pacienții cu boală coronariană a trunchiului comun sau boală coronariană multivasculară și pentru a ajuta clinicienii în luarea deciziei referitor la cel mai adecvat procedeu de revascularizare în cadrul discuțiilor echipei multidisciplinare. Totuși, există limitări ale scorului SYNTAX. În primul rând, este un scor care consumă mult timp și necesită o evaluare detaliată angiografică a fiecărei leziuni. În al doilea rând, există o variabilitate considerabilă între observatori în calcularea acestuia, fiind raportată o corelație slabă între scorul calculat de laboratorul principal și cel calculat de operator. În al treilea rând, este un scor anatomic care cuantifică obstrucția, dar nu și încărcătura plăcii. În al patrulea rând, nu ia în considerare variabilele fiziologice și clinice. În acest sens, învățarea automată ar putea eficientiza acest proces, generând informații prognostice superioare scorurilor de risc clinice și relevante pentru luarea deciziilor clinice.

Scorul SYNTAX II a fost dezvoltat prin combinarea caracteristicilor clinice și anatomice pentru a ghida mai bine luarea deciziilor între BPAC și ICP față de scorul anatomic SYNTAX. Deși utilitatea scorului SYNTAX II a fost demonstrată în mai multe studii, acesta a supraestimat mortalitatea la 4 ani din cauza tuturor cauzelor în studiul EXCEL. Versiunea actualizată, scorul SYNTAX II 2020, utilizând datele SYNTAX ExtendedSurvival (SYNTAXES) și validarea externă în populația studiilor FREEDOM, BEST și PRECOMBAT, a arătat o discriminare modestă pentru prezicerea evenimentelor cardiovasculare majore la 5 ani (c-index pentru ICP și BPAC de 0,62 și 0,67, respectiv) și o discriminare acceptabilă pentru prezicerea mortalității la 10 ani. Un alt studiu de validare a indicat că scorul a prezentat o discriminare acceptabilă pentru mortalitatea de orice cauză la 5 ani într-o cohortă japoneză cu afectare de trunchi comun și/sau boală coronariană multivasculară, dar validarea externă într-un cadru prospectiv lipsește.

Scorul British Cardiovascular Intervention Society myocardialjeopardyscore (BCIS-JS) este o alternativă la scorul SYNTAX, permițând evaluarea severității și extinderii bolii coronariene. S-a demonstrat că este eficient în prezicerea mortalității după ICP și în evaluarea completitudinii revascularizării, dar nu este utilizat la fel de frecvent ca scorul SYNTAX.

4.4.5. Alegerea modalității de revascularizare miocardică

Ambele modalități de revascularizare miocardică—ICP și BPAC - pot asigura rezultate excelente, deși prin mecanisme diferite, la pacienții selectați corespunzător atunci când GDMT nu este suficient.

4.4.5.1. Pacienți cu boală uni-coronariană sau bi-coronariană

Dovezile randomizate și analizele de subgrup ale studiilor care au inclus o gamă mai largă de pacienți cu boală coronariană, au arătat performanțe similare între ICP și BPAC la pacienții cu boală coronariană pe un singur vas sau pe două vase, cu sau fără implicarea ADA proximală, în ceea ce privește mortalitatea, accidentul vascular cerebral și IM. În cazul pacienților cu leziuni complexe ale ADA, necesitatea unei reintervenții ulterioare este mai mare după ICP decât

după BPAC, dar aceasta este o procedură mai invazivă, cu riscuri crescute și cu spitalizare și perioadă de recuperare mai lungă.

4.4.5.2. Pacienți cu boală coronariană de trunchi comun

În ultimele două decenii, mai multe studii au comparat ICP și BPAC la pacienții cu boală coronariană multivasculară, cu sau fără afectare a trunchiului comun (Tabelul 9). Pacienții incluși în aceste studii trebuiau să îndeplinească criteriile de eligibilitate atât pentru BPAC, cât și pentru ICP la un nivel de risc acceptabil, iar anatomia coronariană a acestora trebuia să permită revascularizarea completă prin ambele proceduri. Totuși, datorită criteriilor stricte de includere, doar un procent mic din pacienții eligibili (între 6% și 40%) au fost incluși în aceste studii. Criteriile stricte de includere au dus la selectarea unei populații relativ tinere, cu un risc mai scăzut de comorbidități (vârsta medie <66 ani).

Meta-analizele studiilor clinice randomizate au arătat că riscul de deces este similar pentru ambele proceduri în cazul afectării trunchiului comun, chiar și pentru pacienții cu un scor SYNTAX mare, până la 5-10 ani după intervenție. Cu toate acestea, riscul de accident vascular cerebral este mai mare la BPAC, iar riscul de infarct miocardic spontan este mai mare la ICP. În analiza individuală a datelor pacienților din patru studii randomizate, mortalitatea pe 5 ani nu a fost semnificativ diferită între pacienții tratați cu ICP sau BPAC (11,2% vs. 10,2%; HR 1,10 [95% CI, 0,91–1,32]; $P = 0,33$; diferență absolută a riscului de 0,9%). Un efect similar al tratamentului a fost observat și pentru mortalitatea la 10 ani (22,4% vs. 20,4%; HR 1,10 [95% CI, 0,93–1,29]; $P = 0,25$; diferență absolută a riscului de 2,0%). Infarctul miocardic spontan a fost mai mic în brațul BPAC (6,2% vs. 2,6%; HR 2,35 [95% CI, 1,71–3,23]; $P < 0,0001$; diferență absolută a riscului de 3,5%), în timp ce rezultatele infarctului miocardic periprocedural au variat în funcție de analiza utilizată, definiția protocolului sau definiția universală a infarctului miocardic (disponibilă pentru doar două studii). Accidentul vascular cerebral nu a fost semnificativ diferit în ansamblu (2,7% vs. 3,1%; HR 0,84 [95% CI, 0,59–1,21]; $P = 0,36$; diferență absolută a riscului de -0,4%). Totuși, într-o analiză predefinită a primelor 12 luni de urmărire, accidentul vascular cerebral a fost mai mic după ICP decât după BPAC (0,6% vs. 1,6%; HR 0,37 [95% CI, 0,19–0,69]; $P = 0,002$; diferență absolută a riscului de -1,0%).

Analiza de subgrup pe baza scorului SYNTAX și a numărului de vase coronariene suplimentar implicate nu a relevat nicio diferență în mortalitatea totală între BPAC și ICP pentru un scor SYNTAX ≤ 32 sau stenoză de trunchi comun cu 0/1 vase coronariene implicate. Cu toate acestea, a existat o tendință de mortalitate mai mare în cazul ICP pentru scoruri SYNTAX > 32 (HR 1,30; 95% CI, 0,92–1,84) și/sau stenoză de trunchi comun cu boală coronariană pe 2/3 vase (HR 1,25; 95% CI, 0,97–1,60). Este important de menționat că stenoza trunchiului comun a implicat bifurcația distală la 75% dintre pacienți, iar absența unei leziuni de bifurcație nu a avut un impact asupra mortalității. Leziunile adevărate de bifurcație ale trunchiului comun (definite ca Medina tip 1,1,1 sau 0,1,1, cu ambele vase principale și ramuri laterale $> 50\%$ îngustate, cu diametre de referință $\geq 2,75$ mm), care necesită frecvent tehnici cu două stenturi, au avut rezultate clinice mai slabe decât leziunile de non-bifurcație. În ciuda rezultatelor excelente după stentarea bifurcațiilor trunchiului comun în angiografie, 13% dintre pacienți încă au expe-

rimentat ischemie reziduală, asociată cu o mortalitate cardiovasculară pe termen lung mai mare. Utilizarea ghidajului prin imagistică intracoronariană pentru a optimiza expansiunea stentului și pentru a preveni încălțarea ramurilor laterale poate îmbunătăți rezultatele după ICP în leziunile de bifurcație ale trunchiului comun.

Experiența operatorului poate afecta semnificativ rezultatele după procedurile intervenționale. Un studiu unic realizat în China a arătat că operatorii cu un volum mai mare de proceduri efectuate (>15 pe an) au avut rezultate mai bune pentru ICP la nivelul trunchiului comun neprotejat. Analiza datelor rezultate din baza de date națională a British Cardiovascular Intervention Society privind 6724 de pacienți care au suferit ICP pentru leziuni ale trunchiului comun neprotejat între 2012 și 2014 a arătat că volumul de proceduri efectuate de operator joacă un rol semnificativ în determinarea rezultatului. Deși operatorii cu volum mare de intervenții au efectuat ICP la pacienți cu o povară mai mare de comorbidități și complexitate crescută a bolii coronariene, comparativ cu operatorii cu volum mai mic, supraviețuirea la 12 luni a fost mai scăzută la operatorii cu volum mare [raport de șanse (OR) 0,54; IC 95%, 0,39–0,73]. S-a observat o asociere strânsă între volumul de intervenții al operatorului și o supraviețuire superioară la 12 luni ($P < 0,001$).

Un task force comun ESC/EACTS (Asociația Europeană

pentru Chirurgie Cardio-toracică) din 2022 a revizuit recomandările ghidului din 2018 privind revascularizarea trunchiului comun la pacienții cu risc chirurgical scăzut și anatomie potrivită pentru ICP sau BPAC. Revizuirea s-a bazat în principal pe meta-analiza datelor individuale ale pacienților din studiile clinice randomizate recente privind rezultatele pe termen lung după BPAC sau ICP la nivelul trunchiului comun, incluzând 4394 de pacienți între martie 2005 și ianuarie 2015. Revizuirea a confirmat că, pentru pacienții stabili cu afectarea trunchiului comun care necesită revascularizare, ambele opțiuni de tratament sunt clinic rezonabile, pe baza preferințelor pacientului, disponibilității expertizei și volumelor operatorilor locali. S-a propus ca revascularizarea prin BPAC să fie opțiunea recomandată, cu recomandare de clasă I și LOE A, iar ICP să fie recomandată ca alternativă cu recomandare de clasă IIa și LOE A. Ghidurile actuale confirmă că, printre pacienții potriviți pentru ambele modalități de revascularizare, BPAC este recomandat ca metodă preferată de revascularizare față de ICP, având riscuri mai mici de infarct miocardic spontan și revascularizare repetată. Ghidurile actuale recunosc și faptul că, în cazul pacienților cu stenoză semnificativă a trunchiului comun de complexitate scăzută (scor SYNTAX ≤ 22), în care ICP poate asigura o revascularizare completă echivalentă cu cea a BPAC, ICP este recomandată ca alternativă la BPAC, având o invazivitate mai mică și o supraviețuire non-inferioară.

Tabelul 9 – Rezumatul dovezilor din studii privind comparația între intervenția coronariană percutană și bypass-ulaorto-coronarian la pacienții cu afectare de trunchi comun

Studiu	Populația studiului	Obiectiv primar	Urmărire	Constatări
PRECOMBAT	600 pacienți cu stenoză semnificativă a trunchiului comun fără STEMI	Deces de oricecauză, infarct miocardic, accident vascular cerebral sau revascularizare	2 ani	Rate similare ale obiectivului primar între ICP și BPAC: 8,7% vs. 6,7% (HR 1,31; IC 95%, 0,9–1,92)
SYNTAX	705 pacienți cu boală a trunchiului comun și SYNTAX score ≤ 32	Deces de oricecauză, infarct miocardic sau accident vascular cerebral	5 ani	HR 1,17 (IC 95%, 0,9–1,52) pentru ICP față de BPAC
	359 pacienți cu SYNTAX score > 32	Deces de oricecauză, infarct miocardic sau accident vascular cerebral	5 ani	HR 1,74 (IC 95%, 1,23–2,45) pentru ICP față de BPAC
EXCEL	1905 pacienți cu boală a trunchiului comun și complexitate scăzută/intermediară (SYNTAX score ≤ 32)	Deces de oricecauză, infarct miocardic sau accident vascular cerebral	5 ani	Rate similare ale obiectivului primar între ICP și BPAC: 22,0% vs. 19,2% (HR 1,19; IC 95%, 0,95–1,5)
NOBLE	1201 pacienți cu boală a trunchiului comun stabilă sau STEMI/NSTEMI fără șoc cardiogen	Deces de oricecauză, infarct miocardic non-fatal sau accident vascular cerebral	5 ani	BPAC superior ICP: HR 1,48 (IC 95%, 1,11–1,96)
SYNTAX (10 ani)	705 pacienți cu boală a trunchiului comun	Deces de oricecauză	10 ani	Mortalitate de 26,0% pentru ICP vs. 22,6% pentru BPAC (HR 1,24; IC 95%, 0,95–1,62)
SYNTAX (13 ani)	180 pacienți cu boală a trunchiului comun (cu două vase afectate)	Deces de oricecauză	13 ani	Mortalitate de 41,8% pentru ICP vs. 38,4% pentru BPAC (HR 1,13; IC 95%, 0,81–1,57)

4.4.5.3. Pacienți cu boală coronariană multivasculară

Studiile randomizate SYNTAX și SYNTAXES, care compară ICP și BPAC pentru boala coronariană multivasculară cu sau fără afectare de trunchi comun, au raportat diferențe în ceea ce privește supraviețuirea și intervalul liber de evenimente cardiovasculare, în funcție de scorul SYNTAX. Rezultatele urmăririi timp 10 ani ale studiului SYNTAX (studiul SYNTAXES) au raportat rate de mortalitate similare pentru ambele modalități de revascularizare, în timp ce mortalitatea a fost semnificativ mai mare la pacienții cu scoruri SYNTAX ≥ 33 care au fost randomizați pentru ICP (HR 1.41; 95% CI, 1.05–1.89). A fost raportată o diferență semnificativă în mortalitatea pe 5 ani între ICP și BPAC la pacienții cu boală coronariană multivasculară complexă și diabet zaharat (15.7% după ICP vs. 10.7% după BPAC; HR 1.44; 95% CI, 1.20–1.77; $P = .0001$).

În studiul FREEDOM (Strategii de Revascularizare Multivasculară la Pacienți cu Diabet), 1900 de pacienți cu diabet și boală multivasculară fără afectare de trunchi comun au fost randomizați pentru BPAC vs. ICP (folosind DES de primă generație). Rezultatele pe termen lung, cu o durată mediană de urmărire de 3.8 ani [interval intercuartilic (IQR) 2.5–4.9 ani], au arătat o mortalitate mai mare pentru grupul ICP comparativ cu grupul BPAC (24.3% vs. 18.3%; $P = .01$). Din toate centrele care au participat la studiu, doar 25 au acceptat să participe la urmărirea extinsă FREEDOM, astfel că doar 49.6% dintre pacienții din studiu au fost urmăriți până la 8 ani, limitând puterea statistică. Rata mortalității totale la pacienții din urmărirea FREEDOM nu a fost semnificativ diferită între cei care au avut ICP și BPAC (23.7% vs. 18.7%; HR 1.32; 95% CI, 0.97–1.79; $P = .076$). În analiza multivariată, a apărut o interacțiune semnificativă între vârsta pacientului și beneficiul pe termen lung al intervenției BPAC. Pacienții mai tineri decât vârsta medie la intrarea în studiu (63.3 ani) au obținut beneficii de la BPAC; mortalitatea la pacienții ≤ 63.3 ani a fost 20.7% (ICP) vs. 10.2% (BPAC); mortalitatea la pacienții > 63.3 ani a fost 26.3% vs. 27.6% ($P = .01$ pentru interacțiune).

4.4.5.4. Impactul evaluării presiunii intracoronariene la pacienții cu boală coronariană multivasculară supuși intervenției coronariene percutane

Au fost demonstrate constant rate mai mari de revascularizări repetate după ICP comparativ cu BPAC în studiile clinice care implică pacienți cu boală coronariană multivasculară, având un impact semnificativ asupra rezultatelor. Folosirea DES moderne a condus la o scădere a ratei de revascularizare repetată după ICP. Ghidajul FFR în timpul ICP duce la rate de revascularizare mai scăzute comparativ cu ICP ghidat prin angiografie, cu mai puține stenturi plasate în grupul ghidat FFR.

În studiul FAME 3, 1500 de pacienți cu boală tricoloriană fără a implica trunchiul comun, au fost randomizați pentru ICP cu DES de a doua generație (stenturi acoperite cu zotarolimus cu polimer durabil) ghidat de FFR sau pentru BPAC. După un an de urmărire, incidența obiectivului final primar compus, evenimente cardiovasculare majore (mortalitate din orice cauză, infarct miocardic, accident vascular cerebral sau revascularizare repetată) sau evenimente cerebrovasculare, a fost de 10.6% la pacienții randomizați pentru ICP ghidat de FFR și 6.9% la pacienții randomizați pentru BPAC (HR 1.5; 95% CI, 1.1–2.2), rezultate care nu au fost consistente cu non-inferioritatea ($P = .35$ pentru

non-inferioritate). După 3 ani de urmărire, a existat în continuare o rată semnificativ mai mare de evenimente cardiovasculare majore pentru ICP comparativ cu BPAC (18.6% vs. 12.5%; HR 1.5; 95% CI, 1.2–2.0; $P = .002$), în concordanță cu rezultatele de la 1 an. Totuși, nu a existat nicio diferență în incidența obiectivului compus din deces, infarct miocardic sau accident vascular cerebral după ICP ghidat de FFR comparativ cu BPAC (12.0% vs. 9.2%; HR 1.3; 95% CI, 0.98–1.83; $P = .07$). Ratele de deces (4.1% vs. 3.9%; HR 1.0; 95% CI, 0.6–1.7; $P = .88$) și accident vascular cerebral (1.6% vs. 2.0%; HR 0.8; 95% CI, 0.4–1.7; $P = .56$) nu au fost diferite, în timp ce infarctul miocardic a avut loc mai frecvent după ICP (7.0% vs. 4.2%; HR 1.7; 95% CI, 1.1–2.7; $P = .02$). Revascularizarea repetată a fost, de asemenea, mai frecventă după ICP (11.1% vs. 5.9%; HR 1.9; 95% CI, 1.3–2.7; $P = .001$). De remarcat că, atât după ICP, cât și după BPAC, ratele de evenimente au fost mai mici (aproape jumătate din rata mortalității) decât în cohorta SYNTAX de pacienți cu boală tricoloriană. Diferența pentru ratele de infarct miocardic a fost mai mică între cele două modalități, probabil datorită progreselor procedurale atât în ICP, cât și în BPAC și îmbunătățirilor în GDMT. La pacienții cu BCI mai puțin complexă (scor SYNTAX ≤ 22), rezultatele au fost la fel de favorabile ca și după BPAC.

4.4.5.5. Intervenția coronariană percutană virtuală: integrarea cartografierei presiunii coronariene și a anatomiei coronariene în planificarea intervenției coronariene percutanate

Există dovezi tot mai multe privind impactul FFR/iFR/QFR post-ICP asupra rezultatelor după ICP. Aproape un sfert dintre acești pacienți au ischemie reziduală (FFR < 0.80 sau iFR ≤ 0.89) după ICP angiografică de succes, aproximativ 80% dintre cazuri fiind atribuite leziunilor focale care nu sunt identificate doar prin angiografie. Un studiu randomizat a raportat că iFR/FFR post-ICP poate fi îmbunătățit prin intervenție intracoronară suplimentară, inclusiv post-dilatație sau implantare suplimentară de stenturi, dar rămâne ≤ 0.80 în 18% din cazuri. Rezultatele preliminare demonstrează că realizarea unei combinații dintre cartografierea presiunii coronariene invazive prin retragerea iFR sau cartografierea QFR, suprapusă peste informațiile anatomice ale ICA, prezice cu acuratețe presiunea coronariană post-ICP pentru orice combinație de localizare a stentului și lungimea stentului, ca parte a unei abordări de „ICP virtuală” și permite modificarea planificării procedurale în aproximativ 30% dintre cazuri. Studiul AQVA (Angio-based Quantitative Flow Ratio Virtual ICP Versus Conventional Angio-guided ICP in the Achievement of an Optimal Post-ICP QFR) ($n = 300$) a demonstrat că o strategie de ICP virtuală bazată pe QFR/ICA a fost asociată cu o rată mai mare de QFR post-ICP ≥ 0.90 comparativ cu ICP ghidat prin angiografie (93.4% vs. 84.9%, $P = .009$). Studiul DEFINE GPS (NCT04451044) investighează în prezent beneficiul clinic al cartografierei presiunii coronariene pre-procedurale cu retragere iFR și „ICP virtuală” pentru a clarifica mai departe această problemă și a îmbunătăți rezultatele clinice post-ICP.

ICP virtuală poate fi realizată prin combinarea informațiilor anatomice din CCTA cu cele ale FFR-CT. ICP virtuală bazată pe FFR-CT/CCTA are două avantaje teoretice față de ICP virtuală bazată pe ICA: (i) nu necesită investigație invazivă și (ii) furnizează informații despre peretele vasului/compoziția plăcii. ICP virtuală bazată pe FFR-CT/CCTA s-a dovedit a prezice cu acuratețe FFR post-ICP și a modificat

planificarea procedurii ICP în 31% din leziuni și 45% dintre pacienți. Studiul Precise Procedural and ICP Plan (P4) (NCT05253677) investighează în prezent beneficiul clinic al ICP virtuale bazate pe iFR pentru a clarifica mai departe această problemă și a îmbunătăți rezultatele clinice post-ICP.

4.4.5.6. Impactul imagisticii intracoronariene ghidate la pacienții cu boală coronariană multivasculară supuși intervenției coronariene percutane

Trei studii mari randomizate au investigat recent beneficiul clinic al imagisticii intracoronariene în timpul ICP „complex”. Un studiu, RENOVATE-COMPLEX ICP, a investigat în principal beneficiul IVUS (74% IVUS, 26% OCT), în timp ce celelalte două, OCTOBER și ILUMIEN IV, au investigat beneficiul OCT. Este important de menționat că, în timp ce OCTOBER (leziuni adevărate de bifurcație) și RENOVATE-COMPLEX ICP (inclusiv leziuni adevărate de bifurcație, leziuni lungi, leziuni de ocluzie totală cronică) s-au concentrat pe leziuni „anatomice” complexe, ILUMIEN IV a ales să definească „complexitatea” prin contextul clinic (diabet zaharat și STEMI/NSTEMI) și/sau prin caracteristicile anatomice ale leziunilor.

În RENOVATE-COMPLEX ICP, ICP ghidată de imagistica intravasculară a condus la un risc mai mic pentru un obiectiv compus din deces de cauze cardiace, infarct miocardic legat de vasul țintă sau revascularizare țintită a vasului țintă, comparativ cu ICP ghidată prin angiografie, la 2 ani (7,7% vs. 12,3%; HR 0,64; 95% CI, 0,45–0,89; P = .008).

În OCTOBER, ICP ghidată prin OCT a dus la un risc mai mic pentru un obiectiv compus din deces de cauze cardiace, infarct miocardic al leziunii țintă sau revascularizare ischemică a leziunii țintă, comparativ cu ICP ghidată prin angiografie, la 2 ani (10,1% vs. 14,1%; HR 0,70; 95% CI, 0,50–0,98; P = .035). În ILUMIEN IV, ICP ghidată prin OCT nu a reușit să scadă rata eficacității obiectivului primar de eșec al vasului țintă, definit ca deces din cauze cardiace, infarct miocardic al vasului țintă sau revascularizare secundară ischemiei vasului țintă (7,4% vs. 8,2%; HR 0,90; 95% CI, 0,67–1,19; P = .45), în timp ce incidența trombozei definite/probabile a stentului a fost semnificativ redusă prin ghidaj OCT față de ghidaj prin angiografie (0,5% vs. 1,4%; HR 0,36; 95% CI, 0,14–0,91; P = .02).

4.4.5.7. Revascularizarea hibridă la pacienții cu boală coronariană multivasculară

Grefarea arterială cu artera mamara internă stângă (AMIS) pe ADA și grefarea arterială multiplă reduce riscul de ocluzie a grefei, crescând astfel longevitatea eficienței revascularizării după BPAC. Revascularizarea hibridă a BCI multivasculară cu bypass coronarian direct minim invaziv (MIDCAB)-ADA plus ICP al arterelor rămase poate reprezenta o opțiune alternativă. Revascularizarea hibridă fără necesar de pompă pare o opțiune potrivită pentru pacienții cu risc moderat sau mare pentru intervenție chirurgicală, evitând utilizarea bypass-ului cardiopulmonar. În ciuda acestui concept atractiv, frecvența revascularizărilor hibride rămâne extrem de modestă, cu aproximativ 0,1% dintre revascularizările chirurgicale. Există puține date disponibile care să compare revascularizarea hibridă cu BPAC convențional sau ICP. Datele din registre mari raportează rate mai mari de sângerare, insuficiență renală, infarct miocardic și insuficiență cardiacă în cazul revascularizării hibride comparativ cu ICP singură, în timp ce un foarte mic studiu ran-

domizat a raportat rezultate clinice similare la urmărirea pe termen lung. Pare o provocare realizarea unor studii clinice randomizate mai mari pentru a investiga această problemă. Studiul recent finanțat de Institutul Național pentru Inimă, Plămâni și Sânge (Hybrid Coronary Revascularization Trial; NCT03089398) a fost întrerupt prematur din cauza recrutării lente, având doar 200 de pacienți în 5 ani.

4.4.6. Decizia comună pacient–medic pentru realizarea și selecția modului de revascularizare

Decizia comună dintre pacienți și profesioniștii din domeniul sănătății, bazată pe îngrijirea centrată pe pacient, este considerată un proces esențial în definirea căii terapeutice adecvate. Aspectele esențiale ale deciziei comune sunt: o explicație completă și precisă a bolii; prezentarea și descrierea opțiunilor terapeutice; discutarea riscurilor, beneficiilor și impactului asupra calității vieții pentru fiecare procedură; luarea în considerare a preferințelor și obiectivelor pacientului; și explicarea atentă a fiecărui pas al procesului post-procedural și a urmăririi. Decizia comună deficitară este asociată cu rezultate fizice și mentale mai slabe, aderență scăzută la terapie și un număr crescut de vizite în departamentele de urgență. Decizia comună și întâlnirile cu familia, implicând rudele cresc încrederea pacientului în medici, cu o aderență mai mare la deciziile terapeutice. Decizia comună și educația medicală a pacientului, având în vedere caracteristicile pacientului, starea mentală, credințele culturale și nivelul educațional, sunt, prin urmare, asociate cu o creștere a cunoștințelor pacientului și o calitate a vieții mai bună, precum și cu niveluri mai scăzute de anxietate și depresie.

Utilizarea unui limbaj accesibil și discuțiile cu pacienții și rudele despre riscurile și beneficiile pe termen scurt ale procedurii și pe termen lung—precum supraviețuirea, ușurarea anginei, calitatea vieții, necesitatea unei reintervenții ulterioare, necesitatea unor măsuri preventive și incertitudinile asociate cu diferite strategii de tratament—sunt de mare importanță. Deși recomandările actuale sunt în principal bazate pe capacitatea tratamentelor de a reduce evenimentele adverse, inclusiv îmbunătățirea supraviețuirii, există un interes tot mai mare pentru PROMs (Măsurile Raportate de Pacient). Pacienții nu sunt doar interesați să știe cum impactează tratamentul recomandat prognosticul, ci și calitatea vieții, așa cum o percep ei. Dreptul pacientului de a refuza opțiunea de tratament recomandată de Echipa Inimii trebuie respectat. Refuzul unui tratament recomandat de pacient trebuie să fie recunoscut într-un document scris, după ce pacientul a primit informațiile necesare. În acest caz, Echipa Inimii poate oferi pacientului o opțiune alternativă de tratament.

Echipa multidisciplinară a Inimii, la fața locului sau cu instituții partenere (instituții Hub-Spoke)—care include cardiologi clinicieni sau non-intervenționiști, chirurghi cardiaci și cardiologi intervenționiști, precum și anesteziști sau alți specialiști și profesioniști în domeniul sănătății, dacă este necesar—trebuie să asigure un proces echilibrat de luare a deciziilor multidisciplinare.

Transparența în consimțământul informat este crucială, în special atunci când opțiunile de tratament sunt dezbătute. Cazurile complexe, cum ar fi pacienții cu BAC de mare complexitate anatomică și comorbidități semnificative non-cardiace, trebuie discutate în Echipa Inimii, având în vedere alte caracteristici care nu sunt întotdeauna incluse

în bazele de date tradiționale, cum ar fi fragilitatea. Discordanța dintre Echipa Inimii și ghiduri este frecventă în cazul pacienților cu BAC complexă care urmează revascularizare, în special în cazul pacienților vârstnici, cei cu boală coronariană complexă și cei tratați în centre care nu au serviciu de chirurgie cardiacă. Acești pacienți au un risc mai mare de mortalitate pe termen mediu.

În toate cazurile, este necesar să se acorde suficient timp pentru a evalua toate informațiile disponibile și a explica și discuta clar diagnosticele cu fiecare pacient. Raționamentul pentru o decizie și consensul asupra tratamentului optim de revascularizare trebuie documentate în fișa pacientului. Deși decizia Echipei Inimii este în principal determinată de beneficiile pe termen lung ale supraviețuirii cu o anumită modalitate de revascularizare, preferințele pacientului trebuie respectate.

4.4.7. Protocoale instituționale, reevaluări clinice și calitatea îngrijirii

Protocoalele instituționale, dezvoltate de Echipa Inimii și aliniate cu ghidurile actuale, trebuie să delimiteze criterii anatomice și funcționale specifice pentru complexitatea bolii și subseturi clinice specifice ale riscului pacientului pentru chirurgie sau intervenția cardiacă care pot fi tratate ad hoc sau nu. Aceste protocoale trebuie să fie incluse în traseele clinice, cu întâlniri regulate pentru a evalua indicațiile aplicate pentru revascularizarea miocardică și pentru a monitoriza siguranța și eficiența procedurilor, asigurându-se astfel calitatea îngrijirii pacientului. Protocoalele colaborative sunt necesare atunci când chirurgie cardiacă nu este disponibilă la fața locului, iar întâlnirile la distanță ale Echipei Inimii trebuie să fie stabile.

Tabel de recomandări 22 – Recomandări pentru revascularizare la pacienții cu sindrom coronarian cronic

Recomandări	Clasă ^a	Nivel ^b
Decizii informate, comune		
Se recomandă ca pacienții programați pentru revascularizare percutană sau chirurgicală să primească informații complete despre beneficii, riscuri, consecințe terapeutice și alternative la revascularizare, ca parte a unui proces decizional clinic comun	I	C
Pentru cazurile clinice complexe, pentru a determina strategia optimă de tratament, în special între BPAC și ICP, se recomandă o discuție în cadrul Echipei Inimii, incluzând reprezentanți din cardiologia intervențională, chirurgia cardiacă, cardiologia non-intervențională și alte specialități relevante, pentru a selecta cea mai potrivită strategie de tratament care să optimizeze rezultatele și calitatea vieții.	I	C
Se recomandă ca propunerea Echipei Inimii să fie comunicată într-un mod echilibrat, utilizând un limbaj pe care pacientul îl poate înțelege.	I	C
Se recomandă ca decizia de revascularizare să fie luată ținând cont de preferințele pacientului, sănătatea sa, nivelul de alfabetizare în domeniul sănătății, circumstanțele sociale și sprijinul de care beneficiază.	I	C
Se recomandă ca Echipa Inimii (sau un alt furnizor de asistență medicală) să dezvolte protocoale instituționale pentru a implementa strategia de revascularizare în conformitate cu ghidurile actuale.	I	C
Revascularizarea pentru îmbunătățirea rezultatelor		
La pacienții cu sindrom coronarian cronic și FEVS >35%		
La pacienții cu SCC și FEVS >35%, revascularizarea miocardică este recomandată, în plus față de terapia medicală conform ghidurilor, pentru pacienții cu stenoză semnificativă a trunchiului comun al arterei coronare stângi, pentru a îmbunătăți supraviețuirea.	I	A
La pacienții cu SCC și FEVS >35%, revascularizarea miocardică este recomandată, în plus față de terapia medicală conform ghidurilor, pentru pacienții cu boală triconariană, pentru a îmbunătăți supraviețuirea pe termen lung și pentru a reduce mortalitatea cardiovasculară și riscul de infarct miocardic spontan.	I	A
La pacienții cu SCC și FEVS >35%, revascularizarea miocardică este recomandată, în plus față de terapia medicală conform ghidurilor, pentru pacienții cu boală coronariană semnificativă monovasculară sau bivasculară care implică ADA proximală, pentru a reduce mortalitatea cardiovasculară pe termen lung și riscul de infarct miocardic spontan.	I	B
La pacienții cu sindrom coronarian cronic și FEVS <35%		
La pacienții cu CCS și FEVS ≤35%, se recomandă alegerea între revascularizare și terapie medicală, după o evaluare atentă, de preferință de către Echipa Inimii, ținând cont de anatomia coronariană, boala coronariană extinsă și disfuncția ventriculului stâng, comorbidități, speranța de viață, analiza individuală risc-beneficiu și preferințele pacientului.	I	C
La pacienții eligibili chirurgical cu SCC, boală coronariană multivasculară și FEVS ≤35%, revascularizarea miocardică prin BPAC este recomandată, în plus față de terapia medicală, pentru a îmbunătăți supraviețuirea pe termen lung.	I	B
La pacienții cu SCC și boală coronariană multivasculară semnificativă și FEVS ≤35%, care prezintă risc chirurgical ridicat sau nu sunt operați, ICP poate fi considerată ca alternativă la BPAC.	IIb	B
Revascularizarea pentru îmbunătățirea simptomelor		
La pacienții cu SCC care prezintă angină persistentă sau echivalent anginos, în ciuda terapiei medicale conform ghidurilor, revascularizarea miocardică a stenozei coronariene semnificative este recomandată pentru ameliorarea simptomelor.	I	A
Evaluarea riscurilor procedurale și a rezultatelor post procedurale		

La pacienții cu BAC complexă la care se ia în considerare revascularizarea, se recomandă evaluarea riscurilor procedurale și a rezultatelor post-procedurale pentru a ghida selecția optimă a strategiei de tratament.	I	C
Se recomandă calcularea scorului STS pentru a estima mortalitatea intraspitalicească și mortalitatea la 30 de zile după BPAC.	I	B
La pacienții cu boală coronariană multivasculară, calcularea scorului SYNTAX este recomandată pentru a evalua complexitatea anatomică a leziunilor coronariene.	I	B
Se recomandă utilizarea imagisticii intracoronariene ghidate prin IVUS sau OCT atunci când se efectuează ICP la leziuni anatomice complexe, în special la nivelul trunchiului comun, la bifurcații și leziuni lungi.	I	A
Măsurarea presiunii intracoronariene (FFR sau iFR) sau QFR		
• Este recomandat să ghideze selecția leziunilor pentru intervenție la pacienții cu boală multivasculară	I	A
• Ar trebui luat în considerare la finalul procedurii pentru a identifica pacienții cu risc crescut de angină persistentă și evenimente clinice ulterioare	IIa	B
• Poate fi luat în considerare la finalul procedurii pentru a identifica leziuni care ar putea fi tratate prin ICP suplimentar.	IIb	B
Alegerea modalității de revascularizare		
Se recomandă ca medicii să selecteze cea mai potrivită modalitate de revascularizare pe baza profilului pacientului ^c , anatomiei coronariene ^d , factorilor procedurali ^e , FEVS, preferințelor și așteptărilor privind rezultatele.	I	C

BPAC, bypass aortocoronarian; BAC, boală arterială coronariană; SCC, sindrom coronarian cronic; FFR, rezervă fracțională de flux; iFR, Raport instantaneu al presiunii în perioada free-wave; IVUS, ecografie intravasculară; ADA, artera descendentă anterioară stângă; VS – ventricul stâng; FEVS – fracția de ejeție a ventriculului stâng; OCT, tomografie de coerență optică, ICP – intervenție coronariană percutanată; QFR, raport de flux cantitativ; STS, Societatea Chirurgilor Toracici; SYNTAX, SYNergyBetweenICPwith TAXUS and Cardiac Surgery

^aClasa de recomandare.

^bNivelul de evidență.

^cVârstă, fragilitate, status cognitiv, diabet și alte comorbidități.

^dBoală multivasculară cu/fără afectarea trunchiului comun, complexitate anatomică ridicată și probabilitate de revascularizare completă.

^eExperiența locală și rezultatele, riscul chirurgical și intervențional.

Tabel de recomandări 23 – Recomandări privind modalitatea de revascularizare la pacienții cu sindrom coronarian cronic (vezi și Tabelul de dovezi 23)

Recomandări bazate pe anatomie și clinică pentru revascularizare în SCC	Clasă^a	Nivel^b
Afectare de trunchi comun		
La pacienții cu SCC și risc chirurgical scăzut ^c și stenoză semnificativă a trunchiului comun, BPAC:		
• este recomandat pentru îmbunătățirea supraviețuirii.	I	A
• este recomandat ca modalitatea preferată de revascularizare față de ICP, dat fiind riscul mai mic de infarct miocardic spontan și de repetare a revascularizării	I	A
La pacienții cu SCC și stenoză semnificativă a trunchiului comun de complexitate scăzută (scor SYNTAX <22), la care ICP poate oferi un grad de revascularizare comparabil cu BPAC, ICP este recomandată ca alternativă la BPAC, având o invazivitate mai mică și o supraviețuire non-inferioară.	I	A
La pacienții cu SCC și stenoză semnificativă a trunchiului comun de complexitate intermediară (scor SYNTAX 23–32), la care ICP poate oferi o revascularizare completă comparabilă cu BPAC, ICP ar trebui luată în considerare, având o invazivitate mai mică și o supraviețuire non-inferioară.	IIa	A
Afectare de trunchi comun și boală multivasculară^d		
La pacienții cu SCC cu risc chirurgical scăzut și anatomie favorabilă, BPAC este recomandat în locul terapiei medicamentoase exclusive pentru a îmbunătăți supraviețuirea	I	A
La pacienții cu SCC cu risc chirurgical ridicat, ICP poate fi luat în considerare în locul terapiei medicamentoase exclusive	IIb	B
Boală multivasculară^d și diabet		
La pacienții cu SCC și boală multivasculară semnificativă, asociată cu diabet, care nu răspund adecvat la terapia medicamentoasă conform ghidurilor, BPAC este recomandat în locul terapiei medicamentoase exclusive și în locul ICP pentru a îmbunătăți simptomele și rezultatele	I	A
La pacienții cu SCC și risc chirurgical foarte ridicat, ICP ar trebui luată în considerare în locul terapiei medicamentoase exclusive pentru reducerea simptomelor și a evenimentelor adverse.	IIa	B
Boală triconariană, fără diabet		
La pacienții cu SCC, cu afectare semnificativă triconariană, FEVS păstrată, fără diabet și răspuns insuficient la terapia medicamentoasă conform ghidurilor, BPAC este recomandat în locul terapiei medicamentoase exclusive pentru îmbunătățirea simptomelor, supraviețuirii și altor rezultate	I	A
La pacienții cu SCC, FEVS păstrată, fără diabet, răspuns insuficient la terapia medicamentoasă conform ghidurilor și boală triconariană semnificativă de complexitate anatomică scăzută până la intermediară, în cazul în care ICP poate oferi o revascularizare completă similară cu cea a BPAC, ICP este recomandată, datorită invazivității mai reduse și supraviețuirii, în general, noninferioare.	I	A
Boală uni- sau biconariană ce implică ADA proximal		

La pacienții cu SCC și boală uni- sau bicornariană semnificativă, ce implică ADA proximal, care nu răspund adecvat la terapia medicamentoasă conform ghidurilor, BPAC sau ICP sunt recomandate în locul terapiei medicamentoase excluse pentru a îmbunătăți simptomele și rezultatele	I	A
La pacienții cu SCC și boală uni- sau bicornariană semnificativă, complexă, ce implică ADA proximal, mai puțin favorabilă pentru ICP, și cu răspuns insuficient la terapia medicamentoasă conform ghidurilor, BPAC este recomandat pentru ameliorarea simptomelor și reducerea necesității de revascularizare repetată	I	B
Boală uni- sau bicornariană ce nu implică ADA proximal		
La pacienții simptomatici cu SCC și boală uni- sau bicornariană fără afectarea ADA proximală, care nu răspund adecvat la terapia medicamentoasă conform ghidurilor, ICP este recomandat pentru ameliorarea simptomelor	I	B
La pacienții simptomatici cu SCC și boală uni- sau bicornariană fără afectarea ADA proximală, care nu răspund adecvat la terapia medicamentoasă conform ghidurilor, care nu sunt eligibili pentru revascularizare prin ICP, BPAC poate fi luat în considerare pentru ameliorarea simptomelor.	IIb	C

BPAC, bypass aortocoronarian; SCC, sindrom coronarian cronic; ADA, arteră descendentă anterioară stângă; FEVS – fracția de ejeție a ventriculului stâng; ICP – intervenție coronariană percutanată; SYNTAX, SYNERgyBetweenICPwith TAXUS and Cardiac Surgery

^a Clasa de recomandare.

^b Nivelul de evidență.

^c De exemplu: absența unei intervenții chirurgicale cardiace anterioare, prezența unor comorbidități severe, fragilitate sau imobilizare care împiedică BPAC.

^d Boala multivasculară este definită ca afectarea a cel puțin două artere coronare principale.

5. Evaluarea și tratamentul optim ale grupurilor specifice de pacienți

5.1 Boala coronariană și insuficiența cardiacă

Aproape jumătate dintre pacienții cu IC acută și cronică au o etiologie ischemică.^{880,881} În ultimele decenii, proporția insuficienței cardiace cu fracție de ejeție redusă (ICrFE) de etiologie ischemică a scăzut, în timp ce proporția insuficienței cardiace cu fracție de ejeție păstrată (ICpFE), definită conform Ghidurilor ESC din 2021 pentru diagnosticul și tratamentul insuficienței cardiace acute și cronice,⁸²⁶ a crescut.⁸⁸² Evaluarea ischemiei induse este importantă la pacienții cu insuficiență cardiacă, având în vedere prevalența ridicată a BAC.⁸⁸²⁻⁸⁸⁵ În plus, pacienții cu ICpFE pot prezenta AMV din cauza DMC.⁸⁸⁶ De fapt, DMC a fost observată la până la 75% dintre pacienții cu ICpFE și a fost asociată cu viteze mai proaste de relaxare diastolică, precum și cu presiuni de umplere mai ridicate și un risc crescut de evenimente adverse.^{883-885,887-890} Evaluarea clinică singură poate subestima proporția pacienților cu BAC obstructivă sau non-obstructivă, care poate fi întâlnită la până la 81% dintre pacienții cu ICpFE.⁸⁸⁷ Subestimarea BAC obstructive conduce la eșecul identificării pacienților care ar putea beneficia de revascularizare. În schimb, la pacienții ANOCA cu funcție VS păstrată, un RFC de <2 a fost asociat independent cu disfuncția diastolică și evenimentele viitoare cardiovasculare adverse majore (MACE), în special evenimente ICpFE. Acest lucru sugerează că DMC și rigiditatea miocardică ar putea contribui la fiziopatologia ICpFE.⁸⁹² ICpFE.⁸⁹¹ La pacienții cu ICpFE, imagistica funcțională ar trebui, prin urmare, să fie luată în considerare pentru a detecta DMC și BAC.

Ecocardiografia de efort sau cea prin stres farmacologic pot fi utilizate pentru evaluarea ischemiei induse și pot ajuta, de asemenea, în diagnosticul diferențial al ICpFE.^{893,894} SPECT de stres sau PET pot fi, de asemenea, utilizate pentru detectarea ischemiei induse. Testarea de stres non-invazivă poate fi dificilă la pacienții cu IC din cauza posibilei intoleranțe la efort. CCTA este recomandată la pacienții cu IC care au o probabilitate pre-test scăzută până la medie de BAC obstructivă și la cei cu teste de stres non-invazive echivoce, cu condiția să nu existe contraindicații pentru administrarea substanței de contrast.⁸⁹⁴⁻⁸⁹⁸ La pacienții cu ICpFE, PET de perfuzie ar trebui să fie considerat pentru detectarea DMC.⁸⁹¹ La pacienții cu ICrFE și ischemie miocardică indusă moderată până la severă, revascularizarea chirurgicală a îm-

bunătățit supraviețuirea pe termen lung.^{54,315} Rezultatele studiului REVIVED-BCIS2 par să contrazică aceste constatări, deoarece ICP nu a redus mortalitatea sau spitalizarea din cauza insuficienței cardiace la pacienții cu disfuncție sistolică severă a ventriculului stâng (FEVS ≤ 35%) care primeau terapie medicală optimă.⁷²⁹ Același trial a dezvăluit, de asemenea, că testarea viabilității nu a oferit niciun beneficiu prognostic.⁷⁵⁵

Rolul revascularizării miocardice și al testării viabilității este abordat în continuare în Secțiunea 4.4.2.

În cazul pacienților cu insuficiență cardiacă care prezintă simptome anginoase (sau echivalente), în ciuda tratamentului medical de tip GDMT optimizat, se recomandă CCTA sau angiografie coronariană invazivă (ICA) pentru a confirma diagnosticul de BAC obstructivă și severitatea acestuia.

În ultimele trei decenii, mai multe studii clinice de referință au oferit dovezi solide cu privire la beneficiul prognostic al terapiei farmacologice la pacienții cu ICrFE. La acești pacienți, patru clase de medicamente [inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (IECA) sau inhibitor al receptorului angiotensinei și neprilizinei (ARNI),⁸⁹¹

beta-blocante, antagoniști ai receptorilor mineralocorticoizi (ARM) și inhibitori SGLT2] sunt recomandați pentru îmbunătățirea rezultatelor, indiferent de etiologia insuficienței cardiace și comorbidități, inclusiv BAC.⁵²⁶

La pacienții cu ICrFE, un antagonist al receptorului angiotensinei (BRA) este recomandat pentru pacienții care nu tolerează IECA sau ARNI. De asemenea, ivabradina ar trebui să fie considerată pe lângă cele patru piloni. Poate fi utilizată ca alternativă la beta-blocante, atunci când sunt contraindicate sau nu sunt tolerate, sau ca terapie antianginoasă suplimentară la pacienții cu ritm sinusual și frecvență cardiacă de >70 bpm.⁸⁹⁹ Alte medicamente antianginoase (de exemplu, amlodipina, felodipina, nicorandilul, trimetazidina, ranolazina și nitrati) sunt eficiente pentru îmbunătățirea simptomelor la pacienții cu ICrFE.^{546,900-902} Diltiazemul și verapamilul cresc evenimentele legate de insuficiența cardiacă la pacienții cu ICrFE și sunt contraindicate.⁵²⁶ La pacienții cu FEVS ≤35% de etiologie ischemică, un defibrilator cardiac implantabil (ICD) este recomandat cu tărie pentru prevenția primară; la cei cu FEVS ≤35% și QRS >130 ms, ar trebui luată în considerare terapia de resincronizare cardiacă (TRC). Detalii suplimentare cu privire la gestionarea pacienților cu ICrFE sunt prezentate în Ghidurile ESC din 2021 pentru diagnosticul și tratamentul insuficienței cardiace acute și cronice.⁵²⁶

La pacienții cu ICpFE, pe lângă diuretice pentru tratarea congestiei, inhibitorii SGLT2 sunt acum recomandați pentru îmbunătățirea rezultatelor.⁷⁰⁹ În plus, beta-blocantele, nitratii cu acțiune prelungită, blocanții canalelor de calciu (BCC), ivabradina, ranolazina, trimetazidina, nicorandilul și combinațiile acestora ar trebui luate în considerare la pacienții cu ICpFE și BAC pentru ameliorarea anginei, dar fără beneficii anticipate asupra insuficienței cardiace și a obiectivelor coronariene finale. Rivaroxabanul în doză mică poate fi luat în considerare la pacienții cu BAC și insuficiență cardiacă, FEVS de >40% și ritm sinusual, atunci când sunt la risc ridicat de accident

vascular cerebral și cu risc hemoragic scăzut.^{526,903,904} Dovezile și recomandările pentru revascularizarea miocardică la pacienții cu insuficiență cardiacă sunt prezentate în Secțiunea 4.4.2. Este important de menționat că pacienții cu insuficiență cardiacă avansată pot fi candidați pentru dispozitive de asistență a ventriculului stâng și/sau transplant de inimă.⁵²⁶ În timpul ICP cu risc ridicat pentru BAC complexă⁹⁰⁵ la pacienții cu ICrFE, suportul cardiac mecanic, cum ar fi pompa cu flux microaxial, poate minimiza riscul de complicații severe și poate oferi stabilitate hemodinamică, facilitând realizarea revascularizării complete.^{906,907}

Tabelul de Recomandări 24 — Recomandări pentru managementul pacienților cu sindrom coronarian cronic și insuficiență cardiacă cronică (vezi și Tabelul de Dovezi 24)

Recomandări	Clasă ^a	Nivel ^b
Gestionarea SCC la pacienții cu insuficiență cardiacă		
La pacienții cu insuficiență cardiacă (IC) și FEVS ≤35% la care se suspectează BAC, se recomandă angiografia coronariană (ICA) cu scopul de a îmbunătăți prognosticul prin BPAC, luând în considerare raportul risc-beneficiu al procedurilor. ^{54,729,749,908}	I	B
La pacienții cu insuficiență cardiacă (IC) și FEVS >35% și suspiciune de SCC cu probabilitate scăzută sau moderată (>5%–50%) de BAC se recomandă CCTA sau imagistică funcțională. ⁸⁸⁷	I	C
La pacienții cu insuficiență cardiacă (IC) și FEVS >35% și suspiciune de SCC cu probabilitate foarte mare (>85%) de BAC, se recomandă ICA (cu RFF, iFR sau QFR atunci când este necesar). ⁸⁸⁷	I	C
La pacienții cu IcpFE și angină persistentă sau simptome echivalente și coronare normale sau non-obstructive, PET sau IRM de perfuzie sau testare coronariană funcțională invazivă ar trebui luate în considerare pentru a detecta sau infirma disfuncția coronariană microvasculară. ^{883-885,887-889}	IIa	B
La pacienți selectați cu ICrFE la care se efectuează ICP de risc înalt pentru BAC complexă, utilizarea pompei microaxiale de flux ar putea fi luată în considerare în centrele cu experiență. ⁹⁰⁵⁻⁹⁰⁷	IIb	C
Gestionarea insuficienței cardiace la pacienții cu SCC		
Se recomandă ca pacienții cu SCC și insuficiență cardiacă să fie incluși într-un program multidisciplinar de management al insuficienței cardiace pentru a reduce riscul de spitalizare din cauza insuficienței cardiace și pentru a îmbunătăți supraviețuirea. ^{526,909-911}	I	A
Un IECA, un ARM, un iSGLT2 (dapagliflozin sau empagliflozin) și, în condiții stabile, un beta-blocant sunt recomandate pentru pacienții SCC cu ICrFE pentru a reduce riscul de spitalizare din cauza insuficienței cardiace și de deces. ^{526,704,705,912,913}	I	A
Un iSGLT2 (dapagliflozin sau empagliflozin) este recomandat la pacienții cu insuficiență cardiacă cu fracție de ejeție ușor scăzută (ICmrFE) sau insuficiență cardiacă cu fracție de ejeție păstrată (ICpFE) pentru a reduce riscul de spitalizare din cauza insuficienței cardiace sau de deces cardiovascular. ^{706,707}	I	A
Un BRA este recomandat la pacienții simptomatici cu SCC și ICrFE care nu pot tolera un IECA sau ARNI pentru a reduce riscul de spitalizare din cauza insuficienței cardiace și de deces cardiovascular. ⁹¹⁴	I	B
Sacubitril/valsartan este recomandat ca înlocuitor pentru IECA sau BRA la pacienții cu SCC și ICrFE pentru a reduce riscul de spitalizare din cauza insuficienței cardiace și de deces cardiovascular și de orice cauză. ⁶⁹³	I	B
Diureticele sunt recomandate pacienților cu SCC și insuficiență cardiacă și semne și/sau simptome de congestie pentru a ameliora simptomele, a îmbunătăți capacitatea de exercițiu și a reduce spitalizările din cauza insuficienței cardiace. ⁹¹⁵	I	B
Un defibrilator cardiac implantabil (ICD) este recomandat pentru a reduce riscul de moarte subită și mortalitatea de orice cauză la pacienții cu insuficiență cardiacă simptomatică (clasa NYHA II–III) de etiologie ischemică (cu excepția cazurilor în care au avut un infarct miocardic în ultimele 40 de zile) și cu FEVS ≤35%, în ciuda tratamentului medical optimizat de cel puțin 3 luni, cu condiția ca aceștia să aibă o speranță de viață semnificativă de mai mult de 1 an, cu un statut funcțional bun. ^{526,916}	I	A
Un ICD este recomandat pentru a reduce riscul de deces subit și mortalitatea din orice cauză la pacienții care s-au recuperat după o aritmie ventriculară care a cauzat instabilitate hemodinamică și care se așteaptă să supraviețuiască mai mult de 1 an, cu un statut funcțional bun, în absența cauzelor reversibile sau dacă aritmia ventriculară nu a survenit la mai puțin de 48 de ore după un infarct miocardic. ⁹¹⁷⁻⁹²⁰	I	A
Terapia de resincronizare cardiacă (TRC) este recomandată pentru pacienții cu SCC și insuficiență cardiacă simptomatică, ritm sinusual, FEVS ≤35%, în ciuda tratamentului medical ghidat (GDMT), și cu o durată a complexului QRS ≥150 ms, cu morfologie BRS, pentru a îmbunătăți simptomele și supraviețuirea și a reduce morbiditatea. ^{526,921-922}	I	A
TRC mai degrabă decât stimularea ventriculului drept este recomandată pacienților cu ICrFE, indiferent de clasa NYHA sau durata QRS, care au indicație pentru stimularea ventriculară pentru bloc AV de grad înalt, pentru a reduce morbiditatea. Acest lucru include pacienții cu fibrilație atrială (FiA). ⁹²³⁻⁹²⁵	I	A

5.2. Angina/ischemia cu artere coronare non-obstructive

5.2.1. Definiție

O proporție mare de pacienți la care se realizează angiografie coronariană din cauza anginei nu au obstrucție la nivelul arterelor coronare epicardice (ANOCA). La acești pacienți, prevalența ischemiei demonstrabile (INOCA) variază, în funcție de testul de stres efectuat, între 10% și 30% (Figura 12).⁹²⁶⁻⁹²⁸ Angina/ischemia cu artere coronare non-obstructive este mai frecventă în rândul femeilor (aproximativ 50% până la 70%) decât în rândul bărbaților (30% până la 50%) care sunt trimisi pentru ICA.^{7,929} Discrepanța dintre aportul de sânge și cerințele de oxigen ale miocardului care duce la angină și ischemie în ANOCA/INOCA poate fi cauzată de DMC și/sau spasme ale arterelor coronare epicardice.³⁶ Cu toate acestea, aceste condiții sunt rareori diagnosticate corect și, prin urmare, acești pacienți nu primesc un tratament adaptat. Ca urmare, acești pacienți continuă să prezinte angină recurentă cu o calitate slabă a vieții, ceea ce duce la spitalizări repetate, angiografii coronariene repetate inutile și efecte cardiovasculare adverse pe termen scurt și lung.³⁶

5.2.2 Endotipuri ale anginei/ischemiei cu artere

coronare non-obstructive

Testarea funcțională coronariană invazivă utilizând Ach și adenosină la indivizii suspecți de SCC și cu artere coronare non-obstructive permite diferențierea următoarelor endotipuri: (i) disfuncție endotelială; (ii) vasodilatație afectată (rezervă de flux coronarian scăzută și/sau rezistență microvasculară crescută); (iii) angină epicardică vasospastică; (iv) angină microvasculară vasospastică; (v) combinații de endotipuri; (vi) răspuns echivoc, spre exemplu, angină fără a îndeplini criteriile pentru vreun endotip.^{37,38} Prevalența ANOCA și INOCA în raport cu prezența endotipurilor este prezentată în Figura 12. Angina cu artere coronare non-obstructive apare la până la 70% din pacienții care suferă ICA, dintre care 25% au ischemie documentată (INOCA). Dintre pacienții testați cu Ach, 80% prezintă disfuncție endotelială, 60% au AMV/AVS, iar 50% au un RFC afectat și/sau rezistență microvasculară crescută.^{38,927,930,931} Acest lucru subliniază importanța testării nu doar a pacienților cu INOCA, ci și a tuturor pacienților cu ANOCA pentru a determina endotipul final, astfel încât tratamentul adecvat să poată fi inițiat.

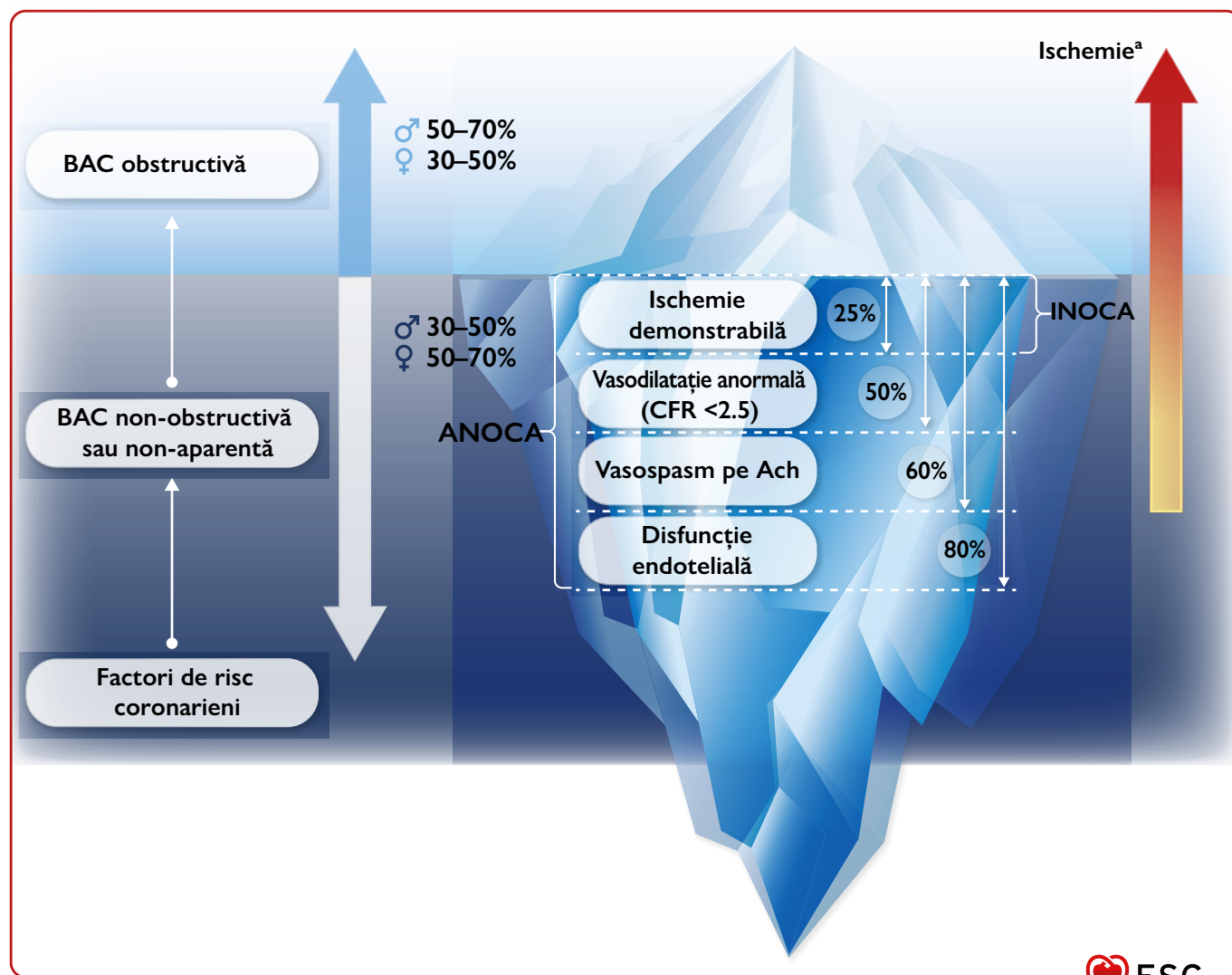


Figura 12 Prevalența caracteristicilor bolii la pacienții cu ANOCA/INOCA îndrumați pentru testare coronariană funcțională invazivă. Ach – acetilcolină; ANOCA – angină cu coronare non-obstructive; RFC – rezerva de flux coronarian; ic – intracoronară; INOCA – ischemie cu coronare non-obstructive. În registrul ILIAS (Inclusive Invasive Physiological Assessment in Angina Syndromes),⁹²⁷ ANOCA este prezentă la până la 70% dintre pacienții îndrumați pentru testare coronariană funcțională și angiografie invazivă. Disfuncția endotelială este prezentă la 80% dintre cazuri și un test pozitiv la acetilcolină este pozitiv la 60% dintre pacienți. Un RFC ≤ 2.5 măsurat prin Doppler intracoronarian este prezent la 50% dintre cazuri, în timp ce INOCA este documentată prin testare funcțională non-invazivă la numai 25% dintre pacienții cu ANOCA. Prevalența vasospasmului coronarian poate varia în diferite studii, depinzând de doza de acetilcolină și de protocol. Prevalența ischemiei prin testare funcțională non-invazivă crește de la BAC non-obstructivă la BAC obstructivă.

5.2.2.1 Angina microvasculară

Angina microvasculară este manifestarea clinică a ischemiei miocardice cauzate de modificări structurale sau funcționale în circulația microvasculară coronariană (ce duc la o afectare a RFC și/sau conductanță microcirculatorie redusă) și/sau vasoconstricție anormală a arteriolelor coronariene (ce provoacă obstrucție dinamică arteriolară).^{932,933} Ambele mecanisme de disfuncție vasculară pot coexista și contribui la AMV.

Prevalența AMV a fost de 26% într-un studiu asupra pacienților cu BAC non-obstructivă care aveau un RVFC sub 2, evaluat prin ecocardiografie Doppler transtoracică.⁹³⁴ Studiile care evaluează DMC în mod invaziv sau prin PET cu diferite limite au constatat că între 39% și 54% aveau DMC.^{935,936} Pragul pentru DMC variază între studii și în funcție de tehnicile utilizate (PET, RMC, termodiluție sau Doppler); pragul este o RFC de <2.0–2.5.^{36,39} O RFC de termodiluție de <2.0 are o sensibilitate scăzută pentru identificarea DMC, dar utilizarea aceluiași prag ca pentru Doppler (<2.5) are ca rezultat o acuratețe diagnostică rezonabilă.⁹³⁷

Fumatul, vârsta, diabetul, hipertensiune arterială și dislipidemia sunt asociate cu DMC.^{934,935,938} Alte studii au arătat că diabetul era neobișnuit în rândul pacienților cu angină și BAC non-obstructivă, în timp ce hipertensiunea și dislipidemia erau relativ mai prevalente.^{930,940} Condițiile inflamatorii, cum ar fi lupusul eritematos sistemic (LES) și artrita reumatoidă, par a fi asociate cu AMV și nu sunt rar întâlnite la pacienții cu angină.⁹⁴¹ Bolile inflamatorii apar mai frecvent la femei după menopauză decât la bărbați, ceea ce poate contribui la diferențele de sex în AMV.⁹⁴²⁻⁹⁴⁴ Nu în ultimul rând, există din ce în ce mai multe dovezi că stresul psihosocial este implicat în tulburările vasomotorii coronariene.^{945,946}

5.2.2.2 Angina vasospastică

Angina vasospastică este manifestarea clinică a ischemiei miocardice cauzate de vasoconstricția anormală a uneia sau mai multor artere coronare epicardice, ducând la o obstrucție coronariană dinamică. Au fost definite criterii diagnostice standardizate pentru AVS.⁷³ Angina microvasculară și AVS epicardică pot coexista, ceea ce este asociat cu un prognostic mai prost.⁹⁴⁷ Disfuncția endotelială concomitentă este prevalenta la majoritatea pacienților cu INOCA care prezintă spasm ce poate fi indus al arterelor coronare și/sau vasodilatație afectată mediată de adenozină.^{38,948}

Populația japoneză are o prevalență mai mare a vasospasmului coronarian decât populațiile occidentale. În plus, frecvențele spasmelor coronariene multiple (≥ 2 artere spastice) obținute prin teste de provocare în populațiile japoneză (24,3%) și taiwaneză (19,3%) sunt semnificativ mai mari decât cele în rândul caucazienilor (7,5%).⁹⁴⁹⁻⁹⁵¹

5.2.3 Tablouri clinice

Angina/ischemia cu artere coronariene non-obstructive este asociată cu o prezentare clinică variabilă, iar povara simptomatică poate varia în timp. Eșecul de a diagnostica BAC obstructivă epicardică la un pacient cu ischemie documentată ar trebui să inițieze o evaluare ulterioară pentru a elucida endotipurile ANOCA/INOCA.

5.2.4. Prognostic pe termen scurt și lung

Simptomele anginei/ischemiei cu artere coronariene non-obstructive sunt asociate cu efecte adverse asupra sănătății fizice, mentale și sociale.⁹⁵² Angina/ischemia cu artere

coronariene non-obstructive este asociată cu o calitate a vieții (QoL) precară, un risc mai mare de dizabilitate și o incidență mai mare de evenimente adverse, inclusiv mortalitate, morbiditate, costuri de îngrijire medicală, respitalizări recurente și angiografii coronariene repetate.^{300,953-958} Incidența decesului din orice cauză și a infarctului miocardic nefatal la pacienții cu ateroscleroză non-obstructivă a fost mai mare decât la cei cu vase epicardice normale angiografic.^{298,959-961} Ischemia miocardică dovedită prin ecocardiografie de stres sau imagistică nucleară a fost asociată cu o incidență mai mare de evenimente comparativ cu ischemia detectată prin teste electrocardiografice de stres la efort.⁹⁵⁸ Există un risc de două până la patru ori mai mare de rezultate cardiovasculare adverse la pacienții cu AMV diagnosticați prin PET sau ecocardiografie transtoracică și un risc de două ori mai mare la pacienții cu disfuncție endotelială epicardică.^{300,962} Angina microvasculară datorată afectării RFC a fost asociată cu creșterea evenimentelor cardiace adverse majore și a ratei de afectare a vasului țintă pe o perioadă de monitorizare de 5 ani.⁹³¹ Angina vasospastică este asociată cu evenimente adverse majore, inclusiv moarte subită cardiacă, infarct acut miocardic și sincopă.⁹⁶³ Într-un grup de pacienți ANOCA/INOCA, testarea non-invazivă anormală nu a permis identificarea pacienților cu un risc mai mare de evenimente cardiovasculare pe termen lung. Cu toate acestea, adăugarea evaluării fiziologice intracoronariene la informațiile non-invazive a permis identificarea subgrupurilor de pacienți cu o diferență de până la patru ori în ceea ce privește evenimentele cardiovasculare pe termen lung.

5.2.5. Diagnostic

Prezența ischemiei miocardice pe imagistica funcțională, fără boală coronariană obstructivă detectată prin CCTA sau ICA, ar trebui să ridice întotdeauna suspiciunea clinică de ANOCA/INOCA. Diagnosticul de ANOCA/INOCA se bazează exclusiv pe evaluarea funcțională invazivă a microcirculației coronariene, având în vedere că nicio tehnică nu permite vizualizarea directă a microcirculației coronariene in vivo la oameni. Au fost stabilite mai multe teste non-invazive și invazive pentru a evalua funcția microvasculară coronariană (Figura 13).^{6,41,964,965}

5.2.5.1. Diagnostic non-invaziv

Testele non-invazive (ecocardiografie de stres, PET, CCTA de perfuzie și RMC) permit diagnosticarea ANOCA/INOCA prin măsurarea RFC. Aceste tehnici au o valoare predictivă negativă excelentă, dar valoarea predictivă pozitivă este o problemă pentru majoritatea, deoarece BAC obstructivă trebuie exclusă înainte de a putea fi stabilit diagnosticul de DMC. Numai tehnicile hibride, precum CCTA cu perfuzie și PET-CT, oferă imagistica combinată a arterelor coronariene epicardice și testarea funcțională a microcirculației coronariene într-un singur test.^{6,964}

5.2.5.2. Testarea funcțională coronariană invazivă

Testarea funcțională coronariană invazivă constă într-o evaluare cuprinzătoare a circulației coronariene într-o singură procedură, prin combinarea angiografiei, evaluării directe invazive a hemodinamicii coronariene prin măsurarea presiunii și fluxului intracoronarian, fie prin termodiluție (bolus/continuu), fie prin tehnici Doppler și testare farmacologică vasomotorie. Recent, a fost propus un protocol standardizat.³⁶

5.2.5.2.1. Testarea funcțională coronariană de bază

Măsurarea presiunii și fluxului intracoronarian permite evaluarea semnificației hemodinamice a leziunilor coronariene focale sau difuze prin măsurarea RFF sau iFR (vezi Secțiunea 3.3.3.2) și a funcției microcirculatorii prin măsurarea RFC, RIM, HMR sau RRM^{361,961} (vezi Secțiunea 3.3.3.3). Disfuncția microvasculară coronariană este caracterizată printr-o scădere a RFC și o creștere a rezistenței vasculare microvasculare (RIM, HMR, RRM). Scăderea RFC poate fi datorată disfuncției microvasculare structurale sau funcționale.^{926,966} DMC funcțională este caracterizată printr-un flux de repaus crescut legat de activitatea crescută a sintetazei oxidului

nitric (NOS), în timp ce pacienții cu DMC structural au disfuncție endotelială, ducând la o creștere redusă a fluxului sanguin coronarian în timpul exercițiului.^{926,966}

RFC derivat din Doppler <2.5 în BAC non-obstructivă indică un răspuns microcirculator anormal corespunzător unui RFC derivat din termodilutție <2.5.^{361,926,937,961} Este demn de menționat că, în evaluarea funcției microvasculare coronariene, termodilutția continuă a arătat o variabilitate semnificativ mai mică decât termodilutția în bolus la măsurători repetate.^{980,381} Un RIM crescut (≥ 25) indică disfuncție microvasculară.³⁶⁴ Pentru HMR derivat din Doppler, o valoare de >2.5 mmHg/cm/s indică o rezistență microvasculară

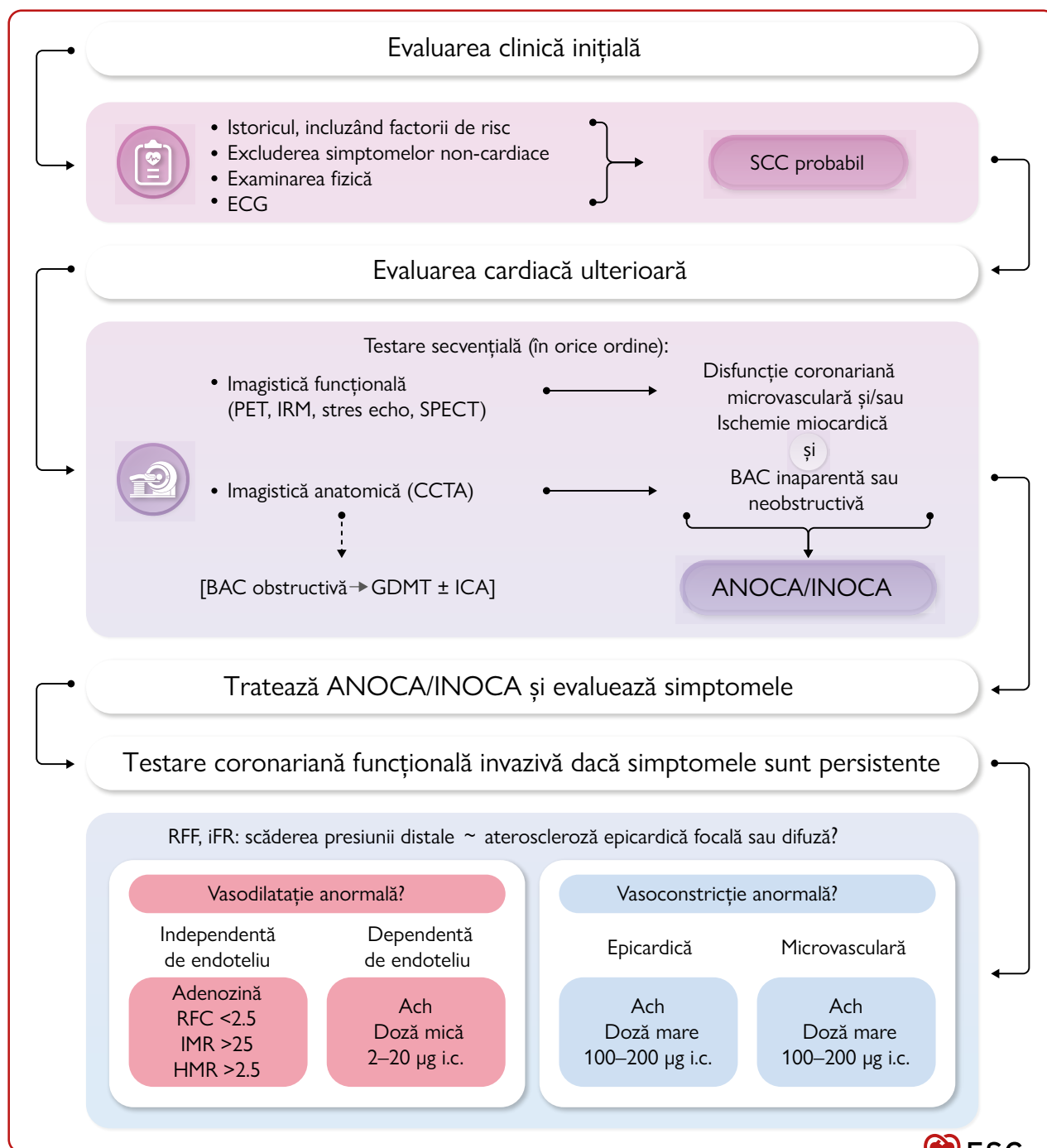


Figura 13 Algoritm de diagnostic pentru pacienții cu angină/ischemie cu artere coronare non-obstructive.

Ach, acetilcolină; ANOCA, angină cu artere coronare non-obstructive; BAC, boală arterială coronariană; SCC, sindrom coronarian cronic; CCTA, angiografie prin tomografie computerizată coronariană; RFC, rezervă de flux coronarian; ECG, electrocardiogramă; echo, ecocardiografie; RFF, rezervă fracțională de flux; GDMT, terapie medicală ghidată de ghiduri; HMR, rezistența la viteză miocardică hiperemică; i.c., intracoronar; ICA, angiografie coronariană invazivă; iFR, Raport instantaneu al presiunii în perioada free-wave; RIM, indicele de rezistență microcirculatorie; INOCA, ischemie cu artere coronare non-obstructive; IRM, imagistică prin rezonanță magnetică; PET, tomografie cu emisii de pozitroni; SPECT, tomografie computerizată cu emisii de foton unic.

crescută.⁴² Recent, RRM a fost considerat anormal pentru valori <2.7.^{364,967} Analiza fluxului Doppler permite evaluarea timpului de recuperare a fluxului după administrarea de Ach ca semn de ischemie miocardică, ceea ce este util în diagnosticul pacienților cu rezultate echivoce ale testelor.⁹⁶⁸

5.2.5.2.2. Testarea vasomotorie coronariană

Vasodilatația și vasospasmul dependent de endoteliu la nivel epicardic și microvascular sunt testate prin administrarea intracoronariană în bolus sau infuzie gradată de Ach, mai întâi la o doză/grad mic pentru a evalua disfuncția endotelială la nivel microvascular sau epicardic, și apoi la o doză/grad mai mare pentru a induce, eventual, vasospasm microvascular și/sau epicardic. ADA este de obicei preferată ca vas țintă prestabilit, reflectând masa miocardică din spatele ei și dominanța coronariană. Artera coronariană circumflexă stângă este, de asemenea, testată dacă Ach este administrat în TC. Studii suplimentare în artera coronariană dreaptă pot fi adecvate dacă testele inițiale sunt negative și suspiciunea clinică este ridicată. Deoarece Ach exercită un efect colinergic asupra nodului atrioventricular, poate rezulta bradicardie semnificativă, mai ales dacă este infuzată în artera coronară dreaptă sau o artera coronară circumflexă dominantă stângă. Bradicardia poate fi prevenită prin infuzie selectivă în ADA, stimulare ventriculară profilactică sau reducerea concentrației infuzate sau a dozei injectate. Dacă este necesar, efectul bradicardizant al Ach poate fi antagonizat de atropină. Efectul Ach este scurt în contrast cu efectul prelungit al ergonovinei, care a fost utilizată anterior pentru provocarea vasospasmului coronarian.⁹⁷³

Diagnosticul AMV și AVS datorate vasospasmului mi-

crovascular sau macrovascular se face conform criteriilor stabilite.^{41,73,932} Testul este considerat pozitiv pentru spasm macrovascular dacă apar simptome însoțite de modificări ischemice ale ECG-ului și o reducere angiografică a lumenului coronarian de $\geq 90\%$. Dacă reducerea lumenului este <90%, se pune diagnosticul de spasm microvascular. Efectul vasospastic al Ach este rapid și tranzitoriu și poate fi, dacă este necesar, inversat prin administrarea intracoronariană de nitroglicerină care permite, de asemenea, evaluarea vasodilatației coronariene epicardice independente de endoteliu. Siguranța testării vasospasmului coronarian provocat prin bolusuri crescânde intracoronariene de Ach de până la un maxim de 200 μg a fost raportată repetat.^{37,970,971} Într-un studiu mic, testarea vasospasmului coronarian folosind acest algoritm a fost, de asemenea, sigură pentru pacienții cu un SCA recent.⁹⁷²

La finalul procedurii, se evaluează răspunsul vasomotor microcirculator la administrarea i.v. a vasodilatatorului independent de endoteliu - adenzină, iar RFC, RIM, HMR sau RRM sunt măsurate. La pacienții cu contraindicații pentru utilizarea adenozinei, poate fi utilizată papaverina, dar trebuie luate măsuri de precauție avându-se în vedere riscul de inducere a tahicardiei ventriculare polimorfe.^{975,976}

Diferite protocoale au fost aplicate în practica clinică. Figura 14 arată un exemplu de algoritm standardizat, pas cu pas pentru ICFT care poate fi adoptat în laboratorul de cateterism cardiac pentru diagnosticarea vasospasmului. Trebuie obținut consimțământul informat, menționând utilizarea parenterală necertificată a Ach, iar administrarea trebuie efectuată de un cardiolog intervențional experimentat.

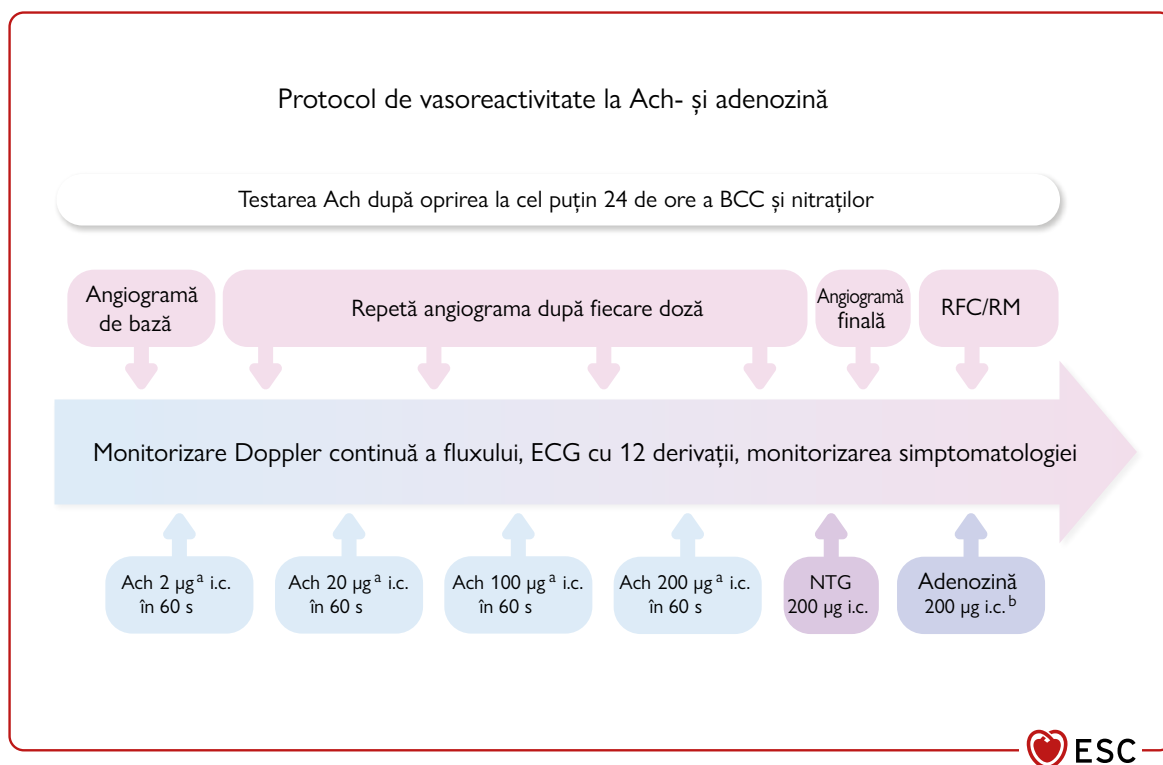


Figura 14 Protocolul de provocare a spasmului și testarea funcțională.

Ach, acetilcolină; BCC, blocant al canalelor de calciu; RFC, rezervă de flux coronarian; ECG, electrocardiogramă; i.c., intracoronar; i.v., intravenos; MR, rezistența microvasculară; NTG, nitroglicerină.

Injectiile de Ach i.c. bolus în decurs de 60 s pentru a evalua: (i) vasodilatația dependentă de endoteliu folosind Ach în doză mică (2–20 μg), și (ii) disfuncția endotelială și vasoconstricția folosind Ach în doză mare (100–200 μg). Aceasta este urmată de administrarea i.c. de nitroglicerină (200 μg) pentru a inversa vasospasmul. Vasodilatația independentă de endoteliu este evaluată prin administrarea i.c. de adenzină (200 μg) sau infuzie i.v. pentru a determina RFC și RIM. Fluxul coronarian poate fi monitorizat continuu dacă se folosesc ghiduri Doppler i.c.

^a Administrarea incrementală de Ach este oprită de fiecare dată când este indus un vasospasm coronarian.

^b Adenzina i.v. poate fi utilizată și ea.

5.2.6. Managementul anginei/ischemiei cu artere coronare non-obstructive

Managementul ar trebui să fie centrat pe pacient, cu o abordare multidisciplinară. *Figura 15* oferă un algoritm pentru managementul terapeutic al ANOCA/INOCA. La toți pacienții cu ANOCA/INOCA stabilită, din cauza prezenței frecvente a aterosclerozei coronariene și disfuncției endoteliale, este necesară consilierea personalizată privind factorii de stil de viață pentru a aborda factorii de risc, a reduce simptomele și a îmbunătăți calitatea vieții (QoL) și prognosticul. Managementul factorilor de risc tradiționali pentru bolile cardiovasculare, hipertensiune arterială, dislipidemie, fumat și diabet ar trebui să fie realizat conform recomandărilor ghidurilor de practică clinică.

Tratamentul simptomelor anginoase la pacienții cu ANOCA/INOCA este o provocare, deoarece pacienții reprezintă un grup heterogen, iar studiile randomizate lipsesc. Un studiu mic a arătat că un algoritm de terapie antianginoasă stratificat, bazat pe testarea funcțională coronariană, a dus la o îmbunătățire a simptomelor anginoase și a calității vieții, în comparație cu un grup de control tratat cu terapie standard.⁹⁷⁸ La pacienții cu AMV și RFC redus și/sau RIM crescut (care poate reflecta remodelarea arteriolară), se folosesc beta-blocante, BCC, ranolazină și inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei (IECA).⁹⁷⁹ La acești pacienți, terapia anti-ischemică cu amlodipină sau ranolazină a dus la o îmbunătățire semnificativă a duratei de exercițiu.⁹⁸⁰ La pacienții cu spasm epicardic sau microvascular în urma testării

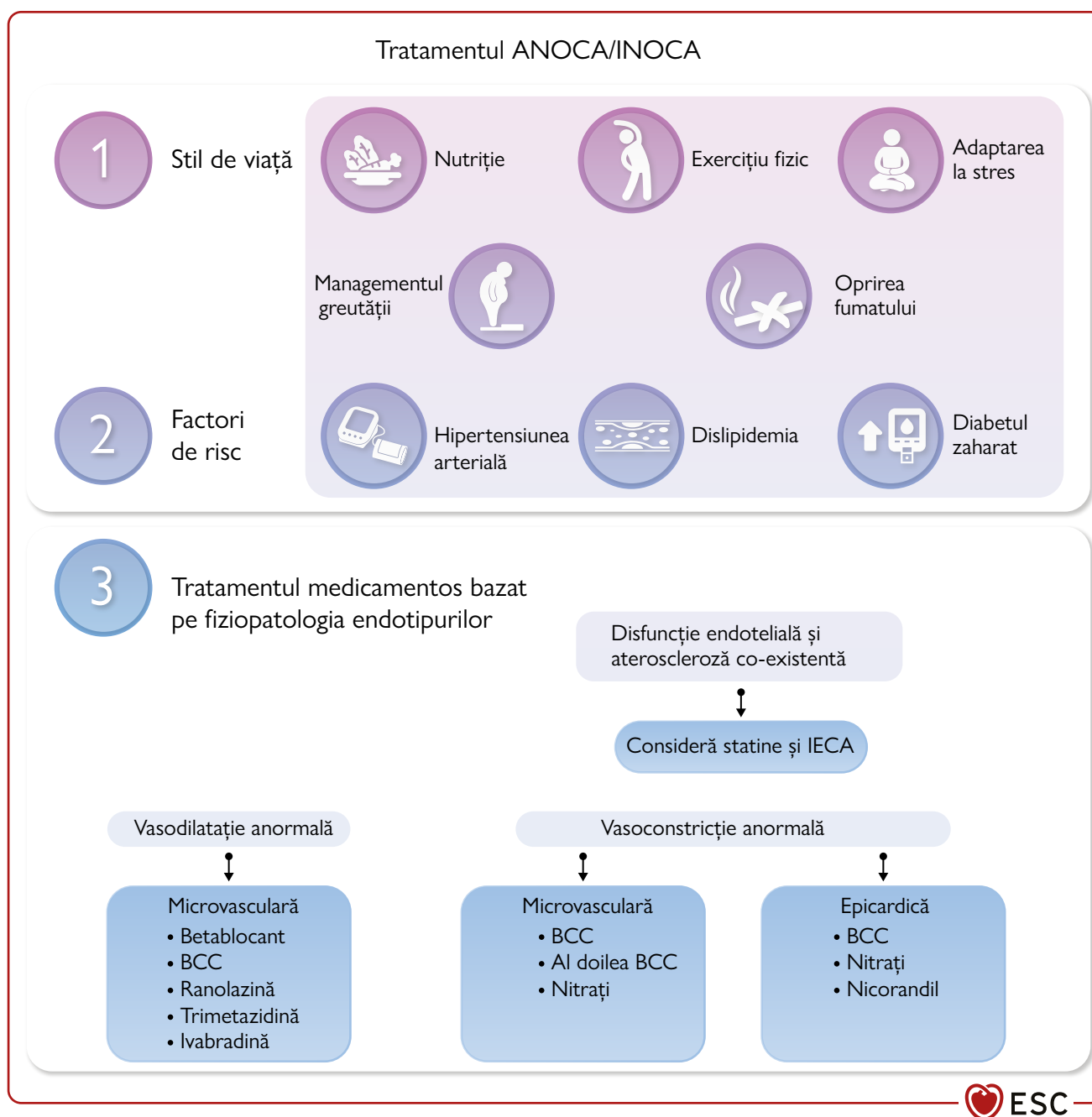


Figura 15 Tratamentul anginei/ischemiei cu artere coronare neobstructive.

IECA, inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei; ANOCA, angina cu artere coronare neobstructive; BRA, blocant al receptorilor angiotensinei; BCC, blocant al canalelor de calciu; INOCA, ischemie cu artere coronare neobstructive. Tratamentul pacienților cu ANOCA/INOCA include modificarea stilului de viață, managementul factorilor de risc cardiovasculari și tratament antianginos în funcție de endotipurile subiacente.

Notă: endotipurile se suprapun frecvent, necesitând terapie medicală combinată.

cu Ach, antagoniștii de calciu ar trebui considerați ca terapie de primă linie. La pacienții cu AVS severă poate fi necesară administrarea unor doze neobișnuit de mari de antagonist de calciu (2×200 mg diltiazem pe zi sau mai mult, până la 960 mg pe zi) sau chiar o combinație de blocante ale calciului non-dihidropiridinice (cum ar fi diltiazem) cu blocante ale calciului dihidropiridinice (cum ar fi amlodipina). Este demn de menționat că un studiu mic utilizând diltiazem oral sau placebo până la 360 mg/zi în DMC timp de 6 săptămâni nu a îmbunătățit semnificativ simptomele sau calitatea vieții, dar terapia cu diltiazem a redus prevalența spasmului epicardic. Nicorandil, un agent vasodilatator combinat care acționează prin activarea canalelor de nitrat și potasiu, poate reprezenta o alternativă eficientă, deși efectele secundare sunt frecvente.⁹⁸² Terapia de primă linie poate fi, de asemenea, combinată cu ranolazina, un agent antianginos care îmbunătățește relaxarea miocitelor și complianța ventriculară prin reducerea supraîncărcării cu sodiu și calciu.⁹⁸³ Stimularea măduvei spinării reprezintă o opțiune pentru pacienții care rămân refractari după terapia medicamentoasă.⁹⁸⁴

În prezent, există câteva studii care evaluează terapiile specifice pentru ANOCA/INOCA. Women's Ischemia Trial to Reduce Events in Non-Obstructive Coronary Artery Disease (WARRIOR, NCT03417388) înrolează subiecți într-un studiu multicentric, prospectiv, randomizat, dublu orb, pentru a evalua terapia intensivă cu statine și IECA/BRA (terapie medicamentoasă intensivă pentru ischemie) față de terapia obișnuită a evenimentelor cardiovasculare adverse majore (MACE) la femeile simptomatice cu ANOCA. Studiul Precision Medicine with Zibotentan in Microvascular Angina (PRIZE) sugerează rezultate promițătoare (NCT04097314). Zibotentan este un antagonist oral al receptorului endotelinei A care ar putea oferi beneficii prin antagonizarea răspunsului vasoconstrictor raportat al microcirculației coronariene la endotelină.

Tabelul de Recomandări 25 — Recomandări pentru diagnosticul și managementul pacienților cu angină/ischemie cu artere coronare non-obstructive (vezi și Tabelul de Dovezi 25)

Recomandări	Clasă ^a	Nivel ^b
Diagnosticul endotipurilor ANOCA/INOCA		
La pacienții cu simptome persistente în ciuda tratamentului medicamentos și cu suspiciune de ANOCA/INOCA (adică simptome anginoase cu artere coronare normale sau leziuni non-obstructive la imagistica non-invazivă, sau stenoze intermediare cu RFF/iFR normal la arteriografie coronariană) și calitate slabă a vieții, se recomandă testarea funcțională coronariană invazivă pentru a identifica endotipuri tratabile și pentru a îmbunătăți simptomele și calitatea vieții, având în vedere alegerile și preferințele pacientului. ^{36,37,298,930,939,985}	I	B
La pacienții cu simptome persistente și cu ANOCA/INOCA documentat sau suspectat, Doppler-ul transtoracic al ADA, ecocardiografia de stres, RMC și PET pot fi considerate pentru evaluarea non-invazivă a rezervei de flux coronarian/miocardic. ^{44,231,233-235,300,986,987}	IIb	B
Teste de diagnostic pentru angina vasospastică		

Recomandări	Clasă ^a	Nivel ^b
La indivizii cu suspiciune de angină vasospastică, se recomandă un ECG de repaus cu 12 derivații în timpul anginei.	I	C
La pacienții cu suspiciune de angină vasospastică și episoade repetate de angină de repaus asociate cu modificări ale segmentului ST care se rezolvă cu nitroglicerina și/sau antagoniști ai calciului, se recomandă testarea funcțională coronariană invazivă pentru a confirma diagnosticul și pentru a determina severitatea bolii aterosclerotice subiacente.	I	C
La indivizii cu suspiciune de angină vasospastică și simptome frecvente, ar trebui luată în considerare monitorizarea ambulatorie a segmentului ST pentru a identifica deviațiile segmentului ST în timpul anginei. ¹⁹²⁻¹⁹⁴	IIa	B
Managementul ANOCA/INOCA		
La pacienții simptomatici cu ANOCA/INOCA, ar trebui luată în considerare terapia medicală bazată pe rezultatele testelor funcționale coronariene pentru a îmbunătăți simptomele și calitatea vieții. ^{298,977}	IIa	A
Pentru tratamentul disfuncției endoteliale, ar trebui luat în considerare IECA pentru controlul simptomelor. ⁹⁸⁸	IIa	B
Pentru tratamentul anginei microvasculare asociate cu reducerea rezervei de flux coronarian/miocardic, ar trebui luate în considerare medicamente antianginoase pentru prevenirea ischemiei miocardice de cerere pentru controlul simptomelor. ^{989,990}	IIa	B
Tratamentul anginei vasospastice izolate		
Blocantele canalelor de calciu sunt recomandate pentru controlul simptomelor și prevenirea ischemiei și a complicațiilor potențial fatale. ⁹⁹¹⁻⁹⁹⁶	I	A
Nitratii ar trebui luați în considerare pentru a preveni episoadele recurente. ^{993,997,998}	IIa	B
Tratamentul endotipurilor suprapuse		
La pacienții cu dovezi de endotipuri suprapuse, terapia combinată cu nitroglicerina, blocante ale canalelor de calciu și alte vasodilatatoare poate fi considerată. ^{999,1000}	IIb	B

5.3. Alte grupuri specifice de pacienți

5.3.1. Adulți vârstnici

Între 2015 și 2050, proporția populației mondiale cu vârsta de peste 60 de ani va fi aproape dublată, ajungând la 22%. Îmbătrânirea predispune pacienții la o incidență și prevalență ridicată a bolii coronariene aterosclerotice (BAC), atât la bărbați, cât și la femei. În mod obișnuit, în contextul bolilor cardiovasculare (BCV), pacienții vârstnici sunt definiți ca fiind cei cu vârsta ≥ 75 de ani; ar trebui menționat, totuși, că astfel de limite de vârstă sunt relativ arbitrare și vârsta biologică influențează acest prag în practica clinică. Caracteristicile clinice ale populației vârstnice sunt heterogene, iar fragilitatea, comorbiditățile, funcția cognitivă și calitatea vieții legate de sănătate (QoL) joacă roluri importante în ghidarea îngrijirii clinice și ca predictor ai rezultatelor adverse.¹⁰⁰¹⁻¹⁰⁰⁵ Pacienții vârstnici se prezintă

adesea cu alte simptome decât angina, ceea ce poate întârzia diagnosticul de sindrom coronarian cronic (SCC).¹⁰⁰⁴

Îmbătrânirea este adesea însoțită de comorbidități și fragilitate, și, în consecință, duce la o polifarmacie potențial excesivă.⁵³¹ În luarea deciziilor de tratament, clinicienii ar trebui să ia în considerare validitatea externă limitată a studiilor clinice randomizate (RCT) pentru persoanele în vârstă.³⁶ Persoanele în vârstă sunt adesea subreprezentate în RCT-uri ca urmare a criteriilor de excludere și a înrolării insuficiente.^{531,1006,1007}, deși s-a demonstrat că au un risc mai mare de evenimente cardiovasculare.¹⁰⁰⁸ Tratamentul SCC la persoanele în vârstă este complicat de o vulnerabilitate mai mare la complicații, atât pentru strategiile conservatoare, cât și pentru cele invazive, cum ar fi sângerările, insuficiența renală și deficiențele neurologice, toate necesitând o atenție specială.

Utilizarea DES, comparativ cu stenturile metalice simple, în combinație cu o durată scurtă de tratament cu DAPT, este asociată cu beneficii semnificative de siguranță și eficacitate la persoanele în vârstă.¹⁰⁰⁹ Fragilitatea este de o importanță capitală în procesul decizional clinic.¹⁰¹⁰

5.3.2. Diferențe legate de sex în sindroamele coronariene cronice

Boala ischemică este principala cauză de mortalitate pentru femei, cu toate că acestea au fost subreprezentate în RCT-uri.¹⁰¹¹⁻¹⁰¹³ Diferențele în tabloul clinic, în acuratețea testelor diagnostice pentru BAC obstructiv și alți factori care conduc la trierea, evaluarea sau tratamentul timpuriu diferit al femeilor cu ischemie miocardică (în comparație cu sexul masculin) ar putea contribui la rezultate nefavorabile. Există, de asemenea, factori de risc unici pentru femei.^{1014,1015} Nu doar menopauza¹⁰¹⁶ prematură, ci și tulburările hipertensive din sarcină, nașterea prematură, diabetul gestational, nașterile cu greutate mică pentru vârsta gestațională, detașarea placentei și pierderea sarcinii sunt predictorii ai bolilor cardiovasculare ulterioare.¹⁰¹⁷ De asemenea, asocierea între statutul socioeconomic scăzut și riscul cardiovascular crescut pare să fie mai puternică în rândul femeilor.¹⁰¹⁸ În plus, niveluri mai mari de segregare rezidențială sunt asociate cu apariția bolilor cardiovasculare și obezității în rândul femeilor de culoare.¹⁰¹⁹

Femeile sunt mai puțin frecvent îndrumate pentru testare diagnostică și sunt insuficient tratate cu terapii esențiale de prevenție secundară.¹⁰²⁰ Comparativ cu bărbații, femeile au o supraviețuire mai scurtă după ICP¹⁰²¹ și BPAC.¹⁰²² Într-o analiză pe scară largă a datelor individuale din studii ICP contemporane cu DES timpurii și de generație nouă, femeile au avut un risc mai mare de MACE și revascularizare a leziunii-țintă indusă de ischemie, comparativ cu bărbații, la 5 ani după ICP.¹⁰²¹ Cu toate acestea, riscul excesiv după ICP în rândul femeilor poate fi explicat în principal printr-un număr mai mare al factorilor de risc cardiovascular și al comorbidităților.¹⁰²³ În ciuda acestui lucru, într-o populație care a trecut prin ICP în perioada contemporană, femeile și bărbații au avut riscuri similare de deces sau de infarct miocardic nou cu undă Q la 2 ani, dar femeile s-au confruntat cu un risc mai mare de sângerări și accident vascular cerebral hemoragic comparativ cu bărbații.¹⁰²⁴ Femeile cu semne și simptome sugestive de ischemie cardiacă ar trebui investigate cu grijă. Aceleași terapii de prevenție cardiovasculară recomandate de ghiduri ar trebui oferite atât femeilor, cât și bărbaților.¹⁰²⁵ Terapia de substituție hormonală la femeile în postmenopauză nu reduce riscul

de boală ischemică miocardică¹⁰¹⁵ și poate aduce alte riscuri pentru sănătate, care ar trebui discutate cu pacientul.¹⁰²⁶

5.3.3. Pacienți cu risc crescut de sângerare

Riscul ridicat de sângerare (HBR) este din ce în ce mai prezent în rândul multor pacienți cu sindrom coronarian cronic (SCC) care sunt trimiși pentru revascularizare coronariană. Consorțiul ARC-HBR a furnizat o definiție consistentă a HBR pentru pacienții care urmează o intervenție coronariană percutanată (ICP). Pacienții sunt considerați HBR dacă îndeplinesc măcar un criteriu major sau două criterii minore.⁵⁹⁰ În contextul ICP la pacienții cu HBR, o durată scurtă de DAPT (1–3 luni) și ICP cu DES s-a dovedit benefică în multe studii recente.^{1009,1027-1032}

5.3.4. Boli reumatice inflamatorii

Pacienții cu boli reumatice inflamatorii au un risc crescut de boli cardiovasculare (BCV) în comparație cu populația generală.^{1033,1034} Dovezile acumulate au arătat o morbiditate și mortalitate cardiovasculară crescută în alte boli reumatice și musculo-scheletice, inclusiv gută, vasculită, sclerodermie, miozită, boala mixtă de țesut conjunctiv, sindromul Sjögren, lupus eritematos sistemic (LES) și sindromul antifosfolipidic.¹⁰³⁵⁻¹⁰⁴⁴ Unele dintre aceste categorii de pacienți au prevalențe de BCVATS asimptomatică de două până la trei ori¹⁰³⁵⁻¹⁰⁴⁴ mai mari în comparație cu populația generală, ceea ce este legat de complicațiile BCVATS.^{1049,1052-1054} Astfel, identificarea BCVATS, cum ar fi placa/plăcile carotidiene, ar putea fi considerată în evaluarea riscului de BCVATS și BAC.^{1050,1055-1057} La pacienții cu boli reumatice inflamatorii și SCC, medicamentele de prevenție pentru BCV, cum ar fi medicamentele hipolipemice și tratamentele antihipertensive, ar trebui utilizate ca în populația generală.¹⁰⁵⁸⁻¹⁰⁶²

5.3.5. Hipertensiunea arterială

Reducerea tensiunii arteriale a fost asociată cu rezultate cardiovasculare favorabile la pacienți, indiferent de prezența BAC.¹⁰⁶³ Din cauza preocupărilor legate de o posibilă relație în formă de J între tensiunea arterială atinsă și urmările cardiovasculare la pacienții cu BAC, ghidurile anterioare nu au recomandat o tensiune arterială țintă de <120/70 mmHg. Conform Ghidurilor ESC de Hipertensiune 2024,¹⁰⁶⁴ prezentul ghid recomandă ca valorile tensiunii arteriale sistolice tratate la majoritatea pacienților cu SCC să aibă ca țintă valoarea de 120–129 mmHg, cu condiția ca tratamentul să fie bine tolerat. În cazurile în care tensiunea arterială sistolică sub tratament este la sau sub ținta stabilită (120–129 mmHg), dar tensiunea diastolică nu este la țintă (≥80 mmHg), intensificarea tratamentului antihipertensiv pentru a atinge o tensiune arterială diastolică de 70–79 mmHg poate fi considerată pentru a reduce riscul de BCV.¹⁰⁶⁵ Obiectivele mai blânde (de exemplu, 140/90 mmHg) pot fi considerate la pacienții vârstnici (≥85 de ani) sau la pacienții cu hipotensiune ortostatică simptomatică înainte de tratament. La pacienții hipertensivi cu istoric de infarct miocardic, beta-blocantele și blocantele SRAA sunt tratamente de primă linie. La pacienții cu angină simptomatică, beta-blocantele și/sau BCC-urile pot fi utile.¹⁰⁶⁵

5.3.6. Fibrilație atrială

Evaluarea diagnostică a BAC (CCTA și teste non-invazive) poate fi dificilă în cazul fibrilației atriale (FiA) cu o frecvență ventriculară mare. La pacienții cu BAC și FiA, strategiile de

control al ritmului sau al frecvenței pot ajuta la îmbunătățirea simptomelor de ischemie miocardică. Amiodarona sau dronedarona sunt medicamentele preferate pentru controlul ritmului, ca alternativă la ablația cu cateter, la pacienții cu BAC și FiA. Sotalol poate fi, de asemenea, luat în considerare. Beta-blocantele, diltiazem, verapamil sau digoxin pot fi utilizate pentru controlul frecvenței, în funcție de fracția de ejeție a ventriculului stâng (FEVS).⁶¹³ După ICP, sunt necesare terapii anticoagulante și antiplachetare combinate. Recomandările privind terapia antitrombotică post-ICP la pacienții cu FiA și indicație pentru anticoagulare orală sunt detaliate în Secțiunea 4.3.1.2.2 și în Tabelul de Recomandări 17.^{613,621,659} Ablația chirurgicală a FiA în timpul BPAC izolat pare a fi sigură și eficientă în îmbunătățirea rezultatelor pe termen lung. Închiderea chirurgicală simultană a urechiusei atriului stâng este recomandată ca terapie complementară la anticoagulare orală la pacienții cu FiA care efectuează o intervenție chirurgicală cardiacă (de exemplu, BPAC) pentru a preveni accidentul vascular ischemic și tromboembolismul (vezi Ghidurile ESC 2024 pentru managementul fibrilației atriale).¹⁰⁶⁷

5.3.7. Boală valvulară cardiacă

La pacienții cu boală valvulară cardiacă și risc pentru BAC asociată care necesită intervenție chirurgicală sau în cazul în care decizia între abordare percutanată sau cea chirurgicală este încă evaluată, se recomandă ICA sau CCTA pentru a determina necesitatea revascularizării coronariene.¹⁰⁶⁸ Dovezile de BAC la pacienții cu boală valvulară cardiacă pot conduce la optarea pentru tratament chirurgical în locul unui tratament percutanat al bolii valvulare cardiace. Angiografia coronariană invazivă este recomandată la pacienții cu regurgitare mitrală secundară, deoarece această afecțiune este frecvent datorată disfuncției ischemice a ventriculului stâng.¹⁰⁶⁸ Testarea de stres de rutină pentru detecția BAC asociată unei boli valvulare cardiace severe și simptomatice nu este recomandată din cauza valorii diagnostice scăzute și a potențialelor riscuri. Utilitatea RFF sau iFR la pacienții cu boală valvulară cardiacă nu este bine stabilită și se recomandă precauție în interpretarea acestor măsurători, mai ales în prezența stenozei aortice.¹⁰⁶⁸ Beta-blocantele trebuie utilizate cu precauție la pacienții cu boală a valvei aortice. BPAC este recomandată la pacienții cu indicație primară pentru intervenție chirurgicală a valvei aortice/mitrale/tricuspidă și stenoză coronariană semnificativă. Intervenția coronariană percutanată ar trebui considerată la pacienții cu indicație primară pentru TAVI sau intervenția pe valva mitrală transcateter și stenoză coronariană de >70% în segmentele proximale.¹⁰⁶⁸

5.3.8. Boală cronică de rinichi

Boala cronică de rinichi (BCR) crește riscul de progresie a BAC și este asociată unor rate de mortalitate ridicate de cauză cardiovasculară.^{1069,1070} Pacienții cu BCR au o încărcătură aterosclerotică mai mare și caracteristici de placă avansată.¹⁰⁷⁰ În ciuda prevalenței mai mari a bolii, testarea non-invazivă cu scop diagnostic este adesea mai puțin precisă, iar indicațiile referitoare la utilizarea terapiei farmacologice și intervenționale sunt limitate din cauza definițiilor inconstante ale BCR și subreprezentării pacienților BCR în studiile clinice.¹⁰⁷⁰⁻¹⁰⁷²

Este necesară o evaluare atentă a raportului risc-beneficiu la pacienții cu BCR înainte de a considera ICA, CCTA

sau teste non-invazive care necesită agenți nefrotoksici.¹⁰⁷³ BCR preexistentă este principalul factor de risc legat de pacient pentru dezvoltarea injuriei acute de rinichi (AKI), în timp ce diabetul zaharat (DM) crește susceptibilitatea de a dezvolta AKI. Cele mai importante măsuri pentru prevenirea injuriei acute de rinichi sunt utilizarea celor mai mici doze totale necesare de agent de contrast cu osmolalitate scăzută sau izo-osmolală și hidratarea adecvată pre- și post-procedură.¹⁰⁷³

BCR crește riscurile asociate atât cu BPAC, cât și cu ICP.³¹⁶ Studiul ISCHEMIA-BCR a inclus pacienți cu BCR avansată [rata estimată de filtrare glomerulară (eGFR) de <30 mL/min/1.73 m² sau dializă] și SCC cu ischemie miocardică moderată sau severă detectată prin test de stres. O strategie invazivă de ICA și ICP nu a fost superioară management-ului conservator în reducerea obiectivului primar final de deces sau infarct miocardic non-fatal.¹⁰⁷⁴

Într-o analiză asociată scorului de propensitate care a implicat 5920 de pacienți BCR (2960 perechi), ICP utilizând DES de generație a doua a arătat un risc redus de deces, accident vascular cerebral și revascularizare repetată la 30 de zile, comparativ cu BPAC.¹⁰⁷⁵ Cu toate acestea, ICP a fost asociată cu un risc mai mare de revascularizare repetată pe termen lung. În schimb, printre pacienții în dializă, constatările favorizau BPAC în detrimentul ICP. În plus, o meta-analiză a 11 registre a arătat rate mai mici de deces, infarct miocardic și revascularizare repetată cu BPAC, comparativ cu ICP, la pacienții cu eGFR de <60 mL/min/1.73 m².¹⁰⁷⁶ Cu toate acestea, există o absență notabilă a studiilor clinice randomizate mari care compară modalitățile de revascularizare în rândul pacienților cu BCR.

5.3.9. Cancer

Mai multe tratamente pentru cancer sunt asociate cu un risc crescut de SCC. Sângerarea spontană la pacienții cu SCA și SCC a fost asociată cu un diagnostic ulterior de cancer.¹⁰⁷⁷ O evaluare promptă a sângerării poate fi utilă pentru a permite diagnosticul precoce al cancerului. Managementul SCC este similar la pacienți cu și fără cancer. Totuși, deciziile privind revascularizarea coronariană ar trebui luate de o echipă multidisciplinară. Abordarea ar trebui să fie individualizată și bazată pe speranța de viață, comorbidități suplimentare, cum ar fi trombocitopenia, riscul crescut de tromboză sau de sângerare și interacțiunile potențiale dintre medicamentele utilizate în managementul SCC și terapia anticancer.^{1078,1079}

5.3.10. Tratamentul optim al pacienților cu virusul imunodeficienței umane

Pacienții cu virusul imunodeficienței umane (HIV) au o speranță de viață mai lungă decât înainte, datorită terapiei antiretrovirale eficiente (TAR), dar au un risc de două ori mai mare de a dezvolta boli cardiovasculare (BCV) comparativ cu populația generală.¹⁰⁸⁰ Rezultatele pe termen lung pentru BCV la pacienții cu HIV s-ar putea schimba, având în vedere tranziția epidemiologică relativ recentă a HIV către o boală cronică. Dislipidemia este o afecțiune comună la pacienții cu HIV, fie că sunt tratați sau nu cu TAR.¹⁰⁸¹ Tratamentul dislipidemiei la pacienții cu HIV include atât opțiuni non-farmacologice, cât și farmacologice. O atenție specială asupra impactului polipragmăziei, interacțiunilor dintre medicamentele TAR și cele hipolipemiante, precum și monitorizarea atentă a evenimentelor adverse sunt cri-

tice pentru gestionarea cu succes a dislipidemiei și a riscurilor de BCV la pacienții cu HIV. Citocromul hepatic P450 3A4 (CYP3A4) metabolizează multe statine; multe TAR-uri sunt, de asemenea, metabolizate de CYP3A4 și, astfel, pot avea interacțiuni cu statinele. Simvastatina și lovastatina sunt contraindicate cu inhibitorii de protează; atorvastatina are o interacțiune mai redusă cu CYP3A4; pravastatina, fluvastatina, pitavastatina și rosuvastatina nu sunt sau sunt minim metabolizate prin CYP3A4.^{1082,1083} Ezetimibul nu are interacțiuni cu CYP3A4 sau TAR.¹⁰⁸¹

Un studiu clinic care investighează impactul terapiei cu inhibitori PCSK9 asupra lipidelor, markerilor inflamatori și BCVATS subclinice (inclusiv plăci necalcificate și inflamația arterială) la pacienții HIV este în curs de desfășurare [studiul EPIC-HIV (Efectul inhibării PCSK9 asupra riscului cardiovascular în infecția HIV tratată), NCT03207945]. Studii viitoare sunt necesare pentru a evalua impactul inhibării PCSK9 asupra evenimentelor clinice în HIV.

5.3.11. Grupuri sociale și geografice diverse

Un statut socio-economic mai scăzut are implicații legate de mortalitatea crescută¹⁰⁸⁴ prin BCV și de profiluri ale factorilor de risc pentru BCV mai nefavorabile.¹⁰⁸⁵ Un studiu multicohort de 1,7 milioane de adulți, urmărit pentru orice cauză de deces pentru o medie de 13 ani a constatat că un statut socio-economic scăzut a fost asociat cu o reducere de 2,1 ani a speranței de viață între vârstele de 40 și 85 de ani.¹⁰⁸⁶ Nivelul de educație, ocupația, venitul gospodăriei, sănătatea, dizabilitatea și condițiile de trai contribuie, de asemenea, la statutul socio-economic. Au fost observate rate diferite de scădere a mortalității prin BCV în Europa între cele mai sărace și cele mai dezavantajate grupuri.¹⁰⁸⁷ S-a propus ca, pe baza acestor date, BCV ar putea deveni o boală predominantă în grupurile sociale inferioare până la mijlocul anilor 2020.¹⁰⁸⁸

Pacienții de etnie afro-americană cu diabet au o rată mai mare de spitalizare, prezentând, în același timp, o disparitate în prezentarea comorbidităților și în rezultate, comparativ cu alți pacienți cu diabet.¹⁰⁸⁹ Etnia sud-asiatică, chiar și după ajustarea pentru factorii de risc tradiționali, este asociată cu un risc crescut pentru efectele bolii coronariene. Acest risc a fost mai mare decât în cazul altor grupuri rasiale/etnice studiate și secundar numai diabetului în predicția riscului de boală coronariană.¹⁰⁹⁰

În cadrul unui studiu prospectiv mare, indivizii de etnie sud-asiatică au avut un risc semnificativ mai mare de BCVATS decât indivizii de origine europeană.¹⁰⁹¹ Sud-asiaticii au un model mai difuz, cu afecaremultivasculară. Cu toate acestea, se cunosc mai puține informații despre alte caracteristici morfologice, cum ar fi compoziția plăcilor aterosclerotice și diametrul coronarian în rândul populațiilor sud-asiatice. În ciuda unei încărcături similare de calciu la nivel coronarian, contribuția mai mare a plăcilor necalcificate, tromboza crescută și markerii inflamatori probabil contribuie la evoluțiabolii. Deși dovezile actuale privind rolul dimensiunii vaselor coronariene rămân insuficiente, diametrele mai mici la sud-asiatici ar putea juca un potențial rol în prevalența mai mare a bolii.¹⁰⁹² Indivizii de descendență sud-asiatică au o prevalență mai ridicată a alelelor implicate în pierderea funcției CYP2C19 (metabolizatori slabi: 13% față de 2,4% în populațiile europene) care sunt asociate cu reducerea eficacității clopidogrelului.¹⁰⁹³

Tabelul de Recomandări 26 — Recomandări pentru pacienți vârstnici, femei, cu risc înalt de sângerare, comorbidități, și grupuri sociale/geografice diverse (vezi și Tabelul de Dovezi 26)

Recomandări	Clasă ^a	Nivel ^b
Adulți vârstnici		
La adulții vârstnici (≥75 ani), se recomandă o atenție deosebită asupra efectelor secundare ale medicamentelor, intoleranțelor, interacțiunilor medicamentoase, supradozajului și complicațiilor procedurale. ¹⁰⁹³	I	C
La adulții vârstnici, la fel ca și la cei tineri, se recomandă luarea deciziilor diagnostice și de revascularizare bazate pe simptome, extinderea ischemiei, fragilitate, speranța de viață, comorbidități și preferințele pacientului.	I	C
Sex		
Se recomandă o terapie preventivă cardiovasculară conform ghidurilor, similară femeilor, cât și bărbaților.	I	C
Terapia hormonală sistemică postmenopauză nu este recomandată femeilor cu SCC, având în vedere lipsa beneficiilor cardiovasculare și riscul crescut de complicații tromboembolice. ^{1026,1094,1095}	III	A
Risc înalt de sângerare		
Se recomandă evaluarea riscului de sângerare utilizând scorul PRECISE-DAPT, instrumentul calitativ ARC-HBR sau alte metode validate. ^{589,590}	I	B
HIV		
Se recomandă atenție la interacțiunea dintre tratamentele antiretrovirale și statine la pacienții cu HIV. ¹⁰⁹⁶	I	B
Grupuri socioeconomice, geografice și insuficient studiate		
Se recomandă continuarea eforturilor tintite pentru: • creșterea oferirii de îngrijiri cardiace sigure și eficiente pentru toți pacienții cu SCC, în special pentru cei din clasele sociale inferioare; și • îmbunătățirea includerii în viitoarele studii clinice a grupurilor geografice, sociale sau altor grupuri care sunt în prezent insuficient reprezentate.	I	C

5.4. Screeningul bolii coronariene la indivizii asimptomatici

Prezența bolii arteriale coronariene aterosclerotice asimptomatice este comună în populația generală.¹⁰⁹⁷⁻¹¹⁰⁰ În Studiul Suedez de BioimageCardiopulmonară, CCTA a fost efectuată la indivizi selectați aleator din populația generală.¹⁰⁹⁷ Din 25 182 de indivizi fără BAC cunoscută, plăcile aterosclerotice au fost prezente la 42% dintre participanți. Plăcile au fost mai frecvente la indivizii mai în vârstă și la bărbați (bărbați 50–54 ani vs. 60–64 ani: 41% vs. 69%, și femei 50–54 ani vs. 60–64 ani: 19% vs. 40%). Stenoza coronariană obstructivă a fost prezentă la 5% dintre participanți. În studiul PESA (Progresia AterosclerozeiSubclinice Timpurii), 63% dintre participanții asimptomatici de vârstă medie prezentau aterosclerozăsubclinică,¹⁵⁷ deși majoritatea dintre ei au fost categorizați ca indivizi cu risc scăzut de către mai multe scoruri de risc.¹⁴²

Riscul de evenimente adverse la subiecții asimptomatici poate fi estimat folosind sistemul european de estimare a riscurilor [Sistematic CoronaryRiskEstimation 2 (SCO-

RE2)], descris în Ghidurile ESC din 2021 privind prevenția bolilor cardiovasculare în practica clinică.^{16,1101} Depistarea sistematică a factorilor de risc nu poate fi recomandată cu tărie în populația generală, deoarece nu a afectat rezultatele BCV.¹¹⁰² Cu toate acestea, atunci când pacienții sunt consultați din alte motive, screeningul oportun este eficient în creșterea ratelor de detectare a factorilor de risc pentru BCV, cum ar fi hipertensiunea arterială sau hiperlipidemia. Prin urmare, se recomandă depistarea oportună, deși beneficiul asupra rezultatelor clinice rămâne incert.¹¹⁰³

Informațiile privind CAC pot fi utilizate pentru a ghida managementul factorilor de risc și pentru a iniția tratamentul hipolipemiant și antitrombotic la pacienții cu risc viitor estimat în jurul pragurilor decizionale de tratament.¹¹⁰⁴ Până în prezent, două studii randomizate de depistare au indicat că terapia cu statine influențează rezultatele atunci când este ghidată de CACS la pacienții mai tineri cu CACS mare.^{1105,1106} Scorul de calciu coronarian ar putea ghida nu doar managementul factorilor de risc, ci și profilaxia primară cu aspirină, însă studiile randomizate lipsesc.¹¹⁰⁷ Este important de menționat că depistarea oportună a poverii bolii aterosclerotice coronariene calcificate poate fi evaluată cu exactitate cu ajutorul CT-ului toracic non-ECG-gated efectuat din alte motive.^{17,1108} Se recomandă raportarea interpretării vizuale a poverii plăcii coronariene conform unui scor simplu cu patru categorii (niciuna, ușoară, moderată, severă).¹¹⁰⁸⁻¹¹¹⁰ Cu toate acestea, nu există dovezi actuale care să susțină imagistica diagnostică suplimentară la indivizii asimptomatici pe baza prezenței plăcii calcificate izolate.

Ecografia Doppler de carotide,¹¹¹¹ viteza de pulsație a unde aortice, indicele de augmentare arterială și indicele gleză-brăț sunt alte modalități de a îmbunătăți predicția viitoarelor evenimente cardiovasculare. Cu toate acestea, dovezile sunt mai puțin cuprinzătoare pentru aceste modalități comparative cu CACS.

Tabelul de Recomandări 27 — Screening-ul pentru boala arterială coronariană la indivizi asimptomatici (vezi și Tabelul de Dovezi 27)

Recomandări	Clasă ^a	Nivel ^b
Se recomandă screening-ul oportun al indivizilor sănătoși pentru factorii de risc cardiovascular și estimarea riscului de evenimente cardiovasculare viitoare utilizând sisteme de scor, de exemplu, SCORE2 și SCORE-OP, pentru a detecta indivizii cu risc înalt și a ghida deciziile de tratament. ^{16,1101,1112}	I	C
Când sunt disponibile rezultate privind calcificarea arterelor coronariene din scanările anterioare CT toracice, utilizarea acestor rezultate pentru a îmbunătăți stratificarea riscului și a ghida tratamentul factorilor de risc modificați ar trebui luată în considerare. ^{17,1108-1110}	IIa	C
CACS (Scorul de calciu al arterelor coronariene) poate fi considerat pentru a îmbunătăți clasificarea riscului în jurul pragurilor de decizie ale tratamentului. ¹¹⁰⁴⁻¹¹⁰⁶	IIb	C
O ecografie carotidiană poate fi luată în considerare ca alternativă atunci când CACS nu este disponibil sau nu este fezabil, pentru a detecta boala aterosclerotică și pentru a îmbunătăți clasificarea riscului în jurul pragurilor de decizie ale tratamentului. ¹¹¹¹	IIb	B

6. Îngrijirea și monitorizarea pe termen lung

6.1. Vocea pacientului

Un diagnostic de sindrom coronarian cronic poate avea un impact asupra identității de sine, stilului de viață și locului de muncă și poate cauza anxietate, depresie și un tratament împovășător. Pacienții sunt experți în propriile lor afecțiuni, iar vocea și preferințele acestora sunt esențiale în luarea deciziilor privind tratamentul. Rezultatele în materie de sănătate se îmbunătățesc odată cu o implicare mai mare a pacientului, iar luarea deciziilor în comun este un element central al îngrijirii viitoare a acestora.¹¹¹³

6.1.1. Comunicarea

Comunicarea este esențială pentru a sprijini înțelegerea pacientului, respectarea tratamentului și implicarea în procesul decizional.¹¹¹⁴ O comunicare eficientă presupune furnizarea de informații la un nivel adecvat, ascultare activă, evaluarea gradului de înțelegere a pacientului și determinarea perspectivelor și priorităților acestuia. O meta-analiză care a centralizat 127 de studii despre instruirea în comunicare a concluzionat că pacienții aveau o probabilitate cu 19% mai mare de a nu respecta tratamentul atunci când medicii aveau o comunicare deficitară și cu 12% mai mare atunci când medicii nu primiseră instruire în comunicare.¹¹¹⁵ Comunicarea și luarea deciziilor în comun pot fi deosebit de dificile atunci când pacienții au comorbidități, un nivel scăzut de alfabetizare în domeniul sănătății, bariere lingvistice, tulburări cognitive, depresie sau anxietate și atunci când dovezile privind tratamentul sunt mai puțin concludente.

Instrumentele de raportare a rezultatelor de către pacienți pot fi utile pentru a îmbunătăți evaluarea și comunicarea simptomelor, funcției și calității vieții și pot evidenția probleme care poate nu au fost discutate anterior. Sub- și supraestimarea simptomelor pot duce la lipsa tratamentului adecvat sau la inițierea unui nepotrivit.^{1116,1117} Utilizarea de rutină a acestor instrumente în practica clinică este însă îngreunată de dificultățile de interpretare a scorurilor și de integrarea acestora în procesele clinice obișnuite.¹¹¹⁸

Deși calitatea comunicării poate fi îmbunătățită prin instruire, meta-analizele nu au evidențiat un impact semnificativ asupra rezultatelor precum starea fizică sau psihică, satisfacția, calitatea vieții sau factori de risc specifici la pacienții cu cancer, diabet și hipertensiune arterială.^{1115,1118,1119} Instrumentele structurate și o gamă flexibilă de resurse (inclusiv videoclipuri, ghiduri și materiale adaptate alfabetizării în domeniul sănătății) pot sprijini o comunicare mai eficientă și luarea deciziilor în comun.⁴⁴³ Un studiu sistematic care a analizat 17 studii efectuate aleatoriu privind instrumentele de sprijin în luarea deciziilor în afecțiuni severe a concluzionat că acestea îmbunătățesc cunoștințele pacienților și pregătirea lor pentru luarea deciziilor.¹¹²⁰

Comunicarea riscului de evenimente cardiovasculare viitoare și modul în care acesta poate fi redus prin schimbări ale stilului de viață și medicație este cel mai eficient prezentat utilizând imagini vizuale, frecvențe naturale în loc de procente și un cadru pozitiv (concentrat pe beneficiile reducerii riscului).¹¹²¹⁻¹¹²⁵ Reducerea relativă a riscului este mai convingătoare decât reducerea absolută a acestuia sau numărul de pacienți care trebuie tratați pentru a preveni un eveniment advers.¹¹²²

Utilizarea estimărilor de risc poate influența deciziile privind sănătatea, comportamentul de autogestionare și chiar deciziile terapeutice.⁴⁴⁶ Acest lucru le permite pacienților să

înțeleagă mai bine prognosticul cardiovascular și să fie mai implicați în procesul decizional,¹¹²⁶ ceea ce poate crește motivația pentru respectarea tratamentului și adoptarea unui stil de viață sănătos, inclusiv modificări în dietă, activitate fizică, tehnici de relaxare, gestionarea greutății și participarea la programe de renunțare la fumat.⁴⁴⁶

Comunicarea clară a simptomelor este importantă, chiar dacă acestea nu sunt de natură cardiacă. Pacienții cu sindrom coronarian cronic care prezintă dureri toracice de cauză non-cardiacă pot resimți incertitudine în ceea ce privește cauza și acțiunile de urmat. O abordare multidisciplinară și evaluarea etiologiei non-cardiace, cu trimiterea corespunzătoare către specialiști, sunt recomandate pentru inițierea tratamentului adecvat.^{1127,1128}

6.1.2. Depresia și anxietatea

Depresia este frecventă (cu o prevalență de 15%–20%) în bolile cardiovasculare și este asociată cu o respectare deficitară a tratamentului și rezultate nefavorabile, inclusiv evenimente cardiovasculare majore și deces prematur.¹¹²⁹ Disfuncția microvasculară coronariană (prevalentă în ischemia cu artere coronariene non-obstructive) este asociată cu stresul psihologic și depresia.⁹⁴⁶

Din păcate, depresia și stresul psihologic rămân adesea nediagnosticate din cauza lipsei unui screening sistematic cu instrumente validate.¹¹²⁹ Pentru anxietate, o meta-analiză recentă care a inclus 16 studii a raportat o prevalență între 5,5% și 58% după infarctul miocardic, precum și un risc cu 27% mai mare de rezultate clinice nefavorabile la pacienții anxioși comparativ cu cei fără anxietate.¹¹³⁰ În schimb, într-un studiu de urmărire pe 15 ani al 1109 pacienți cu sindrom coronarian cronic, nivelurile moderate de anxietate nu au crescut riscul de evenimente cardiovasculare.

Pacienții cu niveluri ridicate de anxietate, dar în scădere în timp, au avut un risc relativ de 1,72 (interval de încredere de 95%, 1,11–2,68) pentru evenimente cardiovasculare.¹¹³¹ Tratamentul factorilor psihosociali, al depresiei și al anxietății prin farmacoterapie, psihoterapie și/sau exerciții fizice poate îmbunătăți simptomele și calitatea vieții la unii pacienți, iar unele studii sugerează și o îmbunătățire a rezultatelor cardiovasculare.^{472,1132-1134} Abordarea terapeutică în trepte (începerea tratamentului pe baza preferințelor pacientului) și utilizarea combinată a terapiliilor pot fi mai eficiente.^{1129,1135} Tratamentul de primă linie include inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei (recomandați în sindromul coronarian cronic) sau intervenții non-farmacologice, într-o abordare multidisciplinară colaborativă.¹¹²⁹

6.2. Respectarea tratamentului și perseverența

Analizele anterioare au raportat că respectarea tratamentului pe termen lung în afecțiunile cronice din țările occidentale era, în medie, de 50% și mai scăzută în țările în curs de dezvoltare.¹¹³⁶ Prevalența combinată a nerespectării tratamentului, conform unei meta-analize recente care a inclus opt studii (n = 3904 pacienți cu multimorbiditate), a fost de 42,63% (interval de încredere de 95%, 34%–51%).¹¹³⁷ Datele din registrul ESC-EORP EUROASPIRE V indică faptul că mulți pacienți cu sindrom coronarian cronic continuă să adopte stiluri de viață nesănătoase în ceea ce privește fumatul, dieta și comportamentul sedentar.¹¹³⁸ Respectarea

redușă a tratamentului și perseverența scăzută (durata în care medicamentele și comportamentele sănătoase sunt menținute) au un impact profund asupra gestionării eficiente, siguranței pacientului și rezultatelor. Organizația Mondială a Sănătății (OMS) susține formarea profesioniștilor din domeniul sănătății în respectarea tratamentului, o abordare multidisciplinară, sprijin în loc de culpabilizare, intervenții personalizate bazate pe cerințele bolii fiecărui pacient și considerarea respectării tratamentului ca un proces dinamic.¹¹³⁶ Cele cinci dimensiuni ale respectării tratamentului sunt pacientul, boala, furnizorul de servicii medicale, terapia și sistemul de sănătate (Figura 16).¹¹³⁹ Prin urmare, identificarea pacienților cu risc de nerespectare a tratamentului, abordarea tuturor celor cinci dimensiuni, dezvoltarea unui parcurs multidisciplinar pentru susținerea respectării pe termen lung și implementarea unei strategii de monitorizare sunt pași esențiali.¹¹⁵⁹

6.2.1. Respectarea comportamentelor sănătoase

Diverse strategii pot contribui la îmbunătățirea respectării pe termen lung a unui stil de viață sănătos (Figura 17).

6.2.1.1. De ce sunt dificile schimbările comportamentale

Modificarea stilului de viață nesănătos și controlul factorilor de risc pot fi sarcini dificile, deoarece aceste comportamente sunt adesea obiceiuri îndelungate și tipare de conduită stabilite. Comportamentele sunt guvernate în principal de obiceiuri și factori de mediu, astfel încât educația și informațiile singure sunt rareori suficiente.¹¹⁴⁰ Factori precum starea psihologică și un nivel scăzut de alfabetizare în domeniul sănătății (asociat cu depresia și factori de risc comportamentali agravanți) influențează, de asemenea, capacitatea de a face schimbări.^{1141,1142}

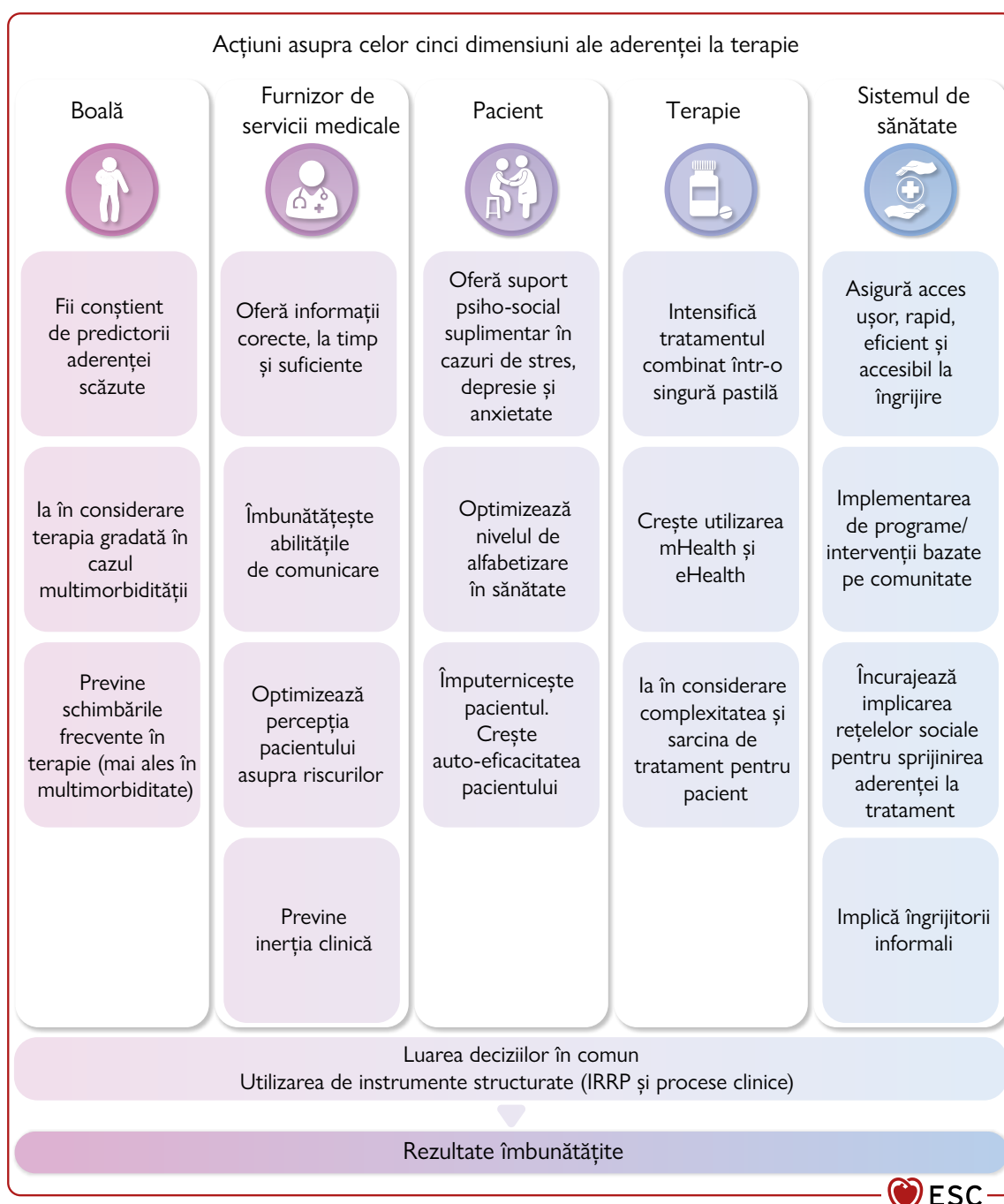


Figura 16. Acțiuni asupra celor cinci dimensiuni ale aderenței la terapie. e-Sănătate, servicii de sănătate furnizate electronic; mHealth, sănătate bazată pe dispozitive mobile; Măsurile ale rezultatelor raportate de pacient, Adaptat din Pedretti et al.¹¹³⁸

6.2.1.2. Cum se pot modifica comportamentele și susține un stil de viață sănătos

O abordare multidisciplinară și consilierea comportamentală pot îmbunătăți respectarea tratamentului. O analiză sistematică și o meta-analiză a 12 studii efectuate aleatoriu privind intervențiile centrate pe pacient, conduse de asistenți medicali, pentru prevenția secundară au demonstrat o respectare mai bună a renunțării la fumat și a activității fizice, precum și un control mai bun al colesterolului total (prin ajustarea tratamentului medicamentos), dar fără îmbunătățiri în obiceiurile alimentare, tensiunea arterială, glicemie sau supraviețuire.¹¹⁴³ O analiză sistematică privind consilierea comportamentală a arătat că intervențiile de consiliere cu frecvență medie sau ridicată au condus la un risc cu 20%

mai mic de evenimente cardiovasculare, scăderea tensiunii arteriale, reducerea colesterolului cu lipoproteine de densitate joasă și diminuarea adipozității la adulții cu factori de risc cardiovascular.¹¹⁴⁴ Integrarea imaginilor vizuale cardiovasculare în discuțiile despre factorii de risc s-a dovedit eficientă în reducerea estimării riscului cardiovascular pe 10 ani și a factorilor de risc individuali.⁴⁴⁵

Schimbările stilului de viață afectează, de asemenea, rudele, partenerii și prietenii, motiv pentru care aceștia ar trebui implicați în sprijinul pacienților.¹¹³⁹ Activitatea fizică poate fi integrată flexibil, fie zilnic, fie limitată la anumite zile. Modelele de activitate restricționate la 1–2 sesiuni pe săptămână, dar care respectă nivelurile recomandate de activitate fizică, s-au dovedit eficiente în reducerea sau amânarea

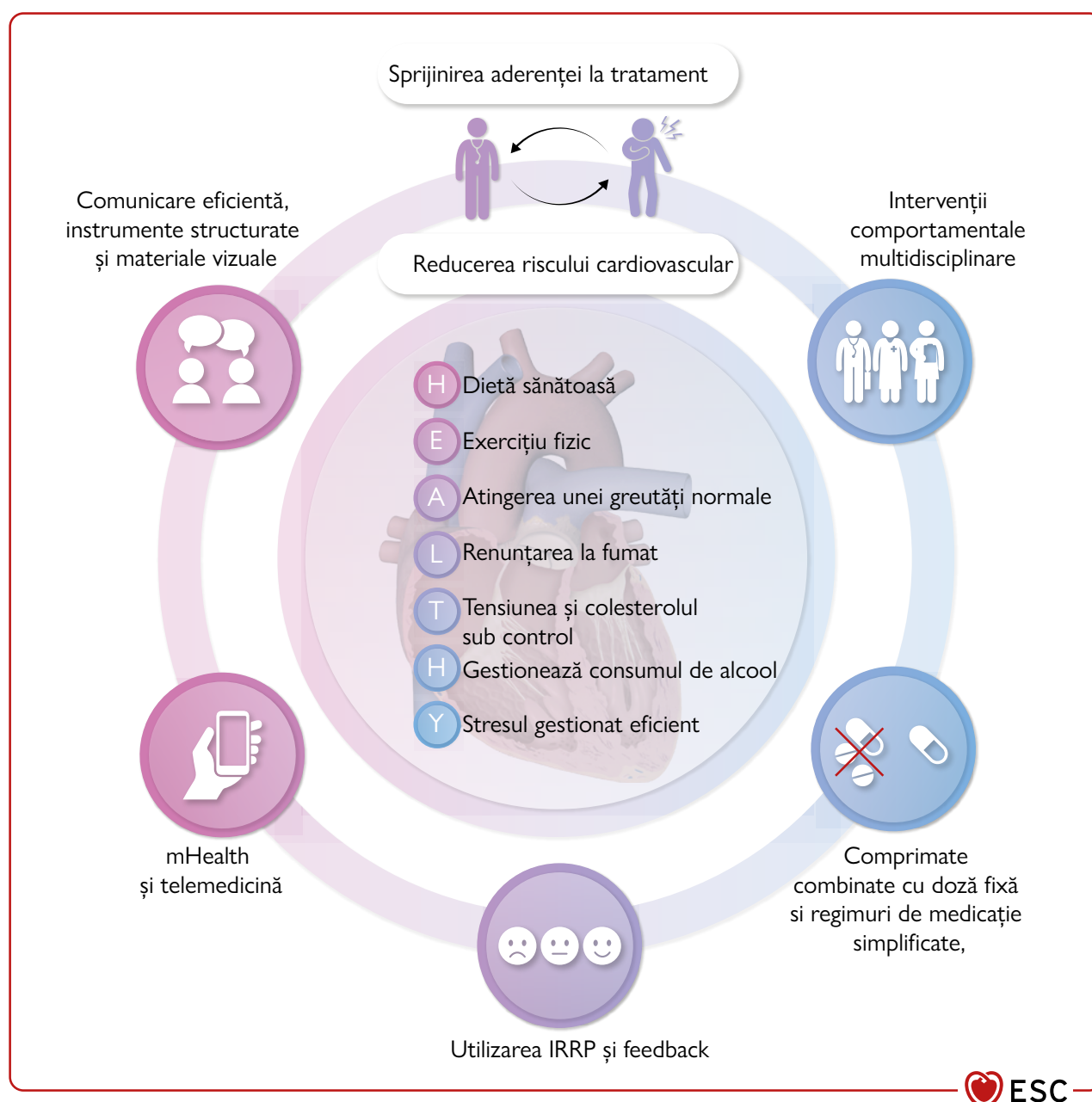


Figura 17 Strategii pentru menținerea pe termen lung a unui stil de viață sănătos. mHealth, sănătate bazată pe dispozitive mobile; măsuri ale rezultatelor raportate de pacient

riscului de mortalitate de orice cauză, din cauza bolilor cardiovasculare și a cancerului. Este important de menționat că menținerea schimbărilor comportamentale pe termen lung este o provocare. Unele studii au evidențiat un impact al intervențiilor asupra sănătății cardiovasculare și a indicatorilor comportamentali, însă acest efect s-a diminuat în timp pe măsură ce intensitatea intervenției a scăzut.^{1146,1147}

6.2.1.3. Sănătate bazată pe dispozitive mobile și digitale

Schimbarea comportamentală și formarea obiceiurilor pot fi facilitate prin tehnologie, cum ar fi dispozitivele purtabile, internetul și telefoanele inteligente. În 27 de studii care au inclus 5165 de pacienți cu boală arterială coronariană sau boală cerebrovasculară, utilizarea mesajelor text și a aplicațiilor pentru telefoane inteligente a dus la o capacitate mai

mare de atingere a obiectivelor privind tensiunea arterială și exercițiile fizice, la reducerea anxietății și la creșterea conștientizării privind alimentația și activitatea fizică, comparativ cu grupul de control.¹¹⁴⁶ Cu toate acestea, nu s-au observat diferențe semnificative în ceea ce privește renunțarea la fumat, nivelul colesterolului cu lipoproteine de densitate joasă și ratele de spitalizare.¹¹⁴⁶ Intervențiile digitale stimulează în principal factorii comportamentali sănătoși, însă sunt mai puțin eficiente în reducerea factorilor comportamentali nesănătoși (fumat, consum de alcool, comportament sedentar și alimentație nesănătoasă) și a rezultatelor clinice.

Utilizarea dispozitivelor portabile a dus la o creștere semnificativă a activității fizice și la scăderea circumferinței taliei, a tensiunii arteriale sistolice și a nivelului colesterolului cu lipoproteine de densitate joasă în rândul persoanelor cu

afecțiuni cronice, inclusiv boli cardiovasculare. Vârsta mai tânără a fost asociată cu o creștere mai mare a activității fizice, în timp ce prezența bolilor cardiovasculare a fost asociată cu o creștere mai redusă. Dispozitivele de monitorizare a activității fizice portabile s-au dovedit eficiente, însă efectul a fost mai pronunțat atunci când au fost combinate cu alte strategii de schimbare a comportamentului.⁴⁹¹ O analiză sistematică a pacienților cu sindrom coronarian cronic care au utilizat dispozitive de monitorizare a activității fizice, împreună cu feedback din partea profesioniștilor din domeniul sănătății (cei mai mulți oferind și educație privind stilul de viață), a arătat o creștere semnificativă a consumului maxim de oxigen (VO_2 maxim) în studiile care au utilizat un accelerometru (dar nu un pedometr) comparativ cu non-utilizatorii. Per ansamblu, efectele observate au redus evenimentele cardiovasculare majore adverse și au îmbunătățit calitatea vieții.¹¹⁴⁸ În mod similar, aplicațiile pentru smartphone și tabletă au demonstrat o creștere a activității fizice (minute pe săptămână sau pași pe zi) în rândul persoanelor cu boli cardiovasculare (1.543 de participanți, majoritatea cu sindrom coronarian cronic). Acest efect a fost cel mai pronunțat în studiile mici, axate doar pe activitatea fizică, în rândul participanților cu vârstă de ≥ 60 de ani și în studiile cu o durată de până la 3 luni.¹¹⁴⁹

Respectarea utilizării acestor aplicații a variat între 20% și 85%, dar a avut tendința de a scădea în timp. Este important de menționat că implementarea intervențiilor digitale și a soluțiilor de sănătate mobilă nu ar trebui să fie în detrimentul unui sistem de îngrijire mai puțin digitalizat, adecvat persoanelor nefamiliarizate cu noile tehnologii (de exemplu, persoanele în vârstă).

6.2.1.4. Cum se evaluează respectarea tratamentului

Abordarea comportamentului legat de stilul de viață și a respectării tratamentului medicamentos într-un mod lipsit de judecată, în timpul consultațiilor medicale, este esențială pentru identificarea barierelor și oferirea de soluții personalizate care să promoveze acțiuni mai sănătoase. Consultația poate fi utilă pentru a revizui jurnalele de automonitorizare ale pacientului (digitale sau scrise), datele din accelerometru, jurnalele de activitate fizică sau chestionarele validate privind activitatea fizică.

6.2.2. Respectarea tratamentului medicamentos

Medicamentele recomandate de ghiduri sunt esențiale pentru gestionarea eficientă a sindromului coronarian cronic și prevenirea evenimentelor cardiovasculare ulterioare, dar eficacitatea lor depinde de respectarea și persistența tratamentului de către pacient. În ciuda dovezilor solide privind beneficiile în ceea ce privește mortalitatea și morbiditatea,¹¹⁵⁰ respectarea tratamentului rămâne suboptimală. Deși respectarea tratamentului este, în general, mai mare în cadrul studiilor clinice randomizate, aproximativ 28% dintre pacienții cu sindrom coronarian cronic din studiul ISCHEMIA nu au respectat medicația prescrisă încă de la început.¹¹⁵² Nerespectarea tratamentului a fost asociată cu o stare de sănătate semnificativ mai proastă, indiferent dacă pacienții au fost alocați unei strategii conservatoare sau invazive.¹¹⁵² Respectarea tratamentului medicamentos poate fi intenționată sau neintenționată și poate fi afectată negativ de polipragmazie, regimuri terapeutice complexe, costuri ridicate și efecte secundare.

6.2.2.1. Strategii pentru îmbunătățirea respectării tratamentului medicamentos

Îmbunătățirea respectării tratamentului medicamentos s-a dovedit a fi o provocare.¹¹⁵³ O analiză sistematică și meta-analiză (771 de studii până în 2015) a constatat că intervențiile axate pe comportament, cum ar fi asocierea administrării medicamentelor cu obiceiuri deja existente, au fost mai eficiente decât cele axate exclusiv pe educație cognitivă.¹¹⁵⁴ O analiză sistematică a 17 studii privind respectarea tratamentului pentru prevenirea secundară a bolilor cardiovasculare a constatat că utilizarea mesajelor text, administrarea unui comprimat combinat cu doză fixă și intervențiile bazate pe lucrători din domeniul sănătății comunitare (câte un studiu pentru fiecare strategie) au crescut respectarea tratamentului comparativ cu îngrijirea obișnuită.¹¹⁵⁵ Intervențiile comportamentale și cele mixte (comportamentale/educaționale) au îmbunătățit respectarea tratamentului la adulții în vârstă cu multiple medicamente (dovezi de calitate scăzută), în timp ce intervențiile exclusiv educaționale au avut un impact mai redus.¹¹⁵⁶ Ambalajele cu reamintire a dozei – adică cele care includ data și ora administrării medicamentului direct pe ambalaj (cutii preumplute) – pot acționa ca un stimulent, existând unele dovezi că acestea cresc numărul de medicamente administrate și îmbunătățesc tensiunea arterială diastolică și nivelurile hemoglobinei glicozilate (HbA1c).¹¹⁵⁷ Gestionarea depresiei este importantă, deoarece depresia a fost asociată cu o scădere a respectării adecvate și optime a medicației recomandate la 12 luni după o procedură de angioplastie coronariană cu implantare de stent într-un studiu a 12443 pacienți.¹¹⁵⁸ Simplificarea regimurilor terapeutice prin utilizarea comprimatelor combinate cu doză fixă (polipill) a demonstrat o creștere a respectării tratamentului.¹¹⁵⁹⁻¹¹⁶² Studiul SECURE a arătat că pacienții la 6 luni după infarct miocardic, care au fost randomizați să primească o polipilulă ce conținea aspirină, ramipril și atorvastatină, au avut o incidență semnificativ mai mică a evenimentelor cardiovasculare majore adverse și o probabilitate mai mare de a avea o respectare ridicată a tratamentului la 6 și 24 de luni, comparativ cu grupul care a primit îngrijirea obișnuită.¹¹⁶³

6.2.2.2. Strategii de sănătate folosind dispozitivele mobile pentru respectarea tratamentului medicamentos

O analiză a mesajelor text trimise pe telefonul mobil a găsit dovezi promițătoare, deși limitate, că aceste mesaje ar putea îmbunătăți respectarea tratamentului medicamentos până la 12 luni după evenimentele coronariene acute.¹¹⁶⁴ În mod similar, o altă analiză a 24 de studii privind mesajele text și/sau aplicațiile pentru smartphone a găsit dovezi solide în sprijinul respectării terapiei farmacologice.¹¹⁴⁶ Un studiu pilot cu 135 de pacienți care nu respectau tratamentul pentru hipertensiune arterială și/sau diabet zaharat i-a randomizat fie la o intervenție digitală extrem de personalizată (mesaje text și răspuns vocal interactiv), fie la îngrijirea obișnuită, timp de 12 săptămâni. Respectarea tratamentului medicamentos a fost semnificativ îmbunătățită în grupul de intervenție, alături de îmbunătățiri ale tensiunii arteriale sistolice și ale nivelurilor hemoglobinei glicozilate (HbA1c), comparativ cu grupul de control.¹¹⁶⁵

Tabel de recomandări 28 – Recomandări pentru aderența la terapia medicală și schimbările stilului de viață (vezi și Tabelul de Dovezi 28) – pag. 78

Recomandări	Clasa ^a	Nivel ^b
Intervențiile de sănătate digitală (ex.: utilizarea mesajelor text, aplicațiilor, dispozitivelor purtabile) sunt recomandate pentru a îmbunătăți respectarea tratamentului și adoptarea unui stil de viață sănătos. ^{491,1148, 1149,1154,1156, 1164}	I	A
Intervențiile comportamentale sunt recomandate pentru îmbunătățirea respectării tratamentului. ^{491,1140,1144}	I	B
Simplificarea schemelor de medicație (ex.: utilizarea combinațiilor de medicamente cu doză fixă) este recomandată pentru a crește respectarea tratamentului medicamentos. ^{1139, 1163,1166}	I	B
Implicarea multiprofesională și a familiei este recomandată pentru promovarea respectării tratamentului, pe lângă educația și implicarea pacientului. ¹¹³⁹	I	C

^aClasare recomandării.

^bNivelul dovezilor.

6.3 Diagnosticarea progresiei bolii

Urmărirea pe termen lung a pacienților cu sindrom coronarian cronic care au boală arterială coronariană stabilită (infarct miocardic acut anterior, revascularizare, boală arterială coronariană cunoscută) sau boala arterială coronariană non-obstructivă include supravegherea progresiei bolii. Totuși, literatura actuală este limitată în ceea ce privește modul, frecvența și durata acesteia. Urmărirea pacienților se bazează pe starea lor clinică, care include factori de risc cardiovascular, simptome reziduale, complicații cardiace (cum ar fi remodelarea și disfuncția ventriculului stâng post-infarct, insuficiența mitrală asociată (în mare parte funcțională), insuficiență cardiacă cunoscută, aritmii semnificative), și comorbidități non-cardiace, precum boală arterială periferică, accident vascular cerebral și disfuncție renală.

Scopul principal al urmăririi este de a determina riscul pacientului de a dezvolta noi evenimente cardiace prin stratificarea riscului și de a identifica simptomele sugestive ale progresiei bolii arteriale coronariene. Un al doilea scop este de a diagnostica prompt și a gestiona complicațiile extra-coronare, cum ar fi apariția insuficienței cardiace, aritmiilor și disfuncției valvulare. De asemenea, pe durata urmăririi pe termen lung, medicamentele antianginoase și cele modificate de dezvoltarea comorbidităților. Beneficiile potențiale vs. riscurile de sângerare ale medicamentelor antitrombotice ar trebui luate în considerare și evaluate în timp.

Deși evaluarea stării anginoase este considerată în mod tradițional piatra de temelie a urmăririi clinice, este demn de remarcat că angina se remite în 40% dintre pacienții cu sindrom coronarian cronic după 1 an, cu scăderi anuale ulterioare, cel mai adesea fără revascularizare sau adaptarea terapiei antianginoase.⁴⁰⁴ Spre deosebire de pacienții cu simptome în regresie, cei cu angină persistentă sau recurentă sunt la un risc mai mare de deces cardiovascular sau infarct miocardic.⁴⁰⁴ Prognosticul mai slab al anginei persistente, totuși, a fost observat doar la pacienții cu un infarct miocardic anterior.⁴⁰⁸

6.3.1. Factori de risc pentru evenimentele recurente de boală coronariană

Pacienții cu boală cardiovasculară aterosclerotică stabilită sunt la risc crescut de episoade recurente și au fost identificați diferiți factori de risc. Registrul REACH a demonstrat că, pe lângă factorii de risc tradiționali, povara bolii, lipsa tratamentului și locația geografică sunt toate legate de un risc crescut de morbiditate și mortalitate cardiovasculară la pacienții cu boala coronariană cronică și a validat un scor de risc care permite estimarea riscului de evenimente cardiovasculare majore adverse. Utilizând datele¹¹⁶⁷ pacienților cu boala coronariană cronică stabiliți din 27 de țări europene incluse în studiile EUROASPIRE IV și chestionare V, a fost dezvoltat un nou model de risc cu un calculator online de risc pentru a prezice evenimentele recidivante de boală cardiovasculară la pacienții cu vârsta sub 75 de ani și validat extern în registrul SWEDEHEART.^{1168,1169} Acest model a indicat că riscul de evenimente cardiovasculare majore adverse recidivante este în principal determinat de comorbidități, inclusiv diabetul, insuficiența renală și dislipidemia, dar și simptomele de depresie și anxietate. Un studiu al pacienților cu boală arterială coronariană stabilită din UK Biobank a confirmat valoarea factorilor de risc clasici, a stilului de viață și a factorilor sociodemografici în prezicerea evenimentelor cardiovasculare majore adverse recidivante.¹¹⁷⁰ În plus, s-a constatat că predispoziția genetică ridicată la boală arterială coronariană, colesterolul cu lipoproteine de densitate înaltă scăzut și vârsta mai tânără la primul eveniment coronarian acut prezic cel mai puternic riscul de recurență. Un scor de risc poligenic, atunci când a fost adăugat la scorul Framingham, a îmbunătățit predicțiile evenimentelor într-o populație mare din SUA.¹¹⁷¹ Deși prezicerea evenimentelor cardiovasculare majore adverse recidivante a fost îmbunătățită, trebuie subliniat că puterea predictivă a diferiților factori de risc este slabă și că o parte semnificativă din evenimentele recidivante la pacienții cu boală coronariană cronică rămâne neexplicată. Mai mult, modelele nu includ informații despre funcția ventriculului stâng, insuficiența cardiacă, bolile valvulare concomitente, prezența bolii aterosclerotice în alte paturi vasculare sau severitatea bolii arteriale coronariene existente.¹¹⁷² Deși factorii de risc pentru evenimentele cardiace recidivante au fost stabiliți, nu există studii clinice care să fi testat căi clinice predefinite pentru urmărirea pe termen lung a diferitelor tipuri de pacienți cu boală coronariană cronică. Ca rezultat, urmărirea clinică pe termen lung a pacienților cu boală coronariană cronică este în principal empirică, bazată pe un bun raționament clinic și pe aceleași criterii folosite în procesul diagnostic inițial pentru a defini riscul crescut de evenimente adverse (Secțiunea 3.3.5 și Figura 18).

6.3.2. Organizarea urmăririi pe termen lung

Când se programează urmărirea pe termen lung pentru pacienții cu sindrom coronarian cronic cu angină recurentă sau în agravare, este important să se ia în considerare factorii precum tipul pacientului, prezența factorilor de risc, disponibilitatea tehnicilor de diagnostic și cost-eficiența conform politicilor de sănătate regionale sau naționale. Diferite fenotipuri de sindrom coronarian cronic pot să se dezvolte sau să recidiveze pe durata urmăririi pe termen lung, modificând astfel urmărirea necesară în timp. Intervalele și metodele de examinare pe durata urmăririi pe termen lung pot varia în funcție de fenotipul sindromului, încărcătura atero-

sclerotică coronariană, prezența cardiomiopatie dilatative și severitatea disfuncției ischemice a ventriculului stâng. Se poate urma o abordare treptată bazată pe evaluarea riscului, similară cu cea aplicată pentru diagnosticarea și tratarea indivizilor cu sindrom coronarian cronic suspectat.

Pasul 1: Aceasta implică o evaluare clinică anuală, realizată de un medic de familie sau de un cardiolog, care include evaluarea simptomelor, revizuirea medicamentelor, examinarea fizică, un ECG de repaus cu 12 derivații și analize de sânge pentru profilul lipidic, funcția renală, statusul glicemic și hemograma completă. ECG-ul trebuie analizat în detaliu pentru frecvența cardiacă, ritm, dovezi de ischemie/infarct silențios și evaluarea intervalelor PR, QRS și QT. Oricare simptome noi sugestive de sindrom coronarian acut, mai ales cu modificări ECG, necesită respectarea Ghidurilor ESC 2023 pentru managementul pacienților cu sindroame coronariene acute.⁶⁵ Tratamentul medical curent și măsurile luate asupra stilului de viață pentru controlul factorilor de risc pot fi menținute sau optimizate pentru pacienții asimptomatici.

Pasul 2: Dacă pacienții cu sindrom coronarian cronic dezvoltă angină sau aceasta se agravează, simptome de insuficiență cardiacă, aritmii sau modificări ECG, o evaluare cardiacă suplimentară este crucială, mai ales dacă simptomele persistă în ciuda terapiei medicale conform ghidurilor optimizate. Riscul de eveniment recidivant al bolii arteriale coronariene trebuie evaluat pe baza simptomelor, progresiei factorilor de risc și modificărilor ECG de repaus. Se poate efectua ecocardiografie pentru a evalua funcția ventriculului stâng, dimensiunile cardiace și anomaliile valvulare. Testarea ECG de efort poate fi luată în considerare pentru a confirma simptomele și a evalua capacitatea funcțională, dacă aceasta influențează managementul pacientului. Totuși, testarea funcțională de rutină nu este recomandată pentru pacienții post-intervenție coronariană intervențională asimptomatici, deoarece nu s-a demonstrat că îmbunătățește rezultatele comparativ cu îngrijirea standard după 2 ani.¹¹⁷³

Pasul 3: Pacienții cu sindrom coronarian cronic cu simptome persistente la nivele scăzute de efort în ciuda terapiei medicale conform ghidurilor optimizate sau cu funcție de ventricul stâng redusă neașteptat, mai ales cu anomalii de contracție regională, necesită teste cardiace suplimentare pentru a detecta progresia bolii arteriale coronariene și pentru a evalua riscul de eveniment. Pentru pacienții cu boală arterială coronariană non-obstructivă cunoscută, angiografia coronariană prin tomografie computerizată poate ajuta la detectarea stenozelor obstructive noi, evaluarea progresiei bolii aterosclerotice și identificarea caracteristicilor plăcii de risc înalt, în timp ce imagistica funcțională este rezonabilă pentru detectarea ischemiei miocardice și ghidarea managementului suplimentar. La pacienții cu angină cu artere coronariene non-obstructive /ischemie cu artere coronariene non-obstructive și terapie medicală stratificată, angiografia coronariană prin tomografie computerizată poate fi utilă pentru a detecta boala arterială coronariană nouă sau în progresie. Pentru pacienții cu boală arterială coronariană obstructivă sau evenimente cardiace anterioare, imagistica funcțională neinvazivă este metoda preferată pentru a detecta și cuantifica ischemia miocardică și/sau cicatricea. Totuși, în cazul pacienților cu angină sever limitativă și ischemie severă cunoscută pe testele funcționale

sau boală arterială coronariană de risc înalt pe angiografia coronariană prin tomografie computerizată, recomandarea directă la angiografie coronariană pentru revascularizare este preferată din cauza riscului foarte mare de evenimente recidivante boală arterială coronariană. Deși angiografia coronariană prin tomografie computerizată poate detecta permeabilitatea grefelor de bypass coronarian și exclude restenoza în stent în arterele cu lumen larg, imagistica funcțională este preferată pentru evaluarea pacienților cu revascularizare anterioară din cauza frecvenței mari de boală arterială coronariană extinsă la acești pacienți.¹¹⁷⁴⁻¹¹⁷⁶

Pasul 4: La toți pacienții cu simptome anginoase recidivante sau în agravare, modificările stilului de viață, managementul factorilor de risc și terapia medicală conform ghidurilor ar trebui intensificate înainte de a lua în considerare intervenții suplimentare. Pentru pacienții cu ischemie miocardică semnificativă care poate fi indusă sau boala arterială coronariană de risc înalt, și simptome anginoase persistente în ciuda modificărilor stilului de viață și intensificării terapiei medicale conform ghidurilor, poate fi necesară revascularizarea coronariană repetată pentru a ameliora simptomele și a îmbunătăți prognosticul. Pentru pacienții cu bypass-uri coronariene anterioare care prezintă simptome stabile, este important să se optimizeze terapia medicală conform ghidurilor ori de câte ori este posibil. Dacă angina persistă frecvent în ciuda optimizării terapiei, angiografia coronariană sau angiografia coronariană prin tomografie computerizată poate ajuta la ghidarea deciziilor terapeutice.¹¹⁷⁷⁻¹¹⁷⁹

Când simptomele sunt neclare, testele funcționale pot ajuta la clarificarea prezenței și extinderii ischemiei miocardice.

6.3.3. Testarea diagnostică neinvazivă

Toate testele de diagnosticare neinvazive, inclusiv angiografia coronariană prin tomografie computerizată, tomografie computerizată cu emisie de foton unic de efort, imagistica perfuziei miocardice prin tomografie cu emisie de pozitroni, ecocardiografia de efort și rezonanța magnetică cardiacă de efort, s-au dovedit a oferi informații prognostice la pacienții cu boală arterială coronariană stabilită.^{296,1180,1181} Imagistica anatomică prin angiografie coronariană prin tomografie computerizată are avantajul de a oferi informații despre patologia trunchiului coronarian stâng și permeabilitatea grefelor. Imagistica de efort oferă informații despre gradul de ischemie, ceea ce ajută la ghidarea unui plan de management adecvat. De exemplu, pacienții simptomatici cu ischemie miocardică moderată spre severă, în ciuda terapiei medicale conform ghidurilor, vor necesita de obicei o revascularizare suplimentară. La pacienții cu angină cu artere coronariene non-obstructive / ischemie cu artere coronariene non-obstructive cunoscut, imagistica neinvazivă cu tomografie computerizată cu emisie de foton unic de efort sau tomografie cu emisie de pozitroni, rezonanța magnetică cardiacă de efort sau ecocardiografie de efort rămân investigații de primă linie, deși randamentul diagnostic poate fi scăzut;⁹²⁷ totuși, standardul actual rămâne testarea funcțională coronariană invazivă.

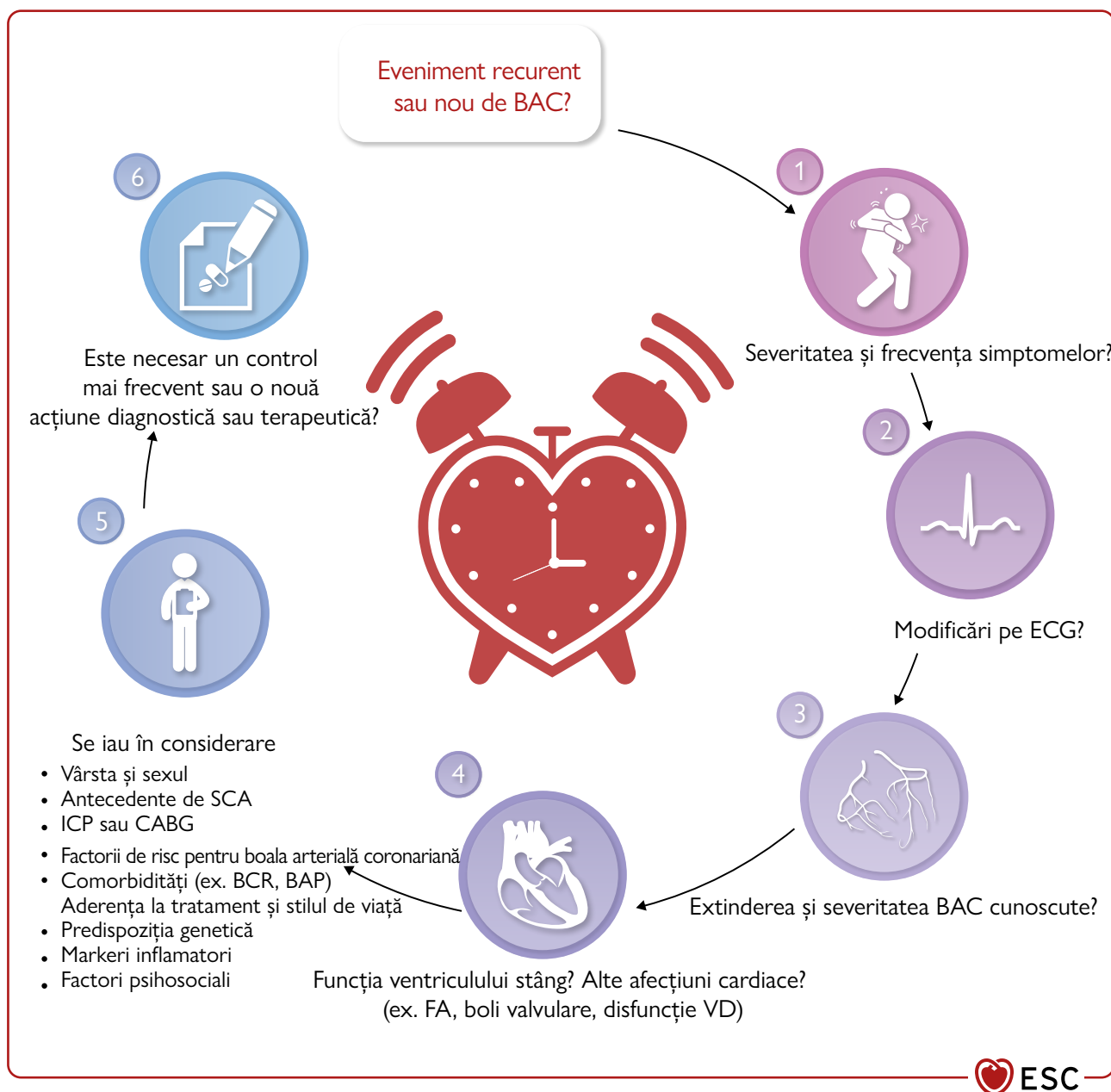


Figura 18 Abordarea pentru urmărirea pacienților cu sindrom coronarian cronic stabilit, SCA sindrom coronarian acut, FA fibrilație atrială; BPAC by-pass aortic coronarian; BAC boală arterială coronariană; SCC sindrom coronarian cronic, BCR boală cronică de rinichi; EKG electrocardiogramă; VS ventricul stâng; BAP boală arterială periferică; ICP intervenție coronariană percutană; VD ventricul drept.

Tabel de recomandări 29 – Recomandări pentru diagnosticul progresiei bolii la pacienții cu sindrom coronarian cronic stabilit (vezi și Tabelul de Dovezi 29) – pag. 81

Recomandări	Clasă ^a	Nivel ^b
Pacienți asimptomatici cu sindrom coronarian cronic stabilit		
Indiferent de simptomatologie, vizite periodice (de exemplu, anuale) la un medic generalist sau la un profesionist în sănătatea cardiovasculară sunt recomandate pentru evaluarea controlului factorilor de risc cardiovasculari și pentru evaluarea modificărilor în statutul de risc, statutul bolii și comorbiditățile care pot necesita intervenții asupra stilului de viață, medicale sau procedurale.	I	C
Pacienți simptomatici cu sindrom coronarian cronic stabilit		
Reevaluarea statusului BAC este recomandată la pacienții cu funcție sistolică a VS deteriorată care nu poate fi atribuită unei cauze reversibile (de exemplu, tahicardie de lungă durată sau miocardită).	I	C
Stratificarea riscului este recomandată la pacienții cu simptome noi sau în agravare, de preferat folosind imagistica de stres.	I	C
La pacienții cu simptome refractare la tratamentul medical sau cu risc ridicat de evenimente adverse, angiografia coronariană invazivă (cu RFF/iFR, atunci când este necesar) este recomandată pentru stratificarea riscului și pentru o posibilă revascularizație, având ca scop îmbunătățirea simptomelor și prognozei.	I	C
La pacienții SCC cu simptome refractare la tratamentul medical, care au avut anterior revascularizație coronariană, CCTA trebuie luată în considerare pentru evaluarea permeabilității grefelor de bypass sau a stenturilor (pentru stenturi ≥ 3 mm). ¹¹⁷⁴⁻¹¹⁷⁶	IIa	B

BAC Boală arterială coronariană, SCC Sindrom coronarian cronic, CCTA Angiografie coronariană prin tomografie computerizată, RFF Rezerva fracțională de flux, iFR = Raport instantaneu al presiunii în perioada free-wave, VS = Ventriculul stâng

^aClasa recomandării.

^bNivelul dovezii

6.4. Tratamentul eșecului revascularizării miocardice

Unul din cinci pacienți revascularizați necesită o revascularizare repetată în primii 5 ani după revascularizarea miocardică, cu un risc mai mare după intervenția coronariană percutană comparativ cu chirurgia de bypass coronarian.¹¹⁸² Eșecul revascularizării se poate manifesta fie la scurt timp după procedura inițială (în primele 30 de zile), fie mai târziu, iar reapariția simptomelor poate fi cauzată fie de restenozarea segmentului coronarian tratat, fie de eșecul grefelor bypass,⁷⁷² alături de progresia bolii coronariene native.^{1183,1184} Dovezile publicate privind diagnosticul și managementul eșecului revascularizării miocardice au fost rezumate în documentul de consens al experților EAICP (Asociația Europeană pentru Intervenții Cardiovasculare Percutane) din 2020.¹¹⁸²

6.4.1. Eșecul intervenției coronariene percutanate

Tromboza stentului și restenozarea în interiorul stentului sunt cele mai frecvente cauze ale eșecului intervenției coro-

nariene percutanate. Tromboza stentului este rară și multifactorială. Factorii anatomici și mecanici, precum și lipsa respectării tratamentului sau hiporeactivitatea la tratamentul antiplachetar, sunt frecvent responsabili pentru aceasta.^{1182,1185} Majoritatea pacienților cu tromboză de stent se prezintă cu sindrom coronarian acut și trebuie tratați conform Ghidurilor ESC 2023 pentru managementul pacienților cu sindroame coronariene acute.⁶⁵ Este indicată coronarografia de urgență pentru confirmarea diagnosticului și tratamentului. După restabilirea fluxului coronarian, se recomandă imagistica intracoronariană pentru identificarea eșecului mecanic. Implantarea repetată a unui stent farmacologic activ este indicată în cazul fracturii sau colapsului stentului și disecțiilor marginale reziduale, în timp ce dilatarea cu balon necompliant la presiune înaltă este indicată în cazul expansiunii insuficiente sau poziționării incorecte a stentului.

Restenozarea în interiorul stentului rezultă ca răspuns la lezarea peretelui vascular (hiperplazie neointimală) sau apariția aterosclerozei noi în segmentul coronarian stentat. Deși semnificativ mai puțin frecventă decât după implantarea stenturilor metalice neacoperite, incidența restenozării clinice în interiorul stenturilor farmacologic active poate ajunge la 10% în primii 10 ani după implantare¹¹⁸² și rămâne cea mai frecventă cauză a eșecului intervenției coronariene percutanate. Prezentarea clinică a restenozării în interiorul stentului este predominant angină pectorală stabilă cronică, cu 20% cazuri de sindrom coronarian acut și restul asimptomatic. Indicația de tratament este similară cu cea pentru boala coronariană nativă. Se recomandă utilizarea tehnicii de îmbunătățire radiologică a stentului și imagistica intracoronariană pentru determinarea mecanismului restenozării. Tratamentul prin intervenție coronariană percutanată trebuie să se concentreze asupra segmentului stenozat. Pregătirea leziunii (dilatare cu balon la presiune ultra-înaltă, litotritie intravasculară, aterectomie rotativă) și corectarea problemelor mecanice sunt necesare.¹¹⁸² Ulterior, este necesară angioplastia cu balon farmacologic activ sau implantarea unui stent farmacologic activ.^{1186,1187} Angioplastia cu balon farmacologic activ și restentarea cu stent farmacologic activ au fost la fel de eficiente și sigure în tratarea restenozării în interiorul stenturilor metalice neacoperite, dar angioplastia cu balon farmacologic activ a fost mai puțin eficientă decât implantarea repetată a stentului farmacologic activ cu paclitaxel în tratarea restenozării în interiorul stenturilor farmacologic active.¹¹⁸⁶ Totuși, la urmărirea pe 10 ani, nu au existat diferențe în rezultatele clinice între angioplastia cu balon farmacologic activ și implantarea stentului farmacologic activ, în timp ce ambele au fost mai eficiente decât angioplastia simplă cu balon în prevenirea revascularizării leziunii țintă.¹¹⁸⁷ Stenturile farmacologic active cu everolimus au fost asociate cu rezultate mai bune pe termen lung decât baloanele farmacologic active.¹¹⁸⁸

6.4.2. Managementul eșecului grefei după chirurgia de bypass coronarian

O varietate de factori pot influența negativ permeabilitatea grefei de bypass.¹¹⁸⁹ Aceștia includ aspecte tehnice (calitatea materialului grefei, precizia chirurgicală) și aspecte fiziopatologice (fluxul competitiv, activitatea sistemului de coagulare, progresia bolii etc.). Factorii tehnici și fluxul competitiv sunt considerați influenți asupra eșecului precoce al grefei, în timp ce progresia bolii și degenerarea grefei

afectează permeabilitatea pe termen lung.^{1182 1189} Majoritatea ocluziilor grefelor sunt asimptomatice.¹¹⁸⁹ Dacă apar simptome, este necesară o investigație diagnostică promptă (inclusiv electrocardiogramă, evaluarea biomarkerilor și, posibil, coronarografie repetată) pentru a limita sau preveni deteriorarea potențială cauzată de ocluzia grefei.³¹⁶ Eșecul acut al grefei bypass coronarian (<1 lună după intervenția chirurgicală) este observat la aproximativ 12% dintre grefe, cel mai frecvent din cauza problemelor tehnice.¹¹⁹⁰ Eșecul tardiv al grefelor venoase safene apare în până la 50% din cazuri la 10 ani, cu rate de ocluzie de până la 27% în primul an după intervenție.^{771 1191} Decizia privind tratamentul optim (conservator, revizuirea chirurgiei de bypass coronarian/reintervenția chirurgicală sau intervenția coronariană percutanată a vasului nativ sau a grefei eșuate) trebuie luată individual, luând în considerare stabilitatea hemodinamică, cauzele tehnice ale eșecului grefei și posibilitatea de a trata boala coronariană nativă. Intervenția coronariană percutanată este prima opțiune față de reintervenția chirurgicală în cazul eșecului tardiv al grefei, fiind preferată intervenția coronariană percutanată a vasului nativ în locul intervenției coronariană percutanată a grefei.^{772 1182 1192 1193}

Dacă este necesară reintervenția chirurgicală, riscul operator este, în general, crescut.^{1182 1192} Dacă este necesară o reintervenție chirurgicală de urgență, ischemia acută este frecvent prezentă, iar aderențele și existența grefelor permeabile cresc complexitatea procedurii. Prin urmare, este important să se evalueze acest risc în raport cu beneficiul așteptat. Deoarece artera toracică internă stângă către artera descendentă anterioară oferă cel mai mare beneficiu prognostic al chirurgiei de bypass coronarian,^{1189 1194} reintervenția chirurgicală de bypass coronarian este recomandată în principal pacienților care au indicație pentru chirurgie de bypass coronarian și artera toracică internă stângă ocluzată sau în cazul în care artera toracică internă stângă nu a fost utilizată în timpul primei intervenții.⁷⁷²

Tabel de recomandări 30 – Recomandări pentru tratamentul eșecului revascularizării (vezi și Tabelul de Dovezi 30) – pag. 82

Recomandări	Clasa ^a	Nivel ^b
DES sunt recomandate în locul baloanelor farmacologic active pentru tratamentul restenozării în interiorul DES. ¹¹⁸⁶⁻¹¹⁸⁸	I	A
AMIS este indicată ca grefon de primă alegere pentru reintervenția de BPAC la pacienții la care nu a fost utilizată anterior. ¹¹⁹⁵	I	B
Reintervenția BPAC ar trebui luată în considerare la pacienții fără o greafă permeabilă a AMIS către ADA. ^{842 1192 1196}	IIa	B
ICP a arterei native bypassate ar trebui luată în considerare înaintea ICP a grefei de bypass. ¹¹⁹⁷	IIa	B

BPAC chirurgie de bypass coronarian; DES stent activ farmacologic; ADA artera descendentă anterioară; AMIS Artera mamară internă stângă; ICP intervenție coronariană percutanată.

^aClasa recomandării.

^bNivelul dovezilor.

6.5. Angina/ischemie recurentă sau refractară

Îmbătrânirea populației și o rată de supraviețuire crescută la pacienții cu boală arterială coronariană datorită îmbunătățirilor

rilor în terapia medicală anti-ischemiană și revascularizarea coronariană au dus la un număr tot mai mare de pacienți cu boală arterială coronariană severă și difuză, care nu sunt susceptibili la proceduri de revascularizare suplimentare. În ciuda utilizării medicamentelor antianginoase și/sau intervenției coronariene percutane sau bypass-ului aorto-coronarian, proporția pacienților cu boală arterială coronariană care prezintă angină zilnică sau săptămânală variază între 2% și 24%.⁵⁵⁵

Angina refractară se definește prin simptome de lungă durată (mai mult de 3 luni) cauzate de ischemia reversibilă stabilită: (i) în prezența bolii arteriale coronariene obstructive, care nu poate fi controlată prin terapia medicală escaladată cu medicamente antianginoase suplimentare, grefaj de bypass sau intervenției coronariene percutane, inclusiv recanalizarea ocluziei coronariene totale cronice; sau (ii) din cauza anginei cu artere coronariene non-obstructive/ ischemiei cu artere coronariene non-obstructive. În cazul anginei cu artere coronariene non-obstructive/ ischemiei cu artere coronariene non-obstructive, sunt necesare investigații suplimentare pentru a defini diferitele endotipuri (Secțiunea 4.4.2) și tratamentul adecvat (Secțiunea 6.3) înainte de a diagnostica angina refractară.³⁶

Calitatea vieții pacienților cu angină refractară este scăzută, cu spitalizări frecvente și un nivel ridicat de utilizare a resurselor.⁵⁵⁵ După ce obiectivele convenționale anti-ischemice au fost epuizate, terapiile noi pot fi clasificate în funcție de mecanismul de acțiune, promovarea dezvoltării colateralelor, redistribuirea transmurală a fluxului sanguin și neuromodularea sindromului durerii cardiace.

Având în vedere natura cronică a bolii și conform evaluărilor de risc-beneficiu, printre opțiunile disponibile în prezent, cele mai promițătoare și ușor de implementat în practica clinică de zi cu zi sunt contrapulsatia externă îmbunătățită și dispozitivul de reducere a sinusului coronarian⁵⁵⁵, după ce toate opțiunile de tratament medical și revascularizare mecanică au fost epuizate (vezi Secțiunile 4.2 și 4.4). Contrapulsatia externă îmbunătățită a demonstrat ameliorarea anginei refractare în mai multe studii.¹¹⁹⁸

Dispozitivul de reducere a sinusului coronarian constă în îngustarea controlată a sinusului coronarian prin implantarea unui dispozitiv mare din oțel inoxidabil pentru a crește presiunea sinusului coronarian și a îmbunătăți perfuzia în teritoriul arterei descendente anterioare stângă. Într-o meta-analiză recentă, care a inclus opt registre și un studiu clinic controlat randomizat, un total de 846 de pacienți cu angină refractară, utilizarea unui dispozitiv de reducere a sinusului coronarian a dus la o îmbunătățire de ≥1 clasă sindromului coronarian cronic la 76% (95% interval de încredere, 73%-80%) dintre pacienți și o îmbunătățire de ≥2 clase sindromului coronarian cronic la 40% (95% interval de încredere, 35%-46%) dintre pacienți.¹²⁰⁰ Studiul *Impactul obiectiv al dispozitivului de reducere a Sinusului Coronarian asupra simptomelor, ischemiei miocardice și rezistenței microvasculare (ORBITA-COSMIC)*, un mic studiu clinic controlat randomizat de concept, nu a găsit dovezi că implantarea unui dispozitiv de reducere a sinusului coronarian a îmbunătățit perfuzia miocardică transmurală, dar a fost asociată cu îmbunătățirea simptomelor anginoase comparativ cu placebo.¹²⁰¹

Există mai multe studii clinice controlate randomizate în curs de desfășurare care evaluează utilizarea dispozitivului de reducere a sinusului coronarian în angina cu artere co-

ronariene non-obstructive/ ischemia cu artere coronariene non-obstructive, cum ar fi Dispozitivul de reducere a Sinusului Coronarian pentru tratamentul anginei microvasculare refractare (COSIMA; NCT04606459) și Eficiența Dispozitivului de reducere de Sinus Coronarian la pacienții cu angină refractară II (COSIRA-II; NCT05102019).

O varietate de noi abordări farmacologice devin disponibile și includ terapii angiogenetice cu factori de creștere a endoteliului vascular și factori de creștere a fibroblastelor, precum și terapia cu celule stem cu livrare intramiocardică a celulelor CD34+. ^{1202,1203} Cu toate acestea, sunt necesare mai multe studii clinice controlate randomizate pentru a valida fezabilitatea unor astfel de strategii terapeutice.

Până în prezent, principalele limitări ale experiențelor raportate cu toate opțiunile terapeutice noi se referă la numărul mic de pacienți tratați și durata de urmărire. Sunt necesare studii clinice controlate randomizate mai mari, controlate cu placebo, pentru a defini rolul fiecărei modalități de tratament pentru subgrupuri specifice și, în cele din urmă, pentru a viza cel mai bun algoritm de tratament personalizat posibil, bazat pe stratificarea etiologică și escaladarea modalităților terapeutice disponibile.

Tabel de recomandări 31 – Recomandări pentru angina/ischemia recurentă sau refractară (vezi și Tabelul de Dovezi 31) – pag. 82

Recomandări	Clasă ^a	Nivel ^b
La pacienții cu angină refractară care duce la o calitate slabă a vieții și cu ANOCA/INOCA documentată sau suspectată, testarea coronariană funcțională invazivă este recomandată pentru a defini endotipurile ANOCA/INOCA și tratamentul adecvat, luând în considerare alegerile și preferințele pacientului. ^{36,37,298,930,939,985}	I	B
La pacienții cu angină debilitantă și BAC obstructivă refractară la strategii medicale optime și revascularizare, un dispozitiv de reducere a sinusului coronarian poate fi luat în considerare pentru a îmbunătăți simptomele, în centrele experimentate. ^{1199-1201,1204}	IIb	B

ANOCA Angină cu artere coronariene non-obstructive, BAC Boală arterială coronariană, INOCA Ischemie cu artere coronariene non-obstructive

^aClasa recomandării

^bNivelul dovezii

6.6 Tratamentul complicațiilor

Pacienții cu boală coronariană cronică care dezvoltă disfuncție de ventricul stâng pot manifesta insuficiență cardiacă avansată, aritmii maligne și afecțiuni valvulare secundare (de exemplu regurgitare mitrală și tricuspidiană)

Infarctul miocardic în antecedente și etiologia ischemică sunt markeri de prognostic negativ pentru pacienții cu insuficiență cardiacă avansată și pentru cei cu regurgitare mitrală secundară. ¹²⁰⁶ Pentru acești pacienți trebuie luate în considerare metode specifice de tratament indiferent de etiologia insuficienței cardiace (de exemplu etiologie ischemică). ⁵²⁶ Tratamentul insuficienței cardiace avansate include: doze mari de medicație diuretică; o combinație între administrarea de diuretice și tratamentul de substituție renală pentru a trata congestia vasculară sistemică; medicație cu

efect inotrop pozitiv și efect vasopresor pentru a reduce hipoperfuzia; și suport circulator mecanic la anumiți pacienți cu simptome severe și intoleranță la efort în ciuda terapiei medicamentoase potrivite, la cei fără disfuncție de ventricul drept. Transplantul cardiac este recomandat pacienților cu insuficiență cardiacă avansată rezistentă la tratament medicamentos/prin metode mecanice de suport circulator care nu au contraindicații absolute pentru realizarea operației. Consultul și evaluarea pacientului potențial candidat la transplant cardiac sau suport circulator mecanic este recomandat în acest moment și la pacienții cu simptomatologie ușoară (de exemplu ICC NYHA clasă II) și profil de risc înalt (de exemplu fracție de ejeție a ventriculului stâng <20%, episoade de insuficiență cardiacă acută recurente, hipotensiune, intoleranță la terapia medicamentoasă, disfuncție de organ agravată, aritmii ventriculare/episoade de activare a defibrilatorului cardiac implantabil). ⁵²⁶

Defibrilatorul cardiac implantabil este recomandat pacienților cu cardiomiopatie ischemică și fracție de ejeție a ventriculului stâng <35% sau pacienților care au fost tratați cu succes de aritmii ventriculare. ⁵²⁶ De obicei, aritiile ventriculare simptomatice dezvoltate de pacienții cu defibrilator cardiac implantabil ar trebui tratate medicamentos prin administrarea de beta-blocante sau amiodaronă. La pacienții cu boală coronariană cronică care dezvoltă fibrilație ventriculară sau tahicardie ventriculară polimorfă, evaluarea pentru ischemie miocardică trebuie realizată imediat. Pentru pacienții cu boală arterială coronariană care dezvoltă tahicardie ventriculară monomorfă susținută recurentă în ciuda tratamentului cu amiodaronă este recomandată ablația pe cateter și nu ajustarea dozelor de medicație antiaritmice. ¹²⁰⁷ Intervenția percutană pentru tratamentul regurgitării mitrale secundare la pacienții cu insuficiență cardiacă avansată poate fi luată în considerare pentru ameliorarea simptomatologiei. ⁵²⁶ Tratamentul regurgitării tricuspidiene în stadiile avansate ale bolii nu a fost până acum susținut de dovezi suficiente. ¹²⁰⁸ Studiile arată că intervenția percutană de reparare a valvei tricuspide realizată pe cateter prin tehnica edge-to-edge a avut ca efect ameliorarea regurgitării tricuspidiene severe și s-a asociat cu îmbunătățirea calității vieții la 1 an de la intervenție. ¹²⁰⁹

7. Mesaje-cheie

- Simptomele de ischemie miocardică cauzate de boală arterială coronariană aterosclerotică obstructivă se suprapun cu cele ale disfuncției microvasculare coronariene sau vasospasmului.
- Se recomandă o terapie cardiovasculară preventivă ghidată de recomandările din ghiduri similară la femei și bărbați, în ciuda diferențelor de sex în prezentarea clinică.
- Includerea factorilor de risc în modelele clasice de probabilitate pre-test pentru boală arterială coronariană aterosclerotică obstructivă îmbunătățește identificarea pacienților cu o probabilitate pre-test foarte scăzută (≤5%) de boală coronariană obstructivă, la care ar trebui luată în considerare amânarea testării diagnostice.
- Scorul de calciu al arterelor coronariene este un test „simplu” și fiabil pentru a modifica probabilitatea pre-test de boală coronariană aterosclerotică obstructivă.
- Testarea diagnostică de primă linie a sindromului coronarian cronic suspectat ar trebui să fie efectuată prin imagistică anatomică sau funcțională non-invazivă.

- Selectarea testului diagnostic non-invaziv inițial ar trebui să se bazeze pe probabilitatea pre-test de boală coronariană obstructivă, pe alte caracteristici ale pacientului care influențează performanța testelor non-invazive și pe expertiza și disponibilitatea locală.
- Angiografia coronariană prin tomografie computerizată este preferată pentru a exclude boala coronariană obstructivă și a detecta boala coronariană non-obstructivă.
- Imagistica funcțională este preferată pentru a corela simptomele cu ischemia miocardică, a estima viabilitatea miocardică și a ghida deciziile privind revascularizarea coronariană.
- Tomografia cu emisie de pozitroni este preferat pentru măsurători absolute ale fluxului sanguin miocardic, dar studiile de perfuzie prin rezonanță magnetică cardiovasculară pot oferi o alternativă.
- Imagistica cardiacă selectivă de linia a doua cu testare funcțională la pacienții cu angiografie coronariană prin tomografie computerizată anormală și angiografia după testare funcțională anormală poate îmbunătăți selecția pacienților pentru angiografie coronariană invazivă.
- Angiografia coronariană invazivă este recomandată pentru diagnosticarea bolii coronariene obstructive la indivizii cu o probabilitate pre- sau post-test foarte mare de boală, simptome severe refractare la terapia medicală conform ghidurilor, angină la un nivel scăzut de efort și/sau risc crescut de evenimente.
- Când angiografia coronariană invazivă este indicată, se recomandă evaluarea severității funcționale a stenozelor „intermediare” prin testare funcțională invazivă (Rezerva fracțională de flux, Raport instantaneu al presiunii în perioada free-wave) înainte de revascularizare.
- Rezerva fracțională de flux computerizat bazat pe reconstrucția 3D a angiografiei coronariene invazivă devine o alternativă valoroasă la presiunea coronariană măsurată cu fir pentru a evalua severitatea funcțională a stenozelor „intermediare”.
- Utilizarea ghidajului imagistic este acum recomandată atunci când se efectuează intervenție percutană complexă.
- Un singur agent antiplachetar, aspirină sau clopidogrel, este în general recomandat pe termen lung la pacienții cu sindrom coronarian cronic și boală coronariană aterosclerotică obstructivă.
- La pacienții cu sindrom coronarian cronic cu risc trombotic crescut, este rezonabilă terapia pe termen lung cu doi agenți antitrombotici, atâta timp cât riscul hemoragic nu este crescut.
- La pacienții sindrom coronarian cronic cu ritm sinusal, terapia dublă anti-plachetară este recomandată în momentul intervenției coronariene percutane și pentru 1 până la 6 luni, în funcție de risc crescut sau scăzut de sângerare.
- La pacienții cu sindrom coronarian cronic care necesită anticoagulant oral și care efectuează intervenție coronariană percutană, anticoagulantul oral și terapia dublă anti-plachetară (aspirină și clopidogrel) pentru 1 până la 4 săptămâni, urmat de anticoagulare orală și clopidogrel până la 6 luni la pacienții fără risc ischemic crescut și până la 12 luni la pacienții cu risc ischemic crescut, urmat de anticoagulant oral singur ar trebui luate în considerare.
- La pacienții sindrom coronarian cronic cu boală arterială cronică multivasculară funcțională semnificativă, dovezile actuale indică beneficiul revascularizării miocardice față de terapia medicală conform ghidurilor singură în ceea ce privește ameliorarea simptomelor, prevenirea infarctului miocardic spontan și reducerea mortalității cardiovasculare pe termen lung.
- În rândul pacienților sindrom coronarian cronic cu funcție ventriculară stângă normală și fără leziuni semnificative ale trunchiului stâng sau ale arterei coronariene stângi descendente anterioare proximale, dovezile actuale indică faptul că revascularizarea miocardică față de terapia medicală conform ghidurilor singură nu prelungește supraviețuirea globală.
- În rândul pacienților cu sindrom coronarian cronic cu funcție ventriculară stângă redusă și cardiomiopatie ischemică, dovezile actuale indică faptul că revascularizarea chirurgicală comparativ cu terapie medicală conform ghidurilor singură prelungește supraviețuirea globală la urmărire foarte îndelungată.
- În rândul pacienților cu boală arterială multivasculară complexă fără boală a arterei coronariene stângi principale, în special în prezența diabetului, care sunt clinic și anatomic eligibili pentru ambele modalități de revascularizare, dovezile actuale indică o supraviețuire globală mai lungă după bypass coronarian decât după intervenție coronariană percutană.
- În rândul pacienților care sunt clinic și anatomic eligibili pentru ambele modalități de revascularizare, a fost raportată în mod constant o nevoie mai mare de revascularizare repetată după intervenție coronariană percutană decât după chirurgie, indiferent de severitatea anatomică a bolii coronariene multivasculare, cu tehnologia chirurgicală și a stenturilor actuale.
- Modificarea stilului de viață și a factorilor de risc, combinate cu medicamente care modifică boala și cu antianginoase, sunt pietrele de temelie în managementul sindromului coronarian cronic.
- Luarea deciziilor în comun între pacienți și profesioniștii din domeniul sănătății, bazată pe îngrijirea centrată pe pacient, este esențială în definirea căii terapeutice potrivite pentru pacienții cu sindrom coronarian cronic. Educația pacientului este esențială pentru îmbunătățirea controlului factorilor de risc pe termen lung.
- Prevalența relativ ridicată a anginei cu artere coronariene non-obstructive / ischemiei cu artere coronariene non-obstructive și rata sa asociată de evenimente cardiovasculare majore adverse justifică îmbunătățirea diagnosticului și tratamentului pacienților afectați.
- Pacienții cu simptome persistente, suspecti de angină cu artere coronariene non-obstructive / ischemie cu artere coronariene non-obstructive, care nu răspund la terapia medicală conform ghidurilor ar trebui să fie supuși testării funcționale coronariene invazive pentru a determina endotipurile subiacente.
- Caracterizarea endotipurilor este importantă pentru a ghida terapia medicală adecvată la pacienții cu angină cu artere coronariene non-obstructive / ischemie cu artere coronariene non-obstructive.
- Este nevoie de cercetări privind metode eficiente de susținere a comportamentelor sănătoase specifice stilului de viață și de menținere a aderenței la medicamente și stil de viață sănătos pe termen lung.
- Este nevoie de mai multă cercetare pentru îmbunătățirea implementării politicilor și practicilor de promovare a sănătății la locul de muncă.

9. Mesajele „Ce trebuie făcut” și „Ce nu trebuie făcut” din ghiduri

Tabelul 10 enumeră toate recomandările de clasă I și clasă III din text, împreună cu nivelul lor de dovezi.

Tabelul 10 „Ce trebuie făcut” și „Ce nu trebuie făcut”

Recomandări	Clasa ^a	Nivel ^b
Recomandări pentru anamneză, evaluarea factorilor de risc și electrocardiograma de repaus la persoanele cu suspiciune de sindrom coronarian cronic		
La persoanele ce raportează simptome sugestive pentru ischemie de origine miocardică, se recomandă o evaluare detaliată a factorilor de risc cardiovascular, a istoricului medical și a caracteristicilor simptomelor (inclusiv debutul, durata, tipul, localizarea, factorii declanșatori, de ameliorare, momentul zilei).	I	C
În cazul în care evaluarea clinică sau ECG sugerează SCA mai degrabă decât SCC, se recomandă trimiterea imediată către departamentul de urgență și/sau măsurarea repetată a troponinei, preferabil utilizând teste de înaltă sensibilitate sau ultrasensibile, pentru excluderea injuriei miocardice acute	I	B
Se recomandă efectuarea unui ECG de repaus în 12 derivații la toate persoanele care raportează dureri toracice (cu excepția cazului în care se identifică o cauză non-cardiacă evidentă), în special în timpul sau imediat după un episod sugestiv de ischemie miocardică.	I	C
Utilizarea deviațiilor segmentului ST în timpul tahiaritmiilor supraventriculare, în special în timpul tahicardiilor atrioventriculare prin reintrare, per se, ca dovadă fiabilă a BAC obstructivă, nu este recomandată.	III	B
Recomandări pentru probele de biochimie de bază, necesare în gestionarea inițială a diagnosticului la persoanele cu suspiciune de sindrom coronarian cronic		
Următoarele teste de sânge sunt recomandate tuturor persoanelor pentru a îmbunătăți stratificarea riscului, a diagnostica comorbiditățile și a orienta tratamentul:		
• profilul lipidic, inclusiv LDL-C;	I	A
• hemograma completă (inclusiv hemoglobina);	I	B
• creatinina cu estimarea funcției renale;	I	B
• echilibrul glicemic cu HbA1c și/sau glicemia à jeun.	I	B
La pacienții cu suspiciune de SCC se recomandă evaluarea funcției tiroidiene cel puțin o dată.	I	B
Recomandări pentru estimarea, ajustarea și reclasificarea probabilității de boala aterosclerotică obstructivă a arterelor coronare în gestionarea inițială a diagnosticului la persoanele cu suspiciune de sindrom coronarian cronic		
Se recomandă estimarea probabilității pre-test a BAC epicardice obstructive utilizând modelul de Probabilitatea Clinică ponderată cu Factorii de Risc	I	B
Se recomandă utilizarea de date clinice suplimentare (ex. examinarea arterelor periferice, ECG de repaus, ecocardiografie de repaus, prezența calcificărilor vasculare la testele imagistice efectuate anterior) pentru a ajusta estimarea obținută prin modelul de Probabilitatea Clinică ponderată cu Factorii de Risc.	I	C
Recomandări pentru ecografia transtoracică de repaus și imagistica prin rezonanță magnetică cardiacă în gestionarea inițială a diagnosticului la persoanele cu suspiciune de sindrom coronarian cronic		
Se recomandă o ecocardiografie transtoracică de repaus: pentru a măsura FEVS, volumele și funcția diastolică; • a identifica anomalile de cinetică prietăla regională; • a identifica bolile cardiace non-coronariene (ex. hipertrofie, cardiomiopatie, valvulopatie, revărsat pericardic); • a evalua funcția ventriculară dreaptă și a estima presiunea sistolică în artera pulmonară; • pentru a rafina stratificarea riscului și a ghida tratamentul.	I	B
Recomandări pentru testul de efort ECG în gestionarea inițială a diagnosticului la persoanele cu suspiciune de sindrom coronarian cronic		
Testul de efort ECG este recomandat la pacienți selectați ^c pentru evaluarea toleranței la efort, simptomelor, aritmiilor, răspunsului TA și a riscului de evenimente.	I	C
Testul de efort ECG nu este recomandat în scop diagnostic la pacienții cu subdenivelare a segmentului ST $\geq 0,1$ mV pe ECG de repaus, bloc de ramură stângă sau care sunt tratați cu digitală.	III	C
La persoanele cu o probabilitate pre-test scăzută sau moderată ($> 5\%$ -50%) de BAC obstructivă, nu se recomandă un test de efort ECG pentru a exclude BAC, dacă CCTA sau testele imagistice funcționale sunt disponibile.	III	C
Recomandări pentru monitorizarea ambulatorie ECG în gestionarea inițială a diagnosticului la persoanele cu suspiciune de sindrom coronarian cronic		
Monitorizarea ambulatorie ECG este recomandată la persoanele cu durere toracică și suspiciune de aritmii.	I	C

Recomandări pentru testele imagistice anatomice non-invasive în gestionarea inițială a diagnosticului la persoanele cu suspiciune de sindrom coronarian cronic – angiografia prin tomografie computerizată coronariană, dacă este disponibilă și susținută de expertiză locală

La persoanele cu suspiciune de SCC și probabilitate pre-test scăzută sau moderată (> 5%-50%) de BAC obstructivă, CCTA este recomandată pentru diagnosticul BAC obstructive și estimarea riscului de MACE	I	A
CCTA este recomandată la persoanele cu probabilitate pre-test scăzută sau moderată (> 5%-50%) de BAC obstructivă pentru a preciza diagnosticul dacă un alt test non-invaziv este non-diagnostic.	I	B
CCTA nu este recomandată la pacienții cu insuficiență renală severă (eGFR < 30 ml/min/1,73 m ²), insuficiență cardiacă decompensată, calcificare coronariană extinsă, ritm cardiac neregulat rapid, obezitate severă, incapacitatea de a coopera la comenzile de reținere a respirației sau orice alte condiții care pot face puțin probabilă obținerea unor imagini de bună calitate.	III	C

Recomandări pentru testele non-invasive în gestionarea inițială a diagnosticului la persoanele cu suspiciune de sindrom coronarian cronic – ecocardiografie de stres, dacă este disponibilă și susținută de expertiză locală

La persoanele cu suspiciune de SCC și probabilitate pre-test moderată sau înaltă (> 15%-85%) de BAC obstructivă, ecocardiografia de stres este recomandată pentru a diagnostica ischemia miocardică și a estima riscul de MACE.	I	B
În timpul ecocardiografiei de stres, atunci când două sau mai multe segmente miocardice contigue nu sunt vizualizate, se recomandă utilizarea agenților de contrast ecografic intravenoși disponibili în comerț (microbule) pentru a îmbunătăți precizia diagnosticului.	I	B
În timpul ecocardiografiei de stres, evaluarea perfuziei miocardice utilizând agenți de contrast ecografic intravenoși disponibili în comerț (microbule) este recomandată pentru a îmbunătăți precizia diagnosticului și pentru a rafina stratificarea riscului dincolo de cinetica parietală.	I	B

Recomandări pentru testele imagistice funcționale miocardice non-invasive în gestionarea inițială a diagnosticului la persoanele cu suspiciune de sindrom coronarian cronic – tomografia computerizată cu emisie de foton unic / tomografia cu emisie de pozitroni de repaus și de stres – imagistica prin rezonanță magnetică cardiacă, dacă sunt disponibile și susținute de expertiză locală

La persoanele cu suspiciune de SCC și probabilitate pre-test moderată sau înaltă (>15%-85%) de BAC obstructivă, se recomandă SPECT de stres sau, de preferință, imagistica de perfuzie miocardică PET pentru: • diagnosticul și cuantificarea ischemiei și/sau cicatricei miocardice; • estimarea riscului de MACE; • cuantificarea fluxului sanguin miocardic (PET)	I	B
La pacienții selectați pentru imagistica de perfuzie miocardică PET sau SPECT, se recomandă evaluarea CACS din imagistica CT toracică fără contrast (utilizată pentru corecția atenuării) pentru a îmbunătăți detectarea BAC non-obstructive și obstructive	I	B
La persoanele cu suspiciune de SCC și probabilitate pre-test moderată sau înaltă (>15%-85%) de BAC obstructivă, imagistica de perfuzie RMC de stres este recomandată pentru a diagnostica și cuantifica ischemia și/sau cicatricea miocardică și pentru a estima riscul de MACE.	I	B

Recomandări pentru angiografia coronariană invazivă în gestionarea diagnosticului la persoanele cu suspiciune de sindrom coronarian cronic

Atunci când ICA este indicată, accesul radial este recomandat ca loc de abord preferat.	I	A
Atunci când ICA este indicată, se recomandă ca evaluarea presiunii coronariene să fie disponibilă și să fie utilizată pentru a evalua severitatea funcțională a stenozelor intermediare ce nu afectează trunchiul comun înainte de revascularizare	I	A
Angiografia coronariană invazivă este recomandată pentru diagnosticul BAC obstructive la persoanele cu o probabilitate clinică foarte înaltă (> 85%), cu simptome severe refractare la terapia medicală conform ghidurilor, angină la un prag scăzut de efort și/sau cu risc crescut de evenimente.	I	C
La persoanele cu simptome de novo extrem de sugestive pentru BAC obstructivă, care apar la un nivel scăzut de efort, ICA în vederea revascularizării este recomandată ca prim test diagnostic după evaluarea clinică de către un cardiolog.	I	C

Recomandări pentru evaluarea funcțională a severității stenozei arteriale epicardice în timpul angiografiei coronariene invazive pentru ghidarea revascularizării

În timpul ICA, evaluarea selectivă a severității funcționale a stenozelor intermediare ^c este recomandată pentru a ghida decizia de revascularizare, utilizând următoarele tehnici:		
• RFF/iFR (semnificativ ≤ 0,8 sau respectiv ≤ 0,89),	I	A
• QFR (semnificativ ≤ 0,8).	I	B
Evaluarea sistematică și de rutină a presiunii coronariene pe bază de fir a tuturor vaselor coronariene nu este recomandată.	III	A

Recomandări pentru selecția testelor inițiale de diagnostic la persoanele cu suspiciune de sindrom coronarian cronic

Se recomandă selectarea testului inițial de diagnostic non-invaziv pe baza probabilității pre-test de BAC obstructivă, a altor caracteristici ale pacientului care influențează performanța testelor non-invazive ^c și a expertizei și disponibilității locale.	I	C
La pacienții simptomatici la care probabilitatea pre-test de BAC obstructivă prin evaluare clinică este >5%, se recomandă CCTA sau imagistica funcțională non-invazivă pentru ischemie miocardică ca test inițial de diagnostic.	I	B

Pentru a exclude BAC obstructivă la persoanele cu probabilitate pre-test scăzută sau moderată (>5%-50%), CCTA este recomandată ca modalitate de diagnostic preferată.	I	B
CCTA este recomandată la persoanele cu probabilitate pre-test scăzută sau moderată (>5%-50%) de BAC obstructivă dacă imagistica funcțională pentru ischemie miocardică este non-diagnostică.	I	B
Imagistica funcțională pentru ischemie miocardică este recomandată în cazul în care CCTA documentează BAC de semnificație funcțională incertă sau este non-diagnostică.	I	B
Angiografia coronariană invazivă cu disponibilitatea evaluărilor funcționale invazive este recomandată pentru a confirma sau exclude diagnosticul de BAC obstructivă sau ANOCA/INOCA la persoanele cu un diagnostic incert pe baza testelor non-invazive.	I	B
Recomandări pentru definirea riscului crescut de evenimente adverse		
Se recomandă o stratificare inițială a riscului de evenimente adverse pe baza evaluării clinice elementare (ex. vârstă, ECG, prag anginos, diabet, BCR, FEVS).	I	B
Pentru a identifica persoanele cu risc ridicat de evenimente adverse, se recomandă utilizarea unuia sau mai multora dintre următoarele rezultate ale testelor: ⁴⁰⁵ - test de efort ECG: - Scor Duke Treadmill <-10;¹⁹¹ - imagistică de perfuzie SPECT sau PET de stres: - zona de ischemie ≥10% din miocardul VS;^{287,315,422,423,435} - ecocardiografie de stres: ≥3 din 16 segmente cu hipokinezie sau akinezie indusă de stres;⁴³⁵ - RMC de stres: ≥2 din 16 segmente cu defecte de perfuzie la stres sau ≥3 segmente cu disfuncție indusă de dobutamină;⁴³⁵ - CCTA: - boală a trunchiului comun cu stenoză ≥50%, boală trivasculară cu stenoză ≥70 sau boală bivasculară cu stenoză ≥70% incluzând ADA proximală sau³¹⁷ boala univasculară a ADA proximală cu stenoză ≥70% și RFF-CT ≤ 0,8.	I	B
La persoanele cu risc ridicat de evenimente adverse (indiferent de simptome), se recomandă ICA - completată de determinarea presiunii coronariene invaziv (RFF/iFR) atunci când este cazul - cu scopul de a rafina stratificarea riscului și de a îmbunătăți simptomele și rezultatele cardiovasculare prin revascularizare	I	A
Recomandări pentru reducerea riscului cardiovascular, modificări ale stilului de viață și programe de exerciții fizice la pacienții cu sindrom coronarian cronic stabilit		
Se recomandă o discuție informată despre riscul de BCV și beneficiile tratamentului, adaptată nevoilor individuale ale pacientului	I	C
Se recomandă o abordare comportamentală multidisciplinară pentru a ajuta pacienții să adopte un stil de viață sănătos, în plus față de tratamentul farmacologic adecvat	I	A
Se recomandă un program multidisciplinar bazat pe exerciții fizice pentru îmbunătățirea profilului de risc cardiovascular și reducerea mortalității cardiovasculare	I	A
Se recomandă cel puțin 150–300 minute pe săptămână de activitate fizică aerobă de intensitate moderată sau 75–150 minute pe săptămână de activitate fizică aerobă de intensitate viguroasă, cu reducerea timpului sedentar.	I	B
Recomandări pentru medicamente antianginoase la pacienții cu sindrom coronarian cronic		
Se recomandă adaptarea selecției medicamentelor antianginoase în funcție de caracteristicile pacientului, comorbidități, medicația concomitentă, tolerabilitatea tratamentului și fiziopatologia anginei, luând în considerare și disponibilitatea locală a medicamentelor și costurile.	I	C
Nitrații cu acțiune de scurtă durată sunt recomandați pentru ameliorarea imediată a anginei	I	B
Tratamentul inițial cu beta-blocante și/sau BCC pentru controlul frecvenței cardiace și al simptomelor este recomandat pentru majoritatea pacienților cu SCC	I	B
Ivabradina nu este recomandată ca terapie adjuvantă la pacienții cu SCC, FEVS >40% și fără insuficiență cardiacă clinică	III	B
Combinarea ivabradinei cu BCC non-DHP sau alți inhibitori puternici ai CYP3A4 nu este recomandată	III	B
Nitrații nu sunt recomandați la pacienții cu cardiomiopatie hipertrofică sau în administrare concomitentă cu inhibitori ai fosfodiesterazei.	III	B
Recomandări pentru terapia antitrombotică la pacienții cu sindrom coronarian cronic		
La pacienții cu SCC și IM sau ICP în antecedente, se recomandă aspirina 75–100 mg zilnic pe termen lung după o perioadă inițială de DAPT	I	A
La pacienții cu SCC și IM sau ICP în antecedente, clopidogrelul 75 mg zilnic este recomandat ca alternativă sigură și eficientă la monoterapia cu aspirină	I	A
După BPAC, se recomandă aspirina 75–100 mg zilnic pe termen lung.	I	A
La pacienții fără IM sau revascularizare în antecedente, dar cu dovezi de BAC obstructivă semnificativă, se recomandă aspirina 75–100 mg zilnic pe termen lung	I	B

La pacienții cu SCC, fără indicație pentru anticoagulante orale, DAPT care constă din aspirină 75–100 mg și clopidogrel 75 mg zilnic timp de până la 6 luni este recomandată ca strategia antitrombotică de bază după ICP cu stent.	I	A
La pacienții cu risc mare de sângerare ^d , dar fără risc mare de ischemie ^e , se recomandă întreruperea DAPT la 1–3 luni după ICP și continuarea cu monoterapia cu un agent antiplachetar	I	A
La pacienții cu SCC și indicație pe termen lung pentru ACO, se recomandă monoterapie cu AVK în doza terapeutică sau, de preferat, monoterapie cu DOAC (dacă nu este contraindicată) pe termen lung	I	B
La pacienții cu indicație pentru ACO care au suferit ICP, se recomandă aspirina în doză mică o dată pe zi (doză de încărcare când nu se află pe tratament de întreținere) în plus față de ACO și clopidogrel.	I	C
La pacienții care sunt eligibili pentru ACO, se recomandă DOAC (dacă nu este contraindicată) în locul AVK.	I	A
După ICP necomplicat la pacienții cu SCC și indicație concomitentă pentru ACO: • oprirea timpurie a aspirinei (≤1 săptămână); • urmată de continuarea ACO și a clopidogrelului: o până la 6 luni la pacienții fără risc mare de ischemie ^e ; sau o până la 12 luni la pacienții cu risc mare de ischemie ^e ; • urmată de ACO în monoterapie; • este recomandată.	I	A
Utilizarea de ticagrelor sau prasugrel nu este recomandată, de obicei, ca parte a terapiei antitrombotice triple cu aspirină și ACO	III	C
Se recomandă inițierea aspirinei post-operator, imediat ce riscul de sângerare nu mai reprezintă o preocupare	I	B
Se recomandă un inhibitor al pompei de protoni la pacienții cu risc crescut de sângerare gastro-intestinală pe durata terapiei antitrombotice combinate (terapie antiplachetară și/sau ACO).	I	A
Recomandări pentru medicamente hipolipemiante la pacienții cu sindrom coronarian cronic		
Se recomandă tratament de reducere a lipidelor având ca obiectiv un nivel al LDL-C <1,4 mmol/L (55 mg/dL) și o reducere de ≥50% a LDL-C față de valoarea inițială.	I	A
Se recomandă administrarea unei statine potente, până la cea mai mare doză tolerată, pentru atingerea obiectivelor LDL-C la toți pacienții cu SCC.	I	A
Dacă obiectivul pacientului nu este atins cu doza maximă tolerată de statină, se recomandă asocierea cu ezetimib.	I	B
Pentru pacienții cu intoleranță la statine, care nu ating obiectivul dorit cu ezetimib, se recomandă asocierea cu acid bempedoic.	I	B
Pentru pacienții care nu ating obiectivul dorit cu doza maximă tolerată de statină și ezetimib, se recomandă asocierea cu un inhibitor PCSK9.	I	A
Recomandări pentru inhibitorii co-transportorului sodiu-glucoză 2 și/sau agoniștii receptorului glucagon-like peptid 1 la pacienții cu sindrom coronarian cronic		
Pacienți cu SCC și diabet de tip 2		
Se recomandă inhibitorii SGLT2 cu beneficii cardiovasculare demonstrate la pacienții cu DZ tip 2 și SCC pentru reducerea evenimentelor CV, indiferent de nivelul inițial sau ținta HbA1c și independent de medicația hipoglicemiantă concomitentă	I	A
Se recomandă agoniștii receptorilor GLP-1 cu beneficii cardiovasculare demonstrate la pacienții cu DZ tip 2 și SCC pentru reducerea evenimentelor cardiovasculare, indiferent de nivelul inițial sau ținta HbA1c și independent de medicația hipoglicemiantă concomitentă.	I	A
Recomandări pentru inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei la pacienții cu sindrom coronarian cronic		
La pacienții cu SCC, se recomandă IECA sau BRA în prezența unor comorbidități specifice, cum ar fi hipertensiunea, diabetul sau insuficiența cardiacă.	I	A
Recomandări pentru revascularizare la pacienții cu sindrom coronarian cronic		
Se recomandă ca pacienții programați pentru revascularizare percutană sau chirurgicală să primească informații complete despre beneficii, riscuri, consecințe terapeutice și alternative la revascularizare, ca parte a unui proces decizional clinic comun	I	C
Pentru cazurile clinice complexe, pentru a determina strategia optimă de tratament, în special între BPAC și ICP, se recomandă o discuție în cadrul Echipei Inimii, incluzând reprezentanți din cardiologia intervențională, chirurgia cardiacă, cardiologia non-intervențională și alte specialități relevante, pentru a selecta cea mai potrivită strategie de tratament care să optimizeze rezultatele și calitatea vieții.	I	C
Se recomandă ca propunerea Echipei Inimii să fie comunicată într-un mod echilibrat, utilizând un limbaj pe care pacientul îl poate înțelege.	I	C
Se recomandă ca decizia de revascularizare să fie luată ținând cont de preferințele pacientului, sănătatea sa, nivelul de alfabetizare în domeniul sănătății, circumstanțele sociale și sprijinul de care beneficiază.	I	C

Se recomandă ca Echivalenții (sau un alt furnizor de asistență medicală) să dezvolte protocoale instituționale pentru implementarea strategiei de revascularizare în conformitate cu ghidurile actuale.	I	C
La pacienții cu SCC și FEVS >35%, revascularizarea miocardică este recomandată, în plus față de terapia medicală conform ghidurilor, pentru pacienții cu stenoză semnificativă a trunchiului comun al arterei coronare stângi, pentru a îmbunătăți supraviețuirea.	I	A
La pacienții cu SCC și FEVS >35%, revascularizarea miocardică este recomandată, în plus față de terapia medicală conform ghidurilor, pentru pacienții cu boală triconariană, pentru a îmbunătăți supraviețuirea pe termen lung și pentru a reduce mortalitatea cardiovasculară și riscul de infarct miocardic spontan.	I	A
La pacienții cu SCC și FEVS >35%, revascularizarea miocardică este recomandată, în plus față de terapia medicală conform ghidurilor, pentru pacienții cu boală coronariană semnificativă monovasculară sau bivasculară care implică ADA proximală, pentru a reduce mortalitatea cardiovasculară pe termen lung și riscul de infarct miocardic spontan.	I	B
La pacienții cu CCS și FEVS ≤35%, se recomandă alegerea între revascularizare și terapie medicală, după o evaluare atentă, de preferință de către Echipa Inimii, ținând cont de anatomia coronariană, boala coronariană extinsă și disfuncția ventriculului stâng, comorbidități, speranța de viață, analiza individuală risc-beneficiu și preferințele pacientului.	I	C
La pacienții eligibili chirurgical cu SCC, boală coronariană multivasculară și FEVS ≤35%, revascularizarea miocardică prin BPAC este recomandată, în plus față de terapia medicală, pentru a îmbunătăți supraviețuirea pe termen lung.	I	B
La pacienții cu SCC care prezintă angină persistentă sau echivalent anginos, în ciuda terapiei medicale conform ghidurilor, revascularizarea miocardică a stenozei coronariene semnificative este recomandată pentru ameliorarea simptomelor.	I	A
La pacienții cu BAC complexă la care se ia în considerare revascularizarea, se recomandă evaluarea riscurilor procedurale și a rezultatelor post-procedurale pentru a ghida selecția optimă a strategiei de tratament.	I	C
Se recomandă calcularea scorului STS pentru a estima mortalitatea intraspitalicească și mortalitatea la 30 de zile după BPAC.	I	B
La pacienții cu boală coronariană multivasculară, calcularea scorului SYNTAX este recomandată pentru a evalua complexitatea anatomică a leziunilor coronariene.	I	B
Se recomandă utilizarea imagisticii intracoronariene ghidate prin IVUS sau OCT atunci când se efectuează ICP la leziuni anatomice complexe, în special la nivelul trunchiului comun, la bifurcații și leziuni lungi.	I	A
Măsurarea (RFF sau iFR) sau calcularea (QFR) presiunii intracoronariene este recomandată pentru a ghida selecția leziunilor pentru intervenție la pacienții cu boală multivasculară.	I	A
Se recomandă ca medicii să selecteze cea mai potrivită modalitate de revascularizare pe baza profilului pacientului, anatomiei coronariene, factorilor procedurali, FEVS, preferințelor și așteptărilor privind rezultatele.	I	C
Recomandări pentru alegerea metodei de revascularizare la pacienții cu sindrom coronarian cronic		
Boala trunchiului comun		
La pacienții cu SCC cu risc chirurgical scăzut, cu stenoză coronariană semnificativă a trunchiului comun, BPAC:	I	A
• este recomandat în locul terapiei medicale izolate pentru a îmbunătăți supraviețuirea		
• este recomandat ca mod de revascularizare general preferat față de ICP, dat fiind riscul mai scăzut de infarct miocardic spontan și revascularizare repetată	I	A
La pacienții cu SCC și stenoză semnificativă a trunchiului comun de complexitate scăzută (scor SYNTAX <22), la care ICP poate oferi un grad de revascularizare comparabil cu BPAC, ICP este recomandată ca alternativă la BPAC, având o invazivitate mai mică și o supraviețuire non-inferioară.	I	A
Boala trunchiului comun în contextul afectării multivasculare		
La pacienții cu SCC cu risc chirurgical scăzut și anatomie favorabilă, BPAC este recomandat în locul terapiei medicamentoase exclusive pentru a îmbunătăți supraviețuirea	I	A
Boala multivasculară cu diabet		
La pacienții cu SCC și boală multivasculară semnificativă, asociată cu diabet, care nu răspund adecvat la terapia medicamentoasă conform ghidurilor, BPAC este recomandat în locul terapiei medicamentoase exclusive și în locul ICP pentru a îmbunătăți simptomele și rezultatele	I	A
Boala triconariană, fără diabet		
La pacienții cu SCC, cu afectare semnificativă triconariană, FEVS păstrată, fără diabet și răspuns insuficient la terapia medicamentoasă conform ghidurilor, BPAC este recomandat în locul terapiei medicamentoase exclusive pentru îmbunătățirea simptomelor, supraviețuirii și altor rezultate	I	A
La pacienții cu SCC, FEVS păstrată, fără diabet, răspuns insuficient la terapia medicamentoasă conform ghidurilor și boală triconariană semnificativă de complexitate anatomică scăzută până la intermediară, în cazul în care ICP poate oferi o revascularizare completă similară cu cea a BPAC, ICP este recomandată, datorită invazivității mai reduse și supraviețuirii, în general, noninferioare	I	A
Boala uni- sau biconariană ce implică ADA proximală		

La pacienții cu SCC și boală uni- sau bicornariană semnificativă, ce implică ADA proximal, care nu răspund adecvat la terapia medicamentoasă conform ghidurilor, BPAC sau ICP sunt recomandate în locul terapiei medicamentoase exclusive pentru a îmbunătăți simptomele și rezultatele.	I	A
La pacienții cu SCC și boală uni- sau bicornariană semnificativă, complexă, ce implică ADA proximal, mai puțin favorabilă pentru ICP, și cu răspuns insuficient la terapia medicamentoasă conform ghidurilor, BPAC este recomandat pentru ameliorarea simptomelor și reducerea necesității de revascularizare repetată	I	B
Boala uni- sau bicornariană ce nu implică ADA proximală		
La pacienții simptomatici cu SCC și boală uni- sau bicornariană fără afectarea ADA proximală, care nu răspund adecvat la terapia medicamentoasă conform ghidurilor, ICP este recomandat pentru ameliorarea simptomelor	I	B
Recomandări pentru gestionarea pacienților cu sindrom coronarian cronic și insuficiență cardiacă cronică		
Gestionarea SCC la pacienții cu insuficiență cardiacă		
La pacienții cu insuficiență cardiacă (IC) și FEVS $\leq 35\%$ la care se suspectează BAC, se recomandă angiografia coronariană (ICA) cu scopul de a îmbunătăți prognosticul prin BPAC, luând în considerare raportul risc-beneficiu al procedurilor.	I	B
La pacienții cu insuficiență cardiacă (IC) și FEVS $> 35\%$ și suspiciune de SCC cu probabilitate scăzută sau moderată ($> 5\%$ – 50%) de BAC se recomandă CCTA sau imagistică funcțională.	I	C
La pacienții cu insuficiență cardiacă (IC) și FEVS $> 35\%$ și suspiciune de SCC cu probabilitate foarte mare ($> 85\%$) de BAC, se recomandă ICA (cu RFF, iFR sau QFR atunci când este necesar).	I	C
Gestionarea insuficienței cardiace la pacienții cu SCC		
Se recomandă ca pacienții cu SCC și insuficiență cardiacă să fie incluși într-un program multidisciplinar de management al insuficienței cardiace pentru a reduce riscul de spitalizare din cauza insuficienței cardiace și pentru a îmbunătăți supraviețuirea.	I	A
Un IECA, un ARM, un iSGLT2 (dapagliflozin sau empagliflozin) și, în condiții stabile, un beta-blocant sunt recomandate pentru pacienții SCC cu ICrFE pentru a reduce riscul de spitalizare din cauza insuficienței cardiace și de deces.	I	A
Un iSGLT2 (dapagliflozin sau empagliflozin) este recomandat la pacienții cu insuficiență cardiacă cu fracție de ejeție ușor scăzută (ICmrFE) sau insuficiență cardiacă cu fracție de ejeție păstrată (ICpFE) pentru a reduce riscul de spitalizare din cauza insuficienței cardiace sau de deces cardiovascular	I	A
Un BRA este recomandat la pacienții simptomatici cu SCC și ICrFE care nu pot tolera un IECA sau ARNI pentru a reduce riscul de spitalizare din cauza insuficienței cardiace și de deces cardiovascular.	I	B
Sacubitril/valsartan este recomandat ca înlocuitor pentru IECA sau BRA la pacienții cu SCC și ICrFE pentru a reduce riscul de spitalizare din cauza insuficienței cardiace și de deces cardiovascular și de orice cauză.	I	B
Diureticele sunt recomandate pacienților cu SCC și insuficiență cardiacă și semne și/sau simptome de congestie pentru a ameliora simptomele, a îmbunătăți capacitatea de exercițiu și a reduce spitalizările din cauza insuficienței cardiace.	I	B
Un defibrilator cardiac implantabil (ICD) este recomandat pentru a reduce riscul de moarte subită și mortalitatea de orice cauză la pacienții cu insuficiență cardiacă simptomatică (clasa NYHA II–III) de etiologie ischemică (cu excepția cazurilor în care au avut un infarct miocardic în ultimele 40 de zile) și cu FEVS $\leq 35\%$, în ciuda tratamentului medical optimizat de cel puțin 3 luni, cu condiția ca aceștia să aibă o speranță de viață semnificativă de mai mult de 1 an, cu un statut funcțional bun.	I	A
Un ICD este recomandat pentru a reduce riscul de deces subit și mortalitatea din orice cauză la pacienții care s-au recuperat după o aritmie ventriculară care a cauzat instabilitate hemodinamică și care se așteaptă să supraviețuiască mai mult de 1 an, cu un statut funcțional bun, în absența cauzelor reversibile sau dacă aritmia ventriculară nu a survenit la mai puțin de 48 de ore după un infarct miocardic.	I	A
Terapia de resincronizare cardiacă (TRC) este recomandată pentru pacienții cu SCC și insuficiență cardiacă simptomatică, ritm sinusal, FEVS $\leq 35\%$, în ciuda tratamentului medical ghidat (GDMT), și cu o durată a complexului QRS ≥ 150 ms, cu morfologie BRS, pentru a îmbunătăți simptomele și supraviețuirea și a reduce morbiditatea.	I	A
TRC mai degrabă decât stimularea ventriculului drept este recomandată pacienților cu ICrFE, indiferent de clasa NYHA sau durata QRS, care au indicație pentru stimularea ventriculară pentru bloc AV de grad înalt, pentru a reduce morbiditatea. Acest lucru include pacienții cu fibrilație atrială (FiA).	I	A
Recomandări pentru diagnosticul și gestionarea pacienților cu angină/ischemie cu artere coronare non-obstructive		
La pacienții cu simptome persistente în ciuda tratamentului medicamentos și cu suspiciune de ANOCA/INOCA (adică simptome anginoase cu artere coronare normale sau leziuni non-obstructive la imagistica non-invazivă, sau stenoze intermediare cu RFF/iFR normal la arteriografie coronariană) și calitate slabă a vieții, se recomandă testarea funcțională coronariană invazivă pentru a identifica endotipuri tratabile și pentru a îmbunătăți simptomele și calitatea vieții, având în vedere alegerile și preferințele pacientului.	I	B
La indivizii cu suspiciune de angină vasospastică, se recomandă un ECG de repaus cu 12 derivații în timpul anginei.	I	C
La pacienții cu suspiciune de angină vasospastică și episoade repetate de angină de repaus asociate cu modificări ale segmentului ST care se rezolvă cu nitroglicerină și/sau antagoniști ai calciului, se recomandă testarea funcțională coronariană invazivă pentru a confirma diagnosticul și pentru a determina severitatea bolii aterosclerotice subiacente.	I	C

Pentru tratamentul anginei vasospastice izolate: • Blocantele canalelor de calciu sunt recomandate pentru controlul simptomelor și prevenirea ischemiei și a complicațiilor potențial fatale.	I	A
Recomandări pentru pacienți vârstnici, femei, pacienți cu risc crescut de sângerare, comorbidități și pacienți din medii sociale/geografice diverse		
La adulții vârstnici (≥75 ani), se recomandă o atenție deosebită asupra efectelor secundare ale medicamentelor, intoleranțelor, interacțiunilor medicamentoase, supradozajului și complicațiilor procedurale.	I	C
La adulții vârstnici, la fel ca și la cei tineri, se recomandă luarea deciziilor diagnostice și de revascularizare bazate pe simptome, extinderea ischemiei, fragilitate, speranța de viață, comorbidități și preferințele pacientului.	I	C
Se recomandă o terapie preventivă cardiovasculară conform ghidurilor, similară femeilor, cât și bărbaților.	I	C
Terapia hormonală sistemică postmenopauză nu este recomandată femeilor cu SCC, având în vedere lipsa beneficiilor cardiovasculare și riscul crescut de complicații tromboembolice.	III	A
Se recomandă evaluarea riscului de sângerare utilizând scorul PRECISE-DAPT, instrumentul calitativ ARC-HBR sau alte metode validate.	I	B
Se recomandă atenție la interacțiunea dintre tratamentele antiretrovirale și statine la pacienții cu HIV.	I	B
Se recomandă eforturi specifice continue: • pentru a spori furnizarea de îngrijiri cardiace sigure și eficiente tuturor pacienților cu SCC, în special celor din clasele socioeconomice inferioare; și • pentru a spori includerea în viitoarele studii clinice a grupurilor geografice, sociale sau de altă natură care în prezent sunt subreprezentate.	I	C
Recomandări pentru screening-ul bolii coronariene la persoanele asimptomatice		
Se recomandă screening-ul oportunist al indivizilor sănătoși pentru factorii de risc cardiovascular și estimarea riscului de evenimente cardiovasculare viitoare utilizând sisteme de scor, de exemplu, SCORE2 și SCORE-OP, pentru a detecta indivizii cu risc înalt și a ghida deciziile de tratament.	I	C
Recomandări pentru aderența la terapia medicală și schimbările stilului de viață		
Intervențiile de sănătate digitală (ex.: utilizarea mesajelor text, aplicațiilor, dispozitivelor portabile) sunt recomandate pentru a îmbunătăți respectarea tratamentului și adoptarea unui stil de viață sănătos	I	A
Intervențiile comportamentale sunt recomandate pentru îmbunătățirea respectării tratamentului	I	B
Simplificarea schemelor de medicație (ex.: utilizarea combinațiilor de medicamente cu doză fixă) este recomandată pentru a crește respectarea tratamentului medicamentos. ¹¹³⁹ ,	I	B
Implicarea multiprofesională și a familiei este recomandată pentru promovarea respectării tratamentului, pe lângă educația și implicarea pacientului	I	C
Recomandări pentru diagnosticul progresiei bolii la pacienții cu sindrom coronarian cronic stabilit		
Indiferent de simptomatologie, vizite periodice (de exemplu, anuale) la un medic generalist sau la un profesionist în sănătatea cardiovasculară sunt recomandate pentru evaluarea controlului factorilor de risc cardiovasculari și pentru evaluarea modificărilor în statutul de risc, statutul bolii și comorbiditățile care pot necesita intervenții asupra stilului de viață, medicale sau procedurale.	I	C
Reevaluarea statusului BAC este recomandată la pacienții cu funcție sistolică a VS deteriorată care nu poate fi atribuită unei cauze reversibile (de exemplu, tahicardie de lungă durată sau miocardită).	I	C
Stratificarea riscului este recomandată la pacienții cu simptome noi sau în agravare, de preferat folosind imagistica de stres.	I	C
La pacienții cu simptome refractare la tratamentul medical sau cu risc ridicat de evenimente adverse, angiografia coronariană invazivă (cu RFF/iFR, atunci când este necesar) este recomandată pentru stratificarea riscului și pentru o posibilă revascularizație, având ca scop îmbunătățirea simptomelor și prognozei.	I	C
Recomandări pentru tratamentul eșecului revascularizării		
DES sunt recomandate în locul baloanelor farmacologic active pentru tratamentul restenozei în interiorul DES	I	A
AMIS este indicată ca grefon de primă alegere pentru reintervenția de BPAC la pacienții la care nu a fost utilizată anterior	I	B
Recomandări pentru angina/ischemia recurentă sau refractară		
La pacienții cu angină refractară care duce la o calitate slabă a vieții și cu ANOCA/INOCA documentată sau suspectată, testarea coronariană funcțională invazivă este recomandată pentru a defini endotipurile ANOCA/INOCA și tratamentul adecvat, luând în considerare alegerile și preferințele pacientului.	I	B

IECA, inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei; SCA, sindrom coronarian acut; FA, fibrilație atrială; ANOCA, angină cu artere coronare non-obstructive; BRA, blocant al receptorilor de angiotensină; ARC-HBR, Consorțiul academic de cercetare al riscului hemoragic înalt; ARNI, inhibitor de receptor angiotensinei/neprilisină; AV, atrioventricular; TA, tensiunea arterială; BPAC, bypass aorto-coronarian; CACS, scor de calciu coronarian; BAC, boală arterială coronariană; BCC, blocant al canalelor de calciu; SCC, sindrom coronarian cronic; CCTA, angiografie coronariană prin tomografie computerizată; BCR, boală renală cronică; RMC, rezonanță magnetică

cardiacă; TRC, terapie de resincronizare cardiacă; CT, tomografie computerizată; CV, cardiovascular; BCV, boală cardiovasculară; CYP3A4, citocrom P450 3A4; DAPT, terapie dublă anti-plachetară; DES, stent activ farmacologic; DHP, dihidropiridină; DOAC, anticoagulant oral direct; ECG, electrocardiogramă; RFGe, rata de filtrare glomerulară estimată; RFF, rezerva fracțională de flux; RFF-CT, rezerva fracțională de flux derivată din angiografia coronariană computerizată; GDMT, terapie medicală conform ghidurilor; GLP-1, glucagon-like peptide-1; HbA1c, hemoglobină glicozilată; IC, insuficiență cardiacă; ICpFE, insuficiență cardiacă cu fracție de ejeție păstrată; ICrFE, insuficiență cardiacă cu fracție de ejeție redusă; HIV, virusul imunodeficienței umane; ICA, angiografie coronariană invazivă; ICD, defibrilator cardiovertor implantabil; iFR, Raport instantaneu al presiunii în perioada free-wave; INOCA, ischemie cu artere coronare non-obstructive; IVUS, ecografie intravasculară; ADA, artera descendentă anterioară; BRS, bloc de ramură stângă; LDL-C, colesterol cu lipoproteine de densitate joasă; AMIS, artera mamară internă stângă; VS, ventricul stâng; FEVS, fracția de ejeție a ventriculului stâng; MACE, evenimente cardiovasculare adverse majore; IM, infarct miocardic; ARM, antagonist al receptorilor mineralocorticoizi; NYHA, New York Heart Association; ACO, anticoagulant oral; OCT, tomografie în coerență optică; ICP, intervenție coronariană percutană; PCSK9, proprotein convertaza subtilisin/kexin tip 9; PET, tomografie cu emisii de pozitroni; PRECISE-DAPT, Predicting bleeding Complications In patients undergoing Stent implantation and subsequent Dual Antiplatelet Therapy; QFR, raport cantitativ al fluxului; SCORE2, Systematic Coronary Risk Estimation 2; SCORE-OP, Systematic Coronary Risk Estimation 2-Older Persons; SGLT2, co-transportor sodiu-glucoză de tip 2; SPECT, tomografie computerizată cu emisii de foton unic; STS, Society of Thoracic Surgeons; SYNTAX, SYnergy Between PCI with TAXUS and Cardiac Surgery; DZT2, diabet zaharat de tip 2; AVK, antagonist de vitamina K.

^aClasa de recomandare.

^bNivelul dovezilor.

10. Tabelele cu dovezi

Tabelele cu dovezi sunt disponibile online în European Heart Journal.

11. Declarația privind disponibilitatea datelor

Nu au fost generate sau analizate date noi în sprijinul acestor cercetări.

12. Informații despre autori

Afilierea autorilor/membrilor grupului de lucru: **Konstantinos C. Koskinas**, Departamentul de Cardiologie, Spitalul Universitar Bern—INSELSPITAL, Universitatea din Bern, Bern, Elveția; **Xavier Rossello**, Departamentul de Cardiologie, Spitalul Universitar Son Espases, Palma de Mallorca, Spania, Institutul de Cercetare în Sănătate al Insulelor Baleare (IdISBa), Universitatea din Insulele Baleare (UIB), Palma de Mallorca, Spania, și Departamentul de Cercetare Clinică, Centrul Național de Investigare Cardiovasculară (CNIC), Madrid, Spania; **Marianna Adamo**, Departamentul de Specialități Medicale și Chirurgicale, Științe Radiologice și Sănătate Publică, Institutul de Cardiologie, ASST Spedali Civili di Brescia și Universitatea din Brescia, Brescia, Italia; **James Ainslie**, Forumul Pacienților ESC, Sophia Antipolis, Franța; **Adrian Paul Banning**, Oxford Heart Centre, Spitalele Universitare Oxford, Oxford, Regatul Unit; **Andrzej Budaj**, Departamentul de Cardiologie, Centrul de Educație Medicală Postuniversitară, Varșovia, Polonia; **Ronny R. Buechel**, Departamentul de Medicină Nucleară, Imagistică Cardiacă, Universitatea și Spitalul Universitar Zurich, Zurich, Elveția; **Giovanni Alfonso Chiariello**, Departamentul de Științe Cardiovasculare, Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli IRCCS, Roma, Italia și Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma, Italia; **Alaide Chieffo**, Universitatea Vita Salute San Raffaele, Milano, Italia, și Unitatea de Cardiologie Intervențională, Institutul Științific IRCCS San Raffaele, Milano, Italia; **Ruxandra Maria Christodorescu**, Departamentul V de Medicină Internă, Universitatea de Medicină și Farmacie V Babeș, Timișoara, România și Centrul de Cercetare, Institutul de Boli Cardiovasculare, Timișoara, România; **Christi Deaton**, Sănătate Publică și Îngrijire Primară, Școala de Medicină Clinică a Universității Cambridge, Cambridge, Marea Britanie; **Torsten Doenst**, Departamentul de Chirurgie Cardiotoracică, Universitatea Friedrich-Schiller Jena, Spitalul universitar, Jena, Germania; **Hywel W. Jones**, Forumul Pacienților ESC, Sophia Antipolis, Franța; **Vijay Kunadian**, Institutul de Cercetare Translațională și Clinică, Facultatea de Științe Medicale, Universitatea Newcastle și

Centrul Cardiotoracic, Spitalul Freeman, Newcastle upon Tyne Hospitals NHS Foundation Trust, Newcastle upon Tyne, Regatul Unit; **Julinda Mehilli**, Clinica Medicală I, Spitalul Landshut-Achdorf, Landshut, Germania, și Klinikum der Universität München Ludwig-Maximilians University, München, Germania; **Milan Milojevic**, Departamentul de Chirurgie Cardiacă și Cercetare Cardiovasculară, Institutul Cardiovascular Dedinje, Belgrad, Serbia; **Jan J. Pieke**, Centrul de Inimă, Departamentul de Cardiologie Clinică și Experimentală, Amsterdam Cardiovascular Sciences, Amsterdam UMC, Universitatea din Amsterdam, Amsterdam, Țările de Jos; **Francesca Pugliese**, Centrul pentru Imagistică Cardiovasculară Avansată, The William Harvey Research Institute, Queen Mary University of London, Londra, Regatul Unit, Barts Health NHS Trust, Londra, Regatul Unit, și Institutul Vascular și Toracic al Inimii, Cleveland Clinic London, Londra, Regatul Unit; **Andrea Rubboli**, Departamentul de Urgență, Medicină Internă și Cardiologie, Divizia de Cardiologie, Spitalul S. Maria delle Croci, Ravenna, Italia; **Anne Grete Semb**, Clinica Cardio-Rheumatologică Preventivă, Spitalul Diakonhjemmet, Oslo, Norvegia, și REMEDY Centre, Spitalul Diakonhjemmet, Oslo, Norvegia; **Roxy Senior**, Cardiologie Spitalul Royal Brompton și Imperial College London, Londra, Regatul Unit, și Cardiologie, Spitalul Northwick Park, Harrow, Regatul Unit; **Jurrien M. ten Berg**, Cardiologie, Spitalul St Antonius, Nieuwegein, Țările de Jos, și Cardiologie, Maastricht University Medical Centre, Maastricht, Țările de Jos; **Eric van Belle**, Cardiologie, Institut Cour Poumon-CHU de Lille, Lille, Franța, și Echipa 2, INSERM U 1011, Lille, Franța; **Emeline M. Van Craenenbroeck**, Departamentul de Cardiologie, Spitalul Universitar Antwerp, Edegem, Belgia, și GENCOR, Universitatea din Antwerp, Antwerp, Belgia; **Rafael Vidal-Perez**, Cardiologie, Unitatea de Imagistică Cardiacă, Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña (CHU-AC), A Coruña, Spania, și Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV), Madrid, Spania; și **Simon Winther**, Departamentul de Cardiologie, Spitalul Gødstrup, Herning, Danemarca, și Institutul de Medicină Clinică, Universitatea Aarhus, Aarhus, Danemarca.

13. Anexă

Grupul de Documentare Științifică ESC

Include Evaluatorii Documentelor și Societățile Naționale de Cardiologie ESC.

Evaluatorii Documentelor: Michael Borger (Coordonator al Revizuirii CPG) (Germania); Ingibjörg J. Gudmundsdóttir (Coordonator al Revizuirii CPG) (Islanda); Juhani Knuuti (Coordonator al Revizuirii CPG) (Finlanda);

Ingo Ahrens (Germania); Michael Böhm (Germania); Davide Capodanno (Italia); Evald Høj Christiansen (Danemarca); Jean-Philippe Collet† (Franța); Kenneth Dickstein (Norvegia); Christian Eek (Norvegia); Volkmar Falk (Germania); Peter A. Henriksen (Regatul Unit); Borja Ibanez (Spania); Stefan James (Suedia); Sasko Kedev (Macedonia); Lars Køber (Danemarca); Martha Kyriakou (Cipru); Emma F. Magavern (Regatul Unit); Angela McInerney (Irlanda); John William McEvoy (Regatul Unit); Caius Ovidiu Mersha (România); Borislava Mihaylova (Regatul Unit); Richard Mindham (Regatul Unit); Lis Neubeck (Regatul Unit); Franz-Josef Neumann (Germania); Jens Cosedis Nielsen (Danemarca); Pasquale Paolisso (Italia); Valeria Paradies (Olanda); Agnes A. Pasquet (Belgia); Massimo Piepoli (Italia); Eva Prescott (Danemarca); Amina Rakisheva (Kazahstan); Bianca Rocca (Italia); Marc Ruel (Canada); Sigrid Sandner (Austria); Antti Saraste (Finlanda); Karolina Szummer (Suedia); Ilonca Vaartjes (Olanda); William Wijns (Irlanda); Stephan Windecker (Elveția); Adam Witkowski (Polonia); Marija Zdrakovic (Serbia); și Katja Zeppenfeld (Olanda).

†Profesorul Jean-Philippe Collet a decedat în timpul elaborării acestor ghiduri. Contribuția Profesorului Collet la aceste ghiduri a fost, ca întotdeauna, extrem de apreciată.

Societățile Naționale de Cardiologie ESC implicate activ în procesul de revizuire a Ghidurilor ESC 2024 privind managementul sindroamelor coronariene cronice:

Albania: Societatea Albaniană de Cardiologie, Naltin Shuka; **Algeria:** Societatea Algeriană de Cardiologie, Mohamed Abed Bouraghda; **Armenia:** Asociația Cardiologilor Armenieni, Hamlet G. Hayrapetyan; **Austria:** Societatea Austriană de Cardiologie, Sebastian J. Reinstadler; **Azerbaidjan:** Societatea Azerbaidjană de Cardiologie, Ogtay Musayev; **Belgia:** Societatea Belgiană de Cardiologie, Michel De Pauw; **Bosnia și Herțegovina:** Asociația Cardiologilor din Bosnia și Herțegovina, Zumreta Kušljugić; **Bulgaria:** Societatea Bulgară de Cardiologie, Valeri Gelev; **Croația:** Societatea Cardiologică Croată, Bosko Skoric; **Cipru:** Societatea Cipriotă de Cardiologie, Maria Karakyriou; **Cehia:** Societatea Cehă de Cardiologie, Tomas Kovarnik; **Danemarca:** Societatea Danemercă de Cardiologie, Lene H. Nielsen; **Egipt:** Societatea Egipteană de Cardiologie, Islam Sh. Abdel-Aziz; **Estonia:** Societatea Estoniană de Cardiologie, Tiia Ainla; **Finlanda:** Societatea Finlandeză de Cardiologie, Pekka Porela; **Franța:** Societatea Franceză de Cardiologie, Hakim Benamer; **Georgia:** Societatea Georgiana de Cardiologie, Kakha Nadaraia; **Germania:** Societatea Germană de Cardiologie, Gert Richardt; **Grecia:** Societatea Hellenică de Cardiologie, Michail I. Papafakis; **Ungaria:** Societatea Ungară de Cardiologie, Dávid Becker; **Islanda:** Societatea Islandeză de Cardiologie, Ingibjörg J. Gudmundsdóttir; **Israel:** Societatea Israeliană de Cardiologie, Arik Wolak; **Italia:** Federația Italiană de Cardiologie, Carmine Riccio; **Kazahstan:** Asociația Cardiologilor din Kazahstan, Bekbolat Kulzhanovich Zholdin; **Kosovo (Republica):** Societatea Cardiologică din Kosovo, Shpend Elezi; **Kîrgîzstan:** Societatea Cardiologică din Kîrgîzstan, Saamay Abilova; **Letonia:** Societatea Letoniană de Cardiologie, Iveta Mintale; **Liban:** Societatea Libaneză de Cardiologie, Bachir Allam; **Lituania:** Societatea Lituaniană de Cardiologie, Jolita Badariene; **Luxemburg:** Societatea Luxemburgheză de Cardiologie, Bruno Pereira; **Malta:** Societatea Cardiacă Malteză, Philip Dingli; **Moldova (Republica):** Societatea Moldovenească

de Cardiologie, Valeriu Revenco; **Muntenegru:** Societatea Cardiologică din Muntenegru, Nebojsa Bulatovic; **Maroc:** Societatea Moroccană de Cardiologie, El Ghali Mohamed Benouna; **Olanda:** Societatea Olandeză de Cardiologie, Admir Dedic; **Macedonia de Nord:** Societatea Națională de Cardiologie din Macedonia de Nord, Irena Mitevska; **Norvegia:** Societatea Norvegiană de Cardiologie, Kristin Angel; **Polonia:** Societatea Poloneză de Cardiologie, Krzysztof Bryniarski; **Portugalia:** Societatea Portugheză de Cardiologie, André Miguel Coimbra Luz; **România:** Societatea Română de Cardiologie, Bogdan Alexandru Popescu; **San Marino:** Societatea de Cardiologie din San Marino, Luca Bertelli; **Serbia:** Societatea de Cardiologie din Serbia, Branko Dušan Beleslin; **Slovacia:** Societatea Slovacă de Cardiologie, Martin Hudec; **Slovenia:** Societatea Slovenă de Cardiologie, Zlatko Fras; **Spania:** Societatea Spaniolă de Cardiologie, Román Freixa-Pamias; **Suedia:** Societatea Suedeză de Cardiologie, Anna Holm; **Elveția:** Societatea Elvețiană de Cardiologie, Raban Jeger; **Republica Arabă Siriană:** Asociația Cardiovasculară Siriană, Mhd Yassin Bani Marjeh; **Tunisia:** Societatea Tunisiană de Cardiologie și Chirurgie Cardiovasculară, Rania Hammami; **Turcia:** Societatea Turkishă de Cardiologie, Vedat Aytekin; **Ucraina:** Asociația Ucraineană de Cardiologie, Elena G. Nesukay; **Regatul Unit:** Societatea Britanică de Cardiologie, Neil Swanson; și **Uzbekistan:** Asociația Cardiologilor din Uzbekistan, Aleksandr Borisovich Shek.

Comitetul de Ghiduri de Practică Clinică ESC (CPG): Eva Prescott (Președinte) (Danemarca), Stefan James (Co-Președinte) (Suedia), Elena Arbelo (Spania), Colin Baigent (Regatul Unit), Michael A. Borger (Germania), Sergio Buccheri (Suedia), Borja Ibanez (Spania), Lars Køber (Danemarca), Konstantinos C. Koskinas (Elveția), John William McEvoy (Irlanda), Borislava Mihaylova (Regatul Unit), Richard Mindham (Regatul Unit), Lis Neubeck (Regatul Unit), Jens Cosedis Nielsen (Danemarca), Agnes A. Pasquet (Belgia), Amina Rakisheva (Kazahstan), Bianca Rocca (Italia), Xavier Rossello (Spania), Ilonca Vaartjes (Olanda), Christian Vrints (Belgia), Adam Witkowski (Polonia), Katja Zeppenfeld (Olanda), și Alexia Rossiș (Italia).

ȘContribuitorii au renunțat sau au fost implicați doar într-o parte din procesul de revizuire.

Bibliografie

1. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J* 2020;**41**:407–77. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz425>
2. Collet C, Sonck J, Vandeloo B, Mizukami T, Roosens B, Lochy S, et al. Measurement of hyperemic pullback pressure gradients to characterize patterns of coronary atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 2019;**74**:1772–84. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.07.072>
3. Scarsini R, Fezzi S, Leone AM, De Maria GL, Pighi M, Marcoli M, et al. Functional patterns of coronary disease: diffuse, focal, and serial lesions. *JACC Cardiovasc Interv* 2022;**15**:2174–91. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2022.07.015>
4. Sternheim D, Power DA, Samtani R, Kini A, Fuster V, Sharma S. Myocardial bridging: diagnosis, functional assessment, and management: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol* 2021;**78**:2196–212. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.09.859>
5. Gentile F, Castiglione V, De Caterina R. Coronary artery anomalies. *Circulation* 2021;**144**:983–96. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.121.055347>
6. Del Buono MG, Montone RA, Camilli M, Carbone S, Narula J, Lavie CJ, et al. Coronary microvascular dysfunction across the spectrum of cardiovascular diseases: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol* 2021;**78**:1352–71. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.07.042>
7. Marzilli M, Crea F, Morrone D, Bonow RO, Brown DL, Camici PG, et al. Myocardial ischemia: from disease to syndrome. *Int J Cardiol* 2020;**314**:32–5. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2020.04.074>
8. Gutierrez E, Flammer AJ, Lerman LO, Elizaga J, Lerman A, Fernandez-Aviles F. Endothelial dysfunction over the course of coronary artery disease. *Eur Heart J* 2013;**34**:3175–81. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz351>
9. Allaqaband H, Gutterman DD, Kadlec AO. Physiological consequences of coronary arteriolar dysfunction and its influence on cardiovascular disease. *Physiology (Bethesda)* 2018;**33**:338–47. <https://doi.org/10.1152/physiol.00019.2018>
10. Alexander Y, Osto E, Schmidt-Trucksäss A, Shechter M, Trifunovic D, Duncker DJ, et al. Endothelial function in cardiovascular medicine: a consensus paper of the European Society of Cardiology Working Groups on Atherosclerosis and Vascular Biology, Aorta and Peripheral Vascular Diseases, Coronary Pathophysiology and Microcirculation, and Thrombosis. *Cardiovasc Res* 2021;**117**:29–42. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvaa085>
11. Trask AJ, Katz PS, Kelly AP, Galantowicz ML, Cismowski MJ, West TA, et al. Dynamic micro- and macrovascular remodeling in coronary circulation of obese Ossabaw pigs with metabolic syndrome. *J Appl Physiol* 2012;**113**:1128–40. <https://doi.org/10.1152/japplphysiol.00604.2012>
12. Campbell DJ, Somaratne JB, Prior DL, Yui M, Kenny JF, Newcomb AE, et al. Obesity is associated with lower coronary microvascular density. *PLoS One* 2013;**8**:e81798. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0081798>
13. Hinkel R, Howe A, Renner S, Ng J, Lee S, Klett K, et al. Diabetes mellitus-induced microvascular destabilization in the myocardium. *J Am Coll Cardiol* 2017;**69**:131–43. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.10.058>
14. Bajaj Navkaranbir S, Osborne MT, Gupta A, Tavakkoli A, Bravo PE, Vita T, et al. Coronary microvascular dysfunction and cardiovascular risk in obese patients. *J Am Coll Cardiol* 2018;**72**:707–17. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.05.049>
15. Seitz A, Martínez Pereyra V, Sechtem U, Ong P. Update on coronary artery spasm 2022—a narrative review. *Int J Cardiol* 2022;**359**:1–6. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2022.04.011>
16. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Bäck M, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J* 2021;**42**:3227–337. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab484>
17. Sandhu AT, Rodriguez F, Ngo S, Patel BN, Mastrodicasa D, Eng D, et al. Incidental coronary artery calcium: opportunistic screening of previous nongated chest computed tomography scans to improve statin rates (NOTIFY-1 project). *Circulation* 2023;**147**:703–14. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.122.062746>
18. Bairey Merz CN, Shaw LJ, Reis SE, Bittner V, Kelsey SF, Olson M, et al. Insights from the NHLBI-Sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) Study: Part II: gender differences in presentation, diagnosis, and outcome with regard to gender-based pathophysiology of atherosclerosis and macrovascular and microvascular coronary disease. *J Am Coll Cardiol* 2006;**47**:S21–9. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2004.12.084>
19. Andreotti F, Marchese N. Women and coronary disease. *Heart* 2008;**94**:108–16. <https://doi.org/10.1136/hrt.2005.072769>
20. Ferrari R, Abergel H, Ford I, Fox KM, Greenlaw N, Steg PG, et al. Gender- and age-related differences in clinical presentation and management of outpatients with stable coronary artery disease. *Int J Cardiol* 2013;**167**:2938–43. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2012.08.013>
21. Mehta PK, Bess C, Elias-Smale S, Vaccarino V, Quyyumi A, Pepine CJ, et al. Gender in cardiovascular medicine: chest pain and coronary artery disease. *Eur Heart J* 2019;**40**:3819–26. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz784>
22. Ford ES, Capewell S. Proportion of the decline in cardiovascular mortality disease due to prevention versus treatment: public health versus clinical care. *Annu Rev Public Health* 2011;**32**:5–22. <https://doi.org/10.1146/annurev-publhealth-031210-101211>
23. Safiri S, Karamzad N, Singh K, Carson-Chahhoud K, Adams C, Nejadghaderi SA, et al. Burden of ischemic heart disease and its attributable risk factors in 204 countries and territories, 1990–2019. *Eur J Prev Cardiol* 2022;**29**:420–31. <https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwab213>
24. Andreotti F, Crea F, Sechtem U. Diagnoses and outcomes in patients with suspected angina: what are they trying to tell us? *Eur Heart J* 2019;**40**:1436–9. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz032>
25. Diamond GA, Forrester JS. Analysis of probability as an aid in the clinical diagnosis of coronary-artery disease. *N Engl J Med* 1979;**300**:1350–8. <https://doi.org/10.1056/NEJM197906143002402>
26. Genders TS, Steyerberg EW, Alkadhi H, Leschka S, Desbiolles L, Nieman K, et al. A clinical prediction rule for the diagnosis of coronary artery disease: validation, updating, and extension. *Eur Heart J* 2011;**32**:1316–30. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz014>
27. Reeh J, Thering CB, Heitmann M, Højberg S, Sørsum C, Bech J, et al. Prediction of obstructive coronary artery disease and prognosis in patients with suspected stable angina. *Eur Heart J* 2019;**40**:1426–35. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy806>
28. Gerber Y, Gibbons RJ, Weston SA, Fabbri M, Herrmann J, Manemann SM, et al. Coronary disease surveillance in the community: angiography and revascularization. *J Am Heart Assoc* 2020;**9**:e015231. <https://doi.org/10.1161/jaha.119.015231>
29. Juarez-Orozco LE, Saraste A, Capodanno D, Prescott E, Ballo H, Bax JJ, et al. Impact of a decreasing pre-test probability

- on the performance of diagnostic tests for coronary artery disease. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2019;**20**:1198–207. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jez054>
30. Winther S, Schmidt SE, Rasmussen LD, Juárez Orozco LE, Steffensen FH, Bøtker HE, et al. Validation of the European Society of Cardiology pre-test probability model for obstructive coronary artery disease. *Eur Heart J* 2021;**42**:1401–11. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa755>
 31. Serruys PW, Hara H, Garg S, Kawashima H, Nørgaard BL, Dweck MR, et al. Coronary computed tomographic angiography for complete assessment of coronary artery disease: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol* 2021;**78**:713–36. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.06.019>
 32. Serruys WP, Kotoku N, Nørgaard LB, Garg S, Nieman K, Dweck MR, et al. Computed tomographic angiography in coronary artery disease. *EuroIntervention* 2023;**18**: e1307–27. <https://doi.org/10.4244/EIJ-D-22-00776>
 33. Douglas PS, Hoffmann U, Patel MR, Mark DB, Al-Khalidi HR, Cavanaugh B, et al. Outcomes of anatomical versus functional testing for coronary artery disease. *N Engl J Med* 2015;**372**:1291–300. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1415516>
 34. SCOT-HEART Investigators; Newby DE, Adamson PD, Berry C, Boon NA, Dweck MR, et al. Coronary CT angiography and 5-year risk of myocardial infarction. *N Engl J Med* 2018;**379**:924–33. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1805971>
 35. Mezquita AJV, Biavati F, Falk V, Alkadhi H, Hajhosseiny R, Maurovich-Horvat P, et al. Clinical quantitative coronary artery stenosis and coronary atherosclerosis imaging: a consensus statement from the Quantitative Cardiovascular Imaging Study Group. *Nat Rev Cardiol* 2023;**20**:696–714. <https://doi.org/10.1038/s41569-023-00880-4>
 36. Kunadian V, Chieffo A, Camici PG, Berry C, Escaned J, Maas AHEM, et al. An EAPCI expert consensus document on ischaemia with non-obstructive coronary arteries in collaboration with European Society of Cardiology Working Group on Coronary Pathophysiology & Microcirculation Endorsed by Coronary Vasomotor Disorders International Study Group. *Eur Heart J* 2020;**41**:3504–20. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa503>
 37. Ong P, Athanasiadis A, Borgulya G, Vokshi I, Bastiaenen R, Kubik S, et al. Clinical usefulness, angiographic characteristics, and safety evaluation of intracoronary acetylcholine provocation testing among 921 consecutive white patients with unobstructed coronary arteries. *Circulation* 2014;**129**:1723–30. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.004096>
 38. Feenstra RGT, Boerhout CKM, Woudstra J, Vink CEM, Wittekoek ME, de Waard GA, et al. Presence of coronary endothelial dysfunction, coronary vasospasm, and adenosine-mediated vasodilatory disorders in patients with ischemia and nonobstructive coronary arteries. *Circ Cardiovasc Interv* 2022;**15**:e012017. <https://doi.org/10.1161/circinterventions.122.012017>
 39. Samuels BA, Shah SM, Widmer RJ, Kobayashi Y, Miner SES, Taqueti VR, et al. Comprehensive management of ANOCA, Part 1—definition, patient population, and diagnosis: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol* 2023;**82**:1245–63. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2023.06.043>
 40. Smilowitz NR, Prasad M, Widmer RJ, Toleva O, Quesada O, Sutton NR, et al. Comprehensive management of ANOCA, Part 2—program development, treatment, and research initiatives: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol* 2023;**82**: 1264–79. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2023.06.044>
 41. Ong P, Safdar B, Seitz A, Hubert A, Beltrame JF, Prescott E. Diagnosis of coronary microvascular dysfunction in the clinic. *Cardiovasc Res* 2020;**116**:841–55. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvz339>
 42. Feenstra RGT, Seitz A, Boerhout CKM, de Winter RJ, Ong P, Beijk MAM, et al. Reference values for intracoronary Doppler flow velocity-derived hyperaemic microvascular resistance index. *Int J Cardiol* 2023;**371**:16–20. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2022.09.054>
 43. Jansen TPJ, Konst RE, Elias-Smale SE, van den Oord SC, Ong P, de Vos AMJ, et al. Assessing microvascular dysfunction in angina with unobstructed coronary arteries: JACC review topic of the week. *J Am Coll Cardiol* 2021;**78**:1471–9. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.08.028>
 44. Taqueti VR, Hachamovitch R, Murthy VL, Naya M, Foster CR, Hainer J, et al. Global coronary flow reserve is associated with adverse cardiovascular events independently of luminal angiographic severity and modifies the effect of early revascularization. *Circulation* 2015;**131**:19–27. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.011939>
 45. Schindler TH, Fearon WF, Pelletier-Galarneau M, Ambrosio G, Sechtem U, Ruddy TD, et al. PET for detection and reporting coronary microvascular dysfunction. *JACC Cardiovasc Imaging* 2023;**16**:536–48. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2022.12.015>
 46. Ong P, Seitz A. Advances in risk stratification of patients with coronary microvascular dysfunction: usefulness of stress perfusion CMR. *JACC Cardiovasc Imaging* 2021;**14**: 612–4. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2020.09.036>
 47. Maron DJ, Hochman JS, Reynolds HR, Bangalore S, O'Brien SM, Boden WE, et al. Initial invasive or conservative strategy for stable coronary disease. *New Engl J Med* 2020;**382**:1395–407. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1915922>
 48. Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, Hartigan PM, Maron DJ, Kostuk WJ, et al. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med* 2007;**356**:1503–16. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa070829>
 49. De Bruyne B, Pijls NH, Kalesan B, Barbato E, Tonino PAL, Piroth Z, et al. Fractional flow reserve-guided PCI versus medical therapy in stable coronary disease. *N Engl J Med* 2012;**367**:991–1001. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1205361>
 50. Spertus JA, Jones PG, Maron DJ, O'Brien SM, Reynolds HR, Rosenberg Y, et al. Health-status outcomes with invasive or conservative care in coronary disease. *N Engl J Med* 2020;**382**:1408–19. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1916370>
 51. Creber RM, Dimagli A, Spadaccio C, Myers A, Moscarelli M, Demetres M, et al. Effect of coronary artery bypass grafting on quality of life: a meta-analysis of randomized trials. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes* 2022;**8**:259–68. <https://doi.org/10.1093/ehjqcco/qcab075>
 52. Rajkumar CA, Foley MJ, Ahmed-Jushuf F, Nowbar AN, Simader FA, Davies JR, et al. A placebo-controlled trial of percutaneous coronary intervention for stable angina. *New Engl J Med* 2023;**389**:2319–30. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2310610>
 53. Velazquez EJ, Lee KL, Deja MA, Jain A, Sopko G, Marchenko A, et al. Coronary-artery bypass surgery in patients with left ventricular dysfunction. *N Engl J Med* 2011;**364**: 1607–16. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1100356>
 54. Velazquez EJ, Lee KL, Jones RH, Al-Khalidi HR, Hill JA, Panza JA, et al. Coronary-artery bypass surgery in patients with ischemic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2016;**374**: 1511–20. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1602001>
 55. Navarese EP, Lansky AJ, Kereiakes DJ, Kubica J, Gurbel PA, Gorog DA, et al. Cardiac mortality in patients randomised to elective coronary revascularisation plus medical therapy or medical therapy alone: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J* 2021;**42**:4638–51. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab246>
 56. Hochman JS, Ananthopolos R, Reynolds HR, Bangalore

- S, Xu Y, O'Brien SM, et al. Survival after invasive or conservative management of stable coronary disease. *Circulation* 2023; **147**:8–19. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.122.062714>
57. Douglas PS, Nanna MG, Kelsey MD, Yow E, Mark DB, Patel MR, et al. Comparison of an initial risk-based testing strategy vs usual testing in stable symptomatic patients with suspected coronary artery disease: the PRECISE randomized clinical trial. *JAMA Cardiology* 2023;**8**:904–14. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2023.2595>
58. Douglas PS, Ginsburg GS. The evaluation of chest pain in women. *New Engl J Med* 1996; **334**:1311–5. <https://doi.org/10.1056/nejm199605163342007>
59. Hemal K, Pagidipati NJ, Coles A, Dolor RJ, Mark DB, Pellikka PA, et al. Sex differences in demographics, risk factors, presentation, and noninvasive testing in stable outpatients with suspected coronary artery disease: insights from the PROMISE trial. *JACC Cardiovasc Imaging* 2016;**9**:337–46. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2016.02.001>
60. Garcia M, Mulvagh SL, Bairey Merz CN, Buring JE, Manson JE. Cardiovascular disease in women: clinical perspectives. *Circ Res* 2016;**118**:1273–93. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.307547>
61. Stepinska J, Lettino M, Ahrens I, Bueno H, Garcia-Castrillo L, Khoury A, et al. Diagnosis and risk stratification of chest pain patients in the emergency department: focus on acute coronary syndromes. A position paper of the Acute Cardiovascular Care Association. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2020;**9**:76–89. <https://doi.org/10.1177/2048872619885346>
62. Hoorweg BB, Willemssen RT, Cleef LE, Boogaerts T, Buntinx F, Glatz JFC, et al. Frequency of chest pain in primary care, diagnostic tests performed and final diagnoses. *Heart* 2017;**103**:1727–32. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2016-310905>
63. Reynolds HR, Shaw LJ, Min JK, Spertus JA, Chaitman BR, Berman DS, et al. Association of sex with severity of coronary artery disease, ischemia, and symptom burden in patients with moderate or severe ischemia: secondary analysis of the ISCHEMIA randomized clinical trial. *JAMA Cardiol* 2020;**5**:773–86. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.0822>
64. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/ EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* 2020;**41**:111–88. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455>
65. Byrne RA, Rossello X, Coughlan JJ, Barbato E, Berry C, Chieffo A, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of patients with acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2023;**44**:3720–826. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad191>
66. Campeau L. Letter: grading of angina pectoris. *Circulation* 1976;**54**:522–3. <https://doi.org/10.1161/circ.54.3.947585>
67. Fiol-Sala M, Birnbaum J, Nikus K, Bayés de Luna A. *Electrocardiography in Ischemic Heart Disease*. Hoboken, NJ: Wiley Blackwell, 2019.
68. Kannel WB, Abbott RD, Savage DD, McNamara PM. Coronary heart disease and atrial fibrillation: the Framingham study. *Am Heart J* 1983;**106**:389–96. [https://doi.org/10.1016/0002-8703\(83\)90208-9](https://doi.org/10.1016/0002-8703(83)90208-9)
69. Cohn PF, Fox KM, Daly C. Silent myocardial ischemia. *Circulation* 2003;**108**:1263–77. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000088001.59265.EE>
70. Androulakis A, Aznaouridis KA, Aggeli CJ, Roussakis GN, Michaelides AP, Kartalis AN, et al. 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**:1909–11. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2007.08.005>
71. Guo Y, Zhang L, Wang C, Zhao Y, Chen W, Gao M, et al. Medical treatment and long-term outcome of chronic atrial fibrillation in the aged with chest distress: a retrospective analysis versus sinus rhythm. *Clin Interv Aging* 2011;**6**:193–8. <https://doi.org/10.2147/CIA.S21775>
72. Nucifora G, Schuijf JD, van Werkhoven JM, Trines SA, Kajander S, Tops LF, et al. Relationship between obstructive coronary artery disease and abnormal stress testing in patients with paroxysmal or persistent atrial fibrillation. *Int J Cardiovasc Imaging* 2011; **27**:777–85. <https://doi.org/10.1007/s10554-010-9725-x>
73. Beltrame JF, Crea F, Kaski JC, Ogawa H, Ong P, Sechtem U, et al. International standardization of diagnostic criteria for vasospastic angina. *Eur Heart J* 2017;**38**:2565–8. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv351>
74. Forslund L, Hjemdahl P, Held C, Björkander I, Eriksson SV, Rehnqvist N. Ischaemia during exercise and ambulatory monitoring in patients with stable angina pectoris and healthy controls. Gender differences and relationships to catecholamines. *Eur Heart J* 1998;**19**:578–87. <https://doi.org/10.1053/eurhj.1997.0819>
75. Davies RF, Goldberg AD, Forman S, Pepine CJ, Knatterud GL, Geller N, et al. 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**:2037–43. <https://doi.org/10.1161/01.cir.95.8.2037>
76. Stone PH, Chaitman BR, Forman S, Andrews TC, Bittner V, Bourassa MG, et al. Prognostic significance of myocardial ischemia detected by ambulatory electrocardiography, exercise treadmill testing, and electrocardiogram at rest to predict cardiac events by one year (the Asymptomatic Cardiac Ischemia Pilot [ACIP] study). *Am J Cardiol* 1997;**80**:1395–401. [https://doi.org/10.1016/s0002-9149\(97\)00706-6](https://doi.org/10.1016/s0002-9149(97)00706-6)
77. Shaw LJ, Bairey Merz CN, Pepine CJ, Reis SE, Bittner V, Kelsey SF, et al. Insights from the NHLBI-Sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) Study: Part I: gender differences in traditional and novel risk factors, symptom evaluation, and gender-optimized diagnostic strategies. *J Am Coll Cardiol* 2006;**47**:S4–20. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2005.01.072>
78. Reichlin T, Hochholzer W, Bassetti S, Steuer S, Stelzig C, Hartwiger S, et al. Early diagnosis of myocardial infarction with sensitive cardiac troponin assays. *N Engl J Med* 2009; **361**:858–67. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0900428>
79. Keller T, Zeller T, Peetz D, Tzikas S, Roth A, Czyz E, et al. Sensitive troponin I assay in early diagnosis of acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2009;**361**:868–77. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0903515>
80. Nelson SD, Kou WH, Annesley T, de Buitelir M, Morady F. Significance of ST segment depression during paroxysmal supraventricular tachycardia. *J Am Coll Cardiol* 1988;**12**: 383–7. [https://doi.org/10.1016/0735-1097\(88\)90410-x](https://doi.org/10.1016/0735-1097(88)90410-x)
81. Imrie JR, Yee R, Klein GJ, Sharma AD. Incidence and clinical significance of ST segment depression in supraventricular tachycardia. *Can J Cardiol* 1990;**6**:323–6. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2017.01.002>
82. Riva SI, Della Bella P, Fassini G, Carbucicchio C, Tondo C. Value of analysis of ST segment changes during tachycardia in determining type of narrow QRS complex tachycardia. *J Am Coll Cardiol* 1996;**27**:1480–5. [https://doi.org/10.1016/0735-1097\(96\)00013-7](https://doi.org/10.1016/0735-1097(96)00013-7)
83. Rivera S, De La Paz Rikapito M, Conde D, Verdu M, Roux J, Paredes F. The retrograde P-wave theory: explaining ST segment depression in supraventricular tachycardia by retrograde AV node conduction. *Pacing Clin Electrophysiol* 2014;**37**:1100–5. <https://doi.org/10.1111/pace.12394>
84. Mercik J, Radziejewska J, Pach K, Zawadzki G, Zysko D, Gajek J, et al. ST-segment depression in atrioventricular

- nodal reentrant tachycardia: important finding or just an artifact? *Medicine (Baltimore)* 2022;**101**:e31806. <https://doi.org/10.1097/md.00000000000031806>
85. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, Bailey CJ, Ceriello A, Delgado V, et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: the Task Force for diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J* 2019;**41**:255–323. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz486>
 86. Marx N, Federici M, Schütt K, Müller-Wieland D, Ajjan RA, Antunes MJ, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes: developed by the task force on the management of cardiovascular disease in patients with diabetes of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2023;**44**:4043–140. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad192>
 87. Nordestgaard BG, Langsted A, Mora S, Kolovou G, Baum H, Bruckert E, et al. Fasting is not routinely required for determination of a lipid profile: clinical and laboratory implications including flagging at desirable concentration cut-points—a joint consensus statement from the European Atherosclerosis Society and European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. *Eur Heart J* 2016;**37**:1944–58. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw152>
 88. Kamstrup PR, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. Extreme lipoprotein(a) levels and improved cardiovascular risk prediction. *J Am Coll Cardiol* 2013;**61**:1146–56. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.12.023>
 89. Rossello X. Lifetime risk estimation in atherosclerotic cardiovascular disease: where inflammation meets lipoprotein(a). *J Am Coll Cardiol* 2021;**78**:1095–6. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.07.035>
 90. Boffa MB, Stranges S, Klar N, Moriarty PM, Watts GF, Koschinsky ML. Lipoprotein(a) and secondary prevention of atherothrombotic events: a critical appraisal. *J Clin Lipidol* 2018;**12**:1358–66. <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2018.08.012>
 91. Malick WA, Goonewardena SN, Koenig W, Rosenson RS. Clinical trial design for lipoprotein(a)-lowering therapies: JACC focus seminar 2/3. *J Am Coll Cardiol* 2023;**81**: 1633–45. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2023.02.033>
 92. Kronenberg F, Mora S, Stroes ESG, Ference BA, Arsenault BJ, Berglund L, et al. Lipoprotein(a) in atherosclerotic cardiovascular disease and aortic stenosis: a European Atherosclerosis Society consensus statement. *Eur Heart J* 2022;**43**: 3925–46. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac361>
 93. Lopes NH, da Silva Paulitsch F, Pereira A, Garzillo CL, Ferreira JF, Stolf N, et al. Mild chronic kidney dysfunction and treatment strategies for stable coronary artery disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009;**137**:1443–9. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2008.11.028>
 94. 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. <https://doi.org/10.1136/bmj.c4986>
 95. Nitsch D, Grams M, Sang Y, Black C, Cirillo M, Djurdjev O, et al. Associations of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with mortality and renal failure by sex: a meta-analysis. *BMJ* 2013;**346**:f324. <https://doi.org/10.1136/bmj.f324>
 96. Omland T, de Lemos JA, Sabatine MS, Christophi CA, Rice MM, Jablonski KA, et al. A sensitive cardiac troponin T assay in stable coronary artery disease. *N Engl J Med* 2009;**361**:2538–47. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0805299>
 97. de Lemos JA, Drazner MH, Omland T, Ayers CR, Khera A, Rohatgi A, et al. Association of troponin T detected with a highly sensitive assay and cardiac structure and mortality risk in the general population. *JAMA* 2010;**304**:2503–12. <https://doi.org/10.1001/jama.2010.1768>
 98. Omland T, Pfeffer MA, Solomon SD, de Lemos JA, Røsjø H, Šaltytė Benth J, et al. Prognostic value of cardiac troponin I measured with a highly sensitive assay in patients with stable coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2013;**61**:1240–9. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.12.026>
 99. van Holten TC, Waanders LF, de Groot PG, Vissers J, Hoefer IE, Pasterkamp G, et al. Circulating biomarkers for predicting cardiovascular disease risk; a systematic review and comprehensive overview of meta-analyses. *PLoS One* 2013;**8**:e62080. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0062080>
 100. Everett BM, Brooks MM, Vlachos HE, Chaitman BR, Frye RL, Bhatt DL, et al. Troponin and cardiac events in stable ischemic heart disease and diabetes. *N Engl J Med* 2015;**373**:610–20. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1415921>
 101. Laufer EM, Mingels AM, Winkens MH, Joosen IAPG, Schellings MWM, Leiner T, et al. The extent of coronary atherosclerosis is associated with increasing circulating levels of high sensitive cardiac troponin T. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2010;**30**:1269–75. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.109.200394>
 102. Madsen DM, Diederichsen ACP, Hosbond SE, Gerke O, Mickley H. Diagnostic and prognostic value of a careful symptom evaluation and high sensitive troponin in patients with suspected stable angina pectoris without prior cardiovascular disease. *Atherosclerosis* 2017;**258**:131–7. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2016.11.030>
 103. Adamson PD, Hunter A, Madsen DM, Shah ASV, McAllister DA, Pawade TA, et al. High-sensitivity cardiac troponin I and the diagnosis of coronary artery disease in patients with suspected angina pectoris. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2018;**11**:e004227. <https://doi.org/10.1161/circoutcomes.117.004227>
 104. Januzzi JL Jr, Suchindran S, Coles A, Ferencik M, Patel MR, Hoffmann U, et al. High-sensitivity troponin I and coronary computed tomography in symptomatic outpatients with suspected CAD: insights from the PROMISE trial. *JACC Cardiovasc Imaging* 2019;**12**:1047–55. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2018.01.021>
 105. Vavassori C, Cipriani E, Colombo GI. Circulating microRNAs as novel biomarkers in risk assessment and prognosis of coronary artery disease. *Eur Cardiol* 2022;**17**:e06. <https://doi.org/10.15420/ecr.2021.47>
 106. Hoogeveen RM, Pereira JPB, Nurmohamed NS, Zampoleri V, Bom MJ, Baragetti A, et al. Improved cardiovascular risk prediction using targeted plasma proteomics in primary prevention. *Eur Heart J* 2020;**41**:3998–4007. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa648>
 107. Ibrahim NE, Januzzi JL Jr, Magaret CA, Gaggin HK, Rhyne RF, Gandhi PU, et al. A clinical and biomarker scoring system to predict the presence of obstructive coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2017;**69**:1147–56. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.12.021>
 108. Hilvo M, Meikle PJ, Pedersen ER, Tell GS, Dhar I, Brenner H, et al. Development and validation of a ceramide- and phospholipid-based cardiovascular risk estimation score for coronary artery disease patients. *Eur Heart J* 2020;**41**:371–80. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz387>
 109. Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2002;**346**:1075–83. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa013307>

- J Med* 2000; **342**:836–43. <https://doi.org/10.1056/nejm200003233421202>
110. Danesh J, Wheeler JG, Hirschfield GM, Eda S, Eiriksdottir G, Rumley A, et al. C-reactive protein and other circulating markers of inflammation in the prediction of coronary heart disease. *N Engl J Med* 2004;**350**:1387–97. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa032804>
 111. Sinning JM, Bickel C, Messow CM, Schnabel R, Lubos E, Rupprecht HJ, et al. Impact of C-reactive protein and fibrinogen on cardiovascular prognosis in patients with stable angina pectoris: the AtheroGene study. *Eur Heart J* 2006;**27**:2962–8. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehl362>
 112. Jia RF, Li L, Li H, Cao X-J, Ruan Y, Meng S, et al. Meta-analysis of C-reactive protein and risk of angina pectoris. *Am J Cardiol* 2020;**125**:1039–45. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2020.01.005>
 113. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med* 1997;**336**:973–9. <https://doi.org/10.1056/nejm199704033361401>
 114. Thompson SG, Kienast J, Pyke SD, Haverkate F, van de Loo JC. Hemostatic factors and the risk of myocardial infarction or sudden death in patients with angina pectoris.
 115. European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities Angina Pectoris Study Group. *N Engl J Med* 1995;**332**:635–41. <https://doi.org/10.1056/nejm199503093321003>
 116. De Luca G, Verdoia M, Casetti E, Schaffer A, Cavallino C, Bolzani V, et al. High fibrinogen level is an independent predictor of presence and extent of coronary artery disease among Italian population. *J Thromb Thrombolysis* 2011;**31**:458–63. <https://doi.org/10.1007/s11239-010-0531-z>
 117. Ndrepepa G, Braun S, King L, Fusaro M, Keta D, Cassese S, et al. Relation of fibrinogen level with cardiovascular events in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2013;**111**:804–10. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2012.11.060>
 118. Kannel WB, Wolf PA, Castelli WP, D'Agostino RB. Fibrinogen and risk of cardiovascular disease: the Framingham study. *JAMA* 1987;**258**:1183–6. <https://doi.org/10.1001/jama.1987.03400090067035>
 119. Appiah D, Schreiner PJ, MacLehose RF, Folsom AR. Association of plasma γ ' fibrinogen with incident cardiovascular disease: the Atherosclerosis Risk Factors Study. *Am J Epidemiol* 2007;**165**:100–6. <https://doi.org/10.1093/aje/kwz025>
 120. Colledanchise KN, Mantella LE, Héту MF, Liblik K, Abunassar JG, Johri AM. Femoral plaque burden by ultrasound is a better indicator of significant coronary artery disease over ankle brachial index. *Int J Cardiovasc Imaging* 2021;**37**:2965–73. <https://doi.org/10.1007/s10554-021-02334-9>
 121. Bjerking LH, Winther S, Hansen KW, Galatius S, Böttcher M, Prescott E. Prediction models as gatekeepers for diagnostic testing in angina patients with suspected chronic coronary syndrome. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes* 2022;**8**:630–9. <https://doi.org/10.1093/ehjqcco/qcac025>
 122. Rasmussen LD, Karim SR, Westra J, et al. Clinical likelihood prediction of hemodynamically obstructive coronary artery disease in patients with stable chest pain. *JACC Cardiovasc Imaging* 2024; In press. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2024.04.015>
 123. Winther S, Nissen L, Westra J, Schmidt SE, Bouteldja N, Knudsen LL, et al. Pre-test probability prediction in patients with a low to intermediate probability of coronary artery disease: a prospective study with a fractional flow reserve endpoint. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2019;**20**:1208–18. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jez058>
 124. Winther S, Schmidt Samuel E, Knuuti J, Böttcher M. Comparison of pretest probability models of obstructive coronary artery disease. *JACC Cardiovasc Imaging* 2022;**15**:173–5. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2021.11.019>
 125. Brix GS, Rasmussen LD, Rohde PD, Schmidt SE, Nyegaard M, Douglas PS, et al. Calcium scoring improves clinical management in patients with low clinical likelihood of coronary artery disease. *JACC Cardiovasc Imaging* 2024;**17**:625–39. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2023.11.008>
 126. Christman MP, Bittencourt MS, Hultén E, Saksena E, Hainer J, Skali H, et al. Yield of downstream tests after exercise treadmill testing: a prospective cohort study. *J Am Coll Cardiol* 2014;**63**:1264–74. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.11.052>
 127. Daly CA, De Stavola B, Sendon JL, Tavazzi L, Boersma E, Clemens F, et al. Predicting prognosis in stable angina—results from the Euro heart survey of stable angina: prospective observational study. *BMJ* 2006;**332**:262–7. <https://doi.org/10.1136/bmj.38695.605440.AE>
 128. Cerqueira MD, Weissman NJ, Dilsizian V, Jacobs AK, Kaul S, Laskey WK, et al. Standardized myocardial segmentation and nomenclature for tomographic imaging of the heart. A statement for healthcare professionals from the Cardiac Imaging Committee of the Council on Clinical Cardiology of the American Heart Association. *Circulation* 2002;**105**:539–42. <https://doi.org/10.1161/hc0402.102975>
 129. Eek C, Grenne B, Brunvand H, Aakhus S, Endresen K, Hol PK, et al. Strain echocardiography and wall motion score index predicts final infarct size in patients with non-ST-segment-elevation myocardial infarction. *Circ Cardiovasc Imaging* 2010;**3**:187–94. <https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.109.910521>
 130. Smedsrud MK, Sarvari S, Haugaa KH, Gjesdal O, Ørn S, Aaberge L, et al. Duration of myocardial early systolic lengthening predicts the presence of significant coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2012;**60**:1086–93. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.06.022>
 131. Biering-Sørensen T, Hoffmann S, Mogelvang R, Zeeberg Iversen A, Galatius S, Fritz-Hansen T, et al. Myocardial strain analysis by 2-dimensional speckle tracking echocardiography improves diagnostics of coronary artery stenosis in stable angina pectoris. *Circ Cardiovasc Imaging* 2014;**7**:58–65. <https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.113.000989>
 132. Smedsrud MK, Gravning J, Omland T, Eek C, Mørkrid L, Skulstad H, et al. Sensitive cardiac troponins and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in stable coronary artery disease: correlation with left ventricular function as assessed by myocardial strain. *Int J Cardiovasc Imaging* 2015;**31**:967–73. <https://doi.org/10.1007/s10554-015-0646-6>
 133. Edwards NFA, Scalia GM, Shiino K, Sabapathy S, Anderson B, Chamberlain R, et al. Global myocardial work is superior to global longitudinal strain to predict significant coronary artery disease in patients with normal left ventricular function and wall motion. *J Am Soc Echocardiogr* 2019;**32**:947–57. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2019.02.014>
 134. Shaw LJ, Bugiardini R, Merz CN. Women and ischemic heart disease: evolving knowledge. *J Am Coll Cardiol* 2009;**54**:1561–75. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.04.098>
 135. Galderisi M, Cosyns B, Edvardsen T, Cardim N, Delgado V, Di Salvo G, et al. Standardization of adult transthoracic echocardiography reporting in agreement with recent chamber quantification, diastolic function, and heart valve disease recommendations: an expert consensus document of the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2017;**18**:1301–10. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jex244>

136. Steeds RP, Garbi M, Cardim N, Kasprzak JD, Sade E, Nihoyannopoulos P, et al. EACVI appropriateness criteria for the use of transthoracic echocardiography in adults: a re- port of literature and current practice review. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2017;**18**: 1191–204. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jew333>
137. Senior R, Becher H, Monaghan M, Agati L, Zamorano J, Vanoverschelde JL, et al. Clinical practice of contrast echocardiography: recommendation by the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) 2017. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2017;**18**: 1205–1205af. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jex182>
138. Greenwood JP, Ripley DP, Berry C, McCann GP, Plein S, Bucciarelli-Ducci C, et al. Effect of care guided by cardiovascular magnetic resonance, myocardial perfusion scintigraphy, or NICE guidelines on subsequent unnecessary angiography rates: the CE-MARC 2 randomized clinical trial. *JAMA* 2016;**316**:1051–60. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.12680>
139. Motwani M, Swoboda PP, Plein S, Greenwood JP. Role of cardiovascular magnetic resonance in the management of patients with stable coronary artery disease. *Heart* 2018;**104**:888–94. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2017-311658>
140. Kim RJ, Wu E, Rafael A, Chen E-L, Parker MA, Simonetti O, et al. The use of contrast-enhanced magnetic resonance imaging to identify reversible myocardial dysfunction. *N Engl J Med* 2000;**343**:1445–53. <https://doi.org/10.1056/NEJM200011163432003>
141. Gómez-Revelles S, Rossello X, Díaz-Villanueva J, López-Lima I, Sciarresi E, Estofán M, et al. Prognostic value of a new semiquantitative score system for adenosine stress myocardial perfusion by CMR. *Eur Radiol* 2019;**29**:2263–71. <https://doi.org/10.1007/s00330-018-5774-7>
142. Emond M, Mock MB, Davis KB, Fisher LD, Holmes DR, Chaitman BR, et al. Long-term survival of medically treated patients in the Coronary Artery Surgery Study (CASS) registry. *Circulation* 1994;**90**:2645–57. <https://doi.org/10.1161/01.cir.90.6.2645>
143. Daly C, Norrie J, Murdoch DL, Ford I, Dargie HJ, Fox K, et al. The value of routine non-invasive tests to predict clinical outcome in stable angina. *Eur Heart J* 2003;**24**:532–40. [https://doi.org/10.1016/s0195-668x\(02\)00820-5](https://doi.org/10.1016/s0195-668x(02)00820-5)
144. Vitarelli A, Tiukinhoy S, Di Luzio S, Zampino M, Gheorghiadu M. The role of echocardiography in the diagnosis and management of heart failure. *Heart Fail Rev* 2003;**8**: 181–9. <https://doi.org/10.1023/a:1023001104207>
145. Petersen SE, Khanji MY, Plein S, Lancellotti P, Bucciarelli-Ducci C. European Association of Cardiovascular Imaging expert consensus paper: a comprehensive review of cardiovascular magnetic resonance normal values of cardiac chamber size and aortic root in adults and recommendations for grading severity. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2019;**20**:1321–31. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jez232>
146. Hoffmann R, von Bardeleben S, Kasprzak JD, Borges AC, ten Cate F, Firschke C, et al. Analysis of regional left ventricular function by cineventriculography, cardiac magnetic resonance imaging, and unenhanced and contrast-enhanced echocardiography: a multicenter comparison of methods. *J Am Coll Cardiol* 2006;**47**:121–8. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2005.10.012>
147. Williams MC, Hunter A, Shah ASV, Assi V, Lewis S, Smith J, et al. Use of coronary computed tomographic angiography to guide management of patients with coronary disease. *J Am Coll Cardiol* 2016;**67**:1759–68. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.02.026>
148. Singh T, Bing R, Dweck MR, van Beek EJR, Mills NL, Williams MC, et al. Exercise electrocardiography and computed tomography coronary angiography for patients with suspected stable angina pectoris: a post hoc analysis of the randomized SCOT-HEART trial. *JAMA Cardiol* 2020;**5**:920–8. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.1567>
149. Zacharias K, Ahmed A, Shah BN, Gurunathan S, Young G, Acosta D, et al. Relative clinical and economic impact of exercise echocardiography vs. exercise electrocardiography, as first line investigation in patients without known coronary artery disease and new stable angina: a randomized prospective study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2017;**18**:195–202. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jew049>
150. Shaw LJ, Mieres JH, Hendel RH, Boden WE, Gulati M, Veledar E, et al. 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**:1239–49. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.029660>
151. Mark DB, Shaw L, Harrell FE Jr, Hlatky MA, Lee KL, Bengtson JR, et al. Prognostic value of a treadmill exercise score in outpatients with suspected coronary artery disease. *N Engl J Med* 1991;**325**:849–53. <https://doi.org/10.1056/NEJM199109193251204>
152. Araki H, Koiwaya Y, Nakagaki O, Nakamura M. Diurnal distribution of ST-segment elevation and related arrhythmias in patients with variant angina: a study by ambulatory ECG monitoring. *Circulation* 1983;**67**:995–1000. <https://doi.org/10.1161/01.cir.67.5.995>
153. Onaka H, Hirota Y, Shimada S, Kita Y, Sakai Y, Kawakami Y, et al. Clinical observation of spontaneous anginal attacks and multivessel spasm in variant angina pectoris with normal coronary arteries: evaluation by 24-hour 12-lead electrocardiography with computer analysis. *J Am Coll Cardiol* 1996;**27**:38–44. [https://doi.org/10.1016/0735-1097\(95\)00423-8](https://doi.org/10.1016/0735-1097(95)00423-8)
154. Beijk MA, Vlastra WV, Delewi R, van de Hoef TP, Boekholdt SM, Sjauw KD, et al. Myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries: a focus on vasospastic angina. *Neth Heart J* 2019;**27**:237–45. <https://doi.org/10.1007/s12471-019-1232-7>
155. Tonino PA, Fearon WF, De Bruyne B, Oldroyd KG, Leesar MA, Ver Lee PN, et al. Angiographic versus functional severity of coronary artery stenoses in the FAME study fractional flow reserve versus angiography in multivessel evaluation. *J Am Coll Cardiol* 2010;**55**:2816–21. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.11.096>
156. Siontis GC, Mavridis D, Greenwood JP, Coles B, Nikolakopoulou A, Jüni P, et al. Outcomes of non-invasive diagnostic modalities for the detection of coronary artery disease: network meta-analysis of diagnostic randomised controlled trials. *BMJ* 2018; **360**:k504. <https://doi.org/10.1136/bmj.k504>
157. Celeng C, Leiner T, Maurovich-Horvat P, Merkely B, de Jong P, Dankbaar JW, et al. Anatomical and functional computed tomography for diagnosing hemodynamically significant coronary artery disease: a meta-analysis. *JACC Cardiovasc Imaging* 2019;**12**: 1316–25. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2018.07.022>
158. Mickley H, Veien KT, Gerke O, Lambrechtsen J, Rohold A, Steffensen FH, et al. Diagnostic and clinical value of FFR(CT) in stable chest pain patients with extensive coronary calcification: the FACC study. *JACC Cardiovasc Imaging* 2022;**15**:1046–58. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2021.12.010>
159. Pontone G, Weir-McCall JR, Baggiano A, Del Torto A, Fusini L, Guglielmo M, et al. Determinants of rejection rate for

- coronary CT angiography fractional flow reserve analysis. *Radiology* 2019;**292**:597–605. <https://doi.org/10.1148/radiol.2019182673>
160. Rochitte CE, George RT, Chen MY, Arbab-Zadeh A, Dewey M, Miller JM, et al. Computed tomography angiography and perfusion to assess coronary artery stenosis causing perfusion defects by single photon emission computed tomography: the CORE320 study. *Eur Heart J* 2014;**35**:1120–30. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/eh488>
 161. Rossi A, Merkus D, Klotz E, Mollet N, de Feyter PJ, Krestin GP. Stress myocardial perfusion: imaging with multidetector CT. *Radiology* 2014;**270**:25–46. <https://doi.org/10.1148/radiol.13112739>
 162. Adamson PD, Williams MC, Dweck MR, Mills NL, Boon NA, Daghem M, et al. Guiding therapy by coronary CT angiography improves outcomes in patients with stable chest pain. *J Am Coll Cardiol* 2019;**74**:2058–70. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.07.085>
 163. Foy AJ, Dhruva SS, Peterson B, Mandrola JM, Morgan DJ, Redberg RF. Coronary computed tomography angiography vs functional stress testing for patients with suspected coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Intern Med* 2017; **177**:1623–31. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2017.4772>
 164. Cury RC, Leipsic J, Abbara S, Achenbach S, Berman D, Bittencourt M, et al. CAD-RADS 2.0—2022 Coronary Artery Disease—Reporting and Data System an expert consensus document of the Society of Cardiovascular Computed Tomography (SCCT), the American College of Cardiology (ACC), the American College of Radiology (ACR) and the North America Society of Cardiovascular Imaging (NASCI). *J Cardiovasc Comput Tomogr* 2022;**16**:536–57. <https://doi.org/10.1016/j.jcct.2022.07.002>
 165. Miller JM, Rochitte CE, Dewey M, Arbab-Zadeh A, Niinuma H, Gottlieb I, et al. Diagnostic performance of coronary angiography by 64-row CT. *N Engl J Med* 2008;**359**:2324–36. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0806576>
 166. Min JK, Koduru S, Dunning AM, Cole JH, Hines JL, Greenwell D, et al. Coronary CT angiography versus myocardial perfusion imaging for near-term quality of life, cost and radiation exposure: a prospective multicenter randomized pilot trial. *J Cardiovasc Comput Tomogr* 2012;**6**:274–83. <https://doi.org/10.1016/j.jcct.2012.06.002>
 167. Dewey M, Rief M, Martus P, Kendziora B, Feger S, Dreger H, et al. Evaluation of computed tomography in patients with atypical angina or chest pain clinically referred for invasive coronary angiography: randomised controlled trial. *BMJ* 2016;**355**:i5441. <https://doi.org/10.1136/bmj.i5441>
 168. Sharma A, Coles A, Sekaran NK, Pagidipati NJ, Lu MT, Mark DB, et al. Stress testing versus CT angiography in patients with diabetes and suspected coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2019;**73**:893–902. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.11.056>
 169. Smulders MW, Jaarsma C, Nelemans PJ, Bekkers SCAM, Bucerius J, Leiner T, et al. Comparison of the prognostic value of negative non-invasive cardiac investigations in patients with suspected or known coronary artery disease—a meta-analysis. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2017;**18**:980–7. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jex014>
 170. Varga A, Garcia MA, Picano E. Safety of stress echocardiography (from the International Stress Echo Complication Registry). *Am J Cardiol* 2006;**98**:541–3. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2006.02.064>
 171. Pellikka PA, Arruda-Olson A, Chaudhry FA, Chen MH, Marshall JE, Porter TR, et al. Guidelines for performance, interpretation, and application of stress echocardiography in ischemic heart disease: from the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2020;**33**:1–41.e8. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2019.07.001>
 172. Plana JC, Mikati IA, Dokainish H, Lakkis N, Abukhalil J, Davis R, et al. 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**:145–52. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2007.10.014>
 173. Abdelmoneim SS, Dhoble A, Bernier M, Erwin PJ, Korosoglou G, Senior R, et al. Quantitative myocardial contrast echocardiography during pharmacological stress for diagnosis of coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis of diagnostic accuracy studies. *Eur J Echocardiogr* 2009;**10**:813–25. <https://doi.org/10.1093/ejehocardiography/jep084>
 174. Rinkevich D, Belcik T, Gupta NC, Cannard E, Alkayed NJ, Kaul S. Coronary autoregulation is abnormal in syndrome X: insights using myocardial contrast echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2013;**26**:290–6. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2012.12.008>
 175. Porter TR, Mulvagh SL, Abdelmoneim SS, Becher H, Belcik JT, Bierig M, et al. Clinical applications of ultrasonic enhancing agents in echocardiography: 2018 American Society of Echocardiography Guidelines update. *J Am Soc Echocardiogr* 2018;**31**: 241–74. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2017.11.013>
 176. Ciampi Q, Zagatina A, Cortigiani L, Gaibazzi N, Borguezan Daros C, Zhuravskaya N, et al. Functional, anatomical, and prognostic correlates of coronary flow velocity reserve during stress echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 2019;**74**:2278–91. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.08.1046>
 177. Ahmadvazir S, Pradhan J, Khattar RS, Senior R. Long-term prognostic value of simultaneous assessment of atherosclerosis and ischemia in patients with suspected angina: implications for routine use of carotid ultrasound during stress echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2020;**33**:559–69. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2019.11.019>
 178. 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**:2566–71. <https://doi.org/10.1161/01.cir.103.21.2566>
 179. Gurunathan S, Zacharias K, Akhtar M, Ahmed A, Mehta V, Karogiannis N, et al. Cost-effectiveness of a management strategy based on exercise echocardiography versus exercise electrocardiography in patients presenting with suspected angina during long term follow up: a randomized study. *Int J Cardiol* 2018;**259**:1–7. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2018.01.112>
 180. Woodward W, Dockerill C, McCourt A, Upton R, O'Driscoll J, Balkhausen K, et al. Real-world performance and accuracy of stress echocardiography: the EVAREST observational multi-centre study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2022;**23**:689–98. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jeab092>
 181. Edvardsen T, Asch FM, Davidson B, Delgado V, DeMaria A, Dilsizian V, et al. Non-invasive imaging in coronary syndromes: recommendations of the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography, in collaboration with the American Society of Nuclear Cardiology, Society of Cardiovascular Computed Tomography, and Society for Cardiovascular Magnetic Resonance. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2022;**23**:e6–33. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jeab244>
 182. Jeetley P, Hickman M, Kamp O, Lang RM, Thomas JD, Vannan MA, et al. Myocardial contrast echocardiography

- for the detection of coronary artery stenosis: a prospective multicenter study in comparison with single-photon emission computed tomography. *J Am Coll Cardiol* 2006;**47**:141–5. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2005.08.054>
183. Gaibazzi N, Reverberi C, Lorenzoni V, Molinaro S, Porter TR. Prognostic value of high-dose dipyridamole stress myocardial contrast perfusion echocardiography. *Circulation* 2012;**126**:1217–24. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.112.110031>
 184. Senior R, Moreo A, Gaibazzi N, Agati L, Tiemann K, Shivalkar B, et al. Comparison of sulfur hexafluoride microbubble (SonoVue)-enhanced myocardial contrast echocardiography with gated single-photon emission computed tomography for detection of significant coronary artery disease: a large European multicenter study. *J Am Coll Cardiol* 2013;**62**:1353–61. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.04.082>
 185. Yang Z, Zheng H, Zhou T, Yang L-F, Hu X-F, Peng Z-H, et al. Diagnostic performance of myocardial perfusion imaging with SPECT, CT and MR compared to fractional flow reserve as reference standard. *Int J Cardiol* 2015;**190**:103–5. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2015.04.091>
 186. Dai N, Zhang X, Zhang Y, Hou L, Li W, Fan B, et al. Enhanced diagnostic utility achieved by myocardial blood analysis: a meta-analysis of noninvasive cardiac imaging in the detection of functional coronary artery disease. *Int J Cardiol* 2016;**221**:665–73. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.07.031>
 187. Cantoni V, Green R, Acampa W, Zampella E, Assante R, Nappi C, et al. Diagnostic performance of myocardial perfusion imaging with conventional and CZT single-photon emission computed tomography in detecting coronary artery disease: a meta-analysis. *J Nucl Cardiol* 2021;**28**:698–715. <https://doi.org/10.1007/s12350-019-01747-3>
 188. Juárez-Orozco LE, Tio RA, Alexanderson E, Dweck M, Vliegenthart R, El Moumni M, et al. Quantitative myocardial perfusion evaluation with positron emission tomography and the risk of cardiovascular events in patients with coronary artery disease: a systematic review of prognostic studies. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2018;**19**:1179–87. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jex331>
 189. Groepenhoff F, Klaassen RGM, Valstar GB, Bots SH, Onland-Moret NC, Den Ruijter HM, et al. Evaluation of non-invasive imaging parameters in coronary microvascular disease: a systematic review. *BMC Med Imaging* 2021;**21**:5. <https://doi.org/10.1186/s12880-020-00535-7>
 190. 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**: 1828–37. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.07.038>
 191. Danad I, Raijmakers PG, Driessen RS, Leipsic J, Raju R, Naoum C, et al. Comparison of coronary CT angiography, SPECT, PET, and hybrid imaging for diagnosis of ischemic heart disease determined by fractional flow reserve. *JAMA Cardiol* 2017;**2**:1100–7. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2017.2471>
 192. Patel KK, Al Badarin F, Chan PS, Spertus JA, Courter S, Kennedy KF, et al. Randomized comparison of clinical effectiveness of pharmacologic SPECT and PET MPI in symptomatic CAD patients. *JACC Cardiovasc Imaging* 2019;**12**:1821–31. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.07.038>
 193. Davies JE, Sen S, Dehbi HM, Al-Lamee R, Petraco R, Nijjer SS, et al. Use of the instantaneous wave-free ratio or fractional flow reserve in PCI. *N Engl J Med* 2017;**376**: 1824–34. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1700445>
 194. Gargiulo P, Dellegrottaglie S, Bruzzese D, Savarese G, Scala O, Ruggiero D, et al. The prognostic value of normal stress cardiac magnetic resonance in patients with known or suspected coronary artery disease: a meta-analysis. *Circ Cardiovasc Imaging* 2013;**6**: 574–82. <https://doi.org/10.1161/circimaging.113.000035>
 195. Ricci F, Khanji MY, Bisaccia G, Cipriani A, Di Cesare A, Ceriello L, et al. Diagnostic and prognostic value of stress cardiovascular magnetic resonance imaging in patients with known or suspected coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Cardiol* 2023;**8**:662–73. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2023.1290>
 196. Nagel E, Lehmkuhl HB, Bocksch W, Klein C, Vogel U, Frantz E, et al. 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**:763–70. <https://doi.org/10.1161/01.cir.99.6.763>
 197. Di Leo G, Fisci E, Secchi F, Ali M, Ambrogi F, Sconfienza LM, et al. Diagnostic accuracy of magnetic resonance angiography for detection of coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur Radiol* 2016;**26**:3706–18. <https://doi.org/10.1007/s00330-015-4134-0>
 198. Shaw LJ, Weintraub WS, Maron DJ, Hartigan PM, Hachamovitch R, Min JK, et al. 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**:243–50. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2012.05.018>
 199. Kay J, Dorbala S, Goyal A, Fazel R, Di Carli MF, Einstein AJ, et al. Influence of sex on risk stratification with stress myocardial perfusion Rb-82 positron emission tomography: results from the PET (Positron Emission Tomography) Prognosis Multicenter Registry. *J Am Coll Cardiol* 2013;**62**:1866–76. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.06.017>
 200. Rozanski A, Gransar H, Min JK, Hayes SW, Friedman JD, Thomson LEJ, et al. Long-term mortality following normal exercise myocardial perfusion SPECT according to coronary disease risk factors. *J Nucl Cardiol* 2014;**21**:341–50. <https://doi.org/10.1007/s12350-013-9830-z>
 201. Patel KK, Spertus JA, Arnold SV, Chan PS, Kennedy KF, Jones PG, et al. Ischemia on PET MPI may identify patients with improvement in angina and health status post-revascularization. *J Am Coll Cardiol* 2019;**74**:1734–6. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.06.074>
 202. Schepis T, Gaemperli O, Koepfli P, Namdar M, Valenta I, Scheffel H, et al. Added value of coronary artery calcium score as an adjunct to gated SPECT for the evaluation of coronary artery disease in an intermediate-risk population. *J Nucl Med* 2007;**48**: 1424–30. <https://doi.org/10.2967/jnumed.107.040758>
 203. Chang SM, Nabi F, Xu J, Peterson LE, Achari A, Pratt CM, et al. The coronary artery calcium score and stress myocardial perfusion imaging provide independent and complementary prediction of cardiac risk. *J Am Coll Cardiol* 2009;**54**:1872–82. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.05.071>
 204. Brodov Y, Gransar H, Dey D, Shalev A, Germano G, Friedman JD, et al. Combined quantitative assessment of myocardial perfusion and coronary artery calcium score by hybrid 82Rb PET/CT improves detection of coronary artery disease. *J Nucl Med* 2015;**56**:1345–50. <https://doi.org/10.2967/jnumed.114.153429>
 205. Jiang B, Cai W, Lv X, Liu H. Diagnostic performance and clinical utility of myocardial perfusion MRI for coronary artery disease with fractional flow reserve as the standard reference: a meta-analysis. *Heart Lung Circ* 2016;**25**:1031–8. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz389>

- <https://doi.org/10.1016/j.hlc.2016.02.018>
206. Arai AE, Schulz-Menger J, Shah DJ, Han Y, Bandettini WP, Abraham A, et al. Stress perfusion cardiac magnetic resonance vs SPECT imaging for detection of coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2023;**82**:1828–38. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2023.08.046>
 207. Mileva N, Nagumo S, Mizukami T, Sonck J, Berry C, Gallinoro E, et al. Prevalence of coronary microvascular disease and coronary vasospasm in patients with nonobstructive coronary artery disease: systematic review and meta-analysis. *J Am Heart Assoc* 2022;**11**:e023207. <https://doi.org/10.1161/JAHA.121.023207>
 208. Gdowski MA, Murthy VL, Doering M, Monroy-Gonzalez AG, Slart R, Brown DL. Association of isolated coronary microvascular dysfunction with mortality and major adverse cardiac events: a systematic review and meta-analysis of aggregate data. *J Am Heart Assoc* 2020;**9**:e014954. <https://doi.org/10.1161/JAHA.119.014954>
 209. Sicari R, Rigo F, Cortigiani L, Gherardi S, Galderisi M, Picano E. Additive prognostic value of coronary flow reserve in patients with chest pain syndrome and normal or near-normal coronary arteries. *Am J Cardiol* 2009;**103**:626–31. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2008.10.033>
 210. Michelsen MM, Mygind ND, Pena A, Olsen RH, Christensen TE, Ghotbi AA, et al. Transthoracic Doppler echocardiography compared with positron emission tomography for assessment of coronary microvascular dysfunction: the iPOWER study. *Int J Cardiol* 2017;**228**:435–43. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.11.004>
 211. Everaars H, de Waard GA, Driessen RS, Danad I, van de Ven PM, Raijmakers PG, et al. Doppler flow velocity and thermodilution to assess coronary flow reserve: a head-to-head comparison with [¹⁵O]H₂O PET. *JACC Cardiovasc Interv* 2018;**11**: 2044–54. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2018.07.011>
 212. Curzen N, Rana O, Nicholas Z, Golledge P, Zaman A, Oldroyd K, et al. Does routine pressure wire assessment influence management strategy at coronary angiography for diagnosis of chest pain? The RIPCORDER study. *Circ Cardiovasc Interv* 2014;**7**:248–55. <https://doi.org/10.1161/CIRCINTERVENTIONS.113.000978>
 213. Gotberg M, Christiansen EH, Gudmundsdottir IJ, Sandhall L, Danielewicz M, Jakobsen L, et al. Instantaneous wave-free ratio versus fractional flow reserve to guide PCI. *N Engl J Med* 2017;**376**:1813–23. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1616540>
 214. Faria D, Hennessey B, Shabbir A, Mejía-Rentería H, Wang L, Lee JM, et al. Functional coronary angiography for the assessment of the epicardial vessels and the microcirculation. *EuroIntervention* 2023;**19**:203–21. <https://doi.org/10.4244/EIJ-D-22-00969>
 215. Van Belle E, Rioufol G, Pouillot C, Cuisset T, Bougrini K, Teiger E, et al. Outcome impact of coronary revascularization strategy reclassification with fractional flow reserve at time of diagnostic angiography: insights from a large French multicenter fractional flow reserve registry. *Circulation* 2014;**129**:173–85. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.006646>
 216. Lopes RD, Alexander KP, Stevens SR, Reynolds HR, Stone GW, Piña IL, et al. Initial invasive versus conservative management of stable ischemic heart disease in patients with a history of heart failure or left ventricular dysfunction. *Circulation* 2020;**142**: 1725–35. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.050304>
 217. Rozanski A, Miller RJH, Gransar H, Han D, Slomka P, Dey D, et al. Benefit of early revascularization based on inducible ischemia and left ventricular ejection fraction. *J Am Coll Cardiol* 2022;**80**:202–15. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2022.04.052>
 218. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, Alfonso F, Banning AP, Benedetto U, et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J* 2019;**40**:87–165. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy394>
 219. Reynolds HR, Shaw LJ, Min JK, Page CB, Berman DS, Chaitman BR, et al. Outcomes in the ISCHEMIA trial based on coronary artery disease and ischemia severity. *Circulation* 2021;**144**:1024–38. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.049755>
 220. Johnson NP, Toth GG, Lai D, Zhu H, Açar G, Agostoni P, et al. Prognostic value of fractional flow reserve: linking physiologic severity to clinical outcomes. *J Am Coll Cardiol* 2014;**64**:1641–54. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.07.973>
 221. Barbato E, Toth GG, Johnson NP, Pijls NHJ, Fearon WF, Tonino PAL, et al. A prospective natural history study of coronary atherosclerosis using fractional flow reserve. *J Am Coll Cardiol* 2016;**68**:2247–55. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.08.055>
 222. Ciccarelli G, Barbato E, Toth GG, Gahl B, Xaplanteris P, Fournier S, et al. Angiography versus hemodynamics to predict the natural history of coronary stenoses. *Circulation* 2018;**137**:1475–85. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.028782>
 223. De Bruyne B, Fearon WF, Pijls NH, Barbato E, Tonino P, Piroth Z, et al. Fractional flow reserve-guided PCI for stable coronary artery disease. *N Engl J Med* 2014;**371**: 1208–17. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1408758>
 224. Van Belle E, Baptista SB, Raposo L, Henderson J, Rioufol G, Santos L, et al. Impact of routine fractional flow reserve on management decision and 1-year clinical outcome of patients with acute coronary syndromes: PRIME-FFR (Insights from the POST-IT [Portuguese Study on the Evaluation of FFR-Guided Treatment of Coronary Disease] and R3F [French FFR Registry] integrated multicenter registries—implementation of FFR [Fractional Flow Reserve] in routine practice). *Circ Cardiovasc Interv* 2017; **10**:e004296. <https://doi.org/10.1161/circinterventions.116.004296>
 225. Escaned J, Ryan N, Mejía-Rentería H, Cook CM, Dehbi H-M, Alegria-Barrero E, et al. Safety of the deferral of coronary revascularization on the basis of instantaneous wave-free ratio and fractional flow reserve measurements in stable coronary artery disease and acute coronary syndromes. *JACC Cardiovasc Interv* 2018;**11**:1437–49. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2018.05.029>
 226. Elguindy M, Stables R, Nicholas Z, Kemp I, Curzen N. Design and rationale of the RIPCORDER 2 Trial (does routine pressure wire assessment influence management strategy at coronary angiography for diagnosis of chest pain?): a randomized controlled trial to compare routine pressure wire assessment with conventional angiography in the management of patients with coronary artery disease. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2018;**11**:e004191. <https://doi.org/10.1161/circoutcomes.117.004191>
 227. Xu B, Tu S, Song L, Jin Z, Yu B, Fu G, et al. Angiographic quantitative flow ratio-guided coronary intervention (FAVOR III China): a multicentre, randomised, sham-controlled trial. *Lancet* 2021;**398**:2149–59. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(21\)02248-0](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(21)02248-0)
 228. Fearon WF, Zimmermann FM, De Bruyne B, Piroth Z, van Straten AHM, Szekely L, et al. Fractional flow reserve-guided PCI as compared with coronary bypass surgery. *N Engl J Med* 2022;**386**:128–37. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2112299>
 229. Gargiulo G, Giaccoppo D, Jolly SS, Cairns J, Le May M, Bernat I, et al. Effects on mortality and major bleeding of radial versus femoral artery access for coronary angiography

- or percutaneous coronary intervention: meta-analysis of individual patient data from 7 multicenter randomized clinical trials. *Circulation* 2022;**146**:1329–43. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.122.061527>
230. Ferrante G, Rao SV, Juni P, Da Costa BR, Reimers B, Condorelli G, et al. Radial versus femoral access for coronary interventions across the entire spectrum of patients with coronary artery disease: a meta-analysis of randomized trials. *JACC Cardiovasc Interv* 2016;**9**:1419–34. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2016.04.014>
 231. Kolkailah AA, Alreshq RS, Muhammed AM, Zahran ME, Anas El-Wegoud M, Nabhan AF. Transradial versus transfemoral approach for diagnostic coronary angiography and percutaneous coronary intervention in people with coronary artery disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;**4**:CD012318. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012318.pub2>
 232. Chiarito M, Cao D, Nicolas J, Roumeliotis A, Power D, Chandiramani R, et al. Radial versus femoral access for coronary interventions: an updated systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Catheter Cardiovasc Interv* 2021;**97**:1387–96. <https://doi.org/10.1002/ccd.29486>
 233. Hamilos M, Muller O, Cuisset T, Ntalianis A, Chlouverakis G, Sarno G, et al. Long-term clinical outcome after fractional flow reserve-guided treatment in patients with angiographically equivocal left main coronary artery stenosis. *Circulation* 2009;**120**:1505–12. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.850073>
 234. Zimmermann FM, Ferrara A, Johnson NP, van Nunen LX, Escaned J, Albertsson P, et al. Deferral vs. performance of percutaneous coronary intervention of functionally non-significant coronary stenosis: 15-year follow-up of the DEFER trial. *Eur Heart J* 2015; **36**:3182–8. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv452>
 235. Warisawa T, Cook CM, Rajkumar C, Howard JP, Seligman H, Ahmad Y, et al. Safety of revascularization deferral of left main stenosis based on instantaneous wave-free ratio evaluation. *JACC Cardiovasc Interv* 2020;**13**:1655–64. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2020.02.035>
 236. Mallidi J, Atreya AR, Cook J, Garb J, Jeremias A, Klein LW, et al. Long-term outcomes following fractional flow reserve-guided treatment of angiographically ambiguous left main coronary artery disease: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Catheter Cardiovasc Interv* 2015;**86**:12–8. <https://doi.org/10.1002/ccd.25894>
 237. Modi BN, van de Hoef TP, Piek JJ, Perera D. Physiological assessment of left main coronary artery disease. *EuroIntervention* 2017;**13**:820–7. <https://doi.org/10.4244/eij-d-17-00135>
 238. Cerrato E, Echavarría-Pinto M, D'Ascenzo F, Gonzalo N, Quadri G, Quirós A, et al. Safety of intermediate left main stenosis revascularization deferral based on fractional flow reserve and intravascular ultrasound: a systematic review and meta-regression including 908 deferred left main stenosis from 12 studies. *Int J Cardiol* 2018;**271**:42–8. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2018.04.032>
 239. Stone GW, Christiansen EH, Ali ZA, Andreasen LN, Maehara A, Ahmad Y, et al. Intravascular imaging-guided coronary drug-eluting stent implantation: an updated network meta-analysis. *Lancet* 2024;**403**:824–37. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)02454-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)02454-6)
 240. Park S-J, Kang S-J, Ahn J-M, Shim EB, Kim Y-T, Yun S-C, et al. Visual-functional mismatch between coronary angiography and fractional flow reserve. *JACC Cardiovasc Interv* 2012;**5**:1029–36. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2012.07.007>
 241. Toth G, Hamilos M, Pyxaras S, Mangiacapra F, Nelis O, De Vroey F, et al. Evolving concepts of angiogram: fractional flow reserve discordances in 4000 coronary stenoses. *Eur Heart J* 2014;**35**:2831–8. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu094>
 242. Baptista SB, Raposo L, Santos L, Ramos R, Calé R, Jorge E, et al. Impact of routine fractional flow reserve evaluation during coronary angiography on management strategy and clinical outcome: one-year results of the POST-IT. *Circ Cardiovasc Interv* 2016;**9**: e003288. <https://doi.org/10.1161/CIRCINTERVENTIONS.115.003288>
 243. Van Belle E, Gil R, Klauss V, Balgith M, Meuwissen M, Clerc J, et al. Impact of routine invasive physiology at time of angiography in patients with multivessel coronary artery disease on reclassification of revascularization strategy: results from the DEFINE REAL study. *JACC Cardiovasc Interv* 2018;**11**:354–65. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2017.11.030>
 244. Van Belle E, Dupouy P, Rioufol G. Routine fractional flow reserve combined to diagnostic coronary angiography as a one-stop procedure: episode 3. *Circ Cardiovasc Interv* 2016;**9**:e004137. <https://doi.org/10.1161/CIRCINTERVENTIONS.116.004137>
 245. Eftekhari A, Holck EN, Westra J, Olsen NT, Bruun NH, Jensen LO, et al. Instantaneous wave free ratio vs. fractional flow reserve and 5-year mortality: iFR-SWEDEHEART and DEFINE FLAIR. *Eur Heart J* 2023;**44**:4376–84. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad582>
 246. Berry C, McClure JD, Oldroyd KG. Coronary revascularization guided by instantaneous wave-free ratio compared to fractional flow reserve: pooled 5-year mortality in the DEFINE-FLAIR and iFR-SWEDEHEART trials. *Eur Heart J* 2023;**44**:4388–90. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad552>
 247. Berntorp K, Rylance R, Yndigegn T, Koul S, Fröbert O, Christiansen EH, et al. Clinical outcome of revascularization deferral with instantaneous wave-free ratio and fractional flow reserve: a 5-year follow-up substudy from the iFR-SWEDEHEART Trial. *J Am Heart Assoc* 2023;**12**:e028423. <https://doi.org/10.1161/jaha.122.028423>
 248. Rioufol G, Derimay F, Roubille F, Perret T, Motreff P, Angoulvant D, et al. Fractional flow reserve to guide treatment of patients with multivessel coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2021;**78**:1875–85. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.08.061>
 249. Stables RH, Mullen LJ, Elguindy M, Nicholas Z, Aboul-Enien YH, Kemp I, et al. Routine pressure wire assessment versus conventional angiography in the management of patients with coronary artery disease: the RIPCORDER 2 trial. *Circulation* 2022;**146**: 687–98. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.121.057793>
 250. Nijjer SS, Sen S, Petraco R, Escaned J, Echavarría-Pinto M, Broyd C, et al. Pre-angioplasty instantaneous wave-free ratio pullback provides virtual intervention and predicts hemodynamic outcome for serial lesions and diffuse coronary artery disease. *JACC Cardiovasc Interv* 2014;**7**:1386–96. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2014.06.015>
 251. Lee SH, Shin D, Lee JM, Lefieux A, Molony D, Choi KH, et al. Automated algorithm using pre-intervention fractional flow reserve pullback curve to predict post-intervention physiological results. *JACC Cardiovasc Interv* 2020;**13**:2670–84. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2020.06.062>
 252. Scoccia A, Byrne RA, Banning AP, Landmesser U, Van Belle E, Amat-Santos IJ, et al. Fractional flow reserve or 3D-quantitative-coronary-angiography based vessel-FFR guided revascularization. Rationale and study design of the prospective randomized fast III trial. *Am Heart J* 2023;**260**:1–8. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2023.02.003>
 253. van de Hoef TP, Lee JM, Boerhout CKM, de Waard GA, Jung J-H, Lee SH, et al. Combined assessment of FFR and CFR for decision making in coronary revascularization: from the multicenter international ILIAS registry. *JACC Cardiovasc*

- Interv* 2022;**15**: 1047–56. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2022.03.016>
254. Boerhout CKM, Echavarria-Pinto M, de Waard GA, et al. Impact of hyperemic stenosis resistance (HSR) on long-term outcomes of stable angina. *Eurointervention* 2024;**20**: e699–706. <https://doi.org/10.4244/EIJ-D-23-00713>
 255. De Bruyne B, Belmonte M, Jabbour JR, Curzen N. Invasive functional testing in the cath lab as a routine investigation in INOCA: pros and cons. *EuroIntervention* 2023;**19**:23–5. <https://doi.org/10.4244/EIJ-E-23-00008>
 256. van de Hoef TP, Echavarria-Pinto M, van Lavieren MA, Meuwissen M, Serruys PWJC, Tijssen JGP, et al. Diagnostic and prognostic implications of coronary flow capacity: a comprehensive cross-modality physiological concept in ischemic heart disease. *JACC Cardiovasc Interv* 2015;**8**:1670–80. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2015.05.032>
 257. Park SJ, Ahn JM, Kang SJ, Yoon S-H, Koo B-K, Lee J-Y, et al. Intravascular ultrasound-derived minimal lumen area criteria for functionally significant left main coronary artery stenosis. *JACC Cardiovasc Interv* 2014;**7**:868–74. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2014.02.015>
 258. Pijls NH, van Schaardenburgh P, Manoharan G, Boersma E, Bech J-W, van't Veer M, et al. Percutaneous coronary intervention of functionally nonsignificant stenosis: 5-year follow-up of the DEFER Study. *J Am Coll Cardiol* 2007;**49**:2105–11. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2007.01.087>
 259. Westra J, Andersen BK, Campo G, Matsuo H, Koltowski L, Eftekhari A, et al. Diagnostic performance of in-procedure angiography-derived quantitative flow reserve compared to pressure-derived fractional flow reserve: the FAVOR II Europe-Japan study. *J Am Heart Assoc* 2018;**7**:e009603. <https://doi.org/10.1161/JAHA.118.009603>
 260. Pijls NH, De Bruyne B, Smith L, Aarnoudse W, Barbato E, Bartunek J, et al. Coronary thermodilution to assess flow reserve: validation in humans. *Circulation* 2002;**105**: 2482–6. <https://doi.org/10.1161/01.cir.0000017199.09457.3d>
 261. Fearon WF, Kobayashi Y. Invasive assessment of the coronary microvasculature: the index of microcirculatory resistance. *Circ Cardiovasc Interv* 2017;**10**:e005361. <https://doi.org/10.1161/circinterventions.117.005361>
 262. Ford TJ, Ong P, Sechtem U, Beltrame J, Camici PG, Crea F, et al. Assessment of vascular dysfunction in patients without obstructive coronary artery disease: why, how, and when. *JACC Cardiovasc Interv* 2020;**13**:1847–64. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2020.05.052>
 263. Jukema R, Maaniitty T, van Diemen P, Berkhof H, Raijmakers PG, Sprengers R, et al. Warranty period of coronary computed tomography angiography and [¹⁵O]H₂O positron emission tomography in symptomatic patients. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2022;**24**:304–11. [https://doi.org/10.1093/ehjci/jeAl-Mallah MH, Dilsizian V. The impact of revascularization on mortality: a debate on patient selection bias vs entry bias. *J Am Coll Cardiol* 2022;**80**:216–8. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2022.04.051>](https://doi.org/10.1093/ehjci/jeAl-Mallah MH, Dilsizian V. The impact of revascularization on mortality: a debate on patient selection bias vs entry bias. J Am Coll Cardiol 2022;80:216–8. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2022.04.051)
 264. Kikuta Y, Cook CM, Sharp ASP, Salinas P, Kawase Y, Shiono Y, et al. Pre-angioplasty instantaneous wave-free ratio pullback predicts hemodynamic outcome in humans with coronary artery disease. *JACC Cardiovasc Interv* 2018;**11**:757–67. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2018.03.005>
 265. Omori H, Kawase Y, Mizukami T, Tanigaki T, Hirata T, Kikuchi J, et al. Comparisons of nonhyperemic pressure ratios: predicting functional results of coronary revascularization using longitudinal vessel interrogation. *JACC Cardiovasc Interv* 2020;**13**:2688–98. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2020.06.060>
 266. Song L, Xu B, Tu S, Guan C, Jin Z, Yu B, et al. 2-Year outcomes of angiographic quantitative flow ratio-guided coronary interventions. *J Am Coll Cardiol* 2022;**80**:2089–101. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2022.09.007>
 267. van de Hoef TP, Stegheus VE, Madera-Camero MI, van Royen N, van der Hoeven NW, de Waard GA, et al. Impact of core laboratory assessment on treatment decisions and clinical outcomes using combined fractional flow reserve and coronary flow reserve measurements—DEFINE-FLOW core laboratory sub-study. *Int J Cardiol* 2023;**377**:9–16. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2023.01.009>
 268. De Bruyne B, Pijls NHJ, Gallinoro E, Candreva A, Fournier S, Keulards DCJ, et al. Microvascular resistance reserve for assessment of coronary microvascular function: JACC technology corner. *J Am Coll Cardiol* 2021;**78**:1541–9. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.08.017>
 269. de Vos A, Jansen TPJ, van't Veer M, Dimitriu-Leen A, Konst RE, Elias-Smale S, et al. Microvascular resistance reserve to assess microvascular dysfunction in ANOCA patients. *JACC Cardiovasc Interv* 2023;**16**:470–81. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2022.12.012>
 270. Murai T, Stegheus VE, van de Hoef TP, Wijntjens GWM, Hoshino M, Kanaji Y, et al. Coronary flow capacity to identify stenosis associated with coronary flow improvement after revascularization: a combined analysis from DEFINE FLOW and IDEAL. *J Am Heart Assoc* 2020;**9**:e016130. <https://doi.org/10.1161/JAHA.120.016130>
 271. Ziedses des Plantes AC, Scoccia A, Gijzen F, van Soest G, Daemen J. Intravascular imaging-derived physiology—basic principles and clinical application. *Interv Cardiol Clin* 2023;**12**:83–94. <https://doi.org/10.1016/j.iccl.2022.09.008>
 272. Van Belle E, Cosenza A, Baptista SB, Vincent F, Henderson J, Santos L, et al. Usefulness of routine fractional flow reserve for clinical management of coronary artery disease in patients with diabetes. *JAMA Cardiol* 2020;**5**:272–81. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2019.5097>
 273. Johnson NP, Gould KL, De Bruyne B. Autoregulation of coronary blood supply in response to demand: JACC review topic of the week. *J Am Coll Cardiol* 2021;**77**:2335–45. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.03.293>
 274. Barbato E, Aarnoudse W, Aengevaeren WR, Werner G, Klauss V, Bojara W, et al. Validation of coronary flow reserve measurements by thermodilution in clinical practice. *Eur Heart J* 2004;**25**:219–23. <https://doi.org/10.1016/j.ehj.2003.11.009>
 275. Gallinoro E, Bertolone DT, Fernandez-Peregrina E, Paolisso P, Bermpeis K, Esposito G, et al. Reproducibility of bolus versus continuous thermodilution for assessment of coronary microvascular function in patients with ANOCA. *EuroIntervention* 2023;**19**: e155–66. <https://doi.org/10.4244/eij-d-22-00772>
 276. Radico F, Cicchitti V, Zimarino M, De Caterina R. Angina pectoris and myocardial ischemia in the absence of obstructive coronary artery disease: practical considerations for diagnostic tests. *JACC Cardiovasc Interv* 2014;**7**:453–63. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2014.01.157>
 277. Haberkorn SM, Haberkorn SI, Bonner F, Kelm M, Hopkin G, Petersen SE. Vasodilator myocardial perfusion cardiac magnetic resonance imaging is superior to dobutamine stress echocardiography in the detection of relevant coronary artery stenosis: a systematic review and meta-analysis on their diagnostic accuracy. *Front Cardiovasc Med* 2021;**8**:630846. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.630846>
 278. Bittencourt MS, Hulten EA, Murthy VL, Cheezum M, Rochitte CE, Carli MFD, et al. Clinical outcomes after evaluation of stable chest pain by coronary computed tomographic angiography versus usual care: a meta-analysis. *Circ Cardiovasc Imaging* 2016;**9**: e004419. <https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.115.004419>
 279. Pezel T, Hovasse T, Lefevre T, Sanguinetti F, Untersee T, Champagne S, et al. Prognostic value of stress CMR in symptomatic patients with coronary stenosis on CCTA.

- JACC Cardiovasc Imaging 2022;**15**:1408–22. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2022.03.008>
280. Douglas PS, De Bruyne B, Pontone G, Patel MR, Norgaard BL, Byrne RA, et al. 1-Year outcomes of FFRCT-guided care in patients with suspected coronary disease: the PLATFORM study. *J Am Coll Cardiol* 2016;**68**:435–45. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.05.057>
 281. Patel MR, Norgaard BL, Fairbairn TA, Nieman K, Akasaka T, Berman DS, et al. 1-year impact on medical practice and clinical outcomes of FFR(CT): the ADVANCE registry. *JACC Cardiovasc Imaging* 2020;**13**:97–105. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2019.03.003>
 282. Al-Lamee R, Thompson D, Dehbi HM, Sen S, Tang K, Davies J, et al. Percutaneous coronary intervention in stable angina (ORBITA): a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2018;**391**:31–40. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32714-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32714-9)
 283. Task Force Members; Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, Andreotti F, Arden C, et al. 2013 ESC Guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2013;**34**:2949–3003. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz296>
 284. Sorbets E, Fox KM, Elbez Y, Danchin N, Dorian P, Ferrari R, et al. Long-term outcomes of chronic coronary syndrome worldwide: insights from the international CLARIFY registry. *Eur Heart J* 2020;**41**:347–56. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz660>
 285. Abidov A, Rozanski A, Hachamovitch R, Hayes SW, Aboul-Enein F, Cohen I, et al. Prognostic significance of dyspnea in patients referred for cardiac stress testing. *N Engl J Med* 2005;**353**:1889–98. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa042741>
 286. Salokari E, Laukkanen JA, Lehtimäki T, Kurl S, Kunutsor S, Zaccardi F, et al. The Duke treadmill score with bicycle ergometer: exercise capacity is the most important predictor of cardiovascular mortality. *Eur J Prev Cardiol* 2019;**26**:199–207. <https://doi.org/10.1177/2047487318804618>
 287. van Rosendaal AR, Bax AM, Smit JM, van den Hoogen IJ, Ma X, Al'Aref S, et al. Clinical risk factors and atherosclerotic plaque extent to define risk for major events in patients without obstructive coronary artery disease: the long-term coronary computed tomography angiography CONFIRM registry. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2020;**21**: 479–88. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jez322>
 288. Lipinski MJ, McVey CM, Berger JS, Kramer CM, Salerno M. Prognostic value of stress cardiac magnetic resonance imaging in patients with known or suspected coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2013;**62**:826–38. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.03.080>
 289. Sharir T, Hollander I, Hemo B, Tsamir J, Yefremov N, Bojko A, et al. Survival benefit of coronary revascularization after myocardial perfusion SPECT: the role of ischemia. *J Nucl Cardiol* 2021;**28**:1676–87. <https://doi.org/10.1007/s12350-019-01932-4>
 290. Mancini GBJ, Hartigan PM, Shaw LJ, Berman DS, Hayes SW, Bates ER, et al. Predicting outcome in the COURAGE trial (Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation): coronary anatomy versus ischemia. *JACC Cardiovasc Interv* 2014;**7**:195–201. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2013.10.017>
 291. Adgej J, De Bruyne B, Floré V, Di Gioia G, Ferrara A, Pellicano M, et al. Significance of intermediate values of fractional flow reserve in patients with coronary artery disease. *Circulation* 2016;**133**:502–8. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.115.018747>
 292. Jeremias A, Davies JE, Maehara A, Matsumura M, Schneider J, Tang K, et al. Blinded physiological assessment of residual ischemia after successful angiographic percutaneous coronary intervention: the DEFINE PCI study. *JACC Cardiovasc Interv* 2019;**12**: 1991–2001. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2019.05.054>
 293. Masdjedi K, Tanaka N, Van Belle E, Porouchani S, Linke A, Woitek FW, et al. Vessel fractional flow reserve (vFFR) for the assessment of stenosis severity: the FAST II study. *EuroIntervention* 2022;**17**:1498–505. <https://doi.org/10.4244/eij-d-21-00471>
 294. Johnson NP, Matsuo H, Nakayama M, Eftekhari A, Kakuta T, Tanaka N, et al. Combined pressure and flow measurements to guide treatment of coronary stenoses. *JACC Cardiovasc Interv* 2021;**14**:1904–13. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2021.07.041>
 295. Meuwissen M, Siebes M, Chamuleau SA, van Eck-Smit BLF, Koch KT, de Winter RJ, et al. Hyperemic stenosis resistance index for evaluation of functional coronary lesion severity. *Circulation* 2002;**106**:441–6. <https://doi.org/10.1161/01.cir.0000023041.26199.29>
 296. Candrea A, Gallinoro E, Fernandez Peregrina E, Sonck J, Keulards DCJ, van't Veer M, et al. Automation of intracoronary continuous thermodilution for absolute coronary flow and microvascular resistance measurements. *Catheter Cardiovasc Interv* 2022;**100**: 199–206. <https://doi.org/10.1002/ccd.30244>
 297. Johnson NP, Gould KL. Integrating noninvasive absolute flow, coronary flow reserve, and ischemic thresholds into a comprehensive map of physiological severity. *JACC Cardiovasc Imaging* 2012;**5**:430–40. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2011.12.014>
 298. de Winter RW, Jukema RA, van Diemen PA, Schumacher SP, Driessen RS, Stuijzand WJ, et al. The impact of coronary revascularization on vessel-specific coronary flow capacity and long-term outcomes: a serial [¹⁵O]H₂O positron emission tomography perfusion imaging study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2022;**23**:743–52. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jeab263>
 299. Noguchi M, Gkargkoulas F, Matsumura M, Kotinkaduwa LN, Hu X, Usui E, et al. Impact of nonobstructive left main coronary artery atherosclerosis on long-term mortality. *JACC Cardiovasc Interv* 2022;**15**:2206–17. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2022.08.024>
 300. Xu B, Tu S, Qiao S, Qu X, Chen Y, Yang J, et al. Diagnostic accuracy of angiography-based quantitative flow ratio measurements for online assessment of coronary stenosis. *J Am Coll Cardiol* 2017;**70**:3077–87. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.10.035>
 301. Masdjedi K, van Zandvoort LJC, Balbi MM, Gijzen FJH, Ligthart JMR, Rutten MCM, et al. Validation of a three-dimensional quantitative coronary angiography-based software to calculate fractional flow reserve: the FAST study. *EuroIntervention* 2020;**16**:591–9. <https://doi.org/10.4244/eij-d-19-00466>
 302. Fearon WF, Balsam LB, Farouque HM, Robbins RC, Fitzgerald PJ, Yock PG, et al. Novel index for invasively assessing the coronary microcirculation. *Circulation* 2003;**107**: 3129–32. <https://doi.org/10.1161/01.Cir.0000080700.98607.D1>
 303. Mejía-Rentería H, Wang L, Chipayo-Gonzales D, van de Hoef TP, Travieso A, Espejo C, et al. Angiography-derived assessment of coronary microcirculatory resistance in patients with suspected myocardial ischaemia and non-obstructive coronary arteries. *EuroIntervention* 2023;**18**:e1348–56. <https://doi.org/10.4244/EIJ-D-22-00579>
 304. Boerhout CKM, Feenstra RGT, Somsen GA, Appelman Y, Ong P, Beijl MAM, et al. Coronary computed tomographic angiography as gatekeeper for new-onset stable angina.

- Neth Heart J* 2021;**29**:551–6. <https://doi.org/10.1007/s12471-021-01639-7>
305. van der Molen AJ, Reimer P, Dekkers IA, Bongartz G, Bellin M-F, Bertolotto M, et al. Post-contrast acute kidney injury—Part 1: definition, clinical features, incidence, role of contrast medium and risk factors : recommendations for updated ESUR Contrast
 306. Reis JF, Ramos RB, Marques H, Daniel PM, Aguiar SR, Morais LA, et al. Cardiac computed tomographic angiography after abnormal ischemia test as a gatekeeper to invasive coronary angiography. *Int J Cardiovasc Imaging* 2022;**38**:883–93. <https://doi.org/10.1007/s10554-021-02426-6>
 307. Winther S, Andersen IT, Gormsen LC, Steffensen FH, Nielsen LH, Grove EL, et al. Prognostic value of myocardial perfusion imaging after first-line coronary computed tomography angiography: a multi-center cohort study. *J Cardiovasc Comput Tomogr* 2022;**16**:34–40. <https://doi.org/10.1016/j.jcct.2021.08.001>
 308. Fairbairn TA, Nieman K, Akasaka T, Nørgaard BL, Berman DS, Raff G, et al. Real-world clinical utility and impact on clinical decision-making of coronary computed tomography angiography-derived fractional flow reserve: lessons from the ADVANCE registry. *Eur Heart J* 2018;**39**:3701–11. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy530>
 309. Riedl KA, Jensen JM, Ko BS, Leipsic J, Grove EL, Mathiassen ON, et al. Coronary CT angiography derived FFR in patients with left main disease. *Int J Cardiovasc Imaging* 2021;**37**:3299–308. <https://doi.org/10.1007/s10554-021-02371-4>
 310. Foley M, Rajkumar CA, Shun-Shin M, Ganesanathan S, Seligman H, Howard J, et al. Achieving optimal medical therapy: insights from the ORBITA trial. *J Am Heart Assoc* 2021;**10**:e017381. <https://doi.org/10.1161/JAHA.120.017381>
 311. Rapsomaniki E, Shah A, Perel P, Denaxas S, George J, Nicholas O, et al. Prognostic models for stable coronary artery disease based on electronic health record cohort of 102 023 patients. *Eur Heart J* 2014;**35**:844–52. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehf533>
 312. Liu Y, Song J, Wang W, Zhang K, Qi Y, Yang J, et al. Association of ejection fraction with mortality and cardiovascular events in patients with coronary artery disease. *ESC Heart Fail* 2022;**9**:3461–8. <https://doi.org/10.1002/ehf2.14063>
 313. Myers J, Prakash M, Froelicher V, Do D, Partington S, Atwood JE. Exercise capacity and mortality among men referred for exercise testing. *N Engl J Med* 2002;**346**:793–801. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa011858>
 314. Williams MC, Kwiecinski J, Doris M, McElhinney P, D'Souza MS, Cadet S, et al. Low-attenuation noncalcified plaque on coronary computed tomography angiography predicts myocardial infarction: results from the multicenter SCOT-HEART trial (Scottish Computed Tomography of the HEART). *Circulation* 2020;**141**:1452–62. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044720>
 315. Sharir T, Germano G, Kang X, Lewin HC, Miranda R, Cohen I, et al. Prediction of myocardial infarction versus cardiac death by gated myocardial perfusion SPECT: risk stratification by the amount of stress-induced ischemia and the poststress ejection fraction. *J Nucl Med* 2001;**42**:831–7.
 316. Patel KK, Spertus JA, Chan PS, Sperry BW, Thompson RC, Al Badarin F, et al. Extent of myocardial ischemia on positron emission tomography and survival benefit with early revascularization. *J Am Coll Cardiol* 2019;**74**:1645–54. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.07.055>
 317. Ciampi Q, Zagatina A, Cortigiani L, Wierzbowska-Drabik K, Kasprzak JD, Haberka M, et al. Prognostic value of stress echocardiography assessed by the ABCDE protocol. *Eur Heart J* 2021;**42**:3869–78. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab493>
 318. Weintraub WS, Hartigan PM, Mancini GBJ, Teo KK, Maron DJ, Spertus JA, et al. Effect of coronary anatomy and myocardial ischemia on long-term survival in patients with stable ischemic heart disease. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2019;**12**:e005079. <https://doi.org/10.1161/circoutcomes.118.005079>
 319. Fournier S, Collet C, Xaplanteris P, Zimmermann FM, Toth GG, Tonino PAL, et al. Global fractional flow reserve value predicts 5-year outcomes in patients with coronary atherosclerosis but without ischemia. *J Am Heart Assoc* 2020;**9**:e017729. <https://doi.org/10.1161/jaha.120.017729>
 320. Lee JM, Koo BK, Shin ES, Nam C-W, Doh J-H, Hwang D, et al. Clinical implications of three-vessel fractional flow reserve measurement in patients with coronary artery disease. *Eur Heart J* 2018;**39**:945–51. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx458>
 321. Collet C, Miyazaki Y, Ryan N, Asano T, Tenekecioglu E, Sonck J, et al. Fractional flow reserve derived from computed tomographic angiography in patients with multivessel CAD. *J Am Coll Cardiol* 2018;**71**:2756–69. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.02.053>
 322. Asano T, Katagiri Y, Chang CC, Kogame N, Chichareon P, Takahashi K, et al. Angiography-derived fractional flow reserve in the SYNTAX II trial: feasibility, diagnostic performance of quantitative flow ratio, and clinical prognostic value of functional SYNTAX score derived from quantitative flow ratio in patients with 3-vessel disease. *JACC Cardiovasc Interv* 2019;**12**:259–70. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2018.09.023>
 323. Zhang R, Song C, Guan C, Liu Q, Wang C, Xie L, et al. Prognostic value of quantitative flow ratio based functional SYNTAX score in patients with left main or multivessel coronary artery disease. *Circ Cardiovasc Interv* 2020;**13**:e009155. <https://doi.org/10.1161/circinterventions.120.009155>
 324. Shaw LJ, Berman DS, Picard MH, Friedrich MG, Kwong RY, Stone GW, et al. Comparative definitions for moderate-severe ischemia in stress nuclear, echocardiography, and magnetic resonance imaging. *JACC Cardiovasc Imaging* 2014;**7**:593–604. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2013.10.021>
 325. Anderson L, Brown JP, Clark AM, Dalal H, Rossau HKK, Bridges C, et al. Patient education in the management of coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;**6**:CD008895. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008895.pub3>
 326. Collado-Mateo D, Lavin-Perez AM, Penacoba C, Del Coso J, Leyton-Román M, Luque-Casado A, et al. Key factors associated with adherence to physical exercise in patients with chronic diseases and older adults: an umbrella review. *Int J Environ Res Public Health* 2021;**18**:2023. <https://doi.org/10.3390/ijerph18042023>
 327. Kohler AK, Jaarsma T, Tingstrom P, Nilsson S. The effect of problem-based learning after coronary heart disease—a randomised study in primary health care (COR-PRIM). *BMC Cardiovasc Disord* 2020;**20**:370. <https://doi.org/10.1186/s12872-020-01647-2>
 328. Alzaman N, Wartak SA, Friderici J, Rothberg MB. Effect of patients' awareness of CVD risk factors on health-related behaviors. *South Med J* 2013;**106**:606–9. <https://doi.org/10.1097/SMJ.0000000000000013>
 329. Riegel B, Jaarsma T, Stromberg A. A middle-range theory of self-care of chronic illness.
 330. *ANS Adv Nurs Sci* 2012;**35**:194–204. <https://doi.org/10.1097/ANS.0b013e318261b1ba>
 331. Astin F, Luccock M, Jennings CS. Heart and mind: behavioural cardiology demystified for the clinician. *Heart* 2019;**105**:881–8. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2016-310750>
 332. Sheeran P, Harris PR, Epton T. Does heightening risk appraisals change people's intentions and behavior? A meta-analysis of experimental studies. *Psychol Bull* 2014;**140**: 511–43. <https://doi.org/10.1037/a0033065>

333. Zwack CC, Smith C, Poulsen V, Raffoul N, Redfern J. Information needs and communication strategies for people with coronary heart disease: a scoping review. *Int J Environ Res Public Health* 2023;**20**:1723. <https://doi.org/10.3390/ijerph20031723>
334. Navar AM, Wang TY, Mi X, Robinson JG, Virani SS, Roger VL, et al. Influence of cardiovascular risk communication tools and presentation formats on patient perceptions and preferences. *JAMA Cardiol* 2018;**3**:1192–9. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2018.3680>
335. Whitmore K, Zhou Z, Chapman N, Huynh Q, Magnussen CG, Sharman JE, et al. Impact of patient visualization of cardiovascular images on modification of cardiovascular risk factors: systematic review and meta-analysis. *JACC Cardiovasc Imaging* 2023;**16**: 1069–81. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2023.03.007>
336. Rossello X, Dorresteijn JA, Janssen A, Lambrinou E, Scherrenberg M, Bonnefoy-Cudraz E, et al. Risk prediction tools in cardiovascular disease prevention: a report from the ESC Prevention of CVD Programme led by the European Association of Preventive Cardiology (EAPC) in collaboration with the Acute Cardiovascular Care Association (ACCA) and the Association of Cardiovascular Nursing and Allied Professions (ACNAP). *Eur J Prev Cardiol* 2019;**26**:1534–44. <https://doi.org/10.1177/2047487319846715>
337. Critchley J, Capewell S. Smoking cessation for the secondary prevention of coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;CD003041. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003041.pub2>
338. Barth J, Jacob T, Doha I, Critchley JA. Psychosocial interventions for smoking cessation in patients with coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;**7**: CD006886. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006886.pub2>
339. Prochaska JJ, Benowitz NL. The past, present, and future of nicotine addiction therapy. *Annu Rev Med* 2016;**67**:467–86. <https://doi.org/10.1146/annurev-med-111314-033712>
340. Annu Rev Med 2016;**67**:467–86. <https://doi.org/10.1146/annurev-med-111314-033712>
341. Suissa K, Lariviere J, Eisenberg MJ, Eberg M, Gore GC, Grad R, et al. Efficacy and safety of smoking cessation interventions in patients with cardiovascular disease: a network meta-analysis of randomized controlled trials. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2017;**10**: e002458. <https://doi.org/10.1161/CIRCOUTCOMES.115.002458>
342. Lindson N, Chepkin SC, Ye W, Fanshawe TR, Bullen C, Hartmann-Boyce J. Different
343. doses, durations and modes of delivery of nicotine replacement therapy for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2019;**4**:CD013308. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013308>
344. Mills EJ, Thorlund K, Eapen S, Wu P, Prochaska JJ. Cardiovascular events associated with smoking cessation pharmacotherapies: a network meta-analysis. *Circulation* 2014;**129**:28–41. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.003961>
1. Kavousi M, Pisinger C, Barthelemy JC, De Smedt D, Koskinas K, Marques-Vidal P, et al.
345. Electronic cigarettes and health with special focus on cardiovascular effects: position paper of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC). *Eur J Prev Cardiol* 2020;**28**:1552–66. <https://doi.org/10.1177/2047487320941993>
346. Qasim H, Karim ZA, Rivera JO, Khasawneh FT, Alshbool FZ. Impact of electronic cigarettes on the cardiovascular system. *J Am Heart Assoc* 2017;**6**:e006353. <https://doi.org/10.1161/JAHA.117.006353>
347. Hartmann-Boyce J, McRobbie H, Lindson N, Bullen C, Begh R, Theodoulou A, et al.
348. Electronic cigarettes for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2020;**10**: CD010216. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010216.pub4>
349. Abu Jad AA, Ravanavena A, Ravindra C, Igweonu-Nwakile EO, Ali S, Paul S, et al.
350. Adverse effects of cannabinoids and tobacco consumption on the cardiovascular system: a systematic review. *Cureus* 2022;**14**:e29208. <https://doi.org/10.7759/cureus.29208>
351. Schwartz BG, Rezkalla S, Kloner RA. Cardiovascular effects of cocaine. *Circulation*
352. 2010;**122**:2558–69. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.940569>
353. Singleton JH, Abner EL, Akpunonu PD, Kucharska-Newton AM. Association of non-cute opioid use and cardiovascular diseases: a scoping review of the literature. *J Am Heart Assoc* 2021;**10**:e021260. <https://doi.org/10.1161/JAHA.121.021260>
354. DeFilippis EM, Bajaj NS, Singh A, Malloy R, Givertz MM, Blankstein R, et al. Marijuana
355. use in patients with cardiovascular disease: JACC review topic of the week. *J Am Coll Cardiol* 2020;**75**:320–32. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.11.025>
2. Strelitz J, Lawlor ER, Wu Y, Estlin A, Nandakumar G, Ahern AL, et al. Association be-
356. tween weight change and incidence of cardiovascular disease events and mortality among adults with type 2 diabetes: a systematic review of observational studies and behavioural intervention trials. *Diabetologia* 2022;**65**:424–39. <https://doi.org/10.1007/s00125-021-05605-1>
357. McNeely J, Cleland CM, Strauss SM, Palamar JJ, Rotrosen J, Saitz R. Validation of self-administered single-item screening questions (SISQS) for unhealthy alcohol and drug use in primary care patients. *J Gen Intern Med* 2015;**30**:1757–64. <https://doi.org/10.1007/s11606-015-3391-6>
358. Khan SS, Ning H, Wilkins JT, Allen N, Carnethon M, Berry JD, et al. Association of body
359. mass index with lifetime risk of cardiovascular disease and compression of morbidity.
360. *JAMA Cardiol* 2018;**3**:280–7. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2018.0022>
361. Pack QR, Rodriguez-Escudero JP, Thomas RJ, Ades PA, West CP, Somers VK, et al. The prognostic importance of weight loss in coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis. *Mayo Clin Proc* 2014;**89**:1368–77. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2014.04.033>
362. Rubino DM, Greenway FL, Khalid U, O'Neil PM, Rosenstock J, Sørrig R, et al. Effect of
363. weekly subcutaneous semaglutide vs daily liraglutide on body weight in adults with overweight or obesity without diabetes: the STEP 8 randomized clinical trial. *JAMA* 2022;**327**:138–50. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.23619>
364. Lincoff AM, Brown-Frandsen K, Colhoun HM, Deanfield J, Emerson SS, Esbjerg S, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in obesity without diabetes. *N Engl J Med* 2023;**389**:2221–32. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2307563>
365. Jastreboff AM, Aronne LJ, Ahmad NN, Wharton S, Connery L, Alves B, et al.
366. Tirzepatide once weekly for the treatment of obesity. *N Engl J Med* 2022;**387**: 205–16. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2206038>
367. Garvey WT, Frias JP, Jastreboff AM, le Roux CW, Sattar N, Aizenberg D, et al. Tirzepatide once weekly for the treatment of obesity in people with type 2 diabetes (SURMOUNT-2): a double-blind, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2023;**402**:613–26. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)01200-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)01200-X)
368. Lopez-Jimenez F, Bhatia S, Collazo-Clavell ML, Sarr MG, Somers VK. Safety and efficacy
369. of bariatric surgery in patients with coronary artery

- disease. *Mayo Clin Proc* 2005;**80**: 1157–62. <https://doi.org/10.4065/80.9.1157>
370. De Bacquer D, Jennings CS, Mirrahimov E, Lovic D, Bruthans J, De Smedt D, et al.
 371. Potential for optimizing management of obesity in the secondary prevention of coronary heart disease. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes* 2022;**8**:568–76. <https://doi.org/10.1093/ehjqcco/qcab043>
 372. Wood AM, Kaptoge S, Butterworth AS, Willeit P, Warnakula S, Bolton T, et al. Risk thresholds for alcohol consumption: combined analysis of individual-participant data for 599 912 current drinkers in 83 prospective studies. *Lancet* 2018;**391**:1513–23. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30140-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30140-6)
 373. Ferrari R, Camici PG, Crea F, Danchin N, Fox K, Maggioni AP, et al. Expert consensus document: a 'diamond' approach to personalized treatment of angina. *Nat Rev Cardiol* 2018;**15**:120–32. <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2017.131>
 374. Hupin D, Roche F, Gremaux V, Chatard J-C, Oriol M, Gaspoz J-M, et al. Even a low-dose of moderate-to-vigorous physical activity reduces mortality by 22% in adults aged ≥60 years: a systematic review and meta-analysis. *Br J Sports Med* 2015;**49**:1262–7. <https://doi.org/10.1136/bjsports-2014-094306>
 375. Jakicic JM, Kraus WE, Powell KE, Campbell WW, Janz KF, Troiano RP, et al. Association between bout duration of physical activity and health: systematic review. *Med Sci Sports Exerc* 2019;**51**:1213–9. <https://doi.org/10.1249/MSS.0000000000001933>
 376. Salzwedel A, Jensen K, Rauch B, Doherty P, Metzendorf M-I, Hackbusch M, et al. Effectiveness of comprehensive cardiac rehabilitation in coronary artery disease patients treated according to contemporary evidence based medicine: update of the Cardiac Rehabilitation Outcome Study (CROS-II). *Eur J Prev Cardiol* 2020;**27**: 1756–74. <https://doi.org/10.1177/2047487320905719>
 377. Hansen D, Niebauer J, Cornelissen V, Barna O, Neunhäuserer D, Stettler C, et al. Exercise prescription in patients with different combinations of cardiovascular disease risk factors: a consensus statement from the EXPERT working group. *Sports Med* 2018; **48**:1781–97. <https://doi.org/10.1007/s40279-018-0930-4>
 378. Gomes-Neto M, Duraes AR, Reis H, Neves VR, Martinez BP, Carvalho VO. High-intensity interval training versus moderate-intensity continuous training on exercise capacity and quality of life in patients with coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol* 2017;**24**:1696–707. <https://doi.org/10.1177/2047487317728370>
 379. Jin K, Khonsari S, Gallagher R, Gallagher P, Clark AM, Freedman B, et al. Telehealth interventions for the secondary prevention of coronary heart disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cardiovasc Nurs* 2019;**18**:260–71. <https://doi.org/10.1177/1474515119826510>
 380. Keteyian SJ, Brawner CA, Savage PD, Ehrman JK, Schairer J, Divine G, et al. Peak aerobic capacity predicts prognosis in patients with coronary heart disease. *Am Heart J* 2008;**156**:292–300. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2008.03.017>
 381. Stewart RAH, Held C, Hadziosmanovic N, Armstrong PW, Cannon CP, Granger CB, et al. Physical activity and mortality in patients with stable coronary heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2017;**70**:1689–700. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.08.017>
 382. Pavasini R, Camici PG, Crea F, Danchin N, Fox K, Manolis AJ, et al. Anti-anginal drugs: systematic review and clinical implications. *Int J Cardiol* 2019;**283**:55–63. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2018.12.008>
 383. Sorbets E, Steg PG, Young R, Danchin N, Greenlaw N, Ford I, et al. Beta-blockers, calcium antagonists, and mortality in stable coronary artery disease: an international cohort study. *Eur Heart J* 2019;**40**:1399–407. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy811>
 384. Fihn SD, Gardin JM, Abrams J, Berra K, Blankenship JC, Dallas AP, et al. 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS Guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, and the American College of Physicians, American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol* 2012;**60**:e44–164. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.07.013>
 385. Biddinger KJ, Emdin CA, Haas ME, Wang M, Hindy G, Ellinor PT, et al. Association of habitual alcohol intake with risk of cardiovascular disease. *JAMA Netw Open* 2022;**5**: e223849. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2022.3849>
 386. Arem H, Moore SC, Patel A, Hartge P, Berrington de Gonzalez A, Visvanathan K, et al. Leisure time physical activity and mortality: a detailed pooled analysis of the dose-response relationship. *JAMA Intern Med* 2015;**175**:959–67. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2015.0533>
 387. Ekelund U, Tarp J, Steene-Johannessen J, Hansen BH, Jefferis B, Fagerland MW, et al. Dose-response associations between accelerometer measured physical activity and sedentary time and all cause mortality: systematic review and harmonised meta-analysis. *BMJ* 2019;**366**:l4570. <https://doi.org/10.1136/bmj.l4570>
 388. Dikken G, Faulkner J, Oldridge N, Rees K, Thompson DR, Zwisler A-D, et al. Exercise-based cardiac rehabilitation for coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2021;**11**:CD001800. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001800.pub4>
 389. Abell B, Glasziou P, Hoffmann T. The contribution of individual exercise training components to clinical outcomes in randomised controlled trials of cardiac rehabilitation: a systematic review and meta-regression. *Sports Med Open* 2017;**3**:19. <https://doi.org/10.1186/s40798-017-0086-z>
 390. Franssen WMA, Franssen G, Spaas J, Solmi F, Eijnde BO. Can consumer wearable activity tracker-based interventions improve physical activity and cardiometabolic health in patients with chronic diseases? A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Int J Behav Nutr Phys Act* 2020;**17**:57. <https://doi.org/10.1186/s12966-020-00955-2>
 391. Cruz-Cobo C, Bernal-Jimenez MA, Vazquez-Garcia R, Santi-Cano MJ. Effectiveness of mHealth interventions in the control of lifestyle and cardiovascular risk factors in patients after a coronary event: systematic review and meta-analysis. *JMIR Mhealth Uhealth* 2022;**10**:e39593. <https://doi.org/10.2196/39593>
 392. Critchley JA, Capewell S. Mortality risk reduction associated with smoking cessation in patients with coronary heart disease: a systematic review. *JAMA* 2003;**290**:86–97. <https://doi.org/10.1001/jama.290.1.86>
 393. Artinian NT, Fletcher GF, Mozaffarian D, Kris-Etherton P, Van Horn L, Lichtenstein AH, et al. Interventions to promote physical activity and dietary lifestyle changes for cardiovascular risk factor reduction in adults: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2010;**122**:406–41. <https://doi.org/10.1161/CIR.0b013e3181e8edf1>
 394. Tardif JC, Ford I, Tendera M, Bourassa MG, Fox K; INITIATIVE Investigators. Efficacy of ivabradine, a new selective I_f inhibitor, compared with atenolol in patients with chronic stable angina.

- Eur Heart J* 2005;**26**:2529–36. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehi586>
395. Steg PG, Greenlaw N, Tendera M, Tardif J-C, Ferrari R, Al-Zaibag M, et al. Prevalence of anginal symptoms and myocardial ischemia and their effect on clinical outcomes in outpatients with stable coronary artery disease: data from the International Observational CLARIFY Registry. *JAMA Intern Med* 2014;**174**:1651–9. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2014.3773>
 396. Manolis AJ, Boden WE, Collins P, Dechend R, Kallistratos MS, Lopez Sendon J, et al.
 397. State of the art approach to managing angina and ischemia: tailoring treatment to the evidence. *Eur J Intern Med* 2021;**92**:40–7. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2021.08.003>
 398. Tully PJ, Ang SY, Lee EJ, Bendig E, Bauereiß N, Bengel J, et al. Psychological and pharmacological interventions for depression in patients with coronary artery disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2021;**12**:CD008012. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008012.pub4>
 399. Bull FC, Al-Ansari SS, Biddle S, Borodulin K, Buman MP, Cardon G, et al. World Health Organization 2020 guidelines on physical activity and sedentary behaviour. *Br J Sports Med* 2020;**54**:1451–62. <https://doi.org/10.1136/bjsports-2020-102955>
 400. Anderson L, Thompson DR, Oldridge N, Zwisler A-D, Rees K, Martin N, et al. Exercise-based cardiac rehabilitation for coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;**1**:CD001800. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001800.pub3>
 401. Ambrosetti M, Abreu A, Corra U, Davos CH, Hansen D, Frederix I, et al. Secondary prevention through comprehensive cardiovascular rehabilitation: from knowledge to implementation. 2020 update. A position paper from the Secondary Prevention and Rehabilitation Section of the European Association of Preventive Cardiology. *Eur J Prev Cardiol* 2020;**28**:460–95. <https://doi.org/10.1177/2047487320913379>
 402. Sanchez-Delgado JC, Camargo Sepulveda DC, Cardona Zapata A, Franco Pico MY, Santos Blanco LM, Jácome Hortúa AM, et al. The effects of maintenance cardiac rehabilitation: a systematic review. *J Cardiopulm Rehabil Prev* 2020;**40**:224–44. <https://doi.org/10.1097/HCR.0000000000000520>
 403. Santiago de Araujo Pio C, Chaves GS, Davies P, Taylor RS, Grace SL. Interventions to promote patient utilisation of cardiac rehabilitation. *Cochrane Database Syst Rev* 2019;**2**:CD007131. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007131.pub4>
 404. Hamilton SJ, Mills B, Birch EM, Thompson SC. Smartphones in the secondary prevention of cardiovascular disease: a systematic review. *BMC Cardiovasc Disord* 2018;**1**:25. <https://doi.org/10.1186/s12872-018-0764-x>
 405. Held C, Hadziosmanovic N, Aylward PE, Hagström E, Hochman JS, Stewart RAH, et al. Body mass index and association with cardiovascular outcomes in patients with stable coronary heart disease—a STABILITY substudy. *J Am Heart Assoc* 2022;**11**:e023667. <https://doi.org/10.1161/JAHA.121.023667>
 406. Ferrari R, Pavasini R, Camici PG, Crea F, Danchin N, Pinto F, et al. Anti-anginal drugs—beliefs and evidence: systematic review covering 50 years of medical treatment. *Eur Heart J* 2019;**40**:190–4. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy504>
 407. Ruzyllo W, Tendera M, Ford I, Fox KM. Antianginal efficacy and safety of ivabradine compared with amlodipine in patients with stable effort angina pectoris: a 3-month randomised, double-blind, multicentre, noninferiority trial. *Drugs* 2007;**67**:393–405. <https://doi.org/10.2165/00003495-200767030-00005>
 408. Ford TJ, Berry C. Angina: contemporary diagnosis and management. *Heart* 2020;**106**:387–98. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2018-314661>
 409. Bertero E, Heusch G, Munzel T, Maack C. A pathophysiological compass to personalise antianginal drug treatment. *Nat Rev Cardiol* 2021;**18**:838–52. <https://doi.org/10.1038/s41569-021-00573-w>
 410. Jouven X, Empana JP, Schwartz PJ, Desnos M, Courbon D, Ducimetière P. Heart-rate profile during exercise as a predictor of sudden death. *N Engl J Med* 2005;**352**:1951–8. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa043012>
 4. Shu DF, Dong BR, Lin XF, Wu TX, Liu GJ. Long-term beta blockers for stable angina: systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol* 2012;**19**:330–41. <https://doi.org/10.1177/1741826711409325>
 5. Freemantle N, Cleland J, Young P, Mason J, Harrison J. β Blockade after myocardial infarction: systematic review and meta regression analysis. *BMJ* 1999;**318**:1730–7. <https://doi.org/10.1136/bmj.318.7200.1730>
 6. Martínez-Milla J, Raposeiras-Roubín S, Pascual-Figal DA, Ibáñez B. Role of beta-blockers in cardiovascular disease in 2019. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 2019;**72**:844–52. <https://doi.org/10.1016/j.rec.2019.04.014>
 7. Dahl Aarvik M, Sandven I, Dondo TB, Gale CP, Ruddox V, Munkhaugen J, et al. Effect of oral beta-blocker treatment on mortality in contemporary post-myocardial infarction patients: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* 2019;**5**:12–20. <https://doi.org/10.1093/ehjcvp/pvy034>
 8. Rossello X, Raposeiras-Roubin S, Latini R, Dominguez-Rodriguez A, Barrabés JA, Sánchez PL, et al. Rationale and design of the pragmatic clinical trial tREatment with Beta-blockers after myOcardial infarction withOut reduced ejection fracTion (REBOOT). *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* 2022;**8**:291–301. <https://doi.org/10.1093/ehjcvp/pvab060>
 9. Raposeiras-Roubin S, Abu-Assi E, Redondo-Diéguéz A, González-Ferreiro R, López-López A, Bouzas-Cruz N, et al. Prognostic benefit of beta-blockers after acute coronary syndrome with preserved systolic function. Still relevant today? *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 2015;**68**:585–91. <https://doi.org/10.1016/j.rec.2014.07.028>
 417. Dondo TB, Hall M, West RM, Jernberg T, Lindahl B, Bueno H, et al. β -Blockers and mortality after acute myocardial infarction in patients without heart failure or ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2017;**69**:2710–20. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.03.578>
 418. Kim J, Kang D, Park H, Kang M, Park TK, Lee JM, et al. Long-term β -blocker therapy and clinical outcomes after acute myocardial infarction in patients without heart failure: nationwide cohort study. *Eur Heart J* 2020;**41**:3521–9. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa376>
 10. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2021
 419. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2021;**42**:3599–726. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab368>
 420. Watanabe H, Ozasa N, Morimoto T, Shiomi H, Bingyuan B, Suwa S, et al. Long-term use of carvedilol in patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention. *PLoS One* 2018;**13**:e0199347. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0199347>
 11. Munkhaugen J, Ruddox V, Halvorsen S, Dammen T, Fagerland

- MW, Hernæs KH, et al.
422. BETA-blocker Treatment After acute Myocardial Infarction in revascularized patients without reduced left ventricular ejection fraction (BETAMI): rationale and design of a prospective, randomized, open, blinded end point study. *Am Heart J* 2019;**208**: 37–46. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2018.10.005>
 12. Kristensen AMD, Bovin A, Zwisler AD, Cerqueira C, Torp-Pedersen C, Bøtker HE, et al.
 423. Design and rationale of the Danish trial of beta-blocker treatment after myocardial infarction without reduced ejection fraction: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2020;**21**:415. <https://doi.org/10.1186/s13063-020-4214-6>
 424. Yndigegn T, Lindahl B, Alfredsson J, Benatar J, Brandin L, Erlinge D, et al. Design and
 425. rationale of randomized evaluation of decreased usage of beta-blockers after acute myocardial infarction (REDUCE-AMI). *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* 2023;**9**: 192–7. <https://doi.org/10.1093/ehjcvp/pvac070>
 426. Rossello X, Pocock SJ, Julian DG. Long-term use of cardiovascular drugs: challenges for research and for patient care. *J Am Coll Cardiol* 2015;**66**:1273–85. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.07.018>
 427. Puymirat E, Riant E, Aissaoui N, Soria A, Ducrocq G, Coste P, et al. β Blockers and mortality after myocardial infarction in patients without heart failure: multicentre prospective cohort study. *BMJ* 2016;**354**:i4801. <https://doi.org/10.1136/bmj.i4801>
 428. Ishak D, Aktaa S, Lindhagen L, Alfredsson J, Dondo TB, Held C, et al. Association of beta-blockers beyond 1 year after myocardial infarction and cardiovascular outcomes. *Heart* 2023;**109**:1159–65. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2022-322115>
 429. Neumann A, Maura G, Weill A, Alla F, Danchin N. Clinical events after discontinuation of beta-blockers in patients without heart failure optimally treated after acute myocardial infarction: a cohort study on the French healthcare databases. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2018;**11**:e004356. <https://doi.org/10.1161/CIRCOUTCOMES.117.004356>
 430. Zeitouni M, Kerneis M, Lattuca B, Guedeney P, Cayla G, Collet J-P, et al. Do patients need lifelong β -blockers after an uncomplicated myocardial infarction? *Am J Cardiovasc Drugs* 2019;**19**:431–8. <https://doi.org/10.1007/s40256-019-00338-4>
 431. van de Ven LL, Vermeulen A, Tans JG, Tans AC, Liem KL, Lageweg NC, et al. Which drug to choose for stable angina pectoris: a comparative study between bisoprolol and nitrates. *Int J Cardiol* 1995;**47**:217–23. [https://doi.org/10.1016/0167-5273\(94\)02194-n](https://doi.org/10.1016/0167-5273(94)02194-n)
 432. Ueberbacher HJ, Patyna WD, Krepp P, Poespoek J, Neuhaus R, Hilbich K, et al. [Randomized, double-blind comparison of isosorbide-5-mononitrate and delayed-action nifedipine in patients with stable exertional angina. Multicenter Study Group]. *Schweiz Med Wochenschr* 1991;**121**:1836–40.
 433. Davies RF, Habibi H, Klink WP, Dessain P, Nadeau C, Phaneuf DC, 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**:619–25. [https://doi.org/10.1016/0735-1097\(94\)00436-t](https://doi.org/10.1016/0735-1097(94)00436-t)
 434. Klein WW, Jackson G, Tavazzi L. Efficacy of monotherapy compared with combined antianginal drugs in the treatment of chronic stable angina pectoris: a meta-analysis. *Coron Artery Dis* 2002;**13**:427–36. <https://doi.org/10.1097/00019501-200212000-00008>
 435. Wei J, Wu T, Yang Q, Chen M, Ni J, Huang D. Nitrates for stable angina: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Int J Cardiol* 2011;**146**:4–12. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2010.05.019>
 436. Fox K, Ford I, Steg PG, Tendera M, Robertson M, Ferrari R, et al. 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**:817–21. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(08\)61171-x](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(08)61171-x)
 437. Fox K, Ford I, Steg PG, Tendera M, Robertson M, Ferrari R, et al. Relationship between ivabradine treatment and cardiovascular outcomes in patients with stable coronary artery disease and left ventricular systolic dysfunction with limiting angina: a subgroup analysis of the randomized, controlled BEAUTIFUL trial. *Eur Heart J* 2009;**30**: 2337–45. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehp358>
 438. Jiang J, Li Y, Zhou Y, Li X, Li H, Tang B, et al. Oral nicorandil reduces ischemic attacks in patients with stable angina: a prospective, multicenter, open-label, randomized, controlled study. *Int J Cardiol* 2016;**224**:183–7. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.08.305>
 439. Horinaka S, Yabe A, Yagi H, Ishimitsu T, Yamazaki T, Suzuki S, et al. Effects of nicorandil on cardiovascular events in patients with coronary artery disease in the Japanese Coronary Artery Disease (JCAD) study. *Circ J* 2010;**74**:503–9. <https://doi.org/10.1253/circj.cj-09-0649>
 440. Zhu WL, Shan YD, Guo JX, Wei J-P, Yang X-C, Li T-D, et al. Double-blind, multicenter, active-controlled, randomized clinical trial to assess the safety and efficacy of orally administered nicorandil in patients with stable angina pectoris in China. *Circ J* 2007;**71**: 826–33. <https://doi.org/10.1253/circj.71.826>
 441. IONA study group. Effect of nicorandil on coronary events in patients with stable angina: the Impact Of Nicorandil in Angina (IONA) randomised trial. *Lancet* 2002;**359**: 1269–75. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(02\)08265-x](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(02)08265-x)
 442. Di Somma S, Liguori V, Petitto M, Carotenuto A, Bokor D, de Divitiis O, et al. A double-blind comparison of nicorandil and metoprolol in stable effort angina pectoris. *Cardiovasc Drugs Ther* 1993;**7**:119–23. <https://doi.org/10.1007/BF00878320>
 443. Döring G. Antianginal and anti-ischemic efficacy of nicorandil in comparison with isosorbide-5-mononitrate and isosorbide dinitrate: results from two multicenter, double-blind, randomized studies with stable coronary heart disease patients. *J Cardiovasc Pharmacol* 1992;**20 Suppl 3**:S74–81. <https://doi.org/10.1097/00005344-199206203-00013>
 444. Zhao Y, Peng L, Luo Y, Li S, Zheng Z, Dong R, et al. Trimetazidine improves exercise tolerance in patients with ischemic heart disease: a meta-analysis. *Herz* 2016;**41**: 514–22. <https://doi.org/10.1007/s00059-015-4392-2>
 445. Peng S, Zhao M, Wan J, Fang Q, Fang D, Li K. The efficacy of trimetazidine on stable angina pectoris: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Int J Cardiol* 2014;**177**: 780–5. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2014.10.149>
 446. Beltrame JF. Ivabradine and the SIGNIFY conundrum. *Eur Heart J* 2015;**36**:3297–9. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv368>
 447. Dittrich H, Henneke KH, Pohlmann M, Pongratz G, Bachmann K. Provocation of left ventricular outflow tract obstruction in patients with hypertrophic cardiomyopathy.
 448. Comparison of orthostasis testing and nitrate application. *Int J Card Imaging* 1996;**12**: 249–55. <https://doi.org/10.1007/BF01797738>
 449. Stauffer JC, Ruiz V, Morard JD. Subaortic obstruction after sildenafil in a patient with hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 1999;**341**:700–1. <https://doi.org/10.1056/NEJM199908263410916>
 450. Glikson M, Nielsen JC, Kronborg MB, Michowitz Y, Auricchio

- A, Barbash IM, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy. *Eur Heart J* 2021;**42**:3427–520. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab364>
451. Davies A, Fox K, Galassi AR, Banai S, Ylä-Herttuala S, Lüscher TF. Management of re- fractory angina: an update. *Eur Heart J* 2021;**42**:269–83. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa820>
 452. Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, Collet J-P, Costa F, Jeppsson A, et al. 2017 ESC fo- cused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in col- laboration with EACTS: the Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2018;**39**:213–60. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx419>
 453. Juul-Møller S, Edvardsson N, Jahnmatz B, Rosén 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**:1421–5. [https://doi.org/10.1016/0140-6736\(92\)92619-q](https://doi.org/10.1016/0140-6736(92)92619-q)
 454. Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration; Baigent C, Blackwell L, Collins R, Emberson J, Godwin J, et al. Aspirin in the primary and secondary prevention of vas- cular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from rando- mised trials. *Lancet* 2009;**373**:1849–60. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(09\)60503-1](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(09)60503-1)
 455. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta- analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002;**324**:71–86. <https://doi.org/10.1136/bmj.324.7329.71>
 456. Patrono C, Garcia Rodriguez LA, Landolfi R, Baigent C. Low- dose aspirin for the pre- vention of atherothrombosis. *N Engl J Med* 2005;**353**:2373–83. <https://doi.org/10.1056/NEJMra052717>
 457. Jones WS, Mulder H, Wruck LM, Pencina MJ, Kripalani S, Muñoz D, et al. Comparative effectiveness of aspirin dosing in cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2021;**384**: 1981–90. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2102137>
 458. Gragnano F, Cao D, Pirondini L, Franzone A, Kim H-S, von Scheidt M, et al. P2Y₁₂ in- hibitor or aspirin monotherapy for secondary prevention of coronary events. *J Am Coll Cardiol* 2023;**82**:89–105. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2023.04.051>
 459. Chiarito M, Sanz-Sanchez J, Cannata F, Cao D, Sturla M, Panico C, et al. Monotherapy with a P2Y₁₂ inhibitor or aspirin for secondary prevention in patients with established atherosclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2020;**395**:1487–95. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30315-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30315-9)
 460. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996;**348**:1329–39. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(96\)09457-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(96)09457-3)
 461. Koo BK, Kang J, Park KW, Rhee T-M, Yang H-M, Won K-B, et al. Aspirin versus clo- pidogrel for chronic maintenance monotherapy after percutaneous coronary inter- vention (HOST-EXAM): an investigator-initiated, prospective, randomised, open-label, multicentre trial. *Lancet* 2021;**397**:2487–96. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01063-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01063-1)
 462. Kang J, Park KW, Lee H, Hwang D, Yang H-M, Rha S-W, et al. Aspirin versus clopi- dogrel for long-term maintenance monotherapy after percutaneous coronary interven- tion: the HOST-EXAM Extended study. *Circulation* 2023;**147**:108–17. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.122.062770>
 463. Gurbel PA, Bliden KP, Butler K, Tantry US, Gesheff T, Wei C, et al. Randomized double-blind assessment of the ONSET and OFFSET of the antiplatelet effects of tica- grelor versus clopidogrel in patients with stable coronary artery disease: the ONSET/ OFFSET study. *Circulation* 2009;**120**:2577–85. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.912550>
 464. Storey RF, Angiolillo DJ, Patil SB, Desai B, Ecob R, Husted S, et al. Inhibitory effects of ticagrelor compared with clopidogrel on platelet function in patients with acute cor- onary syndromes: the PLATO (PLATElet inhibition and patient Outcomes) PLATELET substudy. *J Am Coll Cardiol* 2010;**56**:1456–62. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2010.03.100>
 465. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009;**361**: 1045–57. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0904327>
 466. Vranckx P, Valgimigli M, Juni P, Hamm C, Steg PG, Heg D, et al. Ticagrelor plus aspirin for 1 month, followed by ticagrelor monotherapy for 23 months vs aspirin plus clopi- dogrel or ticagrelor for 12 months, followed by aspirin monotherapy for 12 months after implantation of a drug-eluting stent: a multicentre, open-label, randomised super- iority trial. *Lancet* 2018;**392**:940–9. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31858-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31858-0)
 467. Franzone A, McFadden E, Leonardi S, Piccolo R, Vranckx P, Serruys PW, et al. ticagre- lor alone versus dual antiplatelet therapy from 1 month after drug-eluting coronary stenting. *J Am Coll Cardiol* 2019;**74**:2223–34. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.08.1038>
 468. Ono M, Hara H, Kawashima H, Gao C, Wang R, Wykrzykowska JJ, et al. Ticagrelor monotherapy versus aspirin monotherapy at 12 months after percutaneous coronary intervention: a landmark analysis of the GLOBAL LEADERS trial. *EuroIntervention* 2022;**18**:e377–88. <https://doi.org/10.4244/EIJ-D-21-00870>
 469. Mehran R, Baber U, Sharma SK, Cohen DJ, Angiolillo DJ, Briguori C, et al. Ticagrelor with or without aspirin in high-risk patients after PCI. *N Engl J Med* 2019;**381**: 2032–42. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1908419>
 470. O'Donoghue ML, Murphy SA, Sabatine MS. The safety and efficacy of aspirin discon- tinuation on a background of a P2Y₁₂ inhibitor in patients after percutaneous coronary intervention: a systematic review and meta-analysis. *Circulation* 2020;**142**:538–45. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046251>
 471. Vranckx P, Valgimigli M, Windecker S, Steg P, Hamm C, Juni P, et al. Long-term tica- grelor monotherapy versus standard dual antiplatelet therapy followed by aspirin monotherapy in patients undergoing biolimus-eluting stent implantation: rationale and design of the GLOBAL LEADERS trial. *EuroIntervention* 2016;**12**:1239–45. https://doi.org/10.4244/EIJY15M11_07
 472. Kogame N, Guimaraes PO, Modolo R, De Martino F, Tinoco J, Ribeiro EE, et al. Aspirin-free prasugrel monotherapy following coronary artery stenting in patients with stable CAD: the ASET Pilot study. *JACC Cardiovasc Interv* 2020;**13**:2251–62. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2020.06.023>
 473. Mega JL, Close SL, Wiwiot SD, Shen L, Hockett RD, Brandt JT, et al. Cytochrome P450 genetic polymorphisms and the response to prasugrel: relationship to pharmacoki- netic, pharmacodynamic, and clinical outcomes. *Circulation* 2009;**119**:2553–60. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.109.851949>
 474. O'Donoghue ML, Braunwald E, Antman EM, Murphy SA, Bates ER, Rozenman Y, et al. Pharmacodynamic effect and clinical efficacy of clopidogrel and prasugrel with or with- out a proton-pump inhibitor: an analysis of two randomised trials. *Lancet* 2009;**374**: 989–97. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)61525-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)61525-7)
 475. Teng R, Oliver S, Hayes MA, Butler K. Absorption,

- distribution, metabolism, and excretion of ticagrelor in healthy subjects. *Drug Metab Dispos* 2010;**38**:1514–21. <https://doi.org/10.1124/dmd.110.032250>
476. Giorgi MA, Cohen Arazi H, Gonzalez CD, Di Girolamo G. Beyond efficacy: pharmacokinetic differences between clopidogrel, prasugrel and ticagrelor. *Expert Opin Pharmacother* 2011;**12**:1285–95. <https://doi.org/10.1517/14656566.2011.550573>
 477. Tantry US, Bonello L, Aradi D, Price MJ, Jeong Y-H, Angiolillo DJ, et al. Consensus and update on the definition of on-treatment platelet reactivity to adenosine diphosphate associated with ischemia and bleeding. *J Am Coll Cardiol* 2013;**62**:2261–73. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.07.101>
 478. Parker WA, Storey RF. Antithrombotic therapy for patients with chronic coronary syndromes. *Heart* 2021;**107**:925–33. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2020-316914>
 479. Silvain J, Lattuca B, Beygui F, Rangé G, Motovska Z, Dillinger J-G, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in elective percutaneous coronary intervention (ALPHEUS): a randomised, open-label, phase 3b trial. *Lancet* 2020;**396**:1737–44. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32236-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32236-4)
 480. Steg PG, Bhatt DL, Simon T, Fox K, Mehta SR, Harrington RA, et al. Ticagrelor in patients with stable coronary disease and diabetes. *N Engl J Med* 2019;**381**:1309–20. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1908077>
 481. Hahn JY, Song YB, Oh JH, Chun WJ, Park YH, Jang WJ, et al. Effect of P2Y₁₂ inhibitor monotherapy vs dual antiplatelet therapy on cardiovascular events in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the SMART-CHOICE randomized clinical trial. *JAMA* 2019;**321**:2428–37. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.8146>
 482. Watanabe H, Domei T, Morimoto T, Natsuaki M, Shiomi H, Toyota T, et al. Effect of 1-month dual antiplatelet therapy followed by clopidogrel vs 12-month dual antiplatelet therapy on cardiovascular and bleeding events in patients receiving PCI: the STOPDAPT-2 randomized clinical trial. *JAMA* 2019;**321**:2414–27. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.8145>
 483. Valgimigli M, Frigoli E, Heg D, Tijssen J, Jüni P, Vranckx P, et al. Dual antiplatelet therapy after PCI in patients at high bleeding risk. *N Engl J Med* 2021;**385**:1643–55. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2108749>
 484. Hong SJ, Kim JS, Hong SJ, Lim D-S, Lee S-Y, Yun KH, et al. 1-Month dual-antiplatelet therapy followed by aspirin monotherapy after polymer-free drug-coated stent implantation: one-month DAPT trial. *JACC Cardiovasc Interv* 2021;**14**:1801–11. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2021.06.003>
 485. Costa F, van Klaveren D, James S, Heg D, Räber L, Feres F, et al. Derivation and validation of the predicting bleeding complications in patients undergoing stent implantation and subsequent dual antiplatelet therapy (PRECISE-DAPT) score: a pooled analysis of individual-patient datasets from clinical trials. *Lancet* 2017;**389**:1025–34. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30397-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30397-5)
 486. Urban P, Mehran R, Collieran R, Angiolillo DJ, Byrne RA, Capodanno D, et al. Defining high bleeding risk in patients undergoing percutaneous coronary intervention: a consensus document from the Academic Research Consortium for High Bleeding Risk. *Eur Heart J* 2019;**40**:2632–53. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz372>
 13. Costa F, Montalto C, Branca M, Hong S-J, Watanabe H, Franzone A, et al. Dual antiplatelet therapy duration after percutaneous coronary intervention in high bleeding risk: a meta-analysis of randomized trials. *Eur Heart J* 2023;**44**:954–68. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac706>
 488. Mauri L, Kereiakes DJ, Yeh RW, Driscoll-Shempp P, Cutlip DE, Steg PG, et al. Twelve or 30 months of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stents. *N Engl J Med* 2014;**371**:2155–66. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1409312>
 489. Bonaca MP, Bhatt DL, Cohen M, Steg PG, Storey RF, Jensen EC, et al. Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 2015;**372**:1791–800. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1500857>
 490. Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, Dagenais GR, Hart RG, Shestakovska O, et al. Rivaroxaban with or without aspirin in stable cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2017;**377**:1319–30. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1709118>
 491. Bhatt DL, Bonaca MP, Bansilal S, Angiolillo DJ, Cohen M, Storey RF, et al. Reduction in ischemic events with ticagrelor in diabetic patients with prior myocardial infarction in PEGASUS-TIMI 54. *J Am Coll Cardiol* 2016;**67**:2732–40. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.03.529>
 492. Bonaca MP, Bhatt DL, Storey RF, Steg PG, Cohen M, Kuder J, et al. Ticagrelor for prevention of ischemic events after myocardial infarction in patients with peripheral artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2016;**67**:2719–28. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.03.524>
 493. Bansilal S, Bonaca MP, Cornel JH, Storey RF, Bhatt DL, Steg PG, et al. Ticagrelor for secondary prevention of atherothrombotic events in patients with multivessel coronary disease. *J Am Coll Cardiol* 2018;**71**:489–96. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.11.050>
 494. Anand SS, Bosch J, Eikelboom JW, Connolly SJ, Diaz R, Widimsky P, et al. Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable peripheral or carotid artery disease: an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2018;**391**:219–29. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32409-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32409-1)
 495. Mega JL, Simon T, Collet JP, Anderson JL, Antman EM, Bliden K, et al. Reduced-function CYP2C19 genotype and risk of adverse clinical outcomes among patients treated with clopidogrel predominantly for PCI: a meta-analysis. *JAMA* 2010;**304**:1821–30. <https://doi.org/10.1001/jama.2010.1543>
 496. Pereira NL, Rihal C, Lennon R, Marcus G, Shrivastava S, Bell MR, et al. Effect of CYP2C19 genotype on ischemic outcomes during oral P2Y₁₂ inhibitor therapy: a meta-analysis. *JACC Cardiovasc Interv* 2021;**14**:739–50. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2021.01.024>
 497. Sibbing D, Aradi D, Jacobshagen C, Gross L, Trenk D, Geisler T, et al. Guided de-escalation of antiplatelet treatment in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention (TROPICAL-ACS): a randomised, open-label, multicentre trial. *Lancet* 2017;**390**:1747–57. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32155-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32155-4)
 498. Claassens DMF, Vos GJA, Bergmeijer TO, Hermanides RS, van 't Hof AWJ, van der Harst P, et al. A genotype-guided strategy for oral P2Y₁₂ inhibitors in primary PCI. *N Engl J Med* 2019;**381**:1621–31. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1907096>
 499. Price MJ, Angiolillo DJ, Teirstein PS, Lillie E, Manoukian SV, Berger PB, et al. Platelet reactivity and cardiovascular outcomes after percutaneous coronary intervention: a time-dependent analysis of the Gauging Responsiveness with A VerifyNow P2Y₁₂ assay: Impact on Thrombosis and Safety (GRAVITAS) trial. *Circulation* 2011;**124**:1132–7. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.111.029165>
 500. Collet JP, Silvain J, Barthélémy O, Rangé G, Cayla G, Van Belle E, et al. Dual-antiplatelet treatment beyond 1 year after drug-eluting stent implantation (ARCTIC-Interruption): a randomised trial. *Lancet* 2014;**384**:1577–85. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60612-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60612-7)
 501. Cayla G, Cuisset T, Silvain J, Leclercq F, Manzo-Silberman S, Saint-Etienne C, et al. Platelet function monitoring to adjust antiplatelet therapy in elderly patients stented for an acute coronary syndrome (ANTARCTIC): an open-label, blinded-endpoint, randomised controlled superiority trial. *Lancet* 2016;**388**:2015–22. <https://doi.org/10.1016/S0140->

- 6736(16)31323-x
502. Sibbing D, Aradi D, Jacobshagen C, Gross L, Trenk D, Geisler T, et al. A randomised trial on platelet function-guided de-escalation of antiplatelet treatment in ACS patients undergoing PCI. Rationale and design of the Testing Responsiveness to Platelet Inhibition on Chronic Antiplatelet Treatment for Acute Coronary Syndromes (TROPICAL-ACS) Trial. *Thromb Haemost* 2017;**117**:188–95. <https://doi.org/10.1160/th16-07-0557>
 503. Pereira NL, Farkouh ME, So D, Lennon R, Geller N, Mathew V, et al. Effect of genotype-guided oral P2Y₁₂ inhibitor selection vs conventional clopidogrel therapy on ischemic outcomes after percutaneous coronary intervention: the TAILOR-PCI randomized clinical trial. *JAMA* 2020;**324**:761–71. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.12443>
 504. Ingraham BS, Farkouh ME, Lennon RJ, So D, Goodman SG, Geller N, et al. Genetic-guided oral P2Y₁₂ inhibitor selection and cumulative ischemic events after percutaneous coronary intervention. *JACC Cardiovasc Interv* 2023;**16**:816–25. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2023.01.356>
 505. Hurlen M, Abdelnoor M, Smith P, Erikssen J, Arnesen H. Warfarin, aspirin, or both after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2002;**347**:969–74. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa020496>
 14. van Es RF, Jonker JJ, Verheugt FW, Deckers JW, Grobbee DE; Antithrombotics in the Secondary Prevention of Events in Coronary Thrombosis-2 (ASPECT-2) Research Group. Aspirin and coumadin after acute coronary syndromes (the ASPECT-2 study): a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;**360**:109–13. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(02\)09409-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)09409-6)
 506. Sixty Plus Reinfarction Study Research Group. A double-blind trial to assess long-term oral anticoagulant therapy in elderly patients after myocardial infarction. Report of the Sixty Plus Reinfarction Study Research Group. *Lancet* 1980;**2**:989–94. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(80\)92154-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(80)92154-6)
 507. Sorensen R, Hansen ML, Abildstrom SZ, Hvelplund A, Andersson C, Jørgensen C, et al.
 508. Risk of bleeding in patients with acute myocardial infarction treated with different combinations of aspirin, clopidogrel, and vitamin K antagonists in Denmark: a retrospective analysis of nationwide registry data. *Lancet* 2009;**374**:1967–74. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)61751-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)61751-7)
 15. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, et al. 2020
 509. ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): the Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J* 2021;**42**: 373–498. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa612>
 510. Valgimigli M, Costa F, Lokhnygina Y, Clare RM, Wallentin L, Moliterno DJ, et al.
 511. Trade-off of myocardial infarction vs. bleeding types on mortality after acute coronary syndrome: lessons from the Thrombin Receptor Antagonist for Clinical Event Reduction in Acute Coronary Syndrome (TRACER) randomized trial. *Eur Heart J* 2017;**38**:804–10. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw525>
 512. Dewilde WJ, Oirbans T, Verheugt FW, Kelder JC, De Smet BJGL, Herrman J-P, et al.
 513. 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**:1107–15. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)62177-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)62177-1)
 514. Gibson CM, Mehran R, Bode C, Halperin J, Verheugt FW, Wildgoose P, et al.
 515. Prevention of bleeding in patients with atrial fibrillation undergoing PCI. *N Engl J Med* 2016;**375**:2423–34. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1611594>
 516. Cannon CP, Bhatt DL, Oldgren J, Lip GYH, Ellis SG, Kimura T, et al. Dual antithrombotic therapy with dabigatran after PCI in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2017;**377**: 1513–24. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1708454>
 517. Vranckx P, Valgimigli M, Eckardt L, Tijssen J, Lewalter T, Gargiulo G, et al. Edoxaban-based versus vitamin K antagonist-based antithrombotic regimen after successful coronary stenting in patients with atrial fibrillation (ENTRUST-AF PCI): a randomised, open-label, phase 3b trial. *Lancet* 2019;**394**:1335–43. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31872-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31872-0)
 518. Lopes RD, Heizer G, Aronson R, Vora AN, Massaro T, Mehran R, et al. Antithrombotic therapy after acute coronary syndrome or PCI in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2019;**380**:1509–24. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1817083>
 519. Galli M, Andreotti F, Porto I, Crea F. Intracranial haemorrhages vs. stent thromboses with direct oral anticoagulant plus single antiplatelet agent or triple antithrombotic therapy: a meta-analysis of randomized trials in atrial fibrillation and percutaneous coronary intervention/acute coronary syndrome patients. *Europace* 2020;**22**:538–46. <https://doi.org/10.1093/europace/euz345>
 520. Gargiulo G, Goette A, Tijssen J, Eckardt L, Lewalter T, Vranckx P, et al. Safety and efficacy outcomes of double vs. triple antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation following percutaneous coronary intervention: a systematic review and meta-analysis of non-vitamin K antagonist oral anticoagulant-based randomized clinical trials. *Eur Heart J* 2019;**40**:3757–67. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz732>
 521. Alexander JH, Wojdyla D, Vora AN, Thomas L, Granger CB, Goodman SG, et al. Risk/benefit tradeoff of antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation early and late after an acute coronary syndrome or percutaneous coronary intervention: insights from AUGUSTUS. *Circulation* 2020;**141**:1618–27. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046534>
 522. Lip GYH, Collet JP, Haude M, Byrne R, Chung EH, Fauchier L, et al. 2018 Joint European consensus document on the management of antithrombotic therapy in atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing percutaneous cardiovascular interventions: a joint consensus document of the European Heart Rhythm Association (EHRA), European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis, European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI), and European Association of Acute Cardiac Care (ACCA) endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), Latin America Heart Rhythm Society (LAHRS), and Cardiac Arrhythmia Society of Southern Africa (CASSA). *Europace* 2019;**21**:192–3. <https://doi.org/10.1093/europace/euy174>
 523. Oldgren J, Steg PG, Hohnloser SH, Lip GYH, Kimura T, Nordaby M, et al. Dabigatran
 524. dual therapy with ticagrelor or clopidogrel after percutaneous coronary intervention in atrial fibrillation patients with or without acute coronary syndrome: a subgroup analysis from the RE-DUAL PCI trial. *Eur Heart J* 2019;**40**:1553–62. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz059>
 525. Rubboli A. Oral anticoagulation alone for concomitant stable coronary artery disease and atrial fibrillation: a definitive strategy? *Int J Cardiol* 2018;**264**:95–6. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2018.04.023>

526. Patti G, Pecan L, Lucerna M, Huber K, Rohla M, Renda G, et al. Outcomes of anticoagulated patients with atrial fibrillation treated with or without antiplatelet therapy—a pooled analysis from the PREFER in AF and PREFER in AF PROLONGATION registries. *Int J Cardiol* 2018;**270**:160–6. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2018.06.098>
527. Yasuda S, Kaikita K, Akao M, Ako J, Matoba T, Nakamura M, et al. Antithrombotic therapy for atrial fibrillation with stable coronary disease. *N Engl J Med* 2019;**381**:1103–13. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1904143>
528. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, Bueno H, Geersing G-J, Harjola V-P, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J* 2020;**41**:543–603. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz405>
529. Björklund E, Nielsen SJ, Hansson EC, Karlsson M, Wallinder A, Martinsson A, et al. Secondary prevention medications after coronary artery bypass grafting and long-term survival: a population-based longitudinal study from the SWEDEHEART registry. *Eur Heart J* 2020;**41**:1653–61. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz714>
530. Mangano DT. Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group. Aspirin and mortality from coronary bypass surgery. *N Engl J Med* 2002;**347**:1309–17. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa020798>
531. Sousa-Uva M, Storey R, Huber K, Falk V, Leite-Moreira AF, Amour J, et al. Expert position paper on the management of antiplatelet therapy in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. *Eur Heart J* 2014;**35**:1510–4. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu158>
532. Sousa-Uva M, Head SJ, Milojevic M, Collet J-P, Landoni G, Castella M, et al. 2017 EACTS Guidelines on perioperative medication in adult cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2018;**53**:5–33. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezx314>
533. Shaw JR, Li N, Vanassche T, Coppens M, Spyropoulos AC, Syed S, et al. Predictors of preprocedural direct oral anticoagulant levels in patients having an elective surgery or procedure. *Blood Adv* 2020;**4**:3520–7. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2020002335>
534. Steffel J, Collins R, Antz M, Cornu P, Desteghe L, Haeusler KG, et al. 2021 European Heart Rhythm Association practical guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Europace* 2021;**23**:1612–76. <https://doi.org/10.1093/europace/ euab065>
535. Sandner S, Redfors B, Angiolillo DJ, Audisio K, Fremes SE, Janssen PWA, et al. Association of dual antiplatelet therapy with ticagrelor with vein graft failure after coronary artery bypass graft surgery: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2022;**328**:554–62. <https://doi.org/10.1001/jama.2022.11966>
536. Kulik A, Le May MR, Voisine P, Tardif J-C, DeLarochelliere R, Naidoo S, et al. Aspirin plus clopidogrel versus aspirin alone after coronary artery bypass grafting: the clopidogrel after surgery for coronary artery disease (CASCADE) trial. *Circulation* 2010;**122**:2680–7. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.978007>
537. Zhao Q, Zhu Y, Xu Z, Cheng Z, Mei J, Chen X, et al. Effect of ticagrelor plus aspirin, ticagrelor alone, or aspirin alone on saphenous vein graft patency 1 year after coronary artery bypass grafting: a randomized clinical trial. *JAMA* 2018;**319**:1677–86. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.3197>
538. Filardo G, Damiano RJ Jr, Ailawadi G, Thourani VH, Pollock BD, Sass DM, et al. Epidemiology of new-onset atrial fibrillation following coronary artery bypass graft surgery. *Heart* 2018;**104**:985–92. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2017-312150>
539. Benedetto U, Gaudino MF, Dimagli A, Gerry S, Gray A, Lees B, et al. Postoperative atrial fibrillation and long-term risk of stroke after isolated coronary artery bypass graft surgery. *Circulation* 2020;**142**:1320–9. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046940>
540. Taha A, Nielsen SJ, Franzen S, Rezk M, Ahlsson A, Friberg L, et al. Stroke risk stratification in patients with postoperative atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting. *J Am Heart Assoc* 2022;**11**:e024703. <https://doi.org/10.1161/JAHA.121.024703>
541. Butt JH, Xian Y, Peterson ED, Olsen PS, Rørth R, Gundlund A, et al. Long-term thromboembolic risk in patients with postoperative atrial fibrillation after coronary artery bypass graft surgery and patients with nonvalvular atrial fibrillation. *JAMA Cardiol* 2018;**3**:417–24. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2018.0405>
542. Taha A, Nielsen SJ, Bergfeldt L, Ahlsson A, Friberg L, Björck S, et al. New-onset atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting and long-term outcome: a population-based nationwide study from the SWEDEHEART registry. *J Am Heart Assoc* 2021;**10**:e017966. <https://doi.org/10.1161/JAHA.120.017966>
543. Abraham NS, Hlatky MA, Antman EM, Bhatt DL, Björkman DJ, Clark CB, et al. ACCF/ACG/AHA 2010 Expert Consensus Document on the concomitant use of proton pump inhibitors and thienopyridines: a focused update of the ACCF/ACG/AHA 2008 expert consensus document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID use: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents. *Circulation* 2010;**122**:2619–33. <https://doi.org/10.1161/CIR.0b013e318202f701>
544. Abraham NS, Noseworthy PA, Inselman J, Herrin J, Yao X, Sangaralingham LR, et al.
545. Risk of gastrointestinal bleeding increases with combinations of antithrombotic agents and patient age. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020;**18**:337–46.e19. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2019.05.017>
546. Li L, Geraghty OC, Mehta Z, Rothwell PM, on behalf of the Oxford Vascular Study. Age-specific risks, severity, time course, and outcome of bleeding on long-term antiplatelet treatment after vascular events: a population-based cohort study. *Lancet* 2017;**390**:490–9. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30770-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30770-5)
547. Moayyedi P, Eikelboom JW, Bosch J, Connolly SJ, Dyal L, Shestakovska O, et al. Safety of proton pump inhibitors based on a large, multi-year, randomized trial of patients receiving rivaroxaban or aspirin. *Gastroenterology* 2019;**157**:682–91.e2. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.05.056>
548. Ahn HJ, Lee SR, Choi EK, Rhee TM, Kwon S, Oh S, et al. Protective effect of proton-pump inhibitor against gastrointestinal bleeding in patients receiving oral anticoagulants: a systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol* 2022;**88**:4676–87. <https://doi.org/10.1111/bcp.15478>
549. Shang YS, Zhong PY, Ma Y, Bai N, Niu Y, Wang Z-L. Efficacy and safety of proton pump inhibitors in patients with coronary artery diseases receiving oral antiplatelet agents and/or anticoagulants: a systematic review and meta-analysis. *J Cardiovasc Pharmacol* 2022;**80**:1–12. <https://doi.org/10.1097/fjc.0000000000001284>
550. Lin Y, Cai Z, Dong S, Liu H, Pang X, Chen Q, et al. Comparative efficacy and safety of antiplatelet or anticoagulant therapy in patients with chronic coronary syndromes after percutaneous coronary intervention: a network meta-analysis of randomized controlled trials. *Front Pharmacol* 2022;**13**:992376. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.992376>

551. Valgimigli M, Campo G, Monti M, Vranckx P, Percoco G, Tumscitz C, et al. Short- versus long-term duration of dual-antiplatelet therapy after coronary stenting: a randomized multicenter trial. *Circulation* 2012;**125**:2015–26. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.071589>
552. Gwon HC, Hahn JY, Park KVV, Song YB, Chae IH, Lim DS, et al. 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**:505–13. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.059022>
553. Schulz-Schupke S, Byrne RA, Ten Berg JM, Neumann FJ, Han Y, Adriaenssens T, et al. ISAR-SAFE: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of 6 vs. 12 months of clopidogrel therapy after drug-eluting stenting. *Eur Heart J* 2015;**36**:1252–63. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu523>
554. Han Y, Xu B, Xu K, Guan C, Jing Q, Zheng Q, et al. Six versus 12 months of dual antiplatelet therapy after implantation of biodegradable polymer sirolimus-eluting stent: randomized substudy of the I-LOVE-IT 2 trial. *Circ Cardiovasc Interv* 2016;**9**:e003145. <https://doi.org/10.1161/CIRCINTERVENTIONS.115.003145>
555. Hong SJ, Shin DH, Kim JS, Kim BK, Ko YG, Choi D, et al. 6-Month versus 12-month dual-antiplatelet therapy following long everolimus-eluting stent implantation: the IVUS-XPL randomized clinical trial. *JACC Cardiovasc Interv* 2016;**9**:1438–46. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2016.04.036>
556. Kim BK, Hong MK, Shin DH, Nam CM, Kim JS, Ko YG, et al. A new strategy for discontinuation of dual antiplatelet therapy: the RESET Trial (REal Safety and Efficacy of 3-month dual antiplatelet Therapy following Endeavor zotarolimus-eluting stent implantation). *J Am Coll Cardiol* 2012;**60**:1340–8. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.06.043>
557. Feres F, Costa RA, Abizaid A, Leon MB, Marin-Neto JA, Botelho RV, et al. Three vs twelve months of dual antiplatelet therapy after zotarolimus-eluting stents: the OPTIMIZE randomized trial. *JAMA* 2013;**310**:2510–22. <https://doi.org/10.1001/jama.2013.282183>
558. Valgimigli M, Gragnano F, Branca M, Franzone A, Baber U, Jang Y, et al. P2Y12 inhibitor monotherapy or dual antiplatelet therapy after coronary revascularisation: individual patient level meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2021;**373**:n1332. <https://doi.org/10.1136/bmj.n1332>
559. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Hoffman EB, Deenadayalu N, Ezekowitz MD, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2014;**383**: 955–62. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)62343-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62343-0)
560. Potpara TS, Mujovic N, Proietti M, Dages N, Hindricks G, Collet JP, et al. Revisiting the effects of omitting aspirin in combined antithrombotic therapies for atrial fibrillation and acute coronary syndromes or percutaneous coronary interventions: meta-analysis of pooled data from the PIONEER AF-PCI, RE-DUAL PCI, and AUGUSTUS trials. *Europace* 2020;**22**:33–46. <https://doi.org/10.1093/europace/euz259>
561. Wallentin L, Yusuf S, Ezekowitz MD, Alings M, Flather M, Franzosi MG, et al. Efficacy and safety of dabigatran compared with warfarin at different levels of international normalised ratio control for stroke prevention in atrial fibrillation: an analysis of the RE-LY trial. *Lancet* 2010;**376**:975–83. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)61194-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61194-4)
562. Fiedler KA, Maeng M, Mehilli J, Schulz-Schüpke S, Byrne RA, Sibbing D, et al. Duration of triple therapy in patients requiring oral anticoagulation after drug-eluting stent implantation: the ISAR-TRIPLE trial. *J Am Coll Cardiol* 2015;**65**:1619–29. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.05.044>
563. McDowell TY, Lawrence J, Florian J, Southworth MR, Grant S, Stockbridge N. Relationship between international normalized ratio and outcomes in modern trials with warfarin controls. *Pharmacotherapy* 2018;**38**:899–906. <https://doi.org/10.1002/phar.2161>
564. Han Y, Liao Z, Li Y, Zhao X, Ma S, Bao D, et al. Magnetically controlled capsule endoscopy for assessment of antiplatelet therapy-induced gastrointestinal injury. *J Am Coll Cardiol* 2022;**79**:116–28. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.10.028>
565. Ray KK, Molemans B, Schoonen WM, Giovias P, Bray S, Kiru G, et al. EU-wide cross-sectional observational study of lipid-modifying therapy use in secondary and primary care: the DA VINCI study. *Eur J Prev Cardiol* 2021;**28**:1279–89. <https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwaa047>
566. Ballantyne CM, Laufs U, Ray KK, Leiter LA, Bays HE, Goldberg AC, et al. Bempedoic acid plus ezetimibe fixed-dose combination in patients with hypercholesterolemia and high CVD risk treated with maximally tolerated statin therapy. *Eur J Prev Cardiol* 2020;**27**:593–603. <https://doi.org/10.1177/2047487319864671>
567. SOLVD Investigators; Yusuf S, Pitt B, Davis CE, Hood WB, Cohn JN. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991;**325**:293–302. <https://doi.org/10.1056/NEJM199108013250501>
568. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2019;**380**:347–57. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1812389>
569. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med* 2014; **371**:993–1004. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1409077>
570. McGuire DK, Shih WJ, Cosentino F, Charbonnel B, Cherney DZI, Dagogo-Jack S, et al. Association of SGLT2 inhibitors with cardiovascular and kidney outcomes in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis. *JAMA Cardiol* 2021;**6**:148–58. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.4511>
571. Kristensen SL, Rorth R, Jhund PS, Docherty KF, Sattar N, Preiss D, et al. Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019;**7**:776–85. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(19\)30249-9](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30249-9)
572. Bhatt DL, Cryer BL, Contant CF, Cohen M, Lanos A, Schnitzer TJ, et al. Clopidogrel with or without omeprazole in coronary artery disease. *N Engl J Med* 2010;**363**: 1909–17. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1007964>
573. Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, Ray KK, Packard CJ, Bruckert E, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J* 2017;**38**:2459–72. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx144>
574. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, et al. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2015;**372**:2387–97. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1410489>
575. Ray KK, Bays HE, Catapano AL, Lalwani ND, Bloedon LT, Sterling LR, et al. Safety and efficacy of bempedoic acid to reduce LDL cholesterol. *N Engl J Med* 2019;**380**: 1022–32.

- <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1803917>
576. Pfeffer MA, Braunwald E, Moye LA, Basta L, Brown EJ, Cuddy TE, 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 Engl J Med* 1992;**327**:669–77. <https://doi.org/10.1056/NEJM199209033271001>
 577. Patel A; ADVANCE Collaborative Group; MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Woodward M, et al. 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**:829–40. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)61303-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)61303-8)
 578. Mogensen UM, Kober L, Kristensen SL, Jhund PS, Gong J, Lefkowitz MP, et al. The effects of sacubitril/valsartan on coronary outcomes in PARADIGM-HF. *Am Heart J* 2017;**188**:35–41. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2017.02.034>
 579. Mudaliar S, Alloju S, Henry RR. Can a shift in fuel energetics explain the beneficial cardiorenal outcomes in the EMPA-REG OUTCOME study? A unifying hypothesis. *Diabetes Care* 2016;**39**:1115–22. <https://doi.org/10.2337/dc16-0542>
 580. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2019;**381**:1995–2008. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1911303>
 581. Lanás A, García-Rodríguez LA, Arroyo MT, Gomollon F, Feu F, González-Pérez A, et al. Risk of upper gastrointestinal ulcer bleeding associated with selective cyclooxygenase-2 inhibitors, traditional non-aspirin non-steroidal anti-inflammatory drugs, aspirin and combinations. *Gut* 2006;**55**:1731–8. <https://doi.org/10.1136/gut.2005.080754>
 582. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration; Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170 000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010;**376**:1670–81. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)61350-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61350-5)
 583. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2017;**376**:1713–22. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1615664>
 584. Nissen SE, Lincoff AM, Brennan D, Ray KK, Mason D, Kastelein JJP, et al. Bempedoic acid and cardiovascular outcomes in statin-intolerant patients. *New Engl J Med* 2023;**388**:1353–64. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2215024>
 585. Flather MD, Yusuf S, Kober L, Pfeffer M, Hall A, Murray G, et al. 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**:1575–81. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)02212-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)02212-1)
 586. Braunwald E, Domanski MJ, Fowler SE, Geller NL, Gersh BJ, Hsia J, et al. Angiotensin-converting-enzyme inhibition in stable coronary artery disease. *N Engl J Med* 2004;**351**:2058–68. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa042739>
 587. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015;**373**:2117–28. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1504720>
 588. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondy N, et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017;**377**:644–57. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1611925>
 589. Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Pocock SJ, Carson P, et al. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. *N Engl J Med* 2020;**383**:1413–24. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2022190>
 590. Scally B, Emberson JR, Spata E, Reith C, Davies K, Halls H, et al. Effects of gastroprotectant drugs for the prevention and treatment of peptic ulcer disease and its complications: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2018;**3**:231–41. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(18\)30037-2](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(18)30037-2)
 591. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration; Fulcher J, O'Connell R, Voysey M, Emberson J, Blackwell L, et al. Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: meta-analysis of individual data from 174 000 participants in 27 randomised trials. *Lancet* 2015;**385**:1397–405. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61368-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61368-4)
 592. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, Bhatt DL, Bittner VA, Diaz R, et al. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2018;**379**:2097–107. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1801174>
 593. Ray KK, Wright RS, Kallend D, Koenig W, Leiter LA, Raal FJ, et al. Two phase 3 trials of inclisiran in patients with elevated LDL cholesterol. *N Engl J Med* 2020;**382**:1507–19. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1912387>
 594. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators; Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, et al. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med* 2000;**342**:145–53. <https://doi.org/10.1056/NEJM200001203420301>
 595. Bangalore S, Fakheri R, Wandel S, Toklu B, Wandel J, Messerli FH. Renin angiotensin system inhibitors for patients with stable coronary artery disease without heart failure: systematic review and meta-analysis of randomized trials. *BMJ* 2017;**356**:j4. <https://doi.org/10.1136/bmj.j4>
 596. Neal B, Perkovic V, Matthews DR, Mahaffey KW, Fulcher G, Meininger G, et al. Rationale, design and baseline characteristics of the CANagliflozin cardioVascular Assessment Study–Renal (CANVAS-R): a randomized, placebo-controlled trial. *Diabetes Obes Metab* 2017;**19**:387–93. <https://doi.org/10.1111/dom.12829>
 597. Uthman L, Baartscheer A, Bleijlevens B, Schumacher CA, Fiolet J, Koeman A, et al. Class effects of SGLT2 inhibitors in mouse cardiomyocytes and hearts: inhibition of Na⁺/H⁺ exchanger, lowering of cytosolic Na⁺ and vasodilation. *Diabetologia* 2018;**61**:722–6. <https://doi.org/10.1007/s00125-017-4509-7>
 598. Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Bocchi E, Böhm M, et al. Empagliflozin in heart failure with a preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2021;**385**:1451–61. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2107038>
 599. Solomon SD, McMurray JJV, Claggett B, de Boer RA, DeMets D, Hernandez AF, et al. Dapagliflozin in heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2022;**387**:1089–98. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2206286>
 600. Razuk V, Chiarito M, Cao D, Nicolas J, Pivato CA, Camaj A, et al. SGLT-2 inhibitors and cardiovascular outcomes in patients with and without a history of heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* 2022;**8**:557–67. <https://doi.org/10.1093/ehjcvp/pvav001>
 601. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2023 Focused update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: developed by the task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) with the special

- contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2023;**44**:3627–39. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad195>
602. Gerstein HC, Sattar N, Rosenstock J, Ramasundaramhettige C, Pratley R, Lopes RD, et al. Cardiovascular and renal outcomes with efpeglenatide in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2021;**385**:896–907. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2108269>
 603. Sattar N, Lee MMY, Kristensen SL, Branch KRH, Del Prato S, Khurmi NS, et al. Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2021;**9**:653–62. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(21\) 00203-5](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(21) 00203-5)
 604. Ridker PM, Everett BM, Thuren T, MacFadyen JG, Chang WH, Ballantyne C, et al. Antiinflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease. *N Engl J Med* 2017;**377**:1119–31. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1707914>
 605. Ridker PM, Everett BM, Pradhan A, MacFadyen JG, Solomon DH, Zaharris E, et al. Low-dose methotrexate for the prevention of atherosclerotic events. *N Engl J Med* 2019;**380**:752–62. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1809798>
 606. Tardif JC, Kouz S, Waters DD, Bertrand OF, Diaz R, Maggioni AP, et al. Efficacy and safety of low-dose colchicine after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2019;**381**: 2497–505. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1912388>
 607. Nidorf SM, Fiolet ATL, Mosterd A, Eikelboom JW, Schut A, Opstal TSJ, et al. Colchicine in patients with chronic coronary disease. *N Engl J Med* 2020;**383**:1838–47. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2021372>
 608. Andreis A, Imazio M, Piroli F, Avondo S, Casula M, Paneva E, et al. Efficacy and safety of colchicine for the prevention of major cardiovascular and cerebrovascular events in patients with coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis on 12 869 patients. *Eur J Prev Cardiol* 2022;**28**:1916–25. <https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwab045>
 609. Abdallah MS, Wang K, Magnuson EA, Osnabrugge RL, Kappetein AP, Morice MC, et al. Quality of life after surgery or DES in patients with 3-vessel or left main disease. *J Am Coll Cardiol* 2017;**69**:2039–50. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.02.031>
 610. Bittl JA, He Y, Jacobs AK, Yancy CW, Normand SLT; American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Bayesian methods affirm the use of percutaneous coronary intervention to improve survival in patients with unprotected left main coronary artery disease. *Circulation* 2013;**127**: 2177–85. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.112.000646>
 611. Yusuf S, Zucker D, Passamani E, Peduzzi P, Takaro T, Fisher LD, 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**:563–70. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(94\)91963-1](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(94)91963-1)
 612. Takaro T, Peduzzi P, Detre KM, Hultgren HN, Murphy ML, van der Bel-Kahn J, et al. Survival in subgroups of patients with left main coronary artery disease. Veterans Administration Cooperative Study of surgery for coronary arterial occlusive disease. *Circulation* 1982;**66**:14–22. <https://doi.org/10.1161/01.cir.66.1.14>
 613. Talano JV, Scanlon PJ, Meadows WR, Kahn M, Pifarre R, Gunnar RM. Influence of surgery on survival in 145 patients with left main coronary artery disease. *Circulation* 1975;**52**:1105–111. European Coronary Surgery Study Group. Long-term results of prospective randomised study of coronary artery bypass surgery in stable angina pectoris. European
 614. Coronary Surgery Study Group. *Lancet* 1982;**320**:1173–80. [https://doi.org/10.1016/ S0140-6736\(82\)91200-4](https://doi.org/10.1016/ S0140-6736(82)91200-4)
 615. Coronary artery surgery study (CASS). A randomized trial of coronary artery bypass surgery. Survival data. *Circulation* 1983;**68**:939–50. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.68. 5.939>
 616. Veterans Administration Coronary Artery Bypass Surgery Cooperative Study Group. Eleven-year survival in the Veterans Administration randomized trial of coronary bypass surgery for stable angina. *New Engl J Med* 1984;**311**:1333–9. <https://doi.org/10. 1056/nejm198411223112102>
 617. Windecker S, Stortecky S, Stefanini GG, daCosta BR, Rutjes AW, Di Nisio M, et al. Revascularisation versus medical treatment in patients with stable coronary artery disease: network meta-analysis. *BMJ* 2014;**348**:g3859. <https://doi.org/10.1136/bmj.g3859>
 618. Miller RJH, Bonow RO, Gransar H, Park R, Slomka PJ, Friedman JD, et al. Percutaneous or surgical revascularization is associated with survival benefit in stable coronary artery disease. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2020;**21**:961–70. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jeaa083>
 619. Doenst T, Bonow RO, Bhatt DL, Falk V, Gaudino M. Improving terminology to describe coronary artery procedures: JACC review topic of the week. *J Am Coll Cardiol* 2021;**78**:180–8. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.05.010>
 620. Head SJ, Milojevic M, Daemen J, Ahn JM, Boersma E, Christiansen EH, et al. Mortality after coronary artery bypass grafting versus percutaneous coronary intervention with stenting for coronary artery disease: a pooled analysis of individual patient data. *Lancet* 2018;**391**:939–48. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(18\)30423-9](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(18)30423-9)
 621. Perera D, Clayton T, O’Kane PD, Greenwood JP, Weerackody R, Ryan M, et al. Percutaneous revascularization for ischemic left ventricular dysfunction. *N Engl J Med* 2022;**387**:1351–60. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2206606>
 622. Sabatine MS, Bergmark BA, Murphy SA, O’Gara PT, Smith PK, Serruys PW, et al. Percutaneous coronary intervention with drug-eluting stents versus coronary artery bypass grafting in left main coronary artery disease: an individual patient data meta-analysis. *Lancet* 2021;**398**:2247–57. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(21\) 02334-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(21) 02334-5)
 623. Serruys PW, Ono M, Garg S, Hara H, Kawashima H, Pompilio G, et al. Percutaneous coronary revascularization: JACC historical breakthroughs in perspective. *J Am Coll Cardiol* 2021;**78**:384–407. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.05.024>
 624. Bangalore S, Maron David J, Stone Gregg W, Hochman Judith S. Routine revascularization versus initial medical therapy for stable ischemic heart disease. *Circulation* 2020;**142**:841–57. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.048194>
 625. Soares A, Boden WE, Hueb W, Brooks MM, Vlachos HEA, O’Fee K, et al. Death and myocardial infarction following initial revascularization versus optimal medical therapy in chronic coronary syndromes with myocardial ischemia: a systematic review and meta-analysis of contemporary randomized controlled trials. *J Am Heart Assoc* 2021;**10**:e019114. <https://doi.org/10.1161/JAHA.120.019114>
 626. Kumar A, Doshi R, Khan SU, Shariff M, Baby J, Majmundar M, et al. Revascularization or optimal medical therapy for stable ischemic heart disease: a Bayesian meta-analysis of contemporary trials. *Cardiovasc Revasc Med* 2022;**40**:42–7. <https://doi.org/10.1016/j. carrev.2021.12.005>
 627. Wang HY, Xu B, Dou K, Guan C, Song L, Huang Y, et al. Implications of periprocedural myocardial biomarker elevations and commonly used MI definitions after left main PCI. *JACC Cardiovasc Interv* 2021;**14**:1623–34. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2021.05.006>
 628. Bulluck H, Paradies V, Barbato E, Baumbach A, Bøtker HE, Capodanno D, et al. Prognostically relevant periprocedural myocardial injury and infarction associated with percutaneous

- coronary interventions: a Consensus Document of the ESC Working Group on Cellular Biology of the Heart and European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J* 2021;**42**:2630–42. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab271>
629. Chaitman BR, Alexander KP, Cyr DD, Berger JS, Reynolds HR, Bangalore S, et al. Myocardial infarction in the ISCHEMIA Trial: impact of different definitions on incidence, prognosis, and treatment comparisons. *Circulation* 2021;**143**:790–804. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.120.047987>
 630. Redfors B, Stone GW, Alexander JH, Bates ER, Bhatt DL, Biondi-Zoccai G, et al. Outcomes according to coronary revascularization modality in the ISCHEMIA trial. *J Am Coll Cardiol* 2024;**83**:549–58. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2023.11.002>
 631. Navarese EP, Lansky AJ, Farkouh ME, Grzelakowska K, Bonaca MP, Gorog DA, et al. Effects of elective coronary revascularization vs medical therapy alone on noncardiac mortality: a meta-analysis. *JACC Cardiovasc Interv* 2023;**16**:1144–56. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2023.02.030>
 632. Vedin O, Lam CSP, Koh AS, Benson L, Teng THK, Tay WT, et al. Significance of ischemic heart disease in patients with heart failure and preserved, midrange, and reduced ejection fraction: a nationwide cohort study. *Circ Heart Fail* 2017;**10**:e003875. <https://doi.org/10.1161/circheartfailure.117.003875>
 633. Panza JA, Chrzanowski L, Bonow RO. Myocardial viability assessment before surgical revascularization in ischemic cardiomyopathy: JACC review topic of the week. *J Am Coll Cardiol* 2021;**78**:1068–77. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.07.004>
 634. Rahimtoola SH, Dilsizian V, Kramer CM, Marwick TH, Vanoverschelde JL. Chronic ischemic left ventricular dysfunction: from pathophysiology to imaging and its integration into clinical practice. *JACC Cardiovasc Imaging* 2008;**1**:536–55. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2008.05.009>
 635. Kunadian V, Zaman A, Qiu W. Revascularization among patients with severe left ventricular dysfunction: a meta-analysis of observational studies. *Eur J Heart Fail* 2011;**13**:773–84. <https://doi.org/10.1093/eurjhf/hfr037>
 636. Allman KC, Shaw LJ, Hachamovitch R, Udelson JE. Myocardial viability testing and impact of revascularization on prognosis in patients with coronary artery disease and left ventricular dysfunction: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2002;**39**:1151–8. [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(02\)01726-6](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(02)01726-6)
 637. Beanlands RS, Nichol G, Huszti E, Humen D, Racine N, Freeman M, et al. F-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging-assisted management of patients with severe left ventricular dysfunction and suspected coronary disease: a randomized, controlled trial (PARR-2). *J Am Coll Cardiol* 2007;**50**:2002–12. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2007.09.006>
 638. Mc Ardle B, Shukla T, Nichol G, deKemp RA, Bernick J, Guo A, et al. Long-term follow-up of outcomes with F-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging-assisted management of patients with severe left ventricular dysfunction secondary to coronary disease. *Circ Cardiovasc Imaging* 2016;**9**:e004331. <https://doi.org/10.1161/circimaging.115.004331>
 639. D'Egidio G, Nichol G, Williams KA, Guo A, Garrard L, deKemp R, et al. Increasing benefit from revascularization is associated with increasing amounts of myocardial hibernation: a substudy of the PARR-2 trial. *JACC Cardiovasc Imaging* 2009;**2**:1060–8. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2009.02.017>
 640. Ling LF, Marwick TH, Flores DR, Jaber WA, Brunken RC, Cerqueira MD, et al. Identification of therapeutic benefit from revascularization in patients with left ventricular systolic dysfunction: inducible ischemia versus hibernating myocardium. *Circ Cardiovasc Imaging* 2013;**6**:363–72. <https://doi.org/10.1161/circimaging.112.000138>
 641. Petrie MC, Jhund PS, She L, Adlbrecht C, Doenst T, Panza JA, et al. Ten-year outcomes after coronary artery bypass grafting according to age in patients with heart failure and left ventricular systolic dysfunction: an analysis of the extended follow-up of the STICH Trial (Surgical Treatment for Ischemic Heart Failure). *Circulation* 2016;**134**:1314–24. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.024800>
 642. Panza JA, Ellis AM, Al-Khalidi HR, Holly TA, Berman DS, Oh JK, et al. Myocardial viability and long-term outcomes in ischemic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2019;**381**:739–48. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1807365>
 643. Wolff G, Dimitroulis D, Andreotti F, Kołodziejczak M, Jung C, Scicchitano P, et al. Survival benefits of invasive versus conservative strategies in heart failure in patients with reduced ejection fraction and coronary artery disease: a meta-analysis. *Circ Heart Fail* 2017;**10**:e003255. <https://doi.org/10.1161/circheartfailure.116.003255>
 644. Sun LY, Gaudino M, Chen RJ, Bader Eddeen A, Ruel M. Long-term outcomes in patients with severely reduced left ventricular ejection fraction undergoing percutaneous coronary intervention vs coronary artery bypass grafting. *JAMA Cardiol* 2020;**5**:631–41. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.0239>
 645. Völz S, Redfors B, Angerås O, Ioanes D, Odenstedt J, Koul S, et al. Long-term mortality in patients with ischaemic heart failure revascularized with coronary artery bypass grafting or percutaneous coronary intervention: insights from the Swedish Coronary Angiography and Angioplasty Registry (SCAAR). *Eur Heart J* 2021;**42**:2657–64. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab273>
 646. Ono M, Garg S, Onuma Y, Serruys PW. Coronary artery bypass grafting versus percutaneous coronary intervention in ischaemic heart failure. Can reliable treatment decisions in high-risk patients be based on non-randomized data? *Eur Heart J* 2021;**42**:2665–9. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab349>
 647. Perera D, Ryan M, Morgan HP, Greenwood JP, Petrie MC, Dodd M, et al. Viability and outcomes with revascularization or medical therapy in ischemic ventricular dysfunction: a prespecified secondary analysis of the REVIVED-BCIS2 trial. *JAMA Cardiol* 2023;**8**:1154–61. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2023.3803>
 648. Ryan M, Morgan H, Chiribiri A, Nagel E, Cleland J, Perera D. Myocardial viability testing: all STICHeD up, or about to be REVIVED? *Eur Heart J* 2022;**43**:118–26. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab729>
 649. Shaw LJ, Berman DS, Maron DJ, Mancini GBJ, Hayes SW, Hartigan PM, et al. 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**:1283–91. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.107.743963>
 650. Gaudino M, Andreotti F, Kimura T. Current concepts in coronary artery revascularization. *Lancet* 2023;**401**:1611–28. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)00459-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)00459-2)
 651. Kim T, Kang DY, Kim S, Lee JH, Kim AR, Lee YJ, et al. Impact of complete or incomplete revascularization for left main coronary disease: the extended PRECOMBAT study. *JACC Asia* 2023;**3**:65–74. <https://doi.org/10.1016/j.jacasi.2022.10.007>
 652. Farooq V, Serruys PW, Bourantas CV, Zhang Y, Muramatsu T, Feldman T, et al. Quantification of incomplete revascularization and its association with five-year mortality

- in the synergy between percutaneous coronary intervention with taxus and car- diac surgery (SYNTAX) trial validation of the residual SYNTAX score. *Circulation* 2013;**128**:141–51. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.001803>
654. Gallinoro E, Paolisso P, Di Gioia G, Bermpeis K, Fernandez-Peregrina E, Candrea A,
 655. et al. Deferral of coronary revascularization in patients with reduced ejection fraction based on physiological assessment: impact on long-term survival. *J Am Heart Assoc* 2022;**11**:e026656. <https://doi.org/10.1161/JAHA.122.026656>
 656. Ahn JM, Park DW, Lee CW, Chang M, Cavalcante R, Sotomi Y, et al. Comparison of stenting versus bypass surgery according to the completeness of revascularization in severe coronary artery disease: patient-level pooled analysis of the SYNTAX, PRECOMBAT, and BEST trials. *JACC Cardiovasc Interv* 2017;**10**:1415–24. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2017.04.037>
 657. Girerd N, Magne J, Rabilloud M, Charbonneau E, Mohamadi S, Pibarot P, et al. The impact of complete revascularization on long-term survival is strongly dependent on age. *Ann Thorac Surg* 2012;**94**:1166–72. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2012.05.023>
 658. Werner GS, Martin-Yuste V, Hildick-Smith D, Boudou N, Sianos G, Gelev V, et al. A randomized multicentre trial to compare revascularization with optimal medical therapy for the treatment of chronic total coronary occlusions. *Eur Heart J* 2018;**39**: 2484–93. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy220>
 659. Lee SW, Lee PH, Ahn JM, Park DW, Yun SC, Han S, et al. Randomized trial evaluating percutaneous coronary intervention for the treatment of chronic total occlusion. *Circulation* 2019;**139**:1674–83. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.031313>
 660. Simsek B, Kostantinis S, Karacsonyi J, Alaswad K, Megaly M, Karpaliotis D, et al. A systematic review and meta-analysis of clinical outcomes of patients undergoing chronic total occlusion percutaneous coronary intervention. *J Invasive Cardiol* 2022; **34**:E763–75.
 661. Werner GS, Hildick-Smith D, Martin Yuste V, Boudou N, Sianos G, Gelev V, et al. Three-year outcomes of a randomized multicentre trial comparing revascularization and optimal medical therapy for chronic total coronary occlusions (EuroCTO). *EuroIntervention* 2023;**19**:571–9. <https://doi.org/10.4244/eij-d-23-00312>
 662. Takahashi K, Serruys PW, Gao C, Ono M, Wang R, Thuijs DJFM, et al. Ten-year all- cause death according to completeness of revascularization in patients with three- vessel disease or left main coronary artery disease: insights from the SYNTAX Extended survival study. *Circulation* 2021;**144**:96–109. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046289>
 663. Leviner DB, Torregrossa G, Puskas JD. Incomplete revascularization: what the surgeon needs to know. *Ann Cardiothorac Surg* 2018;**7**:463–9. <https://doi.org/10.21037/acs.2018.06.07>
 664. Gaba P, Gersh BJ, Ali ZA, Moses JW, Stone GW. Complete versus incomplete coronary revascularization: definitions, assessment and outcomes. *Nat Rev Cardiol* 2021;**18**: 155–68. <https://doi.org/10.1038/s41569-020-00457-5>
 665. Lamy A, Eikelboom J, Sheth T, Connolly S, Bosch J, Fox KAA, et al. Rivaroxaban, aspirin, or both to prevent early coronary bypass graft occlusion: the COMPASS-CABG study. *J Am Coll Cardiol* 2019;**73**:121–30. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.10.048>
 666. Xenogiannis I, Zenati M, Bhatt DL, Rao SV, Rodés-Cabau J, Goldman S, et al. Saphenous vein graft failure: from pathophysiology to prevention and treatment strategies. *Circulation* 2021;**144**:728–45. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.052163>
 667. Han Z, Zhang G, Chen Y. Early asymptomatic graft failure in coronary artery bypass grafting: a study based on computed tomography angiography analysis. *J Cardiothorac Surg* 2023;**18**:98. <https://doi.org/10.1186/s13019-023-02199-0>
 668. Head SJ, Borgermann J, Osnabrugge RL, Kieser TM, Falk V, Taggart DP, et al. Coronary artery bypass grafting: Part 2—optimizing outcomes and future prospects. *Eur Heart J* 2013;**34**:2873–86. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehd284>
 669. Stone GW. Multivessel PCI on its 40th anniversary: finally a match for CABG? *Eur Heart J* 2017;**38**:3135–8. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx528>
 670. Osnabrugge RL, Speir AM, Head SJ, Fonner CE, Fonner E, Kappetein AP, et al. Performance of EuroSCORE II in a large US database: implications for transcatheter aortic valve implantation. *Eur J Cardiothorac Surg* 2014;**46**:400–8; discussion 408. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezu033>
 671. Thuijs D, Habib RH, Head SJ, Puskas JD, Taggart DP, Stone GW, et al. Prognostic performance of the Society of Thoracic Surgeons risk score in patients with left main coronary artery disease undergoing revascularisation: a post hoc analysis of the EXCEL trial. *EuroIntervention* 2020;**16**:36–43. <https://doi.org/10.4244/EIJ-D-19-00417>
 672. Reichart D, Rosato S, Namas W, Onorati F, Dalén M, Castro L, et al. Clinical frailty scale and outcome after coronary artery bypass grafting. *Eur J Cardiothorac Surg* 2018; **54**:1102–9. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezy222>
 673. Zhang YJ, Iqbal J, Campos CM, Klaveren DV, Bourantas CV, Dawkins KD, et al. Prognostic value of site SYNTAX score and rationale for combining anatomic and clinical factors in decision making: insights from the SYNTAX trial. *J Am Coll Cardiol* 2014; **64**:423–32. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.05.022>
 674. Bonaros N, Van Craenenbroeck E. A good operation is not enough, when it comes to frail patients. *Eur J Cardiothorac Surg* 2023;**64**:ezad205. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezad205>
 675. Sianos G, Morel MA, Kappetein AP, Morice MC, Colombo A, Dawkins K, et al. The SYNTAX score: an angiographic tool grading the complexity of coronary artery disease. *EuroIntervention* 2005;**1**:219–27.
 676. Byrne RA, Fremes S, Capodanno D, Czerny M, Doenst T, Emberson JR, et al. 2022 Joint ESC/EACTS review of the 2018 guideline recommendations on the revascularization of left main coronary artery disease in patients at low surgical risk and anatomy
 677. suitable for PCI or CABG. *Eur Heart J* 2023;**44**:4310–20. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad476>
 678. Calborean PA, Grebenisan P, Nistor IA, Pal K, Vacariu V, Drincal RK, et al. Prediction of 3-year all-cause and cardiovascular cause mortality in a prospective percutaneous coronary intervention registry: machine learning model outperforms conventional clinical risk scores. *Atherosclerosis* 2022;**350**:33–40. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2022.03.028>
 679. Farooq V, van Klaveren D, Steyerberg EW, Meliga E, Vergouwe Y, Chieffo A, et al. 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**:639–50. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(13\)60108-7](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(13)60108-7)
 680. Escaned J, Collet C, Ryan N, Luigi De Maria G, Walsh S, Sabate M, et al. Clinical outcomes of state-of-the-art percutaneous coronary revascularization in patients with de novo three vessel disease: 1-year results of the SYNTAX II study. *Eur Heart J* 2017;**38**: 3124–34. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx512>

681. Cavalcante R, Sotomi Y, Mancone M, Whan Lee C, Ahn JM, Onuma Y, et al. Impact of the SYNTAX scores I and II in patients with diabetes and multivessel coronary disease: a pooled analysis of patient level data from the SYNTAX, PRECOMBAT, and BEST trials. *Eur Heart J* 2017;**38**:1969–77. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx138>
682. Hara H, Shiomi H, van Klaveren D, Kent DM, Steyerberg EW, Garg S, et al. External validation of the SYNTAX score II 2020. *J Am Coll Cardiol* 2021;**78**:1227–38. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.07.027>
683. Modolo R, Chichareon P, van Klaveren D, Dressler O, Zhang Y, Sabik JF, et al. Impact of non-respect of SYNTAX score II recommendation for surgery in patients with left main coronary artery disease treated by percutaneous coronary intervention: an EXCEL substudy. *Eur J Cardiothorac Surg* 2020;**57**:676–83. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezz274>
684. Takahashi K, Serruys PW, Fuster V, Farkouh ME, Spertus JA, Cohen DJ, et al. Redevelopment and validation of the SYNTAX score II to individualise decision making between percutaneous and surgical revascularisation in patients with complex coronary artery disease: secondary analysis of the multicentre randomised controlled SYNTAXES trial with external cohort validation. *Lancet* 2020;**396**:1399–412. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32114-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32114-0)
685. De Silva K, Morton G, Sicard P, Chong E, Indermuehle A, Clapp B, et al. Prognostic utility of BCIS myocardial jeopardy score for classification of coronary disease burden and completeness of revascularization. *Am J Cardiol* 2013;**111**:172–7. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2012.09.012>
686. Kapoor JR, Gienger AL, Ardehali R, Varghese R, Perez MV, Sundaram V, et al. Isolated disease of the proximal left anterior descending artery comparing the effectiveness of percutaneous coronary interventions and coronary artery bypass surgery. *JACC Cardiovasc Interv* 2008;**1**:483–91. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2008.07.001>
687. Thiele H, Neumann-Schneiderwind P, Jacobs S, Boudriot E, Walther T, Mohr FW, et al. Randomized comparison of minimally invasive direct coronary artery bypass surgery versus sirolimus-eluting stenting in isolated proximal left anterior descending coronary artery stenosis. *J Am Coll Cardiol* 2009;**53**:2324–31. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.03.032>
688. Blazek S, Holzhey D, Jungert C, Borger MA, Fuernau G, Desch S, et al. Comparison of bare-metal stenting with minimally invasive bypass surgery for stenosis of the left anterior descending coronary artery: 10-year follow-up of a randomized trial. *JACC Cardiovasc Interv* 2013;**6**:20–6. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2012.09.008>
689. Blazek S, Rossbach C, Borger MA, Fuernau G, Desch S, Eitel I, et al. Comparison of sirolimus-eluting stenting with minimally invasive bypass surgery for stenosis of the left anterior descending coronary artery: 7-year follow-up of a randomized trial. *JACC Cardiovasc Interv* 2015;**8**:30–8. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2014.08.006>
690. Thuijs D, Kappetein AP, Serruys PW, Mohr FW, Morice MC, Mack MJ, et al. Percutaneous coronary intervention versus coronary artery bypass grafting in patients with three-vessel or left main coronary artery disease: 10-year follow-up of the multi-centre randomised controlled SYNTAX trial. *Lancet* 2019;**394**:1325–34. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(19\)31997-x](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(19)31997-x)
691. Gianoli M, de Jong AR, Jacob KA, Namba HF, van der Kaaij NP, van der Harst P, et al. Minimally invasive surgery or stenting for left anterior descending artery disease—meta-analysis. *Int J Cardiol Heart Vasc* 2022;**40**:101046. <https://doi.org/10.1016/j.ijcha.2022.101046>
692. Patel NC, Hemli JM, Seetharam K, Singh VP, Scheinerman SJ, Pirelli L, et al. Minimally invasive coronary bypass versus percutaneous coronary intervention for isolated complex stenosis of the left anterior descending coronary artery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2022;**163**:1839–46.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2020.04.171>
693. Serruys PW, Morice MC, Kappetein AP, Colombo A, Holmes DR, Mack MJ, et al. Percutaneous coronary intervention versus coronary-artery bypass grafting for severe coronary artery disease. *N Engl J Med* 2009;**360**:961–72. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0804626>
694. Giacoppo D, Collieran R, Cassese S, Frangieh AH, Wiebe J, Joner M, et al. Percutaneous coronary intervention vs coronary artery bypass grafting in patients with left main coronary artery stenosis: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Cardiol* 2017;**2**: 1079–88. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2017.2895>
695. Palmerini T, Serruys P, Kappetein AP, Genereux P, Riva DD, Reggiani LB, et al. Clinical outcomes with percutaneous coronary revascularization vs coronary artery bypass grafting surgery in patients with unprotected left main coronary artery disease: a meta-analysis of 6 randomized trials and 4,686 patients. *Am Heart J* 2017;**190**: 54–63. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2017.05.005>
696. Farkouh ME, Domanski M, Sleeper LA, Siami FS, Dangas G, Mack M, et al. Strategies for multivessel revascularization in patients with diabetes. *N Engl J Med* 2012;**367**: 2375–84. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1211585>
697. Ahmad Y, Howard JP, Arnold AD, Cook CM, Prasad M, Ali ZA, et al. Mortality after drug-eluting stents vs. coronary artery bypass grafting for left main coronary artery disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur Heart J* 2020;**41**:3228–35. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa135>
698. Kuno T, Ueyama H, Rao SV, Cohen MG, Tamis-Holland JE, Thompson C, et al. Percutaneous coronary intervention or coronary artery bypass graft surgery for left main coronary artery disease: a meta-analysis of randomized trials. *Am Heart J* 2020; **227**:9–10. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2020.06.001>
699. D'Ascenzo F, De Filippo O, Elia E, Doronzo MP, Omedè P, Montefusco A, et al. Percutaneous vs. surgical revascularization for patients with unprotected left main stenosis: a meta-analysis of 5-year follow-up randomized controlled trials. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes* 2021;**7**:476–85. <https://doi.org/10.1093/ehjqcco/qcaa041>
700. Hildick-Smith D, Egred M, Banning A, Brunel P, Ferenc M, Hovasse T, et al. The European bifurcation club Left Main Coronary Stent study: a randomized comparison of stepwise provisional vs. systematic dual stenting strategies (EBC MAIN). *Eur Heart J* 2021;**42**:3829–39. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab283>
701. Kandzari DE, Gershlick AH, Serruys PW, Leon MB, Morice MC, Simonton CA, et al. Outcomes among patients undergoing distal left main percutaneous coronary intervention. *Circ Cardiovasc Interv* 2018;**11**:e007007. <https://doi.org/10.1161/CIRCINTERVENTIONS.118.007007>
702. Choi KH, Song YB, Lee JM, Park TK, Yang JH, Hahn JY, et al. Prognostic effects of treatment strategies for left main versus non-left main bifurcation percutaneous coronary intervention with current-generation drug-eluting stent. *Circ Cardiovasc Interv* 2020;**13**: e008543. <https://doi.org/10.1161/CIRCINTERVENTIONS.119.008543>
703. Ninomiya K, Serruys PW, Garg S, Gao C, Masuda S, Lunardi M, et al. Predicted and observed mortality at 10 years in patients with bifurcation lesions in the SYNTAX trial. *JACC Cardiovasc Interv* 2022;**15**:1231–42. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2022.04.025>
704. Wang HY, Zhang R, Dou K, Huang Y, Xie L, Qiao Z, et al. Left main bifurcation stenting: impact of residual ischaemia on cardiovascular mortality. *Eur Heart J* 2023;**44**: 4324–36.

- <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad318>
705. Holm NR, Andreassen LN, Neghabat O, Laanmets P, Kumsars I, Bennett J, et al. OCT or angiography guidance for PCI in complex bifurcation lesions. *N Engl J Med* 2023;**389**: 1477–87. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2307770>
 706. Xu B, Redfors B, Yang Y, Qiao S, Wu Y, Chen J, et al. Impact of operator experience and volume on outcomes after left main coronary artery percutaneous coronary intervention. *JACC Cardiovasc Interv* 2016;**9**:2086–93. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2016.08.011>
 707. Kinnaird T, Gallagher S, Anderson R, Sharp A, Farooq V, Ludman P, et al. Are higher operator volumes for unprotected left main stem percutaneous coronary intervention associated with improved patient outcomes? A survival analysis of 6724 procedures from the British Cardiovascular Intervention Society National Database. *Circ Cardiovasc Interv* 2020;**13**:e008782. <https://doi.org/10.1161/CIRCINTERVENTIONS.119.008782>
 708. Kappetein AP, Feldman TE, Mack MJ, Morice MC, Holmes DR, Ståhle E, et al. Comparison of coronary bypass surgery with drug-eluting stenting for the treatment
 709. Morice MC, Serruys PW, Kappetein AP, Feldman TE, Ståhle E, Colombo A, et al. Five-year outcomes in patients with left main disease treated with either percutaneous coronary intervention or coronary artery bypass grafting in the Synergy Between Percutaneous Coronary Intervention with Taxus and Cardiac Surgery Trial. *Circulation* 2014;**129**:2388–94. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.006689>
 710. Park SJ, Kim YH, Park DW, Yun SC, Ahn JM, Song HG, et al. Randomized trial of stents versus bypass surgery for left main coronary artery disease. *N Engl J Med* 2011;**364**: 1718–27. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1100452>
 711. Ahn JM, Roh JH, Kim YH, Park DW, Yun SC, Lee PH, et al. Randomized trial of stents versus bypass surgery for left main coronary artery disease: 5-year outcomes of the PRECOMBAT study. *J Am Coll Cardiol* 2015;**65**:2198–206. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.03.033>
 712. Park DW, Ahn JM, Park H, Yun SC, Kang DY, Lee PH, et al. Ten-year outcomes after drug-eluting stents versus coronary artery bypass grafting for left main coronary disease: extended follow-up of the PRECOMBAT trial. *Circulation* 2020;**141**:1437–46. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046039>
 713. Morice MC, Serruys PW, Kappetein AP, Feldman TE, Ståhle E, Colombo A, et al. Outcomes in patients with de novo left main disease treated with either percutaneous coronary intervention using paclitaxel-eluting stents or coronary artery bypass graft treatment in the Synergy Between Percutaneous Coronary Intervention with TAXUS and Cardiac Surgery (SYNTAX) trial. *Circulation* 2010;**121**:2645–53. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.109.899211>
 714. of left main and/or three-vessel disease: 3-year follow-up of the SYNTAX trial. *Eur Heart J* 2011;**32**:2125–34. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehr213>
 715. Makikallio T, Holm NR, Lindsay M, Spence MS, Erglis A, Menown IBA, et al.
 716. Percutaneous coronary angioplasty versus coronary artery bypass grafting in treatment of unprotected left main stenosis (NOBLE): a prospective, randomised, open-label, non-inferiority trial. *Lancet* 2016;**388**:2743–52. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)32052-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32052-9)
 717. Holm NR, Makikallio T, Lindsay MM, Spence MS, Erglis A, Menown IBA, et al.
 718. Percutaneous coronary angioplasty versus coronary artery bypass grafting in the treatment of unprotected left main stenosis: updated 5-year outcomes from the randomised, non-inferiority NOBLE trial. *Lancet* 2020;**395**:191–9. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)32972-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32972-1)
 16. Stone GW, Sabik JF, Serruys PW, Simonton CA, G  n  reux P, Puskas J, et al.
 719. Everolimus-eluting stents or bypass surgery for left main coronary artery disease.
 720. *N Engl J Med* 2016;**375**:2223–35. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1610227>
 721. Stone GW, Kappetein AP, Sabik JF, Pocock SJ, Morice MC, Puskas J, et al. Five-year outcomes after PCI or CABG for left main coronary disease. *N Engl J Med* 2019;**381**: 1820–30. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1909406>
 722. Mohr FW, Morice MC, Kappetein AP, Feldman TE, St  hle E, Colombo A, et al.
 723. 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**:629–38. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60141-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60141-5)
 724. Farkouh ME, Domanski M, Dangas GD, Godoy LC, Mack MJ, Siami FS, et al. Long-term survival following multivessel revascularization in patients with diabetes: the FREEDOM follow-on study. *J Am Coll Cardiol* 2019;**73**:629–38. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.11.001>
 725. 1016/j.jacc.2018.11.001
 726. Parasca CA, Head SJ, Milojevic M, Mack MJ, Serruys PW, Morice MC, et al. Incidence, characteristics, predictors, and outcomes of repeat revascularization after percutaneous coronary intervention and coronary artery bypass grafting: the SYNTAX trial at 5 years. *JACC Cardiovasc Interv* 2016;**9**:2493–507. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2016.09.044>
 727. van Nunen LX, Zimmermann FM, Tonino PA, Barbato E, Baumbach A, Engstr  m T,
 728. et al. Fractional flow reserve versus angiography for guidance of PCI in patients with multivessel coronary artery disease (FAME): 5-year follow-up of a randomised controlled trial. *Lancet* 2015;**386**:1853–60. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00057-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00057-4)
 729. Zimmermann FM, Ding VY, Pijls NHJ, Piroth Z, van Straten AHM, Szekely L, et al.
 730. Fractional flow reserve-guided pci or coronary bypass surgery for 3-vessel coronary artery disease: 3-year follow-up of the FAME 3 trial. *Circulation* 2023;**148**:950–8. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.123.065770>
 731. Piroth Z, Otsuki H, Zimmermann FM, Ferenci T, Keulards DCJ, Yeung AC, et al.
 732. Prognostic value of measuring fractional flow reserve after percutaneous coronary intervention in patients with complex coronary artery disease: insights from the FAME 3 trial. *Circ Cardiovasc Interv* 2022;**15**:884–91. <https://doi.org/10.1161/CIRCINTERVENTIONS.122.012542>
 17. Collison D, Didagelos M, Aetesam-Ur-Rahman M, Copt S, McDade R, McCartney P,
 733. et al. Post-stenting fractional flow reserve vs coronary angiography for optimization of percutaneous coronary intervention (TARGET-FFR). *Eur Heart J* 2021;**42**: 4656–68. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab449>
 734. Patel MR, Jeremias A, Maehara A, Matsumura M, Zhang Z, Schneider J, et al. 1-Year
 735. outcomes of blinded physiological assessment of residual ischemia after successful PCI: DEFINE PCI trial. *JACC Cardiovasc Interv* 2022;**15**:52–61. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2021.09.042>
 736. Hwang D, Koo BK, Zhang J, Park J, Yang S, Kim M, et al. Prognostic implications of frac-
 737. tional flow reserve after coronary stenting: a systematic review and meta-analysis. *JAMANetwOpen* 2022;**5**:e2232842. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2022.32842>

738. Collet C, Johnson Nils P, Mizukami T, Fearon WF, Berry C, Sonck J, et al. Impact of post-PCI FFR stratified by coronary artery. *JACC Cardiovasc Interv* 2023;**16**: 2396–408. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2023.08.018>
739. Dai N, Yuan S, Dou K, Zhang R, Hu N, He J, et al. Prognostic implications of pre-stent
740. pullback pressure gradient and poststent quantitative flow ratio in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *J Am Heart Assoc* 2022;**11**:e024903. <https://doi.org/10.1161/JAHA.121.024903>
741. Dai N, Tang X, Chen Z, Huang D, Duan S, Qian J, et al. Pre-stenting angiography-FFR
742. based physiological map provides virtual intervention and predicts physiological and clinical outcomes. *Catheter Cardiovasc Interv* 2023;**101**:1053–61. <https://doi.org/10.1002/ccd.30635>
743. Kikuta Y, Cook CM, Sharp ASP, Salinas P, Kawase Y, Shiono Y, et al. Pre-angioplasty
744. instantaneous wave-free ratio pullback predicts hemodynamic outcome in humans with coronary artery disease: primary results of the international multicenter iFR GRADIENT registry. *JACC Cardiovasc Interv* 2018;**11**:757–67. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2018.03.005>
745. Biscaglia S, Verardi FM, Tebaldi M, Guiducci V, Caglioni S, Campana R, et al. QFR-based virtual PCI or conventional angiography to guide PCI: the AQVA trial. *JACC Cardiovasc Interv* 2023;**16**:783–94. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2022.10.054>
746. Bouisset F, Ohashi H, Andreini D, Collet C. (September 19, 2023) Role of coronary computed tomography angiography to optimise percutaneous coronary intervention outcomes. *Heart* 2024;**110**:1056–1062
747. Sonck J, Nagumo S, Norgaard BL, Otake H, Ko B, Zhang J, et al. Clinical validation of a virtual planner for coronary interventions based on coronary CT angiography. *JACC Cardiovasc Imaging* 2022;**15**:1242–55. doi: doi:10.1016/j.jcmg.2022.02.003
748. Van Belle E, Raposo L, Bravo Baptista S, Vincent F, Porouchani S, Cosenza A, et al. Impact of an interactive CT/FFR(CT) interventional planner on coronary artery disease management decision making. *JACC Cardiovasc Imaging* 2021;**14**:1068–70. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2020.09.040>
749. Lee JM, Choi KH, Song YB, Lee JY, Lee SJ, Lee SY, et al. Intravascular imaging-guided or angiography-guided complex PCI. *N Engl J Med* 2023;**388**:1668–79. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2216607>
750. Ali ZA, Landmesser U, Maehara A, Matsumura M, Shlofmitz RA, Guagliumi G, et al. Optical coherence tomography-guided versus angiography-guided PCI. *N Engl J Med* 2023;**389**:1466–76. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2305861>
751. Sabik JF III, Blackstone EH, Gillinov AM, Banbury MK, Smedira NG, Lytle BW. Influence of patient characteristics and arterial grafts on freedom from coronary reoperation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006;**131**:90–8. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2005.05.024>
752. Locker C, Schaff HV, Dearani JA, Joyce LD, Park SJ, Burkhardt HM, et al. Multiple arterial grafts improve late survival of patients undergoing coronary artery bypass graft surgery: analysis of 8622 patients with multivessel disease. *Circulation* 2012;**126**: 1023–30. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.084624>
753. Lowenstern A, Wu J, Bradley SM, Fanaroff AC, Tchong JE, Wang TY. Current landscape of hybrid revascularization: a report from the NCDR CathPCI Registry. *Am Heart J* 2019;**215**:167–77. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2019.06.014>
754. Ganyukov VI, Kochergin NA, Shilov AA, Tarasov RS, Skupien J, Kozyrin KA, et al. Randomized clinical trial of surgical versus percutaneous versus hybrid multivessel coronary revascularization: 3 years' follow-up. *JACC Cardiovasc Interv* 2021;**14**:1163–5. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2021.02.037>
755. Makoul G, Clayman ML. An integrative model of shared decision making in medical encounters. *Patient Educ Couns* 2006;**60**:301–12. <https://doi.org/10.1016/j.pec.2005.06.010>
756. Mulley AG, Trimble C, Elwyn G. Stop the silent misdiagnosis: patients' preferences matter. *BMJ* 2012;**345**:e6572. <https://doi.org/10.1136/bmj.e6572>
757. Hughes TM, Merath K, Chen Q, Sun S, Palmer E, Idrees JJ, et al. Association of shared decision-making on patient-reported health outcomes and healthcare utilization. *Am J Surg* 2018;**216**:7–12. <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2018.01.011>
758. Nuis RJ, Jadoon A, van Dalen BM, Dulfer K, Snelder SM, Yazdi MT, et al. Patient perspectives on left main stem revascularization strategies, the OPINION-2 study. *J Cardiol* 2021;**77**:271–8. <https://doi.org/10.1016/j.jcc.2020.09.009>
759. Oudkerk Pool MD, Hooglugt JQ, Schijven MP, Mulder BJM, Bouma BJ, de Winter RJ, et al. Review of digitalized patient education in cardiology: a future ahead? *Cardiology* 2021;**146**:263–71. <https://doi.org/10.1159/000512778>
760. Lincoln TE, Buddadhumaruk P, Arnold RM, Scheunemann LP, Ernecoff NC, Chang CCH, et al. Association between shared decision-making during family meetings and surrogates' trust in their ICU physician. *Chest* 2023;**163**:1214–24. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2022.10.028>
761. Ayton DR, Barker AL, Peeters G, Berkovic DE, Lefkovits J, Brennan A, et al. Exploring patient-reported outcomes following percutaneous coronary intervention: a qualitative study. *Health Expect* 2018;**21**:457–65. <https://doi.org/10.1111/hex.12636>
762. Kipp R, Lehman J, Israel J, Edwards N, Becker T, Raval AN. Patient preferences for coronary artery bypass graft surgery or percutaneous intervention in multivessel coronary artery disease. *Catheter Cardiovasc Interv* 2013;**82**:212–8. <https://doi.org/10.1002/ccd.24399>
763. Witberg G, Segev A, Barac YD, Raanani E, Assali A, Finkelstein A, et al. Heart team/ guidelines discordance is associated with increased mortality: data from a national survey of revascularization in patients with complex coronary artery disease. *Circ Cardiovasc Interv* 2021;**14**:e009686. <https://doi.org/10.1161/circinterventions.120.009686>
764. Patterson T, McConkey HZR, Ahmed-Jushuf F, Moschonas K, Nguyen H, Karamasis GV, et al. Long-term outcomes following heart team revascularization recommendations in complex coronary artery disease. *J Am Heart Assoc* 2019;**8**:e011279. <https://doi.org/10.1161/jaha.118.011279>
765. Jonik S, Marchel M, Huczek Z, Kochman J, Wilimski R, Kuśmierczyk M, et al. An individualized approach of multidisciplinary heart team for myocardial revascularization and valvular heart disease—state of art. *J Pers Med* 2022;**12**:705. <https://doi.org/10.3390/jpm12050705>
766. McKeown L, Hong YA, Kreps GL, Xue H. Trends and differences in perceptions of patient-centered communication among adults in the US. *Patient Educ Couns* 2023; **106**:128–34. <https://doi.org/10.1016/j.pec.2022.10.010>
767. Tsang MB, Schwalm JD, Gandhi S, Sibbald MG, Gafni A, Mercuri M, et al. Comparison of heart team vs interventional cardiologist recommendations for the treatment of
768. patients with multivessel coronary artery disease. *JAMA Netw Open* 2020;**3**:e2012749. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.12749>
769. Dzavik V, Ghali WA, Norris C, Mitchell LB, Koshal A, Saunders LD, et al. 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**:119–26. <https://doi.org/10.1067/mhj.2001.116072>

770. Lee PH, Ahn JM, Chang M, Baek S, Yoon SH, Kang SJ, et al. Left main coronary artery disease: secular trends in patient characteristics, treatments, and outcomes. *J Am Coll Cardiol* 2016;**68**:1233–46. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.05.089>
771. Panza JA, Velazquez EJ, She L, Smith PK, Nicolau JC, Favaloro RR, et al. Extent of coronary and myocardial disease and benefit from surgical revascularization in ischemic LV dysfunction [Corrected]. *J Am Coll Cardiol* 2014;**64**:553–61. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.04.064>
772. Sullivan PG, Wallach JD, Ioannidis JP. Meta-analysis comparing established risk prediction models (EuroSCORE II, STS Score, and ACEF Score) for perioperative mortality during cardiac surgery. *Am J Cardiol* 2016;**118**:1574–82. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2016.08.024>
773. Ad N, Holmes SD, Patel J, Pritchard G, Shuman DJ, Halpin L. Comparison of EuroSCORE II, original EuroSCORE, and the Society of Thoracic Surgeons Risk Score in cardiac surgery patients. *Ann Thorac Surg* 2016;**102**:573–9. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2016.01.105>
774. Sinha S, Dimagli A, Dixon L, Gaudino M, Caputo M, Vohra HA, et al. Systematic review and meta-analysis of mortality risk prediction models in adult cardiac surgery. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2021;**33**:673–86. <https://doi.org/10.1093/icvts/ivab151>
775. Scudeler TL, Farkouh ME, Hueb W, Rezende PC, Campolina AG, Martins EB, et al. Coronary atherosclerotic burden assessed by SYNTAX scores and outcomes in surgical, percutaneous or medical strategies: a retrospective cohort study. *BMJ Open* 2022;**12**:e062378. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2022-062378>
776. Kuno T, Kiyohara Y, Maehara A, Ueyama HA, Kampaktsis PN, Takagi H, et al. Comparison of intravascular imaging, functional, or angiographically guided coronary intervention. *J Am Coll Cardiol* 2023;**82**:2167–76. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2023.09.823>
777. Chen H, Hong L, Xi G, Wang H, Hu J, Liu Q, et al. Prognostic value of quantitative flow ratio in patients with coronary heart disease after percutaneous coronary intervention therapy: a meta-analysis. *Front Cardiovasc Med* 2023;**10**:1164290. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2023.1164290>
778. Agarwal SK, Kasula S, Hacıoglu Y, Ahmed Z, Uretsky BF, Hakeem A. Utilizing post-intervention fractional flow reserve to optimize acute results and the relationship to long-term outcomes. *JACC Cardiovasc Interv* 2016;**9**:1022–31. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2016.01.046>
779. Milojevic M, Serruys PV, Sabik JF, Kandzari DE, Schampaert E, van Boven AJ, et al. Bypass surgery or stenting for left main coronary artery disease in patients with diabetes. *J Am Coll Cardiol* 2019;**73**:1616–28. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.01.037>
780. Gaudino M, Audisio K, Hueb WA, Stone GW, Farkouh ME, Di Franco A, et al. Coronary artery bypass grafting versus medical therapy in patients with stable coronary artery disease: an individual patient data pooled meta-analysis of randomized trials. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2024;**167**:1022–32.e14. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2022.06.003>
781. Bari 2D Study Group; Frye RL, August P, Brooks MM, Hardison RM, Kelsey SF, et al. A randomized trial of therapies for type 2 diabetes and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2009;**360**:2503–15. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0805796>
782. Park DW, Kim YH, Song HG, Ahn JM, Kim WJ, Lee JY, et al. Long-term outcome of stents versus bypass surgery in diabetic and nondiabetic patients with multivessel or left main coronary artery disease: a pooled analysis of 5775 individual patient data. *Circ Cardiovasc Interv* 2012;**5**:467–75. <https://doi.org/10.1161/circinterventions.112.969915>
783. Kamalesh M, Sharp TG, Tang XC, Shunk K, Ward HB, Walsh J, et al. Percutaneous coronary intervention versus coronary bypass surgery in United States veterans with diabetes. *J Am Coll Cardiol* 2013;**61**:808–16. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.11.044>
784. Kappetein AP, Head SJ, Morice MC, Banning AP, Serruys PV, Mohr FW, et al. Treatment of complex coronary artery disease in patients with diabetes: 5-year results comparing outcomes of bypass surgery and percutaneous coronary intervention in the SYNTAX trial. *Eur J Cardiothorac Surg* 2013;**43**:1006–13. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezt017>
785. Booth J, Clayton T, Pepper J, Nugara F, Flather M, Sigwart U, et al. Randomized, controlled trial of coronary artery bypass surgery versus percutaneous coronary intervention in patients with multivessel coronary artery disease: six-year follow-up from the Stent or Surgery Trial (SoS). *Circulation* 2008;**118**:381–8. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.107.739144>
786. Park SJ, Ahn JM, Kim YH, Park DW, Yun SC, Lee JY, et al. Trial of everolimus-eluting stents or bypass surgery for coronary disease. *N Engl J Med* 2015;**372**:1204–12. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1415447>
787. Hueb WA, Bellotti G, de Oliveira SA, Arie S, de Albuquerque CP, Jatene AD, et al. The Medicine, Angioplasty or Surgery Study (MASS): a prospective, randomized trial of medical therapy, balloon angioplasty or bypass surgery for single proximal left anterior descending artery stenoses. *J Am Coll Cardiol* 1995;**26**:1600–5. [https://doi.org/10.1016/0735-1097\(95\)00384-3](https://doi.org/10.1016/0735-1097(95)00384-3)
788. Aziz O, Rao C, Panesar SS, Jones C, Morris S, Darzi A, et al. Meta-analysis of minimally invasive internal thoracic artery bypass versus percutaneous revascularisation for isolated lesions of the left anterior descending artery. *BMJ* 2007;**334**:617. <https://doi.org/10.1136/bmj.39106.476215.BE>
789. Deppe A-C, Liakopoulos OJ, Kuhn EW, Slottosch I, Scherner M, Choi YH, et al. Minimally invasive direct coronary bypass grafting versus percutaneous coronary intervention for single-vessel disease: a meta-analysis of 2885 patients. *Eur J Cardiothorac Surg* 2015;**47**:397–406. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezu285>
790. Crespo-Leiro MG, Anker SD, Maggioni AP, Coats AJ, Filippatos G, Ruschitzka F, et al. European Society of Cardiology Heart Failure Long-Term Registry (ESC-HF-LT): 1-year follow-up outcomes and differences across regions. *Eur J Heart Fail* 2016;**18**:613–25. <https://doi.org/10.1002/ehf.566>
791. Fox KF, Cowie MR, Wood DA, Coats AJ, Gibbs JS, Underwood SR, et al. Coronary artery disease as the cause of incident heart failure in the population. *Eur Heart J* 2001;**22**:228–36. <https://doi.org/10.1053/ehj.2000.2289>
792. Groenewegen A, Rutten FH, Mosterd A, Hoes AW. Epidemiology of heart failure. *Eur J Heart Fail* 2020;**22**:1342–56. <https://doi.org/10.1002/ehf.1858>
793. Shah SJ, Lam CSP, Svedlund S, Saraste A, Hage C, Tan RS, et al. Prevalence and correlates of coronary microvascular dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction: PROMIS-HFpEF. *Eur Heart J* 2018;**39**:3439–50. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy531>
794. Yang JH, Obokata M, Reddy YNV, Redfield MM, Lerman A, Borlaug BA. Endothelium-dependent and independent coronary microvascular dysfunction in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail* 2020;**22**:432–41. <https://doi.org/10.1002/ehf.1671>
795. Sinha A, Rahman H, Webb A, Shah AM, Perera D. Untangling the pathophysiologic link between coronary microvascular dysfunction and heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J* 2021;**42**:4431–41. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab653>
796. Crea F, Bairey Merz CN, Beltrame JF, Kaski JC, Ogawa H, Ong P, et al. The parallel tales of microvascular angina and heart failure with preserved ejection fraction: a paradigm shift. *Eur*

- Heart J* 2017;**38**:473–7. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw461>
797. Rush CJ, Berry C, Oldroyd KG, Rocchiccioli JP, Lindsay MM, Touyz RM, et al. Prevalence of coronary artery disease and coronary microvascular dysfunction in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *JAMA Cardiol* 2021;**6**: 1130–43. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2021.1825>
 798. Arnold JR, Kanagala P, Budgeon CA, Jerosch-Herold M, Gulsin G, Singh A, et al. Prevalence and prognostic significance of microvascular dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction. *JACC Cardiovasc Imaging* 2022;**15**:1001–11. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2021.11.022>
 799. Garbi M, McDonagh T, Cosyns B, Bucciarelli-Ducci C, Edvardsen T, Kitsiou A, et al. Appropriateness criteria for cardiovascular imaging use in heart failure: report of literature review. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2015;**16**:147–53. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jeu299>
 800. Lin X, Wu G, Wang S, Huang J. The prevalence of coronary microvascular dysfunction (CMD) in heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF): a systematic review and meta-analysis. *Heart Fail Rev* 2024;**29**:405–16. <https://doi.org/10.1007/s10741-023-10362-x>
 801. Paolisso P, Gallinoro E, Belmonte M, Bertolone DT, Bermpeis K, De Colle C, et al. Coronary microvascular dysfunction in patients with heart failure: characterization of patterns in HFpEF versus HFrEF. *Circ Heart Fail* 2023;**17**:e010805. <https://doi.org/10.1161/circheartfailure.123.010805>
 802. Taqueti VR, Solomon SD, Shah AM, Desai AS, Groarke JD, Osborne MT, et al. Coronary microvascular dysfunction and future risk of heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J* 2018;**39**:840–9. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx721>
 803. Paulus WJ, Tschöpe C. A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction: comorbidities drive myocardial dysfunction and remodeling through coronary microvascular endothelial inflammation. *J Am Coll Cardiol* 2013;**62**:263–71. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.02.092>
 804. Sicari R, Nihoyannopoulos P, Evangelista A, Kasprzak J, Lancellotti P, Poldermans D, et al. Stress echocardiography expert consensus statement—executive summary: European Association of Echocardiography (EAE) (a registered branch of the ESC). *Eur Heart J* 2009;**30**:278–89. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehn492>
 805. Ghostine S, Caussin C, Habis M, Habib Y, Clement C, Sigal-Cinqualbre A, et al. Non-invasive diagnosis of ischaemic heart failure using 64-slice computed tomography. *Eur Heart J* 2008;**29**:2133–40. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehn072>
 806. Andreini D, Pontone G, Bartorelli AL, Agostoni P, Mushtaq S, Bertella E, et al. Sixty-four-slice multidetector computed tomography: an accurate imaging modality for the evaluation of coronary arteries in dilated cardiomyopathy of unknown etiology. *Circ Cardiovasc Imaging* 2009;**2**:199–205. <https://doi.org/10.1161/circimaging.108.822809>
 807. van den Boogert TPV, Claessen B, van Randen A, van Schuppen J, Boekholdt SM, Beijk MAM, et al. Implementation of CT coronary angiography as an alternative to invasive coronary angiography in the diagnostic work-up of non-coronary cardiac surgery, cardiomyopathy, heart failure and ventricular arrhythmias. *J Clin Med* 2021;**10**:2374. <https://doi.org/10.3390/jcm10112374>
 809. Chow BJW, Coyle D, Hossain A, Laine M, Hanninen H, Ukkonen H, et al. Computed tomography coronary angiography for patients with heart failure (CTA-HF): a randomized controlled trial (IMAGE-HF 1C). *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2021;**22**: 1083–90. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jeaa109>
 810. Fox K, Ford I, Steg PG, Tendera M, Ferrari R; BEAUTIFUL Investigators. Ivabradine for patients with stable coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008; **372**:807–16. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)61170-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)61170-8)
 811. Vitale C, Wajngaten M, Sposato B, Gebara O, Rossini P, Fini M, et al. Trimetazidine improves left ventricular function and quality of life in elderly patients with coronary artery disease. *Eur Heart J* 2004;**25**:1814–21. <https://doi.org/10.1016/j.ehj.2004.06.034>
 812. Wilson SR, Scirica BM, Braunwald E, Murphy SA, Karwowska-Prokopczuk E, Buros JL, et al. 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**:1510–6. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.01.037>
 813. Cohn JN, Ziesche S, Smith R, Anand I, Dunkman WB, Loeb H, et al. Effect of the calcium antagonist felodipine as supplementary vasodilator therapy in patients with chronic heart failure treated with enalapril. *Circulation* 1997;**96**:856–63. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.96.3.856>
 814. Branch KR, Probstfield JL, Eikelboom JW, Bosch J, Maggioni AP, Cheng RK, et al. Rivaroxaban with or without aspirin in patients with heart failure and chronic coronary or peripheral artery disease. *Circulation* 2019;**140**:529–37. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.119.039609>
 815. Mehra MR, Vaduganathan M, Fu M, Ferreira JP, Anker SD, Cleland JGF, et al. A comprehensive analysis of the effects of rivaroxaban on stroke or transient ischaemic attack in patients with heart failure, coronary artery disease, and sinus rhythm: the COMMANDER HF trial. *Eur Heart J* 2019;**40**:3593–602. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz427>
 816. Chieffo A, Dudek D, Hassager C, Combes A, Gramegna M, Halvorsen S, et al. Joint EAPCI/ACVC expert consensus document on percutaneous ventricular assist devices. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2021;**10**:570–83. <https://doi.org/10.1093/ehjacc/zuab015>
 817. O'Neill WW, Kleiman NS, Moses J, Henriques JPS, Dixon S, Massaro J, et al. A prospective, randomized clinical trial of hemodynamic support with Impella 2.5 versus intra-aortic balloon pump in patients undergoing high-risk percutaneous coronary intervention: the PROTECT II study. *Circulation* 2012;**126**:1717–27. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.112.098194>
 818. O'Neill WW, Anderson M, Burkoff D, Grines CL, Kapur NK, Lansky AJ, et al. Improved outcomes in patients with severely depressed LVEF undergoing percutaneous coronary intervention with contemporary practices. *Am Heart J* 2022;**248**: 139–49. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2022.02.006>
 819. Morgan H, Ryan M, Briceno N, Modi B, Rahman H, Arnold S, et al. Coronary jeopardy score predicts ischemic etiology in patients with left ventricular systolic dysfunction. *J Invasive Cardiol* 2022;**34**:E683–5.
 820. Taylor RS, Walker S, Smart NA, Piepoli MF, Warren FC, Ciani O, et al. Impact of exercise rehabilitation on exercise capacity and quality-of-life in heart failure: individual participant meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2019;**73**:1430–43. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.12.072>
 821. Kitzman DW, Brubaker PH, Herrington DM, Morgan TM, Stewart KP, Hundley WG, et al. Effect of endurance exercise training on endothelial function and arterial stiffness in older patients with heart failure and preserved ejection fraction: a randomized, controlled, single-blind trial. *J Am Coll Cardiol* 2013;**62**:584–92. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.04.033>
 822. Kitzman DW, Brubaker P, Morgan T, Haykowsky M, Hundley G, Kraus WE, et al. Effect of caloric restriction or aerobic exercise training on peak oxygen consumption and

- quality of life in obese older patients with heart failure with preserved ejection fraction: a randomized clinical trial. *JAMA* 2016;**315**:36–46. <https://doi.org/10.1001/jama.2015.17346>
823. Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJV, Michelson EL, et al. Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM-Overall programme. *Lancet* 2003;**362**:759–66. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)14282-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)14282-1)
 824. Pfeffer MA, McMurray JJ, Velazquez EJ, Rouleau JL, Køber L, Maggioni AP, et al. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *N Engl J Med* 2003;**349**:1893–906. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa032292>
 825. Granger CB, McMurray JJ, Yusuf S, Held P, Michelson EL, Olofsson B, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. *Lancet* 2003;**362**:772–6. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)14284-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)14284-5)
 826. Faris R, Flather M, Purcell H, Henein M, Poole-Wilson P, Coats A. Current evidence supporting the role of diuretics in heart failure: a meta analysis of randomised controlled trials. *Int J Cardiol* 2002;**82**:149–58. [https://doi.org/10.1016/S0167-5273\(01\)00600-3](https://doi.org/10.1016/S0167-5273(01)00600-3)
 827. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, Klein H, Wilber DJ, Cannom DS, et al. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2002;**346**:877–83. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa013474>
 828. Antiarrhythmics versus Implantable Defibrillators (AVID) Investigators. A comparison of antiarrhythmic-drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from near-fatal ventricular arrhythmias. *N Engl J Med* 1997;**337**:1576–84. <https://doi.org/10.1056/NEJM199711273372202>
 829. Connolly SJ, Hallstrom AP, Cappato R, Schron EB, Kuck KH, Zipes DP, et al. Meta-analysis of the implantable cardioverter defibrillator secondary prevention trials. AVID, CASH and CIDS studies. Antiarrhythmics vs Implantable Defibrillator study. Cardiac Arrest Study Hamburg. Canadian Implantable Defibrillator Study. *Eur Heart J* 2000;**21**:2071–8. <https://doi.org/10.1053/eurhj.2000.2476>
 830. Kuck KH, Cappato R, Siebels J, Ruppel R. Randomized comparison of antiarrhythmic drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from cardiac arrest: the Cardiac Arrest Study Hamburg (CASH). *Circulation* 2000;**102**:748–54. <https://doi.org/10.1161/01.cir.102.7.748>
 831. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, Poole JE, Packer DL, Boineau R, et al. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med* 2005;**352**:225–37. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa043399>
 832. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, Klein H, Brown MW, Daubert JP, et al. Cardiac-resynchronization therapy for the prevention of heart-failure events. *N Engl J Med* 2009;**361**:1329–38. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0906431>
 833. Cleland JG, Abraham WT, Linde C, Gold MR, Young JB, Claude Daubert J, et al. An individual patient meta-analysis of five randomized trials assessing the effects of cardiac resynchronization therapy on morbidity and mortality in patients with symptomatic heart failure. *Eur Heart J* 2013;**34**:3547–56. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehd290>
 834. Brignole M, Botto G, Mont L, Iacopino S, De Marchi G, Oddone D, et al. Cardiac resynchronization therapy in patients undergoing atrioventricular junction ablation for permanent atrial fibrillation: a randomized trial. *Eur Heart J* 2011;**32**:2420–9. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehd162>
 835. Stavrakis S, Garabelli P, Reynolds DW. Cardiac resynchronization therapy after atrio-ventricular junction ablation for symptomatic atrial fibrillation: a meta-analysis. *Europace* 2012;**14**:1490–7. <https://doi.org/10.1093/europace/eus193>
 836. Curtis AB, Worley SJ, Adamson PB, Chung ES, Niazi I, Sherfese L, et al. Biventricular pacing for atrioventricular block and systolic dysfunction. *N Engl J Med* 2013;**368**:1585–93. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1210356>
 837. Rahman H, Ryan M, Lumley M, Modi B, McConkey H, Ellis H, et al. Coronary microvascular dysfunction is associated with myocardial ischemia and abnormal coronary perfusion during exercise. *Circulation* 2019;**140**:1805–16. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.119.041595>
 838. Lee SH, Shin D, Lee JM, van de Hoef TP, Hong D, Choi KH, et al. Clinical relevance of ischemia with nonobstructive coronary arteries according to coronary microvascular dysfunction. *J Am Heart Assoc* 2022;**11**:e025171. <https://doi.org/10.1161/JAHA.121.025171>
 839. Reynolds HR, Diaz A, Cyr DD, Shaw LJ, Mancini GBJ, Leipsic J, et al. Ischemia with non-obstructive coronary arteries: insights from the ISCHEMIA trial. *JACC Cardiovasc Imaging* 2023;**16**:63–74. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2022.06.015>
 840. Jespersen L, Hvelplund A, Abildstrom SZ, Pedersen F, Galatius S, Madsen JK, et al. Stable angina pectoris with no obstructive coronary artery disease is associated with increased risks of major adverse cardiovascular events. *Eur Heart J* 2012;**33**:734–44. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehd331>
 841. Aziz A, Hansen HS, Sechtem U, Prescott E, Ong P. Sex-related differences in vaso-motor function in patients with angina and unobstructed coronary arteries. *J Am Coll Cardiol* 2017;**70**:2349–58. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.09.016>
 842. Boerhout CKM, de Waard GA, Lee JM, Mejia-Renteria H, Lee SH, Jung JH, et al. Prognostic value of structural and functional coronary microvascular dysfunction in patients with non-obstructive coronary artery disease; from the multicentre international ILIAS registry. *EuroIntervention* 2022;**18**:719–28. <https://doi.org/10.4244/eij-d-22-00043>
 843. Ong P, Camici PG, Beltrame JF, Crea F, Shimokawa H, Sechtem U, et al. International standardization of diagnostic criteria for microvascular angina. *Int J Cardiol* 2018;**250**:16–20. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2017.08.068>
 844. Mejia-Renteria H, van der Hoeven N, van de Hoef TP, Heemelaar J, Ryan N, Lerman A, et al. Targeting the dominant mechanism of coronary microvascular dysfunction with intracoronary physiology tests. *Int J Cardiovasc Imaging* 2017;**33**:1041–59. <https://doi.org/10.1007/s10554-017-1136-9>
 845. Mygind ND, Michelsen MM, Pena A, Frestad D, Dose N, Aziz A, et al. Coronary microvascular function and cardiovascular risk factors in women with angina pectoris and no obstructive coronary artery disease: the iPOWER study. *J Am Heart Assoc* 2016;**5**:e003064. <https://doi.org/10.1161/JAHA.115.003064>
 846. Pepine CJ, Anderson RD, Sharaf BL, Reis SE, Smith KM, Handberg EM, et al. Coronary microvascular reactivity to adenosine predicts adverse outcome in women evaluated for suspected ischemia results from the National Heart, Lung and Blood Institute WISE (Women's Ischemia Syndrome Evaluation) study. *J Am Coll Cardiol* 2010;**55**:2825–32. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2010.01.054>
 848. Murthy VL, Naya M, Taqueti VR, Foster CR, Gaber M, Hainer J, et al. Effects of sex on coronary microvascular dysfunction and cardiac outcomes. *Circulation* 2014;**129**:2518–27. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.008507>
 849. Demir OM, Boerhout CKM, de Waard GA, van de Hoef

- TP, Patel N, Beijk MAM, et al. Comparison of doppler flow velocity and thermodilution derived indexes of coronary physiology. *JACC Cardiovasc Interv* 2022;**15**:1060–70. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2022.03.015>
850. Zeiher AM, Schächinger V, Minners J. Long-term cigarette smoking impairs endothelium-dependent coronary arterial vasodilator function. *Circulation* 1995;**92**: 1094–100. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.92.5.1094>
851. Sara JD, Widmer RJ, Matsuzawa Y, Lennon RJ, Lerman LO, Lerman A. Prevalence of coronary microvascular dysfunction among patients with chest pain and nonobstructive coronary artery disease. *JACC Cardiovasc Interv* 2015;**8**:1445–53. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2015.06.017>
852. Chhabra L, Kowlgi NG. Low incidence of diabetes mellitus in coronary microvascular dysfunction: an intriguing association. *JACC Cardiovasc Interv* 2016;**9**:395–6. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2015.11.017>
853. Ishimori ML, Martin R, Berman DS, Goykhman P, Shaw LJ, Shufelt C, et al. Myocardial ischemia in the absence of obstructive coronary artery disease in systemic lupus erythematosus. *JACC Cardiovasc Imaging* 2011;**4**:27–33. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2010.09.019>
854. Recio-Mayoral A, Rimoldi OE, Camici PG, Kaski JC. Inflammation and microvascular dysfunction in cardiac syndrome X patients without conventional risk factors for coronary artery disease. *JACC Cardiovasc Imaging* 2013;**6**:660–7. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2012.12.011>
855. Fairweather D. Sex differences in inflammation during atherosclerosis. *Clin Med Insights Cardiol* 2014;**8**:49–59. <https://doi.org/10.4137/CMC.S17068>
856. Recio-Mayoral A, Mason JC, Kaski JC, Rubens MB, Harari OA, Camici PG. Chronic inflammation and coronary microvascular dysfunction in patients without risk factors for coronary artery disease. *Eur Heart J* 2009;**30**:1837–43. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehp205>
857. Konst RE, Elias-Smale SE, Lier A, Bode C, Maas AH. Different cardiovascular risk factors and psychosocial burden in symptomatic women with and without obstructive coronary artery disease. *Eur J Prev Cardiol* 2019;**26**:657–9. <https://doi.org/10.1177/2047487318814298>
858. van der Meer RE, Maas AH. The role of mental stress in ischaemia with no obstructive coronary artery disease and coronary vasomotor disorders. *Eur Cardiol* 2021;**16**:e37. <https://doi.org/10.15420/ecr.2021.20>
859. Suda A, Takahashi J, Hao K, Kikuchi Y, Shindo T, Ikeda S, et al. Coronary functional abnormalities in patients with angina and nonobstructive coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2019;**74**:2350–60. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.08.1056>
860. Vrints CJ, Bult H, Hitter E, Herman AG, Snoeck JP. Impaired endothelium-dependent cholinergic coronary vasodilation in patients with angina and normal coronary arteriograms. *J Am Coll Cardiol* 1992;**19**:21–31. [https://doi.org/10.1016/0735-1097\(92\)90046-p](https://doi.org/10.1016/0735-1097(92)90046-p)
861. Beltrame JF, Sasayama S, Maseri A. Racial heterogeneity in coronary artery vasomotor reactivity: differences between Japanese and Caucasian patients. *J Am Coll Cardiol* 1999;**33**:1442–52. [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(99\)00073-x](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(99)00073-x)
862. Sueda S, Kohno H, Fukuda H, Ochi N, Kawada H, Hayashi Y, et al. Frequency of provoked coronary spasms in patients undergoing coronary arteriography using a spasm provocation test via intracoronary administration of ergonovine. *Angiology* 2004;**55**: 403–11. <https://doi.org/10.1177/000331970405500407>
863. Hung MY, Hsu KH, Hung MJ, Cheng CW, Cherng WJ. Interactions among gender, age, hypertension and C-reactive protein in coronary vasospasm. *Eur J Clin Invest* 2010;**40**: 1094–103. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2362.2010.02360.x>
864. Gulati M, Khan N, George M, Berry C, Chieffo A, Camici PG, et al. Ischemia with no obstructive coronary artery disease (INOCA): a patient self-report quality of life survey from INOCA international. *Int J Cardiol* 2023;**371**:28–39. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2022.09.047>
865. Shaw LJ, Merz CN, Pepine CJ, Reis SE, Bittner V, Kip KE, et al. The economic burden of angina in women with suspected ischemic heart disease: results from the National Institutes of Health–National Heart, Lung, and Blood Institute–sponsored Women’s Ischemia Syndrome Evaluation. *Circulation* 2006;**114**:894–904. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.105.609990>
866. Shaw LJ, Shaw RE, Merz CN, Brindis RG, Klein LW, Nallamothu B, et al. Impact of ethnicity and gender differences on angiographic coronary artery disease prevalence and in-hospital mortality in the American College of Cardiology–National Cardiovascular Data Registry. *Circulation* 2008;**117**:1787–801. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.726562>
867. Gulati M, Cooper-DeHoff RM, McClure C, Johnson BD, Shaw LJ, Handberg EM, et al. Adverse cardiovascular outcomes in women with nonobstructive coronary artery disease: a report from the Women’s Ischemia Syndrome Evaluation Study and the StJames Women Take Heart Project. *Arch Intern Med* 2009;**169**:843–50. <https://doi.org/10.1001/archinternmed.2009.50>
868. Min JK, Dunning A, Lin FY, Achenbach S, Al-Mallah M, Budoff MJ, et al. 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**:849–60. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2011.02.074>
869. Jespersen L, Abildstrom SZ, Hvelplund A, Madsen JK, Galatius S, Pedersen F, et al. Burden of hospital admission and repeat angiography in angina pectoris patients with and without coronary artery disease: a registry-based cohort study. *PLoS One* 2014;**9**:e93170. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0093170>
870. Radico F, Zimarino M, Fulgenzi F, Ricci F, Di Nicola M, Jespersen L, et al. Determinants of long-term clinical outcomes in patients with angina but without obstructive coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J* 2018;**39**: 2135–46. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy185>
871. Maddox TM, Stanislawski MA, Grunwald GK, Bradley SM, Ho PM, Tsai TT, et al. Nonobstructive coronary artery disease and risk of myocardial infarction. *JAMA* 2014;**312**:1754–63. <https://doi.org/10.1001/jama.2014.14681>
872. Kelshiker MA, Seligman H, Howard JP, Rahman H, Foley M, Nowbar AN, et al. Coronary flow reserve and cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J* 2022;**43**:1582–93. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab775>
873. Boerhout CKM, Lee JM, de Waard GA, Mejia-Renteria H, Lee SH, Jung JH, et al. Microvascular resistance reserve: diagnostic and prognostic performance in the ILIAS registry. *Eur Heart J* 2023;**44**:2862–9. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad378>
874. Zhou W, Lee Jonan Chun Y, Leung Siu T, Lai A, Lee TF, Chiang JB, et al. Long-term prognosis of patients with coronary microvascular disease using stress perfusion cardiac magnetic resonance. *JACC Cardiovasc Imaging* 2021;**14**:602–11. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2020.09.034>
875. Lanza GA, Sestito A, Sgueglia GA, Infusino F, Manolfi M, Crea F, et al. Current clinical features, diagnostic assessment and prognostic determinants of patients with variant angina. *Int J Cardiol* 2007;**118**:41–7. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2007.11.016>

- ijcard.2006.06.016
876. Taqueti VR, Di Carli MF. Coronary microvascular disease pathogenic mechanisms and therapeutic options: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol* 2018;**72**:2625–41. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.09.042>
 877. Sidik NP, Stanley B, Sykes R, Morrow AJ, Bradley CP, McDermott M, et al. Invasive endotyping in patients with angina and no obstructive coronary artery disease: a randomized controlled trial. *Circulation* 2024;**149**:7–23. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.123.064751>
 878. Rahman H, Demir OM, Khan F, Ryan M, Ellis H, Mills MT, et al. Physiological stratification of patients with angina due to coronary microvascular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2020;**75**:2538–49. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.03.051>
 879. Belmonte M, Pijls NHJ, Bertolone DT, Bertolone DT, Keulards DCJ, Viscusi MM, et al. Measuring absolute coronary flow and microvascular resistance by thermodilution. *J Am Coll Cardiol* 2024;**83**:699–709. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2023.12.014>
 880. Feenstra RGT, Woudstra J, Bijloo I, Vink CEM, Boerhout CKM, de Waard GA, et al. Post-spastic flow recovery time to document vasospasm induced ischemia during acetylcholine provocation testing. *Int J Cardiol Heart Vasc* 2023;**47**:101220. <https://doi.org/10.1016/j.ijcha.2023.101220>
 881. Sueda S, Kohno H, Fukuda H, Ochi N, Kawada H, Hayashi Y, et al. Induction of coronary artery spasm by two pharmacological agents: comparison between intracoronary injection of acetylcholine and ergonovine. *Coron Artery Dis* 2003;**14**:451–7. <https://doi.org/10.1097/00019501-200309000-00006>
 882. Montone RA, Rinaldi R, Del Buono MG, Gurgoglione F, La Vecchia G, Russo M, et al. Safety and prognostic relevance of acetylcholine testing in patients with stable myocardial ischaemia or myocardial infarction and non-obstructive coronary arteries. *EuroIntervention* 2022;**18**:e666–76. <https://doi.org/10.4244/eij-d-21-00971>
 883. Takahashi T, Samuels BA, Li W, Parikh MA, Wei J, Moses JW, et al. Safety of provocative testing with intracoronary acetylcholine and implications for standard protocols. *J Am Coll Cardiol* 2022;**79**:2367–78. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2022.03.385>
 884. Montone RA, Niccoli G, Fracassi F, Russo M, Gurgoglione F, Cammà G, et al. Patients with acute myocardial infarction and non-obstructive coronary arteries: safety and prognostic relevance of invasive coronary provocative tests. *Eur Heart J* 2018;**39**: 91–8. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx667>
 885. Layland J, Carrick D, Lee M, Oldroyd K, Berry C. Adenosine: physiology, pharmacology, and clinical applications. *JACC Cardiovasc Interv* 2014;**7**:581–91. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2014.02.009>
 886. Mizukami T, Sonck J, Gallinoro E, Kodeboina M, Canvedra A, Nagumo S, et al. Duration of hyperemia with intracoronary administration of papaverine. *J Am Heart Assoc* 2021;**10**:e018562. <https://doi.org/10.1161/JAHA.120.018562>
 887. Kern MJ, Deligonul U, Serota H, Gudipati C, Buckingham T. Ventricular arrhythmia due to intracoronary papaverine: analysis of QT intervals and coronary vasodilatory reserve. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1990;**19**:229–36. <https://doi.org/10.1002/ccd.1810190402>
 888. Jansen TPJ, Konst RE, de Vos A, Paradies V, Teerenstra S, van den Oord SCH, et al. Efficacy of diltiazem to improve coronary vasomotor dysfunction in ANOCA: the EDIT-CMD randomized clinical trial. *JACC Cardiovasc Imaging* 2022;**15**:1473–84. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2022.03.012>
 889. Echavarria-Pinto M, Escaned J, Macias E, Medina M, Gonzalo N, Petraco R, et al.
 890. Disturbed coronary hemodynamics in vessels with intermediate stenoses evaluated with fractional flow reserve: a combined analysis of epicardial and microcirculatory involvement in ischemic heart disease. *Circulation* 2013;**128**:2557–66. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.112.001345>
 891. Ginsburg R, Lamb IH, Schroeder JS, Hu M, Harrison DC. Randomized double-blind
 892. comparison of nifedipine and isosorbide dinitrate therapy in variant angina pectoris due to coronary artery spasm. *Am Heart J* 1982;**103**:44–8. [https://doi.org/10.1016/0002-8703\(82\)90527-0](https://doi.org/10.1016/0002-8703(82)90527-0)
 893. Nishigaki K, Inoue Y, Yamanouchi Y, Fukumoto Y, Yasuda S, Sueda S, et al. Prognostic effects of calcium channel blockers in patients with vasospastic angina—a meta-analysis. *Circ J* 2010;**74**:1943–50. <https://doi.org/10.1253/circj.cj-10-0292>
 894. Winniford MD, Gabliani G, Johnson SM, Mauritsen DR, Fulton KL, Hillis LD. Concomitant calcium antagonist plus isosorbide dinitrate therapy for markedly active variant angina. *Am Heart J* 1984;**108**:1269–73. [https://doi.org/10.1016/0002-8703\(84\)90752-x](https://doi.org/10.1016/0002-8703(84)90752-x)
 895. Gu SZ, Beska B, Chan D, Neely D, Batty JA, Adams-Hall J, et al. Cognitive decline in older patients with non-ST elevation acute coronary syndrome. *J Am Heart Assoc* 2019;**8**:e011218. <https://doi.org/10.1161/jaha.118.011218>
 896. Beska B, Coakley D, MacGowan G, Adams-Hall J, Wilkinson C, Kunadian V. Frailty and quality of life after invasive management for non-ST elevation acute coronary syndrome. *Heart* 2022;**108**:203–11. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2021-319064>
 1003. Beska B, Mills GB, Ratcovich H, Wilkinson C, Damluji AA, Kunadian V. Impact of multimorbidity on long-term outcomes in older adults with non-ST elevation acute coronary syndrome in the North East of England: a multicentre cohort study of patients undergoing invasive care. *BMJ Open* 2022;**12**:e061830. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2022-061830>
 1004. Mills GB, Ratcovich H, Adams-Hall J, Beska B, Kirkup E, Raharjo DE, et al. Is the contemporary care of the older persons with acute coronary syndrome evidence-based? *Eur Heart J Open* 2022;**2**:oeab044. <https://doi.org/10.1093/ehjopen/oeab044>
 1005. Ratcovich H, Beska B, Mills G, Holmvang L, Adams-Hall J, Stevenson H, et al. Five-year clinical outcomes in patients with frailty aged ≥75 years with non-ST elevation acute coronary syndrome undergoing invasive management. *Eur Heart J Open* 2022;**2**:oeac035. <https://doi.org/10.1093/ehjopen/oeac035>
 1006. Sinclair H, Batty JA, Qiu W, Kunadian V. Engaging older patients in cardiovascular research: observational analysis of the ICON-1 study. *Open Heart* 2016;**3**:e000436. <https://doi.org/10.1136/openhrt-2016-000436>
 1007. Mas-Llado C, Gonzalez-Del-Hoyo M, Siquier-Padilla J, Blaya-Peña L, Coughlan JJ, García de la Villa B, et al. Representativeness in randomised clinical trials supporting acute coronary syndrome guidelines. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes* 2023;**9**: 796–805. <https://doi.org/10.1093/ehjqcc/qcad007>
 1008. Rossello X, Ferreira JP, Caimari F, Lamiral Z, Sharma A, Mehta C, et al. Influence of sex, age and race on coronary and heart failure events in patients with diabetes and post-acute coronary syndrome. *Clin Res Cardiol* 2021;**110**:1612–24. <https://doi.org/10.1007/s00392-021-01859-2>
 1009. Varenne O, Cook S, Sideris G, Kedev S, Cuisset T, Carrié D, et al. Drug-eluting stents in elderly patients with coronary artery disease (SENIOR): a randomised single-blind trial. *Lancet* 2018;**391**:41–50. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32713-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32713-7)
 1010. Chung K, Wilkinson C, Veerasamy M, Kunadian V.

- Frailty scores and their utility in older patients with cardiovascular disease. *Interv Cardiol* 2021;**16**:e05. <https://doi.org/10.15420/icr.2020.18>
1011. Vogel B, Acevedo M, Appelman Y, Bairey Merz CN, Chieffo A, Figtree GA, et al. The Lancet women and cardiovascular disease Commission: reducing the global burden by 2030. *Lancet* 2021;**397**:2385–438. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(21\)00684-x](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(21)00684-x)
 1012. Gaudino M, Di Franco A, Cao D, Giustino G, Bairey Merz CN, Fremes SE, et al. Sex-related outcomes of medical, percutaneous, and surgical interventions for coronary artery disease: JACC focus seminar 3/7. *J Am Coll Cardiol* 2022;**79**:1407–25. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.07.066>
 1013. Jackson J, Alkhalil M, Ratcovich H, Wilkinson C, Mehran R, Kunadian V. Evidence base for the management of women with non-ST elevation acute coronary syndrome. *Heart* 2022;**108**:1682–9. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2021-320533>
 1014. Ahmed R, Dunford J, Mehran R, Robson S, Kunadian V. Pre-eclampsia and future cardiovascular risk among women: a review. *J Am Coll Cardiol* 2014;**63**:1815–22. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.02.529>
 1015. Maas A, Rosano G, Cifkova R, Chieffo A, van Dijken D, Hamoda H, et al. Cardiovascular health after menopause transition, pregnancy disorders, and other gynaecologic conditions: a consensus document from European cardiologists, gynaecologists, and endocrinologists. *Eur Heart J* 2021;**42**:967–84. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa1044>
 1016. Zhu D, Chung HF, Dobson AJ, Pandeya N, Giles GG, Bruinsma F, et al. Age at natural menopause and risk of incident cardiovascular disease: a pooled analysis of individual patient data. *Lancet Public Health* 2019;**4**:e553–64. [https://doi.org/10.1016/s2468-2667\(19\)30155-0](https://doi.org/10.1016/s2468-2667(19)30155-0)
 1017. Parikh NI, Gonzalez JM, Anderson CAM, Judd SE, Rexrode KM, Hlatky MA, et al. Adverse pregnancy outcomes and cardiovascular disease risk: unique opportunities for cardiovascular disease prevention in women: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2021;**143**:e902–16. <https://doi.org/10.1161/cir.0000000000000961>
 1018. Rossello X, Mas-Lladó C, Pocock S, Vicent L, van de Werf F, Chin CT, et al. Sex differences in mortality after an acute coronary syndrome increase with lower country wealth and higher income inequality. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 2022;**75**:392–400. <https://doi.org/10.1016/j.rec.2021.05.006>
 1019. Sims M, Kershaw KN, Breathett K, Jackson EA, Lewis LM, Mujahid MS, et al. Importance of housing and cardiovascular health and well-being: a scientific statement from the American Heart Association. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2020; **13**:e000089. <https://doi.org/10.1161/hcq.0000000000000089>
 1020. Wilkinson C, Bebb O, Dondo TB, Munyombwe T, Casadei B, Clarke S, et al. Sex differences in quality indicator attainment for myocardial infarction: a nationwide cohort study. *Heart* 2019;**105**:516–23. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2018-313959>
 1021. Kosmidou I, Leon MB, Zhang Y, Serruys PW, von Birgelen C, Smits PC, et al. Long-term outcomes in women and men following percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol* 2020;**75**:1631–40. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.01.056>
 1022. Angraal S, Khera R, Wang Y, Lu Y, Jean R, Dreyer RP, et al. Sex and race differences in the utilization and outcomes of coronary artery bypass grafting among medicare beneficiaries, 1999–2014. *J Am Heart Assoc* 2018;**7**:e009014. <https://doi.org/10.1161/JAHA.118.009014>
 1023. Sarma AA, Braunwald E, Cannon CP, Guo J, Im KA, Antman EM, et al. Outcomes of women compared with men after non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 2019;**74**:3013–22. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.09.065>
 1024. Chichareon P, Modolo R, Kerkmeijer L, Tomaniak M, Kogame N, Takahashi K, et al. Association of sex with outcomes in patients undergoing percutaneous coronary intervention: a subgroup analysis of the GLOBAL LEADERS randomized clinical trial. *JAMA Cardiol* 2020;**5**:21–9. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2019.4296>
 1025. Ratcovich H, Alkhalil M, Beska B, Holmvang L, Lawless M, Gede Dennis Sukadana I, et al. Sex differences in long-term outcomes in older adults undergoing invasive treatment for non-ST elevation acute coronary syndrome: an ICON-1 sub-study. *Int J Cardiol Heart Vasc* 2022;**42**:101118. <https://doi.org/10.1016/j.ijcha.2022.101118>
 1026. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002;**288**:321–33. <https://doi.org/10.1001/jama.288.3.321>
 1027. Urban P, Meredith IT, Abizaid A, Pocock SJ, Carrié D, Naber C, et al. Polymer-free drug-coated coronary stents in patients at high bleeding risk. *N Engl J Med* 2015; **373**:2038–47. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1503943>
 1028. Windecker S, Latib A, Kedhi E, Kirtane AJ, Kandzari DE, Mehran R, et al. Polymer-based or polymer-free stents in patients at high bleeding risk. *N Engl J Med* 2020;**382**:1208–18. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1910021>
 1029. Angiolillo DJ, Cao D, Baber U, Sartori S, Zhang Z, Dangas G, et al. Impact of age on the safety and efficacy of ticagrelor monotherapy in patients undergoing PCI. *JACC Cardiovasc Interv* 2021;**14**:1434–46. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2021.04.043>
 1030. Escaned J, Cao D, Baber U, Nicolas J, Sartori S, Zhang Z, et al. Ticagrelor monotherapy in patients at high bleeding risk undergoing percutaneous coronary intervention: TWILIGHT-HBR. *Eur Heart J* 2021;**42**:4624–34. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab702>
 1031. Mehran R, Cao D, Angiolillo DJ, Bangalore S, Bhatt DL, Ge J, et al. 3- or 1-Month DAPT in patients at high bleeding risk undergoing everolimus-eluting stent implantation. *JACC Cardiovasc Interv* 2021;**14**:1870–83. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2021.07.016>
 1032. Valgimigli M, Cao D, Angiolillo DJ, Bangalore S, Bhatt DL, Ge J, et al. Duration of dual antiplatelet therapy for patients at high bleeding risk undergoing PCI. *J Am Coll Cardiol* 2021;**78**:2060–72. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.08.074>
 1033. Restivo V, Candiloro S, Daidone M, Norrito R, Cataldi M, Minutolo G, et al. Systematic review and meta-analysis of cardiovascular risk in rheumatological disease: symptomatic and non-symptomatic events in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev* 2022;**21**:102925. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2021.102925>
 1034. Kerola AM, Kazemi A, Rollefstad S, Lillegraven S, Sexton J, Wibetoe G, et al. All-cause and cause-specific mortality in rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and axial spondyloarthritis: a nationwide registry study. *Rheumatology (Oxford)* 2022;**61**:4656–66. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keac210>
 1035. Zöller B, Li X, Sundquist J, Sundquist K. Risk of subsequent ischemic and hemorrhagic stroke in patients hospitalized

- for immune-mediated diseases: a nationwide follow-up study from Sweden. *BMC Neurol* 2012;**12**:41. <https://doi.org/10.1186/1471-2377-12-41>
1036. Zöller B, Li X, Sundquist J, Sundquist K. Risk of subsequent coronary heart disease in patients hospitalized for immune-mediated diseases: a nationwide follow-up study from Sweden. *PLoS One* 2012;**7**:e33442. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0033442>
 1037. Kuo CF, Yu KH, See LC, Chou IJ, Ko YS, Chang HC, et al. Risk of myocardial infarction among patients with gout: a nationwide population-based study. *Rheumatology (Oxford)* 2013;**52**:111–7. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kes169>
 1038. Cervera R, Serrano R, Pons-Estel GJ, Ceberio-Hualde L, Shoenfeld Y, de Ramón E, et al. Morbidity and mortality in the antiphospholipid syndrome during a 10-year period: a multicentre prospective study of 1000 patients. *Ann Rheum Dis* 2015;**74**: 1011–8. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-204838>
 1039. Alenghat FJ. The prevalence of atherosclerosis in those with inflammatory connective tissue disease by race, age, and traditional risk factors. *Sci Rep* 2016;**6**:20303. <https://doi.org/10.1038/srep20303>
 1040. Tektonidou MG, Lewandowski LB, Hu J, Dasgupta A, Ward MM. Survival in adults and children with systemic lupus erythematosus: a systematic review and Bayesian meta-analysis of studies from 1950 to 2016. *Ann Rheum Dis* 2017;**76**:2009–16. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2017-211663>
 1041. Aouba A, Gonzalez Chiappe S, Eb M, Delmas C, de Boysson H, Bienvenu B, et al. Mortality causes and trends associated with giant cell arteritis: analysis of the French national death certificate database (1980–2011). *Rheumatology (Oxford)* 2018;**57**:1047–55. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/key028>
 1042. Houben E, Penne EL, Voskuyl AE, van der Heijden JW, Otten RHJ, Boers M, et al. Cardiovascular events in anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a meta-analysis of observational studies. *Rheumatology (Oxford)* 2018;**57**:555–62. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kex338>
 1043. Houben E, Mendel A, van der Heijden JW, Simsek S, Bax WA, Carette S, et al. Prevalence and management of cardiovascular risk factors in ANCA-associated vasculitis. *Rheumatology (Oxford)* 2019;**58**:2333–5. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kez229>
 1044. Cen X, Feng S, Wei S, Yan L, Sun L. Systemic sclerosis and risk of cardiovascular disease: a PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Medicine (Baltimore)* 2020;**99**:e23009. <https://doi.org/10.1097/md.00000000000023009>
 1045. Chung CP, Oeser A, Raggi P, Gebretsadik T, Shintani AK, Sokka T, et al. Increased coronary-artery atherosclerosis in rheumatoid arthritis: relationship to disease duration and cardiovascular risk factors. *Arthritis Rheum* 2005;**52**:3045–53. <https://doi.org/10.1002/art.21288>
 1046. Roman MJ, Moeller E, Davis A, Paget SA, Crow MK, Lockshin MD, et al. Preclinical carotid atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med* 2006;**144**:249–56. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-144-4-200602210-00006>
 1047. Kobayashi H, Giles JT, Polak JF, Blumenthal RS, Leffell MS, Szklo M, et al. Increased prevalence of carotid artery atherosclerosis in rheumatoid arthritis is artery-specific. *J Rheumatol* 2010;**37**:730–9. <https://doi.org/10.3899/jrheum.090670>
 1048. Giles JT, Post WS, Blumenthal RS, Polak J, Petri M, Gelber AC, et al. Longitudinal predictors of progression of carotid atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2011;**63**:3216–25. <https://doi.org/10.1002/art.30542>
 1049. Ajeganova S, de Faire U, Jogestrand T, Frostegård J, Hafström I. Carotid atherosclerosis, disease measures, oxidized low-density lipoproteins, and atheroprotective natural antibodies for cardiovascular disease in early rheumatoid arthritis—an inception cohort study. *J Rheumatol* 2012;**39**:1146–54. <https://doi.org/10.3899/jrheum.111334>
 1050. Lucke M, Messner W, Kim ES, Husni ME. The impact of identifying carotid plaque on addressing cardiovascular risk in psoriatic arthritis. *Arthritis Res Ther* 2016;**18**:178. <https://doi.org/10.1186/s13075-016-1074-2>
 1051. Fischer K, Przepiera-Będzak H, Brzosko I, Sawicki M, Walecka A, Brzosko M. Anti-phosphatidylethanolamine and anti-phosphatidylserine antibodies—association with renal involvement, atherosclerosis, cardiovascular manifestations, Raynaud phenomenon and disease activity in Polish patients with systemic lupus erythematosus. *Biomolecules* 2022;**12**:1328. <https://doi.org/10.3390/biom12101328>
 1052. Gonzalez-Juanatey C, Llorca J, Martin J, Gonzalez-Gay MA. Carotid intima-media thickness predicts the development of cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 2009;**38**:366–71. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2008.01.012>
 1053. Evans MR, Escalante A, Battafarano DF, Freeman GL, O’Leary DH, del Rincón I. Carotid atherosclerosis predicts incident acute coronary syndromes in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2011;**63**:1211–20. <https://doi.org/10.1002/art.30265>
 1054. Lam SHM, Cheng IT, Li EK, Wong P, Lee J, Yip RML, et al. DAPSA, carotid plaque and cardiovascular events in psoriatic arthritis: a longitudinal study. *Ann Rheum Dis* 2020;**79**:1320–6. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-217595>
 1055. Gupta A, Kesavabhotla K, Baradaran H, Kamel H, Pandya A, Giambrone AE, et al. Plaque echolucency and stroke risk in asymptomatic carotid stenosis: a systematic review and meta-analysis. *Stroke* 2015;**46**:91–7. <https://doi.org/10.1161/strokeaha.114.006091>
 1056. Semb AG, Ikdahl E, Hisdal J, Olsen IC, Rollefstad S. Exploring cardiovascular disease risk evaluation in patients with inflammatory joint diseases. *Int J Cardiol* 2016;**223**: 331–6. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.08.129>
 1057. Galarza-Delgado DA, Azpiri-Lopez JR, Colunga-Pedraza JJ, Guajardo-Jauregui N, Rodriguez-Romero AB, Lugo-Perez S, et al. Cardiovascular risk reclassification according to six cardiovascular risk algorithms and carotid ultrasound in psoriatic arthritis patients. *Clin Rheumatol* 2022;**41**:1413–20. <https://doi.org/10.1007/s10067-021-06002-0>
 1058. Semb AG, Kvien TK, DeMicco DA, Fayyad R, Wun CC, LaRosa JC, et al. Effect of intensive lipid-lowering therapy on cardiovascular outcome in patients with and those without inflammatory joint disease. *Arthritis Rheum* 2012;**64**:2836–46. <https://doi.org/10.1002/art.34524>
 1059. Agca R, Heslinga SC, Rollefstad S, Heslinga M, McInnes IB, Peters MJL, et al. EULAR recommendations for cardiovascular disease risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory joint disorders: 2015/2016 update. *Ann Rheum Dis* 2017;**76**:17–28. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-209775>
 1060. Xie W, Huang H, Xiao S, Yang X, Zhang Z. Effect of statin use on cardiovascular events and all-cause mortality in immune-mediated inflammatory diseases: a systematic review and meta-analysis involving 148,722 participants. *Pharmacol Res* 2020;**160**: 105057. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2020.105057>
 1061. Drosos GC, Vedder D, Houben E, Boekel L, Atzeni F, Badreh

- S, et al. EULAR recommendations for cardiovascular risk management in rheumatic and musculoskeletal diseases, including systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis* 2022;**81**:768–79. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2021-221733>
1062. Rahmadi AR, Pranata R, Raffaello WM, Yonas E, Ramadhian MP, Natadikarta MRR, et al. The effect of statin on major adverse cardiovascular events and mortality in patients with rheumatoid arthritis—a systematic review and meta-analysis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2022;**26**:3171–8. https://doi.org/10.26355/eurrev_202205_28734
1063. Ettehad D, Emdin CA, Kiran A, Anderson SG, Callender T, Emberson J, et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2016;**387**:957–67. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)01225-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)01225-8)
1064. McEvoy JW, Touyz RM, McCarthy CP, Bruno RM, Brouwers S, Canavan MD, et al. ESC Guidelines for the management of elevated blood pressure and hypertension. *Eur Heart J* 2024. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehae178>
1065. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* 2018;**39**:3021–104. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339>
1066. Suwalski P, Kowalewski M, Jasiński M, Staromłyński J, Zembala M, Widenka K, et al. Surgical ablation for atrial fibrillation during isolated coronary artery bypass surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2020;**57**:691–700. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezz298>
1067. Van Gelder IC, Kotecha D, Rienstra M, Bunting KV, Casado-Arroyo R, Caso V, et al. 2024 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2024. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehae176>
1068. Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F, Milojevic M, Baldus S, Bauersachs J, et al. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J* 2022;**43**:561–632. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab395>
1069. Thompson S, James M, Wiebe N, Hemmelgarn B, Manns B, Klarenbach S, et al. Cause of death in patients with reduced kidney function. *J Am Soc Nephrol* 2015;**26**:2504–11. <https://doi.org/10.1681/asn.2014070714>
1070. Sarnak MJ, Amann K, Bangalore S, Cavalcante JL, Charytan DM, Craig JC, et al. Chronic kidney disease and coronary artery disease: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol* 2019;**74**:1823–38. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.08.1017>
1071. Konstantinidis I, Nadkarni GN, Yacoub R, Saha A, Simoes P, Parikh CR, et al. Representation of patients with kidney disease in trials of cardiovascular interventions: an updated systematic review. *JAMA Intern Med* 2016;**176**:121–4. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2015.6102>
1072. Morales J, Handelsman Y. Cardiovascular outcomes in patients with diabetes and kidney disease: JACC review topic of the week. *J Am Coll Cardiol* 2023;**82**:161–70. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2023.04.052>
1073. Mehran R, Dangas GD, Weisbord SD. Contrast-associated acute kidney injury. *N Engl J Med* 2019;**380**:2146–55. <https://doi.org/10.1056/NEJMr1805256>
1074. Bangalore S, Maron DJ, O'Brien SM, Fleg JL, Kretov EI, Briguori C, et al. Management of coronary disease in patients with advanced kidney disease. *N Engl J Med* 2020;**382**:1608–18. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1915925>
1075. Bangalore S, Guo Y, Samadashvili Z, Blecker S, Xu J, Hannan EL. Revascularization in patients with multivessel coronary artery disease and chronic kidney disease: everolimus-eluting stents versus coronary artery bypass graft surgery. *J Am Coll Cardiol* 2015;**66**:1209–20. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.06.1334>
1076. Wang Y, Zhu S, Gao P, Zhang Q. Comparison of coronary artery bypass grafting and drug-eluting stents in patients with chronic kidney disease and multivessel disease: a meta-analysis. *Eur J Intern Med* 2017;**43**:28–35. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2017.04.002>
1077. Raposeiras-Roubin S, Abu-Assi E, Munoz-Pousa I, Rossello X, Cespon-Fernandez M, Melendo Viu M, et al. Usefulness of bleeding after acute coronary syndromes for unmasking silent cancer. *Am J Cardiol* 2020;**125**:1801–8. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2020.03.023>
1078. Lyon AR, López-Fernández T, Couch LS, Asteggiano R, Aznar MC, Bergler-Klein J, et al. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS). *Eur Heart J* 2022;**43**:4229–361. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac244>
1079. Falanga A, Leader A, Ambaglio C, Bagoly Z, Castaman G, Elalamy I, et al. EHA guidelines on management of antithrombotic treatments in thrombocytopenic patients with cancer. *Hemasphere* 2022;**6**:e750. <https://doi.org/10.1097/hs9.0000000000000750>
1080. Shah ASV, Stelzle D, Lee KK, Beck EJ, Alam S, Clifford S, et al. Global burden of atherosclerotic cardiovascular disease in people living with HIV: systematic review and meta-analysis. *Circulation* 2018;**138**:1100–12. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.117.033369>
1081. Lee D. HIV: how to manage dyslipidaemia in HIV. *Drugs Context* 2022;**11**:2021-8-7. <https://doi.org/10.7573/dic.2021-8-7>
1082. Dekkers CC, Westerink J, Hoepelman AIM, Arends JE. Overcoming obstacles in lipid-lowering therapy in patients with HIV—a systematic review of current evidence. *AIDS Rev* 2018;**20**:205–19. <https://doi.org/10.24875/AIDSRev.18000016>
1083. Feinsein MJ, Hsue PY, Benjamin LA, Bloomfield GS, Currier JS, Freiberg MS, et al. Characteristics, prevention, and management of cardiovascular disease in people living with HIV: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2019;**140**:e98–124. <https://doi.org/10.1161/cir.0000000000000695>
1084. Foster HME, Celis-Morales CA, Nicholl BI, Petermann-Rocha F, Pell JP, Gill JMR, et al. The effect of socioeconomic deprivation on the association between an extended measurement of unhealthy lifestyle factors and health outcomes: a prospective analysis of the UK Biobank cohort. *Lancet Public Health* 2018;**3**:e576–85. [https://doi.org/10.1016/s2468-2667\(18\)30200-7](https://doi.org/10.1016/s2468-2667(18)30200-7)
1085. Floud S, Balkwill A, Moser K, Reeves GK, Green J, Beral V, et al. The role of health-related behavioural factors in accounting for inequalities in coronary heart disease risk by education and area deprivation: prospective study of 1.2 million UK women. *BMC Med* 2016;**14**:145. <https://doi.org/10.1186/s12916-016-0687-2>
1086. Stringhini S, Carmeli C, Jokela M, Avendaño M, Muennig P, Guida F, et al. Socioeconomic status and the 25 × 25 risk factors as determinants of premature mortality: a multicohort study and meta-analysis of 1.7 million men and women. *Lancet* 2017;**389**:1229–37. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(16\)32380-7](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(16)32380-7)
1087. Di Girolamo C, Nusselder WJ, Bopp M, Brønnum-Hansen H, Costa G, Kovács K, et al. Progress in reducing inequalities in cardiovascular disease mortality in Europe. *Heart* 2020;**106**:40–9. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2019-315129>
1088. Leyland AH, Dundas R. Declining cardiovascular mortality masks unpalatable inequalities. *Heart* 2020;**106**:6–7.

- <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2019-315708>
1089. Sidhu GS, Ward C, Ferdinand KC. Racial disparity in atherosclerotic cardiovascular disease in hospitalized patients with diabetes 2005–2015: potential warning signs for future U.S. public health. *Am J Prev Cardiol* 2020;**4**:100095. <https://doi.org/10.1016/j.ajpc.2020.100095>
 1090. Pursnani S, Merchant M. South Asian ethnicity as a risk factor for coronary heart disease. *Atherosclerosis* 2020;**315**:126–30. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2020.10.007>
 1091. Patel AP, Wang M, Kartoun U, Ng K, Khera AV. Quantifying and understanding the higher risk of atherosclerotic cardiovascular disease among South Asian individuals: results from the UK Biobank Prospective Cohort Study. *Circulation* 2021;**144**: 410–22. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.120.052430>
 1092. Hosseini F, Malhi N, Sellers SL, Khan N, Li CK, Taylor CM, et al. The morphology of coronary artery disease in South Asians vs white Caucasians and its implications. *Can J Cardiol* 2022;**38**:1570–9. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2022.05.005>
 1093. Magavern EF, Jacobs B, Warren H, Finocchiaro G, Finer S, van Heel DA, et al. CYP2C19 genotype prevalence and association with recurrent myocardial infarction in British-South Asians treated with clopidogrel. *JACC Adv* 2023;**2**:100573. <https://doi.org/10.1016/j.jacadv.2023.100573>
 1094. Beral V, Banks E, Reeves G. Evidence from randomised trials on the long-term effects of hormone replacement therapy. *Lancet* 2002;**360**:942–4. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(02\)11032-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)11032-4)
 1095. Boardman HM, Hartley L, Eisinga A, Main C, Roqué i Figuls M, Bonfill Cosp X, et al. Hormone therapy for preventing cardiovascular disease in post-menopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;**3**:CD002229. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD002229.pub4>
 1096. Gili S, Grosso Marra W, D'Ascenzo F, Lonni E, Calcagno A, Cannillo M, et al. Comparative safety and efficacy of statins for primary prevention in human immunodeficiency virus-positive patients: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J* 2016;**37**:3600–9. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv734>
 1097. Bergström G, Persson M, Adiels M, Björnson E, Bonander C, Ahlström H, et al. Prevalence of subclinical coronary artery atherosclerosis in the general population. *Circulation* 2021;**144**:916–29. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.121.055340>
 1098. Nasir K, Cainzos-Achirica M, Valero-Elizondo J, Ali SS, Havistin R, Lakshman S, et al. Coronary atherosclerosis in an asymptomatic U.S. population: Miami Heart Study at Baptist Health South Florida. *JACC Cardiovasc Imaging* 2022;**15**:1604–18. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2022.03.010>
 1099. Baber U, Mehran R, Sartori S, Schoos MM, Sillesen H, Muntendam P, et al. Prevalence, impact, and predictive value of detecting subclinical coronary and carotid atherosclerosis in asymptomatic adults: the BioImage study. *J Am Coll Cardiol* 2015;**65**:1065–74. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.01.017>
 1100. McClelland RL, Chung H, Detrano R, Post W, Kronmal RA. Distribution of coronary artery calcium by race, gender, and age: results from the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Circulation* 2006;**113**:30–7. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.105.580696>
 1101. SCORE2 working group, ESC Cardiovascular risk collaboration. SCORE2 risk prediction algorithms: new models to estimate 10-year risk of cardiovascular disease in Europe. *Eur Heart J* 2021;**42**:2439–54. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab309>
 1102. Krogsbøll LT, Jørgensen KJ, Gøtzsche PC. General health checks in adults for reducing morbidity and mortality from disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2019;**1**:CD009009. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009009.pub3>
 1103. Si S, Moss JR, Sullivan TR, Newton SS, Stocks NP. Effectiveness of general practice-based health checks: a systematic review and meta-analysis. *Br J Gen Pract* 2014;**64**: e47–53. <https://doi.org/10.3399/bjgp14X676456>
 1104. Peters SA, den Ruijter HM, Bots ML, Moons KG. Improvements in risk stratification for the occurrence of cardiovascular disease by imaging subclinical atherosclerosis: a systematic review. *Heart* 2012;**98**:177–184. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2011-300747>
 1105. Arad Y, Spadaro LA, Roth M, Newstein D, Guerci AD. Treatment of asymptomatic adults with elevated coronary calcium scores with atorvastatin, vitamin C, and vitamin E: the St. Francis Heart Study randomized clinical trial. *J Am Coll Cardiol* 2005;**46**: 166–72. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2005.02.089>
 1106. Lindholt JS, Sogaard R, Rasmussen LM, Mejlal A, Lambrechtsen J, Steffensen FH, et al. Five-year outcomes of the Danish cardiovascular screening (DANCAVAS) trial. *N Engl J Med* 2022;**387**:1385–94. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2208681>
 1107. Ajufo E, Ayers CR, Vigen R, Joshi PH, Rohatgi A, de Lemos JA, et al. Value of coronary artery calcium scanning in association with the net benefit of aspirin in primary prevention of atherosclerotic cardiovascular disease. *JAMA Cardiol* 2021;**6**:179–87. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.4939>
 1108. Chiles C, Duan F, Gladish GW, Ravenel JG, Baginski SG, Snyder BS, et al. Association of coronary artery calcification and mortality in the National Lung Screening Trial: a comparison of three scoring methods. *Radiology* 2015;**276**:82–90. <https://doi.org/10.1148/radiol.15142062>
 1109. Hecht HS, Cronin P, Blaha MJ, Budoff MJ, Kazerooni EA, Narula J, et al. 2016 SCCT/STR guidelines for coronary artery calcium scoring of noncontrast noncardiac chest CT scans: a report of the Society of Cardiovascular Computed Tomography and Society of Thoracic Radiology. *J Cardiovasc Comput Tomogr* 2017;**11**:74–84. <https://doi.org/10.1016/j.jcct.2016.11.003>
 1110. Williams MC, Abbas A, Tarr E, Alam S, Nicol E, Shambrook J, et al. Reporting incidental coronary, aortic valve and cardiac calcification on non-gated thoracic computed tomography, a consensus statement from the BSCI/BSCCT and BSTI. *Br J Radiol* 2021;**94**:20200894. <https://doi.org/10.1259/bjr.20200894>
 1111. Sillesen H, Sartori S, Sandholt B, Baber U, Mehran R, Fuster V. Carotid plaque thickness and carotid plaque burden predict future cardiovascular events in asymptomatic adult Americans. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2018;**19**:1042–50. <https://doi.org/10.1093/ehjci/ehx239>
 1112. SCORE2-OP working group, ESC Cardiovascular risk collaboration. SCORE2-OP risk prediction algorithms: estimating incident cardiovascular event risk in older persons in four geographical risk regions. *Eur Heart J* 2021;**42**:2455–67. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab312>
 1113. Backman WD, Levine SA, Wenger NK, Harold JG. Shared decision-making for older adults with cardiovascular disease. *Clin Cardiol* 2020;**43**:196–204. <https://doi.org/10.1002/clc.23267>
 1114. Street RL Jr, Makoul G, Arora NK, Epstein RM. How does communication heal? Pathways linking clinician-patient communication to health outcomes. *Patient Educ Couns* 2009;**74**:295–301. <https://doi.org/10.1016/j.j>

- pec.2008.11.015
1115. Zolnieriek KB, Dimatteo MR. Physician communication and patient adherence to treatment: a meta-analysis. *Med Care* 2009;**47**:826–34. <https://doi.org/10.1097/MLR.0b013e31819a5acc>
 1116. Thomas M, Jones PG, Arnold SV, Spertus JA. Interpretation of the Seattle angina questionnaire as an outcome measure in clinical trials and clinical care: a review. *JAMA Cardiol* 2021;**6**:593–9. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.7478>
 1117. Saxon JT, Chan PS, Tran AT, Angraal S, Jones PG, Grantham JA, et al. Comparison of patient-reported vs physician-estimated angina in patients undergoing elective and urgent percutaneous coronary intervention. *JAMA Netw Open* 2020;**3**:e207406. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.7406>
 1118. Moore PM, Rivera Mercado S, Grez Artigues M, Lawrie TA. Communication skills training for healthcare professionals working with people who have cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;**3**:CD003751. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003751.pub3>
 1119. Yao M, Zhou XY, Xu ZJ, Lehman R, Haroon S, Jackson D, et al. The impact of training healthcare professionals' communication skills on the clinical care of diabetes and hypertension: a systematic review and meta-analysis. *BMC Fam Pract* 2021;**22**:152. <https://doi.org/10.1186/s12875-021-01504-x>
 1120. Austin CA, Mohottige D, Sudore RL, Smith AK, Hanson LC. Tools to promote shared decision making in serious illness: a systematic review. *JAMA Intern Med* 2015;**175**: 1213–21. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2015.1679>
 1121. Hoffrage U, Lindsey S, Hertwig R, Gigerenzer G. Communicating statistical information. *Science* 2000;**290**:2261–2. <https://doi.org/10.1126/science.290.5500.22611122>. Akl EA, Oxman AD, Herrin J, Vist GE, Terrenato I, Sperati F, et al. Using alternative statistical formats for presenting risks and risk reductions. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;**3**:CD006776. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006776.pub2>
 1123. Navar AM, Stone NJ, Martin SS. What to say and how to say it: effective communication for cardiovascular disease prevention. *Curr Opin Cardiol* 2016;**31**:537–44. <https://doi.org/10.1097/hco.0000000000000322>
 1124. French DP, Cameron E, Benton JS, Deaton C, Harvie M. Can communicating personalised disease risk promote healthy behaviour change? A systematic review of systematic reviews. *Ann Behav Med* 2017;**51**:718–29. <https://doi.org/10.1007/s12160-017-9895-z>
 1125. Schulberg SD, Ferry AV, Jin K, Marshall L, Neubeck L, Strachan FE, et al. Cardiovascular risk communication strategies in primary prevention. A systematic review with narrative synthesis. *J Adv Nurs* 2022;**78**:3116–40. <https://doi.org/10.1111/jan.15327>
 1126. Hedberg B, Malm D, Karlsson JE, Arestedt K, Brostrom A. Factors associated with confidence in decision making and satisfaction with risk communication among patients with atrial fibrillation. *Eur J Cardiovasc Nurs* 2018;**17**:446–55. <https://doi.org/10.1177/1474515117741891>
 1127. Frieling T. Non-cardiac chest pain. *Visc Med* 2018;**34**:92–6. <https://doi.org/10.1159/000486440>
 1128. Gulati M, Levy PD, Mukherjee D, Amsterdam E, Bhatt DL, Birtcher KK, et al. 2021 AHA/ACC/ASE/CHEST/SAEM/SCCT/SCMR Guideline for the evaluation and diagnosis of chest pain: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2021;**78**:e187–285. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.07.053>
 1129. Jha MK, Qamar A, Vaduganathan M, Charney DS, Murrough JW. Screening and management of depression in patients with cardiovascular disease: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol* 2019;**73**:1827–45. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.01.041>
 1130. Wen Y, Yang Y, Shen J, Luo S. Anxiety and prognosis of patients with myocardial infarction: a meta-analysis. *Clin Cardiol* 2021;**44**:761–70. <https://doi.org/10.1002/clc.23605>
 1131. Peter RS, Meyer ML, Mons U, Schöttker B, Keller F, Schmucker R, et al. Long-term trajectories of anxiety and depression in patients with stable coronary heart disease and risk of subsequent cardiovascular events. *Depress Anxiety* 2020;**37**:784–92. <https://doi.org/10.1002/da.23011>
 1132. Fernandes N, Prada L, Rosa MM, Ferreira JJ, Costa J, Pinto FJ, et al. The impact of SSRIs on mortality and cardiovascular events in patients with coronary artery disease and depression: systematic review and meta-analysis. *Clin Res Cardiol* 2021;**110**:183–93. <https://doi.org/10.1007/s00392-020-01697-8>
 1133. Parker EL, Banfield M, Fassnacht DB, Hatfield T, Kyrios M. Contemporary treatment of anxiety in primary care: a systematic review and meta-analysis of outcomes in countries with universal healthcare. *BMC Fam Pract* 2021;**22**:92. <https://doi.org/10.1186/s12875-021-01445-5>
 1134. Gulliksson M, Burell G, Vessby B, Lundin L, Toss H, Svärdsudd K. Randomized controlled trial of cognitive behavioral therapy vs standard treatment to prevent recurrent cardiovascular events in patients with coronary heart disease: Secondary Prevention in Uppsala Primary Health Care project (SUPRIM). *Arch Intern Med* 2011;**171**:134–40. <https://doi.org/10.1001/archinternmed.2010.510>
 1135. Doyle F, Freedland KE, Carney RM, de Jonge P, Dickens C, Pedersen SS, et al. Hybrid systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials of interventions for depressive symptoms in patients with coronary artery disease. *Psychosom Med* 2021;**83**:423–31. <https://doi.org/10.1097/psy.0000000000000944>
 1136. World Health Organization. Adherence to Long-Term Therapies: Evidence for Action. 2003. <https://iris.who.int/handle/10665/42682>
 1137. Foley L, Larkin J, Lombard-Vance R, Murphy AW, Hynes L, Galvin E, et al. Prevalence and predictors of medication non-adherence among people living with multimorbidity: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2021;**11**:e044987. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-044987>
 1138. Kotseva K, De Backer G, De Bacquer D, Rydén L, Hoes A, Grobbee D, et al. Lifestyle and impact on cardiovascular risk factor control in coronary patients across 27 countries: results from the European Society of Cardiology ESC-EORP EUROASPIRE V registry. *Eur J Prev Cardiol* 2019;**26**:824–35. <https://doi.org/10.1177/2047487318825350>
 1139. Pedretti RFE, Hansen D, Ambrosetti M, Back M, Berger T, Ferreira MC, et al. How to optimize the adherence to a guideline-directed medical therapy in the secondary prevention of cardiovascular diseases: a clinical consensus statement from the European Association of Preventive Cardiology (EAPC). *Eur J Prev Cardiol* 2023;**30**:149–66. <https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwac204>
 1140. Gardner B, Lally P, Wardle J. Making health habitual: the psychology of 'habit-formation' and general practice. *Br J Gen Pract* 2012;**62**:664–6. <https://doi.org/10.3399/bjgp12X659466>
 1141. Brørs G, Dalen H, Allore H, Deaton C, Fridlund B, Osborne RH, et al. Health literacy and risk factors for coronary artery disease (from the CONCARD^{PCI} study). *Am J Cardiol* 2022;**179**:22–30. <https://doi.org/10.1016/j.j>

- amjcard.2022.06.016
1142. Jennings CS, Astin F, Prescott E, Hansen T, Gale Chris P, De Bacquer D. Illness perceptions and health literacy are strongly associated with health-related quality of life, anxiety and depression in patients with coronary heart disease: results from the EUROASPIRE V cross-sectional survey. *Eur J Cardiovasc Nurs* 2023;**22**:719–29. <https://doi.org/10.1093/eurjcn/zvac105>
 1143. Chiang CY, Choi KC, Ho KM, Yu SF. Effectiveness of nurse-led patient-centered care behavioral risk modification on secondary prevention of coronary heart disease: a systematic review. *Int J Nurs Stud* 2018;**84**:28–39. <https://doi.org/10.1016/j.ijnurstu.2018.04.012>
 1144. O'Connor EA, Evans CV, Rushkin MC, Redmond N, Lin JS. Behavioral counseling to promote a healthy diet and physical activity for cardiovascular disease prevention in adults with cardiovascular risk factors: updated evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA* 2020;**324**:2076–94. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.17108>
 1145. Garcia-Lunar I, van der Ploeg HP, Fernandez Alvira JM, van Nassau F, Castellano Vázquez JM, van der Beek AJ, et al. Effects of a comprehensive lifestyle intervention on cardiovascular health: the TANSNIP-PESA trial. *Eur Heart J* 2022;**43**:3732–45. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac378>
 1146. Gandhi S, Chen S, Hong L, Sun K, Gong E, Li C, et al. Effect of mobile health interventions on the secondary prevention of cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. *Can J Cardiol* 2017;**33**:219–31. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2016.08.017>
 1147. Akinosun AS, Polson R, Diaz-Skeete Y, De Kock JH, Carragher L, Leslie S, et al. Digital technology interventions for risk factor modification in patients with cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. *JMIR Mhealth Uhealth* 2021;**9**:e21061. <https://doi.org/10.2196/21061>
 1148. Kaihara T, Intan-Goey V, Scherrenberg M, Falter M, Frederix I, Dendale P. Impact of activity trackers on secondary prevention in patients with coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol* 2022;**29**:1047–56. <https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwab146>
 1149. Patterson K, Davey R, Keegan R, Freene N. Smartphone applications for physical activity and sedentary behaviour change in people with cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2021;**16**:e0258460. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0258460>
 1150. Du L, Cheng Z, Zhang Y, Li Y, Mei D. The impact of medication adherence on clinical outcomes of coronary artery disease: a meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol* 2017;**24**:962–70. <https://doi.org/10.1177/2047487317695628>
 1151. Sanfeliix-Gimeno G, Peiró S, Ferreros I, Pérez-Vicente R, Librero J, Catalá-López F, et al. Adherence to evidence-based therapies after acute coronary syndrome: a retrospective population-based cohort study linking hospital, outpatient, and pharmacy health information systems in Valencia, Spain. *J Manag Care Pharm* 2013;**19**:247–57. <https://doi.org/10.18553/jmcp.2013.19.3.247>
 1152. Garcia RA, Spertus JA, Benton MC, Jones PG, Mark DB, Newman JD, et al. Association of medication adherence with health outcomes in the ISCHEMIA trial. *J Am Coll Cardiol* 2022;**80**:755–65. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2022.05.045>
 1153. Nieuwlaat R, Wilczynski N, Navarro T, Hobson N, Jeffery R, Keenanasseril A, et al. Interventions for enhancing medication adherence. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;**2014**:CD000011. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000011.pub4>
 1154. Conn VS, Ruppert TM. Medication adherence outcomes of 771 intervention trials: systematic review and meta-analysis. *Prev Med* 2017;**99**:269–76. <https://doi.org/10.1016/j.ypmed.2017.03.008>
 1155. Fuller RH, Perel P, Navarro-Ruan T, Nieuwlaat R, Haynes RB, Huffman MD. Improving medication adherence in patients with cardiovascular disease: a systematic review. *Heart* 2018;**104**:1238–43. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2017-312571>
 1156. Cross AJ, Elliott RA, Petrie K, Kuruvilla L, George J. Interventions for improving medication-taking ability and adherence in older adults prescribed multiple medications. *Cochrane Database Syst Rev* 2020;**5**:CD012419. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012419.pub2>
 1157. Mahtani KR, Heneghan CJ, Glasziou PP, Perera R. Reminder packaging for improving adherence to self-administered long-term medications. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;**9**:CD005025. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005025.pub3>
 1158. Lapa ME, Swabe GM, Rollman BL, Muldoon MF, Thurston RC, Magnani JW. Assessment of depression and adherence to guideline-directed medical therapies following percutaneous coronary intervention. *JAMA Netw Open* 2022;**5**:e2246317. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2022.46317>
 1159. Schmieder RE, Wassmann S, Predel HG, Weisser B, Blettnerberg J, Gillessen A, et al. Improved persistence to medication, decreased cardiovascular events and reduced all-cause mortality in hypertensive patients with use of single-pill combinations: results from the START-study. *Hypertension* 2023;**80**:1127–35. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.122.20810>
 1160. Simon ST, Kini V, Levy AE, Ho PM. Medication adherence in cardiovascular medicine. *BMJ* 2021;**374**:n1493. <https://doi.org/10.1136/bmj.n1493>
 1161. Thom S, Poulter N, Field J, Patel A, Prabhakaran D, Stanton A, et al. Effects of a fixed-dose combination strategy on adherence and risk factors in patients with or at high risk of CVD: the UMPIRE randomized clinical trial. *JAMA* 2013;**310**:918–29. <https://doi.org/10.1001/jama.2013.277064>
 1162. Jeong SM, Kim S, Wook Shin D, Han K, Hyun Park S, Hyuk Kim S, et al. Persistence and adherence to antihypertensive drugs in newly treated hypertensive patients according to initial prescription. *Eur J Prev Cardiol* 2021;**28**:e1–4. <https://doi.org/10.1177/2047487319900326>
 1163. Castellano JM, Pocock SJ, Bhatt DL, Quesada AJ, Owen R, Fernandez-Ortiz A, et al. Polypill strategy in secondary cardiovascular prevention. *N Engl J Med* 2022;**387**:967–77. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2208275>
 1164. Adler AJ, Martin N, Mariani J, Tajer CD, Owolabi OO, Free C, et al. Mobile phone text messaging to improve medication adherence in secondary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;**4**:CD011851. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011851.pub2>
 1165. Kassavou A, Mirzaei V, Brimicombe J, Edwards S, Massou E, Prevost AT, et al. A highly tailored text and voice messaging intervention to improve medication adherence in patients with either or both hypertension and type 2 diabetes in a UK primary care setting: feasibility randomized controlled trial of clinical effectiveness. *J Med Internet Res* 2020;**22**:e16629. <https://doi.org/10.2196/16629>
 1166. Castellano JM, Sanz G, Penalvo JL, Bansilal S, Fernández-Ortiz A, Alvarez L, et al. A polypill strategy to improve adherence: results from the FOCUS project. *J Am Coll Cardiol* 2014;**64**:2071–82. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.08.021>
 1167. Wilson PW, D'Agostino R Sr, Bhatt DL, Eagle K, Pencina MJ,

- Smith SC, et al. An international model to predict recurrent cardiovascular disease. *Am J Med* 2012;**125**: 695–703.e1. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2012.01.014>
1168. De Bacquer D, Ueda P, Reiner Z, De Sutter J, De Smedt D, Lovic D, et al. Prediction of recurrent event in patients with coronary heart disease: the EUROASPIRE risk model. *Eur J Prev Cardiol* 2022;**29**:328–39. <https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwaa128>
 1169. De Bacquer D, Ueda P, Reiner Z, De Sutter J, De Smedt D, Lovic D, et al. EUROASPIRE Risk Calculator. <https://www.calconic.com/calculator-widgets/euroaspire-risk-factor-%20calculator/5f6223fab75b14001e1f3c67?layouts=true>
 1170. Cho SMJ, Koyama S, Honigberg MC, Surakka I, Haidermota S, Ganesh S, et al. Genetic, sociodemographic, lifestyle, and clinical risk factors of recurrent coronary artery disease events: a population-based cohort study. *Eur Heart J* 2023;**44**:3456–65. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad380>
 1171. Iribarren C, Lu M, Jorgenson E, Martínez M, Lluís-Ganella C, Subirana I, et al. Clinical utility of multimarker genetic risk scores for prediction of incident coronary heart disease: a cohort study among over 51 000 individuals of European ancestry. *Circ Cardiovasc Genet* 2016;**9**:531–40. <https://doi.org/10.1161/CIRCGENETICS.116.001522>
 1172. Weintraub WS, Boden WE. Can we measurably improve the prediction of recurrent coronary artery disease events? *Eur Heart J* 2023;**44**:3466–8. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad464>
 1173. Park D-W, Kang D-Y, Ahn J-M, Yun S-C, Yoon Y-H, Hur S-H, et al. Routine functional testing or standard care in high-risk patients after PCI. *New Engl J Med* 2022;**387**: 905–15. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2208335>
 1174. Chan M, Ridley L, Dunn DJ, Tian DH, Liou K, Ozdirik J, et al. A systematic review and meta-analysis of multidetector computed tomography in the assessment of coronary artery bypass grafts. *Int J Cardiol* 2016;**221**:898–905. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.06.264>
 1175. Li Y, Yu M, Li W, Lu Z, Wei M, Zhang J. Third generation dual-source CT enables accurate diagnosis of coronary restenosis in all size stents with low radiation dose and preserved image quality. *Eur Radiol* 2018;**28**:2647–54. <https://doi.org/10.1007/s00330-017-5256-3>
 1176. Mansour HH, Alajerami YS, Abushab KM, Quffa KM. The diagnostic accuracy of coronary computed tomography angiography in patients with and without previous coronary interventions. *J Med Imaging Radiat Sci* 2022;**53**:81–6. <https://doi.org/10.1016/j.jmir.2021.10.005>
 1177. 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**: 616–26. [https://doi.org/10.1016/0735-1097\(96\)00206-9](https://doi.org/10.1016/0735-1097(96)00206-9)
 1178. Barbero U, Iannaccone M, d'Ascenzo F, Barbero C, Mohamed A, Annone U, et al. 64 Slice-coronary computed tomography sensitivity and specificity in the evaluation of coronary artery bypass graft stenosis: a meta-analysis. *Int J Cardiol* 2016;**216**:52–7. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.04.156>
 1179. de Winter RWV, Rahman MS, van Diemen PA, Schumacher SP, Jukema RA, Somsen YBO, et al. Diagnostic and management strategies in patients with late recurrent angina after coronary artery bypass grafting. *Curr Cardiol Rep* 2022;**24**:1309–25. <https://doi.org/10.1007/s11886-022-01746-w>
 1180. Zellweger MJ, Hachamovitch R, Kang X, Hayes SW, Friedman JD, Germano G, et al. 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. <https://doi.org/10.1007/s12350-008-9016-2>
 1181. Al-Lamee RK, Shun-Shin MJ, Howard JP, Nowbar AN, Rajkumar C, Thompson D, et al. Dobutamine stress echocardiography ischemia as a predictor of the placebo-controlled efficacy of percutaneous coronary intervention in stable coronary artery disease: the stress echocardiography-stratified analysis of ORBITA. *Circulation* 2019; **140**:1971–80. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.042918>
 1182. Stefanini GG, Alfonso F, Barbato E, Byrne R, Capodanno D, Collieran R, et al. Management of myocardial revascularisation failure: an expert consensus document of the EAPCI. *EuroIntervention* 2020;**16**:e875–90. <https://doi.org/10.4244/eij-d-20-00487>
 1183. Taniwaki M, Windecker S, Zaugg S, Stefanini GG, Baumgartner S, Zanchin T, et al. The association between in-stent neoatherosclerosis and native coronary artery disease progression: a long-term angiographic and optical coherence tomography cohort study. *Eur Heart J* 2015;**36**:2167–76. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv227>
 1184. Pereg D, Fefer P, Samuel M, Wolff R, Czarnecki A, Deb S, et al. Native coronary artery patency after coronary artery bypass surgery. *JACC Cardiovasc Interv* 2014;**7**: 761–7. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2014.01.164>
 1185. Adriaenssens T, Joner M, Godschalk TC, Malik N, Alfonso F, Xhepa E, et al. Optical coherence tomography findings in patients with coronary stent thrombosis: a report of the PRESTIGE consortium (prevention of late stent thrombosis by an interdisciplinary global European effort). *Circulation* 2017;**136**:1007–21. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.117.026788>
 1186. Giacoppo D, Alfonso F, Xu B, Claessen BEPM, Adriaenssens T, Jensen C, et al. Drug-coated balloon angioplasty versus drug-eluting stent implantation in patients with coronary stent restenosis. *J Am Coll Cardiol* 2020;**75**:2664–78. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.04.006>
 1187. Giacoppo D, Alvarez-Covarrubias HA, Koch T, Cassese S, Xhepa E, Kessler T, et al. Coronary artery restenosis treatment with plain balloon, drug-coated balloon, or drug-eluting stent: 10-year outcomes of the ISAR-DESIRE 3 trial. *Eur Heart J* 2023; **44**:1343–57. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad026>
 1188. Elgendy IY, Mahmoud AN, Elgendy AY, Mojadidi MK, Elbadawi A, Eshtehardi P, et al. Drug-eluting balloons versus everolimus-eluting stents for in-stent restenosis: a meta-analysis of randomized trials. *Cardiovasc Revasc Med* 2019;**20**:612–8. <https://doi.org/10.1016/j.carrev.2018.08.010>
 1189. Doenst T, Sousa-Uva M. How to deal with nonsevere stenoses in coronary artery bypass grafting—a critical perspective on competitive flow and surgical precision. *Curr Opin Cardiol* 2022;**37**:468–73. <https://doi.org/10.1097/hco.0000000000000993>
 1190. Zhao DX, Leacche M, Balaguer JM, Boudoulas KD, Damp JA, Greelish JP, et al. Routine intraoperative completion angiography after coronary artery bypass grafting and 1-stop hybrid revascularization results from a fully integrated hybrid catheterization laboratory/operating room. *J Am Coll Cardiol* 2009;**53**:232–41. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2008.10.011>
 1191. Mehta RH, Ferguson TB, Lopes RD, Hafley GE, Mack MJ, Kouchoukos NT, et al. Saphenous vein grafts with multiple versus single distal targets in patients undergoing coronary artery bypass surgery: one-year graft failure and five-year outcomes from the Project of Ex-Vivo

- Vein Graft Engineering via Transfection (PREVENT) IV trial. *Circulation* 2011;**124**:280–8. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.110.991299>
1192. Morrison DA, Sethi G, Sacks J, Henderson WG, Grover F, Sedlis S, et al. Percutaneous coronary intervention versus repeat bypass surgery for patients with medically refractory myocardial ischemia: AWESOME randomized trial and registry experience with post-CABG patients. *J Am Coll Cardiol* 2002;**40**:1951–4. [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(02\)02560-3](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(02)02560-3)
 1193. Xenogiannis I, Tajti P, Hall AB, Alaswad K, Rinfret S, Nicholson W, et al. Update on cardiac catheterization in patients with prior coronary artery bypass graft surgery. *JACC Cardiovasc Interv* 2019;**12**:1635–49. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2019.04.051>
 1194. Doenst T, Haverich A, Serruys P, Bonow RO, Kappetein P, Falk V, et al. PCI and CABG for treating stable coronary artery disease: JACC review topic of the week. *J Am Coll Cardiol* 2019;**73**:964–76. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.11.053>
 1195. Sabik JF 3rd, Raza S, Blackstone EH, Houghtaling PL, Lytle BW. Value of internal thoracic artery grafting to the left anterior descending coronary artery at coronary reoperation. *J Am Coll Cardiol* 2013;**61**:302–10. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.09.045>
 1196. Brener SJ, Lytle BW, Casserly IP, Ellis SG, Topol EJ, Lauer MS. Predictors of revascularization method and long-term outcome of percutaneous coronary intervention or repeat coronary bypass surgery in patients with multivessel coronary disease and previous coronary bypass surgery. *Eur Heart J* 2006;**27**:413–8. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehi646>
 1197. Brilakis ES, O'Donnell CI, Penny W, Armstrong EJ, Tsai T, Maddox TM, et al. Percutaneous coronary intervention in native coronary arteries versus bypass grafts in patients with prior coronary artery bypass graft surgery: insights from the Veterans Affairs clinical assessment, reporting, and tracking program. *JACC Cardiovasc Interv* 2016;**9**:884–93. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2016.01.034>
 1198. Caceres J, Atal P, Arora R, Yee D. Enhanced external counterpulsation: a unique treatment for the “No-Option” refractory angina patient. *J Clin Pharm Ther* 2021;**46**:295–303. <https://doi.org/10.1111/jcpt.13330>
 1199. Verheye S, Jolicoeur EM, Behan MW, Pettersson T, Sainsbury P, Hill J, et al. Efficacy of a device to narrow the coronary sinus in refractory angina. *N Engl J Med* 2015;**372**: 519–27. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1402556>
 1200. Hochstadt A, Itach T, Merdler I, Ghantous E, Ziv-Baran T, Leshno M, et al. Effectiveness of coronary sinus reducer for treatment of refractory angina: a meta-analysis. *Can J Cardiol* 2022;**38**:376–83. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2021.12.009>
 1201. Foley MJ, Rajkumar CA, Ahmed-Jushuf F, Simader FA, Chotai S, Pathimagaraj RH, et al. Coronary sinus reducer for the treatment of refractory angina (ORBITA-COSMIC): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2024;**403**: 1543–53. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(24\)00256-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(24)00256-3)
 1202. Velagapudi P, Turagam M, Kolte D, Khera S, Hyder O, Gordon P, et al. Intramyocardial autologous CD34+ cell therapy for refractory angina: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Cardiovasc Revasc Med* 2019;**20**:215–9. <https://doi.org/10.1016/j.carrev.2018.05.018>
 1203. Jones DA, Weeraman D, Colicchia M, Hussain MA, Veerapen D, Andiapien M, et al. The impact of cell therapy on cardiovascular outcomes in patients with refractory angina. *Circ Res* 2019;**124**:1786–95. <https://doi.org/10.1161/circresaha.118.314118>
 1204. Giannini F, Baldetti L, Konigstein M, Rosseel L, Ruparella N, Gallone G, et al. Safety and efficacy of the reducer: a multi-center clinical registry—REDUCE study. *Int J Cardiol* 2018;**269**:40–4. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2018.06.116>
 1205. Crespo-Leiro MG, Metra M, Lund LH, Milicic D, Costanzo MR, Filippatos G, et al. Advanced heart failure: a position statement of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2018;**20**:1505–35. <https://doi.org/10.1002/ehf.1236>
 1206. Adamo M, Grasso C, Capodanno D, Rubbio AP, Scandura S, Giannini C, et al. Five-year clinical outcomes after percutaneous edge-to-edge mitral valve repair: insights from the multicenter GRASP-IT registry. *Am Heart J* 2019;**217**:32–41. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2019.06.015>
 1207. Zeppenfeld K, Tfelt-Hansen J, de Riva M, Winkel BG, Behr ER, Blom NA, et al. 2022 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *Eur Heart J* 2022;**43**:3997–4126. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac262>
 1208. Praz F, Muraru D, Kreidel F, Lurz P, Hahn RT, Delgado V, et al. Transcatheter treatment for tricuspid valve disease. *EuroIntervention* 2021;**17**:791–808. <https://doi.org/10.4244/eij-d-21-00695>
 1209. Sorajja P, Whisenant B, Hamid N, Naik H, Makkar R, Tadros P, et al. Transcatheter repair for patients with tricuspid regurgitation. *New Engl J Med* 2023;**388**:1833–42. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2300525>
 1210. Sogaard R, Diederichsen ACP, Rasmussen LM, Lambrechtsen J, Steffensen FH, Frost L, et al. Cost effectiveness of population screening vs. no screening for cardiovascular disease: the Danish Cardiovascular Screening trial (DANCAVAS). *Eur Heart J* 2022;**43**:4392–402. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac488>
 1211. Schinkel AF, Bax JJ, Poldermans D, Elhendy A, Ferrari R, Rahimtoola SH. Hibernating myocardium: diagnosis and patient outcomes. *Curr Probl Cardiol* 2007;**32**:375–410. <https://doi.org/10.1016/j.cpcardiol.2007.04.001>. 02.0500134-Xac258ps://doi.org/10.1016/j.jcmg.2019.04.020sis Risk in Communities (ARIC)