

2013 ESC Preporuke za dijagnozu i lečenje stabilne koronarne bolesti

Radna grupa Evropskog udruženja kardiologa za dijagnozu i lečenje stabilne koronarne bolesti

Članovi Radne grupe: Gilles Montalescot* (Chairperson) (France), Udo Sechtem* (Chairperson) (Germany), Stephan Achenbach (Germany), Felicità Andreotti (Italy), Chris Arden (UK), Andrzej Budaj (Poland), Raffaele Bugiardini (Italy), Filippo Crea (Italy), Thomas Cuisset (France), Carlo Di Mario (UK), J. Rafael Ferreira (Portugal), Bernard J. Gersh (USA), Anselm K. Gitt (Germany), Jean-Sebastien Hulot (France), Nikolaus Marx (Germany), Lionel H. Opie (South Africa), Matthias Pfisterer (Switzerland), Eva Prescott (Denmark), Frank Ruschitzka (Switzerland), Manel Sabate (Spain), Roxy Senior (UK), David Paul Taggart (UK), Ernst E. van der Wall (Netherlands), Christiaan J.M. Vrints (Belgium).

ESC Komitet za Vodiče u praksi: Jose Luis Zamorano (Chairperson) (Spain), Stephan Achenbach (Germany), Helmut Baumgartner (Germany), Jeroen J. Bax (Netherlands), Hector Bueno (Spain), Veronica Dean (France), Christi Deaton (UK), Cetin Erol (Turkey), Robert Fagard (Belgium), Roberto Ferrari (Italy), David Hasdai (Israel), Arno W. Hoes (Netherlands), Paulus Kirchhof (Germany/UK), Juhani Knuuti (Finland), Philippe Kolh (Belgium), Patrizio Lancellotti (Belgium), Ales Linhart (Czech Republic), Petros Nihoyannopoulos (UK), Massimo F. Piepoli (Italy), Piotr Ponikowski (Poland), Per Anton Sirnes (Norway), Juan Luis Tamargo (Spain), Michal Tendera (Poland), Adam Torbicki (Poland), William Wijns (Belgium), Stephan Windecker (Switzerland).

Recenzenti: Juhani Knuuti (CPG Review Coordinator) (Finland), Marco Valgimigli (Review Coordinator) (Italy), Hector Bueno (Spain), Marc J. Claeys (Belgium), Norbert Donner-Banzhoff (Germany), Cetin Erol (Turkey), Herbert Frank (Austria), Christian Funk-Brentano (France), Oliver Gaemperli (Switzerland), Jose R. Gonzalez-Juanatey (Spain), Michalis Hamilos (Greece), David Hasdai (Israel), Steen Husted (Denmark), Stefan K. James (Sweden), Kari Kervinen (Finland), Philippe Kolh (Belgium), Steen Dalby Kristensen (Denmark), Patrizio Lancellotti (Belgium), Aldo Pietro Maggioni (Italy), Massimo F. Piepoli (Italy), Axel R. Pries (Germany).

Formulari za obelodanjivanje autora i recenzenata su dostupni na ESC veb sajtu www.escardio.org/guidelines

Prevod: dr Marija Petrović i dr Nikola Bošković, Klinika za kardiologiju, Klinički centar Srbije. Stručni konsultant i supervizija: Prof. dr Jelena Stepanović, Klinika za kardiologiju, Klinički centar Srbije, mail: jheart@open.telekom.rs.

Ključne reči Preporuke, Angina pectoris, Miokardna ishemija, Stabilna koronarna bolest, Faktori rizika, Antiishemični lekovi, Revaskularizacija miokarda

Sadržaj

1. Predgovor

2. Uvod

3. Definicije i patofiziologija (pogledati dodatak na veb sajtu)

4. Epidemiologija

5. Prirodni tok bolesti i prognoza

6. Dijagnoza i procena (videti dodatak na veb sajtu)

6.1 Simptomi i znaci (videti dodatak na veb sajtu)

6.2 Neinvazivna srčana dijagnostika

6.2.1 Bazično testiranje

6.2.1.1 Biohemijski testovi (videti dodatak na veb sajtu)

6.2.1.2 Elektrokardiogram u miru

6.2.1.3 Ehokardiografija u miru (videti dodatak na veb sajtu)

6.2.1.4 Magnetna rezonanca srca u miru

6.2.1.5 Ambulantno praćenje EKG-om

6.2.1.6 Rendgen grudnog koša

6.2.2 Tri glavna koraka kod donošenja odluka

6.2.3 Principi dijagnostičkog testiranja

6.2.4 Stres test za dijagnozu ishemije

6.2.4.1 Test opterećenjem sa elektrokardiogramom

6.2.4.2 Stres imidžing (videti dodatak na veb sajtu)

6.2.4.2.1 Stres ehokardiografija

6.2.4.2.2 Perfuziona scintigrafija miokarda (single photon emisija kompjuterizovana tomografija i pozitron emisija tomografija)

6.2.4.2.3 Stres magnetna rezonanca srca

6.2.4.2.4 Hibridne tehnike

6.2.5 Neinvazivne tehnike u proceni koronarne anatomije

6.2.5.1 Kompjuterizovana tomografija

6.2.5.1.1 Kalcijumski skor

6.2.5.1.2 Koronarna kompjuterizovana tomografska angiografija

6.2.5.2 Koronarna angiografija magnetnom rezonancom

6.3 Invazivna koronarna angiografija (videti dodatak na veb sajtu)

6.4 Stratifikacija rizika za događaje

6.4.1 Stratifikacija rizika upotrebom kliničke evaluacije

- 6.4.2 Stratifikacija rizika za događaj procenom funkcije leve komore
- 6.4.3 Stratifikacija rizika stres testovima
 - 6.4.3.1 Stres test sa EKG-om
 - 6.4.3.2 Stres ehokardiografija
 - 6.4.3.3 Stres perfuziona scintigrafija (single-photon emisija kompjuterizovana tomografija i pozitron emisija tomografija)
- 6.4.4. Stratifikacija rizika za događaj na osnovu koronarne anatomije
 - 6.4.4.1 Koronarna CT angiografija
 - 6.4.4.2 Invazivna koronarna angiografija
- 6.5. Dijagnostički pristupi asimptomatskim osobama bez poznate koronarne bolesti srca (videti dodatak na veb sajtu)**
- 6.6. Ponovna procena pacijenata sa poznatom koronarnom bolesti srca**
- 6.7. Posebna dijagnostička razmatranja: angina sa „normalnim“ koronarnim arterijama (videti dodatak na veb sajtu)**
 - 6.7.1 Mikrovaskularna angina
 - 6.7.1.1 Klinička slika (videti dodatak na veb sajtu)
 - 6.7.1.2 Patogeneza i prognoza (videti dodatak na veb sajtu)
 - 6.7.1.3 Dijagnoza i lečenje koronarne mikrovaskularne bolesti (videti veb dodatak)
 - 6.7.2 Vazospastična angina
 - 6.7.2.1 Klinička slika
 - 6.7.2.2 Patogeneza i prognoza (videti veb dodatak)
 - 6.7.2.3 Dijagnoza vazospastične angine
 - 6.7.2.3.1 Elektrokardiografija
 - 6.7.2.3.2 Koronarna arteriografija
- 7. Stil života i lečenje lekovima**
 - 7.1 Faktori rizika i lečenje ishemije**
 - 7.1.1 Opšti pristup pacijenatima sa stabilnom koronarnom bolesti
 - 7.1.2 Modifikacija stila života i kontrola faktora rizika
 - 7.1.2.1 Pušenje cigareta
 - 7.1.2.2 Dijeta (Tabela 25)
 - 7.1.2.3 Fizička aktivnost
 - 7.1.2.4 Seksualna aktivnost
 - 7.1.2.5 Regulacija telesne težine
 - 7.1.2.6 Regulacija masnoća u krvi
 - 7.1.2.7 Arterijska hipertenzija
 - 7.1.2.8 Dijabetes i drugi poremećaji (videti takođe poglavlje 9 i dodatak na veb sajtu)
 - 7.1.2.9 Psihosocijalni faktori
 - 7.1.2.10 Kardiovaskularna rehabilitacija
 - 7.1.2.11 Vakcinacija protiv Influenze
 - 7.1.2.12 Supstituciona terapija hormonima
 - 7.1.3. Farmakološka terapija stabilne koronarne bolesti
 - 7.1.3.1 Ciljevi terapije
 - 7.1.3.2 Lekovi
 - 7.1.3.3 Antishemijski lekovi
 - 7.1.3.3.1 Nitrati
 - 7.1.3.3.2 β - blokatori
 - 7.1.3.3.3 Blokatori kanala kalcijuma
 - 7.1.3.3.4 Ivabradin
 - 7.1.3.3.5 Nikorandil
 - 7.1.3.3.6 Trimetazidin
 - 7.1.3.3.7 Ranolazin
 - 7.1.3.3.8 Alopurinol
 - 7.1.3.3.9 Molsidomin
 - 7.1.3.4 Pacijenti sa niskim krvnim pritiskom
 - 7.1.3.5 Pacijenti sa niskom srčanom frekvencom
 - 7.2 Prevencija događaja**
 - 7.2.1 Antitrombocitni lekovi
 - 7.2.1.1 Niske doze aspirina
 - 7.2.1.2 P2Y12 inhibitori
 - 7.2.1.3 Kombinovanje antitrombocitnih lekova
 - 7.2.1.4 Slab odgovor na antitrombocitnu terapiju
 - 7.2.2 Lekovi koji snižavaju lipide (pogledati menadžment lipida gore)
 - 7.2.3 Renin-angiotenzin-aldosteron blokatori
 - 7.3 Drugi lekovi**
 - 7.3.1 Analgetici
 - 7.4 Strategija**
 - 7.5 Terapija posebnih oblika stabilne KB**
 - 7.5.1 Mikrovaskularna angina
 - 7.5.2 Terapija vazospastične angine
- 8. Revaskularizacija**
 - 8.1 Perkutana koronarna intervencija**
 - 8.1.1 Vrste stentova i dvojna antitrombocitna terapija
 - 8.1.2 Intrakoronarna procena težine stenoze (frakciona rezerva toka, intravaskularni ultrazvuk i optička koherentna tomografija) (videti dodatak na veb sajtu)
 - 8.2 Bajpas hirurgija koronarnih arterija**
 - 8.2.1 Arterijski vs. venski graftovi
 - 8.2.2 *On-pump* vs. *off-pump* hirurgija (videti dodatak na veb sajtu)
 - 8.3 Revaskularizacija vs. medikamentna terapija**
 - 8.3.1 Opšta pravila za revaskularizaciju (videti dodatak na veb sajtu)
 - 8.3.1.1 Post-miokardni infarkt
 - 8.3.1.2 Disfunkcija leve komore
 - 8.3.1.3 Višesudovna bolest i/ili velika zona ishemije
 - 8.3.1.4 Bolest glavnog stabla
 - 8.3.2 Revaskularizacija kod pacijenata sa malim rizikom
 - 8.3.2.1 Randomizovane studije (videti dodatak na veb sajtu)
 - 8.3.2.2 Ograničenja randomizovanih studija (videti dodatak na veb sajtu)
 - 8.3.2.3 Uopštena interpretacija
 - 8.3.2.4 Studije koje su u toku o menadžmentu pacijenata sa stabilnom koronarnom bolesti i demonstriranom ishemijom
 - 8.4 Perkutana koronarna intervencija vs. bajpas graft hirurgija koronarnih krvnih sudova (videti dodatak na veb sajtu)**
 - 8.4.1 Nedavni podaci i preporuke
 - 8.4.2 Ciljane populacije randomizovanih studija (videti dodatak na veb sajtu)
 - 8.5 Skorovi i odluke (videti dodatak na veb sajtu)**
 - 8.5.1 Skorovi (videti dodatak na veb sajtu)
 - 8.5.2 Adekvatna upotreba revaskularizacije (videti dodatak na veb sajtu)
- 9. Posebne grupe za razmatranje**
 - 9.1 Žene (videti dodatak na veb sajtu)**
 - 9.2 Pacijenti sa dijabetesom (videti dodatak na veb sajtu)**
 - 9.3 Pacijenti sa hroničnom bolesti bubrega (videti dodatak na veb sajtu)**
 - 9.4 Stariji pacijenti (videti dodatak na veb sajtu)**
 - 9.5 Pacijenti nakon revaskularizacije (videti dodatak na veb sajtu)**
 - 9.6 Ponovna revaskularizacija pacijenta sa prethodnim bajpasem (videti dodatak na veb sajtu)**
 - 9.7 Hronična totalna okluzija (videti dodatak na veb sajtu)**
 - 9.8 Refraktorna angina (videti dodatak na veb sajtu)**
 - 9.9 Primarna zdravstvena zaštita (videti dodatak na veb sajtu)**
 - 9.10 Pukotine u dokazima (videti dodatak na veb sajtu)**

Lista Tabela

- Tabela 1. Definicije klasa preporuka
 Tabela 2. Definicije nivoa dokaza
 Tabela 3. Glavne karakteristike stabilne koronarne arterijske bolesti
 Tabela 4. Tradicionalna klinička klasifikacija bola u grudima
 Tabela 5. Klasifikacija stabilne angine pektoris prema Kanadskom udruženju kardiologa
 Tabela 6. Laboratorijske analize krvi kod bolesnika sa potvrđenom ili suspektom SKB u cilju optimizacije medikamentne terapije
 Tabela 7. Laboratorijske analize krvi za rutinsku kontrolu kod bolesnika sa hroničnom SKB
 Tabela 8. EKG u miru za inicijalnu dijagnostičku procenu stabilne koronarne bolesti srca
 Tabela 9. Ehokardiografija
 Tabela 10. Ambulatorni EKG monitoring (Holter) za inicijalnu dijagnostičku procenu SKB
 Tabela 11. Rendgen grudnog koša za inicijalnu dijagnostičku procenu bolesnika sa stabilnom koronarnom bolešću srca
 Tabela 12. Karakteristike neinvazivnih dijagnostičkih testova rutinski korišćenih za dijagnozu koronarne bolesti srca
 Tabela 13. Klinička pre-test verovatnoća kod bolesnika sa bolom u grudima
 Tabela 14. Izvođenje ergometrijskog testa za početnu dijagnostičku procenu anginoznih tegoba ili procenu simptoma
 Tabela 15. Primena stres testa sa opterećenjem ili farmakološkog stres testa u kombinaciji sa imidžing metodama
 Tabela 16. Primena koronarne kompjuterizovane tomografske angiografije za dijagnozu stabilne koronarne bolesti srca
 Tabela 17. Definicije rizika za različite modalitete testa^a
 Tabela 18. Stratifikacija rizika na osnovu ehokardiografske kvantifikacije funkcije leve komore u SKB
 Tabela 19. Stratifikacija rizika koristeći stres testove
 Tabela 20. Stratifikacija rizika na osnovu invazivne ili neinvazivne koronarne angiografije kod bolesnika sa SKB
 Tabela 21. Dijagnostički pristupi asimptomatskim osobama u riziku za stabilnu koronarnu bolest srca
 Tabela 22. Ponovna procena bolesnika sa SKB

- Tabela 23. Dijagnostički pristup bolesniku sa suspektom koronarnom mikrovaskularnom bolešću
 Tabela 24. Dijagnoza vazospastične angine
 Tabela 25. Dijetarni unos
 Tabela 26. Vrednosti krvnog pritiska za definiciju hipertenzije sa različitim tipovima merenja krvnog pritiska (adaptirano iz rada Umipierrez i sar. 273)
 Tabela 27. Glavni neželjeni efekti, kontraindikacije, interakcije između lekova i oprez kod primene antiishemijskih lekova (Lista nije isključiva: pogledati Upustvo o leku za detaljne karakteristike leka)
 Tabela 28. Medikamentna terapija bolesnika sa SKB
 Tabela 29. Terapija bolesnika sa mikrovaskularnom anginom
 Tabela 30. Stavljanje stenta i periproceduralna antitrombocitna terapija kod bolesnika sa SKB
 Tabela 31. Upotreba frakcionalne rezerve protoka, intravaskularnog ultrazvuka i optičke koherentne tomografije kod bolesnika sa SKB
 Tabela 32. Indikacije za revaskularizaciju kod bolesnika sa stabilnom koronarnom bolešću na optimalnoj medikamentnoj terapiji (adaptirano iz ESC/EACTS preporuka iz 2010. godine)
 Tabela 33. Karakteristike poslednjih sedam randomizovanih kliničkih studija
 Tabela 34. Praćenje revaskularizovanih bolesnika sa stabilnom koronarnom bolešću
 Tabela 35. Terapijske mogućnosti lečenja refraktorne angine

Lista slika

- Slika 1. Inicijalni dijagnostički postupak kod bolesnika sa suspektom SKB
 Slika 2. Neinvazivno testiranje bolesnika sa suspektom SKB i intermedijarnom PTV
 Slika 3. Način lečenja bolesnika sa bolom u grudima i suspektom SKB zasnovan na stratifikaciji rizika za prognozu bolesti
 Slika 4. Medikamentna terapija bolesnika sa stabilnom koronarnom bolešću srca
 Slika 5. Opšta strategija interventne terapije kod bolesnika sa stabilnom koronarnom bolešću
 Slika 6. Perkutana koronarna intervencija (PKI) ili aortno-koronarni bypass (CABG) u stabilnoj koronarnoj bolesti bez zahvaćenosti glavnog stabla
 Slika 7. Perkutana koronarna intervencija (PKI) ili aortno-koronarni bypass (CABG) u stabilnoj koronarnoj bolesti sa zahvaćenim glavnim stablom

Skraćenice i akronimi

²⁰¹ Tl	Talijum 201	DES	Stent sa oslobađanjem leka (drug-eluting stent)
^{99m} Tc	Tehnicijum-99m	DHP	Dihidropiridin
ABCB1	ATP-vezujući član 1 kasetne potfamilije B (ATP-binding cassette sub-family B member 1)	DKP	Dijastolni krvni pritisak
ABI	ankle-brachial indeks	DSE	Dobutamin stres ehokardiografija
ACC	Američki koledž za kardiologiju (American College of Cardiology)	EACTS	Evropsko udruženje za kardiorokalnu hirurgiju (European Association for Cardiothoracic Surgery)
ACCF	Fondacija Američkog koledža za kardologiju (American College of Cardiology Foundation)	EASD	Evropsko udruženje za Dijabetes
ACCOMPLISH	Avoiding Cardiovascular Events Through Combination Therapy in Patients Living With Systolic Hypertension	ED	Erektilna disfunkcija
ACE	Angiotenzin-konvertujući enzim	EECP	Pojačana eksterna kontrapulsacija (enhanced external counterpulsation)
ACIP	Asymptomatic Cardiac Ischaemia Pilot	EF	Ejekciona frakcija
ADA	Američko udruženje za dijabetes (American Diabetes Association)	EKG	Elektrokardiogram
ADP	Adenozin-difosfat	EMA	Evropska agencija za lekove
AHA	Američko udruženje za srce (American Heart Association)	ESC	Evropsko udruženje Kardiologa
AKS	Akutni koronarni sindrom	EXCEL	Evaluation of XIENCE PRIME or XIENCE V vs. Coronary Artery Bypass Surgery for Effectiveness of Left Main Revascularization
ARB	Antagonisti angiotenzin II receptora	FAME	Fractional Flow Reserve vs. Angiography for Multivessel Evaluation
ART	Arterial Revascularization Trial	FDA	Agencija za hranu i lekove SAD-a (Food & Drug Administration (USA))
ASCOT	Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial	FFR	Frakciona rezerva protoka (fractional flow reserve)
ASSERT	Asymptomatic atrial fibrillation and Stroke Evaluation in pacemaker patients and the atrial fibrillation Reduction atrial pacing Trial	FREEDOM	Design of the Future Revascularization Evaluation in patients with Diabetes mellitus: Optimal management of Multivessel disease
AV	Atrioventrikularni	GBF	Glomerularna brzina filtracije
BARI-2D	Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes	GS	Glavno stablo
BDG	Blok desne grane	HbA1c	Glikolizirani hemoglobin
BEAUTIFUL	Morbidity-Mortality Evaluation of the If Inhibitor Ivabradine in Patients With Coronary Artery Disease and Left Ventricular Dysfunction	HDL	Lipoproteini velike gustine
BIMA	Bilateralna unutrašnja mamarna arterija (bilateral internal mammary artery)	HR	Hazardni odnos
BKK	Blokatori kalcijumskih kanala	HRT	Supstitucionna terapija hormonima
BLG	Blok leve grane	hs-CRP	Visoko specifični C reaktivni protein
BMI	Indeks telesne mase (body mass index)	IBS	Ishemijska bolest srca
BMS	Čisto metalni stentovi (bare metal stent)	IKA	Invazivna koronarna angiografija
BNP	B tip natriuretskog peptida	IM	Infarkt miokrada
CABG	Aortno-koronarni bajpas (coronary artery bypass graft)	IMA	Unutrašnja mamarna arterija
CAPRI	Clopidogrel vs. Aspirin in Patients at Risk of Ischaemic Events	IMT	Intimo-medijalna debljina (Intima Media Thickness)
CASS	Coronary Artery Surgery Study	IONA	Impact Of Nicorandil in Angina
CCS	Udruženje kardiologa Kanade	ISCHEMIA	International Study of Comparative Health Effectiveness with Medical and Invasive Approaches
CFR	Koronarna rezerva protoka (coronary flow reserve)	IVUS	Intravaskularni ultrazvuk
CHARISMA	Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischaemic Stabilization, Management and Avoidance	JSAP	Japanese Stable Angina Pectoris
CI	Interval poverenja (confidence interval)	KATP	ATP zavisni kalijumovi kanali
CKD	Hronična bolest bubrega (chronic kidney disease)	KB	Koronarna bolest
CKD-EPI	Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration	KP	Krvni pritisak
CORONARY	The CABG Off or On Pump Revascularization Study	KV	Kardiovaskularni
COURAGE	Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation	KVB	Kardiovaskularna bolest
COX-1	Ciklooksigenaza-1	LDL	Lipoproteini male gustine
COX-2	Ciklooksigenaza-2	LIMA	Leva unutrašnja mamarna arterija
CPG	Komitet za Vodiče u praksi (Committee for Practice Guidelines)	LK	Leva komora
CT	Kompjuterizovana tomografija	LKA	Leva koronarna arterija
CTA	Kompjuterizovana tomografska angiografija	LVEF	Ejekciona frakcija leve komore
CXR	Rendgen grudnog koša (chest X-ray)	LVH	Hipertrofija leve komore
CYP2C19	Citohrom P450 2C19	MACE	Ozbiljni neželjeni kardiovaskularni događaji
CYP3A	Citohrom 3A	MASS	Medical, Angioplasty, or Surgery Study
CYP3A4	Citohrom 3A4	MDRD	Modifikacija dijetete kod bolesti bubrega
CYP450	Citohrom P450	MERLIN	Metabolic Efficiency with Ranolazine for Less Ischaemia in Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndromes
DANAMI	Danish trial in Acute Myocardial Infarction	MERLIN-TIMI 36	Metabolic Efficiency with Ranolazine for Less Ischemia in Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndromes: Thrombolysis In Myocardial Infarction
DAT	Dvojnna antirombocitna terapija	MET	Metabolički ekvivalent
DECOPI	Desobstruction Coronaire en Post-Infarctus	MICRO-HOPE	Microalbuminuria, cardiovascular and renal substudy of the Heart Outcomes Prevention Evaluation study
		MPI	Miokradna perfuzija imidžing
		MRS	Magnetna rezonanca srca
		MRS	Magnetna rezonanca srca
		NO	Azot monoksid
		NSAIL	Nesteroidni antiinflamatorni lekovi
		NSTE-AKS	Akutni koronarni sindrom bez ST elevacije
		NYHA	New York udruženja za srčane bolesti

OAT	Occluded Artery Trial	ROOBY	Veterans Affairs Randomized On/Off Bypass
OGTT	Oralni test opterećenja glukozom	SA	Sinoatrijalni
OKT	Optička koherentna tomografija	SCORE	Systematic Coronary Risk Evaluation
OMT	Optimalna medikamentna terapija	SCS	Stimulacija kičmene moždine
PAR-1	Proteaza aktivirajući receptor tip 1	SES	Stentovi sa oslobađanjem sirolimusa
PCI	Perkutana koronarna intervencija	SKB	Stabilna koronarna bolest
PDES	5-fosfodiesteraza	SKP	Sistolni krvni pritisak
PES	Stentovi sa oslobađanjem paklotaksila	SPECT	Stres perfuziona scintigrafija miokarda
PET	Pozitronska emisija tomografija	STICH	Surgical Treatment for Ischaemic Heart Failure
PRECOMBAT	Premier of Randomized Comparison of Bypass Surgery vs. Angioplasty Using Sirolimus-Eluting Stent in Patients with Left Main Coronary Artery	SWISSI II	Swiss Interventional Study on Silent Ischaemia Type II
PTV	Pre-test verovatnoća	SYNTAX	SYnergy between percutaneous coronary intervention with TAXus and cardiac surgery
PUFA	Polinezasićene masne kiseline	T2DM	T2DM - tip 2 diabetes mellitus
PVB	Periferna vaskularna bolest	TENS	Transkutana električna stimulacija nerava (Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation)
QoL	Kvalitet života	TMR	Transmiokardna revaskularizacija (Transmyocardial Revascularization)
REACH	Reduction of Atherothrombosis for Continued Health		
RITA-2	Second Randomized Intervention Treatment of Angina		

1. Predgovor

Vodiči sumiraju i procenjuju sve dostupne dokaze u trenutku procesa pisanja sa ciljem da se pomogne lekarima u izboru najbolje strategije za lečenje pojedinačnog pacijenta sa datim oboljenjem, uzimajući u obzir uticaj na ishod lečenja, kao i odnos rizik-korist posebnog dijagnostičkog ili terapijskog sredstva. Vodiči nisu zamena nego dopuna udžbenicima i pokrivaju teme koje su srž Curriculum-a ESC-a. Vodiči i preporuke treba da pomognu lekarima u donošenju odluka u svakodnevnoj praksi: pa ipak, konačne odluke, koje se tiču pojedinačnog pacijenta mora da donese nadležan lekar(i).

Proteklih godina izdat je veliki broj vodiča, kako od strane ESC-a tako i od strane drugih udruženja i organizacija.

Zbog uticaja na kliničku praksu utvrđeni su kriterijumi za kvalitetnu izradu vodiča, kako bi sve odluke bile transparentne korisniku. Preporuke za formulisanje i izdavanje ESC vodiča mogu se naći na ESC internet adresi (<http://www.escardio.org/guidelines-surveys/esc-guidelines/about/Pages/rules-writing.aspx>). ESC vodiči predstavljaju zvaničan stav ESC-a o zadatoj temi, i redovno se ažuriraju.

Članovi Radne grupe se biraju od strane ESC-a i predstavljaju profesionalce uključene u medicinsku brigu o pacijentima sa određenom patologijom. Izabrani stručnjaci u svom polju preduzimaju obimnu pretragu objavljenih dokaza o dijagnozi, lečenju i/ili prevenciji datog stanja u skladu sa politikom ESC komiteta za vodiče u praksi (CPG). Procene očekivanih ishoda za veće populacije su uključene tamo gde za to postoje podaci. Nivo dokaza i snaga preporuka o specifičnoj opciji lečenja su procenjeni i stepenovani prema predefinisanim skalama, kao što je istaknuto u tabeli 1. i 2.

Eksperti koji učestvuju u pisanju i reviziji panela su popunili formulare za Prijavu interesa gde bi mogao da se nalazi stvaran ili potencijalan izvor konflikta. Ovi formulari su stavljeni u jedan fajl i mogu se naći na ESC internet adresi (<http://www.escardio.org/guidelines>). Svaka promena u Prijavi interesa koja se desi tokom perioda pisanja mora de se notira u ESC-u i ažurira. Radna grupa dobija kompletnu finansijsku podršku od ESC-a, bez uključivanja zdravstvene industrije.

Komitet za Vodiče u praksi nadzire i koordiniše pripremu novih vodiča koje pišu Radne grupe, grupe eksperata ili konzensus paneli. Nakon adekvatne revizije, oni su odobreni od strane svih eksperata Radne grupe. Finalni dokument je odobren od strane CPG-a za objavljivanje u časopisu *European Heart Journal*.

Tabela 1. Definicije klasa preporuka

Klasa preporuka	Definicija	Predložena upotreba značenja
Klasa I	Postoje dokazi i/ili opšta saglasnost da je određen tretman ili procedura delotvoran, koristan i efektan	Preporučeno/indikavano
Klasa II	Postoje prtorivredni dokazi i/ili različiti stavovi oko koristi/efikasnosti određenog tretmana ili procedure	
Klasa IIa	Najveći broj dokaza govori u prilog korisnosti/efikasnosti	Trebalo bi razmotriti
Klasa IIb	Korist/efikasnost je mnogo manje zasnovana na dokazima/stavovima	Moglo bi se razmotriti
Klasa III	Postoje dokazi i opšta saglasnost da određen tretman ili procedura nije delotvoran, nije koristan i u nekim slučajevima može biti štetan	Nije preporučljivo

Tabela 2. Definicije nivoa dokaza

Nivo dokaza A	Dokazi potiču iz više randomizovanih kliničkih studija ili metaanaliza
Nivo dokaza B	Dokazi potiču iz jedne randomizovane kliničke studije ili iz više velikih nerandomizovanih studija
Nivo dokaza C	Konzensus ili mišljenje eksperata i/ili male studije, retrospektivne studije, registri

Pravljenje ESC Vodiča pokriva ne samo najnovija istraživanja, nego i izradu obrazovnih sredstava, kao i programa za primenu preporuka. Da bi se preporuke primenile proizvode se: džepna izdanja, slajdovi sa rezi-meom, brošure sa suštinskim porukama, elektronske verzije (za telefone androide, itd.). Ove verzije su sažete i kao takve, ako je potrebno, mogu da upute na punu verziju, koja je dostupna na internet adresi ESC-a. Nacionalna udruženja ESC-a se ohrabruju da usvoje, prenesu i primene Vodiče ESC-a. Primena programa je potrebna jer je pokazano da se na ishod bolesti može povoljno uticati kroz primenu kliničkih preporuka.

Pregledi i registri su potrebni da potvrde kako je svakodnevna praksa u skladu sa onim što je preporučeno u vodičima, kompletirajući na taj način vezu između kliničkog istraživanja, pisanja vodiča i njihove primene u kliničkoj praksi.

Pa ipak, Vodiči ne smanjuju individualnu odgovornost profesionalaca u zdravstvu da donose adekvatne odluke u datim okolnostima za individualnog pacijenta, u konsultaciji sa pacijentom, a tamo gde je prikladno i potrebno sa starateljem i negovateljem pacijenta. Takođe, odgovornost profesionalaca u zdravstvu je da verifikuju pravila i propise, koji se primenjuju za lekove i uređaje u trenutku izdavanja recepta.

2. Uvod

Ovi vodiči treba da budu primenjeni na pacijente sa stabilnom koronarnom bolesti (SKB), koja je poznata ili na koju se sumnja. Ovo stanje obuhvata nekoliko grupa pacijenata: (i) oni koji imaju stabilnu anginu pectoris ili druge simptome koji se odnose na koronarnu bolest (KB); (ii) pacijenti sa poznatom opstruktivnom ili neopstruktivnom KB, a koji su prethodno imali simptome, pacijenti koji su sa lečenjem postali asimptomatični i koji zahtevaju redovno praćenje; (iii) oni koji prijavljuju simptome po prvi put, ali je procenjeno da već imaju hroničnu stabilnu bolest (na primer, uzimanje anamneze otkriva da slični simptomi postoje već nekoliko meseci). Šta više, SKB definiše različite razvojne faze KB, isključujući situacije gde tromboza koronarnih arterija dominira u kliničkoj prezentaciji (akutni koronarni sindrom).

Pa ipak, pacijenti koji imaju prvu ili ponovnu manifestaciju angine ali mogu biti kategorizovani kao da imaju akutni koronarni sindrom (AKS) niskog rizika prema trenutnom ESC Vodiču za AKS [bez recidiva bola u grudima, bez znakova srčane insuficijencije, bez abnormalnosti u elektrokardiogramu (EKG) u miru, bez porasta markera nekroze miokarda (poželjno troponina) i otuda nisu kandidati za brzu intervenciju]¹ treba takođe da budu tretirani prema algoritmima prezentovanim u ovom Vodiču. Iako se rutinska trijaža asimptomatskih pacijenata obeshrabruje², ovi vodiči mogu takođe biti primenjivani na pacijente bez simptoma koji treba da budu dalje evaluirani zbog toga što imaju abnormalan test. Obim ovog trenutnog Vodiča, zbog toga, ima raspon od asimptomatskih individualaca do pacijenata posle stabilizacije AKS.

Tradicionalno razumevanje SKB je da ova bolest proizvodi simptome u grudima tokom vežbanja ili stresa,

zbog suženja $\geq 50\%$ u glavnom stablu leve koronarne arterije ili $\geq 70\%$ u jednoj ili više glavnih koronarnih arterija. U poređenju sa prethodnom verzijom Vodiča³, sadašnje izdanje razmatra ne samo takvo aterosklerotsko suženje, nego i mikrovaskularnu disfunkciju i koronarni vazospazam u dijagnostičkim i prognostičkim algoritmima; sadašnji Vodič takođe pravi razliku između dijagnostičkog testiranja i procene prognoze; daje veći značaj pre-test verovatnoći (PTV) bolesti utičući jako na dijagnostičke algoritme i uzima u obzir nedavne napretke u tehnologiji, značaj fiziološke procene KB u sali za kate-terizaciju, kao i sve više dokaza da korist revaskularizacije u prognozi može biti manja nego što je očekivano po tradiciji.

Da bi se ograničila dužina štampanog teksta, dodatne informacije, tabele i reference su dostupne kao dodaci na sajtu ESC-a (www.escardio.org).

3. Definicije i patofiziologija

Stabilnu koronarnu bolest obično karakterišu epizode reverzibilnog nesklada između potrebe i snabdevanja, u vezi sa ishemijom ili hipoksijom, koje su uglavnom izazvane vežbanjem, emocijama ili drugim stresom i mogu se reprodukovati – ali koje se mogu javljati i spontano. Takve epizode ishemija/hipoksija su uobičajeno povezane sa prolaznim diskomforom u grudima (angina pectoris). SKB takođe uključuje stabilne, često asimptomatske, faze koje prate AKS.

Zbog toga što je prelaz iz nestabilnih u stabilne sindrome kontinuum, bez jasnih granica, angina u miru uzrokovana koronarnim vazospazmom može se posmatrati u okviru SKB,³⁻⁵ kao što je u ovom sadašnjem Vodiču ili, obrnuto, u okviru AKS kao što je u nekim⁶, ali ne u drugim,¹ Vodičima za AKS. Odnedavna upotreba ultrasenzitivnog testa za troponin je pokazala da se epizode oslobađanja troponina u minuti – ispod praga za akutni infarkt miokarda – događaju često kod pacijenata sa SKB i pokazano je da ovo ima prognostički značaj,^{7,8,9} na taj način demonstrirajući kontinuum grupa SKB.

Različite kliničke prezentacije SKB (videti takođe odeljak 6.1) su povezane sa u osnovi različitim mehanizmima koji uglavnom uključuju: (i) opstrukciju epikardijalnih arterija vezanu za plak; (ii) lokalni ili difuzni spazam normalnih arterija ili obolelih arterija sa plakom; (iii) mikrovaskularnu disfunkciju i (iv) disfunkciju leve komore uzrokovanu prethodnom akutnom nekrozom miokarda i/ili hibernacijom (ishemijska kardiomiopatija) (Tabela 3).

Ovi mehanizmi mogu da deluju pojedinačno ili u kombinaciji. Pa ipak, stabilan koronarni plak sa ili bez prethodne revaskularizacije može takođe biti potpuno klinički nem. Dodatna informacija o vezi između simptoma i mehanizama koji su u osnovi bolesti, histologiji epikardijalnih lezija, definiciji i patogenezi vazospazma, definiciji mikrovaskularne disfunkcije i ishemijskoj kardiomiopatiji je dostupna u odeljku 3.1-3.5 u dodatku na veb sajtu.

Ishemija i hipoksija miokarda u SKB su uzrokovane prolaznom neravnotežom između snabdevanja krvlju i metaboličke potrebe. Posledice ishemije se događaju u predvidljivim vremenskim sekvencama koje obuhvataju: (1) povećane koncentracije H⁺ i K⁺ u venskoj krvi koja drenira ishemičnu teritoriju;

Tabela 3. Glavne karakteristike stabilne koronarne arterijske bolesti

Patogeneza
Stabilna anatomska aterosklerotična i/ili funkcionalna alteracija epikardijalnih krvnih sudova i/ili mikrocirkulacije
Prirodni tok bolesti
Stabilne simptomatske ili asimptomatske faze koje mogu biti prekinute AKS
Mehanizmi miokardne ishemije
Opstrukcija epikardijalnih arterija vezana za plak
Mikrovaskularna disfunkcija
Lokalni ili difuzni spazam normalnih arterija ili obolelih arterija sa plakom
Gore navedeni mehanizmi se mogu preklapati kod istog bolesnika i menjati tokom vremena
Klinička prezentacija
Angina izazvana fizičkim naporom ili stresom uzrokovana:
• epikardijalnom stenozom
• mikrovaskularnom disfunkcijom
• vazokonstrikcijom na mestu dinamične stenozе
• kombinacijom navedenih mehanizama
Angina koja se javlja u miru uzrokovana:
• Vazospazmom (lokalnim ili difuznim):
• Lokalni epikardijalni
• Difuzni epikardijalni
• Mikrovaskularni
• Kombinacijom navedenih mehanizama
Asimptomatična:
• zbog nedostatka ishemije i/ili disfunkcije LK
• uprkos ishemiji i/ili disfunkciji LK
Ishemična kardiomiopatija

AKS – Akutni koronarni sindrom, LK – Leva komora

- (2) znaci dijastolne disfunkcije komore, a zatim i sistolne disfunkcije sa regionalnim abnormalnostima u pokretima zida;
- (3) razvoj ST-T promena;
- (4) srčani ishemijski bol (angina).¹⁰

Ove sekvence objašnjavaju zašto su imidžing tehnike koje se zasnivaju na perfuziji, metabolizmu ili pokretima zida senzitivnije nego EKG ili simptomi u otkrivanju ishemije. Angina je na kraju uzrokovana oslobađanjem ishemijskih metabolita – kao što je adenozin – koji stimulišu osetljive nervne završetke, mada angina može biti odsutna čak i kod velike ishemije zbog, na primer, poremećene transmisije bolnih stimulusa u korteks i zbog drugih još uvek nedefinisanih potencijalnih mehanizama.¹¹

Funkcionalna ishemija koronarnih lezija može biti procenjena merenjem rezerve koronarnog protoka (*coronary flow reserve*, CFR) i pritiska u koronarnim arterijama (*fractional flow reserve*, FFR). Više detaljnijih opisa se mogu naći u vebajst dodatku.

4. Epidemiologija

Kako SKB ima mnogo lica, njenu prevalencu i incidencu je teško odrediti, a brojevi se razlikuju izmđu studija, u zavisnosti od definicije koja se koristi. Za potrebe epidemiologije, stabilna angina je u suštini dijagnoza zasnovana na anamnezi i zbog toga se oslanja na

kliničku procenu. Rose upitnik o angini ima specifičnost ~80–95%,¹² ali senzitivnost bitno varira od 20–80% kada se poredi sa kliničkom dijagnozom, nalazima u EKG-u i koronarnom angiografijom.

Prevalenca angine u populacionim studijama raste sa starenjem kod oba pola, od 5–7% kod žena starosti 45–64 godina do 10–12% kod žena starosti 65–84 godine i od 4–7% kod muškaraca starosti 45–64 godine do 12–14% kod muškaraca starosti 65–84 godina.¹³ Zanimljivo da angina ima veću prevalencu kod sredovečnih žena nego muškaraca, verovatno zbog veće prevalencе funkcionalne KB – kao što je mikrovaskularna angina – kod žena,^{14,15} dok je suprotno kod starih osoba.

Dostupni podaci sugerišu da je godišnja incidenca nekomplikovane angine pektoris 1% kod muškaraca zapadne populacije starosti 45–65 godina, sa neznatnom većom incidencom kod žena mlađih od 65 godina.^{13,16} Incidenca angine varira paralelno sa opserviranim internacionalnim razlikama u mortalitetu od KB.^{16,17}

Trendovi u vremenu sugerišu opadanje godišnje stope smrtnosti od KB.¹⁸ Pa ipak, prevalenca postavljene dijagnoze KB ne izgleda da opada, sugerišući da se prognoza pacijenata sa ustanovljenom KB popravlja. Povećana senzitivnost dijagnostičkih alatki možda dodatno doprinosi sadašnjoj visokoj prevalenci KB.

Epidemiološki podaci o mikrovaskularnoj angini i vazospastičnoj angini nedostaju. Pa ipak, nedavni klinički podaci sugerišu da su abnormalni pokreti zida koronarnog krvnog suda prisutni kod dve trećine pacijenata koji pate od stabilne angine ali nemaju koronarnu stenozu na angiografiji.¹⁹

5. Prirodni tok bolesti i prognoza

Kod mnogih pacijenata, rane manifestacije KB su endotelijalna disfunkcija i mikrovaskularna bolest. Obe su povezane sa povećanim rizikom od komplikacija KB.^{20–22}

Savremeni podaci o prognozi mogu se dobiti iz kliničkih studija sa anti-anginalnom i preventivnom terapijom i/ili revaskularizacijom, mada su ovi podaci skloni pristrasnosti zbog načina selekcije populacija koje se ispituju. Odatle, procena godišnje stope smrtnosti ide od 1.2–2.4%,^{23–28} sa godišnjom incidencom srčane smrti između 0.6–1.4% i nefatalnog infarkta miokarda (IM) od 0.6% u studiji RITA-2 (*Second Randomized Intervention Treatment of Angina*) i 2.7% u studiji COURAGE (*Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation*).²³ Ove procene su konzistentne sa podacima opservacionog registra.^{13, 29}

Pa ipak, unutar populacije sa KB, pojedinačna prognoza može znatno da varira u zavisnosti od osnovnih kliničkih karakteristika pacijenta, funkcionalnih i anatomske karakteristika. Ovo je objašnjeno u registru REACH (*Reduction of Atherothrombosis for Continued Health*)³⁰, koji uključuje visoko rizične pacijente, mnoge sa perifernom arterijskom bolesti ili prethodnim IM i skoro 50% njih sa šećernom bolesti. Sledstveno, godišnja stopa mortaliteta je kod ovih pacijenata bila 3.8%, dok pacijenti sa neopstruktivnim plakom u koronarnim arterijama imaju godišnju stopu smrtnosti od samo 0.63%.

Procena prognoze je bitan deo zbrinjavanja pacijenata sa SKB. Sa jedne strane, bitno je da se pouzdano identifikuju pacijenti sa težim oblicima bolesti, koji bi imali povoljniji ishod sa agresivnijim pretragama i potencijalno sa intervencijom, uključujući revaskularizaciju. Sa druge strane, takođe je bitno identifikovati pacijente sa manje teškim oblicima bolesti i sa dobrom prognozom, tako izbegavajući nepotrebne invazivne i neinvazivne testove i procedure revaskularizacije.

Konvencionalni faktori rizika za razvoj KB³¹⁻³³ – hipertenzija,³⁴ hiperholesterolemija,³⁵ dijabetes,³⁶ sedentarni način života,³⁷ gojaznost,³⁸ i hereditet³⁹ – imaju štetne uticaje na prognozu kod onih sa ustanovljenom bolesti, verovatno preko uticaja na napredovanje aterosklerotskih procesa bolesti. Pa ipak, odgovarajuće lečenje može da smanji ove rizike.⁴⁰⁻⁴² Povećana frekvencija srca u miru takođe ukazuje na lošu prognozu kod onih sa sumnjom za KB ili dokazanom KB.⁴³ Uopšteno, ishod je lošiji kod pacijenata sa smanjenom ejekcionom frakcijom leve komore (EFLK) i srčanom insuficijencijom, sa višesudovnom KB, proksimalnijim stenozama koronarnih arterija, oštećenijim funkcionalnim kapacitetom, starije populacije, kod značajne depresije i teških angina.⁴⁴⁻⁴⁷

6. Dijagnoza i procena (videti dodatak na veb sajtu)

Dijagnoza i procena SKB obuhvata kliničku procenu, uključujući identifikovanje značajne dislipidemije, hiper-glikemije ili drugih biohemijskih faktora rizika i specifične kardiološke pretrage kao što je stres test ili snimanje koronarnih krvnih sudova. Ove pretrage se koriste za potvrdu dijagnoze kod pacijenata sa sumnjom na KB, za identifikovanje ili isključivanje udruženih stanja ili precipitirajućih faktora, da pomognu u stratifikaciji rizika povezanog sa bolesti i da procene efikasnost lečenja. U praksi, dijagnostika i procena prognoze se izvode simultano, pre nego odvojeno, i mnoge od pretraga koje se koriste u dijagnozi takođe daju informacije o prognozi. Pa ipak, radi jasnoće, u ovom tekstu procesi dobijanja dijagnostičkih i prognostičkih informacija su podeljeni.

6.1 Simptomi i znaci (videti dodatak na veb sajtu)

Pažljiva anamneza ostaje temelj dijagnoze bola u grudima. U većini slučajeva, moguće je dati sigurnu dijagnozu na osnovu samo anamneze, mada su fizikalni pregled i objektivni testovi često neophodni za potvrdu dijagnoze, da isključe druge dijagnoze,⁴⁸ i da procene težinu osnovne bolesti.

Karakteristike diskomfora povezanog sa ishemijom miokarda (angina pectoris) dele se u više kategorija: lokaciju, karakter, trajanje i vezu sa naporom i drugim provocirajućim ili olakšavajućim faktorima. Nelagodnost koju uzrokuje ishemija miokarda je obično lokalizovana u grudima, blizu grudne kosti, ali se može osetiti bilo gde od epigastrija do donje vilice ili zuba, između lopatica ili u bilo kojoj ruci do ručnog zgloba i prstiju.

Nelagodnost se često opisuje kao pritisak, stezanje ili težina; nekada davljenje, skučenost ili pečenje. Može biti od koristi da se pacijent direktno pita za prisustvo "nelagodnosti" jer mnogi ne osećaju „bol“ ili „pritisak“ u

grudima. Nedostatak vazduha može da prati anginu, i bol u grudima može biti praćen manje specifičnim simptomima kao što su zamor ili slabost, mučnina, pečenje, nemir ili utisak preteće zle sudbine. Nedostatak vazduha može biti jedini simptom SKB i može biti teško da se razlikuje od nedostatka vazduha uzrokovanog oboljenjima bronhija i pluća.

Trajanje diskomfora je kratko, ne više od 10 minuta u većini slučajeva i što je češće nekoliko minuta ili kraće, ali bol u grudima koji traje u sekundama najverovatnije nije zbog angine. Bitna karakteristika je njegov odnos prema vežbanju, specifičnim aktivnostima ili emocionalnom stresu. Simptomi se klasično javljaju ili postaju teži sa povećanjem stepena napora, kao što je hodanje uzbrdo ili suprotno vetru ili u hladnoj vodi, i brzo nestaju unutar nekoliko minuta kada se uzročni faktori smanje. Pogoršanje simptoma posle velikog obroka ili posle buđenja ujutru su klasične karakteristike angine. Angina može da prođe sa daljim vežbanjem (angina koja prolazi sa šetnjom) ili da se pojača sa povećanjem napora (angina pri zagrevanju).⁴⁹ Bukalni ili sublingvalni nitrati brzo otklanjaju anginu. Prag za anginu, otuda i simptomi, može da značajno varira od dana do dana i čak tokom istog dana.

Definicije tipičnog bola u grudima, angine, ranije su objavljene i sumirane su u Tabeli 4.⁵⁰ Atipična angina je najčešći bol u grudima i liči na tipičnu anginu po lokaciji, karakteru i odgovoru na nitrate, ali nema precipitirajuće faktore. Često, bol se opisuje da počinje u miru sa niskim intenzitetom, zatim se polako pojačava, traje maksimalnom jačinom do 15 minuta i zatim polako popušta u intenzitetu. Ovaj karakteristični opis treba da izazove oprez kod kliničara da je moguće prisutan koronarni vazospazam.⁵¹ Druga atipična prezentacija je bol sa lokalizacijom u grudima, kojoj je napor okidač, ali se javlja neko vreme posle napora i može loše da odgovara na nitrate. Ova prezentacija se često viđa kod pacijenata sa mikrovaskularnom anginom.⁵²

Tabela 4. Tradicionalna klinička klasifikacija bola u grudima

Tipičan anginozni bol (definitivna angina)	Prisutne su sledeće karakteristike: • Retrosternalna lokalizacija bola karakterističnog kvaliteta i trajanja • Provociran je fizičkim naporom ili emocionalnim stresom • Prestanak bola pri odmoru ili na primenu nitroglicerina
Atipičan anginozni bol (moguća angina)	Prisutne su dve od navedenih karakteristika
Nekardijalni bol u grudima	Prisutna je jedna ili nijedna od navedenih karakteristika

Ne-anginozni bol nema gore opisane karakteristike, može da uključuje samo male delove levog ili desnog hemitoraksa, i da traje nekoliko sati ili čak danima. Obično ne prolazi na nitroglicerina (mada to može biti slučaj kod spazma ezofagusa) i može da se provocira palpacijom. Nekardijalni uzroci bola treba da budu procenjeni u ovakvim slučajevima.⁴⁸

Klasifikacija Kanadskog udruženja kardiologa se široko koristi kao sistem za gradiranje stabilne angine,⁵³ da

kvantifikuje prag pri kome se javljaju simptomi u odnosu na fizičke aktivnosti (Tabela 5). Pa ipak, važno je imati na umu da sistem gradiranja eksplicitno prepoznaje da se bol u miru može javiti u svim stupnjevima kao manifestacija pridruženog ili nadređenog koronarnog vazospazma.⁵ Takođe je bitno da dodeljenja klasa ukazuje na maksimalno ograničenje i da pacijent može uraditi i postići više drugim danima.

Tabela 5. Klasifikacija stabilne angine pekoris prema Kanadskom udruženju kardiologa

Klasa I	Uobičajena fizička aktivnost ne izaziva bol (šetnja, penjanje uz stepenice). Angina se javlja samo tokom intenzivnog fizičkog napora na poslu ili tokom rekreacije.
Klasa II	Lako ograničenje uobičajenih aktivnosti. Angina se javlja prilikom brze šetnje ili brzog penjanja uz stepenice, prilikom šetnje ili penjanja uz stepenice nakon obroka, na hladnoći, pri emocionalnom stresu, ili samo tokom prvih nekoliko sati nakon buđenja. Angina se ne javlja posle 100–200m hoda po ravnom, ili prilikom penjanja jedan sprat uz stepenice, pri normalnom ritmu, i u normalnim uslovima.
Klasa III	Značajno ograničenje uobičajenih fizičkih aktivnosti. Angina se javlja posle 100–200m hoda po ravnom, ili prilikom penjanja jedan sprat uz stepenice, pri normalnom ritmu, i u normalnim uslovima.
Klasa IV	Nemogućnost da se izvrši bilo koja fizička aktivnost bez bola (bolovi mogu biti prisutni i u miru).

Pacijenti sa bolom u grudima se često viđaju u opštoj praksi. Primena dobrog-validiranog pravila za predikciju koje sadrži pet detreminanti [a to su : starost/pol (muškarci ≥ 55 godina, žene ≥ 65 godina); poznata vaskularna bolest, pacijent pretpostavlja da je bol srčanog porekla; bol je jači tokom vežbanja i bol ne može da se reprodukuje palpacijom: po jedan poen za svaku determinantu] vodi preciznom isključivanju KB sa specifičnosti od 81% (≤ 2 poena) a sa senzitivnosti od 87 % (3-5 poena).⁵⁴ Ovo pravilo se može koristiti u kontekstu drugih kliničkih informacija, kao što je prisustvo kašlja ili probadajućeg bola (što čini KB manje verovatnom). Nasuprot tome, klinička prezentacija kao što je zračenje bola u levu ruku, poznata srčana insuficijencija i šećerna bolest čine KB više verovatnom.⁵⁵

Fizikalni pregled pacijenta sa sumnjom na anginu pektoris važan je da bi se procenilo prisustvo anemije, visokog krvnog pritiska, bolest srčanih zalistaka, hipertrofična opstruktivna kardiomiopatija ili aritmije. Takođe se preporučuje da lekari dobiju indeks telesne mase (*body mass index*, BMI) i traže dokaz za nekoronarnu bolest krvnih sudova koja može biti asimptomatska [uključuje palpaciju perifernih pulseva i auskultaciju karotidnih i femoralnih arterija, kao i određivanje članak-brachijalnog indeksa (*ankle brachial index*, ABI) i druge znake komorbiditetnih stanja kao što su bolest štitaste žlezde, bolest bubrega ili šećerna bolest]. Treba pokušati da se simptomi reprodukuju palpacijom (što čini SKB manje verovatnom: videti gore).⁵⁴ Pa ipak, ne postoje

specifični znaci angine pektoris. Tokom ili odmah nakon ishemije miokarda, treći ili četvrti ton srca može da se čuje, a mitralna insuficijencija može biti prisutna tokom ishemije. Ovakvi znaci su, ipak, varljivi i nespecifični.

6.2. Neinvazivna srčana dijagnostika

Iako mnoge neinvazivne pretrage za procenu bolesti srca mogu da pomognu u dijagnozi SKB, optimalno korišćenje sredstava je postignuto samo onda ako je pretest verovatnoća, koja se bazira na jednostavnim kliničkim nalazima, prvo uzeta u razmatranje. Čim je postavljena dijagnoza SKB, dalje odluke zavise ponajviše od težine simptoma, rizika pacijenta za neželjene srčane događaje i od izbora pacijenta. Odluka je između samo preventivni lekovi plus lekovi za simptome, ili dodatno i revaskularizacija, kada treba da se odredi tip revaskularizacije. Ove odluke će biti razmatrane u odvojenim poglavljima. Pošto postoji samo nekoliko randomizovanih studija koje procenjuju ishode prema dijagnostičkim testovima, dostupni dokazi su bili rangirani prema podacima iz nerandomizovanih studija, ili metaanaliza ovih studija.

6.2.1 Bazično testiranje

Pre nego što bilo kakvo testiranje bude razmatrano, mora se uraditi procena opšteg zdravlja, komorbiditeta i kvaliteta života (QoL) pacijenta. Ako procena predlaže da revaskularizacija najverovatnije neće biti prihvatljiva opcija, dalje testiranje može biti smanjeno na ono koje je klinički indikativno. Odgovarajuća terapija treba da se uvede, što može da uključi i probnu terapiju za anginu, čak i ako dijagnoza SKB nije u potpunosti pokazana.

Bazično (prva-linija) testiranje pacijenata sa sumnjom na SKB uključuje standardne laboratorijske biohemijske pretrage (Tabela 6), EKG u miru (Tabela 8), moguće ambulantno EKG praćenje (ako postoji klinička sumnja da simptomi mogu biti povezani sa paroksizmalnom aritmijom) (Tabela 10), ehokardiografija u miru (Tabela 9), a kod odabranih pacijenata i rendgen grudnog koša (Tabela 11). Ovo testiranje može biti urađeno ambulantno.

6.2.1.1 Biohemijski testovi (videti dodatak na veb sajtu)

Laboratorijske analize se koriste da identifikuju moguće uzroke ishemije, da utvrde kardiovaskularne (KV) faktore rizika i pridružena stanja, i da odrede prognozu.

Hemoglobin kao deo kompletne krvne slike i nivo hormona štitaste žlezde (gde postoji sumnja na bolest štitaste žlezde) daju podatak o mogućem uzroku ishemije. Kompletna krvna slika, uključujući ukupan broj leukocita, kao i hemoglobin, može da da dodatne prognostičke informacije.⁵⁶

Nivo šećera u krvi našte i glikozilirani hemoglobin (HbA1c) treba da budu mereni kod svakog pacijenta sa sumnjom na KB. Ako su oba nalaza inkonzistentna, preporučuje se dodatni oralni test za toleranciju glukoze.^{57,58} Poznavanje metabolizma glukoze je važno zbog dobro poznate veze između štetnih kardiovaskularnih ishoda i šećerne bolesti. Štaviše, pokazano je da povećanje vrednosti glikemije našte, ili nakon testa, predviđa nepovoljan ishod SKB, nezavisno od konvencionalnih faktora rizika.⁵⁹

Tabela 6. Laboratorijske analize krvi kod bolesnika sa potvrđenom ili suspektom SKB u cilju optimizacije medikamentne terapije

Preporuke	Klasa dokaza	Nivo dokaza	Reference
Ako je klinička evaluacija suspekt na nestabilnost, ili AKS, ponovljena merenja troponina, po mogućstvu visoko specifičnog ili ultraspecifičnog, preporučljiva su da bi se isključila miokardna nekroza usled AKS.	I	A	73, 74
Kompletna krvna slika, uključujući i hemoglobin i leukocitarnu formulu, preporučljiva je kod svih bolesnika.	I	B	75
Preporučljivo je da skrining na potencijalni T2DM kod bolesnika sa suspektom ili potvrđenom SKB počne sa određivanjem HbA1c i glikemije našte sa dodatkom OGTT ukoliko su rezultati glikemije i HbA1c inkonzistentni.	I	B	57, 58, 76
Određivanje vrednosti kreatinina i procena bubrežne funkcije (klirens kreatinina se preporučuju kod svakog bolesnika).	I	B	77
Određivanje lipidnog profila (uključujući i LDL holesterol) se preporučuju kod svakog bolesnika.	I	C	-
Ukoliko postoji klinička sumnja na poremećaj rada štitaste žlezde, preporučuje se procena funkcije štitaste žlezde.	I	C	-
Procena funkcije jetre se preporučuje kod svakog bolesnika nedugo po započinjanju terapije statinima.	I	C	-
Određivanje kreatin kinaze se preporučuje kod bolesnika koji uzimaju statine i koji se žale na simptome koji upućuju na miopatiju.	I	C	-
Određivanje BNP/NT-proBNP se preporučuje kod bolesnika sa suspektom srčanom insuficijencijom.	IIa	C	-

SKB – stabilna koronarna bolest, AKS – akutni koronarni sindrom, T2DM – tip 2 diabetes mellitus, OGTT – oralni test opterećenja glukozom, NT-proBNP – N terminalni pro B tip natriuretskog peptida

Konačno, HbA1C predviđa ishod kako kod dijabetičara tako i kod nedijabetičara.^{60,61} Pacijenti sa šećernom bolešću treba da se upravljaju prema Vodiču ESC/Evropskog udruženja za izučavanje šećerne bolesti.⁵⁷

Profil lipida našte, uključujući ukupni holesterol, lipoprotein visoke gustine (high density lipoprotein, HDL), lipoprotein niske gustine (low density lipoprotein, LDL) i trigliceride, takođe treba da bude ispitan kod svakog pacijenta sa sumnjom, ili već utvrđenom ishemijskom bolesti srca (IBS), uključujući stabilnu anginu, da bi se utvrdio profil rizika po pacijenta, i konstatovala potreba za lečenjem.⁶²

Profil lipida i glikemije treba da se određuju periodično kako bi se utvrdila efikasnost lečenja, a kod nedijabetičara dijagnostikovala novonastala šećerna bolest (Tabela 7). Ne postoji dokaz koji bi dao podršku preporukama za učestalost merenja ovih faktora rizika. Koncenzus predlaže merenje jednom godišnje.⁶²

Tabela 7. Laboratorijske analize krvi za rutinsku kontrolu kod bolesnika sa hroničnom SKB

Preporuke	Klasa dokaza	Nivo dokaza	Reference
Godišnja kontrola lipida, metabolizma glukoze (videti preporuke 3 u tabeli 6) i kreatinina se preporučuju kod svih bolesnika sa potvrđenom SKBS	I	C	-

SKB – stabilna koronarna bolest

Disfunkcija bubrega može da se javi u vezi sa hipertenzijom, dijabetesom ili renovaskularnom bolesti i ima

negativan uticaj na prognozu pacijenata sa stabilnom anginom pectoris.⁶³⁻⁶⁵ Otuda, treba da bude procenjena bazalna funkcija bubrega određivanjem stepena glomerularne filtracije koristeći metod na bazi kreatinina (ili cistatina C), kao što su formule Cockcroft-Gault,⁶⁶ Modifikacija ishrane kod bolesti bubrega (*Modification of Diet in Renal Disease*, MDRD), ili Epidemiološka saradnja o hroničnoj bolesti bubrega (*Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*, CKD-EPI).

Ako postoji klinička sumnja na nestabilnu KB, treba da se mere biohemijski markeri oštećenja miokarda, kao što je troponin T ili troponin I, a poželjno je korišćenje senzitivnih ili ultrasenzitivnih testova. Ako je troponin povišen, dalje bi trebalo slediti Vodič za akutni koronarni sindrom sa ne-ST-elevacijom (NSTE-AKS).¹ Pošto troponin zauzima centralno mesto u identifikovanju nestabilnih pacijenata,^{1,7} preporučuje se da se troponin meri kod svakog pacijenta hospitalizovanog zbog simptomatske SKB.

Veoma niski nivoi troponina se mogu otkriti kod mnogih pacijenata sa SKB kada se koriste visoko senzitivni testovi. Ovi nivoi su uglavnom ispod nivoa definisanih kao povišene vrednosti. Iako troponin kod stabilnih pacijenata ima izvesnu prognostičku vrednost,^{8,9} troponin nema dovoljnu nezavisnu prognostičku vrednost da bi se preporučilo sistematsko merenje van bolnice kod pacijenata sa SKB.

Pokazano je da povišeni nivoi visoko-senzitivnog C-reaktivnog proteina (*high-sensitivity C-reactive protein*, CRP) imaju vezu sa povećanim rizikom za događaje kod pacijenata sa SKB. Pa ipak, nedavna analiza 83 studije je pronašla višestruke vrste pristrasnosti prilikom prijavljivanja i publikovanja rezultata, čineći povezanost hs-CRP

sa SKB nedovoljno sigurnom da bi se preporučilo rutinsko merenje ovog parametra.⁶⁹

Mada ostali biomarkeri mogu da imaju dodatnu prognostičku vrednost, nema dovoljno dokaza da bi se preporučila rutinska upotreba natriuretskih peptida, markera hemostaze ili genetsko testiranje pri zbrinjavanju pacijenata sa SKB (za dodatne informacije videti dodatak na veb sajtu).⁷⁰⁻⁷²

6.2.1.2 Elektrokardiogram u miru

Svim pacijentima sa sumnjom na KB treba da se uradi u miru 12-odvodni EKG. Normalan EKG u miru nije retkost, čak i kod pacijenata sa teškom anginom, i ne isključuje dijagnozu ishemije. Pa ipak, EKG u miru može da pokazuje znake KBS, kao što je prethodni infarkt miokarda ili abnormalan obrazac repolarizacije. Urađen osnovni EKG služi za dalja upoređivanja u budućnosti.

EKG može da pomogne u razjašnjavanju diferencijalne dijagnoze ako je urađen u trenutku bola, omogućavajući detektovanje dinamike ST-promena u trenutku ishemije. EKG tokom bola u grudima i odmah posle bola je uvek koristan i može da bude dijagnostički kod pacijenata sa vazospazmom, jer je promena ST segmenta najmanje delimično reverzibilna čim se se spazam otkloni. EKG može takođe da pokaže druge abnormalnosti kao što su: hipertrofija leve komore, blok leve ili desne grane (BLG ili BDG) Hisovog snopa, preekscitacije (ekstrasistole), aritmije, ili poremećaje u sprovođenju. Takva informacija može da pomogne u definisanju mehanizama odgovornih za bol u grudima (atrijalna fibrilacija može biti povezana sa diskomforom u grudima bez postojanja epikardijalne koronarne bolesti),⁷⁸ za odabir daljih pretraga, ili za određivanje individualne terapije za pacijenta. EKG u miru kao što je ranije istaknuto, ima takođe ulogu u stratifikaciji rizika.

Tabela 8. EKG u miru za inicijalnu dijagnostičku procenu stabilne koronarne bolesti

Preporuke	Klasa dokaza	Nivo dokaza	Reference
EKG u miru se preporučuje kod svakog bolesnika prilikom pregleda	I	C	-
EKG u miru se preporučuje kod svi bolesnika tokom ili neposredno posle epizode bola u grudima suspektan za kliničku nestabilnost KB	I	C	-

EKG – elektrokardiogram, KB – koronarna bolest

6.2.1.3 Ehokardiografija u miru (videti dodatak na veb sajtu)

2-D i Doppler transtorakalni ultrazvuk srca u miru daju informaciju o strukturi srca i funkciji. Iako je funkcija leve komore često normalna kod ovih pacijenata, mogu se detektovati regionalne abnormalnosti u pokretima zidova, što povećava verovatnoću za KB. Nadalje, drugi poremećaji, kao što je bolest zalistaka srca (aortna stenoza) ili hipertrofična kardiomiopatija, mogu biti isključene kao alternativni uzroci simptoma. Na kraju, globalna funkcija komore, kao važan prognostički parameter kod pacijenata sa SKB,^{29,79} može biti merena. Eho-

kardiografija je posebno korisna kod pacijenata sa šumovima na srcu⁸⁰, prethodnim IM ili simptomima/znacima srčane insuficijencije.

Kada se uradi ultrazvuk srca u miru, trenirani kliničari mogu da urade i ultrazvuk karotidnih arterija.^{81,82} Detekcija povećane intimo-medijalne debljine i/ili plakova otkriva prisustvo ateroskleroze sa posledičnim uticajem na preventivnu terapiju,³⁷ i povećava pre-test verovatnoću za KB u narednim dijagnostičkim testovima.⁸³

Tabela 9. Ehokardiografija

Preporuke	Klasa dokaza	Nivo dokaza	Reference
Transtorakalna ehokardiografija se preporučuje kod svih bolesnika zbog: a) isključivanja alternativnih uzroka angine; b) identifikacije poremećaja regionalne segmentne kinetike suspektne za KB; c) određivanje ejekcione frakcije leve komore zbog stratifikacije rizika; d) procene dijastolne funkcije.	I	B	27, 79, 80
Treba razmotriti da se uradi i ultrazvuk karotidnih arterija od strane treniranog kliničara da bi se odredio povišen IMT i/ili prisustvo aterosklerotičnog plaka kod bolesnika sa suspektom SKB bez poznate aterosklerotske bolesti.	Ila	C	-

KB – koronarna bolest, IMT – intimo-medijalna debljina (Intima Media Thickness), SKB – stabilna koronarna bolest

Tkivni Doppler i analize strain-a i strain rate-a mogu takođe da pomognu u detektovanju srčane insuficijencije sa očuvanom ejekcionom frakcijom (EF), što objašnjava simptome tokom fizičke aktivnosti.⁸⁴ Poremećeno punjenje komore u dijastoli je prvi znak aktivne ishemije i može da ukaže na prisustvo mikrovaskularne disfunkcije kod pacijenata koji se žale na nedostatak vazduha, što je mogući ekvivalent angine.^{85,86}

Iako je dijagnostički doprinos ehokardiografije kod pacijenata sa anginom uglavnom kontraindikovano kod mnogih posebnih subgrupa, procena funkcije komore je važna kod svih pacijenata za stratifikaciju rizika (videti odeljak 6.4). Otuda, ehokardiografija (ili alternativne metode procene funkcije komore ako je ehokardiografija nedovoljnog kvaliteta) treba da bude urađena kod svih pacijenata sa prvom prezentacijom SKB.

Ne postoje indikacije za ponavljanje ehokardiografije u miru na regularnoj osnovi, kod pacijenata sa SKB u nedostatku promene kliničkog statusa.

6.2.1.4 Magnetna rezonanca srca u miru

Magnetna rezonanca srca (MRS) se može takođe koristiti za definisanje abnormalnosti strukture srca i za procenu funkcije komore.⁸⁷ Upotreba MRS se preporučuje kod onih pacijenata kod kojih, bez obzira na korišćenje eho kontrasta, transtorakalnana ehokardiografi-

ja ne može da odgovori na klinička pitanja (obično zbog ograničenog akustičnog prozora) i kod onih koji nemaju kontraindikacije za MRS.

6.2.1.5 Ambulantno praćenje EKG-om

Ambulantno praćenje EKG-om (Holter) može da otkrije prisustvo ishemije miokarda tokom svakodnevnih dnevnih aktivnosti, ali kod SKB retko pruža dodatnu informaciju nakon urađenog stres testa.⁸⁸ Nema dobrog dokaza da se ambulantni EKG monitoring koristi kao sredstvo za dobijanje bolje prognoze.

Ambulantno praćenje, ipak, ima svoju ulogu kod pacijenata kod kojih se sumnja na aritmije ili vazospastičnu anginu (potrebna je oprema za evaluaciju ST segmenta).

Tabela 10. Ambulatorni EKG monitoring (Holter) za inicijalnu dijagnostičku procenu SKB

Preporuke	Klasa dokaza	Nivo dokaza	Reference
Ambulatorni EKG monitoring se preporučuje kod svih bolesnika sa SBK i sumnjom na paroksizmalne aritmije.	I	C	-
Ambulatorni EKG monitoring treba razmotriti kod bolesnika kod kojih postoji sumnja na vazospastičnu anginu.	Ila	C	-

EKG – elektrokardiogram, SKB – stabilna koronarna bolest

6.2.1.6 Rendgen grudnog koša

Rendgen snimanje grudnog koša se često upotrebljava kod pacijenata sa bolom u grudima. Ipak, kod SKB, rendgen grudnog koša ne daje specifične informacije za dijagnozu ili za stratifikaciju rizika od koronarnog događaja. Test može povremeno da pomogne kod evaluacije pacijenata sa sumnjom na srčanu insuficijenciju.⁸⁹ Rendgen grudnog koša može biti koristan kod pacijenata sa problemima pluća, koji često prate SKB, ili za isključivanje drugog uzroka bola u grudima kod atipične prezenracije.

Tabela 11. Rendgen grudnog koša za inicijalnu dijagnostičku procenu bolesnika sa stabilnom koronarnom bolešću

Preporuke	Klasa dokaza	Nivo dokaza	Reference
Rendgen grudnog koša se preporučuje kod svih bolesnika sa atipičnom prezentacijom ili kliničkom sumnjom na bolest pluća.	I	C	-
Rendgen grudnog koša treba razmotriti kod bolesnika sa suspektom srčanom insuficijencijom.	Ila	C	-

6.2.2 Tri glavna koraka kod donošenja odluka

Ovi vodiči preporučuju stepenast pristup u donošenju odluka kod pacijenata sa sumnjom na SKB. Proces počinje kliničkom procenom verovatnoće da je SKB prisutna kod našeg pacijenta (određivanje PTV; Korak 1)

(videti dole). Korak 1 prati neinvazivni test za postavljanje dijagnoze SKB ili neopstruktivne ateroskleroze (tipično ultrazvuk karotida) kod pacijenata sa intermedijalnom verovatnoćom za bolest (Korak 2). Jednom kad se postavi dijagnoza SKB, određuje se optimalna medicamentna terapija (OMT) i vrši se stratifikacija za procenu rizika od pratećih događaja (obično na osnovu dostupnih neinvazivnih testova) da bi se odabrali pacijenti koji bi imali korist od invazivnih testova i revaskularizacije. U zavisnosti od težine simptoma, može da se obavi rana invazivna koronarna angiografija (IKA) sa adekvatnom invazivnom potvrdom značajnosti stenoze (FFR) i pratećom revaskularizacijom, tako preskačući korake 2 i 3.

6.2.3 Principi dijagnostičkog testiranja

Interpretacija neinvazivnih kardioloških testova zahvata Bajesov pristup (Bajesova teorema) u postavljanju dijagnoze. Ovaj pristup koristi kliničku procenu PTV za bolest zajedno sa rezultatima dijagnostičkih testova da bi se formirale individualne posle-test verovatnoće za bolest kod datog pacijenta. Na PTV utiče prevalenca bolesti u populaciji koja se ispituje, kao i kliničke karakteristike (uključujući i prisustvo kardiovaskularnih faktora rizika) pojedinaca.⁹⁰ Glavne determinante PTV su starost, pol i priroda simptoma.⁹⁰

Senzitivnost i specifičnost se često koriste da opišu tačnost neke dijagnostičke metode, ali one nekompletno opisuju kako se test ponaša u kliničkom okruženju. Prvo, neke dijagnostičke metode se lakše izvode kod jednih pacijenata nego kod drugih, kao što je koronarna kompjuterizovana tomografska angiografija (*coronary computed tomography angiography*, CCTA), koja je osetljiva na srčanu frekvencu, težinu i prisustvo kalcifikacije. Drugo, iako su senzitivnost i specifičnost matematički nezavisne od PTV, u kliničkoj praksi mnogi testovi se izvode lakše kod niskorizične populacije; u primeru koji je već korišćen gore, koronarna CTA će imati veću tačnost kada se upotrebljava kod populacija sa niskom verovatnoćom – mlađe osobe i osobe sa manje koronarnog kalcijuma.

Zbog međusobne zavisnosti PTV (kliničke verovatnoće da pacijent ima KB) i performance dostupnih dijagnostičkih metoda (verovatnoće da pacijent ima bolest ako je test pozitivan, ili da nema bolest ako je test negativan), preporuke za dijagnostičko testiranje treba da uzmu u obzir PTV. Testiranje može da bude štetno ako je broj lažnih rezultata na testu veći od broja tačnih rezultata na testu. Neinvazivne imidžing dijagnostičke metode za KB imaju tipičnu senzitivnost i specifičnost od oko 85% (Tabela 12). Otuda je 15% dijagnostičkih rezultata lažno i za posledicu ima da će manje netačna dijagnoza biti dobijena ako se uopšte test ne izvodi kod pacijenata sa PTV ispod 15% (pretpostavlja se da su svi pacijenti zdravi) ili sa PTV većom od 85% (pretpostavlja se da su svi pacijenti bolesni). U tim situacijama testiranje treba da se radi samo iz prinude. Ovo je razlog zašto Radna grupa ne preporučuje testiranje pacijenata sa (i) malom PTV<15% i (ii) visokom PTV>85%. Kod ovih pacijenata, bezbednije je da se pretpostavi da (i) nemaju opstruktivnu KB ili (ii) imaju opstruktivnu KB.

Tabela 12. Karakteristike neinvazivnih dijagnostičkih testova rutinski korišćenih za dijagnozu koronarne bolesti

	Dijagnoza KBS	
	Senzitivnost (%)	Specifičnost (%)
Stres EKG ^{a, 91,94, 95}	45-50	85-90
Stres ehokardiografija ⁹⁶	80-85	80-88
SPECT miokarda sa opterećenjem ⁹⁶⁻⁹⁹	73-92	63-87
Dobutamin sters ehokardiografija ⁹⁶	79-83	82-86
Dobutamin stres MR ^{b,100}	79-88	81-91
Vazodilatatorna stres ehokardiografija ⁹⁶	72-79	92-95
Vazodilatatorni stres SPECT ^{96, 99}	90-91	75-84
Vazodilatatorni stres MR ^{b,98, 100-102}	67-94	61-85
CTA koronarografija ^{c, 103-105}	95-99	64-83
Vazodilatatorni stres PET ^{97, 99, 106}	81-97	74-91

EKG – Elektrokardiogram, SPECT – perfuziona scintigrafija, MR – magnetna rezonanca, CTA – kompjuterizovana tomografska angiografija, PET – pozitronska emisija tomografija

^a Rezultati bez/sa minimalnom pristrasnošću ispitivača, ^b Rezultati dobijeni u populacijama sa srednjom do visokom prevalencom bolesti bez korekcije pristrasnosti ispitivača, ^c Rezultati dobijeni u populacijama sa malom do srednjom prevalencom bolesti

Niska senzitivnost testa opterećenjem – samo 50% (uprkos odličnoj specifičnosti od 90%, vrednosti su dobijene iz studija izbegavajući verifikacionu pristrasnost razlog je zašto će broj lažnih rezultata biti veći od broja tačnih rezultata kod populacija sa PTV>65%).⁹² Zbog toga Radna grupa ne preporučuje izvođenje testa opterećenjem kod ovih visokorizičnih populacija u dijagnostičke svrhe. Pa ipak, test može dati vredne prognostičke informacije kod ovih populacija.⁹³

Tabela 13. Klinička pre-test verovatnoća kod bolesnika sa bolom u grudima

Godine života	Tipičan anginozni bol		Atipičan anginozni bol		Nekardijalni bol u grudima	
	Muškarci	Žene	Muškarci	Žene	Muškarci	Žene
30-39	59	28	29	10	18	5
40-49	69	37	38	14	25	8
50-59	77	47	49	20	34	12
60-69	84	58	59	28	44	17
70-79	89	68	69	37	54	24
> 80	93	76	78	47	65	32

EKG – elektrokardiogram, PTV – pre-test verovatnoća, SKB – stabilna koronarna bolest

^a Verovatnoća opstruktivne koronarne bolesti srca prikazana u tabeli reflektuje procenu za bolesnike starosti 35, 45, 55, 65, 75 i 85 godina

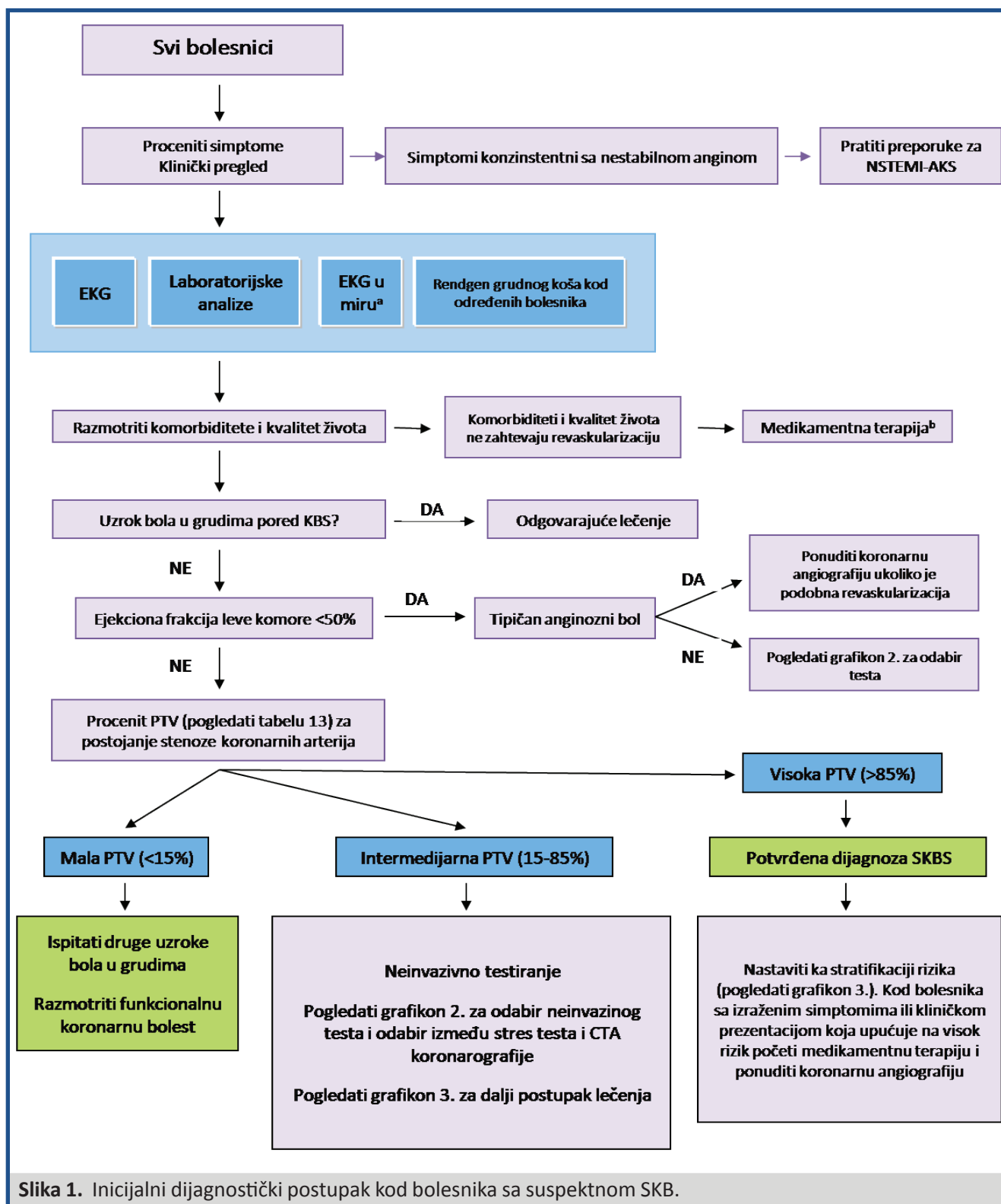
- Bolesnici u belim poljima imaju PTV <15% i ne zahtevaju dodatno testiranje
- Bolesnici u plavim poljima imaju PTV 15-65%. Ovi bolesnici treba da budu upućeni na stres EKG test. Međutim, ako su dostupni neinvazivni imidžing testovi za ishemiju, treba ih koristiti zbog njihove dijagnostičke superiornosti u odnosu na stres EKG test. Kod mladih bolesnika treba razmotriti i probleme radijacije.
- Bolesnici u roze poljima imaju PTV 66-85% i trebaju da budu testirani neinvazivnim imidžing metodama za dijagnozu SKB

U ovoj novoj verziji Vodiča, veća težina je data testiranju sistematski zasnovanom na razmatranju pre-test verovatnoća.¹⁰⁷ Ova Radna grupa je odabrala najnovije procene prevalenci za KB kao bazu ovog Vodičevog kliničkog algoritma,¹⁰⁸ što je diskutovano u dodatku na veb sajtu i prikazano u tabeli 13. Dodatak na veb sajtu takođe sadrži više informacija o izmenama u odnosu na prethodni ESC vodič o stabilnoj angini i razloge zašto je EKG test fizičkim opterećenjem zadržan u algoritmu.

Ako bol jasno nije anginalni, drugi dijagnostički testovi mogu biti indikovani da utvrde gastrointestinalni, pulmonalni ili mišićno-skeletne uzroke bola u grudima (Slika 1). Pa ipak, ovi pacijenti bi takođe trebalo da dobiju modifikaciju faktora rizika zasnovanu na obično korišćenim grafikovima za rizik kao što je SCORE (<http://www.hearthscore.org/Pages/welcome.aspx>) ili Framingham skor rizika (<http://hp2010.nhlbi.nih.net/atpiii/calculator.asp>). Pacijenti sa sumnjom na SKB, kod kojih se ne savetuje revaskularizacija zbog komorbiditeta, trebalo bi da dobiju medikamentnu terapiju, a farmakološki imidžing stres test može da bude izbor ako je potrebno potvrditi dijagnozu. Pacijenti sa redukovanom ejekcionom frakcijom leve komore (*left ventricular ejection fraction*, LVEF) <50% i tipičnom anginom imaju visok rizik za kardiovaskularni događaj (videti kasnije u tekstu) i trebalo bi da im se ponudi interventna koronarna angiografija bez prethodnog testiranja (videti sliku 1).

Pacijentima sa mogućim anginalnim bolom, ali koji imaju veoma nisku verovatnoću za KB<15%, treba da budu isključeni drugi kardijalni uzroci bola i urađena procena kardiovaskularnih rizika na osnovu skora rizika.³⁷ Nijedan specifični neinvazivni test ne bi trebalo da se radi.⁹² Kod pacijenta sa ponovljenim, neprovociranim napadima bola u grudima koji se javljaju samo u miru, treba uzeti u razmatranje vazospastičnu angina, dijagnostikovati je i lečiti na odgovarajući način (videti ispod). Pacijenti sa intermedijarnom PTV 15-85% treba da obave dalje neinvazivno testiranje. Kod pacijenta sa PTV>85% dijagnoza KB treba da bude postavljena klinički, a dalje testiranje neće poboljšati tačnost. Dalje testiranje može ipak biti indikovano za stratifikaciju rizika za događaje, naročito ako nije zadovoljavajuća kontrola simptoma sa inicijalnom medikamentnom terapijom (Slika 1). Za pacijente sa teškom anginom pri niskom nivou vežbanja i sa kliničkom konstelacijom koja ukazuje na visok rizik za događaje¹⁰⁹ interventna koronarna angiografija je razumna opcija. Pod ovim uslovima, indikacija za revaskularizaciju treba da se zasniva na rezultatima intraproceduralne frakcije rezerve protoka (FFR) kada je indikovano.¹¹⁰

Veoma visoka negativna prediktivna vrednost koronarne CTA, kada ne kazuje da postoji stenoza, može da uveri pacijente i doktore da je uvođenje lekova bez daljeg testiranja i invazivne terapije dobra strategija. To čini ovaj test potencijalno korisnim, naročito kod pacijenata sa niskom intermedijarnom PTV (Slika 2). Treba uvek imati na umu da kod pacijenata sa Agatston skorom >400, može da se preceni stenoza,^{104, 105} i čini se razboritim zvati koronarnu CTA „nejasnom“ ako teške fokalne ili difuzne kalcifikacije sprečavaju nedvosmisleno identifikaciju lumena suda (videti sliku 2). Da bi se dobili optimalni rezultati,



Slika 1. Inicijalni dijagnostički postupak kod bolesnika sa suspektom SKB.

KB – koronarna bolest, EKG – elektrokardiogram, CTA – kompjuterizovana tomografska angiografija, PTV – pre-test verovatnoća, SKB – stabilna koronarna bolest, ^a Može se preskočiti kod veoma mladih i zdravih bolesnika sa visokom sumnjom na ekstrakardijalni uzrok bola u grudima ili kod bolesnika sa više komorbiditeta kod kojih nalaz ultrazvuka srca ne zahteva dalji dijagnostički postupak

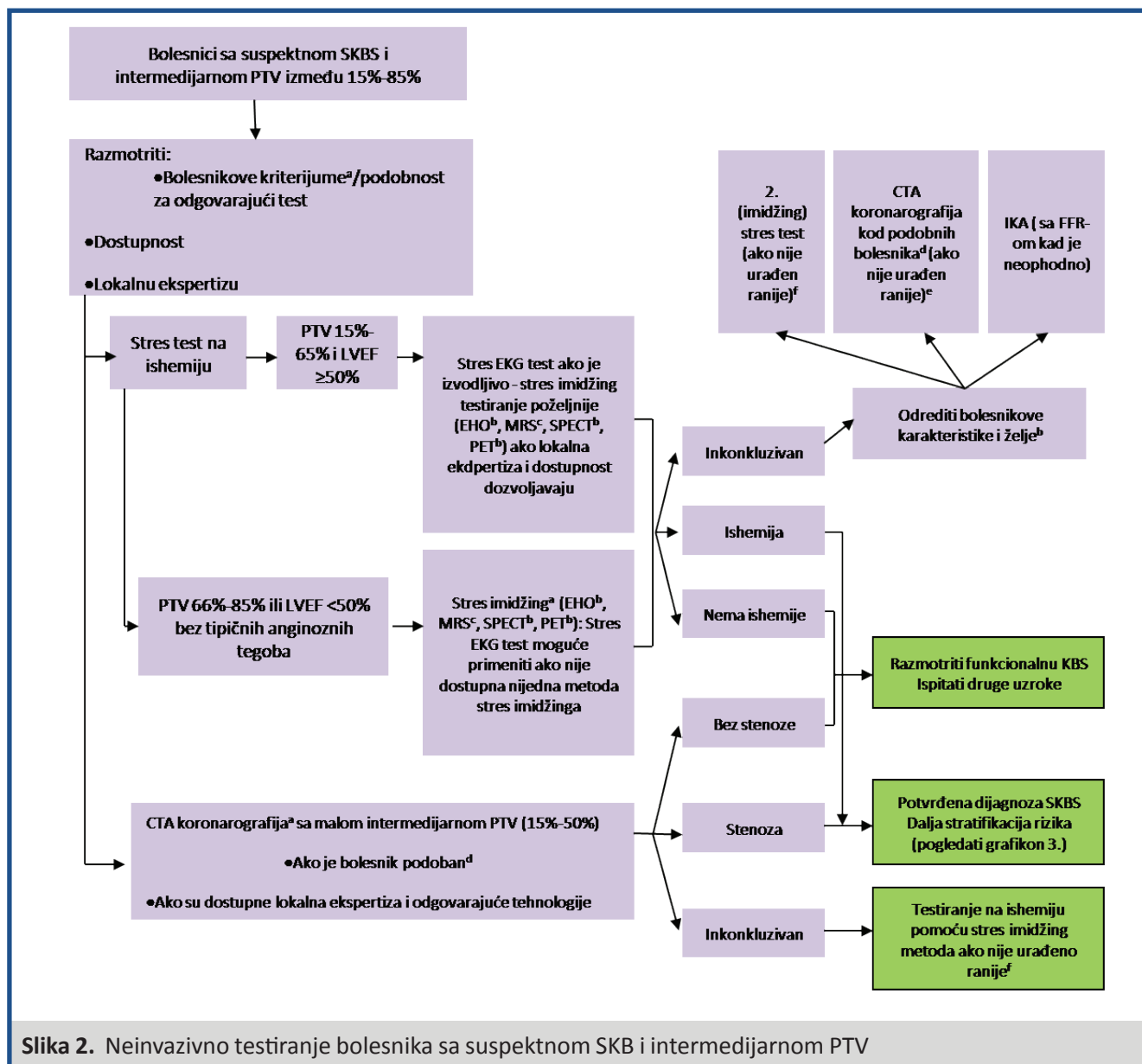
^b Ako je dijagnoza SKBS sumnjiva, za postavljanje dijagnoze mogu se koristiti farmakološki stres imidžing testovi pre početka lečenja

publikovani profesionalni standardi moraju da budu pedantno dodati.¹¹¹ Sa ovim upozorenjima na umu, koronarna CTA se može smatrati alternativom testiranju ishemije, naročito kod pacijenata sa simptomima bola u grudima i intermedijarnom PTV manjom od 50%.¹¹²

6.2.4 Stres test za dijagnozu ishemije

6.2.4.1 Test opterećenjem sa elektrokardiogramom

Zbog svoje jednostavnosti i široke primenljivosti, test na traci ili biciklu, uz 12-odvodni EKG monitoring, ostaje korisna opcija (Tabela 14) kod pacijenata sa sumnjom na SKB i PTV (15-65%) kod kojih test ima dobre performanse (videti gore). Detaljan opis procedure vežbanja, njegova



KB – koronarna bolest, CTA – kompjuterizovana tomografska angiografija, MRS – magnetna rezonanca srca, IKA – invazivna koronarna angiografija, LVEF – ejekciona frakcija leve komore, PET – pozitronska emisijna tomografija, PTV – pre-test verovatnoća, SKB – stabilna koronarna bolest, SPECT – perfuziona scintigrafija, ^a Razmotriti starost bolesnika vs izlaganje radijaciji, ^b Kod bolesnika koji ne mogu da hodaju po traci koristiti farmakološki stres EHO ili farmakološki SPECT/PET, ^c MRS se koristi samo sa farmakološkim agensom, ^d Bolesnikove karakteristike bi trebalo da omoguće punu CTA koronarografiju (videti poglavlje 6.2.5.1.2), smatrati rezultate inkonkluzivnim kod bolesnika sa difuznim ili fokalnim kalcifikacijama, ^e Nastaviti ka donjem Koronarnom CTA kvadratu, ^f Nastavit ka stres testiranju za ishemiju kvadrat

interpretacija, uticaj lekova i drugih faktora na performansi i izvođenje testa u posebnim grupama može da se nađe u prethodnoj verziji ovog Vodiča na veb sajtu ESC-a.³

Glavna dijagnostička abnormalnost na EKG-u tokom testa opterećenjem sa EKG-om je horizontalna ili nishodna depresija ST segmenta ≥ 0.1 mV, koja traje najmanje 0.06-0.08s posle tačke J, u jednom ili više EKG odvođa. Vredno je pomenuti da se kod oko 15% pacijenata, dijagnostičke promene ST segmenta javljaju samo tokom faze oporavka. Test takođe pruža dodatne informacije kao što su odgovor srčane frekvence i krvnog pritiska, simptomi i postignut stepen opterećenja, što ima i dijagnostičku i prognostičku važnost.

Da bi se dobila maksimalna dijagnostička informacija testom opterećenja sa EKG-om, test bi trebalo da bude

što kasnije limitiran simptomima/znacima i da se izvodi bez uticaja antiishemijskih lekova. Postoje brojni izveštaji i metaanalize performanse EKG testa opterećenjem za dijagnozu koronarne bolesti srca, koji pokazuju različiti dijagnostički doprinos u zavisnosti od praga koji je odabran za dijagnozu. Upotreba ST depresije ≥ 0.1 mV ili 1mm da bi se proglasio test pozitivnim, ima senzitivnost za KB (obično dijametar stenoz $\geq 50\%$) između 23-100% (prosečno 68%), i specifičnost 17-100% (prosečno 77%)⁹¹. Ograničavanjem analize na studije dizajnirane da se izbegne pristrasnost u radu, prijavljena senzitivnost je između 45-50% i specifičnost 85-90% (Tabela 12).^{94, 95} Dodavanje kardiopulmonalnog testa opterećenjem može da popravi značajno senzitivnost,¹¹³ ali se ova kombinacija testova ne koristi široko.

Tabela 14. Izvođenje ergometrijskog testa za početnu dijagnostičku procenu anginoznih tegoba ili procenu simptoma

Preporuke	Klasa dokaza	Nivo dokaza	Reference
Stres EKG test se preporučuje/ koristi kao početni test za postavljanje dijagnoze SKB kod bolesnika sa anginoznim tegobama i intermedijarnom PTV za KB (Tabela 13, 15-65%), bez antiishemijskih lekova, osim ako ne mogu da hodaju po traci ili ispolje EKG promene što čini EKG neinterpretabilnim.	I	B	115, 116
Stres test se preporučuje kao početni test ako lokalna ekspertiza i dostupnost dozvoljavaju.	I	B	117-120
Stres EKG test kod bolesnika na terapiji za procenu kontrole simptoma i ishemijske.	IIa	C	-
Stres EKG test kod bolesnika sa ST depresijom $\geq 0,1$ mV na EKG-u u miru ili kod bolesnika koji uzimaju digitalis se ne preporučuje u dijagnostičke svrhe.	III	C	-

KB – koronarna bolest, EKG – elektrokardiogram, PTV – pre-test verovatnoća, SKB – stabilna koronarna bolest

Bitno je ne zaboraviti da su ovi brojevi validni samo kod pacijenata koji nemaju značajne EKG abnormalnosti u miru. Test opterećenjem sa EKG-om nema dijagnostičku vrednost u prisustvu bloka leve grane, ritma pejsmekera i sindroma Wolff-Parkinson-White, kod kojih su promene u EKG-u neinterpretabilne. Dodatno, lažno pozitivni rezultati su češći kod pacijenata sa abnormalnim EKG-om u miru u prisustvu hipertrofije leve komore, disbalansa elektrolita, intraventrikularnih poremećaja sprovođenja, atrijske fibrilacije^{78, 114} i upotrebe digitalisa.

Test opterećenjem sa EKG-om je takođe manje senzitivn i specifičan kod žena.⁹⁵ Pa ipak, nedavna randomizovana studija, koja je poredila inicijalnu dijagnostičku strategiju nuklearnog imidžing testa perfuzije miokarda tokom opterećenja sa standardnim testom opterećenjem na traci, kod žena sa simptomima i sumnjom na KB i očuvanim funkcionalnim kapacitetom koje su mogle da vežbaju, nije pokazala benefit mnogo skuplje perfuzione imidžing strategije za klinički ishod.¹⁵

Kod nekih pacijenata, test opterećenjem sa EKG-om može da bude inkonzistentan; na primer, kada nije dostignuto 85% maksimalne srčane frekvence u odsustvu simptoma ili znakova ishemijske, kada je vežbanje ograničeno ortopedskim ili drugim nesrčanim problemima, ili kada su promene u EKG dvosmislene. Kod ovih pacijenata treba da se odabere alternativno neinvazivno imidžing testiranje, farmakološki stres test (Slika 2). Kod adekvatno selektovanih pacijenata (Slika 2), druga opcija je koronarna CTA. Nadalje, „normalan” test opterećenjem sa EKG-om kod pacijenata koji koriste anti-ishemijske lekove ne isključuje značajnu koronarnu bolest srca.

Test opterećenjem takođe može biti koristan u evaluaciji efikasnosti medikamentne terapije ili nakon revaskularizacije, ili da pomogne u određivanju stepena opterećenja nakon kontrole simptoma. Za ove indikacije, test opterećenjem treba da se izvodi pod terapijom da bi se procenila kontrola ishemijske ili podnošenje napora. Efekat rutinskog periodičnog testa opterećenjem na ishod kod pacijenta nije formalno evaluisan.

6.2.4.2 Stres imidžing (videti dodatak na veb sajtu)

6.2.4.2.1 *Stres ehokardiografija.* Stres ehokardiografija se izvodi vežbanjem (pokretna traka ili bicikl ergometar) ili sa farmakološkim agensima.¹²¹ Vežbanje više pruža fiziološku sredinu nego farmakološki testovi i daje dodatne fiziološke podatke, kao što su vreme vežbanja i opterećenje, promena srčane frekvence, krvnog pritiska i EKG-a. Zbog toga, test opterećenjem je test izbora kada je to izvodljivo (Tabela 15). Suprotno, farmakološki test se preferira kada postoje značajne abnormalnosti pokreta zidova miokarda u miru (dobutamin za procenu vijabilnosti) i/ili kada pacijent ne može da adekvatno vežba. Donedavno, stres ehokardiografija se oslanjala na postojanje abnormalnosti u zadebljanju zidova kao markerom ishemijske (nesklad snabdevanje-potražnja). Kako su mnogi podaci o tačnosti dijagnostike dobijeni koristeći ovaj standard, treba da postoji oprez jer se pretpostavljene senzitivnosti i specifičnosti u ovom Vođiću (Tabela 12) najviše oslanjaju na stare studije, urađene u trenutku kada se kontrast nije mnogo koristio u kliničkoj praksi.

Tabela 15. Primena stres testa sa opterećenjem ili farmakološkog stres testa u kombinaciji sa imidžing metodama

Preporuke	Klasa dokaza	Nivo dokaza	Reference
Imidžing stres test se preporučuje kao početni test za dijagnozu SKB ako je PTV između 66-85% ili ako je LVEF <50% kod bolesnika bez tipičnih anginoznih tegoba	I	B	143, 144
Imidžing stres test se preporučuje kod bolesnika sa EKG abnormalnostima u miru koje onemogućavaju pravilnu interpretaciju EKG promena tokom testa	I	B	117, 145
Stres test sa opterećenjem se preporučuje umesto farmakološkog kad je moguće	I	C	-
Imidžing stres test treba razmotriti kod simptomatskih bolesnika sa prethodnom revaskularizacijom (PKI ili AKB)	IIa	B	146, 147
Imidžing stres test treba razmotriti za procenu funkcionalnog značaja intermedijarne lezije na koronarnoj angiografiji	IIa	B	148, 149

SKB – stabilna koronarna bolest, PTV – pre-test verovatnoća, LVEF – ejekciona frakcija leve komore, EKG – elektrokardiogram, PKI – perkutana koronarna intervencija, AKB – aortno-koronarni bypass

Farmakološki agens izbora za pravljenje nesklada u snabdevanju i potražnji je dobutamin. Kontrastna ehokardiografija miokarda, koja koristi mikromehuriće, omogućava procenu perfuzije miokarda, što pruža informacije van samoprocene zadebljanja zida miokarda, u toku obe, i vazodilatacijske i inotropne stres ehokardiografije.^{122, 123} Ovaj pristup se, ipak, ne koristi mnogo u kliničkoj praksi.

Kontrast se mora koristiti kod svih pacijenata kada se tokom bilo kog stres ehokardiografskog pregleda u miru ne vizuelizuju dobro 2 ili više segmenta.¹²² Upotreba kontrasta tokom stres ehokardiografije ne poboljšava samo kvalitet slike, nego popravljajući samopouzdanje onoga ko radi pregled i poboljšava tačnost za otkrivanje KB.^{122, 124} Upotreba tkivnog Doppler-a i *strain rate* analiza poboljšavaju dijagnostičku performansu stres ehokardiografije tako što povećavaju sposobnost ehokardiografije da detektuje ishemiju van samoprocene pokreta zida.¹²⁵

6.2.4.2.2 Perfuziona scintigrafija miokarda (single photon emission kompjuterizovana tomografija i pozitron emisija tomografija). Tehnecijum-99m (99mTc) radioizotopi su najčešće korišćeni markeri pri single photon emisioj kompjuterizovanoj tomografiji (*single photon emission computed tomography*, SPECT) tokom testa opterećenja, limitiranog simptomima, bilo na biciklu ergometru ili na pokretnoj traci (Tabela 15). Talijum 201 (²⁰¹Tl) se povezuje sa većim zračenjem i ređe se koristi danas. Nove SPECT kamere značajno smanjuju zračenje i/ili vreme akvizicije.¹²⁶

Bez obzira na radioizotop ili kameru, SPECT perfuziona scintigrafija se koristi da bi se dobile slike regionalnog preuzimanja markera, što odražava regionalni protok krvi u miokardu. Sa ovom tehnikom, hipoperfuziju miokarda karakteriše smanjeno preuzimanje markera tokom stresa, u poređenju sa preuzimanjem markera u miru. Povećano preuzimanje markera miokardne perfuzije u plućima, otkriva disfunkciju komore indukovanu stresom kod pacijenata sa teškom i raširenom KB.¹²⁷ Kao i sve stres imidžing tehnike, SPECT perfuzija takođe daje senzitivniju predikciju prisustva KB nego test opterećenjem sa EKG-om (Tabela 12). Prolazna ishemijska dilatacija i smanjena ejekciona frakcija (*ejection fraction*, EF) su važni neperfuzioni prediktori teške KB.

Farmakološki stres test sa perfuzionom scintigrafijom je indikovao kod pacijenata koji ne mogu adekvatno da vežbaju ili se može koristiti kao alternativa stresu vežbanja. Adenozin može da izazove spazam bronha kod astmatičara aktiviranjem A₁, A_{2B} i A₃ receptora, pored aktiviranja A_{2A} adenozinskog receptora što izaziva hipermiju. Ovo ograničenje postoji bez obzira koja se imidžing tehnika koristi, ali u takvim slučajevima kao alternativni stresori mogu da se koriste dobutamin ili regadenozon,¹²⁸ selektivni agonist A_{2A} receptora.

Pozitronska emisija tomografija (PET) kao perfuziona imidžing metoda miokarda je superiornija od SPECT-a u smislu kvaliteta slike, sigurnosti tokom tumačenja i dijagnostičke tačnosti.¹²⁹ Pa ipak, skeneri i radioizotopi za SPECT su dostupniji i jeftiniji nego PET skeneri i radiofarmaci koji emituju pozitron (npr. ⁸²Rb, ¹³N-amoni-jak).¹³⁰ Otuda, u poređenju sa drugim stres imidžing

tehnikama, PET ima jedinstvenu sposobnost da kvantifikuje protok krvi u mL/min/g, što omogućava detekciju mikrovaskularne bolesti.¹³¹

6.2.4.2.3 Stres magnetna rezonanca srca. Stres test sa dobutaminom tokom magnetne rezonance (MR) srca može da se koristi kako bi se detektovale abnormalnosti pokreta zidova indukovane ishemijom.¹³² Ova tehnika ima uporediv sigurnosni profil sa dobutamin stres ehokardiografijom (DSE).^{133, 134} Dobutamin stres MR srca može biti korisna kod pacijenata sa suboptimalnim akustičkim prozorima,^{132, 135} naročito kod onih kod kojih je kontraindikovano farmakološko perfuzionom snimanje sa adenozinom (Tabela 15).

Perfuziona MR srca se više koristi nego dobutamin stres MR srca. Nedavne studije su potvrdile dobru dijagnostičku tačnost perfuzione MR srca pri 1.5 Tesla jedinici (T), u poređenju sa nuklearnim perfuzionim snimanjem.^{102, 136}

Detalji koji se odnose na stres i imidžing protokole su nedavno pregledani.¹³⁷ Analiza je ili vizuelna, da identifikuje oblasti sa niskim signalom zbog redukovane perfuzije, ili uz pomoć kompjutera da bi se odredio porast miokardnog signala tokom prvog prolaza. Kvantitativna perfuziona merenja tokom MR srca pokazuju dobru korelaciju sa FFR merenjima.¹³⁸ Iako nije široko dostupna, upotreba magnetja jače snage od 3 T pruža veću dijagnostičku tačnost, u poređenju sa mašinama od 1.5 T.^{139, 140}

6.2.4.2.4 Hibridne tehnike. Hibridne tehnike SPECT/CT, PET/CT i PET/MR srca su sada dostupne u malom broju odabranih centara. Hibridno snimanje je nova tehnika koja kombinuje funkcionalne i anatomske aspekte, što deluje obećavajuće za buduću kliničku primenu. Limitiran dokaz koji je dostupan danas ukazuje na veću dijagnostičku tačnost, u poređenju sa pojedinačnim tehnikama.¹⁴¹ Početni izveštaji takođe ukazuju na prognostičku vrednost hibridnih tehnika.¹⁴²

6.2.5 Neinvazivne tehnike u proceni koronarne anatomije

6.2.5.1 Kompjuterizovana tomografija

Prostorna i vremenska rezolucija, kao i pokrivenost volumena savremenih multidetektorskih CT Sistema (*multidetector row CT systems*), dovoljna je da omogući grubo snimanje koronarnih arterija kod mnogih pacijenata.¹⁵⁰ Doza ozračenja je zabrinjavajuća tako da se moraju sprovesti posebne mere da bi se izbegle nepotrebno visoke doze zračenja kada se CT koristi za snimanje koronarnih arterija.¹⁵¹ CT snimanje koronarnih arterija može da se vrši bez kontrasta (kalcijumski skor) ili nakon intravenske injekcije jednog kontrasta (koronarna CT angiografija).

6.2.5.1.1 Kalcijumski skor. Multidetektorski CT omogućava detekciju koronarne kalcifikacije bez upotrebe kontrasta. Prema konzensusu, pikseli većeg praga od 130 Hounsfield jedinica (*Hounsfield units*, HU) su po definiciji koronarni kalcijum. Kalcifikovane lezije se obično kvantifikuju koristeći „Agatston skor”.¹⁵²

Sa izuzetkom pacijenata sa insuficijencijom bubrega, koji možda imaju kalcifikacije u mediji, koronarni kalcij

jum je ekskluzivno posledica koronarne ateroskleroze. Količina kalcijuma korelira grubo sa ukupnom količinom ateroskleroze prisutne u koronarnim arterijama,¹⁵³ ali korelacija sa stepenom suženja lumena je loša. Čak i kod teške kalcifikacije, stenoza lumena ne mora da bude prisutna i kalcijumski skor čija je vrednost „nula” ne može da se koristi za isključivanje stenoze koronarnih arterija kod simptomatskih osoba (Tabela 16), naročito kada su mladi i imaju akutne simptome.¹⁵⁴

6.2.5.1.2 Koronarna kompjuterizovana tomografska angiografija.

Nakon intravenske injekcije kontrasta, CT skener vizualizuje lumen koronarne arterije. Adekvatna tehnologija (najmanje 64-slice CT) i selekcija pacijenta, kao i pažljiva priprema pacijenta su obavezni. Prema koncentrusu eksperata, samo pacijenti koji mogu adekvatno da zadrže dah, koji nisu teško gojazni, sa povoljnim kalcijumskim skorom (npr. Agatston skor < 400) i distribucijom, u sinusnom ritmu i sa srčanom frekvencom 65 udara/min ili manjom (poželjno 60 ili manje udara/min), treba da budu razmatrani za koronarnu CT angiografiju.¹¹¹ Ako je potrebno, preporučuje se upotreba kratkodelujućih beta-blokatora ili drugih lekova koji smanjuju srčanu frekvencu.

Kako specifičnost koronarne CTA opada sa porastom količine koronarnog kalcijuma,^{103,155,156} i kako je prevalenca stenoze koronarnih arterija visoka kod simptomatskih pojedinaca sa Agatston skorom >400,¹⁵⁷ razumno je da se sprovodi CTA angiografija kada je Agatston skor >400.¹⁵⁸ Pa ipak, na nivou pacijenta kalcifikacija po segmentu ima jači uticaj na dijagnostičku tačnost nego kalcijum,¹⁵⁹ i uticaj kalcijuma na tačnost koronarne CTA je manje izražen kada je niža srčana frekvencija i kada su moderniji CT sistemi.^{160, 161} Ako nije određen kalcijumski skor i kada su kalcifikacije viđene samo nakon urađene CT angiografije, razborito je zone sa ekstenzivnim kalcifikacijama nazvati „nejasnim” i ne kvantifikovati stenozu. (videti Sliku 2).

Kod pacijenata sa sumnjom na KB, multicentrične studije sa 64-slice CT su pokazale senzitivnost od 95-99% i specifičnost od 64-83% (Tabela 12) kao i negativnu prediktivnu vrednost od 97-99% za identifikovanje osoba sa najmanje jednosudovnom koronarnom stenozom tokom intrakoronarne angiografije.^{103,105} Metaanalize manjih studija su potvrdile visoku senzitivnost (98-99%) i negativnu prediktivnu vrednost (99-100%), u paru sa nizom specifičnosti (82-89%) i pozitivnom prediktivnom vrednosti (91-93%).¹⁶² U multicentričnoj studiji, koja je uključivala pacijente sa prethodno poznatom KB, prethodnom PCI i IM, dijagnostička tačnost je bila niža (senzitivnost 85% i specifičnost 90%).¹⁰⁴ Velike koronarne kalcifikacije utiču negativno na tačnost koronarne CT angiografije.^{155,159} Takođe, koronarna CT angiografija ostaje manje pouzdana kod pacijenata sa koronarnim stentovima, zbog artefakata koje pravi metal, kao i ograničene prostorne rezolucije CT. Procena bajpas graftova koronarnih arterija je veoma tačna, dok je evaluacija nativnih koronarnih krvnih sudova kod pacijenata sa bajpasevima teška i sklona lažno pozitivnim nalazima.^{163,164}

Dok su prospektivne studije koje randomizuju pacijente na one kojima se radi koronarna CT angiografija ili ne kod ozbiljnih kliničkih ishoda trenutno nedostupne (samo zbog drugih tehnika snimanja), podaci iz registra potvrđuju odličnu prognozu ako koronarna CTA pokazuje odsustvo stenoze koronarne arterije.¹⁶⁵⁻¹⁶⁷ Indikacije za koronarnu CTA su sumirane u Slici br 2.

Dijagnostičke performanse koronarne CT angiografije su najbolje kod osoba sa nižim rangom intermedijarne PTV za ovu bolest.^{162,168} Tako da koronarna CT angiografija može biti korisna za isključivanje koronarne stenoze kod onih pacijenata ako, bazirano na karakteristikama pacijenta što je opisano gore u tekstu može da se očekuje dobar kvalitet slike i razumno niska doza zračenja, i ako su dostupni adekvatna tehnologija i ekspertiza. Pod ovim uslovima, koronarna CT angiografija bi trebalo da se razmotri kod onih pacijenata kod kojih su rezultati stres testova suprotni kliničkom sudu (posebno kada je stres test pozitivan, a kliničko rasuđivanje ne ukazuje na postojanje teške stenoze), a ako bi inače bila rađena interventna koronarna angiografija (Tabela 16).

Tabela 16. Primena koronarne kompjuterizovane tomografske angiografije za dijagnozu stabilne koronarne bolesti

Preporuke	Klasa dokaza	Nivo dokaza
Koronarnu CTA treba razmotriti kao alternativu stres imidžing testovima za odbacivanje dijagnoze SKB kod bolesnika unutar nižeg opsega intermedijarne PTV za SKB kod kojih se može očekivati dobar kvalitet slike.	Ila	C
Koronarnu CTA treba razmotriti kod bolesnika unutar nižeg opsega intermedijarne PTV za SKB nakon inkonzistentnog ergometrijskog testa ili stres imidžing testa ili kod bolesnika sa kontraindikacijama za stres imidžing test u cilju izbegavanja inače nepotrebne invazivne koronarne angiografije ako se može očekivati pun dijagnostički kvalitet slike na koronarnoj CTA.	Ila	C
Detekcija kalcijumskih plakova na koronarnim arterijama CT-om se ne preporučuje radi identifikacije bolesnika sa stenozom koronarnih arterija.	III	C
Koronarna CTA se ne preporučuje kod bolesnika sa prethodnom koronarnom revaskularizacijom.	III	C
Koronarna CTA se ne preporučuje kao skrining test kod asimptomatičnih bolesnika bez sumnje na koronarnu bolest.	III	C

CTA – kompjuterizovana tomografska angiografija, SKB – stabilna koronarna bolest, PTV – pre-test verovatnoća

Zbog učestalosti lažno pozitivnih testova kod nekih populacija, kao što su pacijenti sa hipertrofijom leve komore, koronarna CT angiografija može biti tražena kao prvi test izbora kod odabranih pacijenata. Ne postoje podaci koji bi podržali upotrebu koronarne CT angiografije kao skrining

test kod asimptomatskih pojedinaca i CT ne bi trebalo da se koristi u ove svrhe.² Nove metode u CT angiografiji, kao što je CT-FFR, treba dalje da budu potvrđene.¹⁶⁹

6.2.5.2 Koronarna angiografija magnetnom rezonancom

Koronarna MR angiografija omogućava neinvazivnu vizuelizaciju koronarnih arterija bez izlaganja pacijenta jonizujućem zračenju. Nedavne male, multicentrične studije su pokazale senzitivnost, specifičnost, pozitivnu i negativnu prediktivnu vrednost od 88, 72, 71 i 88% (redom), kod analize pacijenata.¹⁷⁰ Prednosti ove tehnike su što omogućava evaluaciju anatomije srca i njegove funkcije tokom istog snimanja. Pa ipak, trenutno, MR angiografija se još uvek smatra sredstvom istraživanja i ne preporučuje se u rutinskoj kliničkoj praksi za dijagnozu SKB.

6.3 Invazivna koronarna angiografija (videti dodatak na veb sajtu)

Neinvazivni testovi mogu otkriti prisustvo opstruktivne koronarne bolesti srca sa prihvatljivim stepenom sigurnosti. Tako, invazivna koronarna angiografija je retko potrebna kod stabilnih pacijenata sa sumnjom na KB, sa ciljem da se otkrije ili isključi dijagnoza. Takve situacije postoje kod pacijenta koji ne mogu da urade stres test,¹⁷² kod pacijenata sa EF leve komore <50% i tipičnom anginom (videti sliku 1) ili kod onih pacijenata sa posebnim profesijama, kao što su piloti zbog zahteva posla. Invazivna koronarna angiografija, ipak, može biti indikovana nakon neinvazivne stratifikacije rizika da bi se odredile mogućnosti za revaskularizaciju. Kod pacijenata sa visokom PTV i teškim simptomima, ili kliničkom konstelacijom koja sugeriše visok rizik za događaje, rana interventna koronarna angiografija bez prethodne neinvazivne stratifikacije rizika može biti dobra strategija za otkrivanje lezija koje se potencijalno mogu revaskularizovati (videti sliku 1). FFR se savetuje ako je prikladno.¹⁷²

Metode koje se koriste tokom invazivne koronarne angiografije su se poboljšale, tako da je smanjen stepen komplikacija sa ranim dizanjem pacijenata nakon procedure. Ovo je posebno tačno kod interventne koronarne angiografije sa radijalnim pristupom.¹⁷³ Ukupna učestalost velikih komplikacija udružena sa femoralnim pristupom tokom dijagnostičke kateterizacije uglavnom krvarenje koje zahteva transfuziju krvi, još je uvek između 0.5–2%.¹⁷⁴ Ukupna učestalost mortaliteta, IM ili moždanog udara je reda 0.1–0.2%.¹⁷⁵

Interventna koronarna angiografija ne treba da se radi kod pacijenata sa anginom koji odbijaju invazivne procedure, žele da izbegnu revaskularizaciju, koji nisu kandidati za PCI ili za bajpas operaciju srca (*coronary artery bypass graft*, CABG), ili kod kojih se ne očekuje da će revaskularizacija popraviti funkcionalni status ili kvalitet života.

Intrakoronarne tehnike za dijagnostičku procenu koronarne anatomije su kratko pomenute u dodatku na veb sajtu ovog dokumenta.

6.4 Stratifikacija rizika za događaje

Dugoročna prognoza SKB zavisi od brojnih faktora, kao što su kliničke i demografske varijable, funkcija leve komore, rezultat stres testa i koronarna anatomija određena angiografskim tehnikama.

Kada se diskutuje stratifikacija rizika kod pacijenata sa SKB, rizik za događaje se primarno odnosi na rizik od KVS smrti ili IM, iako su u nekim studijama uključene i šire kombinacije KVS ciljeva. Pošto je opšti uzrok smrti preciznije definisan nego ostali slabiji ciljevi uključujući IM ovaj vodič stratifikuje rizik za događaje prema ovome teškom cilju. Proces stratifikacije rizika služi da identifikuje pacijente pod visokim rizikom koji će imati korist od revaskularizacije a ne samo ublažavanje simptoma.

Definicija visokorizične grupe pacijenata koji će imati korist od revaskularizacije je promenjena od prethodne verzije ovog Vodiča. Prethodno, identifikacija visokog rizika se jedino oslanjala na Duke tredmil skor, a godišnji rizik za srčanu smrt >2% bio je prag van koga se koronarna angiografija preporučivala da identifikuje potrebu za revaskularizacijom.³ Ova vrednost se bazirala na kardiovaskularnom mortalitetu u placebo grupama kod „visokorizičnih“ populacija, kao što je kod dijabetičara u mikroalbuminuriji, kardiovaskularna i renalna podstudija studije Evaluacija prevencije srčanih ishoda, *Heart Outcomes Prevention Evaluation* (MICRO-HOPE)¹⁷⁶ i uticaj nikorandila na anginu, *Impact Of Nicorandil in Angina* (IONA)¹⁷⁷, gde je analiziran KVS mortalitet sa učestalošću >2%.

U ovom Vodiču, visokorizični pacijenti se definišu kao oni sa godišnjim mortalitetom >3%. Kao što je pokazano u veb sajt dodatku, i ishemija i anatomske orijentisane pokazatelji dovode do sličnih zaključaka u identifikovanju pacijenata koji imaju visok rizik sa samo medikamentnim lečenjem, a kojima bi revaskularizacija bila korisna u pogledu prognoze. Zbog toga, u ovom Vodiču, cilj dijagnostičke strategije vođene procenom rizika za događaj je da se identifikuju pacijenti sa godišnjim mortalitetom >3%.

Zbog svrhe ovog Vodiča, pacijenti sa niskim rizikom su oni sa godišnjim mortalitetom <1%, slično definiciji odabranoj u prethodnom izdanju.³ Grupa sa intermedijarnim rizikom ima godišnji mortalitet ≥1% ali ≤3% (Tabela 17).

Sekvenca procene rizika može da se opiše kao:

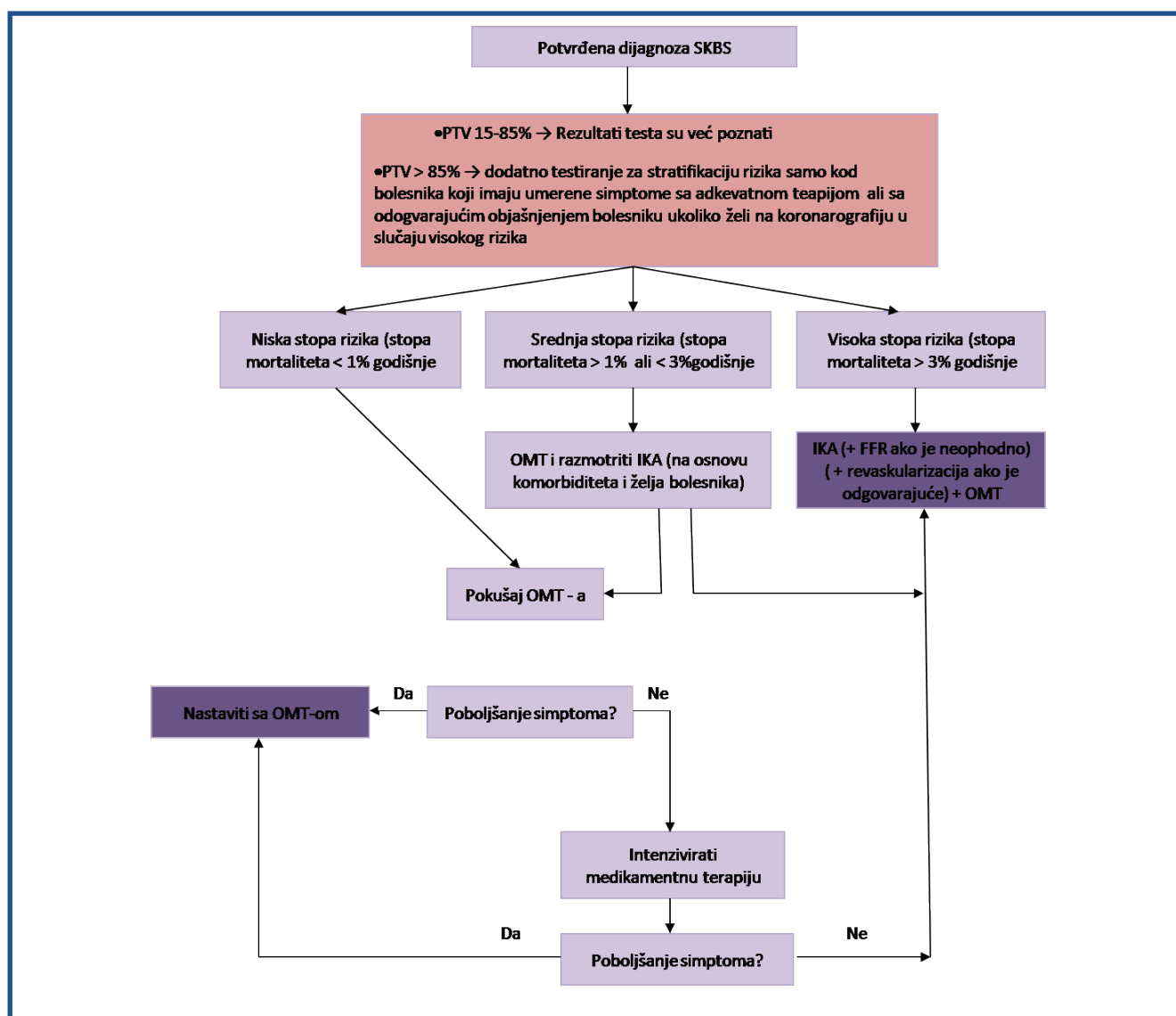
1. stratifikacija rizika kliničkom evaluacijom;
2. stratifikacija rizika prema funkciji komore;
3. stratifikacija rizika prema odgovoru na stres test;
4. stratifikacija rizika prema koronarnoj anatomiji.

Stratifikacija rizika za događaj obično prati strukturu piramide, i svi pacijenti kao osnovni uslov imaju stratifikaciju rizika za događaj kliničkom evaluacijom, zatim se nastavlja sa procenom funkcije komore ehokardiografijom u miru, i kod većine se zatim radi neinvazivna procena ishemije/koronarne anatomije (koja se obično koristi u procesu postavljanja dijagnoze SKB, kao što je već diskutovano gore). Invazivna koronarna angiografija za stratifikaciju rizika se traži samo kod odabranih podgrupa pacijenata.

Tabela 17. Definicije rizika za različite modalitete testa

Ergometrijski test ^b	Visok rizik Srednji rizik Mali rizik	KV mortalitet >3% godišnje KV mortalitet između 1 i 3% godišnje KV mortalitet <1% godišnje
Ishemija imidžing	Visok rizik Srednji rizik Mali rizik	Područje ishemije >10% (>10% za SPECT; ograničeni podaci za MRS – verovatno ≥2/16 segmenata sa novim defektima u perfuziji ili pogoršanje kinetike ≥3 segmenta indukovano dobutaminom; pogoršanje kinetike ≥3 segmenta leve komore na stres ehokardiografskom testu). Područje ishemije između 1 i 10% ili bilo koja ishemija manja od visokog rizika na MRS-u ili stres ehokardiografiji. Nema ishemije
Koronarna CTA ^c	Visok rizik Srednji rizik Mali rizik	Značajne lezije iz grupe visokog rizika (trosudovna bolest sa proksimalnim stenozama, GS, proksimalna prednja descendna arterija) Značajna lezija(e) u velikoj i proksimalnoj koronarnoj arteriji (arterijama), ali ne iz grupe visokog rizika Normalna koronarna arterija ili samo neznajni plakovi

KV – kardiovaskularni, SPECT – perfuziona scintigrafija, MRS – magnetna rezonanca srca, LM – glavno stablo, CTA – kompjuterizovana tomografska angiografija, ^aZa detaljno objašnjenje za šemu stratifikacije rizika pogledati web dodatak, ^b Od nomograma (Pogledati web dodatak, Slika W1) ili <http://www.cardiology.org/tools/medicalc/duke>, ^c Pogledati grafikon 2, razmotriti moguće uzroke precenjivanja prisustva značajne višesudovne bolesti koronarnim CTA kod bolesnika sa visokom intermedijarnom pre-test verovatnoćom (≥50%) i/ili prisustvo difuznih ili fokalnih kalcifikacija i razmotriti da se uradi dodatni stres test kod bolesnika bez anginoznih tegoba pre invazivne koronarne angiografije.



Slika 3. Način lečenja bolesnika sa bolom u grudima i suspektnom SKB zasnovan na strifikaciji rizika za prognozu bolesti (za odabir testa pogledati Sliku 2, a za definisanje rizika za događaj pogledati tabelu 17).

IKA – invazivna koronarna angiografija, OMT – optimalna medikamentna terapija, PTV – pre-test verovatnoća, SKB – stabilna koronarna bolest.

6.4.1 Stratifikacija rizika upotrebom kliničke evaluacije

Klinički podaci i fizikalni pregled mogu da obezbede važne prognostičke informacije. Na ovom nivou stratifikacije rizika povoljno je uključiti EKG, a rezultati laboratorijskih analiza mogu dalje modifikovati procenu rizika za događaj. Dijabetes, hipertenzija, aktuelno pušenje i povišen ukupni holesterol (nelečen ili povišen uprkos lečenju) pokazani su kao prediktori neželjenog događaja kod pacijenata sa SKB ili drugih populacija sa poznatom KB.¹⁷⁸ Starost je važan faktor koji mora da se uzme u obzir, kao i prisustvo hroničnog oboljenja bubrega ili periferne vaskularne bolesti,^{65,179} prethodni IM,¹⁸⁰ simptomi i znaci srčane insuficijencije,^{180,181} i obrazac javljanja (nedavni početak ili progresija) i težina angine, naročito ako ne odgovara na terapiju.^{45,182} Pa ipak, ova informacija je previše složena da bi se stavila u klinički koristan skor za procenu rizika za događaj kod pacijenata sa SKB i preporuka je zato da se ovi podaci koriste, naročito težina angine, da moduliraju odluke napravljene na osnovu PTV i neinvazivne ishemija/anatomija evaluacije prognoze (Slika 3).

6.4.2 Stratifikacija rizika za događaj procenom funkcije leve komore

Najjači prediktor dugoročnog preživljavanja je funkcija leve komore. Kod pacijenata sa SKB kako EF leve komore opada, raste mortalitet. U registru studije Hirurgija Koronarne Arterije (Coronary Artery Surgery Study, CASS), stope 12-godišnjeg preživljavanja kod pacijenata sa EF $\geq$ 50% su 35-49%, i onih sa EF<35% su redom 73, 54 i 21% (p<0.0001).¹⁸³ Otuda su pacijenti sa EF<50% već u visokom riziku za KVS smrt (godišnji mortalitet > 3%), čak i bez dodatnog izračunavanja faktora rizika za događaj, kao što je obim ishemije. Pošto EF<50% potvrđuje veoma značajno povećanje rizika za događaj, važno je ne propustiti kod ovih pacijenata ishemiju uzrokovanu opstruktivnim sudovima^{184,185}. Otuda, stres imidžing tehnike treba da se koriste umesto testa opterećenja sa EKG-om (Slika 2).

Mada je verovatnoća očuvane funkcije leve komore visoka kod pacijenata sa normalnim EKG-om, normalnim retngen (RTG) snimkom grudnog koša i nepostojanjem istorije prethodnog IM, asimptomatska disfunkcija komore nije neuobičajena.¹⁸⁷ Zbog toga, kao što je već diskutovano gore, preporučuje se ehokardiografija u miru kod svih pacijenata sa sumnjom na SKB (Tabela 18).

Tabela 18. Stratifikacija rizika na osnovu ehokardiografske kvantifikacije funkcije leve komore u SKB

Preporuke	Klasa dokaza	Nivo dokaza
Ehokardiografski pregled se preporučuje da bi se kvantifikovala funkcija leve komore kod svih bolesnika sa suspektom SKB	I	C

SKB – stabilna koronarna bolest

6.4.3 Stratifikacija rizika stres testovima

Simptomatski pacijenti sa sumnjom na KB ili poznatom KB treba da urade stres test da bi se izvršila stratifikacija rizika kao i da bi se to koristilo kao osnova za odluke o terapiji ako su kandidati za koronarnu revaskularizaciju (Tabela 19). Pa ipak, nije objavljena nijedna randomizovana studija koja pokazuje bolji ishod pacijenata koji su randomizovani tako da se stratifikacija rizika za neželjeni događaj vrši stres testom, u poređenju sa onima bez njega, i zbog toga se baza dokaza sastoji samo od opservacionih studija. Pošto će većina pacijenata ionako uraditi neku vrstu dijagnostičkog testa, ovi rezultati se mogu koristiti za stratifikaciju rizika za neželjene događaje. Pacijenti sa visokom PTV>85%, kojima nije potrebno dijagnostičko testiranje, treba da urade stres imidžing test zbog stratifikacije rizika za neželjeni događaj i shodno tome treba da se diskutuje indikacija za revaskularizaciju uzimajući u obzir rizik pacijenta za neželjeni događaj (Slika 3). Kada se pacijentima sa PTV>85% radi rana interventna koronarna angiografija, dodatni FFR može biti potreban ako je prikladno, za stratifikaciju rizika za neželjeni događaj (Slika 3). O upotrebi stres imidžing metoda za procenu vijabilnosti miokarda pogledati u ESC Vodiču o srčanoj insuficijenciji.⁸⁹

Tabela 19. Stratifikacija rizika koristeći stres testove

Preporuke	Klasa dokaza	Nivo dokaza	Reference
Stratifikacija rizika se preporučuje zasnovana na kliničkoj proceni i rezultatima stres testa prvobitno urađenog da bi se postavila dijagnoza SKB	I	B	109, 206-210
Stres imidžing testiranje se preporučuje kod bolesnika sa inkonkluzivnim stres EKG ^a -om	I	B	210
Stratifikacija rizika zasnovana na stres EKG-u (osim ako bolesnici ne mogu da hodaju po traci ili da ispolje promene na EKG-u što onda stres EKG činim neinterpretabilnim) ili poželjno stres imidžing, ako lokalna ekspertiza i dostupnost dozvoljavaju, preporučuje se kod bolesnika sa SKB nakon značajne promene u intenzitetu simptoma.	I	B	210-212
Stres imidžing testiranje se preporučuje za stratifikaciju rizika kod bolesnika sa poznatom SKBS i pogoršanja simptoma ako mesto i opseg ishemije mogu da utiču na donošenje odluke o načinu lečenja	I	B	146, 213-215
Farmakološki stres test ili SPECT treba razmotriti kod bolesnika sa BLG	Ila	B	216-218
Stres ehokardiografija ili SPECT treba razmotriti kod bolesnika sa pejsmejkerom	Ila	B	219, 220

EKG – elektrokardiogram, SKB – stabilna koronarna bolest, BLG – blok leve grane, SPECT – stres perfuziona scintigrafija miokarda

^a Stres imidžing se obično koristi za postavljanje dijagnoze SKB kod većine bolesnika

6.4.3.1 Stres test sa EKG-om

Prognoza pacijenata sa normalnim EKG-om i niskim kliničkim rizikom za tešku KB¹⁰⁹ je odlična. U jednoj studiji 37% ambulantnih pacijenata upućenih na neinvazivno testiranje ispunjavalo je kriterijume za nizak rizik,¹⁸² <1% je imalo bolest glavnog stabla ili umrlo tokom 3 godine. Zbog toga, jeftinije opcije, kao što je test opterećenja na traci, treba da se koriste, kad god je moguće za početnu stratifikaciju rizika, a oni sa visokim rizikom treba da budu upućeni na koronarnu angiografiju.

Markeri prognoze tokom testova opterećenja su kapacitet vežbanja, odgovor krvnog pritiska i ishemija indukovana vežbanjem (klinički i EKG). Maksimalni kapacitet vežbanja je dosledan marker prognoze. Na ovu meru bar delimično utiče veličina disfunkcije leve komore u miru i veličina dalje disfunkcije leve komore izazvana vežbanjem.¹⁸⁸ Pa ipak, na kapacitet vežbanja utiču takođe starost, sveukupna fizička kondicija, komorbiditet i fiziološki status. Kapacitet vežbanja može da se meri na sledeće načine: merenjem maksimalnog trajanja vežbanja, nivoa postignutog maksimalnog metaboličkog ekvivalenta (MET), maksimalnog postignutog rada (Wat), maksimalne srčane frekvence i duplog produkta (frekvencija-ritisak). Upotreba posebne varijable za merenje kapaciteta vežbanja je manje važna od uključivanja ovog markera u procenu.

Duke tredmil skor je dobro validiran i kombinuje vreme vežbanja, ST-devijaciju i anginalni bol kako bi se izračunao rizik pacijenta za događaj (Videti dodatak na veb sajtu).¹⁸⁹ Pacijenti sa visokim rizikom za događaj i godišnjim mortalitetom >3% takođe mogu biti identifikovani ovim skorom (<http://www.cardiology.org/tools/medcalc/duke/>).

6.4.3.2 Stres ehokardiografija

Stres ehokardiografija je efikasna u stratifikaciji pacijenata prema riziku za KV događaje;^{190,191} slično, ona ima odličnu negativnu prediktivnu vrednost kod pacijenata sa negativnim testom (neinducibilne abnormalnosti pokreta zidova),¹⁹² koji imaju rizik za teške događaje (smrt ili IM) 0.5% godišnje. Kod pacijenata sa normalnom osnovnom funkcijom LK, rizik za buduće događaje raste sa veličinom i težinom inducibilnih abnormalnosti pokreta zidova. Pacijenti sa inducibilnim abnormalnostima u pokretanju zidova u ≥ 3 od 17 segmenta standardnog modela LK su pacijenti sa visokim rizikom za događaje (godišnji mortalitet >3%) i kod njih treba da se radi koronarna angiografija.^{118,193,194}

6.4.3.3 Stres perfuziona scintigrafija (single-photon emisija kompjuterizovana tomografija i pozitron emisija tomografija)

Perfuzija miokarda sa single-photon emisijom kompjuterizovanom tomografijom (single photon emission computed tomography, SPECT) korisna je neinvazivna metoda za stratifikaciju rizika, koja lako identifikuje pacijente sa najvećim rizikom za IM i umiranje. Velike studije su pokazale da normalna stres perfuziona studija nosi rizik za prateću smrt ili IM od <1% godišnje, koji je sličan riziku u generalnoj populaciji.¹⁹⁵ Suprotno, veliki stresom indukovani perfuzioni defekti, defekti u teritorijama više

koronarnih arterija, prolazna dilatacija LK posle testa i povećano preuzimanje ²⁰¹Tl u plućima nakon testa su indikatori loše prognoze.¹⁹⁶ Pacijenti sa stresom indukovanim reverzibilnim perfuzionim defektima >10% celog miokarda LK (≥ 2 od 17 segmenta) su sa najvećim rizikom.^{194,197} Kod ovih pacijenata treba da se radi rana koronarna angiografija.

Veličina i težina ishemije i ožiljak na pozitron-emisionoj tomografiji (PET) tokom perfuzije miokarda kod pacijenata sa poznatom ili sumnjom na KB takođe daju obuhvatniju procenu rizika za srčanu smrt i smrtnost od svih uzroka, u poređenju sa tradicionalnim koronarnim faktorima rizika.¹⁹⁸ Štaviše, disfunkcija u vazodilataciji koronarnih arterija kvantifikovana PET-om koreliše nezavisno sa srčanom smrću kod dijabetičara i nedijabetičara.¹⁹⁹

6.4.4 Stratifikacija rizika za događaj na osnovu koronarne anatomije

6.4.4.1 Koronarna CT angiografija

U jednoj studiji, pacijenti sa pozitivno remodelovanim koronarnim segmentima i plakom koji ima nizak signal (*low attenuation plaque*) na koronarnoj CT angiografiji su imali viši rizik za razvijanje AKS nego pacijenti sa lezijama koje nemaju ovakve karakteristike.²⁰² Broj koronarnih arterija sa neopstruktivnim plakom izgleda da ima prognostički značaj, a plak u sva tri glavna koronarna suda na koronarnoj CT angiografiji je udružen sa povećanim mortalitetom (rizik je 1.77 puta veći u poređenju sa pacijentima bez detektibilnih plakova).²⁰³ Pa ipak, aktuelna klinička korist snimanja zidova koronarnom CT angiografijom u stratifikaciji rizika za događaj, van samo detekcije značajne koronarne stenozе, ostaje trenutno nejasna.

Velike prospektivne studije su utvrdile prognostički značaj koronarne CT angiografije za prisustvo i raširenost stenozа lumena koronarnih arterija, kao i za prisustvo neopstruktivnog aterosklerotičnog plaka. Pokazana je snažna prediktivna vrednost, nezavisno od tradicionalnih faktora rizika, za mortalitet i pojavu glavnih KV događaja.^{165-167,203,204} Ono što je važno, da je stopa neželjenih događaja veoma niska u odustvu bilo kakvog plaka (0.22-0.28% za godišnji mortalitet).¹⁶⁵ Pacijenti sa koronarnim plakom, ali bez stenozе imaju višu stopu smrtnosti, ali ipak manju od 0.5%, što potvrđuje odličnu prognozu kada je odsutna koronarna stenozа na CT snimcima. Nasuprot tome, pacijenti sa stenozom glavnog stabla ili proksimalnom trosudovnom bolesti imaju univarijantni hazardni rizik od 10.52 za mortalitet od bilo kog uzroka, što sugeriše da je godišnji mortalitet za stenozе potvrđene koronarnom CT angiografijom sličan stenozama nađenim tokom invazivne koronarne angiografije.^{44,165} Mortalitet za jednosudovnu i dvosudovnu bolest je takođe u rangu očekivanih u studijama sa invazivnom koronarnom angiografijom.^{44,165}

Zbog mogućeg precenjivanja stenozе na koronarnoj CT angiografiji,^{105,168} treba ipak biti oprezan i ne treba odmah slati pacijenta na invazivnu koronarnu angiografiju samo na osnovu nalaza koronarne CT angiografije, nego treba prethodno uraditi dodatno testiranje za ishemiju (Tabela 20).

Tabela 20. Stratifikacija rizika na osnovu invazivne ili neinvazivne koronarne angiografije kod bolesnika sa SKB

Preporuke	Klasa dokaza	Nivo dokaza
IKA (sa FFR-om ako je potrebno) se preporučuje za stratifikaciju rizika sa izraženom stabilnom anginom (CCS 3) ili sa kliničkom slikom koja upućuje na visoki rizik za nastanak KV događaja, naročito ako simptomi neadekvatno reaguju na medikamentno lečenje.	I	C
IKA (sa FFR-om ako je potrebno) se preporučuje kod bolesnika sa umerenim ili bez simptoma sa medikamentnom terapijom kod kojih neinvazivna stratifikacija rizika ukazuje na visoki rizik za nastanak KV događaja i revaskularizacija se razmatra zbog poboljšanja prognoze.	I	C
IKA (sa FFR-om ako je potrebno) treba razmotriti za stratifikaciju rizika kod bolesnika sa inkonzistentnim rezultatom na neinvazivnom testiranju, ili različitim rezultatima na različitim neinvazivnim modalitetima.	Ila	C
Ako je koronarna CT dostupna za stratifikaciju rizika, moguće precenjivanje veličine stenoze treba razmotriti u segmentima sa izraženom kalcifikacijom, naročito kod bolesnika sa visokom intermedijarnom PTV. Dodatni stres imidžing može biti neophodan pre nego što se bolesnik sa slabio izraženim ili bez simptoma uputi na IKA	Ila	C

SKB – stabilna koronarna bolest, IKA – invazivna koronarna angiografija, FFR – frakciona rezerva protoka (Fractional Flow Reserve), CCS – Kardiovaskularno udruženje Kanade (Canadian Cardiovascular Society), KV – kardiovaskularni, CT – kompjuterizovana tomografija, PTV – pre-test verovatnoća

6.4.4.2 Invazivna koronarna angiografija

Uprkos prepoznatim nedostacima invazivne koronarne angiografije (IKA) da identifikuje obim vulnerabilnih plakova, ubedljivo je pokazano da su težina opstrukcije lumena i lokalizacija koronarne bolesti na koronarografiji važni prognostički indikatori kod pacijenata sa anginom (Tabela 20).^{41,181,205}

Nekoliko prognostičkih indeksa se koriste kako bi pokazali odnos težine bolesti i rizika za KV događaj; najjednostavniji i najviše upotrebljivan je klasifikacija bolesti na jednosudovnu, dvosudovnu, trosudovnu, ili bolest glavnog stabla (GS). U registru CASS pacijenata lečenih samo lekovima, 12-godišnje preživljavanje pacijenata sa normalnim koronarnim arterijama je bilo 91%, u poređenju sa 74% kod jednosudovne bolesti, 59% kod dvosudovne bolesti i 50% kod trosudovne bolesti ($p < 0.001$).¹⁸³ Pacijenti sa teškom stenozom GS su imali veoma lošu prognozu kada se leče samo lekovima. Prisustvo teške proksimalne stenozе prednje leve descendente koronarne arterije takođe značajno smanjuje stopu preživljavanja. Petogodišnja stopa preživljavanja

kod trosudovne bolesti sa >95% stenozom proksimalne prednje leve descendente arterije je 59% u poređenju sa 79% kada postoji trosudovna bolest (bez prednje leve descendente arterije).⁴⁴ Pa ipak, treba napomenuti da u ovim „starijim” studijama preventivna terapija nije bila na nivou sadašnjih preporuka, kako po pitanju stila života tako i lekova. Shodno tome, apsolutna procena rizika za događaje dobijena u ovim studijama verovatno precenjuje rizik za buduće događaje. Godišnja stopa mortaliteta za pojedine scenarije na angiografiji može da se nađe u dodatku na veb sajtu (Slika W3).

Više informacija o stratifikaciji rizika pomoću intravaskularnog ultrazvuka ili optičke koherentne tomografije i o invazivnom merenju funkcionalne težine koronarnih lezija može da se nađe u dodatku na veb sajtu.

6.5 Dijagnostički pristupi asimptomatskim osobama bez poznate koronarne bolesti srca (videti dodatak na veb sajtu)

Da bi se smanjio visoki teret umiranja od koronarne bolesti kod asimptomatskih odraslih osoba, često se rade brojne pretrage i merenja faktora rizika i markera, kao i stres testovi kao skrining. Detalji o vrednosti ovih različitih pokušaja da se postigne ovaj cilj mogu se naći i u novim Evropskim vodičima za prevenciju.³⁷ Ključne poruke ovih Preporuka u vezi testiranja asimptomatskih individualaca bez poznate KB su sumirane u veb dodatku ovog dokumenta. Nedavni Vodič Fondacije američkog koledža za kardiologiju/američkog udruženja za srce (American College of Cardiology Foundation/American Heart Association, ACCF/AHA) za procenu KV rizika kod asimptomatskih osoba daje preporuke koje su skoro identične onim u novom Evropskom vodiču.^{2,37} Ove preporuke su adaptirane za potrebe ovog Vodiča (Tabela 21).

Ne postoje podaci šta raditi sa pacijentima koji su asimptomatski a imaju patološki stres test, van preporuka koje se mogu naći u Vodiču. Pa ipak, principi stratifikacije rizika, što su već opisani za simptomatske pacijente, takođe se odnose na ove osobe.²³⁰ Zbog toga, pacijenti sa niskim i intermedijarnim rizikom treba da dobiju preventivnu terapiju kao što je dato u Evropskom Vodiču za prevenciju kardiovaskularnih bolesti u kliničkoj praksi.³⁷ Samo pacijenti sa visokim rizikom za događaj bez adekvatnih indikacija (za definiciju videti tabelu 17), treba da rade invazivnu koronarnu angiografiju. Važno je zapamtiti da još uvek imamo nedovoljno podataka koji pokazuju poboljšanu prognozu nakon odgovarajućeg tretmana.

Osobe čije profesije imaju uticaj na javnu bezbednost (npr. piloti, vozači kamiona ili autobusa) ili profesionalni atletičari (ili atletičari visokog profila) neretko periodično rade testove opterećenja radi procene kapaciteta vežbanja i moguće bolesti srca, uključujući KBS. Iako ima nedovoljno podataka da opravdaju ovaj pristup, ove procene se u nekim slučajevima rade iz medicinsko-pravnih razloga. Prag za dodavanje vizualizacionih tehnika standardnom testu opterećenjem sa EKG-om je niži nego kod prosečnog pacijenta. Inače, ista razmatranja koja su već diskutovana za ostale asimptomatske pacijente, važe i za ove pojedince.

Tabela 21. Dijagnostički pristupi asimptomatskim osobama u riziku za stabilnu koronarnu bolest

Preporuke	Klasa dokaza	Nivo dokaza	Reference
Kod asimptomatskih bolesnika sa hipertenzijom ili dijabetesom EKG u miru treba razmotriti za procenu rizika za KV događaj.	Ila	C	-
Kod asimptomatskih bolesnika sa intermedijarnim rizikom (pogledati SCORE tablice za definiciju intermedijarnog rizika – www.healthscore.org) merenje debljine karotidnog intima-media indeksa sa skriningom za aterosklerotske plakove karotidnim ultrazvukom, merenje anckle-brachial indeksa ili merenje kalcijumskog skora pomoću CT-a treba razmotriti za procenu rizika za KV događaja.	Ila	B	221-225
Kod asimptomatskih bolesnika sa dijabetesom, starosti 40 godina i više, merenje kalcijumskog skora pomoću CT-a treba razmotriti za procenu rizika za KV događaj.	IIb	B	226, 227
Kod asimptomatskih bolesnika bez hipertenzije ili dijabetesa može se razmotriti EKG u miru.	IIb	C	-
Kod asimptomatskih bolesnika sa intermedijarnim rizikom (pogledati SCORE tablice za definiciju intermedijarnog rizika – www.healthscore.org), (uključujući bolesnike sa sedentarnim načinom života razmotriti počinjanje intenzivnog programa vežbi), stres EKG može se razmotriti za procenu rizika za KV događaj naročito ako se obrati pažnja na ne-EKG markere kao što je kapacitet za vežbanje.	IIb	B	228, 229
Kod asimptomatskih bolesnika sa dijabetesom ili asimptomatskih bolesnika sa velikim porodičnim opterećenjem IBS ili kada je prethodno testiranje za procenu rizika pokazalo visok rizik za IBS, kao što je kalcijumski skor 400 i više, stres imidžing testiranje (IMP, stres ehokardiografija, MRS) može se razmotriti za naprednu procenu rizika za KV događaj.	IIb	C	-
Kod asimptomatskih bolesnika sa niskim ili intermedijarnim rizikom (na osnovu SCORE tablica) stres imidžing testiranje nije indikovano za procenu rizika za KV događaj.	III	C	-

EKG – elektrokardiogram, KV – kardiovaskularni, CT – kompjuterizovana tomografija, IBS – ishemijska bolest srca, IMP – imidžing perfuzije miokarda, MRS – magnetna rezonanca srca

Tabela 22. Ponovna procena bolesnika sa SKB

Preporuke	Klasa dokaza	Nivo dokaza
Kontrolni pregledi se preporučuju svakih 4-6 meseci u prvoj godini nakon počinjanja terapije SKB što može biti produženo još jednu godinu. Kontrolni pregledi treba da se obavljaju kod lekara opšte prakse koji po potrebi može uputiti bolesnika kardiologu. Ovi kontrolni pregledi bi trebalo da podrazumevaju detaljnu anamnezu i laboratorijske analize krvi shodno kliničkom nalazu.	I	C
Preporučuje se uraditi EKG u miru na godišnjem nivou i dodatni EKG ako dođe do promena u anginoznom statusu ili simptomi upućuju na pojavu aritmije ili je došlo do uvođenja lekova koji mogu da utiču na srčani ritam.	I	C
Stres EKG ili stres imidžing testiranje se preporučuje ako je došlo do pojave novih simptoma ili postojeći perzistiraju uprkos medikamentnoj terapiji ukoliko je isključena hemodinamska nestabilnost.	I	C
Ponovna procena prognoze pomoću stres testiranja može se razmotriti kod asimptomatskih bolesnika nakon isteka perioda za koji je rezultat prethodnog testa bio validan ("period garancije").	IIb	C
Ponovljeni stres EKG može biti razmotren samo 2 godine nakon prethodnog testa (ukoliko nema promena u kliničkoj prezentaciji simptoma).	IIb	C

SKB – stabilna koronarna bolest, EKG – elektrokardiogram, period od 3 godine je savetovan u prethodnim vodičima,⁹¹ iako je prosečan period validnosti za normalan SPECT miokardnu perfuziju čak i duži kod pacijenata bez poznate KB (prosečno 5.5 godina)^{233,234}. Suprotno, period validnosti kod pacijenata sa poznatom KB je kraći i na njega dodatno utiču starost, ženski pol i prisustvo dijabetesa.²³³ Zbog toga je potrebna klinička procena, kako bi se utvrdila potreba za ponovnim stres testom koji treba da bude istog tipa (iste stres i vizualizacione tehnike).⁹¹

6.6 Ponovna procena pacijenata sa poznatom koronarnom bolesti

Klinički tok pacijenata sa poznatom stabilnom koronarnom bolesti može nadalje da ostane stabilan ili da se komplikuje sa fazama nestabilnosti, IM i srčanom insuficijencijom. Revaskularizacije(a) mogu biti neophodne u zavisnosti od toka bolesti. Preporuke za zbrinjavanje pacijenata u ovim kliničkim situacijama su date u odgovarajućim vodičima.^{1,89,172,231}

Ne postoje randomizovane studije koje evaluiraju uticaj različitih strategija praćenja na ishod pacijenata sa stabilnom koronarnom bolesti. Posebno, trenutno ne posto-

je podaci koji ukazuju da bilo kakvo praćenje pacijenata sa stres testovima popravlja ishod kod asimptomatskih pacijenata.²³² Pa ipak, ponovna procena prognoze nakon početne procene koja je dokumentovala nizak rizik za neželjene događaje (Slika 3), može da se obavi nakon isteka perioda u kome je test validan i kada je prognoza pacijenta postala manja jasna i povoljna (Tabela 22).

Period od 3 godine je savetovan u prethodnim vodičima,⁹¹ iako je prosečan period validnosti za normalan SPECT miokardnu perfuziju čak i duži kod pacijenata bez poznate KB (prosečno 5.5 godina)^{233,234}. Suprotno, period validnosti kod pacijenata sa poznatom KB je kraći i na njega dodatno utiču starost, ženski pol i prisustvo dijabe-

sa.²³³ Zbog toga je potrebna klinička procena, kako bi se utvrdila potreba za ponovnim stres testom koji treba da bude istog tipa (iste stres i vizualizacione tehnike).⁹¹

Konsenzusom je odlučeno da se mogu dati sledeće preporuke:

6.7 Posebna dijagnostička razmatranja: angina sa „normalnim” koronarnim arterijama (videti dodatak na veb sajtu)

Od uvođenja invazivne koronarne angiografije poznato je da mnogi pacijenti, posebno žene kojima se radi ova dijagnostička metoda zbog simptoma bola u grudima ili nedostatka vazduha tokom vežbanja, a za koje pacijent i/ili lekar smatra da je neodgovarajući, nemaju značajnu opstruktivnu KB.^{235,236} Ovi pacijenti se često prezentuju sa jednim od sledećih tipova bola u grudima, a svaki je u vezi sa drugačijom patologijom:

- (1) angina sa uglavnom tipičnom prezentacijom (iako trajanje može biti produženo i odnos sa vežbanjem ponekad nekonzistentan), koja često ima abnormalne rezultate na stres testu i obično predstavlja anginu zbog mikrovaskularne bolesti (mikrovaskularna angina);
- (2) bol, koji ima tipične karakteristike angine u pogledu lokacije i trajanja ali se dešava uglavnom u miru (atipična angina), što može biti uzrokovano koronarnim spazmom (vazospastična angina);
- (3) bol koji je lokalizovan u malom delu levog hemitoraksa, traje nekoliko sati ili čak dana, koji ne prolazi na nitroglicerini i može da se isprovocira palpacijom (neanginozni bol, često mišićnoskeletnog porekla).

Za kliničko-patološku korelaciju simptoma sa koronarnom anatomijom, pogledati dodatak na veb sajtu.

Pacijenti sa mikrovaskularnom anginom često imaju tipičnu konstelaciju klasičnih faktora rizika za ateroskleroze i predstavljaju veliku grupu pacijenata koji obavljaju različite neinvazivne stres testove, pa i ponovne invazivne koronarne angiografije sa namerom za revaskularizaciju. Mikrovaskularna bolest može da postoji zajedno sa angiografski značajnom stenozom ($\geq 70\%$). Ovi pacijenti verovatno pripadaju grupi od 20% pacijenata čiji simptomi i dalje perzistiraju nakon uspešne revaskularizacije.^{237,238}

Suprotno, pacijenti sa vazospastičnom anginom predominantno imaju simptome angine u miru, što može da indikuje urgentnu koronarografiju. Obrazloženje za angiografiju je da se ne propusti potencijalno rešiva opstruktivna ili subokluzivna lezija kod ovih pacijenata, koja može da se prezentuje kao akutni koronarni sindrom (AKS) sa ST elevacijom, IM bez ST elevacije ili nestabilna angina.

Naravno, bol u grudnom košu može biti uzrokovano gastro-ezofagusnom refluksnom bolesti, može biti mišićno-koštani problem, bolest aorte ili perikarda. Detaljna diskusija dijagnoze i lečenja ovih grupa sa neanginoznim bolom je izvan obima ovog Vodiča.

6.7.1 Mikrovaskularna angina

6.7.1.1 Klinička slika (videti dodatak na veb sajtu)

Na primarnu koronarnu mikrovaskularnu bolest treba posumnjati principom isključivanja kod pacijenata sa dovoljno tipičnim bolom u grudima, kod kojih EKG i/ili stres test rezultati ukazuju na ishemiju miokarda a koronarna angiografija nije pokazala fiksnu ili dinamičku opstrukciju epikardijalnih koronarnih arterija.⁵² Mikrovaskularna bolest može da se javi i u sklopu specifičnih bolesti,²³⁹ kao što je hipertrofična kardiomiopatija ili aortna stenoz, i ovo se definiše kao sekundarna koronarna mikrovaskularna bolest (to nije tema ovog Vodiča).

Arterijska hipertenzija, sa ili bez udružene hipertrofije komore, često se sreće kod ove populacije sa bolom u grudima i „normalnim koronarnim arterijama”. Posledica koronarne mikrovaskularne bolesti – koja se često naziva „hipertenzivna bolest srca”, ali se slična sreće kod pacijenata sa dijabetesom ili sa jako pozitivnom porodičnom anamnezom za bolest krvnih sudova – smanjena je rezerva koronarnog protoka (coronary flow reserve, CFR), a kasnije intersticijalna i perivaskularna fibroza, koja rezultuje u dijastolnoj disfunkciji leve komore.⁸⁶ Čak i kasnije u toku bolesti, mogu se stvoriti epikardijalni plakovi i stenoz, i eventualno dominirati kliničkom slikom.⁸⁶

6.7.1.2 Patogeneza i prognoza (videti dodatak na veb sajtu)

Više detalja o kliničkoj prezentaciji, patogenezi i prognozi koronarne mikrovaskularne bolesti je diskutovano u dodatku na veb sajtu ovog Vodiča.

6.7.1.3 Dijagnoza i lečenje koronarne mikrovaskularne bolesti (videti veb dodatak)

Dijagnoza i lečenje pacijenata sa mikrovaskularnom anginom predstavlja veliki izazov. Dijagnoza se može postaviti ako pacijent sa anginom provociranom vežbanjem ima normalne ili neopstruktivne koronarne arterije na angiografiji (koronarna CT angiografija ili invazivna), sa objektivnim znacima ishemije izazvane vežbanjem (ST depresija na EKG-u, ishemijske promene) tokom testa perfuzije miokarda. Uglavnom se ne izazivaju abnormalnosti pokreta zidova tokom stres eho testa dobutaminom (Tabela 23).²⁴⁰ Važno je razlikovati ovaj bol od nesrčanog bola. Difuzni spazam koronarne arterije, provociran u distalnoj epikardijalnoj koronarnoj arteriji i koji se verovatno širi na mikrovaskulaturu, može da se isprovocira intrakoronarnom injekcijom acetilholina u značajnom delu populacije pacijenata sa tipičnom koronarnom mikrovaskularnom bolesti.²⁴¹ Klinička prezentacija pacijenata sa mikrovaskularnom bolesti se razlikuje od vazospastične angine samo u tome da uz simptome u miru uobičajeno ima i simptome izazvane vežbanjem.

Tabela 23. Dijagnostički pristup bolesniku sa suspektnom koronarnom mikrovaskularnom bolešću

Preporuke	Klasa dokaza	Nivo dokaza
Stres ehokardiografija ili dobutaminski test treba razmotriti za utvrđivanje da li se poremećaji segmentne kinetike javljaju zajedno sa anginom i ST promenama	IIa	C
Transtorakalna Dopler ehokardiografija LKA sa merenjem dijastolnog koronarnog protoka nakon intravenskog davanja adenoza i u miru može se razmotriti za neinvazivnu procenu koronarne rezerve protoka	IIb	C
Intrakoronarno davanje acetilholina ili adenoza sa Dopler merenjem može se razmotriti tokom koronarne angiografije, ako se normalno vizuelizuju arterije, za procenu endotel-zavisne i endotel-nezavisne koronarne rezerve protoka, i za detekciju mikrovaskularnog/epikardijalnog spazma	IIb	C

LKA – leva koronarna arterija, Invazivne i neinvazivne metode koje podržavaju dijagnozu mikrovaskularne bolesti (i neke od preporuka koje slede) diskutovane su u veb dodatku ovog dokumenta.

6.7.2 Vazospastična angina

6.7.2.1 Klinička slika

Pacijenti sa vazospastičnom anginom se prezentuju sa tipično lokalizovanim anginoznim bolom, koji se javlja u miru ali se ne javlja ili se samo ponekad javlja sa vežbanjem. Takav bol se tipično javlja noću i u ranim jutarnjim časovima. Ako je bol jak, to može da uzrokuje prijem u bolnicu. Nitrati uglavnom otklone bol za nekoliko minuta. Angina u miru se često viđa kod pacijenata s inače stabilnom opstruktivnom aterosklerozom, dok se naporom izazvan spazam i bol javljaju ponekad kod pacijenata sa neopstruktivnom aterosklerozom.²⁴²

6.7.2.2 Patogeneza i prognoza (videti veb dodatak)

Ovi aspekti vazospastične angine se diskutuju u veb dodatku ovog dokumenta.

6.7.2.3 Dijagnoza vazospastične angine

6.7.2.3.1 Elektrokardiografija

EKG tokom vazospazma klasično pokazuje ST-elevaciju. Angiografski, kod ovih pacijenata se obično nalazi fokalni okluzivni spazam (Princmetalova ili variant angina)²⁴³. Većina pacijenta sa koronarnim vazospazmom ipak pokazuje na angiografiji izražen suptotalni distalni vazospazam, koji se najčešće povezuje sa ST-depresijom. Ovaj oblik vazospazma se povezuje sa mikrovaskularnim vazospazmom i nalazi se kod pacijenata koji se prezentuju sa mikrovaskularnom anginom i anginom u miru.^{244,245} Kako napad vazospazma prolazi sam od sebe brzo, teško ga je dokumentovati 12-odvodnim EKG-om. Ponovljen 24h EKG monitoring može da uhvati ST promene vezane za simptome angine kod ovih pacijenata.

6.7.2.3.2 Koronarna arteriografija

Iako ST elevacija u toku anginoznog bola i normalan koronarni angiogram čine dijagnozu variant angine vrlo verovatnom, izvesna nesigurnost postoji u postavljanju ove dijagnoze kada je slučaj lošije dokumentovan ili je klinički manje jasan.

Spontani spazam tokom koronarne angiografije se samo povremeno viđa kod pacijenata sa simptomima koji sugerišu vazospastičnu anginu. Otuda se koriste provokacioni testovi da bi pokazali prisustvo i tip koronarnog vazospazma. Hiperventilacija i test sa hladnim stimulusom (*cold pressor test*) imaju limitiranu senzitivnost u detekciji koronarnog spazma. Zbog toga se danas u većini centara koriste injekcije acetilholina da bi provocirale koronarni spazam (Tabela 24). Acetilholin se daje u rastućoj dozi do 200 µg, u različitim intervalima.²⁴⁶ Intrakoronarni provokacioni testovi sa ergonovinom sa rastućom dozom do 60 µg daju slične rezultate.²⁴⁶

Tabela 24. Dijagnoza vazospastične angine

Preporuke	Klasa dokaza	Nivo dokaza
Preporučuje se da se uradi EKG ako je moguće tokom anginoznog napada	I	C
Koronarna angiografija se preporučuje kod bolesnika sa tipičnim anginoznim tegobama u miru i promenama ST segmenta koje prolaze na primenu nitrata i/ili kalcijumskih antagonista da bi se utvrdio obim postojeće koronarne bolesti	I	C
Ambulatorni monitoring ST segmenta treba razmotriti da bi se identifikovale denivelacije ST segmenta u odsustvu povišene srčane frekvence	IIa	C
Intrakoronarni provokacioni testovi treba da se razmotre za identifikaciju koronarnog vazospazma kod bolesnika sa normalnim nalazom ili neznajnim suženjima na koronarnoj angiografiji i kliničkom slikom koronarnog vazospazma da bi se identifikovalo mesto i tip spazma	IIa	C

EKG – elektrokardiogram

Koronarni spazam može biti fokalni ili difuzni. Redukcija lumena 75-99% u poređenju sa dijametrom nakon injekcije nitroglicerina definiše se kao spazam u literaturi,²⁴⁷ ali jak bol u grudima sa ST-depresijom može da se dogodi i bez epikardijalnog spazma.²⁴⁸ Ovaj fenomen, odn. mikrovaskularni spazam, često se sreće kod pacijenata sa anamnezom mikrovaskularne angine. Redukcija lumena <30% često se sreće u nespastičnim segmentima i može da predstavlja „fiziološki“ konstriktivni odgovor na visoke doze acetilholina ili na provokaciju ergonovinom.

Test provokacije koronarnog spazma acetilholinom ili ergonovinom je bezbedan test,^{249,250} ako se supstanca ubrizga selektivno u levu koronarnu arteriju ili desnu koronarnu arteriju. Neinvazivni provokacioni testovi sa intravenskim davanjem ergonovina su takođe demonstrirani, sa ehokardiografijom ili perfuzionom scintigra-

fijom umesto elektrokardiografskog monitoringa, koje povećavaju senzitivnost i specifičnost ovih testova.²⁵¹ Pa ipak, zbog fatalnih komplikacija koje mogu da se dogode kod intravenskog davanja ergonovina zbog produženog spazma više krvnih sudova,²⁵² intrakoronarno davanje se preferira. Provokativni testovi sa intravenskim davanjem ergonovina ne preporučuju se kod pacijenata kod kojih se ne zna koronarna anatomija, niti kod pacijenata sa lezijama koje imaju visoki stepen opstrukcije na koronarnoj angiografiji.

7. Stil života i lečenje lekovima

7.1 Faktori rizika i lečenje ishemije

7.1.1 Opšti pristup pacijentima sa stabilnom koronarnom bolesti

Cilj lečenja stabilne koronarne bolesti srca je da se umanje simptomi i poboljša prognoza. Menadžment KB obuhvata modifikaciju stila života, kontrolu faktora rizika za KB, farmakološku terapiju baziranu na dokazima i edukaciju pacijenta. Preporuke za modifikaciju stila života su opisane u prethodnim ESC vodičima.^{37,62}

7.1.2 Modifikacija stila života i kontrola faktora rizika

7.1.2.1 Pušenje cigareta

Pušenje je snažan i nezavisan faktor rizika za KVB, i svaki oblik pušenja, uključujući i pasivno pušenje, treba da bude izbegnut kod svih pacijenata sa KVB.²⁵³ Benefit prestanka pušenja je naširoko prijavljiv, a ostavljanje pušenja je potencijalno najefikasniji od svih mera prevencije, i povezuje se sa smanjenjem mortaliteta za 36% nakon IM.²⁵⁵ Kliničari koji leče pacijente sa KB mogu da iskoriste ovu jedinstvenu situaciju kako bi istakli da rizik za KB može biti dramatično smanjen prekidanjem pušenja. Status pušenja kod svakog pacijenta treba da bude sistematično utvrđen (uključujući i pasivno pušenje), a svim pušačima treba da se savetuje prestanak pušenja uz pružanje pomoći u tome.³⁷ Prekid pušenja je složen proces jer pušenje izaziva i farmakološku i psihološku jaku zavisnot. Savetovanje, ohrabrenje i farmakološka potpora konzistentno popravljaju stopu uspeha. Terapija nikotinom je bezbedna kod pacijenata sa KB i treba rutinski da se preporučuje.^{256,257} Bupropion i vareniclin su se pokazali bezbednim kod pacijenata sa KB u nekim studijama,²⁵⁸⁻²⁶⁰ iako je bezbednost vareniclina nedavno proveravana u metaanalizi,²⁶¹ koja je pokazala mali, ali statistički značajan porast KVB tokom njegove upotrebe.

7.1.2.2 Dijeta (Tabela 25)

Zdrava dijeta smanjuje rizik za KVB. Osnove zdrave dijeta su sumirane dole u tekstu. Unos energije treba da bude limitiran na količinu energije potrebnu za održavanje (postizanje) zdrave telesne mase a to je $MBI < 25 \text{ kg/m}^2$. Uopšteno, kada se poštuju pravila za zdravu dijetu, nije potrebno unositi suplemente za hranu. Ω -3 polinezasićena masna kiselina (*polyunsaturated fatty acid*,

PUFA) uglavnom iz ribljeg ulja se potencijalno povezuje sa povoljnim uticajem na srčane faktore rizika, značajnim smanjenjem triglicerida, ali nisu sve studije pokazale smanjenje KV događaja.²⁶²⁻²⁶⁴ Tako da su trenutne preporuke da se poveća unos PUFA-e kroz unos ribe pre nego kroz suplemente.³⁷ Nedavno, najveća studija ikada izvedena tzv. mediteranska dijeta, pokazala je da je upotreba maslinovog ulja ili koštunjavog voća smanjila incidencu za ozbiljne kardiovaskularne događaje kod pacijenata koji imaju visoki rizik za KV događaje ali su bez prethodne KV bolesti.²⁶⁶

Tabela 25. Dijetarni unos

• Zasićene masne kiseline treba da čine <10% ukupnog energetskeg unosa zamenom sa polinezasićenim masnim kiselinama.
• Trans nezasićene masne kiseline treba da čine <1% ukupnog energetskeg unosa.
• <5g soli dnevno.
• 30-45g vlakana dnevno, preko proizvoda sa celim zrnima, voća i povrća.
• 200g voća dnevno (2-3 porcije).
• 200g povrća dnevno (2-3 porcije).
• Konzumiranje ribe najmanje dva puta nedeljno, pri čemu bar jednom riba sa omega-3 masnim kiselinama.
• Konzumiranje alkoholnih pića treba da bude ograničeno na 2 čaše dnevno (20g alkohola po danu) za muškarce i 1 čaša (10g alkohola dnevno) za žene koje nisu trudne.

7.1.2.3 Fizička aktivnost

Redovna fizička aktivnost se povezuje sa smanjenjem KV morbiditeta i mortaliteta kod pacijenata sa poznatom KB i fizička aktivnost treba da bude svakodnevna. Aerobno vežbanje treba da bude ponuđeno pacijentima sa poznatom KB, obično kao deo struktuiranog kardiovaskularnog rehabilitacionog programa, uz potrebnu evaluaciju kapaciteta za vežbanje i rizika povezanog sa vežbanjem. Pacijenti sa prethodnim akutnim IM, koronarnim bajpasevima, perkutanom koronarnom intervencijom, stabilnom anginom pectoris i stabilnom hroničnom srčanom insuficijencijom treba da imaju umeren do težak aerobni trening ≥ 3 puta nedeljno i po 30 minuta svaki dan. Pacijenti sa sedentarnim načinom života treba da budu jako ohrabreni da otpočnu sa vežbanjem laganog intenziteta nakon stratifikacije rizika.³⁷ Kod pacijenata sa značajnom KB koji nisu kandidati za revaskularizaciju, vežbanje kao alternativna mera može da ublaži simptome i poboljša prognozu.

7.1.2.4 Seksualna aktivnost

Seksualna aktivnost predstavlja fizički rad do 6 MET-a (1 MET = oko 3.5 ml potrošnje kiseonika/kg/min) u zavisnosti od vrste aktivnosti. Aktivacija simpatikusa raste tokom seksualnog uzbuđenja pa srčana frekvencija i krvni pritisak mogu biti veći od očekivanog za nivo vežbanja. Na taj način seksualna aktivnost može da trigeruje ishemiju, pa nitroglicerina pre seksualnog odnosa može biti od pomoći kao u drugim fizičkim aktivnostima.

Pacijenti sa blagom anginom, uspešnom koronarnom revaskularizacijom i funkcionalnom klasom I New York udruženja za srčane bolesti (*New York Heart Asso-*

ciation, NYHA) generalno ne treba da se posebno procenjuju pre nego što ponovo počnu sa seksualnom aktivnošću. Pacijenti sa više simptoma od strane srca, uključujući umerenu anginu, mogu da urade stres test vežbanjem kako bi se procenio rizik a pacijent uverio. Vežbanje treba da bude podržano, kako bi se popravio kapacitet za vežbanje i smanjila potrošnja kiseonika tokom seksualne aktivnosti.

Eretilna disfunkcija se povezuje sa kardiovaskularnim rizikom i česta je kod pacijenata sa KB. Zajednički imenitelj za erekttilnu disfunkciju i KB je endotelijalna disfunkcija i lekovi za hipertenziju naročito beta-blokatori i tiazidi koji povećavaju rizik za erekttilnu disfunkciju.

Stil života i lekovi, uključujući gubitak u telesnoj masi, vežbanje, prestanak pušenja i terapiju statinima ublažavaju erekttilnu disfunkciju.²⁶⁷ Farmakološka terapija sa inhibitorima fosfodiesteraze (FDE) 5 (sildenafil, tadalafil i vardenafil) efikasni su, bezbedni i dobro se tolerišu kod muškaraca sa stabilnom KB.²⁶⁸ Pacijenti sa niskim rizikom, kao što je već definisano, obično mogu da dobiju inhibitore FDE 5 bez prethodne evaluacije. Pa ipak, upotreba donora azot monoksida (na primer: nitroglicerina, isosorbida mononitrat, isosorbida dintrat) apsolutno su kontraindikovani zajedno sa inhibitorima FDE 5 zbog sinergističkog efekta na vazodilataciju, uzrokujući hipotenziju i hemodinamski kolaps. FDE 5 inhibitori se ne preporučuju kod pacijenata sa niskim krvnim pritiskom, teškom srčanom insuficijencijom (NYHA III-IV), refraktornom anginom i nedavnim KV događajem.^{269,270} Pacijent mora da bude informisan o potencijalno opasnoj interakciji između inhibitora FDE 5 i nitrata. Ako pacijent koji uzima inhibitore FDE 5 dobije bol u grudima, nitrati ne treba da se daju u prva 24 h (sildenafil, vardenafil) do 48 h (Tadalafil).

7.1.2.5 Regulacija telesne težine

Oba, i prekomerna telesna težina i gojaznost se povezuju sa povećanim rizikom za umiranje od KB. Smanjenje telesne težine kod preterano uhranjenih i kod gojaznih se preporučuje kako bi se ostvarili korisni efekti na krvni pritisak, dislipidemiju i metabolizam glukoze.³⁷ Prisustvo apnee tokom spavanja treba pažljivo da bude provereno kod gojaznih osoba. Apnea tokom spavanja se povezuje sa povećanim rizikom za KV mortalitet i morbiditet.²⁷¹

7.1.2.6 Regulacija masnoća u krvi

Dislipidemija treba da bude regulisana prema vodičima lekovima i promenom stila života.⁶² Pacijenti sa poznatom KB imaju visoki rizik za KVS događaje, i treba im da uzimaju statine u terapiji, nezavisno od nivoa holesterola male gustine (low density cholesterol, LDL). Cilj je da LDL bude manji od 1.8 mmol/l (<70 mg/dL) ili smanjenje za > od 50% LDL kada se ciljana vrednost ne može dostići. U većini slučajeva ovo se postiže sa monoterapijom statinima. Ostale intervencije (npr. fibrati, smole, nikotinska kiselina, ezetimibe) mogu da smanje LDL holesterol ali nije pokazana korist za kliničke ishode kod ovih alternativnih lekova. Iako su povećane vrednosti triglicerida i snižene vrednosti holesterola velike gustine (high density cholesterol, HDL) povezane sa povećanim rizikom za KVB, dokazi kliničkih studija su nedovoljni da bi se odredile ciljane vrednosti, koje se ne preporučuju.

Kod pacijenata koji treba da rade prekutnu koronarnu intervenciju za stabilnu KB, pokazano je da visoke doze atorvastatina smanjuju učestalost periproceduralnog IM u obe grupe, i kod pacijenata sa tek uvedenim atorvastatinom u terapiju i kod pacijenata koji ga hronično uzimaju.^{62,272} Stoga, pre koronarne intervencije treba uzeti u obzir davanje punih doza statina koji su jačeg intenziteta delovanja.⁶²

7.1.2.7 Arterijska hipertenzija

Posebna pažnja treba da se obrati na povećan krvni pritisak, ali se prag za povećan krvni pritisak razlikuje kod krvnog pritiska merenog kod kuće ili 24 h monitoringa krvnog pritiska na poslu ili klinici (videti tabelu 26).

Tabela 26. Vrednosti krvnog pritiska za definiciju hipertenzije sa različitim tipovima merenja krvnog pritiska (adaptirano iz rada Umipierrez i sar. 273)

	SKP (mmHg)	DKP (mmHg)
KP na poslu	140	90
KP kod kuće	135	85
Ambulatorni KP		
24h	130	80
Tokom dana (ili ubudnom stanju)	135	85
Tokom noći (tokom spavanja)	120	70

KP – krvni pritisak, SKP – sistolni krvni pritisak, DKP – dijastolni krvni pritisak

Povećan krvni pritisak je glavni faktor rizika za KB kao i za srčanu insuficijenciju, cerebrovaskularnu bolest i insuficijenciju bubrega. Postoji dovoljno dokaza koji preporučuju da sistolni krvni pritisak (SKP) treba da bude <140mmHg i dijastolni krvni pritisak (DKP) <90mmHg kod pacijenata sa stabilnom KB i hipertenzijom. Na osnovu trenutnih podataka, treba biti oprezan i savetovati smanjenje SKP/DKP na vrednosti od 130-139/80-85 mmHg. Krvni pritisak kod dijabetičara treba da bude <140/85mmHg (videti dole).^{37,273}

7.1.2.8 Dijabetes i drugi poremećaji (videti takođe poglavlje 9 i dodatak na veb sajtu)

Šećerna bolest je snažan faktor rizika za KV komplikacije, povećava rizik za progresiju koronarne bolesti i treba da se pažljivo leči sa dobrom kontrolom glikoliziranog hemoglobina (HbA1c) koji generalno treba da bude <7.0% (53mmol/mol) i <6.5%-6.9% (48-52 mmol/mol) na individualnoj bazi. Kontrola glikemije zavisi od individualnih karakteristika pacijenta, starosti, prisustva komplikacija i trajanja dijabetesa.

Što se tiče drugih bolesti, preporučuje se kontrola faktora rizika, uključujući telesne težine, davanje preporuka za vežbanje i terapiju statinima sa ciljem da LDL bude manji od 1.8mmol/l (<70 mg/dL) kod dijabetičara sa angiografski dokazanom KB.⁶² Tradicionalni terapijski cilj za krvni pritisak kod dijabetičara <130mmHg, nije podržan dokazima u studijama koje su pratile ishode i teško ga je postići kod većine pacijenata. Tako da je ciljni krvni pritisak kod pacijenata sa KB i dijabetesom <145/85 mmHg. Inhibitori angiotenzin konvertujućeg enzima (*an angio-*

tensin converting enzyme, ACE) ili blokatori renin-angiotenzin receptora treba uvek da budu uključeni u terapiju zbog protektivnog efekta na bubrege.^{37,274,275}

Pacijenti sa hroničnom bolesti bubrega (*chronic kidney disease*, CKD) su pod najvećim rizikom i kod njih posebno treba da se obrati pažnja na faktore rizika i da se postignu ciljne vrednosti krvnog pritiska i masnoća. Statini se generalno dobro tolerišu u stadijumima CKD 1-2 (GFR >60-89 mL/min/1.73m²) dok u stadijumima CKD 3-5, treba da se odaberu statini koji se minimalno izlučuju preko bubrega (atorvastatin, fluvastatin, pitavastatin, rosuvastatin).⁶²

7.1.2.9 Psihosocijalni faktori

Depresija, anksioznost i zabrinutost su česti kod pacijenata sa KB. Pacijenti treba da budu evaluisani i treba da im se pruži odgovarajuća nega. Pacijente treba uputiti na psihoterapiju, za medikamentnu terapiju ili podršku u slučajevima značajnih simptoma depresije, anksioznosti i neprijateljskog stava. Ovaj pristup može da smanji simptome i poboljša kvalitet života, iako su dokazi za definitivnu korist za KV ciljeve inkonzistentni.³⁷

7.1.2.10 Kardiovaskularna rehabilitacija

Sveobuhvatni režimi za redukciju rizika uključeni u kardiovaskularnu rehabilitaciju treba da se preporučuju pacijentima sa KB.^{37,276} Kardiovaskularna rehabilitacija se obično preporučuje pacijentima posle IM ili nedavne koronarne intervencije, ali treba da bude uzeta u obzir kod svih pacijenata sa KB, uključujući one sa hroničnom anginom. Srčana rehabilitacija bazirana na vežbanju je efikasna u smanjenju ukupnog i KVS mortaliteta i broja hospitalizacija,²⁷⁶ dok su efekti na ukupni IM ili revaskularizaciju (CABG ili PCI) manje jasni, naročito dugoročno.^{277,278}

Dokazi takođe ukazuju na koristan efekat po kvalitet života skopčan sa zdravljem (*quality of life*, QoL). U odabranim podgrupama, kardiovaskularna rehabilitacija u bolnici može biti zamenjena kućnom, koja nije inferiornija. Učešće pacijenata u kardiovaskularnoj rehabilitaciji ostaje ipak veoma malo, naročito kod žena, starijih i socioekonomski ugroženih slojeva, tako da oni mogu imati korist od sistematičnog upućivanja na rehabilitaciju.

7.1.2.11 Vakcinacija protiv Influenze

Godišnja vakcinacija protiv Influenze preporučuje se kod pacijenata sa KB, naročito starijih.^{279,280}

7.1.2.12 Supstitucionna terapija hormonima

Decenijama, dokazi epidemioloških i laboratorijskih studija su nam ukazivali da cirkulišući estrogeni imaju koristan efekat na KVB i da bi onda i supstitucionna terapija hormonima bila korisna (*hormone replacement therapy*, HRT). Ipak, rezultati velikih randomizovanih studija nisu podržali ovo; nasuprot, HRT povećava rizik za KVB kod žena starijih od 60 godina.²⁸¹

Mehanizmi su nejasni, ako se počne sa HRT ranije (u vreme menopauze) kod žena sa intaktnim vaskularnim endotelom i sa malo KV faktora rizika, uticaj HRT se još uvek razmatra.²⁸²

Ipak, HRT se trenutno ne preporučuje u primarnoj ili sekundarnoj prevenciji KVB.

7.1.3 Farmakološka terapija stabilne koronarne bolesti

7.1.3.1 Ciljevi terapije

Dva cilja farmakološke terapije stabilne KB su olakšanje simptoma i prevencija KV događaja.

Olakšanje simptoma angine: brzo delujuće formule nitroglicerina mogu odmah da olakšaju simptome angine u trenutku kad anginozna epizoda počne ili kada će se ona verovatno dogoditi (trenutna terapija ili prevencija angine). Antiishemijski lekovi, ali takođe i promene stila života, redovno vežbanje, edukacija pacijenta i revaskularizacija – svi imaju ulogu u dugotrajnom smanjenju ili otklanjanju simptoma (dugotrajna prevencija).

Da *prevenira pojavu KV događaja*: naponi da se prevenira IM i smrt u koronarnoj bolesti fokusiraju se primarno na smanjenje incidence akutnih trombotičnih događaja i razvoja disfunkcije komore. Ovi ciljevi se postižu sa farmakološkim intervencijama ili promenom stila života koji: (i) smanjuju progresiju plaka; (ii) stabilizuju plak, smanjenjem inflamacije i (iii) preveniraju trombozu, kod pucanja plaka ili erozije. Kod pacijenata sa izraženim lezijama koronarnih arterija koje snabdevaju ugroženi miokard, kombinovana farmakološka i revaskularizaciona strategija daje dodatne mogućnosti za poboljšanje prognoze popravljajući perfuziju srca ili obezbeđujući alternativne puteve perfuzije.

7.1.3.2 Lekovi

Dokazi o optimalnoj medikamentnoj terapiji (OMT) za stabilnu KB su sumirani na drugom mestu.²⁸³ Tabela 27 pokazuje glavna neželjena dejstva, kontraindikacije i glavne interakcije između lekova za svaku klasu lekova. Tabela 28 predstavlja preporuke za terapiju lekovima.

7.1.3.3 Antiishemijski lekovi

7.1.3.3.1 Nitrati. Nitrati su dilatatori koronarnih arteriola i venski dilatatori, i oni su osnova olakšanja simptoma kod angine u naporu, delujući preko svoje aktivne komponente oksida azota (NO) i smanjenjem prethodnog opterećenja srca (preload).

Kratodelujući nitrati za akutnu anginu u naporu. Sublingvalni nitroglicerina je standardna početna terapija za anginu u naporu. Kada angina počne, pacijent treba da sedne (stajanje olakšava nastanak sinkope, ležanje povećava vraćanje krvi u srce i rad srca) i da uzme sublingvalno nitroglicerina (0.3-0.6mg) svakih 5 minuta dok bol ne prođe ili se dostigne maksimalna doza od 1.2mg unutar 15 minuta. Nitroglicerina sprej deluje mnogo brže. Nitroglicerina može da se uzme kao profilaksa kada se angina očekuje, kao što su sledeće aktivnosti: uzimanje obroka, emocionalni stres, seksualna aktivnost i hladnije vreme.²⁸³

Isosorbid dinitrat (oralni preparat) se često daje u profilaksi angine. U ključnoj placebo-kontrolisanoj studiji, vežbanje se značajno popravilo za 6-8h posle jedne oralne doze od 15-120mg isosorbid dinitrata, ali samo za 2h kada se ista doza ponovno davala četiri puta dnevno, uprkos mnogo većoj koncentraciji isosorbid dinitrata u plazmi tokom doza održavanja nego pri jednokratnoj terapiji.²⁸⁴ Formula isosorbid dinitrata koja produženo oslobađa lek, sa 40mg ujutru i ponovo 7 h

Tabela 27. Glavni neželjeni efekti, kontraindikacije, interakcije između lekova i oprez kod primene antiishemijskih lekova (Lista nije isključiva: pogledati Upustvo o leku za detaljne karakteristike leka)

Klasa leka	Neželjena dejstva ^a	Kontraindikacije	Interakcije između lekova	Oprez
Kratko-delujući i dugo-delujući nitrati ³²⁹	• Glavobolja • Hiperemija lica • Hipotenzija • Sinkopa i posturalna hipotenzija • Refleksna tahikardija • Methemoglobinemija	• Hipertrofična opstruktivna kardiomiopatija	• Inhibitori 5-fosfodiesteraze (sildenafil i slični lekovi) • α adrenergički blokatori • BKK	-
β blokatori ^{291,293,301,b}	• Umor, depresija³⁰⁴ • Bradikardija • Srčani blok • Bronhospazam • Periferna vazokonstrikcija • Posturalna hipotenzija • Impotencija • Hipoglikemija/ maskiranje znakova hipoglikemije	• Niska srčana frekvencija ili poremećaj u sprovođenju • Kardiogeni šok • Astma • Oprez kod HOBP-a: mogu se koristiti kardi selektivni β blokatori ako je puna terapija HOBP-a sa inhalacionim kortikosteroidima i dugo-delujućim β agonistima³³⁰ • Izražena periferna vaskularna bolest • Dekompenzovana srčana insuficijencija • Vazospastična angina	• BKK koji snižavaju frekvenciju • depresori SA švora ili AV sprovođenja	• Dijabetičari • HOBP³³⁰
BKK koji snižavaju frekvenciju ^{303,304}	• Bradikardija • Poremećaj sprovođenja • Mala ejeckiona frakcija • Konstipacija • Hiperplazija desni	• Mala srčana frekvencija ili poremećaj srčanog ritma • Sick Sinus sindrom • Kongestivna srčana insuficijencija • Nizak KP	• Kardiodepresori (β blokatori, flekainid) • CYP3A4 supstrati	-
BKK: dihidropiridinski ^{27,305,311}	• Glavobolja • Oticanje zglobova • Umor • Hiperemija lica • Refleksna tahikardija	• Kardiogeni šok • Umerena do tesna aortna stenozna • Opstruktivna kardiomiopatija	• CYP3A4 supstrati	-
Ivabradin ³⁰⁷	• Problemi sa vidom • Glavobolja, vrtoglavica • Bradikardija • Atrijalna fibrilacija • Srčani blok	• Mala srčana frekvencija ili poremećaj srčanog ritma • Alergija • Izraženi hepatitis	• Lekovi koji produžavaju QT interval • Makrolidni antibiotici • Anti-HIV lekovi • Antiglivični lekovi	• > 75 godina • Bubrežna insuficijencija
Nikorandil ⁷⁷	• Glavobolja • Hiperemija lica • Vrtoglavica, malaksalost • Muka • Hipotenzija • Oralne, analne i gastrointestinalne ulceracije	• Kardiogeni šok • Srčana insuficijencija • Nizak KP	• Inhibitori 5-fosfodiesteraze (sildenafil i slični lekovi)	-
Trimetazidin ^{315,316}	• Nelagodnost u želucu • Muka • Glavobolja • Poremećaji pokreta	• Alergija • Parkinsonova bolest • Tremor i poremećaji pokreta • Oslabljena bubrežna funkcija	• Nijedna prijavljena	• Oslabljena bubrežna funkcija • Starije životno doba
Ranolazin ^{317,218,318}	• Vrtoglavica • Konstipacija • Muka • Produžen QT interval	• Ciroza jetre	• supstrati CYP450 (digoksin, simvastatin, ciklosporin) • Lekovi koji produžavaju QT interval	-
Alopurinol ³²³	• Osip • Nelagodnost u želucu	• Hiperosetljivost	*Merkaptopurin/ Azatiopirin	• Bubrežna insuficijencija

BKK – blokatori kalcijumskih kanala, HOBP – hronična opstruktivna bolest pluća, SA – sinoatrijalni, AV – atrioventrikularni, ^aVeoma česti ili česti, mogu da variraju od leka do leka, ^bAtenolol, metoprolol, bisoprolol, karvedilol

Tabela 28. Medikamentna terapija bolesnika sa SKB

Indikacije	Klasa dokaza	Nivo dokaza	Reference
Uopštena razmatranja			
Optimalna medikamentna terapija se sastoji od najmanje jednog leka za olakšanje simptoma angine/ishemije i jednog leka za prevenciju KV događaja	I	C	-
Preporučuje se edukacija bolesnika o bolesti, faktorima rizika i načinu lečenja	I	C	-
Indikovano je da se proverí odgovor bolesnika na terapiju nedugo nakon započinjanja	I	C	-
Olakšanje simptoma angine/ishemije^a			
Kratko-delujući nitrati se preporučuju	I	B	3,329
Prvu liniju terapije treba započeti sa β blokatorima i/ili blokatorima kalcijumskih kanala da bi se kontrolisali srčani ritam i simptomi	I	A	3,331
Za drugu liniju terapije preporučeno je uključiti dugo-delujuće nitrats ili ivabradin ili nikorandil ili ranolazin, u skladu sa srčanim ritmom, krvnim pritiskom i toleranciji.	IIa	B	177, 307, 3, 199, 284, 286, 308, 319-321, 328
Za drugu liniju terapije, može se razmotriti trimetazidin.	IIb	B	313, 315
U skladu sa komorbiditetima/tolerancijom lekova indikovano je da se druga linija terapije koristi kao prva linija terapije kod odabranih bolesnika.	I	C	-
Kod asimptomatskih bolesnika sa velikim poljima ishemijske (>10%), treba razmotriti β blokatore	IIa	C	-
Kod bolesnika sa vazospastičnom anginom, treba razmotriti blokatore kalcijumskih kanala i dugo-delujuće nitrats a izbegavati β blokatore	IIa	B	3, 365
Prevenција KV događaja			
Male doze aspirina se preporučuju svakodnevno kod svih bolesnika sa SKB	I	A	333, 334, 366
U slučaju intolerancije aspirina indikovano je klopidoğrel kao alternativa	I	B	335
Statini se preporučuju kod svih bolesnika sa SKB	I	A	62
Preporučuje se upotreba ACE inhibitora (ili antagonista angiotenzinskih receptora) u slučaju komorbiditeta (srčana insuficijencija, hipertenzija ili dijabetes).	I	A	348, 349, 351, 352

KV – kardiovaskularni, SKB – stabilna koronarna bolest, ACE – angiotenzin konvertujućí enzim, ^aBez dokaza o koristi u smislu prognoze

posle, nije se pokazala superiornijom od placeba u velikoj multicentričnoj studiji.²⁸⁴ Stoga se dugotrajnija terapija isosorbid dinitratom ne zasniva na dokazima.

Mononitrati imaju slično doziranje i efekte kao što ima isosorbid dinitrat. Tolerancija na nitrats, takođe potencijalni problem, može da se prevenira promenom u doziranju i vremenu uzimanja, kao i uzimanjem preparata koji sporo oslobađaju aktivnu supstancu.^{285,286} Zbog toga samo dva puta uzimanja brzo-oslobađajućeg preparata ili veoma visoke doze sporo-oslobađajućeg mononitrata, takođe dva puta dnevno, daju održivi antianginozni benefit.

Transdermalni nitroglicerinski flasteri nisu uspeli da obezbede 24h pokrivenost tokom dugotrajne upotrebe. Diskontinuirana upotreba na 12h intervalima omogućava da efekti počnu i prestanu u roku od nekoliko minuta i da traju 3–5h. Ne postoje podaci o koristi druge ili treće doze tokom hronične primene.

Nitrati neželjena dejstva. Hipotenzija je najozbiljniji, a glavobolja najčešći neželjeni efekat nitrata. Glavobolje (aspirin može da otkloni) mogu da utiču da pacijenti ne žele da uzimaju ove lekove, mada je to obično prolazno.

Neuspeh terapije. Podrazumeva rezistenciju i toleranciju na oksid nitrita (NO).

Interakcije nitrata sa drugim lekovima. Mnoge su farmakodinamske, uključujući potenciranje vazodilatatornog dejstva sa blokatorima kanala kalcijuma. Veoma

teška hipotenzija može da se dogodi pri terapiji sa inhibitorima PDE5 (sildenafil i drugi) za erektilnu disfunkciju ili za terapiju plućne hipertenzije. Sildenafil smanjuje krvni pritisak za 8.4/5.5 mmHg a mnogo više sa nitratsima. U slučaju nesmotrene kombinacije PDE5-nitrats, može biti potrebna administracija α -adrenergickih agonista ili čak noradrenalina. Nitrats ne treba da se daju uz α -adrenergičke blokatore. Kod muškaraca sa problemima prostate koji uzimaju tamsulozin (α 1A i α 1D blokator) može da se daje nitrat.

7.1.3.3.2 β -blokatori. β -blokatori deluju direktno na srce tako što smanjuju srčanu frekvencu, kontraktilnost, atrio-ventrikularno sprovođenje i ektopičnu aktivnost. Dodatno, mogu da povećaju perfuziju ishemičnih zona tako što produžavaju diastolu i povećavaju vaskularnu rezistenciju u neishemičnim zonama. Kod pacijenata posle IM, β -blokatori smanjuju rizik za KV smrt i IM za 30%.²⁸⁷ Tako da β -blokatori mogu biti protektivni kod pacijenata sa stabilnom KB, ali bez dokaza koji to podržavaju u placebo-kontrolisanim kliničkim studijama. Pa ipak, nedavna retrospektivna analiza iz REACH registra je ukazala da kod pacijenata sa samo rizikom za KB, poznatim prethodnim IM, ili poznatom KB bez IM, upotreba β -blokatora nije povezana sa smanjenjem rizika za KVS događaje.²⁸⁸ Iako je korišćen *propensity* skor u analizi, njoj nedostaje randomizovana evaluacija. Među

ostalim ograničenjima je i to da je većina studija sa β -blokatorima, kod pacijenata posle IM, rađena pre primene ostalih mera sekundarne prevencije, kao što su statini i ACE inhibitori, ostavljajući nesigurnost po pitanju njihove efikasnosti kada se dodaju modernim terapijskim strategijama. β -blokatori su jasno efikasni u kontroli angine indukovane vežbanjem, popravljajući kapacitet vežbanja i smanjujući i ishemijske i neishemijske epizode. Što se tiče kontrole angine β -blokatori i blokatori kanala kalcijuma su slični.²⁸⁹⁻²⁹² β -blokatori mogu da se kombinuju sa dihidropiridinima za kontrolu angine.²⁹³⁻²⁹⁷ Kombinacija β -blokatora i verapamila ili dilitazema treba da se izbegava zbog rizika za bradikardiju i AV blok (Tabela 27).

U Evropi se najviše koriste β -blokatori sa predominantno β_1 blokadom, kao što su metoprolol,²⁹⁸ bisoprolol, atenolol ili nebivolol. Karvedilol, neselektivni β - α_1 blokator se takođe često koristi. Svi oni smanjuju srčane događaje kod pacijenata sa srčanom insuficijencijom.²⁹⁹⁻³⁰² Kao zaključak, postoje dokazi koji ukazuju na prognostičku korist β -blokatora kod pacijenata posle IM ili u srčanoj insuficijenciji. β -blokatori mogu biti antianginalna prva linija kod pacijenata sa stabilnom KB a koji nemaju kontraindikacije. Nebivolol i bisoprolol se delimično izlučuju preko bubrega, dok se metoprolol i karvedilol metabolišu preko jetre pa su tako bezbedniji kod pacijenata sa ugroženom funkcijom bubrega.

7.1.3.3.3 Blokatori kanala kalcijuma. Ovi lekovi su vazodilatatori i smanjuju perifernu vaskularnu rezistenciju. To su heterogena grupa lekova koji se hemijski mogu klasifikovati u dihidropiridine i nedihidropiridine, na osnovu farmakologije da selektivno inhibiraju otvaranje L-kanala u glatkim mišićima krvnih sudova i u miokardu.

Razlika između dihidropiridina i nedihidropiridina se ogledaju u različitim mestima vezivanja na kalcijumskom kanalu i većoj vaskularnoj selektivnosti dihidropiridina (amlodipin, nifedipin, felodipin).

Nedihidropiridini, preko nodalne inhibicije, smanjuju srčanu frekvencu (verapamil i dilitazem) što objašnjava va njihovo antianginalno dejstvo.

Nedihidropiridini (blokatori kalcijumskog kanala koji smanjuju srčanu frekvencu)

Verapamil. Među svim blokatorima kalcijumskog kanala, verapamil ima najviše indikacija, uključujući sve vrste angina (napor, vazospastična, nestabilna), supraventrikularne tahikardije i hipertenziju.

Indirektni dokazi sugerišu dobru bezbednost ali sa rizikom za srčani blok, bradikardiju i srčanu insuficijenciju. U poređenju sa metoprololom, antianginalna aktivnost je slična.²⁹⁸ U poređenju sa atenololom u hipertenziji i KB, verapamil uzrokuje manje novog dijabetesa, manje napada angine,³⁰³ i manje psihološke depresije.³⁰⁴ β -blokada kombinovana sa verapamilom se ne savetuje (zbog rizika za srčani blok): umesto toga se savetuje dihidropiridin β -blokada.

Dilitazem. Dilitazem zbog svog profila sa malo neželjenih dejstava, ima prednosti u poređenju sa verapamilom, u terapiji angine u naporu.²⁹⁵ Kao verapamil, deluje kao periferni vazodilatator, olakšava koronarnu vazokon-

strikciju izazvanu naporom, ima malo negativno inotropno dejstvo i malu inhibiciju sinusnog čvora. Ne postoje studije koje su poredile ishode dilitazema i verapamila. Kao i kod verapamila, kombinacija sa β -blokadom, kao i upotreba kod pacijenata sa KB i disfunkcijom leve komore, ne savetuje se.

Dihidropiridini

Dugodelujući nifedipin. Ovaj lek je moćni vazodilatator arterija sa malo ozbiljnih neželjenih dejstava. Posebno je testiran kod pacijenata sa hipertenzijom i anginom kada se dodaju β -blokadi.²⁷ U studiji ACTION, velikoj placebo-kontrolisanoj studiji dugodelujući nifedipin kod pacijenata sa stabilnom KB, pokazao se bezbednim. Smanjio je potrebu za koronarnom angiografijom i kardiovaskularnim intervencijama.²⁷ Malo je kontraindikacija za nifedipin (tesna aortna stenoza, opstruktivna kardiomiopatija, ili srčana insuficijencija) i pažljiva kombinacija sa β -blokadom je obično izvodljiva i poželjna. Vazodilatatorna neželjena dejstva uključuju glavobolju i otok članaka.

Amlodipin. Dugodelujući amlodipin se dobro toleriše i efikasan je u jednoj dnevnoj dozi kao antianginalni i antihipertenzivan lek, što ga razlikuje od lekova koji se uzimaju dva ili tri puta dnevno. Neželjena dejstva su mala: uglavnom otok članaka. Kod pacijenta sa KB i normalnim arterijskim pritiskom, amlodipin smanjuje KVS događaje u 24-mesečnoj studiji.³⁰⁵ Ishemija izazvana vežbanjem efektivnije se smanjuje amlodipinom nego atenololom, a kombinacija je čak poželjnija.³⁰⁶

Pa ipak, kombinacija blokatori kalcijumskog kanala, β -blokada se često slabije koristi, iako su neke studije pokazale da je stabilna angina ovako optimalno tretirana.

Ostali. Felodipin, lacidipin i lerkanidipin imaju zajedničke karakteristike drugih dugodelujućih dihidropiridina.

7.1.3.3.4 Ivabradin. Ivabradin snižava srčanu frekvencu, tako što selektivno inhibira pejsmejer funkciju sinusnog cvora, što smanjuje potrebu miokarda za kiseonikom bez uticaja na srčanu kontrakciju ili na krvni pritisak.³⁰⁷ Odobren je od starne Evropske agencije za lekove (European Medicines Agency, EMA) za terapiju hronične stabilne angine pektoris kod pacijenata koji su netolerantni, ili neadekvatno kontrolisani, β -blokatorima i kod kojih srčana frekvencija prelazi 60 otkucaja/min. (u sinusnom ritmu).^{220,307} Ivabradin je bio isto efikasan kao atenolol ili amlodipin kod pacijenata sa stabilnom KB; a dodavanje ivabradina od 7.5mg dva puta dnevno terapiji sa atenololom dalo je bolju kontrolu srčane frekvence i anginalnih simptoma.^{307,308} Kod 1507 pacijenata sa prethodnom anginom koji su uključeni u evaluaciju morbiditeta-mortaliteta blokadom I_f (studija BEAUTIFUL), ivabradin je smanjio glavni cilj sastavljen od KVS smrti, hospitalizacije sa IM i srčanom insuficijencijom. Efekat je bio dominantan kod pacijenata sa srčanom frekvencom ≥ 70 otkucaja/min.³²⁸ Ivabradin je efikasan antianginalni lek, sam ili u kombinaciji sa β -blokatorima.

7.1.3.3.5 Nikorandil. Nikorandil je nitratni derivat nikotinamida koji može da se koristi u prevenciji i dugoročnoj terapiji angine,¹⁷⁷ i može da se doda posle β -blokatora i blokatora kalcijumskog kanala. Odobren je od strane

agencije EMA, ali ne i od strane FDA. Nikorandil dilatira epikardijalne koronarne arterije i stimulise ATP senzitivne kanale kalijuma (KATP) u vaskularnim glatkim mišićima. U prospektivnoj studiji Uticaj nikorandila u angini (Impact Of Nicorandil in Angina, IONA), tokom prosečnog praćenja 1.6 godine kod 5126 pacijenata sa stabilnom KB, KVS događaji su redukovani za 14% (relativni rizik 0.86; $p=0.027$). Međutim, olakšanje simptoma nije prijavljeno.¹⁷⁷ Dugoročno uzimanje nikorandila oralno može da stabilizuje koronarni plak kod pacijenata sa stabilnom anginom.³¹¹ Povremena neželjena dejstva uključuju oralne, intestinalne i perianalne ulceracije.

7.1.3.3.6 Trimetazidin. Trimetazidin je antiishemijski modulator metabolizma,³¹² sa sličnom anginalnom efikasnosti kao propranolol od 20 mg dat tri puta dnevno. Srčana frekvenca x proizvod pritiska, u miru i tokom pika vežbanja, ostali su nepromenjeni u trimetazidin grupi, što je pokazalo da je delovanje anti-ishemijsko nemehaničko.^{313,314}

Trimetazidin (35 mg dva puta dnevno) dodat β -bloka-torima (atenolol) popravlja ishemiju miokarda izazvanu naporom, što je proverila EMA u junu 2012. godine,³¹⁵ a ostaje kontraindikovano u Parkinsonovoj bolesti i poremećajima kretanja (kao što su tremor-drhtanje, rigidnost mišića i poremećaji kretanja, i sindrom nemirnih nogu). Kod dijabetičara, trimetazidin je popravio HbA1c i glikemiju, tako što je povećao preuzimanje glukoze.³¹⁶ Trimetazidin nije evaluisan u studijama sa velikim brojem ishoda kod pacijenata sa stabilnom KB.

7.1.3.3.7 Ranolazine. Ranolazin je selektivni inhibitor kasnog Na toka sa antiishemijskim i metaboličkim karakteristikama.^{317,318} Doze od 500 do 2000mg dnevno smanjuju anginu i povećavaju kapacitet vežbanja bez promene u srčanoj frekvenci ili krvnom pritisku.³¹⁸ EMA je odobrila ranolazin 2009. godine kao dodatak terapije stabilne angine pektoris kod pacijenata koji su neadekvatno kontrolisani, ili netolerantni, na lekove prve linije (beta-blokatori i/ili antagonisti kalcijuma).³¹⁰ Kod 6560 pacijenata uključenih u studiju MERLIN-TIMI 36 (*Metabolic Efficiency with Ranolazine for Less Ischemia in Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndromes:Thrombolysis InMyocardial Infarction*) koji su imali nedavno AKS bez ST elevacije (NSTE-AKS),³¹⁹ terapija ranolazinom nije se pokazala korisnom. Kod pacijenata sa prethodnom hroničnom anginom a koji su bili uključeni u MERLIN studiju, ranolazin je smanjio ponovnu ishemiju (hazardni odnos, HR, 0.78; $p=0.002$).^{320,321} Kod onih koji su ispitivani nakon koronarnog događaja, ranolazin je smanjio incidencu novonastalog povišenog HbA1c za 32%.³²⁰ U nedavnoj studiji TERESA (Type2 Diabetes Evaluation of Ranolazine in Subjects With Chronic Stable Angina), ranolazin je smanjio broj epizoda stabilne angine kod 949 dijabetičara koji su već uzimali jedan ili dva antianginalna leka i uticao na redukovanje uzimanja nitroglicerina, a benefit se pokazao efikasniji kod pacijenata sa većim vrednostima HbA1c nego nižim. Ovi rezultati sugerišu da se ovaj lek može dodati drugim poznatim anti-anginalnim lekovima, naročito kod pacijenata sa većim vrednostima HbA1c, koji se i češće oslanjaju na medikamentnu terapiju.³²²

Nivoi ranolazina u krvi rastu kada se uzimaju inhibitori citohroma P3A (dilitazem, verapamil, makrolidi, sok od grejpfruta).³¹⁷ Ranolazin proizvodi QTc, i treba pažljivo da se koristi kod pacijenata sa produženim QT ili koji uzimaju lekove koji proizvode QT.³¹⁷

7.1.3.3.8 Alopurinol. Alopurinol, inhibitor oksidaze ksantina koji smanjuje mokraćnu kiselinu kod pacijenata sa gichtom, takođe je i anti-anginalni lek. Postoji malo kliničkog dokaza, ali u randomizovanoj ukrštenoj (*crossover*) studiji sa 65 pacijenata, alopurinol u dozi od 600mg dnevno produžio je vreme do depresije ST segmenta i do bola u grudima.³²³ Kod poremećaja funkcije bubrega, te visoke doze mogu imati i toksična neželjena dejstva. Kod pacijenata sa stabilnom KB koji su na optimalnoj terapiji, alopurinol je smanjio oksidativni stres,²⁰⁶ dok je kod pacijenata sa srčanom insuficijencijom sačuvao ATP.³²⁴

7.1.3.3.9 Molsidomin. Ovaj direktni donor NO ima anti-ishemijski efekat sličan izosorbid-dinitratu.³²⁵ Dugodelujuća formula od 16 mg jednom dnevno je efikasnija od 8 mg dva puta dnevno.³²⁵

7.1.3.4 Pacijenti sa niskim krvnim pritiskom
Anti-anginalni lekovi treba da budu započeti sa niskim dozama, a treba da se preferiraju lekovi koji nemaju ili imaju vrlo mali uticaj na krvni pritisak, kao što su ivabradin (kod pacijenata sa sinusnim ritmom), ranolazin ili trimetazidin.

7.1.3.5 Pacijenti sa niskom srčanom frekvencom
Nekoliko studija je pokazalo da je povećana srčana frekvenca u miru jak nezavisan faktor rizika za neželjeni događaj kod pacijenata sa stabilnom KB. Postoji linearni odnos između srčane frekvence u miru i glavnih kardiovaskularnih događaja, sa trajnim smanjenjem KVS rizika sa nižom srčanom frekvencom.^{43,326-328} Klinička korist smanjenja srčane frekvence je pokazana sa različitim lekovima. Iako je smanjenje srčane frekvence < 60 otkucaja/min. bitan cilj kod terapije stabilne KB, pacijenti koji se prezentuju sa niskom srčanom frekvencom treba da se tretiraju različito. Lekovi koji smanjuju srčanu frekvencu (beta-blokatori, ivabradin, blokatori kalcijumskog kanala koji smanjuju srčanu frekvencu) treba da se izbegavaju ili da se uzimaju sa oprezom ako su potrebni, pri čemu treba da se počne sa veoma niskim dozama. Anti-anginalni lekovi koji ne smanjuju srčanu frekvencu treba da se preferiraju.

7.2 Prevencija događaja

7.2.1 Antitrombocitni lekovi

Antitrombocitni lekovi smanjuju agregaciju trombocita i mogu da preveniraju nastanak koronarnog tromba. Zbog povoljnog odnosa koristi i rizika kod pacijenata sa stabilnom KB i njihove niske cene, aspirin u niskoj dozi je lek izbora za većinu slučajeva a klopogrel za neke od njih. Upotreba antitrombocitnih lekova je povezana sa većim rizikom od krvarenja.

7.2.1.1 Niske doze aspirina

Aspirin ostaje kamen temeljac farmakološke prevencije arterijalne tromboze. On ireverzibilno inhibira ciklo-oksigenazu-1 (*cyclooxygenase-1*, COX-1) i tako smanjuje produkciju tromboksana, koja je obično kompletna pri dozi ≥ 75 mg/dnevno. Suprotno antitrombotičnom efektu, gastrointestinalna neželjena dejstva aspirina rastu sa povećavanjem doze. Optimalan odnos koristi i rizika izgleda da se postiže sa dozama od 75-150 mg/dnevno.³³²⁻³³⁴

7.2.1.2 P2Y₁₂ inhibitori

P2Y₁₂ inhibitori uključujući tienopiridine, deluju kao antagonisti trombotičnog adenoindifosfatnog (ADP) receptora P2Y₁₂, inhibirajući tako agregaciju trombocita. Glavna studija koja podržava upotrebu tienopiridina kod stabilnih koronarnih pacijenata je CAPRIE studija (*Clopidogrel vs. Aspirin in Patients at Risk of Ischaemic Events*), koja je pokazala opštu korist klopidoigrela kada je upoređen sa aspirinom (sa takođe povoljnim bezbednosnim profilom) u prevenciji KVS događaja kod tri kategorije pacijenata sa prethodnim IM, prethodnim moždanim udarom ili perifernom vaskularnom bolesti (PVB).³³⁵ Efekat klopidoigrela je uočen u subgroupu pacijenata sa PVB, gde je doza aspirina sa kojim je upoređen bila 325 mg/dnevno što nije dovoljno bezbedno. Zbog toga klopidoigrel treba da bude ponuđen kao lek druge linije, naročito kod KVS pacijenata koji su netolerantni na aspirin. Prasugrel i tikagrelor su novi P2Y₁₂ antagonisti, koji jače inhibiraju agregaciju trombocita od klopidoigrela.^{336,337} Prasugrel i tikagrelor u poređenju sa klopidoigrelom značajno smanjuju KVS događaje kod pacijenata sa AKS,^{338,339} ali nijedna studija nije još uvek evaluirala korist ovih lekova kod pacijenata sa stabilnom KB. Nakon nestabilne angine ili NSTEMI kada su pacijenti stabilizovani i medikamentno optimalno tretirani, ne postoje podaci koji podržavaju povoljan efekat intenzivne inhibicije trombocita.³⁴⁰

7.2.1.3 Kombinovanje antitrombotičnih lekova

Dvojna antitrombotična terapija, aspirin i tiopiridin, standardna je nega pacijenata sa AKS, uključena nakon akutne faze kada je pacijent stabilizovan, ili kod elektivne PCI kod pacijenata sa stabilnom KB.^{1,338,339,342} Pa ipak, studija CHARISMA (*Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management, and Avoidance*)³⁴³ nije potvrdila korist dvojne antitrombotične terapije kod pacijenata sa stabilnom vaskularnom bolesti ili koji su pod rizikom za aterotromboze, iako je značajna korist uočena post hoc analizom pacijenata sa dokumentovanom aterotrombozom, a naročito kod koronarnih pacijenata sa prethodnim IM.³⁴⁴ Kombinovana antitrombotična terapija je takođe nedavno testirana sa antagonistom proteazom aktiviranog receptora tipa 1 (PAR-1).³⁴¹ Primarni cilj (zajedno KVS smrt, IM ili moždani udar) bio je značajno smanjen kada je vorapaksar (*vorapaxar*) dodat standardnoj antitrombotičnoj terapiji pacijentima sa stabilnom aterosklerozom, i ova korist je naročito bila uočena u grupi pacijenata posle IM.³⁴⁵ Pa ipak, ovo povećava rizik za umereno ili ozbiljno krvarenje, uključujući intrakranijalno krvarenje. Sve zajedno, na osnovu ovih post hoc analiza, kombinovana anti-

trombotična terapija može biti korisna kod samo određenih pacijenata sa visokim rizikom za ishemijske događaje, ali ne može biti rutinski preporučena pacijentima sa stabilnom KB.

7.2.1.4 Slab odgovor na antitrombotičnu terapiju

Zbog velikih varijacija u odgovoru na antitrombotičnu terapiju javilo se veliko interesovanje za korišćenje funkcionalnih i/ili genetskih testova koji bi navodili ovu terapiju. Visoka reaktivnost trombocita na aspirin i/ili klopidoigrel zavisi od mnogo faktora, uključujući uzimanje leka, ubrzan obrt trombocita, interakcije lekova, karakteristika pacijenata (starost, pol, dijabetes) i polimorfizam jednog nukleotida [citohrom P450 2C19 (CYP2C19*2), ATP-vezujući član 1 kasetne podfamilije B (*ATP-binding cassette sub-family B member 1*, ABCB1) za klopidoigrel]. Uticaj varijacija gena na odgovor na antitrombotični lek, dobro je poznat kod pacijenata sa AKS i planiranom PCI, ali ne i kod pacijenata sa stabilnom KB.³⁴⁶ Pa ipak, trenutno ne postoje preporuke za genetsko testiranje kod pacijenata sa stabilnom KB. Testiranje funkcije trombocita kod pacijenata sa stabilnom KB kojima se radi PCI ne preporučuje se rutinski (videti poglavlje 8).³⁴⁷

7.2.2 Lekovi koji snižavaju lipide (pogledati regulaciju lipida gore)

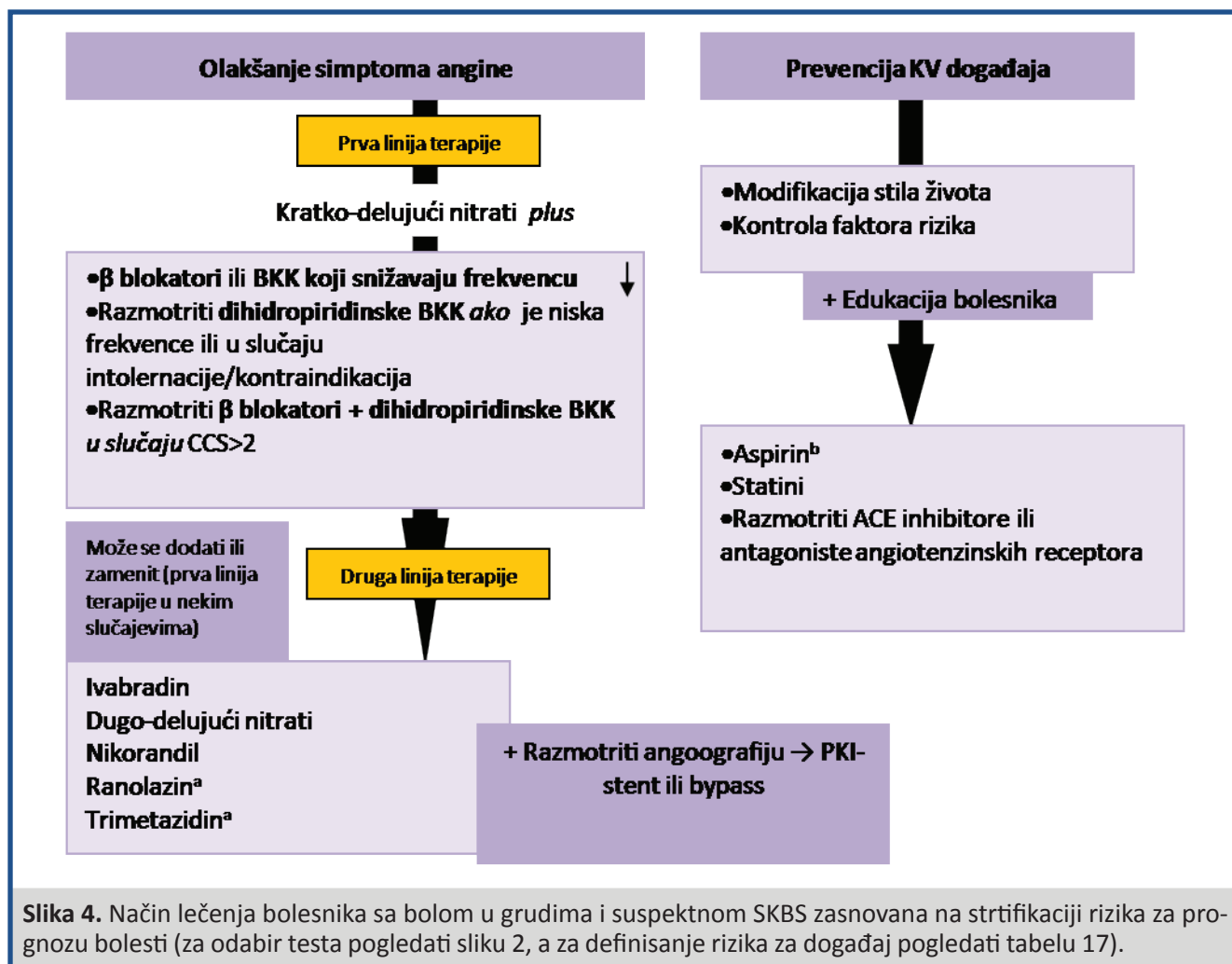
Pacijenti sa dokumentovanom KB su pod visokim rizikom i treba da uzimaju statine, prema preporukama ESC-a za regulaciju dislipidemija.⁶² Ciljane vrednosti za LDL su <1.8 mmol/l i/ili smanjenje $>50\%$ kada ciljane vrednosti ne mogu biti dostignute.

7.2.3 Renin-angiotenzin-aldosteron blokatori

ACE inhibitori smanjuju ukupan mortalitet, IM, moždani udar i srčanu insuficijenciju u specifičnim podgrupama pacijenata, uključujući one sa srčanom insuficijencijom,³⁴⁸⁻³⁵⁰ prethodnom samo vaskularnom bolesti,³⁵¹⁻³⁵³ ili visokorizičnim dijabetesom.³⁵⁴ Šta više, ACE inhibitori treba da se daju u terapiji pacijenata sa stabilnom koronarnom bolesti, naročito onih koji imaju i povišen krvni pritisak, LVEF $\leq 40\%$, dijabetes ili hroničnu bolest bubrega, ako nije kontraindikovano.

Pa ipak, nisu sve kliničke studije pokazale da ACE inhibitori smanjuju opšti mortalitet, KVS mortalitet, nefatalni IM, moždani udar i srčanu insuficijenciju kod pacijenata sa aterosklerozom i očuvanom funkcijom LK.^{351,352,355} Pacijenti sa stabilnom KB i povišenim krvnim pritiskom treba da uzimaju kombinovanu terapiju ACE inhibitora i dihidropiridinskih blokatora kalcijumskog kanala, kao što je perindopril/amloipine što je pokazano u studijama ASCOT (*Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial*) i ACCOMPLISH (*Avoiding Cardiovascular Events Through Combination Therapy in Patients Living With Systolic Hypertension*).^{356,357} Suprotno, dodavanje blokatora receptora angiotenzina II terapiji sa ACE inhibitorima povezano je sa više neželjenih efekata, bez povećanja koristi.^{358,359}

Šta više, terapija sa blokatorima receptorima angiotenzina II može biti alternativa za pacijente sa stabilnom KB kada se indikovana terapija sa ACE inhibitorima ne



BKK – blokatori kalcijumskih kanala, CCS – Udruženje kardiologa Kanade (Canadian Cardiovascular Society), ACE – angiotenzin konvertujući enzim, PKI – perkutana koronarna intervencija, ^aPodaci za dijabetičare, ^bU slučaju intolerancije razmotriti klopidoogrel

toleriše. Pa ipak, nijedna studija koja je pratila kliničke ishode nije pokazala koristan efekat blokatora receptora angiotenzina II u stabilnoj KB.

Blokada aldosterona sa spironolaktonom ili eplerenonom se preporučuje kod pacijenata posle IM koji nemaju tešku disfunkciju bubrega ili hiperkalemiju, a koji uzimaju terapijske doze ACE inhibitora i β-blokatora, imaju LKEF ≤40% i imaju dijabetes ili srčanu insuficijenciju.³⁶⁰

7.3 Drugi lekovi

7.3.1 Analgetici

Upotreba selektivnih inhibitora ciklooksigenaze-2 (*cyclooxygenase-2*, COX-2) i tradicionalnih neselektivnih nesteroidnih antiinflamatornih lekova (*non-steroidal anti-inflammatory drugs*, NSAID) se povezuje sa povećanim rizikom za KV događaje u nedavnim kliničkim studijama za prevenciju artritisa i raka i stoga se ne preporučuje.³⁶¹⁻³⁶³ Pacijentima koji imaju povećani KVS rizik a treba da dobiju analgetik, za početak se preporučuje terapija acetoaminofenom ili aspirinom u najmanjoj efikasnoj dozi, naročito ako je kratkoročna.

Ako kontrola bola zahteva upotrebu NSAID-a, ovi lekovi treba da se uzmu u najmanjoj efikasnoj dozi i u najkraćem mogućem periodu. Pacijenti sa aterosklerozom,

naročito sa stabilnom KB, treba da kombinuju NSAID, kada je ta terapija indikovana, sa nisko doznim aspirinom da bi se obezbedila efikasna inhibicija trombocita.

7.4 Strategija

Slika 4 sumira medikamentnu terapiju za pacijente sa stabilnom KB. Ova zajednička strategija može da se modifikuje u zavisnosti od komorbiditeta, kontraindikacija, ličnih preferenci pacijenta i cene leka. Terapija lekovima se sastoji od kombinacije najmanje jedan lek za anginu plus lekovi koji popravljaju prognozu, kao i upotreba sublingvalnog nitroglicerina za otklanjanje bola. Preporučuje se da se dodaju ili β-blokator ili blokator kalcijumskog kanala kratkododelujućem nitratu, kako bi se kontrolisala srčana frekvencija i simptomi. Ako simptomi nisu kontrolisani, preporučuje se promena (blokatora kalcijumskog kanala ili β-blokatora) ili da se kombinuje β-blokator sa dihidropiridinskim blokatorom kalcijumskog kanala. Ne savetuje se kombinacija blokatora kalcijumskog kanala koji smanjuju srčanu frekvenciju sa β-blokatorom.

Ostali antianginalni lekovi mogu da se koriste kao lekovi druge linije, kada nije postignuta zadovoljavajuća kontrola simptoma. Kod odabranih pacijenata koji ne tolerišu ili kod kojih je kontraindikovana terapija sa

β -blokatorom ili antagonistima kalcijumskog kanala, lekovi druge linije mogu da se koriste kao lekovi prve linije. Prevencija događaja se optimalno postiže davanjem antitrombocitnih lekova i statina. Kod odabranih pacijenata može se uzeti u obzir terapija ACE inhibitorima ili blokatorima receptora angiotenzina II.

7.5 Terapija posebnih oblika stabilne KBS

7.5.1 Mikrovaskularna angina

Kod svih pacijenata sa mikrovaskularnom anginom treba da se postigne optimalna kontrola faktora rizika. Terapija simptoma je empirijska zbog ograničenog znanja šta je uzrok. Šta više, rezultati dostupnih studija sa terapijama ne mogu se uzeti kao konkluzivni zbog varijabilne selekcije pacijenata, male veličine uzoraka, neadekvatnog dizajna i nedostatka pokazatelja kliničkog poboljšanja mikrovaskularne angine.

Tradicionalni antiishemijski lekovi su prvi korak u terapiji lekovima.⁵² Kratko-delujući nitrati mogu da se koriste u terapiji napada angine, ali su često samo delimično efikasni. β -blokatori su izgleda racionalan pristup lečenju jer je dominantan simptom angina indukovana naporom; a zaista je pokazano da oni popravljaju simptome u nekoliko studija i zbog toga treba da se smatraju terapijom izbora, naročito kod pacijenata sa povećanom adrenergičkom aktivnosti (npr. visoka srčana frekvencija u miru ili tokom vežbanja sa malim opterećenjem).

Antagonisti kalcijuma i dugo-delujući nitrati su pokazali varijabilne rezultate u kliničkim studijama i mnogo su korisniji kada se koriste kao dodatak β -blokatorima u slučaju nedovoljne kontrole simptoma. Kalcijumski antagonisti mogu biti lekovi prve linije kod pacijenata sa značajno varijabilnim pragom za anginu u naporu.³⁶⁷ Pacijentima sa perzistentnim simptomima uprkos optimalnoj antiishemijskoj terapiji, može biti ponuđeno nekoliko drugih terapijskih opcija. ACE inhibitori (i moguće antagonisti receptora za angiotenzin II) mogu da poprave mikrovaskularnu funkciju suprotstavljajući se vazokonstrikciji angiotenzina II; oni su popravili simptome i rezultate vežbanja u manjim studijama i mogu biti korisni, naročito kod pacijenata sa hipertenzijom ili šećernom bolesti. Alfa-adrenergički antagonisti mogu da smanje vazokonstrikciju koja je posredovana simpatikusom i mogu da se daju kod pojedinih pacijenata, iako je klinička korist obično razočaravajuća. Popravljanje kapaciteta vežbanja uočeno je u manjoj studiji sa nikorandilom.³⁶⁸ Popravljanje simptoma angine, verovatno posredovano primarno popravljanjem funkcije endotela, pokazano je kod terapije sa statinima i supstitucionom terapijom estrogenom.^{369,371} Pacijentima sa anginom koja je refraktorna na različite kombinacije prethodnih lekova, mogu se ponuditi drugi oblici lekova. Derivati ksantina (aminofilin, bamifilin) mogu se dodati antiishemijskom režimu kako bi smanjili anginu izazvanu blokadom adenozijskog receptora; adenozin je zaista glavni medijator srčanog ishemijskog bola (videti tabelu 29). Novi antiishemijski lekovi kao što su ranolazin ili ivabradin pokazali su dobre efekte kod nekih pacijenata sa mikrovaskularnom anginom. Konačno, u slučaju refraktorne angine, dodatne intervencije se diskutuju (videti poglavlje 9 o refraktornoj angini).

Tabela 29. Terapija bolesnika sa mikrovaskularnom anginom

Preporuke	Klasa dokaza	Nivo dokaza	Reference
Preporučuje se da svi bolesnici dobiju lekove za sekundarnu prevenciju uključujući aspirin i statine	I	B	371
β blokatori se preporučuju kao prva linija terapije	I	B	372
Ca antagonisti se preporučuju ako β blokatori ne dovode do adekvatne kontrole simptoma ili ako se ne podnose dobro	I	B	367
ACE inhibitori ili nikorandil se mogu razmotriti kod bolesnika sa refraktornim simptomima	IIa	B	368
Derivati ksantina ili nefarmakološke mere kao što su neurostimulativne tehnike mogu se razmotriti kod bolesnika sa simptomima refraktornim na gore pomenute lekove	IIa	B	373-375

ACE – angiotenzin konvertujući enzim

Kod pacijenata sa mikrovaskularnom anginom, osetljivost simptoma na terapiju lekovima je veoma varijabilna i zato je potrebno eksperimentisati sa različitim kombinacijama lekova pre nego što se uspostavi zadovoljavajuća kontrola simptoma.

7.5.2 Terapija vazospastične angine

Svi pacijenti sa vazospastičnom anginom treba da imaju optimalnu kontrolu koronarnih faktora rizika, naročito preko prestanka pušenja i upotrebom aspirina. Upotreba droga (kokain ili amfetamin) treba sistematski da se ispita i leči ako se otkrije. Hronična prevencija vazospastične angine se zasniva uglavnom na upotrebi antagonista kalcijuma.³⁷⁶ Prosečne doze lekova (240-360mg/dnevno verapamila ili dilitazema, 40-60mg/dnevno nifedipina) obično preveniraju spazam kod 90% pacijenata. Dugo-delujući nitrati mogu da se dodaju kod nekih pacijenata kako bi popravili efikasnost lečenja i treba da se daju tako da pokriju onaj deo dana kada se ishemijske epizode najčešće događaju, kako bi se prevenirala tolerancija na nitrata. β -blokatori treba da se izbegavaju jer mogu da favorizuju spazam posredovan vazokonstrikcijom preko α -receptora koji nisu blokirani.

Kod oko 10% slučajeva, spazam koronarnih arterija je refraktoran na standardnu vazodilatatornu terapiju, iako se refraktornost kod većine pacijenata odnosi samo za kratke periode. Veoma visoke doze kalcijumskih antagonista i nitrata obično preveniraju prolazne ishemijske epizode u ovim kritičnim periodima. Kod veoma malog broja pacijenata kod kojih je ova terapija nedovoljna, dodavanje anti-adrenergičkih lekova kao što su guanetidin ili klonidin može biti od pomoći.³⁷⁷ PCI sa stavljanjem stenta na mesto spazma (čak iako ne postoji značajna stenoza),³⁷⁸ kao i hemijska ili hirurška simpatektomija su rađene,³⁷⁹ ali se ne preporučuju. Zbog viso-

ke prevalence tihih (*silent*) ishemija i mogućih aritmija, može se koristiti 24h EKG monitoring kako bi se potvrdila efikasnost lečenja.

Stavljanje automatskog kardioverter defibrilatora ili pejsmejke je indikovana kod pacijenata sa životno ugrožavajućim tahiaritmijama ili bradiaritmijama uzrokovanim ishemijom, kada koronarni spazam ima neadekvatan ili loš odgovor na terapiju lekovima.

8. Revaskularizacija

8.1 Perkutana koronarna intervencija

Napredak u tehnikama, opremi, stentovima i dodatne terapije učinilo je perkutanu koronarnu intervenciju (*percutaneous coronary intervention*, PCI) rutinskom i bezbednom procedurom za pacijente sa stabilnom koronarnom bolesti i pogodnom koronarnom anatomijom. Mortalitet vezan za proceduru kod stabilne KB je <0.5%.³⁸⁰⁻³⁸² Efikasnost PCI u stabilnoj KB u poređenju sa lekovima i CABG je predmet opširnih ispitivanja.

8.1.1 Vrste stentova i dvojna antitrombotična terapija

Čisto metalni stentovi (*Bare metal stents*, BMS) pokazuju 20-30% restenoza u prvih 6-9 meseci od implantacije. Stentovi koji oslobađaju lek (*drug-eluting stents*, DES) smanjuju incidencu angiografskih restenoza i ponovnih revaskularizacija indikovanih ishemijom. Za prvu generaciju DES ova korist je naveliko demonstrirana uprkos nešto malo većoj incidenci kasne i veoma kasne tromboze stenta,³⁸³ zbog odložene endotelializacije, koja zahteva dužu dvojni terapiju sa antitrombotičnim lekovima kako bi se prevenirala tromboza stenta. Prva gene-

racija stentova koji oslobađaju sirolimus (*sirolimus-eluting stents*, SES) i stentova koji oslobađaju paclitaxel (*paclitaxel-eluting stents*, PES) bila je naširoko upoređivana u direktnim (*head-to-head*) kontrolisanim randomizovanim studijama. Angiografski rezultati su bili bolji sa SES što se pokazalo kao značajna razlika u ponovnoj revaskularizaciji.³⁸⁴ Novi DES druge generacije (sa tanjim slojem i biorazgradivim ili biokompatibilnijim polimerima) pokazali su superiornije kliničke ishode kako u efikasnosti tako i u bezbednosti u poređenju sa prvom generacijom DES.³⁸⁵ Druga generacija DES-a, naročito oni koji su testirani u velikim studijama i poređeni sa drugim DES-a sa dokazanim ishodom preporučuju se kod pacijenata sa stabilnom KB, koji nemaju kontraindikacije na dvojni antiagregacionu terapiju (videti tabelu 30).

Nedavna meta analiza je potvrdila da klopidoogrel dodat u terapiju pacijentima sa stabilnom KB pre elektivne PCI, ne smanjuje mortalitet ili glavne kardiovaskularne neželjene događaje (*major adverse cardiac events*, MACE), u poređenju sa davanjem klopidoogrela u Sali za kateterizaciju.³⁸⁶ Na osnovu nekoliko randomizovanih studija i ove meta analize i suprotno uobičajenoj praksi pacijenti sa stabilnom KB kojima se radi dijagnostička koronarna angiografija sa mogućnošću ad-hoc PCI (revaskularizacija tokom iste procedure) ne treba da dobijaju klopidoogrel pre nego što nam je poznata koronarna anatomija.³⁸⁶⁻³⁸⁸ Rizik za krvarenje rutinskim davanjem dvojne antiagregacione terapije pre kateterizacije pacijentima kojima nije potrebno staviti stentove (beznačajna KB ili KB koja zahteva hiruršku intervenciju), nije balansirao uočljivim benefitom po pitanju ishemijskih događaja kod onih kojima se radi PCI. Uprkos nadmoćnoj prednosti pokazanoj u AKS, i naročito kod dijabetičara, u nedostatku randomizovanih kliničkih studija,

Tabela 30. Stavljanje stenta i periproceduralna antitrombotična terapija kod bolesnika sa SKB

Preporuke	Klasa dokaza	Nivo dokaza	Reference
DES se preporučuje kod bolesnika sa SKB koji treba da dobiju stent ako nema kontraindikacija za produženu dvojni antitrombotičnu terapiju.	I	A	172
Aspirin se preporučuje za elektivno stavljanje stenta.	I	B	172
Klopidoogrel se preporučuje za elektivno stavljanje stenta.	I	A	172
Prasugrel ili tikagrelor treba razmotriti kod tromboze stenta na klopidoogrelu bez prekida terapije	IIa	C	-
GP IIb/IIIa bi trebalo razmotriti samo za spašavajuće situacije	IIa	C	172
Testiranje funkcije trombocita ili genetičko testiranje bi trebalo razmotriti samo u specifičnim situacijama i kod bolesnika sa visokim rizikom (npr. prethodna tromboza stenta, nekomplikovana bolesnika, sumnja na rezistenciju, visok rizik od krvarenja) ako rezultati mogu da promene način lečenja	IIb	C	-
Prasugrel ili tikagrelor mogu se razmotriti u specifičnim jako rizičnim situacijama elektivnog stavljanja stenta (npr. stavljanje stenta u glavno stablo, visok rizik za trombozu stenta, dijabetes)	IIb	C	-
Premedikacija sa klopidoogrelom (kada koronarna anatomija nije poznata) se ne preporučuje.	III	A	386, 387, 388
Rutinsko ispitivanje funkcije trombocita (na klopidoogrel i aspirin) da bi se prilagodila antitrombotična terapija pre ili posle stavljanja elektivnog stenta se ne preporučuje	III	A	347, 398
Prasugrel i tikagrelor se ne preporučuju kod elektivnog stavljanja stenta sa malim rizikom	III	C	-

DES – stent sa oslobađanjem leka (*Drug Eluting Stent*), SKB – stabilna koronarna bolest

upotreba prasugrela ili tikagrelora se ne preporučuje pacijentima sa stabilnom KB kojima se radi elektivna PCI. Upotreba ovih lekova van indikacija (*off-label*) je uobičajena praksa kod nekih visoko rizičnih pacijenata, naročito u slučajevima dokumentovane tromboze stenta. Nakon stentiranja, prerani prekid antiagregacione terapije je glavni faktor rizika za trombozu stenta i treba da se izbegne.^{389,390}

Trenutni vodiči preporučuju dvojni antiagregacionu terapiju 6-12 meseci nakon prve generacije stentova.¹⁷² Nova generacija DES-a se povezuje sa smanjenjem stope tromboze stenta,^{391,392} i nedavni podaci iz registara i randomizovanih kontrolisanih studija sugerišu da kraće trajanje terapije sa dvojnog antiagregacionom terapijom može biti dovoljno kod stabilnih koronarnih pacijenata.³⁹³⁻³⁹⁶ Imajući u vidu odnos rizik-benefit dvojne antiagregacione terapije posle 6 meseci i dok se čekaju rezultati studija koje se trenutno rade a koje proveravaju različito trajanje ove terapije podržavamo trenutne preporuke ESC-a za trajanje terapije 6–12 meseci kod pacijenata sa stabilnom KB a kojima se radi PCI sa poslednjom generacijom DES (videti sekciju 9.5 za više detalja i preporuke).¹⁷² Kraće trajanje (1–3 meseca) je racionalno za pacijente koji imaju visoki rizik za krvarenje ili kojima treba da se radi neodložna operacija ili istovremeno primaju antikoagulacionu terapiju gde je upotreba klopidogetrela imala značajne prednosti samo u maloj studiji (What is the Optimal antiplatelet and anticoagulant therapy in patients with oral anticoagulation and coronary Stenting, WOEST).³⁹⁷

8.1.2 Intrakoronarna procena težine stenoze (frakciona rezerva toka, intravaskularni ultrazvuk i optička koherentna tomografija) (videti dodatak na vebajtu)

Kada je neinvazivna stres imidžing metoda kontraindikovana, nedijagnostička, ili nedostupna, merenje frakcione rezerve toka (*fractional flow reserve*, FFR) tokom infuzije adenzina je naročito korisno u identifikovanju hemodinamskih ili funkcionalno značajnih stenoza koje uzrokuju ishemiju, što opravdava revaskularizaciju (videti tabelu 31).

Kod pacijenata sa FFR>0.80, studije u eri BMS su pokazale da terapija lekovima ima bolji ishod nego neposredna revaskularizacija.^{110,172,399} Prema tome, pacijenti sa stenozom i FFR>0.80 (dva merenja ili tokom infuzije adenzina) ne treba da se revaskularizuju. Nedavna studija FAME-2 (*Fractional Flow Reserve vs. Angiography for Multivessel Evaluation*) je potvrdila da pacijenti sa stabilnom KB i stenozom od FFR<0.80 imaju korist od PCI uz optimalnu medikamentnu terapiju (OMT), a ta korist je dobijena smanjenjem potrebe za urgentnom revaskularizacijom (studija je prekinuta pre vremena zbog tog razloga od strane DSMB). Pacijenti bez ishemije imaju odlične ishode na samo medikamentnoj terapiji.⁴⁰⁰ Iako studija ima značajna ograničenja (otvorena priroda studije može da utiče na odluku za „urgentnu” revaskularizaciju; niskorizična populacija), FFR može da navodi PCI u klinički efikasnom pravcu.

Tabela 31. Upotreba frakcionalne rezerve protoka, intravaskularnog ultrazvuka i optičke koherentne tomografije kod bolesnika sa SKB

Preporuke	Klasa dokaza	Nivo dokaza	Reference
FFR se preporučuje za identifikaciju hemodinamski značajne lezije (a) kada dokaz o ishemiji nije dostupan	I	A	399, 401, 405
Revaskularizacija stenoze sa FFR<0.80 se preporučuje kod bolesnika sa anginoznim tegobama ili pozitivnim stres testom	I	B	400
IVUS ili OCT se mogu razmotriti za karakterizaciju lezija	IIb	B	404, 406
IVUS ili OCT se mogu razmotriti za poboljšanje stavljanja stenta	IIb	B	404
Revaskularizacija angiografski intermedijarne stenoze bez dokazane ishemije ili FFR<0.80 se ne preporučuje	III	B	399, 405

FFR – frakciona rezerva protoka (*Fractional Flow Reserve*), IVUS – intravaskularni ultrazvuk (*IntraVascular UltraSound*), OCT – optička koherentna tomografija (*Optical Coherence Tomography*), SKB – stabilna koronarna bolest

FFR, iako je generalno nekoristan kod lezija veoma visokog stepena (angiografski >90%), koje uobičajeno imaju FFR≤0.8, može da pomogne u donošenju odluke kada da se radi revaskularizacija kod mnogih nesigurnih kliničkih stanja. Jedna takva situacija je „višesudovna bolest”, koja se javlja u veoma heterogenoj populaciji. Kod ovih pacijenata, merenje FFR-a može da promeni strategiju revaskularizacije (PCI vs. CABG) i veličinu revaskularizacije prema funkcionalnoj proceni stenoza na kritičnim koronarnim mestima. Jos jedna kritična situacija za revaskularizaciju je stenoza glavnog stabla (GS), a mesto lezije je od glavnog prognostičkog značaja i često odlučuje vrstu terapije. Nedavna studija u samo jednom centru je pokazala da angiografija nije uvek pouzdana u procenivanju težine stenoze GS i da bi se revaskularizacija mogla odložiti ako je FFR>0.80, kao siguran pristup.⁴⁰¹

Druga situacija gde FFR može biti koristan, a bitna je i za ovaj Vodič, je kod pacijenata posle AKS. Kada je lezija odgovorna za događaj (*culprit*) rešena, pacijent se može smatrati da je stabilan ili stabilizovan pacijent sa KB. Neinvazivni stres testovi sa/bez vizualizacije odmah nakon akutne faze mogu biti nemogući, kontraindikovani ili opasni. Lezije koje nisu odgovorne za AKS (*non-culprit*) mogu da se evaluiraju sa FFR, bilo tokom iste procedure (*indexed procedure*) ili tokom naknadne procedure.^{399,402} Upotreba intravaskularnog ultrazvuka (*intracascular ultrasound*, IVUS) je naširoko ispitivana kod pacijenata sa stabilnom KB i sa različitim vrstama lezija (videti tabelu 31). Za razliku od FFR, IVUS je imidžing dijagnostička metoda i ne procenjuje funkcionalnu težinu stenoze. Prethodno prihvaćene granične vrednosti od 3.5 ili 4.0 mm² za stenozu glavne epikardijalne arterije i 6.0 mm² za stenozu glavnog stabla⁴⁰³ su se pokazale kao nepouzdanost i da slabo korelišu sa FFR, sa boljim

rezultatima onda kada se apsolutne IVUS mere koriguju sa referentnom veličinom suda. Kada se postavi indikacija da je potrebno lečenje, a potrebno je više informacija, IVUS je daleko superiorniji od FFR jer anatomske karakteristike leziju po pitanju veličine suda i sastava plaka i može da kontroliše širenje stenta i njegovo pozicioniranje. Nedavno, razvijena je optička koherentna tomografija (*optical coherence tomography*, OCT) kao nova intrakoronarna imidžing metoda sa superiornijom rezolucijom ($<10\ \mu\text{m}$) koja može da pruži detaljnu procenu površinskih elemenata uključujući merenje debljine fibrozne kape lipidnog plaka.⁴⁰⁴ Korist OCT kod stabilne KB sa vulnerabilnim plakovima nije dovoljno ispitana,⁴⁰⁴ i lečenje funkcionalno neznajčajnih kritičnih lezija samo na osnovu prisustva elemenata za nestabilnost se ne preporučuje. Olakšana metoda dobijanja slika omogućava optimalnu ekspanziju i pozicioniranje stenta, i dugoročnu procenu zalečenja stenta (*stent healing*).⁴⁰⁴

8.2 Bajpas hirurgija koronarnih arterija

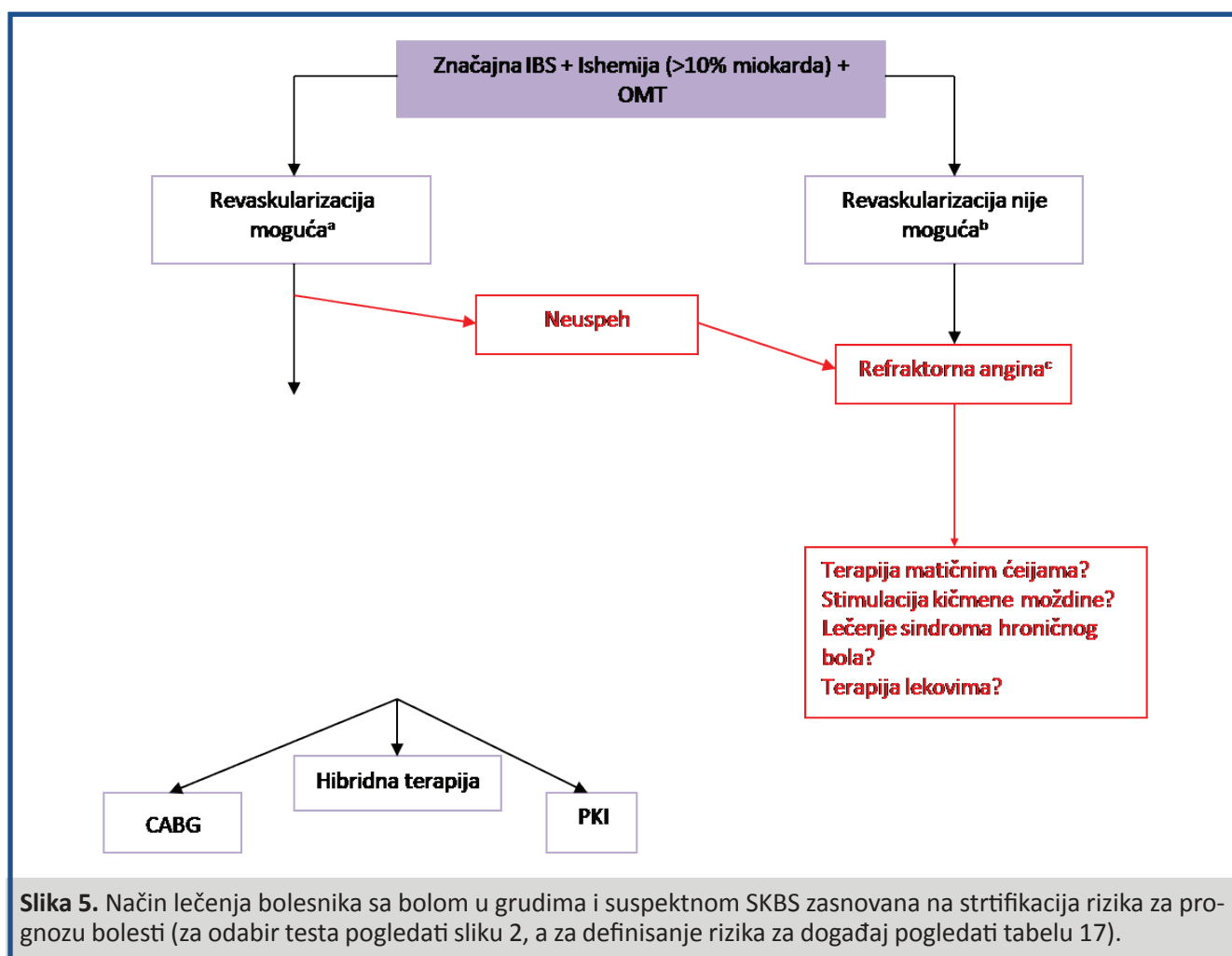
8.2.1 Arterijski vs. venski graftovi

Tokom proteklih 25 godina glavna tehnika na kojoj se zasnivala ova vrsta hirurgije je upotreba unutrašnje ar-

terije mamarije (*internal mammary artery*, IMA) za prednju levu descendntnu koronarnu arteriju (*left anterior descending artery*, LAD) sa dodatnim venskim graftovima ako je potrebno. Ovo je usledilo nakon publikacije klinike u Klivlendu 1986. godine, koja je pokazala da LIMA za LAD popravljala preživljavanje i smanjuje posledičnu incidencu IM, rekurentne angine i potrebu za ponovnom revaskularizacijom.⁴⁰⁷

Od tada, nekoliko studija je potvrdilo superiornost IMA graftova nad venskim graftovima, kako ranu tako i kasnije nakon bajpas hirurgije.^{408,409} Najvažnije, superiornost prohodnosti ovog grafta se prenela na korist u preživljavanju. U 2012. godini sistematični pregled, koji je poredio pojedinačan IMA graft sa dvostranim IMA graftovima je pokazao značajnu korist u preživljavanju sa dvostranim graftovima sa hazardnim rizikom od 0.81.⁴¹⁰ Nedavne studije su prijavile da se preživljavanje sa dvostranim IMA graftovima produžava tokom dve i tri decenije praćenja,^{411,412} naročito kod pacijenata sa dijabetesom.¹⁶⁹

Prethodna zabrinutost da upotreba bilateralnih IMA graftova može povećati rani postoperativni mortalitet i/ili morbiditet je otklonjena nakon studije ART (*arterial revascularization trial*), koja je bila jedna od najvećih u KV hirurgiji, i koja je randomizovala 3102 pacijenta na



IBS – ishemijska bolest srca, OMT – optimalna medikamentna terapija, CABG – aortno-koronarni bypass (Coronary Artery Bypass Graft), PKI – perkutana koronarna intervencija, ^aIndikacija za revaskularizaciju prema prognozi ili simptomima, ^bNije pogodan za revaskularizaciju zbog anatomske ili kliničke razloga (videti tabelu 32), ^cPogledati odeljak 9

one sa pojedinačnim IMA i bilateralnim IMA graftovima, a ako je potrebno i dodatnim graftovima.⁴¹³ Iako je glavni cilj bio 10-godišnji mortalitet, rana analiza bezbednosti u 1 godini je pokazala sličan mortalitet oko 2% u obe grupe, bez razlike u incidenci IM, umiranja ili moždanog udara ali sa malo većom incidencom rekonstrukcije rane na sternumu u grupi sa bilateralnim IMA graftovima (1.9 vs. 0.6%).⁴¹³ Podaci se trenutno analiziraju kako bi se otkrilo koji pacijenti i koji operacioni parametri predisponiraju dehiscenciju sternuma.

Radijalna arterija je takođe predložena kao drugi arterijski graft, pre nego upotreba drugog IMA grafta. U dve randomizovane studije, prohodnost radijalnog grafta je pokazana superiornijom i jednakom onoj koju imaju venski graftovi.^{414,415} U dodatnoj maloj randomizovanoj studiji 5-godišnja prohodnost radijalne arterije je bila značajno superiornija nego venskih graftova kada se stavi u sistem cirkumfleksne koronarne arterije.^{416,417}

Pa ipak, uprkos angiografskim i kliničkim dokazima o potencijalnoj superiornosti arterijskih graftova, realnost je takva da se velika većina bajpas graftova, sa izuzetkom IMA za LAD, se izvodi graftovima vene safene. Najbolji trenutni dokazi sugerišu da je prohodnost graftova vene safene nešto niža u hirurijama na kucajućem srcu (*off-pump*) i kada se koriste endoskopske pre nego otvorene tehnike.^{418,419}

8.2.2 On-pump vs. off-pump hirurgija (videti dodatak na veb sajtu)

Off-pump hirurgija ili hirurgija na kucajućem srcu je uvedena pre skoro tri decenije.⁴²⁰ Brojne randomizovane studije i metaanalize nisu pokazale značajnu dobit za mortalitet,^{421,422} ali je pokazano smanjenje incidence moždanog udara, transfuzije, reoperacija zbog perioperativnog

krvarenja i postoperativnih komplikacija, po cenu porasta broja ponovnih revaskularizacija sa *off-pump* CABG. Dve najveće randomizovane studije ROOBY [Veterans Affairs (VA) Randomized On/Off Bypass, n=2203]⁴¹⁹ i CORONARY (CABG Off or On Pump Revascularization Study, n=4752)⁴²¹ su pokazale da ne postoji razlika u glavnom zajedničkom ishodu tokom 30 dana. Studija ROOBY je prijavila jednogodišnji lošiji zajednički ishod (smrt ili komplikacije) pri *off-pump* tehnici (9.9 vs. 7.4%) dok studija CORONARY tek treba da da svoj izveštaj. Nasuprot randomizovanim studijama, nekoliko registara koji su mečovani prema *propensity* metodi,⁴²³⁻⁴²⁵ koje generalno uključuju visokorizične pacijente, pokazale su smanjenje mortaliteta kod pacijenata sa *off-pump* CABG, iako se još uvek ova vrsta operacija izvodi u manjem broju centara.

8.3 Revaskularizacija vs. medikamentna terapija

8.3.1 Opšta pravila za revaskularizaciju (videti dodatak na veb sajtu)

Odluka o revaskularizaciji treba da bude donesena na osnovu prisutva značajne opstruktivne stenoze koronarne arterije, veličini ishemije koju ona uzrokuje i očekivane koristi u prognozi i/ili simptomima (Slika 5). Postoje mnogi klinički, anatomske, tehnički i faktori sredine koji se mogu diskutovati pre nego što se anticipira korist od revaskularizacije (Tabela 32, slika 5). Veliki broj mogućih kombinacija čini nemogućim da se apsolutne preporuke primene u svakoj situaciji.

Zbog toga, za datog pacijenta u datoj bolnici, kliničko rasuđivanje sa stavom konsenzusa pre nego individual-

Tabela 32. Indikacije za revaskularizaciju kod bolesnika sa stabilnom koronarnom bolešću na optimalnoj medikamentnoj terapiji (adaptirano iz ESC/EACTS preporuka iz 2010. godine)

Indikacija ^a	Za poboljšanje prognoze:		Za poboljšanje simptoma perzistentnih na OMT:		Referenca
	Klasa dokaza	Nivo dokaza	Klasa dokaza	Nivo dokaza	
Timski pristup revaskularizaciji se preporučuje sa nezaštićenom stenozom glavnog stabla, 2-3 sudovna boest, dijabetesa, komorbiditeta	I	C	I	C	172, 426-428
Stenoza glavnog stabla >50% ^b	I	A	I	A	172
Bilo koja stenoza proksimalnog segmenta LKA >50% ^b	I	A	I	A	172
2-3 sudovna bolest sa oštećenom funkcijom leve komore/srčanom insuficijencijom	I	B	Ila	B	172
Preostala jedna arterija (stenozu >50% ^b)	I	C	I	A	172
Dokazano veliko područje ishemije (>10% leve komore ^c)	I	B	I	B	172
Bilo koja značajna stenoza sa ograničavajućim simptomima ili simptomima koji se ne rašavaju OMT-om	ND	ND	I	A	172
Dispnea/srčana insuficijencija sa ishemije/vijabilnosti ^c snabdeveno od strane stenoze >50%	Iib	B ^{429, 430}	Ila	B	172
Bez ograničavajućih simptoma na OMT-i u krvnom sudu osim glavnog stabla ili proksimalnog segmenta LKA ili preostaloj arteriji ili arteriji koja snabdeva polje ishemije <10% miokarda ili sa FFR≥0.80	III	A	III	C	23, 25, 172, 400

OMT – optimalna medikamentna terapija, LKA – leva kroonarna arterija, FFR – frakciona rezerva protoka (Fractional Flow Reserve), ND – nije dostupno, ^a Kod asimptomatskih bolesnika, odluka se donosi na osnovu veličine područja ishemije na stres testu, ^b Sa dokazanom ishemijom ili FFR<0.80 za stenoze 50-90%, ^c Na osnovu procene neinvazivnog testiranja (SPECT, MRS, stres ehokardiografija)

no donošenje odluka, sa diskusijom unutar kardiološkog tima treba da prevagne, iako ovo treba i dalje da bude individualizirano jer je kod većine pacijenata često pristup koji se preferira poprilično jasan.

Kada je to tehnički moguće, sa prihvatljivim stepenom rizika i sa dobrim očekivanim životnim vekom, revaskularizacija je indikovana u hroničnoj angini refraktornoj na OMT. Takođe, može biti uzeta u obzir kao terapija prve linije u dole opisanim situacijama.

8.3.1.1 Postmiokardni infarkt

Studija SWISSI II (Swiss Interventional Study on Silent Ischemia Type II), koja je uključila 201 pacijenta sa nedavnim STEMI ili NSTEMI infarktom, ispitala je da li je revaskularizacija sa PCI bila bolja nego lekovi kod stabilnih pacijenata sa tihom (*silent*) ishemijom miokarda (videti opis dole).

Tokom 10-godišnjeg praćenja, glavni cilj, preživljavanje bez srčane smrti, ne-fatalnog IM ili revaskularizacije, bilo je značajno bolje u PCI grupi.

PCI je takođe značajno smanjio učestalost srčane smrti i mortalitet od bilo kog uzroka ili IM. Dodatno, objektivni dokaz za ishemiju je bio smanjen u grupi sa revaskularizacijom.⁴³¹

Studija DANAMI (Danish trial in Acute Myocardial Infarction) je poredila elektivne invazivne strategije PCI ili CABG sa konzervativnom strategijom kod 503 pacijenata sa inducibilnom ishemijom miokarda, koji su dobili trombolizu za prvi IM. Stres test se izvodio pri otpustu iz bolnice i kod pacijenata koji su randomizovani za invazivnu strategiju; angiografija se izvodila unutar dve nedelje od stres testa. Pacijenti sa nestabilnom anginom su isključeni.

Angina sa ishemijom je bila prisutna kod 25%, samo angina kod 16% i 57% je imalo tihu (*silent*) ishemiju na stres testu.⁴³² Tokom 2.5 godišnjeg praćenja invazivna strategija je bila u vezi sa smanjenjem incidence reinfarcta i sa ređom anginom. Ovo je bilo uočeno i kod simptomatske i kod asimptomatske ishemije.⁴³³

Suprotno, studija OAT (*Occluded Artery Trial*), koja je pratila strategiju rutinske PCI 3 do 28 dana nakon akutnog IM, nije uočila primetnu korist po pitanju smrti, reinfarcta, ili srčane insuficijencije tokom 4-godišnjeg praćenja među asimptomatskim ili minimalno simptomatskim pacijentima sa okluzijom infarktne arterije.⁴³⁴ Zaključci studije OAT ipak ne treba da se interpretiraju kao da se odnose na sve pacijente sa STEMI IM već samo na one sa kasnom okluzijom arterije i bez ili sa malo angine. Dve slične studije TOAT (*The Open Artery Trial*) i DECOPI (*Desobstruction Coronaire en Post-Infarctus*) bavile su se sličnim situacijama sa stabilnim pacijentima posle IM sa Q zupcem, bez zaostale ishemije i sa perzistentnom totalnom okluzijom infarktne arterije, i ove studije nisu pokazale bilo kakvu kliničku korist od stentiranja u poređenju sa medikamentnom terapijom.^{435,436}

Studije nakon trombolizne revaskularizacije. Stare studije (koje nisu diskutovane ovde) koje su poredile invazivni sa konzervativnim pristupom posle fibrinolitičke terapije nisu pokazale bilo kakvu razliku po pitanju ishoda pacijenata, ali su ove studije prethodile upotrebi stentova i moderne antitrombotične terapije.⁴³⁷⁻⁴³⁹ Suprotno, ne-

давne randomizovane studije, koje su poredile sistematičnu ranu PCI sa konzervativnom strategijom za ishemiju, pokazale su povoljan trend sa ranom PCI i značajno smanjenje mortaliteta ili IM u metaanalizama.^{440,441}

8.3.1.2 Disfunkcija leve komore

Uopšteno, revaskularizacija popravljala preživljavanje „bolesnijih“ pacijenata, naročito onih sa disfunkcijom LK.⁴⁴²⁻⁴⁴⁷ Od ranih dana koronarne angiografije, dobro je poznato da je disfunkcija LK jedan od najmoćnijih indikatora za neželjenju prognozu.⁴⁴⁸ Kako su se tehnike za revaskularizaciju popravljale, disfunkcija LK je postala glavni cilj – nasuprot kontraindikaciji – za koronarnu revaskularizaciju. Nekoliko starijih studija, uključujući metaanalize, sugerisalo je da CABG popravljala preživljavanje više od same medikamentne terapije kod pacijenata sa blagom do umerenom sistolnom disfunkcijom.^{445,449-452} Randomizovana studija CASS koja je poredila bajpas hirurgiju sa medikamentnom terapijom nije pokazala da postoji generalna razlika u preživljavanju, osim kod subpopulacije sa EF od 0.35-0.49, u kombinaciji sa trosudovnom bolesti.⁴⁵³ Studija STICH (*Surgical Treatment for Ischemic Heart Failure*) sa teže oštećenom funkcijom LK (EF<0.35) je pokazala da ne postoji razlika u 5-godišnjem preživljavanju između CABG i OMT,⁴³⁰ iako je smanjen KVS mortalitet kao i učestalost hospitalizacija u grupi sa CABG. Štaviše, ako se podaci analiziraju prema dobijenoj terapiji kao i prema protokolu, zbog velikog broja preklapanja obeju terapija, razlika u sveopštem mortalitetu je dostigla statističku značajnost u korist CABG grupe; gledano ovako može se smatrati da je studija pokazala skromnu prednost u hirurgiji sa potencijalno značajnim kliničkim implikacijama. Podgrupa analizirana testiranjem vijabilnosti je inkonkluzivna.⁴²⁹

8.3.1.3 Višesudovna bolest i/ili velika zona ishemije

Opservaciona studija iz CASS registra i metaanaliza sedam randomizovanih studija, obuhvatajući ukupno 2649 pacijenata, sa CABG vs. medikamentnoj terapiji je ukazala na prednost u preživljavanju kod pacijenata sa trosudovnom bolesti (ili bolest GS), ali ne i razliku kod pacijenata sa jednom ili dvosudovnom koronarnom bolesti, osim kod pacijenata sa obolelom proksimalnom LAD plus jedna od glavnih koronarnih arterija.^{445,454-458} Dodatno, ove studije su pokazale veću efikasnost CABG nad medikamentnom terapijom u pogledu otklanjanja simptoma, imajući u vidu upozorenje, da su u ovim studijama metode za medikamentnu terapiju i sekundarnu prevenciju zastarele prema današnjim standardima. U najsavremenijoj studiji MASS II (*Medical, Angioplasty, or Surgery Study*) gde je poređena CABG, PCI i medikamentna terapija, pacijenti sa CABG su imali bolje preživljavanje i nižu stopu sledećeg IM i potrebe za dodatnom revaskularizacijom tokom praćenja od 10 godina.⁴⁵⁹ Značaj težine simptoma je naglašena u dve studije iz CASS registra, koje su pokazale da su pacijenti sa blagom anginom pectoris i trosudovnom bolesti, imali prednost u preživljavanju u odnosu na one sa blagom do umerenom disfunkcijom LK. Suprotno, među pacijentima sa teškom anginom preživljavanje je popravljeno nezavisno od funkcije LK. Dodatno, što je veći broj proksimalnih

stenozu, veća je korist hirurgije.^{456,460} Opservacione studije takođe podržavaju prednost u preživljavanju sa CABG kod pacijenata sa dvosudovnom bolesti u prisustvu teške ili ekstenzivne ishemije ili teške angine.^{197,461-464} Koncept benefita revaskularizacije kod pacijenata sa ekstenzivnom ishemijom se trenutno ispituje u studiji koja je u toku ISHEMIA (International Study of Comparative Health Effectiveness with Medical and Invasive Approaches).^{197,241,465}

8.3.1.4 Bolest glavnog stabla

Prednost u preživljavanju pacijenata sa CABG zbog stenozu glavnog stabla od 50% ili većom je pokazana jasnom u studiji *Veterans Administration Cooperative Study* u podgrupi sa 113 pacijenata,^{466,467} i potvrđena je u naknadnim metaanalizama,⁴⁶⁸ i u studijama iz registra CASS.^{469,470} Podaci sada treba ponovo da se tumače u svetlu novih podataka koji procenjuju funkcionalni značaj stenozu GS i mogućnost da je odluka o odlaganju revaskularizacije bezbedna ako je FFR>0.80.⁴⁰¹

Bez obzira, bolest GS (stenozu od 50% ili veća) ostaje indikacija Klasa 1 za revaskularizaciju.^{172,471} Najverovatnije se neće nadalje više raditi randomizovane kontrolisane studije koje procenjuju razliku u CABG ili PCI nasuprot medikamentnoj terapiji kod pacijenata koji imaju bolest GS.

8.3.2 Revaskularizacija kod pacijenata sa malim rizikom

8.3.2.1 Randomizovane studije (videti dodatak na veb sajtu)

Starije randomizovane studije koje su ispitivale revaskularizaciju nasuprot OMT su pojedinačno analizirane u dodatku na veb sajtu.^{26,41,461,472,473,459,474-477} Nedavne tri studije su takođe i najveće i najinformativnije koje su poredile revaskularizaciju sa OMT.

Studija COURAGE (*Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation*) sa 2287 pacijenata, poredila je PCI+OMT sa samo OMT, kod pacijenata sa stabilnom KB ili ishemijom i koronarnim lezijama koje su pogodne za PCI. Ciljana populacija u ovoj studiji su bili pacijenti sa hroničnom anginom pektoris klase I-III Kanadskog udruženja za kardiovaskularne bolesti (*Canadian Cardiovascular Society, CCS*), stabilni pacijenti posle IM i asimptomatski pacijenti sa objektivnim dokazom za ishemiju miokarda. Svi pacijenti su imali angiografski definisanu KB, sa najmanje jednim krvnim sudom sa AHA/ACC (*American Heart Association/American College of Cardiology*) indikacijama I ili II za PCI. Pacijenti sa prethodnim CABG su prihvatani. Pacijenti sa stenozom >80% u jednom krvnom sudu ili više njih, koji snabdevaju veliki deo miokarda uključivani su bez obzira na objektivnu ishemiju. Glavni cilj, mortalitet od bilo kog uzroka ili nefatalni IM, nije se razlikovao između dve grupe tokom praćenja od 4.6 godina.^{23,478} Pa ipak, kod

Tabela 33. Karakteristike poslednjih sedam randomizovanih kliničkih studija

	TIME ⁴⁷⁵	MASS II ⁴⁷⁹	SWISSI II ⁴³¹	COURAGE ²³	BARI-2D ²⁵	JSAP ¹⁷⁷	FAME-2 ⁴⁰⁰
Uključivanje (godine)	1996-2000	1995-2000	1991-1997	1999-2004	2001-2005	2002-2004	2010-2012
Broj ispitanika (n)	301	611	201	2287	2368	384	888
Srednja starost (godine)	80	60	55	61	62	64	64
Angina CCS	II-IV	II-III	0	0-III	0-II	0-II	I-IV
Stres ishemija (% bolesnika)	69	ND	100	ND	ND	ND	100
Prethodni IM (% bolesnika)	47	44	100	39	38	15	37
Srednja EF leve komore	52	67	57	62	ND	65	16% sa EF<0.50
Angiografska selekcija	Ne	Da	Da	Da	Da	Da	Da
Obavezno dokazana ishemija	Ne	Ne	Da	Ne	Ne	Ne	Da
Revaskularizacija	PKI ili CABG	PKI ili CABG	PKI	PKI	PKI ili CABG	PKI	PKI
Primarni Endpoint	Angina	Smrt/IM/Refraktorna angina	Smrt/IM/Revaskularizacija	Smrt/IM	Smrt	Smrt/AKS	Smrt/IM/Urgentna Revaskularizacija
Revaskularizacija bolja na osnovu primarnog endpointa	Da	Ne na prvoj godini Da na petoj godini (CABG)	Da	Ne	Ne	Da	Da

CCS – Udruženje kardiologa Kanade (*Canadian Cardiovascular Society*), IM – Infarkt miokarda, PKI – perkutana koronarna intervencija, CABG – aortno-koronarni bypass (*Coronary Artery Bypass Graft*), EF – ejekciona frakcija, AKS – akutni koronarni sindrom, ND – nije dostupno

pacijenata koji su lečeni invazivnom metodom period bez angine je bio značajno duži i do 3 godine praćenja. U podstudiji, pacijenti sa >10% ishemije stres testu sa perfuzionom scintigrafijom miokarda su imali veću učestalost smrti ili IM. Značajna redukcija ishemije je uočena više kod pacijenata sa PCI+OMT (33 vs. 19%; $p=0.0004$). Pacijenti sa redukcijom ishemije su imali niži nepodešen rizik za umiranje ili IM, naročito ako je osnovna ishemija bila umerena do teška.²¹⁴

Studija BARI-2D (*Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation*) sa 2368 pacijenata je ispitala da li bi PCI ili CABG (izbor metode je ostavljen doktoru) kombinovane sa OMT, bile bolje od samo OMT kod pacijenata sa stabilnom KB i dijabetesom tip 2.²⁵ Ciljana studijska grupa su bili pacijenti sa dijabetesom tip 2 i angiografski dokumentovanom KB a gde revaskularizacija nije zahtevala hitnu kontrolu teške ili nestabilne angine. Pacijenti sa stenozom >70% i simptomima angine su randomizovani čak i ako nisu imali dokumentovanu ishemiju. Nasuprot, oko 30% pacijenata je bilo bez simptoma a imali su pozitivan stres test. Primarni cilj, ukupan mortalitet od bilo kog uzroka tokom 5-godišnjeg praćenja nije se razlikovao između ove dve strategije lečenja, niti učestalost IM ili moždanog udara. Pacijenti sa najtežim oblikom KB su birani za CABG pre nego za PCI i bili su visoko rizična grupa koja je imala veći benefit od rane revaskularizacije (smanjenje IM kada je poređena sa OMT).

U studiji FAME-2 (*Fractional Flow Reserve vs. Angiography for Multivessel Evaluation*) 888 pacijenata sa stabilnom KB i funkcionalno značajnom stenozom ($FFR \leq 0.80$) je randomizovano za PCI sa FFR plus OMT, ili na samo OMT.⁴⁰⁰ Ciljana populacija su bili pacijenti koji su imali najmanje jednu funkcionalno značajnu stenozu i, u proseku, velike zone ishemičnog miokarda (prosecni FFR vrednost od 0.68), dok pacijenti sa niskim rizikom i neishemijskim FFR nisu randomizovani ali su praćeni u posebnom registru. Studija je prekinuta rano od strane Odbora za monitoring bezbednosti, zbog visoko značajne redukcije u ponovnoj hospitalizaciji i urgentnoj revaskularizaciji u grupi sa $FFR \leq 0.80$ i PCI u poređenju sa grupom sa $FFR \leq 0.80$ i OMT. Nije uočena razlika u mortalitetu i IM između dve strategije. Kod pacijenata bez ishemije (registar), izgleda da je ishod bio povoljniji sa samo OMT.

Sveukupno, 7 glavnih randomizovanih studija (sa 200 i više pacijenata) koje su poredile revaskularizaciju sa medikamentnom terapijom kod hronične stabilne KB je publikovano u proteklih više od 1 godina (Tabela 33).

Tipično, populacije u ovim studijama su izabrane na osnovu angiograma, koji je pokazivao najmanje jednu značajnu stenozu epikardijalne koronarne arterije kod pacijenata sa tipičnom ili suspektom anginom, sa ili bez dokumentovane ishemije miokarda, sa, generalno, dobrom funkcijom LK, bez komorbiditeta i isključujući pacijente sa visokim rizikom za angiografiju, pacijente sa bolesti GS, CABG, višesudovnom bolesti, ili lezijama koje treba da se reše revaskularizacijom bez dalje diskusije o mogućoj samo OMT.

Rezultati ovih studija koje su poredile revaskularizaciju miokarda sa OMT su bili na neki način konzistentni

u potvrdi da osim u boljem otklanjanju simptoma i manjoj učestalosti za urgentnom revaskularizacijom, nije uočena prednost revaskularizacije u odnosu na samo OMT u smanjenju mortaliteta kod angiografski selektovanih pacijenata koji imaju stabilnu KB, priznajući mogućnost promene režima sa medikamentne terapije na intervenciju tokom praćenja. Iako su se interventne i hirurške tehnike popravile u protekle dve decenije, medikamentna terapija se takođe popravila tokom istog perioda.

Kao rezultat, OMT može značajno da popravi dugoročne ishode kod pacijenata koji su lečeni konzervativno ali i kod pacijenata kojima je rađena revaskularizacija, smanjujući značaj samo revaskularizacije u preživljavanju kod pacijenata koji nisu imali AKS.

8.3.2.2 Ograničenja randomizovanih studija (videti dodatak na veb sajtu)

Sve ove studije imaju svoja ograničenja, koja mogu da smanje njihovu opštu primenljivost. Ova ograničenja su diskutovana u dodatku na veb sajtu. Ukratko:

- Neke podgrupe pacijenata koje se obično sreću u kliničkoj praksi su nereprezentativne, i količina dokaza može da bude nedovoljna ili kontradiktorna drugim studijama.
- Pacijenti su razmatrani za uključivanje tek nakon što se uradi koronarna angiografija: tako da se zaključci iz ovih studija ne mogu proširiti na pacijente kod kojih se ne zna koronarna anatomija.
- Prelaz sa OMT na revaskularizaciju je bio visok, i mnogo veći nego što se na početku očekivalo, sugerišući da je revaskularizacija samo odložena kod 33-42% pacijenata randomizovanih za konzervativni pristup.
- Dokumentovana ishemija nije bila obavezna za uključivanje u studiju COURAGE ili u BARI 2D. Mnogi pacijenti sa teškom ishemijom koji su zbog toga smatranim visokorizičnim, nisu randomizovani u studiji.
- Brz razvoj revaskularizacionih tehnika (npr. DES za PCI i arterijski graftovi za CABG) i antiatrombotične, anti-koagulantne terapije, lekova koji snižavaju masnoće i antiishemijskih lekova čini da su mnoge studije zastarele prema sadašnjim standardima ili ih je teško interpretirati (npr. najviše su upotrebljavani BMS).
- OMT je dobro sprovedena (ne kao u trenutnoj praksi), što ističe potrebnim da se edukuju lekari u kliničkoj praksi o neophodnosti i obimu OMT.
- COURAGE i BARI 2D nisu uspele da pokažu statističku superiornost cilja, i kao takve su bile neutralne studije koje su pokazale da je izbor inicijalne intervencije bio neutralan po pitanju umiranja ili IM.
- Nekoliko metaanaliza randomizovanih je pokazalo divergentne rezultate za teške ishode, kao što imaju i registri sa *propensity* analizom.

8.3.2.3 Uopštena interpretacija

Kod niskorizičnih pacijenata sa stabilnom KB, posle dokumentovane ishemije i pažljive kliničke i angiografske selekcije, strategija za OMT je bezbedna i treba da bude uobičajeni pristup. Kada period sa OMT nije adekvatno sproveden, kardiolozi i hirurzi treba da budu konzervativniji kada donose odluku o revaskularizaciji, naročito u sluča-

jevima visokorizičnih komorbiditeta, teške anatomije, pacijenata sa blagim simptomima i kod pacijenata bez ekstenzivne provocirane ishemije. Studije su pokazale da uprkos čestom prelazu na revaskularizaciju, većina pacijenata ostaje na samo OMT tokom trajanja studije.

Kada inicijalna OMT nije uspjela i pacijenti i dalje imaju simptome, ili kada rizik za ishemiju izgleda značajnim, potrebno je razmotriti različite opcije (pojačanje OMT ili revaskularizacija). Prednosti, ograničenja i savet Kardiološkog Tima moraju u potpunosti da se prezentuju pacijentu.

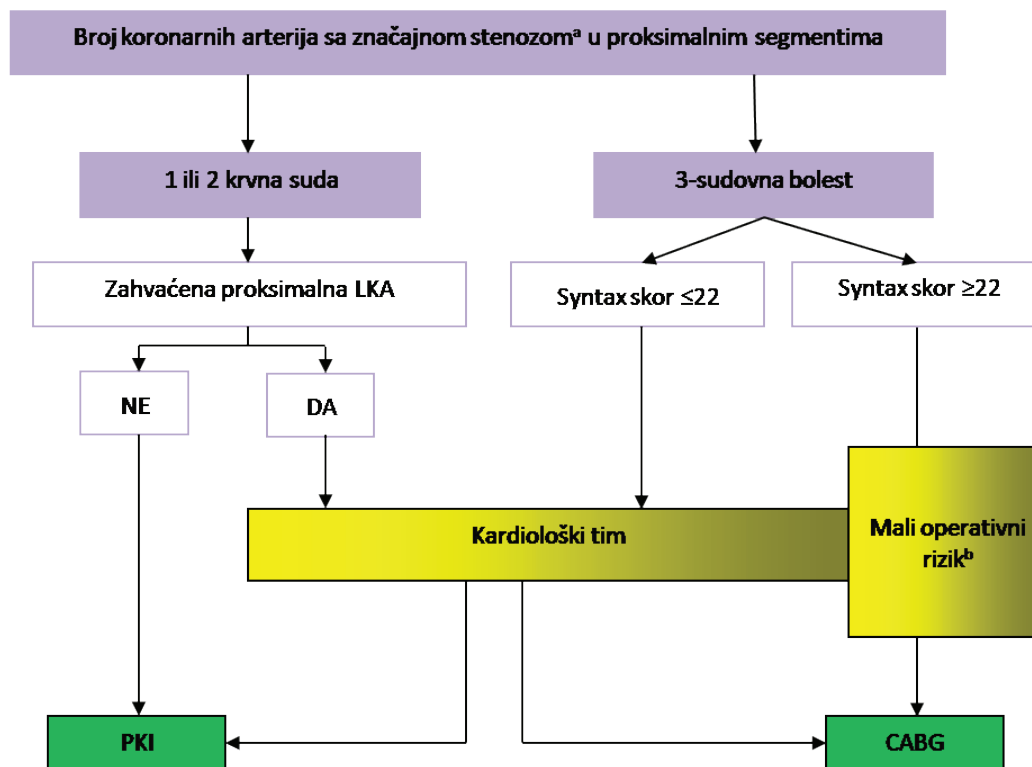
Rani rizici od revaskularizacije su dobro poznati: rani periproceduralni IM, tromboza stenta ili kasna restenoz (značajno redukovana sada sa drugom generacijom DES) posle PCI, perioperativni IM, moždani udar, kognitivna disfunkcija, infekcija hirurške rane, produžen boravak u bolnici i rehabilitacija posle CABG. Potencijalne prednosti strategije rane revaskularizacije (PCI ili CABG) uključuju olakšanje simptoma i neznajno veći mortalitet, manje lekova, manje poseta bolnicama i manje revaskularizacija tokom prve godine sa uopšteno poboljšanim kvalitetom života (QoL). Prednost revaskularizacije nad OMT u otklanjanju simptoma je tokom vremena smanjena. OMT je bezbednija kratkoročno, i bezbedna koliko i revaskularizacije po pitanju mortaliteta do 5 godina kod pacijenata sa niskorizičnim inkluzionim kriteri-

jumima u ovim studijama. Pa ipak, OMT zahteva veće doze i broj lekova što može da ima direktan uticaj na prijemčivost terapije, neželjene efekte, interakcije lekova, QoL i dugoročnu cenu lečenja.

8.3.2.4 Studije koje su u toku o lečenju pacijenata sa stabilnom koronarnom bolesti i demonstriranom ishemijom

Nekoliko studija je sugerisalo da pacijenti sa ekstenzivnijom ishemijom imaju korist od revaskularizacije, da bi ovaj benefit mogao da se prenese na dugoročnu korist u preživljavanju, ako je ishemija teška i smanjenje ishemije značajno. Ova hipoteza je slabo ispitivana prospektivno, iako pozitivno randomizovana studija ACIP (*Asymptomatic Cardiac Ischaemia Pilot*) i SWISS II, sa analizom podgrupe sa populacijom sa CABG u BARI 2D, plus rezultati od PCI u FAME 2, jako sugerišu da ishemija ima ključnu ulogu u benefitu koji se dobija revaskularizacijom.^{25,400,431,461}

Hipoteza o odluci za invazivan pristup pre angiografije a ne posle (kao što je u COURAGE I BARI 2D) – na osnovu dokumentovane klinički značajne ishemije tokom stres testa ili hemodinamski uočene stenoze tokom angiografije, traži reevaluaciju. Hipoteza se trenutno ispituje u randomizovanim studijama: u studiji ISCHEMIA pacijenti su randomizovani, pre koronarne angiografije, na konzervativnu OMT strategiju ili na invazivnu



Slika 6. Perkutana koronarna intervencija (PKI) ili aortno-koronarni bypass (CABG) u stabilnoj koronarnoj bolesti srca bez zahvaćenosti glavnog stabla. PKI - perkutana koronarna intervencija, CABG - aortno-koronarni bypass (Coronary Artery Bypass Graft), LKA - leva koronarna arterija

^a >50% stenozе i dokazanom ishemijom, >90% u dve angiografije ili FFR=0.80

^b CABG je poželjnija opcija kod većine bolesnika osim ako bolesnikove specifičnosti i komorbiditeti ne zahtevaju odluku kardiološkog konzilijuma. U skladu sa lokalnom praksom (vremensko ograničenje, oprećenje poslom) upućivanje bolesnika na CABG može biti dozvoljeno u slučaju malog operativnog rizika, kada formalna odluka multidisciplinarnog tima nije potrebna (adaptirano iz ESC/EACTS preporuka za reavaskularizaciju miokarda iz 2010. godine)

strategiju kada imaju dokumentovanu ishemiju miokarda, a glavni cilj je smrtnost ili IM.

8.4 Perkutana koronarna intervencija vs. bajpas graft hirurgija koronarnih krvnih sudova (videti dodatak na veb sajtu)

8.4.1 Nedavni podaci i preporuke

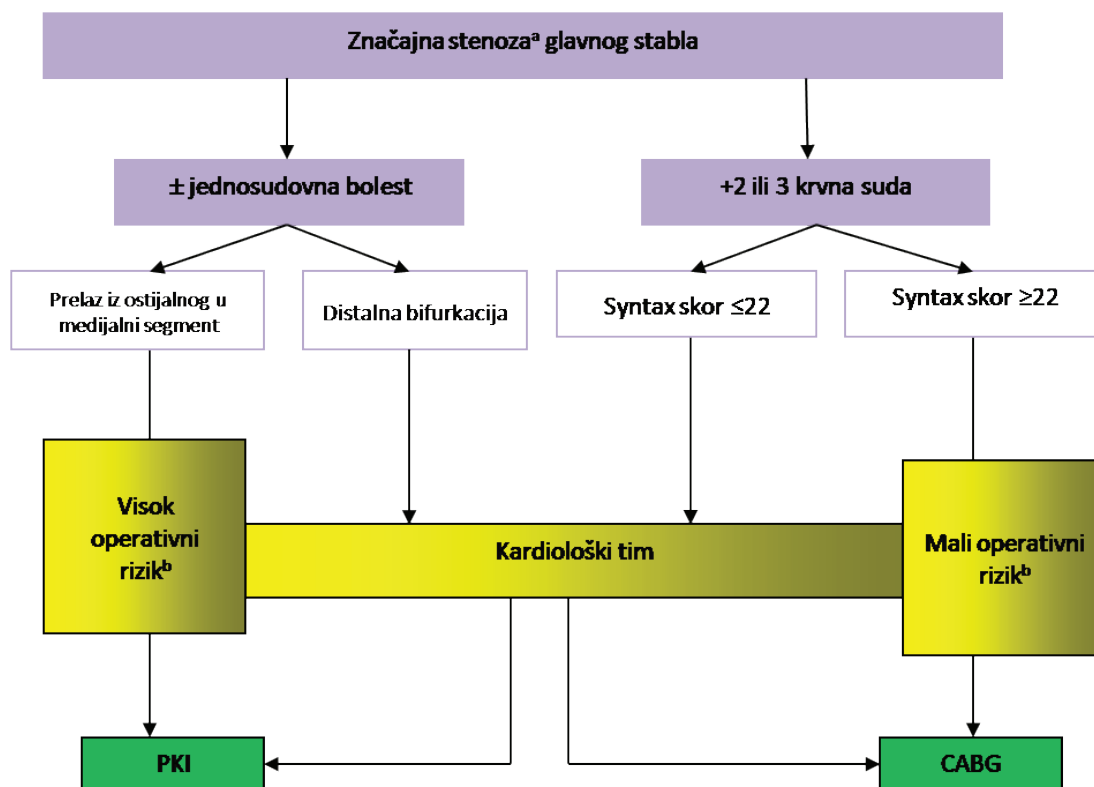
Relativne indikacije za PCI i CABG kod pacijenata sa stabilnom koronarnom bolesti srca su jasno definisane u nedavnim preporukama.^{172,217,481,482} Uloga Kardiološkog tima u postizanju koncenzusa kada i kako revaskularizovati pacijenta sve je više prepoznata. Slike 6. i 7. predlažu algoritam da olakša proces donošenja odluke i ako je moguće da se izbegne potreba za sistematičnom diskusijom svakog pacijenta sa lokalno usaglašenim protokolima (odnosi se na poseban ESC Vodič o revaskularizaciji miokarda prema klasi i LOE, uzimajući u obzir odgovarajuće indikacije za PCI and CABG).¹⁷² Vodič ističe značaj OMT kod svih pacijenata i za obe procedure, i ključnu ulogu kardiološkog tima u većini odluka o revaskularizaciji kod pacijenta sa višesudovnom bolesti ili bolesti glavnog stabla. Ovo je naročito tačno za pacijente sa trosudovnom bolesti syntax skorom ≥ 22 ili kada nije moguće uraditi kompletnu revaskularizaciju sa jednom revaskularizacionom tehnikom, ili kada imaju še-

ćernu bolest. Za ove pacijente, CABG treba da bude najčešća metoda izbora.

U studiji SYNTAX (*SYnergy between percutaneous coronary intervention with TAXus and cardiac surgery*) 1800 pacijenata sa trosudovnom bolesti ili bolesti GS je randomizovano na CABG ili PCI. Publikovanje je potvrdilo početne nalaze, veći stepen glavnih neželjenih kardioloških ili kardiovaskularnih događaja tokom 12 meseci u grupi sa PCI, uglavnom zbog porasta broja ponovnih revaskularizacija.^{427,483,484} Tokom 5-godišnjeg pracenja, ukupan mortalitet je bio 13.9% sa PCI, nasuprot 11.4% sa CABG ($p=0.10$) i kardiološki mortalitet je bio 9.0 vs. 5.3% ($p=0.003$) u korist CABG. MACE je značajno smanjen sa CABG takođe.⁴⁸⁴

Zanimljivo je da je korist dobijena pri vrednostima SYNTAX skora u gornjim dve tercilama; iako su PCI i CABG rađeni takođe i pri ciljevima za SYNTAX skor od 22 ili manjim, pokazan je jasan benefit sa CABG tokom 5 godina, naročito kod pacijenata sa skorovima od 33 ili više. Pacijenti sa intermedijarnim ili visokim SYNTAX skorovima, imali su značajno povećan MACE sa PCI (intermedijarni skor, 28% za CABG grupu vs. 36.0% za PCI grupu; $p=0.008$; visoki skor, 26.8 vs. 44%; $p<0.0001$).

Ovi rezultati su konzistentni sa benefitom za preživljavanje sa CABG koji je pokazan u nekoliko velikih registra (mečovanih sa *propensity* metodom) koji su pore-



Slika 7. Perkutana koronarna intervencija (PKI) ili aortno-koronarni bypass (CABG) u stabilnoj koronarnoj bolesti srca sa zahvaćenim glavnim stablom. PKI - perkutana koronarna intervencija, CABG - aortno-koronarni bypass (Coronary Artery Bypass Graft)

^a >50% stenozu i dokazanom ishemijom, >70% u dve angiografije ili FFR=0.80

^b Uopšteno poželjnija opcija. U skladu sa lokalnom praksom (vremensko ograničenje, oprećenje poslom) direktna odluka bez multidisciplinarnog tima može biti doneta, ali poželjno u skladu sa lokalnim protokolima (adaptirano iz ESC/EACTS preporuka za reavaskularizaciju miokarda iz 2010. godine)

dili PCI i CABG.⁴⁸⁵⁻⁴⁸⁷ Zaista, u nedavno objavljenoj studiji sa 7235 parova pacijenta, mečovanih za brojne osnovne karakteristike, opšta 8-godišnja stopa preživljavanja je bila 78.0% za CABG i 71.2% za stentiranje (HR 0.68; 95% CI 0.64-0.74; $p < 0.001$). Za anatomske grupe, HR su otpočinjali od 0.53 ($p < 0.001$) za pacijente sa trosudovnom bolesti uključujući proksimalnu LAD do 0.78 ($p = 0.05$) za pacijente sa dvosudovnom bolesti ali bez bolesti LAD arterije. Niži rizik za umiranje posle CABG je uočen u svim podgrupama stratifikovanim prema broju osnovnih faktora rizika.⁴⁸⁷ Nedavno, studija ASSERT (*Asymptomatic atrial fibrillation and Stroke Evaluation in pacemaker patients and the atrial fibrillation Reduction atrial pacing Trial*) je pokazala preživljavanje 86 244 pacijenta sa CABG i 103 549 PCI pacijenta koji su mečovani sa *propensity* metodom a koji su imali dvosudovnu ili trosudovnu KB. Tokom 4-godišnjeg praćenja pokazan je povećan mortalitet sa PCI, u poređenju sa CABG. Uprkos statističkom podešavanju veliki registar ne može da eliminiše varijable koje ometaju (*confounding*) i činjenicu da su bolesniji pacijenti upućivani na PCI.⁴⁸⁸

U studiji SYNTAX, rezultati za 705 pacijenta sa bolesti GS se razlikuju od preostalih pacijenata sa trosudovnom KB. Za ove pacijente nije postojala generalna razlika između CABG i PCI po pitanju umiranja (8.4% CABG vs. 7.3% PCI; $p = 0.64$) ili IM (4.1 vs. 6.9%; $p = 0.14$), ali je postojala veća učestalost moždanog udara sa CABG (4 vs. 1.2%; $p = 0.02$). Prednost CABG je smanjena sa ponovnom revaskularizacijom od 12 % vs. 20% za stentove ($p = 0.004$).

Studija PRECOMBAT (*Premier of Randomized Comparison of Bypass Surgery vs. Angioplasty Using Sirolimus-Eluting Stent in Patients with Left Main Coronary Artery Disease*) je još jedna randomizovana studija sa 600 pacijenata koji imaju bolest GS. Prijavila je zbiran ishod (smrtnost, cerebrovaskularni događaj, IM) od 4.7% za CABG i 4.4% za PCI.⁴⁸⁹ Šta više, incidenca moždanog udara je bila značajnije niža nego u SYNTAX-u i slična za PCI (0.4%) i CABG (0.7%). Treba znati da je GS u SYNTAX-u bila analiza podgrupe, i da studija PRECOMBAT nije imala snagu da detektuje razliku u teškim kliničkim ishodima. Shodno tome, dalje velike randomizovane kontrolisane studije su potrebne da bi se odredio optimalni metod revaskularizacije GS sa ovim stepenom kompleksnosti [npr. Evaluacija XIENCE PRIME ili XIENCE V vs. CABG u proceni efikasnosti revaskularizacije GS (EXCEL)].

U međuvremenu, angiografske karakteristike bolesti GS su ključne u odabiru između PCI i CABG (kalcifikacije, ostijalne/mid/distalne, veličina GS, distalne lezije, itd.) i, za manji stepen težine bolesti GS, PCI daje najmanje jednake ako ne i superiornije ishode nego CABG.

Dizajn studije FREEDOM (*Future Revascularization Evaluation in patients with Diabetes mellitus: Optimal management of Multivessel disease*) – (pogledati poglavlje 9.2 o dijabetesu za detalje) koja je pokazala značajno smanjenje primarnog ishemijskog cilja tokom 5 godina praćenja pacijenata sa CABG vs. PCI, uzimajući u obzir prethodne studije, sugerise da postoji značajna korist u preživljavanju kod CABG vs. PCI kod dijabetičara sa višesudovnom bolesti kada su obe opcije revaskula-

rizacije tehnički izvodljive,⁴²⁶ čak i po cenu povećanog rizika za nefatalni moždani udar.

Uloga hibridne koronarne revaskularizacije (Slika 5.) koja kombinuje hirušku intervenciju LIMA za LAD i PCI najmanje jedne arterije koja nije LAD je u razvoju i opcija je za pacijente sa višesudovnom bolesti i tehničkim problemima izvodljivosti jedne od ove dve tehnike revaskularizacije, komorbiditetima, prethodnom revaskularizacijom i ograničenosti u graftovima ili pristupu za PCI (npr. okluzija). Ovo omogućava kompletnu revaskularizaciju sa prednostima obeju metoda revaskularizacije. Do sada nije objavljena nijedna randomizovana studija već samo male serije pacijenata koje isključuju bilo kakve čvrste preporuke.

8.4.2 Ciljane populacije randomizovanih studija (videti dodatak na veb sajtu)

Tokom protekle dve decenije oko 20-ak studija koje su procenjivale PCI vs. CABG nije pokazalo da postoji sveukupna razlika u preživljavanju između ove dve interventne tehnike, najverovatnije zbog niskog rizika populacija koje su ispitivane.⁴⁹⁰

Nasuprot tome, nekoliko registra koji su koristili *propensity* mečovanje je konstantno pokazivalo korist u preživljavanju sa CABG nakon intervencije, zajedno sa značajnim smanjenjem potrebe za ponovnom intervencijom, iako je ovo možda zbog faktora koji ometaju.⁴⁸⁵⁻⁴⁸⁷

8.5 Skorovi i odluke (videti dodatak na veb sajtu)

8.5.1 Skorovi (videti dodatak na veb sajtu)

Interventni i hirurški skorovi su razvijeni kako bi procenili rizik različitih strategija revaskularizacije.^{428,491} Iako fali prospektivna validacija ovih skorova u randomizovanim studijama koje porede CABG vs. PCI, preporuke, i sada praksa, se čvrsto zasnivaju na ovim skorovima kao alatima za donošenje odluka kod individualnog pacijenta.

8.5.2 Adekvatna upotreba revaskularizacije (videti dodatak na veb sajtu)

Adekvatnost kriterijuma se zasniva na koncenzusu eksperata kada je upotreba procedure adekvatna.⁴⁹² Ovo je, ipak, značajna i kompleksna oblast za brigu jer cena snimanja i revaskularizacije postaje rastući predmet provere, ali je još uvek adekvatna.

9. Posebne grupe za razmatranje

9.1 Žene (videti dodatak na veb sajtu)

KB se kod žena razvija 5-10 godina kasnije nego kod muškaraca. Nedavne studije su ukazale da se smanjenje mortaliteta ne proteže na mlađe žene, kod kojih ostaje konstantan.⁴⁹³ Vodič za KVB se uopšteno zasniva na istraživanju primarno kod muškaraca, a prosečan procenat žena uključenih u kliničke studije od 2006. godine je 30%.⁴⁹⁴ Faktori rizika za KVB kod žena i muškaraca su isti, iako se njihova distribucija razlikuje tokom vremena i između regija. Stabilna angina pectoris je najčešća početna

prezentacija KB kod žena.⁴⁹⁵ Postoji široko rasprostranjenost shvatanje da žene sa KB imaju simptome koji se razlikuju od onih kod muškaraca. Ovo je donekle zbog toga što se žene javljaju u kasnijim godinama a simptomi postaju manje specifični sa napredovanjem godina. Nekoliko studija je ukazalo da se razlike u polu po pitanju i akutne i hronične KB, delimično postoje zbog razlike u prezentaciji i patofiziologiji. U poređenju sa muškarcima, žene imaju veću učestalost proceduralnih komplikacija, uključujući mortalitet, moždani udar i vaskularne komplikacije. Žene takođe imaju češće komplikacije posle CABG, ali iako je broj žena uključenih u studije ograničen, rezultati ne ukazuju na razlike u ishodu između polova.^{496,497} Bez obzira na sve, treba biti oprezan i prihvatiti konzervativniji pristup kada se rade PCI i CABG kod žena.

Verovatno najvažnija razlika u KB između muškaraca i žena, je ta da žene koje se prezentuju sa IM ili anginom dva puta češće nego muškarci, nemaju značajnu opstruktivnu KB.^{23,480} (videti odeljak 6.7.1 o mikrovaskularnoj angini).⁴⁹⁸ Pa ipak, zapažanje da ove žene imaju 'normalne' koronarne arterije treba ponovo da bude razmotreno u svetlu podstudije IVUS u okviru studije WISE (*Women's Ischemia Syndrome Evaluation*), koja je

pokazala da u uzorku od 100 žena, ~80% je imalo definitivnu koronarnu aterosklerozu koja je sakrivena sa pozitivnim remodelovanjem.⁴⁹⁹ Dok ne budu dostupni dovoljni dokazi zasnovani na studijama, žene sa bolom u grudima i neopstruktivnom KB treba da imaju skrining za faktore rizika za KB i lečene prema stratifikaciji rizika, kao što je opisano u Vodiču za prevenciju KB,³⁷ sa individualnom terapijom za anginu (videti odeljke 7.5.1 i 7.5.2 o lečenju mikrovaskularne i vazospastične angine). Trenutno se ne preporučuje HRT u primarnoj i sekundarnoj prevenciji KB.

9.2 Pacijenti sa dijabetesom (videti dodatak na veb sajtu)

Mortalitet zbog KB je tri puta veći kod muškaraca sa dijabetesom i do pet puta veći kod žena sa dijabetesom, u poređenju sa nedijabetičarima mešovanim po godinama i polu. Ciljana vrednost HbA1c <7% (<53 mmol/mol) i ciljani krvni pritisak <140/80 mmHg su preporučeni u nedavnom Vodiču ESC-a o prevenciji KB. Visoke prevalencije značajne KB i nedozvoljeno visok kardiovaskularni mortalitet mogu da sugerisu korist rutinskih skrininga

Tabela 34. Praćenje revaskularizovanih bolesnika sa stabilnom koronarnom bolešću

Preporuke	Klasa dokaza	Nivo dokaza	Referenca
Opšte mere			
Preporučeno je da svi bolesnici koji su imali revaskularizaciju dobiju sekundarnu prevenciju i da im se zakažu kontrolni pregledi	I	A	500
Preporučeno je da se bolesniku pre otpusta daju instrukcije o povratku na posao i svakodnevnim aktivnostima. Bolesnicima se obavezno savetuje da potraže hitnu medicinsku pomoć ukoliko se jave simptomi odnosno ponovo jave	I	C	-
Antitrombotična terapija			
Jedan antitrombotični lek, obično aspirin, preporučuje se doživotno	I	A	172, 333, 501-503
DAT je indicirana najmanje 1 mesec nakon ugradnje BMS stentova	I	A	501, 502, 504, 505
DAT je indicirana od 6-12 meseci nakon ugradnje druge generacije DES stentova	I	B	504, 505
DAT može da se koristi i duže od 1 godine kod bolesnika sa visokim rizikom (npr. tromboza stenta, ponavljani AKS na DAT, posle IM/difuzna IBS) i niskim rizikom od krvarenja	IIb	B	504, 505
DAT može da se koristi od 1-3 meseca nakon ugradnje DES stentova kod bolesnika sa visokim rizikom od krvarenja ili sa neodložnom operacijom ili konkomitantnom antikoagulantnom terapijom.	IIb	C	-
Imidžing menadžment			
Kod simptomatskih bolesnika, stres imidžing (stres ehokardiografija, MRS sa opterećenjem) je indiciran pre nego stres EKG	I	C	-
Kod bolesnika sa malom zonom ishemije na stres imidžingu (<5% miokarda), preporučena je optimalna medikamentna terapija	I	C	-
Kod bolesnika sa velikom zonom ishemije na stres imidžingu (>10% miokarda), preporučena je koronarna angiografija	I	C	-
Kasni stres imidžing (6 meseci) nakon revaskularizacije se može razmotriti za detekciju bolesnika sa restenozom nakon ugradnje stenta ili okluzije grafta bez obzira na simptome ^a	IIb	C	-
Nakon visokorizičnih PKI (npr. zahvaćenost glavnog stabla) može se razmotriti rana kontrolna angiografija (nakon 3-12 meseci) bez obzira na simptome	IIb	C	-
Sistematična kontrolna angiografija, rana ili kasna nakon PKI, ne preporučuje se	III	C	-

DAT – dvojna antitrombotična terapija, BMS – metalni stent (*Bare Metal Stent*), DES – stent sa oslobađanjem leka (*Drug Eluting Stent*), AKS – akutni koronarni sindrom, IM – infarkt miokarda, IBS – ishemijska bolest srca, MRS – Magnetna rezonanca srca, EKG – elektrokardiogram, PKI perkutana – koronarna intervencija, ^a Specifični bolesnici koji su indicirani za rano stres testiranje:

- bolesnici sa zanimanjem vezanim za bezbednost (npr. piloti, vozači) i sportisti koji se takmiče
- bolesnici koji žele da se bave aktivnostima koje zahtevaju veliku potrošnju kiseonika

asimptomatskih pacijenata. U odsustvu ishoda studija koje potvrđuju kliničku korist, ova strategija se ne preporučuje. Revaskularizacija koronarnih arterija kod dijabetičara ostaje izazov. Odluka da se koristi PCI ili CABG kao preferirani način revaskularizacije treba da se zasniva na anatomskim faktorima, zajedno sa kliničkim faktorima i drugim logističkim i lokalnim faktorima (videti poglavlje i sliku 6). Kao pravilo, PCI se preporučuje kod dijabetičara sa jednosudovnom bolesti. Suprotno, prema rezultatima studije FREEDOM, CABG se preporučuje kod dijabetičara sa višesudovnom KB nakon diskusije kardiovaskularnog tima.

9.3 Pacijenti sa hroničnom bolesti bubrega (videti dodatak na veb sajtu)

Hronična bolest bubrega je faktor rizika za KB, čvrsto je povezan sa njim, i ima glavni uticaj na ishode i terapijske odluke. Upotreba lekova i jonizujućih agenasa izlaže pacijente većim komplikacijama. Ova grupa pacijenata je takođe ispitivana u kliničkim studijama, sa ograničenim dokazima.

9.4 Stariji pacijenti (videti dodatak na veb sajtu)

Ova populacija je specifična na mnogo načina:

- (1) Visoka prevalencija komorbiditeta.
- (2) Populacije su obično nedovoljno lečene i nedovoljno zastupljene u kliničkim studijama.
- (3) Teško se postavlja dijagnoza zbog atipičnih simptoma i otežanog izvođenja stres testa.
- (4) Pacijenti se češće upućuju na PCI nego na CABG ali starost ne treba da bude jedini kriterijum za odabir revaskularizacije.
- (5) Veći rizik za komplikacije tokom i nakon revaskularizacije.

9.5 Pacijenti nakon revaskularizacije (videti dodatak na veb sajtu)

Terapija i sekundarna prevencija treba da se započnu tokom hospitalizacije, kada su pacijenti visoko motivisani. Strategije praćenja treba da se fokusiraju na procenu simptoma pacijenta, funkcionalnog statusa i sekundarnu prevenciju, a ne samo na otkrivanje restenoza ili okluzije grafta. Preporuke su date dole u tabeli 34.

9.6 Ponovna revaskularizacija pacijenta sa prethodnim bajpasem (videti dodatak na veb sajtu)

Ponovna revaskularizacija pacijenta sa prethodnim CABG je klinički izazov.⁵⁰⁶⁻⁵⁰⁸ Stanja koja određuju izbor metode revaskularizacije su starost, komorbiditet, kao i potencijal za oštećenje patentnog grafta, embolizaciju unutar lumena graftova vene safene, nedostatak odgovarajućih arterijskih i venskih sudova i nestabilnost cirkulacije koja ne zavisi od grafta. PCI može da bude metoda izbora kod pacijenata sa diskretnim lezijama u graftovima i očuvanom funkcijom LK ili rešivom bolesti nativnih krvnih sudova. Ponovna bajpas hirurgija može da bude metoda izbora kada sudovi nisu pogodni za PCI

i kada postoje odgovarajuća mesta na distalnim sudovima za stavljanje grafta.

Upotreba uređaja za zaštitu od distalnih embolija se preporučuje kod intervencija sa graftovima vene safene. Svaka strategija revaskularizacije treba da bude praćena sa optimalnom medikamentnom terapijom antianginalnim lekovima i redukcijom faktora rizika.

9.7 Hronična totalna okluzija (videti dodatak na veb sajtu)

Hronična totalna okluzija (*chronic total occlusion*, CTO) se pronalazi kod 15-30% pacijenata upućenih na koronarnu angiografiju. CTO ima lošiju prognozu. Revaskularizacija treba da bude diskutovana kod pacijenata sa simptomima okluzije ili sa većim regijama ishemije. PCI kod CTO predstavlja tehnički izazov i zahteva poznavanje naprednih tehnika i specijalizovane opreme. Hirurško lečenje, sa stavljanjem distalnog bajpas grafta, takođe je opravdana opcija za diskusiju.

9.8 Refraktorna angina (videti dodatak na veb sajtu)

Termin 'refraktorna angina' se definiše kao „hronično stanje uzrokovano klinički utvrđenom reverzibilnom ishemijom miokarda u prisustvu KB, koja ne može adekvatno da se kontroliše kombinacijom medikamentne terapije, angioplastikom ili CABG”. Za ovu grupu pacijenata, postoji veliki broj terapijskih opcija, uključujući nove farmakološke opcije (videti odeljak 7.1.3.2 o lekovima) i nefarmakološka terapija (videti tabelu 35).

Tabela 35. Terapijske mogućnosti lečenja refraktorne angine

Preporuke	Klasa dokaza	Nivo dokaza	Referenca
EECP treba razmotriti za ublažavanje simptoma kod bolesnika sa anginoznim tegobama refraktornim na optimalnu medikamentnu terapiju i revaskularizaciju.	Ila	B	509, 510
TENS može da se razmotri za ublažavanje simptoma kod bolesnika sa anginoznim tegobama refraktornim na optimalnu medikamentnu terapiju i revaskularizaciju.	Ilb	C	-
SCS može da se razmotri za ublažavanje simptoma i poboljšanje kvaliteta života kod bolesnika sa anginoznim tegobama refraktornim na optimalnu medikamentnu terapiju i revaskularizaciju.	Ilb	B	511
TMR nije indikovana za ublažavanje simptoma kod bolesnika sa anginoznim tegobama refraktornim na optimalnu medikamentnu terapiju i revaskularizaciju.	III	A	514

EECP – pojačana eksterna kontrapulsacija (Enhanced External Counterpulsation); TENS – transkutana električna stimulacija nerava (Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation); TMR – transmiokardna revaskularizacija (Transmyocardial Revascularization); SCS – stimulacija kičmene moždine (Spinal Cord Stimulation).

Među nefarmakološkom terapijom pokazano je da terapija pojačanom eksternom kontrapulsacijom i tehnike neurostimulacije mogu ublažiti simptome i popraviti kvalitet života, iako još uvek nema dovoljno ubedljivog dokaza za smanjenje tereta ishemijske i mortaliteta. Suprotno, transmiokardna ili perkutana revaskularizacija miokarda su napuštene zbog neefikasnosti.

9.9 Primarna zdravstvena zaštita (videti dodatak na veb sajtu)

Lekari u primarnoj zdravstvenoj zaštiti imaju važnu ulogu u identifikovanju i menadžmentu pacijenata sa SKBS. Naročito:

- da identifikuju one pacijente sa simptomima moguće stabilne KB koji treba nadalje da se evaluiraju i procene;
- da identifikuju osobe koji su pod povećanim rizikom za nastanak stabilne KB i da obezbede aktivnu kontrolu faktora rizika koji mogu da se modifikuju, sa promenama u načinu života i terapijskim intervencijama, kako bi se smanjio budući rizik;
- da osiguraju da osobe sa SKB budu svesne benefita optimalne medikamentne terapije, po pitanju kontrole simptoma i prognoze, a u odgovarajućim slučajevima, benefita perkutane intervencije ili hirurije;
- da obezbede sistematičan pristup praćenja pacijenata sa SKB, u odgovarajućim intervalima, kako bi se ponovo procenili klinički simptomi, lekovi i faktori rizika pacijenata.

9.10 Pukotine u dokazima (videti dodatak na veb sajtu)

Ovaj Vodič ima ograničenja koja potiču od dostupnosti dokaza, nesigurnosti koja imidžing metoda je najbolja, koji je najbolji farmakološki pristup i koja je stvarna korist revaskularizacije miokarda.

Reference

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

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

Effect of two intensive statin regimens on progression of coronary disease. *N Eng J Med* 2011;365:2078–2087.

41. Mock MB, Ringqvist I, Fisher LD, Davis KB, Chaitman BR, Kouchoyukos NT, Kaiser GC, Alderman E, Ryan TJ, Russell RO Jr, Mullin S, Fray D, Killip T 3rd. Survival of medically treated patients in the coronary artery surgery study (CASS) registry. *Circulation* 1982;66:562–568.
42. Harris PJ, Harrell FE Jr, Lee KL, Behar VS, Rosati RA. Survival in medically treated coronary artery disease. *Circulation* 1979;60:1259–1269.
43. Diaz A, Bourassa MG, Guertin MC, Tardif JC. Long-term prognostic value of resting heart rate in patients with suspected or proven coronary artery disease. *Eur Heart J* 2005;26:967–974.
44. Califf RM, Armstrong PW, Carver JR, D'Agostino RB, Strauss WE. 27th Bethesda Conference: matching the intensity of risk factor management with the hazard for coronary disease events. Task Force 5. Stratification of patients into high, medium and low risk subgroups for purposes of risk factor management. *J Am Coll Cardiol* 1996;27:1007–1019.
45. Califf RM, Mark DB, Harrell FE Jr, Hlatky MA, Lee KL, Rosati RA, Pryor DB. Importance of clinical measures of ischemia in the prognosis of patients with documented coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1988;11:20–26.
46. Ladwig KH, Roll G, Breithardt G, Budde T, Borggrefe M. Post-infarction depression and incomplete recovery 6 months after acute myocardial infarction. *Lancet* 1994;343:20–23.
47. Frasure-Smith N, Lesperance F, Talajic M. Depression following myocardial infarction. Impact on 6-month survival. *JAMA* 1993;270:1819–1825.
48. Amsterdam EA, Kirk JD, Bluemke DA, Diercks D, Farkouh ME, Garvey JL, Kontos MC, McCord J, Miller TD, Morise A, Newby LK, Ruberg FL, Scordo KA, Thompson PD. Testing of low-risk patients presenting to the emergency department with chest pain: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2010;122:1756–1776.
49. Lockie TP, Rolandi MC, Guilcher A, Perera D, De Silva K, Williams R, Asrress KN, Patel K, Plein S, Chowienczyk P, Siebes M, Redwood SR, Marber MS. Synergistic adaptations to exercise in the systemic and coronary circulations that underlie the warm-up angina phenomenon. *Circulation* 2012;126:2565–2574.
50. Diamond GA. A clinically relevant classification of chest discomfort. *J Am Coll Cardiol* 1983;1:574–575.
51. Lanza GA, Sestito A, Sgueglia GA, Infusino F, Manolfi M, Crea F, Maseri A. Current clinical features, diagnostic assessment and prognostic determinants of patients with variant angina. *Int J Cardiol* 2007;118:41–47.
52. Lanza GA, Crea F. Primary coronary microvascular dysfunction: clinical presentation, pathophysiology, and management. *Circulation* 2010;121:2317–2325.
53. Campeau L. Letter: Grading of angina pectoris. *Circulation* 1976;54:522–523.
54. Boesner S, Haasenritter J, Becker A, Karatolios K, Vaucher P, Gencer B, Herzig L, Heinzel-Gutenbrunner M, Schaefer JR, Abu Hani M, Keller H, Sonnichsen AC, Baum E, Donner-Banzhoff N. Ruling out coronary artery disease in primary care: development and validation of a simple prediction rule. *CMAJ* 2010;182:1295–1300.
55. Boesner S, Becker A, Abu Hani M, Keller H, Sonnichsen AC, Haasenritter J, Karatolios K, Schaefer JR, Baum E, Donner-Banzhoff N. Accuracy of symptoms and signs for coronary heart disease assessed in primary care. *Br J Gen Pract* 2010;60:e246–e257.
56. Madjid M, Fatemi O. Components of the complete blood count as risk predictors for coronary heart disease: in-depth review and update. *Tex Heart Inst J* 2013;40:17–29.
57. Ryden L. ESC Guideline diabetes 2013. *Eur Heart J* 2013.
58. Bartnik M, Ryden L, Malmberg K, Ohrvik J, Pyorala K, Standl E, Ferrari R, Simoons M, Soler-Soler J, Euro Heart Survey I. Oral glucose tolerance test is needed for appropriate classification of glucose regulation in patients with coronary artery disease: a report from the Euro Heart Survey on Diabetes and the Heart. *Heart* 2007;93:72–77.
59. Lenzen M, Ryden L, Ohrvik J, Bartnik M, Malmberg K, Scholte Op Reimer W, Simoons ML. Diabetes known or newly detected, but not impaired glucose regulation, has a negative influence on 1-year outcome in patients with coronary artery disease: a report from the Euro Heart Survey on diabetes and the heart. *Eur Heart J* 2006;27:2969–2974.
60. Selvin E, Steffes MW, Zhu H, Matsushita K, Wagenknecht L, Pankow J, Coresh J, Brancati FL. Glycated hemoglobin, diabetes, and cardiovascular risk in non-diabetic adults. *N Eng J Med* 2010;362:800–811.
61. Gerstein HC, Islam S, Anand S, Almahmeed W, Damasceno A, Dans A, Lang CC, Luna MA, McQueen M, Rangarajan S, Rosengren A, Wang X, Yusuf S. Dysglycaemia and the risk of acute myocardial infarction in multiple ethnic groups: an analysis of 15,780 patients from the INTERHEART study. *Diabetologia* 2010;53:2509–2517.
62. Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, Agewall S, Alegria E, Chapman MJ, Durrington P, Erdine S, Halcox J, Hobbs R, Kjekshus J, Filardi PP, Riccardi G, Storey RF, Wood D, Bax J, Vahanian A, Auricchio A, Baumgartner H, Cecconi C, Dean V, Deaton C, Fagard R, Filippatos G, Funck-Brentano C, Hasdai D, Hoes A, Kearney P, Knuuti J, Kolh P, McDonagh T, Moulin C, Poldermans D, Popescu BA, Sechtem U, Sirnes PA, Tendera M, Torbicki A, Vardas P, Widimsky P, Windecker S, Berkenboom G, De Graaf J, Descamps O, Gotcheva N, Griffith K, Guida GF, Gulec S, Henkin Y, Huber K, Kesaniemi YA, Lekakis J, Manolis AJ, Marques-Vidal P, Masana L, McMurray J, Mendes M, Pagava Z, Pedersen T, Prescott E, Rato Q, Rosano G, Sans S, Stalenhoef A, Tokgozoglu L, Viigimaa M, Wittekoek ME, Zamorano JL. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J* 2011;32:1769–1818.
63. Sedlis SP, Jurkovitz CT, Hartigan PM, Goldfarb DS, Lorin JD, Dada M, Maron DJ, Spertus JA, Mancini GB, Teo KK, O'Rourke RA, Boden WE, Weintraub WS. Optimal medical therapy with or without percutaneous coronary intervention for patients with stable coronary artery disease and chronic kidney disease. *Am J Cardiol* 2009;104:1647–1653.
64. Reddan DN, Szczech LA, Tuttle RH, Shaw LK, Jones RH, Schwab SJ, Smith MS, Califf RM, Mark DB, Owen WJ Jr. Chronic kidney disease, mortality, and treatment strategies among patients with clinically significant coronary artery disease. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:2373–2380.
65. Di Angelantonio E, Chowdhury R, Sarwar N, Aspelund T, Danesh J, Gudnason V. Chronic kidney disease and risk of major cardiovascular disease and non-vascular mortality: prospective population based cohort study. *BMJ* 2010;341:c4986.
66. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976;16:31–41.
67. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med* 1999;130:461–470.
68. Inker LA, Schmid CH, Tighiouart H, Eckfeldt JH, Feldman HI, Greene T, Kusek JW, Manzi J, Van Lente F, Zhang YL, Coresh J, Levey AS, Investigators C-E. Estimating glomerular filtration rate from serum creatinine and cystatin C. *N Eng J Med* 2012;367:20–29.
69. Hemingway H, Philipson P, Chen R, Fitzpatrick NK, Damant J, Shipley M, Abrams KR, Moreno S, McAllister KS, Palmer S, Kaski JC, Timmis AD, Hingorani AD. Evaluating the quality of research into a single prognostic biomarker: a systematic review and meta-analysis of 83 studies of C-reactive protein in stable coronary artery disease. *PLoS Med* 2010;7:e1000286.
70. Sabatine MS, Morrow DA, de Lemos JA, Omland T, Sloan S, Jarolim P, Solomon SD, Pfeffer MA, Braunwald E. Evaluation of multiple biomarkers of cardiovascular stress for risk prediction and guiding medical therapy in patients with stable coronary disease. *Circulation* 2012;125:233–240.
71. Sutaria S, Philipson P, Fitzpatrick NK, Abrams K, Moreno SG, Timmis A, Hingorani AD, Hemingway H. Translational phases of evidence in a prognostic biomarker: a systematic review and meta-analysis of natriuretic peptides and the prognosis of stable coronary disease. *Heart* 2012;98:615–622.
72. Humphries SE, Drenos F, Ken-Dror G, Talmud PJ. Coronary heart disease risk prediction in the era of genome-wide association

- studies: current status and what the future holds. *Circulation* 2010;121:2235–2248.
73. Reichlin T, Hochholzer W, Bassetti S, Steuer S, Stelzig C, Hartwiger S, Biedert S, Schaub N, Buerge C, Potocki M, Noveanu M, Breidhardt T, Twerenbold R, Winkler K, Bingisser R, Mueller C. Early diagnosis of myocardial infarction with sensitive cardiac troponin assays. *N Eng J Med* 2009;361:858–867.
 74. Keller T, Zeller T, Peetz D, Tzikas S, Roth A, Czyz E, Bickel C, Baldus S, Warnholtz A, Frohlich M, Sinning CR, Eleftheriadis MS, Wild PS, Schnabel RB, Lubos E, Jachmann N, Genth-Zotz S, Post F, Nicaud V, Tiret L, Lackner KJ, Munzel TF, Blankenberg S. Sensitive troponin I assay in early diagnosis of acute myocardial infarction. *N Eng J Med* 2009;361:868–877.
 75. da Silveira AD, Ribeiro RA, Rossini AP, Stella SF, Ritta HA, Stein R, Polanczyk CA. Association of anemia with clinical outcomes in stable coronary artery disease. *Coron Artery Dis* 2008;19:21–26.
 76. Schwarz PE, Li J, Lindstrom J, Tuomilehto J. Tools for predicting the risk of type 2 diabetes in daily practice. *Horm Metab Res* 2009;41:86–97.
 77. Di Angelantonio E, Danesh J, Eiriksdottir G, Gudnason V. Renal function and risk of coronary heart disease in general populations: new prospective study and systematic review. *PLoS Med* 2007;4:e270.
 78. Androulakis A, Aznaouridis KA, Aggeli CJ, Roussakis GN, Michaelides AP, Kartalis AN, Stougiannos PN, Dilaveris PE, Misovoulos PI, Stefanadis CI, Kallikazaros IE. Transient ST-segment depression during paroxysms of atrial fibrillation in otherwise normal individuals: relation with underlying coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:1909–1911.
 79. Daly C, Norrie J, Murdoch DL, Ford I, Dargie HJ, Fox K. The value of routine noninvasive tests to predict clinical outcome in stable angina. *Eur Heart J* 2003;24:532–540.
 80. Douglas PS, Garcia MJ, Haines DE, Lai WW, Manning WJ, Patel AR, Picard MH, Polk DM, Ragosta M, Ward RP, Weiner RB. ACCF/AHA/ASNC/HFSA/HRS/SCAI/SCCM/SCCT/SCMR 2011 Appropriate Use Criteria for Echocardiography. A Report of the American College of Cardiology Foundation Appropriate Use Criteria Task Force, American Society of Echocardiography, American Heart Association, American Society of Nuclear Cardiology, Heart Failure Society of America, Heart Rhythm Society, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Critical Care Medicine, Society of Cardiovascular Computed Tomography, and Society for Cardiovascular Magnetic Resonance Endorsed by the American College of Chest Physicians. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:1126–1166.
 81. Korcarz CE, Hirsch AT, Bruce C, DeCaro JM, Mohler ER, Pogue B, Postley J, Tzou WS, Stein JH. Carotid intima-media thickness testing by non-sonographer clinicians: the office practice assessment of carotid atherosclerosis study. *J Am Soc Echocardiogr* 2008;21:117–122.
 82. Stein JH, Korcarz CE, Hurst RT, Lonn E, Kendall CB, Mohler ER, Najjar SS, Rembold CM, Post WS, American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task F. Use of carotid ultrasound to identify subclinical vascular disease and evaluate cardiovascular disease risk: a consensus statement from the American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force. Endorsed by the Society for Vascular Medicine. *J Am Soc Echocardiogr* 2008;21:93–111.
 83. Plichart M, Celermajer DS, Zureik M, Helmer C, Jouven X, Ritchie K, Tzourio C, Ducimetiere P, Empana JP. Carotid intima-media thickness in plaque-free site, carotid plaques and coronary heart disease risk prediction in older adults. The Three-City Study. *Atherosclerosis* 2011;219:917–924.
 84. O'Mahony MS, Sim MF, Ho SF, Steward JA, Buchalter M, Burr M. Diastolic heart failure in older people. *Age Ageing* 2003;32:519–524.
 85. Aroesty JM, McKay RG, Heller GV, Royal HD, Als AV, Grossman W. Simultaneous assessment of left ventricular systolic and diastolic dysfunction during pacing-induced ischemia. *Circulation* 1985;71:889–900.
 86. Shaw LJ, Bugiardini R, Merz CN. Women and ischemic heart disease: evolving knowledge. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:1561–1575.
 87. Hendel RC, Patel MR, Kramer CM, Poon M, Carr JC, Gerstad NA, Gillam LD, Hodgson JM, Kim RJ, Lesser JR, Martin ET, Messer JV, Redberg RF, Rubin GD, Rumsfeld JS, Taylor AJ, Weigold WG, Wodard PK, Brindis RG, Douglas PS, Peterson ED, Wolk MJ, Allen JM. ACCF/ACR/SCCT/SCMR/ASNC/NASCI/SCAI/SIR 2006 appropriateness criteria for cardiac computed tomography and cardiac magnetic resonance imaging: a report of the American College of Cardiology Foundation Quality Strategic Directions Committee Appropriateness Criteria Working Group, American College of Radiology, Society of Cardiovascular Computed Tomography, Society for Cardiovascular Magnetic Resonance, American Society of Nuclear Cardiology, North American Society for Cardiac Imaging, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Interventional Radiology. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:1475–1497.
 88. Cohn PF, Fox KM, Daly C. Silent myocardial ischemia. *Circulation* 2003;108:1263–1277.
 89. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Bohm M, Dickstein K, Falk V, Filippatos G, Fonseca C, Gomez-Sanchez MA, Jaarsma T, Kober L, Lip GY, Maggioni AP, Parkhomenko A, Pieske BM, Popescu BA, Ronnevik PK, Rutten FH, Schwitler J, Seferovic P, Stepinska J, Trindade PT, Voors AA, Zannad F, Zeheer A, Bax JJ, Baumgartner H, Ceconi C, Dean V, Deaton C, Fagard R, Funk-Brentano C, Hasdai D, Hoes A, Kirchhof P, Knuuti J, Kolh P, McDonagh T, Moulin C, Reiner Z, Sechtem U, Sirnes PA, Tendera M, Torbicki A, Vahanian A, Windecker S, Bonnet LA, Avraamides P, Ben Lamin HA, Brignole M, Coca A, Cowburn P, Dargie H, Elliott P, Flachskampf FA, Guida GF, Hardman S, Jung B, Merkely B, Mueller C, Nanas JN, Nielsen OW, Orn S, Parissis JT, Ponikowski P. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2012;33:1787–1847.
 90. Diamond GA, Forrester JS. Analysis of probability as an aid in the clinical diagnosis of coronary-artery disease. *N Eng J Med* 1979;300:1350–1358.
 91. Gibbons RJ, Abrams J, Chatterjee K, Daley J, Deedwania PC, Douglas JS, Ferguson TB Jr., Fihn SD, Fraker TD Jr., Gardin JM, O'Rourke RA, Pasternak RC, Williams SV, Alpert JS, Antman EM, Hiratzka LF, Fuster V, Faxon DP, Gregoratos G, Jacobs AK, Smith SC Jr. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with chronic stable angina: summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients With Chronic Stable Angina). *Circulation* 2003;107:149–158.
 92. Diamond GA, Kaul S. Gone fishing!: on the „real-world“ accuracy of computed tomographic coronary angiography: Comment on the „Ontario multidetector computed tomographic coronary angiography study“. *Arch Intern Med* 2011;171:1029–1031.
 93. Mark DB, Hlatky MA, Harrell FE Jr., Lee KL, Califf RM, Pryor DB. Exercise treadmill score for predicting prognosis in coronary artery disease. *Ann Intern Med* 1987;106:793–800.
 94. Froelicher VF, Lehmann KG, Thomas R, Goldman S, Morrison D, Edson R, Lavori P, Myers J, Dennis C, Shabetai R, Do D, Froning J. The electrocardiographic exercise test in a population with reduced workup bias: diagnostic performance, computerized interpretation, and multivariable prediction. Veterans Affairs Cooperative Study in Health Services #016 (QUEXTA) Study Group. Quantitative Exercise Testing and Angiography. *Ann Intern Med* 1998;128:965–974.
 95. Morise AP, Diamond GA. Comparison of the sensitivity and specificity of exercise electrocardiography in biased and unbiased populations of men and women. *Am Heart J* 1995;130:741–747.
 96. Heijenbroek-Kal MH, Fleischmann KE, Hunink MG. Stress echocardiography, stress single-photon-emission computed tomography and electron beam computed tomography for the assessment of coronary artery disease: a meta-analysis of diagnostic performance. *Am Heart J* 2007;154:415–423.
 97. Mc Ardle BA, Dowsley TF, deKemp RA, Wells GA, Beanlands RS. Does rubidium-82 PET have superior accuracy to SPECT perfusion imaging for the diagnosis of obstructive coronary disease?: A systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:1828–1837.

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

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

- coronary computed tomography angiography. *Int J Cardiovasc Imaging* 2011;27 Suppl 1:37–42.
157. van Werkhoven JM, de Boer SM, Schuijf JD, Cademartiri F, Maffei E, Jukema JW, Boogers MJ, Kroft LJ, de Roos A, Bax JJ. Impact of clinical presentation and pretest likelihood on the relation between calcium score and computed tomographic coronary angiography. *Am J Cardiol* 2010;106:1675–1679.
 158. Meijboom WB, Meijboom WB, Prokop M, Mollet NR, van Mieghem CA, Doevendans PA, de Feyter PJ, Cramer MJ. Is there a role for CT coronary angiography in patients with symptomatic angina? Effect of coronary calcium score on identification of stenosis. *Int J Cardiovasc Imaging* 2009;25:847–854.
 159. Vavere AL, Arbab-Zadeh A, Rochitte CE, Dewey M, Niinuma H, Gottlieb I, Clouse ME, Bush DE, Hoe JW, de Roos A, Cox C, Lima JA, Miller JM. Coronary artery stenoses: accuracy of 64-detector row CT angiography in segments with mild, moderate, or severe calcification: a subanalysis of the CORE-64 trial. *Radiology* 2011;261:100–108.
 160. Alkadhi H, Scheffel H, Desbiolles L, Gaemperli O, Stolzmann P, Plass A, Goerres GW, Luescher TF, Genoni M, Marincek B, Kaufmann PA, Leschka S. Dual-source computed tomography coronary angiography: influence of obesity, calcium load, and heart rate on diagnostic accuracy. *Eur Heart J* 2008;29:766–776.
 161. Westwood ME, Raatz HD, Misso K, Burgers L, Redekop K, Lhachimi SK, Armstrong N, Kleijnen J. Systematic Review of the Accuracy of Dual-Source Cardiac CT for Detection of Arterial Stenosis in Difficult to Image Patient Groups. *Radiology* 2013;267(2):387–95.
 162. Paech DC, Weston AR. A systematic review of the clinical effectiveness of 64-slice or higher computed tomography angiography as an alternative to invasive coronary angiography in the investigation of suspected coronary artery disease. *BMC Cardiovasc Disord* 2011;11:32.
 163. Ropers D, Pohle FK, Kuettner A, Pflederer T, Anders K, Daniel WG, Bautz W, Baum U, Achenbach S. Diagnostic accuracy of noninvasive coronary angiography in patients after bypass surgery using 64-slice spiral computed tomography with 330-ms gantry rotation. *Circulation* 2006;114:2334–2341.
 164. Weustink AC, Nieman K, Pugliese F, Mollet NR, Meijboom WB, van Mieghem C, ten Kate GJ, Cademartiri F, Krestin GP, de Feyter PJ. Diagnostic accuracy of computed tomography angiography in patients after bypass grafting: comparison with invasive coronary angiography. *JACC Cardiovasc Imaging* 2009;2:816–824.
 165. Min JK, Dunning A, Lin FY, Achenbach S, Al-Mallah M, Budoff MJ, Cademartiri F, Callister TQ, Chang HJ, Cheng V, Chinnaiyan K, Chow BJ, Delago A, Hadamitzky M, Hausleiter J, Kaufmann P, Maffei E, Raff G, Shaw LJ, Villines T, Berman DS. Age- and sex-related differences in all-cause mortality risk based on coronary computed tomography angiography findings results from the International Multicenter CONFIRM (Coronary CT Angiography Evaluation for Clinical Outcomes: An International Multicenter Registry) of 23,854 patients without known coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:849–860.
 166. Hadamitzky M, Freismuth B, Meyer T, Hein F, Kastrati A, Martinoff S, Schomig A, Hausleiter J. Prognostic value of coronary computed tomographic angiography for prediction of cardiac events in patients with suspected coronary artery disease. *JACC Cardiovasc Imaging* 2009;2:404–411.
 167. Chow BJ, Small G, Yam Y, Chen L, Achenbach S, Al-Mallah M, Berman DS, Budoff MJ, Cademartiri F, Callister TQ, Chang HJ, Cheng V, Chinnaiyan KM, Delago A, Dunning A, Hadamitzky M, Hausleiter J, Kaufmann P, Lin F, Maffei E, Raff GL, Shaw LJ, Villines TC, Min JK. Incremental prognostic value of cardiac computed tomography in coronary artery disease using CONFIRM: COroNary computed tomography angiography evaluation for clinical outcomes: an International Multicenter registry. *Circ Cardiovasc Imaging* 2011;4:463–472.
 168. Meijboom WB, van Mieghem CA, Mollet NR, Pugliese F, Weustink AC, van Pelt N, Cademartiri F, Nieman K, Boersma E, de Jaegere P, Krestin GP, de Feyter PJ. 64-slice computed tomography coronary angiography in patients with high, intermediate, or low pretest probability of significant coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:1469–1475.
 169. Min JK, Leipsic J, Pencina MJ, Berman DS, Koo BK, van Mieghem C, Erglis A, Lin FY, Dunning AM, Apruzzese P, Budoff MJ, Cole JH, Jaffer FA, Leon MB, Malpeso J, Mancini GB, Park SJ, Schwartz RS, Shaw LJ, Mauri L. Diagnostic accuracy of fractional flow reserve from anatomic CT angiography. *JAMA* 2012;308:1237–1245.
 170. Kato S, Kitagawa K, Ishida N, Ishida M, Nagata M, Ichikawa Y, Katahira K, Matsumoto Y, Seo K, Ochiai R, Kobayashi Y, Sakuma H. Assessment of coronary artery disease using magnetic resonance coronary angiography: a national multicenter trial. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:983–991.
 171. Sakuma H. Coronary CT versus MR angiography: the role of MR angiography. *Radiology* 2011;258:340–349.
 172. Wijns W, Kolh P, Danchin N, Di Mario C, Falk V, Folliquet T, Garg S, Huber K, James S, Knuuti J, Lopez-Sendon J, Marco J, Menicanti L, Ostojic M, Piepoli MF, Pirlet C, Pomar JL, Reifart N, Ribichini FL, Schali J, Sergeant P, Serruys PW, Silber S, Sousa Uva M, Taggart D. Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J* 2010;31:2501–2555.
 173. Jolly SS, Amlani S, Hamon M, Yusuf S, Mehta SR. Radial versus femoral access for coronary angiography or intervention and the impact on major bleeding and ischemic events: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Am Heart J* 2009;157:132–140.
 174. Arora N, Matheny ME, Sepke C, Resnic FS. A propensity analysis of the risk of vascular complications after cardiac catheterization procedures with the use of vascular closure devices. *Am Heart J* 2007;153:606–611.
 175. Noto TJ Jr., Johnson LW, Krone R, Weaver WF, Clark DA, Kramer JR Jr., Vetrovec GW. Cardiac catheterization 1990: a report of the Registry of the Society for Cardiac Angiography and Interventions (SCA&I). *Cathet Cardiovasc Diagn* 1991;24:75–83.
 176. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *Lancet* 2000;355:253–259.
 177. Effect of nicorandil on coronary events in patients with stable angina: the Impact Of Nicorandil in Angina (IONA) randomised trial. *Lancet* 2002;359:1269–1275.
 178. Hjemdahl P, Eriksson SV, Held C, Forslund L, Nasman P, Rehnqvist N. Favourable long term prognosis in stable angina pectoris: an extended follow up of the angina prognosis study in Stockholm (APSIS). *Heart* 2006;92:177–182.
 179. Wilson PW, D'Agostino R Sr., Bhatt DL, Eagle K, Pencina MJ, Smith SC, Alberts MJ, Dallongeville J, Goto S, Hirsch AT, Liao CS, Ohman EM, Rother J, Reid C, Mas JL, Steg PG. An international model to predict recurrent cardiovascular disease. *Am J Med* 2012;125:695–703.
 180. Weiner DA, Ryan TJ, McCabe CH, Chaitman BR, Sheffield LT, Ferguson JC, Fisher LD, Tristani F. Prognostic importance of a clinical profile and exercise test in medically treated patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1984;3:772–779.
 181. Hammermeister KE, DeRouen TA, Dodge HT. Variables predictive of survival in patients with coronary disease. Selection by univariate and multivariate analyses from the clinical, electrocardiographic, exercise, arteriographic, and quantitative angiographic evaluations. *Circulation* 1979;59:421–430.
 182. Pryor DB, Shaw L, McCants CB, Lee KL, Mark DB, Harrell FE Jr., Muhlbaier LH, Califf RM. Value of the history and physical in identifying patients at increased risk for coronary artery disease. *Ann Intern Med* 1993;118:81–90.
 183. Emond M, Mock MB, Davis KB, Fisher LD, Holmes DR Jr., Chaitman BR, Kaiser GC, Alderman E, Killip T 3rd. Long-term survival of medically treated patients in the Coronary Artery Surgery Study (CASS) Registry. *Circulation* 1994;90:2645–2657.
 184. Mahmarian JJ, Dakik HA, Filipchuk NG, Shaw LJ, Iskander SS, Ruddy TD, Keng F, Henzlova MJ, Allam A, Moye LA, Pratt CM. An initial strategy of intensive medical therapy is comparable to that of coronary revascularization for suppression of scintigraphic ischemia in high-risk but stable survivors of acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:2458–2467.
 185. Hachamovitch R, Rozanski A, Shaw LJ, Stone GW, Thomson LE, Friedman JD, Hayes SW, Cohen I, Germano G, Berman DS. Impact of ischaemia and scar on the therapeutic benefit derived

- from myocardial revascularization vs. medical therapy among patients undergoing stress-rest myocardial perfusion scintigraphy. *Eur Heart J* 2011;32:1012–1024.
186. Rihal CS, Davis KB, Kennedy JW, Gersh BJ. The utility of clinical, electrocardiographic, and roentgenographic variables in the prediction of left ventricular function. *Am J Cardiol* 1995;75:220–223.
 187. Raymond I, Pedersen F, Steensgaard-Hansen F, Green A, Busch-Sorensen M, Tuxen C, Appel J, Jacobsen J, Atar D, Hildebrandt P. Prevalence of impaired left ventricular systolic function and heart failure in a middle aged and elderly urban population segment of Copenhagen. *Heart* 2003;89:1422–149.
 188. Ashley EA, Myers J, Froelicher V. Exercise testing in clinical medicine. *Lancet* 2000;356:1592–1597.
 189. Mark DB, Shaw L, Harrell FE Jr., Hlatky MA, Lee KL, Bengtson JR, McCants CB, Califf RM, Pryor DB. Prognostic value of a treadmill exercise score in outpatients with suspected coronary artery disease. *N Eng J Med* 1991;325:849–853.
 190. Schinkel AF, Bax JJ, Geleijnse ML, Boersma E, Elhendy A, Roelandt JR, Poldermans D. Noninvasive evaluation of ischaemic heart disease: myocardial perfusion imaging or stress echocardiography? *Eur Heart J* 2003;24:789–800.
 191. Marwick TH, Mehta R, Arheart K, Lauer MS. Use of exercise echocardiography for prognostic evaluation of patients with known or suspected coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:83–90.
 192. Olmos LI, Dakik H, Gordon R, Dunn JK, Verani MS, Quinones MA, Zoghbi WA. Long-term prognostic value of exercise echocardiography compared with exercise 201TI, ECG, and clinical variables in patients evaluated for coronary artery disease. *Circulation* 1998;98:2679–2686.
 193. Marwick TH, Case C, Vasey C, Allen S, Short L, Thomas JD. Prediction of mortality by exercise echocardiography: a strategy for combination with the duke treadmill score. *Circulation* 2001;103:2566–2571.
 194. Impact of an Automated Multimodality Point-of-Order Decision Support Tool on Rates of Appropriate Testing and Clinical Decision Making for Individuals With Suspected Coronary Artery Disease: A Prospective Multicenter Study. Lin FY, Dunning AM, Narula J, Shaw LJ, Gransar H, Berman DS, Min JK. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(4):308–16.
 195. Brown KA. Prognostic value of thallium-201 myocardial perfusion imaging. A diagnostic tool comes of age. *Circulation* 1991;83:363–381.
 196. Hachamovitch R, Berman DS, Shaw LJ, Kiat H, Cohen I, Cabico JA, Friedman J, Diamond GA. Incremental prognostic value of myocardial perfusion single photon emission computed tomography for the prediction of cardiac death: differential stratification for risk of cardiac death and myocardial infarction. *Circulation* 1998;97:535–543.
 197. Hachamovitch R, Hayes SW, Friedman JD, Cohen I, Berman DS. Comparison of the short-term survival benefit associated with revascularization compared with medical therapy in patients with no prior coronary artery disease undergoing stress myocardial perfusion single photon emission computed tomography. *Circulation* 2003;107:2900–2907.
 198. Dorbala S, Di Carli MF, Beanlands RS, Merhige ME, Williams BA, Veledar E, Chow BJ, Min JK, Pencina MJ, Berman DS, Shaw LJ. Prognostic value of stress myocardial perfusion positron emission tomography: results from a multicenter observational registry. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:176–184.
 199. Murthy VL, Naya M, Foster CR, Gaber M, Hainer J, Klein J, Dorbala S, Blankstein R, Di Carli MF. Association between coronary vascular dysfunction and cardiac mortality in patients with and without diabetes mellitus. *Circulation* 2012;126:1858–1868.
 200. Korosoglou G, Elhmidi Y, Steen H, Schellberg D, Riedle N, Ahrens J, Lehrke S, Merten C, Lossnitzer D, Radeleff J, Zugck C, Giannitsis E, Katus HA. Prognostic value of high-dose dobutamine stress magnetic resonance imaging in 1,493 consecutive patients: assessment of myocardial wall motion and perfusion. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:1225–1234.
 201. Jahnke C, Nagel E, Gebker R, Kokocinski T, Kelle S, Manka R, Fleck E, Paetsch I. Prognostic value of cardiac magnetic resonance stress tests: adenosine stress perfusion and dobutamine stress wall motion imaging. *Circulation* 2007;115:1769–1776.
 202. Motoyama S, Sarai M, Harigaya H, Anno H, Inoue K, Hara T, Naruse H, Ishii J, Hishida H, Wong ND, Virmani R, Kondo T, Ozaki Y, Narula J. Computed tomographic angiography characteristics of atherosclerotic plaques subsequently resulting in acute coronary syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:49–57.
 203. Ostrom MP, Gopal A, Ahmadi N, Nasir K, Yang E, Kakadiaris I, Flores F, Mao SS, Budoff MJ. Mortality incidence and the severity of coronary atherosclerosis assessed by computed tomography angiography. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:1335–1343.
 204. Hulten EA, Carbonaro S, Petrillo SP, Mitchell JD, Villines TC. Prognostic value of cardiac computed tomography angiography: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:1237–1247.
 205. Mark DB, Nelson CL, Califf RM, Harrell FE Jr., Lee KL, Jones RH, Fortin DF, Stack RS, Glower DD, Smith LR et al. Continuing evolution of therapy for coronary artery disease. Initial results from the era of coronary angioplasty. *Circulation* 1994;89:2015–2025.
 206. Christian TF, Miller TD, Bailey KR, Gibbons RJ. Exercise tomographic thallium-201 imaging in patients with severe coronary artery disease and normal electrocardiograms. *Ann Intern Med* 1994;121:825–832.
 207. Hachamovitch R, Berman DS, Kiat H, Cohen I, Friedman JD, Shaw LJ. Value of stress myocardial perfusion single photon emission computed tomography in patients with normal resting electrocardiograms: an evaluation of incremental prognostic value and cost-effectiveness. *Circulation* 2002;105:823–829.
 208. Daugherty SL, Magid DJ, Kikla JR, Hokanson JE, Baxter J, Ross CA, Masoudi FA. Gender differences in the prognostic value of exercise treadmill test characteristics. *Am Heart J* 2011;161:908–914.
 209. Coelho-Filho OR, Seabra LF, Mongeon FP, Abdullah SM, Francis SA, Blankstein R, Di Carli MF, Jerosch-Herold M, Kwong RY. Stress myocardial perfusion imaging by CMR provides strong prognostic value to cardiac events regardless of patient's sex. *JACC Cardiovasc Imaging* 2011;4:850–861.
 210. Metz LD, Beattie M, Hom R, Redberg RF, Grady D, Fleischmann KE. The prognostic value of normal exercise myocardial perfusion imaging and exercise echocardiography: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:227–237.
 211. Nallamothu N, Ghods M, Heo J, Iskandrian AS. Comparison of thallium-201 single photon emission computed tomography and electrocardiographic response during exercise in patients with normal rest electrocardiographic results. *J Am Coll Cardiol* 1995;25:830–836.
 212. Mahajan N, Polavaram L, Vankayala H, Ference B, Wang Y, Ager J, Kovach J, Afonso L. Diagnostic accuracy of myocardial perfusion imaging and stress echocardiography for the diagnosis of left main and triple vessel coronary artery disease: a comparative meta-analysis. *Heart* 2010;96:956–966.
 213. Shaw LJ, Cerqueira MD, Brooks MM, Althouse AD, Sansing VV, Beller GA, Pop-Busui R, Taillefer R, Chaitman BR, Gibbons RJ, Heo J, Iskandrian AE. Impact of left ventricular function and the extent of ischemia and scar by stress myocardial perfusion imaging on prognosis and therapeutic risk reduction in diabetic patients with coronary artery disease: results from the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes (BARI 2D) trial. *J Nucl Cardiol* 2012;19:658–669.
 214. Shaw LJ, Berman DS, Maron DJ, Mancini GB, Hayes SW, Hartigan PM, Weintraub WS, O'Rourke RA, Dada M, Spertus JA, Chaitman BR, Friedman J, Slomka P, Heller GV, Germano G, Gosselin G, Berger P, Kostuk WJ, Schwartz RG, Knudtson M, Veledar E, Bates ER, McCallister B, Teo KK, Boden WE. Optimal medical therapy with or without percutaneous coronary intervention to reduce ischemic burden: results from the Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation (COURAGE) trial nuclear substudy. *Circulation* 2008;117:1283–1291.
 215. Shaw LJ, Hachamovitch R, Heller GV, Marwick TH, Travin MI, Iskandrian AE, Kesler K, Lauer MS, Hendel R, Borges-Neto S, Lewin HC, Berman DS, Miller D. Noninvasive strategies for the estimation of cardiac risk in stable chest pain patients. The Economics of Noninvasive Diagnosis (END) Study Group. *Am J Cardiol* 2000;86:1–7.

216. America YG, Bax JJ, Boersma E, Stokkel M, van der Wall EE. Prognostic value of gated SPECT in patients with left bundle branch block. *J Nucl Cardiol* 2007;14:75–81.
217. Tandogan I, Yetkin E, Yanik A, Ulusoy FV, Temizhan A, Cehreli S, Sasmaz A. Comparison of thallium-201 exercise SPECT and dobutamine stress echocardiography for diagnosis of coronary artery disease in patients with left bundle branch block. *Int J Cardiovasc Imaging* 2001;17:339–345.
218. Biagini E, Shaw LJ, Poldermans D, Schinkel AF, Rizzello V, Elhendy A, Rapezzi C, Bax JJ. Accuracy of non-invasive techniques for diagnosis of coronary artery disease and prediction of cardiac events in patients with left bundle branch block: a meta-analysis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2006;33:1442–1451.
219. Biagini E, Schinkel AF, Elhendy A, Bax JJ, Rizzello V, van Domburg RT, Krenning BJ, Schouten O, Branzi A, Rocchi G, Simoons ML, Poldermans D. Pacemaker stress echocardiography predicts cardiac events in patients with permanent pacemaker. *Am J Med* 2005;118:1381–1386.
220. Picano E, Alaimo A, Chubuchny V, Plonska E, Baldo V, Baldini U, Pauletti M, Perticucci R, Fonseca L, Villarraga HR, Emanuelli C, Miracapillo G, Hoffmann E, De Nes M. Noninvasive pacemaker stress echocardiography for diagnosis of coronary artery disease: a multicenter study. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:1305–1310.
221. Fowkes FG, Murray GD, Butcher I, Heald CL, Lee RJ, Chambless LE, Folsom AR, Hirsch AT, Dramaix M, deBacker G, Wautrecht JC, Kornitzer M, Newman AB, Cushman M, Sutton-Tyrrell K, Lee AJ, Price JF, d'Agostino RB, Murabito JM, Norman PE, Jamrozik K, Curb JD, Masaki RH, Rodriguez BL, Dekker JM, Bouter LM, Heine RJ, Nijpels G, Stehouwer CD, Ferrucci L, McDermott MM, Stoffers HE, Hooi JD, Knottnerus JA, Ogren M, Hedblad B, Witteman JC, Breteler MM, Hunink MG, Hofman A, Criqui MH, Langer RD, Fronck A, Hiatt WR, Hamman R, Resnick HE, Guralnik J. Ankle brachial index combined with Framingham Risk Score to predict cardiovascular events and mortality: a meta-analysis. *JAMA* 2008;300:197–208.
222. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Manolio TA, Burke GL, Wolfson SK Jr. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. *N Eng J Med* 1999;340:14–22.
223. Greenland P, LaBree L, Azen SP, Doherty TM, Detrano RC. Coronary artery calcium score combined with Framingham score for risk prediction in asymptomatic individuals. *JAMA* 2004;291:210–215.
224. Detrano R, Guerci AD, Carr JJ, Bild DE, Burke G, Folsom AR, Liu K, Shea S, Szklo M, Bluemke DA, O'Leary DH, Tracy R, Watson K, Wong ND, Kronmal RA. Coronary calcium as a predictor of coronary events in four racial or ethnic groups. *N Eng J Med* 2008;358:1336–1345.
225. Belcaro G, Nicolaides AN, Ramaswami G, Cesarone MR, De-Sanctis M, Incandela L, Ferrari P, Geroulakos G, Barsotti A, Griffin M, Dhanjil S, Sabetai M, Bucci M, Martinez G. Carotid and femoral ultrasound morphology screening and cardiovascular events in low risk subjects: a 10-year follow-up study (the CAFES-CAVE study(1)). *Atherosclerosis* 2001;156:379–387.
226. Anand DV, Lim E, Hopkins D, Corder R, Shaw LJ, Sharp P, Lipkin D, Lahiri A. Risk stratification in uncomplicated type 2 diabetes: prospective evaluation of the combined use of coronary artery calcium imaging and selective myocardial perfusion scintigraphy. *Eur Heart J* 2006;27:713–721.
227. Elkeles RS, Godsland IF, Feher MD, Rubens MB, Roughton M, Nugara F, Humphries SE, Richmond W, Flather MD. Coronary calcium measurement improves prediction of cardiovascular events in asymptomatic patients with type 2 diabetes: the PRE-DICT study. *Eur Heart J* 2008;29:2244–2251.
228. Gulati M, Pandey DK, Arnsdorf MF, Lauderdale DS, Thisted RA, Wicklund RH, Al-Hani AJ, Black HR. Exercise capacity and the risk of death in women: the St James Women Take Heart Project. *Circulation* 2003;108:1554–1559.
229. Wei M, Kampert JB, Barlow CE, Nichaman MZ, Gibbons LW, Paffenbarger RS Jr., Blair SN. Relationship between low cardiorespiratory fitness and mortality in normal-weight, overweight, and obese men. *JAMA* 1999;282:1547–1553.
230. Zellweger MJ, Hachamovitch R, Kang X, Hayes SW, Friedman JD, Germano G, Berman DS. Threshold, incidence, and predictors of prognostically high-risk silent ischemia in asymptomatic patients without prior diagnosis of coronary artery disease. *J Nucl Cardiol* 2009;16:193–200.
231. Steg G. ESC guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2012.
232. Harb SC, Cook T, Jaber WA, Marwick TH. Exercise testing in asymptomatic patients after revascularization: are outcomes altered? *Arch Intern Med* 2012;172:854–861.
233. Hachamovitch R, Hayes S, Friedman JD, Cohen I, Shaw LJ, Germano G, Berman DS. Determinants of risk and its temporal variation in patients with normal stress myocardial perfusion scans: what is the warranty period of a normal scan? *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1329–1340.
234. Carryer DJ, Askew JW, Hodge DO, Miller TD, Gibbons RJ. The timing and impact of follow-up studies after normal stress single-photon emission computed tomography sestamibi studies. *Circ Cardiovasc Imaging* 2010;3:520–526.
235. Proudfit WL, Shirey EK, Sones FM Jr. Selective cine coronary arteriography. Correlation with clinical findings in 1,000 patients. *Circulation* 1966;33:901–910.
236. Patel MR, Peterson ED, Dai D, Brennan JM, Redberg RF, Anderson HV, Brindis RG, Douglas PS. Low diagnostic yield of elective coronary angiography. *N Eng J Med* 2010;362:886–895.
237. Holubkov R, Laskey WK, Haviland A, Slater JC, Bourassa MG, Vlachos HA, Cohen HA, Williams DO, Kelsey SF, Detre KM. Angina 1 year after percutaneous coronary intervention: a report from the NHLBI Dynamic Registry. *Am Heart J* 2002;144:826–833.
238. Venkitachalam L, Kip KE, Mulukutla SR, Selzer F, Laskey W, Slater J, Cohen HA, Wilensky RL, Williams DO, Marroquin OC, Sutton-Tyrrell K, Bunker CH, Kelsey SF. Temporal trends in patient-reported angina at 1 year after percutaneous coronary revascularization in the stent era: a report from the National Heart, Lung, and Blood Institute-sponsored 1997–2006 dynamic registry. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2009;2:607–615.
239. Camici PG, Crea F. Coronary microvascular dysfunction. *N Eng J Med* 2007;356:830–840.
240. Panza JA, Laurienzo JM, Curiel RV, Unger EF, Quyyumi AA, Dilsizian V, Cannon RO 3rd. Investigation of the mechanism of chest pain in patients with angiographically normal coronary arteries using transesophageal dobutamine stress echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 1997;29:293–301.
241. Ong P, Athanasiadis A, Mahrholdt H, Borgulya G, Sechtem U, Kaski JC. Increased coronary vasoconstrictor response to acetylcholine in women with chest pain and normal coronary arteriograms (cardiac syndrome X). *Clin Res Cardiol* 2012;101(8):673–81.
242. Yilmaz A, Hill S, Schaufele T, Vohringer M, Geissler A, Sechtem U. Exercise-induced spastic coronary artery occlusion at the site of a moderate stenosis: neither Prinzmetal's angina nor cardiac syndrome X but „Prinzmetal X". *Circulation* 2010;122:e570–e574.
243. Prinzmetal M, Kennamer R, Merliss R, Wada T, Bor N. Angina pectoris. I. A variant form of angina pectoris; preliminary report. *Am J Med* 1959;27:375–388.
244. Sueda S, Kohno H, Fukuda H, Inoue K, Suzuki J, Watanabe K, Ochi T, Uraoka T. Clinical and angiographical characteristics of acetylcholine-induced spasm: relationship to dose of intracoronary injection of acetylcholine. *Coron Artery Dis* 2002;13:231–236.
245. Matsubara T, Tamura Y, Yamazoe M, Hori T, Konno T, Ida T, Higuchi K, Takemoto M, Imai S, Aizawa Y. Correlation between arteriographic and electrocardiographic features during spasm in the left anterior descending coronary artery. *Coron Artery Dis* 1997;8:525–535.
246. Guidelines for diagnosis and treatment of patients with vasospastic angina (coronary spastic angina) (JCS 2008): digest version. *Circ J* 2010;74:1745–1762.
247. Maseri A, Davies G, Hackett D, Kaski JC. Coronary artery spasm and vasoconstriction. The case for a distinction. *Circulation* 1990;81:1983–1991.
248. Mohri M, Koyanagi M, Egashira K, Tagawa H, Ichiki T, Shimokawa H, Takeshita A. Angina pectoris caused by coronary microvascular spasm. *Lancet* 1998;351:1165–1169.

249. Takagi Y, Yasuda S, Takahashi J, Tsunoda R, Ogata Y, Seki A, Sumiyoshi T, Matsui M, Goto T, Tanabe Y, Sueda S, Sato T, Ogawa S, Kubo N, Momomura S, Ogawa H, Shimokawa H, Japanese Coronary Spasm A. Clinical implications of provocation tests for coronary artery spasm: safety, arrhythmic complications, and prognostic impact: multicentre registry study of the Japanese Coronary Spasm Association. *Eur Heart J* 2013;34:258–267.
250. Sueda S, Saeki H, Otani T, Mineoi K, Kondou T, Yano K, Ochi T, Ochi N, Hayashi Y, Tsuruoka T, Kawada H, Matsuda S, Uraoka T. Major complications during spasm provocation tests with an intracoronary injection of acetylcholine. *Am J Cardiol* 2000;85:391–394, A10.
251. Morales MA, Lombardi M, Distanto A, Carpeggiani C, Reisenhofer B, L'Abbate A. Ergonovine-echo test to assess the significance of chest pain at rest without ECG changes. *Eur Heart J* 1995;16:1361–1366.
252. Buxton A, Goldberg S, Hirshfeld JW, Wilson J, Mann T, Williams DO, Overlie P, Oliva P. Refractory ergonovine-induced coronary vasospasm: importance of intracoronary nitroglycerin. *Am J Cardiol* 1980;46:329–334.
253. Meyers DG, Neuberger JS, He J. Cardiovascular effect of bans on smoking in public places: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:1249–1255.
254. Lam Tea. IARC Handbooks of Cancer Prevention, Tobacco Control, Vol. 11: Reversal of Risk After Quitting Smoking. IARC, World Health Organization, 2007, 366.
255. Critchley J, Capewell S. Smoking cessation for the secondary prevention of coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2004(1):CD003041.
256. Hubbard R, Lewis S, Smith C, Godfrey C, Smeeth L, Farrington P, Britton J. Use of nicotine replacement therapy and the risk of acute myocardial infarction, stroke, and death. *Tob Control* 2005;14:416–421.
257. Ludvig J, Miner B, Eisenberg MJ. Smoking cessation in patients with coronary artery disease. *Am Heart J* 2005;149:565–572.
258. Rigotti NA, Thorndike AN, Regan S, McKool K, Pasternak RC, Chang Y, Swartz S, Torres-Finnerty N, Emmons KM, Singer DE. Bupropion for smokers hospitalized with acute cardiovascular disease. *Am J Med* 2006;119:1080–1087.
259. Tonstad S, Farsang C, Klæne G, Lewis K, Manolis A, Perruchoud AP, Silagy C, van Spiegel PJ, Astbury C, Hider A, Sweet R. Bupropion SR for smoking cessation in smokers with cardiovascular disease: a multicentre, randomised study. *Eur Heart J* 2003;24:946–955.
260. Rigotti NA, Pipe AL, Benowitz NL, Arteaga C, Garza D, Tonstad S. Efficacy and safety of varenicline for smoking cessation in patients with cardiovascular disease: a randomized trial. *Circulation* 2010;121:221–229.
261. Singh S, Loke YK, Spangler JG, Furberg CD. Risk of serious adverse cardiovascular events associated with varenicline: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ* 2011;183:1359–1366.
262. Filion KB, Elkhoury F, Bielinski M, Schiller I, Dendukuri N, Brophy JM. Omega-3 fatty acids in high-risk cardiovascular patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Cardiovasc Disord* 2010;10:24.
263. Mozaffarian D, Wu JH. Omega-3 fatty acids and cardiovascular disease: effects on risk factors, molecular pathways, and clinical events. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:2047–2067.
264. Kwak SM, Myung SK, Lee YJ, Seo HG. Efficacy of Omega-3 Fatty Acid Supplements (Eicosapentaenoic Acid and Docosahexaenoic Acid) in the Secondary Prevention of Cardiovascular Disease: A Meta-analysis of Randomized, Double-blind, Placebo-Controlled Trials. *Arch Intern Med* 2012;172(9):686–94.
266. Estruch R, Ros E, Salas-Salvado J, Covas MI, Pharm D, Corella D, Aros F, Gomez-Gracia E, Ruiz-Gutierrez V, Fiol M, Lapetra J, Lamuela-Raventos RM, Serra-Majem L, Pinto X, Basora J, Munoz MA, Sorli JV, Martinez JA, Martinez-Gonzalez MA, the PSL. Primary Prevention of Cardiovascular Disease with a Mediterranean Diet. *N Eng J Med* 2013;368(14):1279–90.
267. Gupta BP, Murad MH, Clifton MM, Prokop L, Nehra A, Kopecky SL. The effect of lifestyle modification and cardiovascular risk factor reduction on erectile dysfunction: a systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med* 2011;171:1797–1803.
268. Kloner R, Padma-Nathan H. Erectile dysfunction in patients with coronary artery disease. *Int J Impot Res* 2005;17:209–215.
269. Russell ST, Khandheria BK, Nehra A. Erectile dysfunction and cardiovascular disease. *Mayo Clin Proc* 2004;79:782–794.
270. Kostis JB, Jackson G, Rosen R, Barrett-Connor E, Billups K, Burnett AL, Carson C 3rd, Cheitlin M, Debusk R, Fonseca V, Ganz P, Goldstein I, Guay A, Hatzichristou D, Hollander JE, Hutter A, Katz S, Kloner RA, Mittleman M, Montorsi F, Montorsi P, Nehra A, Sadovsky R, Shabsigh R. Sexual dysfunction and cardiac risk (the Second Princeton Consensus Conference). *Am J Cardiol* 2005;96:85M–93M.
271. Kohler M, Stradling JR. Mechanisms of vascular damage in obstructive sleep apnea. *Nat Rev Cardiol* 2010;7:677–685.
272. Pasceri V, Patti G, Nusca A, Pristipino C, Richichi G, Di Sciascio G. Randomized trial of atorvastatin for reduction of myocardial damage during coronary intervention: results from the ARMYDA (Atorvastatin for Reduction of MYocardial Damage during Angioplasty) study. *Circulation* 2004;110:674–678.
273. Umpierrez GE, Hellman R, Korytkowski MT, Kosiborod M, Maynard GA, Montori VM, Seley JJ, Van den Berghe G, Endocrine S. Management of hyperglycemia in hospitalized patients in non-critical care setting: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:16–38.
274. Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E, Ambrosioni E, Burnier M, Caulfield MJ, Cifkova R, Clement D, Coca A, Dominiczak A, Erdine S, Fagard R, Farsang C, Grassi G, Haller H, Heagerty A, Kjeldsen SE, Kiowski W, Mallion JM, Manolis A, Narkiewicz K, Nilsson P, Olsen MH, Rahn KH, Redon J, Rodicio J, Ruilope L, Schmieder RE, Struijker-Boudier EA, van Zwieten PA, Viigimaa M, Zanchetti A. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *J Hypertens* 2009;27:2121–2158.
275. Mancia GFR, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Böhm M, Christiaens T, Cifkova R, De Backer G, Dominiczak A, Galderisi M, Grobbee DE, Jaarsma T, Kirchhof P, Kjeldsen SE, Laurent S, Manolis AJ, Nilsson PM, Ruilope LM, Schmieder RE, Sirnes PA, Sleight P, Viigimaa M, Waeber B, Zannad F; ESH Scientific Council, Redon J, Dominiczak A, Narkiewicz K, Nilsson PM, Burnier M, Viigimaa M, Ambrosioni E, Caulfield M, Coca A, Olsen MH, Schmieder RE, Tsoufis C, van de Borne P; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG), Zamorano JL, Achenbach S, Baumgartner H, Bax JJ, Bueno H, Dean V, Deaton C, Erol C, Fagard R, Ferrari R, Hasdai D, Hoes AW, Kirchhof P, Knuuti J, Kolh P, Lancellotti P, Linhart A, Nihoyannopoulos P, Piepoli MF, Ponikowski P, Sirnes PA, Tamargo JL, Tendera M, Torbicki A, Wijns W, Windecker S; Document Reviewers, Clement DL, Coca A, Gillebert TC, Tendera M, Rosei EA, Ambrosioni E, Anker SD, Bauersachs J, Hiti JB, Caulfield M, De Buyere M, De Geest S, Derumeaux GA, Erdine S, Farsang C, Funck-Brentano C, Gerc V, Germano G, Gielen S, Haller H, Hoes AW, Jordan J, Kahan T, Komajda M, Lovic D, Mahrhoth H, Olsen MH, Ostergren J, Parati G, Perk J, Polonia J, Popescu BA, Reiner Z, Rydén L, Sirenko Y, Stanton A, Struijker-Boudier H, Tsoufis C, van de Borne P, Vlachopoulos C, Volpe M, Wood DA. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2013 [Epub ahead of print] No abstract available.
276. Piepoli MF, Corra U, Benzer W, Bjarnason-Wehrens B, Dendale P, Gaita D, McGee H, Mendes M, Niebauer J, Zwisler AD, Schmid JP. Secondary prevention through cardiac rehabilitation: from knowledge to implementation. A position paper from the Cardiac Rehabilitation Section of the European Association of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2010;17:1–17.
277. Heran BS, Chen JM, Ebrahim S, Moxham T, Oldridge N, Rees K, Thompson DR, Taylor RS. Exercise-based cardiac rehabilitation for coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;CD001800.
278. Lawler PR, Filion KB, Eisenberg MJ. Efficacy of exercise-based cardiac rehabilitation post-myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am Heart J* 2011;162:571–584 e2.
279. Nichol KL, Nordin J, Mullooly J, Lask R, Fillbrandt K, Iwane M. Influenza vaccination and reduction in hospitalizations for car-

- diac disease and stroke among the elderly. *N Eng J Med* 2003;348:1322–1332.
280. Ciszewski A, Bilinska ZT, Brydak LB, Kepka C, Kruk M, Romanowska M, Ksiezycka E, Przyłuski J, Piotrowski W, Maczynska R, Ruzyllo W. Influenza vaccination in secondary prevention from coronary ischaemic events in coronary artery disease: FLUCAD study. *Eur Heart J* 2008;29:1350–1358.
 281. Manson JE, Hsia J, Johnson KC, Rossouw JE, Assaf AR, Lasser NL, Trevisan M, Black HR, Heckbert SR, Detrano R, Strickland OL, Wong ND, Crouse JR, Stein E, Cushman M. Estrogen plus progestin and the risk of coronary heart disease. *N Eng J Med* 2003;349:523–534.
 282. Rossouw JE, Prentice RL, Manson JE, Wu L, Barad D, Barnabei VM, Ko M, LaCroix AZ, Margolis KL, Stefanick ML. Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. *JAMA* 2007;297:1465–1477.
 283. Henderson RA, O'Flynn N. Management of stable angina: summary of NICE guidance. *Heart* 2012;98:500–507.
 284. Thadani U, Fung HL, Darke AC, Parker JO. Oral isosorbide dinitrate in angina pectoris: comparison of duration of action on a dose-response relation during acute and sustained therapy. *Am J Cardiol* 1982;49:411–419.
 285. Parker JO. Eccentric dosing with isosorbide-5-mononitrate in angina pectoris. *Am J Cardiol* 1993;72:871–876.
 286. Chrysant SG, Glasser SP, Bittar N, Shahidi FE, Danisa K, Ibrahim R, Watts LE, Garutti RJ, Ferraresi R, Casareto R. Efficacy and safety of extended-release isosorbide mononitrate for stable effort angina pectoris. *Am J Cardiol* 1993;72:1249–1256.
 287. Yusuf S, Wittes J, Friedman L. Overview of results of randomized clinical trials in heart disease. I. Treatments following myocardial infarction. *JAMA* 1988;260:2088–2093.
 288. Bangalore S, Steg G, Deedwania P, Crowley K, Eagle KA, Goto S, Ohman EM, Cannon CP, Smith SC, Zeymer U, Hoffman EB, Messerli FH, Bhatt DL, Investigators RR. beta-Blocker use and clinical outcomes in stable outpatients with and without coronary artery disease. *JAMA* 2012;308:1340–1349.
 289. Wallace WA, Wellington KL, Chess MA, Liang CS. Comparison of nifedipine gastrointestinal therapeutic system and atenolol on antianginal efficacies and exercise hemodynamic responses in stable angina pectoris. *Am J Cardiol* 1994;73:23–28.
 290. de Vries RJ, van den Heuvel AF, Lok DJ, Claessens RJ, Bernink PJ, Pasteuning WH, Kingma JH, Dunselman PH. Nifedipine gastrointestinal therapeutic system versus atenolol in stable angina pectoris. The Netherlands Working Group on Cardiovascular Research (WCN). *Int J Cardiol* 1996;57:143–150.
 291. Fox KM, Mulcahy D, Findlay I, Ford I, Dargie HJ. The Total Ischaemic Burden European Trial (TIBET). Effects of atenolol, nifedipine SR and their combination on the exercise test and the total ischaemic burden in 608 patients with stable angina. The TIBET Study Group. *Eur Heart J* 1996;17:96–103.
 292. van de Ven LL, Vermeulen A, Tans JG, Tans AC, Liem KL, Lageweg NC, Lie KI. Which drug to choose for stable angina pectoris: a comparative study between bisoprolol and nitrates. *Int J Cardiol* 1995;47:217–223.
 293. Kawanishi DT, Reid CL, Morrison EC, Rahimtoola SH. Response of angina and ischemia to long-term treatment in patients with chronic stable angina: a double-blind randomized individualized dosing trial of nifedipine, propranolol and their combination. *J Am Coll Cardiol* 1992;19:409–417.
 294. Meyer TE, Adnams C, Commerford P. Comparison of the efficacy of atenolol and its combination with slow-release nifedipine in chronic stable angina. *Cardiovasc Drugs Ther* 1993;7:909–913.
 295. Steffensen R, Grande P, Pedersen F, Haunsø S. Effects of atenolol and diltiazem on exercise tolerance and ambulatory ischaemia. *Int J Cardiol* 1993;40:143–153.
 296. Parameshwar J, Keegan J, Mulcahy D, Phadke K, Sparrow J, Sutton GC, Fox KM. Atenolol or nicardipine alone is as efficacious in stable angina as their combination: a double blind randomized trial. *Int J Cardiol* 1993;40:135–141.
 297. Foale RA. Atenolol versus the fixed combination of atenolol and nifedipine in stable angina pectoris. *Eur Heart J* 1993;14:1369–1374.
 298. Rehnqvist N, Hjemdahl P, Billing E, Björkander I, Eriksson SV, Forslund L, Held C, Nasman P, Wallen NH. Effects of metoprolol vs verapamil in patients with stable angina pectoris. The Angina Prognosis Study in Stockholm (APSiS). *Eur Heart J* 1996;17:76–81.
 299. Hjalmarsson A, Goldstein S, Fagerberg B, Wedel H, Waagstein F, Kjekshus J, Wikstrand J, El Allaf D, Vitovec J, Aldershvile J, Halinen M, Dietz R, Neuhaus KL, Janosi A, Thorgeirsson G, Dunselman PH, Gullestad L, Kuch J, Herlitz J, Rickenbacher P, Ball S, Gottlieb S, Deedwania P. Effects of controlled-release metoprolol on total mortality, hospitalizations, and well-being in patients with heart failure: the Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in congestive heart failure (MERIT-HF). MERIT-HF Study Group. *JAMA* 2000;283:1295–1302.
 300. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomized trial. *Lancet* 1999;353:9–13.
 301. Packer M, Bristow MR, Cohn JN, Colucci WS, Fowler MB, Gilbert EM, Shusterman NH. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. U.S. Carvedilol Heart Failure Study Group. *N Eng J Med* 1996;334:1349–1355.
 302. Flather MD, Shibata MC, Coats AJ, Van Veldhuisen DJ, Parkhomenko A, Borbola J, Cohen-Solal A, Dumitrascu D, Ferrari R, Lechat P, Soler-Soler J, Tavazzi L, Spinarova L, Toman J, Bohm M, Anker SD, Thompson SG, Poole-Wilson PA. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *Eur Heart J* 2005;26:215–225.
 303. Pepine CJ, Handberg EM, Cooper-DeHoff RM, Marks RG, Kowey P, Messerli FH, Mancina G, Cangiano JL, Garcia-Barreto D, Keltai M, Erdine S, Bristol HA, Kolb HR, Bakris GL, Cohen JD, Parmley WW. A calcium antagonist vs a noncalcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease. The International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST): a randomized controlled trial. *JAMA* 2003;290:2805–2816.
 304. Ried LD, Tueth MJ, Handberg E, Kupfer S, Pepine CJ. A Study of Antihypertensive Drugs and Depressive Symptoms (SADD-Sx) in patients treated with a calcium antagonist versus an atenolol hypertension Treatment Strategy in the International Verapamil SR-Trandolapril Study (INVEST). *Psychosom Med* 2005;67:398–406.
 305. Nissen SE, Tuzcu EM, Libby P, Thompson PD, Ghali M, Garza D, Berman L, Shi H, Buebendorf E, Topol EJ. Effect of antihypertensive agents on cardiovascular events in patients with coronary disease and normal blood pressure: the CAMELOT study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;292:2217–2225.
 306. Frishman WH, Glasser S, Stone P, Deedwania PC, Johnson M, Fakouhi TD. Comparison of controlled-onset, extended-release verapamil with amlodipine and amlodipine plus atenolol on exercise performance and ambulatory ischemia in patients with chronic stable angina pectoris. *Am J Cardiol* 1999;83:507–514.
 307. Tardif JC, Ford I, Tendera M, Bourassa MG, Fox K. Efficacy of ivabradine, a new selective I(f) inhibitor, compared with atenolol in patients with chronic stable angina. *Eur Heart J* 2005;26:2529–2536.
 308. Tardif JC, Ponikowski P, Kahan T. Efficacy of the I(f) current inhibitor ivabradine in patients with chronic stable angina receiving beta-blocker therapy: a 4-month, randomized, placebo-controlled trial. *Eur Heart J* 2009;30:540–548.
 310. Ranexa (Ranolazine). http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000805/WC500045940.pdf (23 August 2013).
 311. Izumiya Y, Kojima S, Kojima S, Araki S, Usuku H, Matsubara J, Sakamoto K, Tsujita K, Nagayoshi Y, Kaikita K, Sugiyama S, Oga-wa H. Long-term use of oral nicorandil stabilizes coronary plaque in patients with stable angina pectoris. *Atherosclerosis* 2011;214:415–421.
 312. Tuunanen H, Engblom E, Naum A, Nagren K, Scheinin M, Hesse B, Juhani Airaksinen KE, Nuutila P, Iozzo P, Ukkonen H, Opie LH, Knuuti J. Trimetazidine, a metabolic modulator, has cardiac and extracardiac benefits in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Circulation* 2008;118:1250–1258.
 313. Detry JM, Sellier P, Pennaforte S, Cokkino D, Dargie H, Mathes P. Trimetazidine: a new concept in the treatment of angina. Comparison with propranolol in patients with stable angina. Trimetazidine European Multicenter Study Group. *Br J Clin Pharmacol* 1994;37:279–288.
 314. El-Kady T, El-Sabban K, Gabaly M, Sabry A, Abdel-Hady S. Effects of trimetazidine on myocardial perfusion and the contractile

- response of chronically dysfunctional myocardium in ischemic cardiomyopathy: a 24-month study. *Am J Cardiovasc Drugs* 2005;5:271–278.
315. Questions and answers on the review of medicines containing trimetazidine (20 mg tablets, 35 mg modified release tablet and 20 mg/ml oral solution). http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Trimetazidine_31/WC500129195.pdf (9 March 2012).
 316. Fragasso G, Piatti Md PM, Monti L, Pallosi A, Setola E, Puccetti P, Calori G, Lopaschuk GD, Margonato A. Short- and long-term beneficial effects of trimetazidine in patients with diabetes and ischemic cardiomyopathy. *Am Heart J* 2003;146:e18.
 317. Jerling M. Clinical pharmacokinetics of ranolazine. *Clin Pharmacokinet* 2006;45:469–491.
 318. Timmis AD, Chaitman BR, Cragger M. Effects of ranolazine on exercise tolerance and HbA1c in patients with chronic angina and diabetes. *Eur Heart J* 2006;27:42–48.
 319. Morrow DA, Scirica BM, Karwatowska-Prokopczuk E, Murphy SA, Budaj A, Varshavsky S, Wolff AA, Skene A, McCabe CH, Braunwald E. Effects of ranolazine on recurrent cardiovascular events in patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes: the MERLIN-TIMI 36 randomized trial. *JAMA* 2007;297:1775–1783.
 320. Morrow DA, Scirica BM, Chaitman BR, McGuire DK, Murphy SA, Karwatowska-Prokopczuk E, McCabe CH, Braunwald E. Evaluation of the glycometabolic effects of ranolazine in patients with and without diabetes mellitus in the MERLIN-TIMI 36 randomized controlled trial. *Circulation* 2009;119:2032–2039.
 321. Wilson SR, Scirica BM, Braunwald E, Murphy SA, Karwatowska-Prokopczuk E, Buros JL, Chaitman BR, Morrow DA. Efficacy of ranolazine in patients with chronic angina observations from the randomized, double-blind, placebo-controlled MERLIN-TIMI (Metabolic Efficiency With Ranolazine for Less Ischemia in Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes) 36 Trial. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:1510–1516.
 322. Kosiborod M, Arnold SV, Spertus JA, McGuire DK, Li Y, Yue P, Ben-Yehuda O, Katz A, Jones PG, Olmsted A, Belardinelli L, Chaitman BR. Evaluation of Ranolazine in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Chronic Stable Angina. Results from the TERISA randomized clinical trial. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61(20):2038–45.
 323. Noman A, Ang DS, Ogston S, Lang CC, Struthers AD. Effect of high-dose allopurinol on exercise in patients with chronic stable angina: a randomised, placebo controlled crossover trial. *Lancet* 2010;375:2161–2167.
 324. Opie LH. Allopurinol for heart failure: novel mechanisms. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:809–812.
 325. Wagner F, Gohlke-Barwolf C, Trenk D, Jahnchen E, Roskamm H. Differences in the antiischaemic effects of molsidomine and isosorbide dinitrate (ISDN) during acute and short-term administration in stable angina pectoris. *Eur Heart J* 1991;12:994–999.
 326. Ho JE, Bittner V, Demicco DA, Breazna A, Deedwania PC, Waters DD. Usefulness of heart rate at rest as a predictor of mortality, hospitalization for heart failure, myocardial infarction, and stroke in patients with stable coronary heart disease (Data from the Treating to New Targets [TNT] trial). *Am J Cardiol* 2010;105:905–911.
 327. Kolloch R, Legler UF, Champion A, Cooper-Dehoff RM, Handberg E, Zhou Q, Pepine CJ. Impact of resting heart rate on outcomes in hypertensive patients with coronary artery disease: findings from the International Verapamil-SR/trandolapril Study (INVEST). *Eur Heart J* 2008;29:1327–1334.
 328. Fox K, Ford I, Steg PG, Tendera M, Robertson M, Ferrari R, investigators B. Heart rate as a prognostic risk factor in patients with coronary artery disease and left ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a subgroup analysis of a randomised controlled trial. *Lancet* 2008;372:817–821.
 329. Opie LH, Horowitz JD. Nitrates and newer anti-anginals. In: *Drugs for the Heart*. 8th ed: Elsevier, 2012.
 330. Short PM, Lipworth SI, Elder DH, Schembri S, Lipworth BJ. Effect of beta blockers in treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a retrospective cohort study. *BMJ* 2011;342:d2549.
 331. Davies RF, Habibi H, Klinker WP, Dessain P, Nadeau C, Phaneuf DC, Lepage S, Raman S, Herbert M, Foris K et al. Effect of amlodipine, atenolol and their combination on myocardial ischemia during treadmill exercise and ambulatory monitoring. Canadian Amlodipine/Atenolol in Silent Ischemia Study (CASIS) Investigators. *J Am Coll Cardiol* 1995;25:619–625.
 332. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy: I: Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. Antiplatelet Trialists' Collaboration. *BMJ* 1994;308:81–106.
 333. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002;324:71–86.
 334. Juul-Moller S, Edvardsson N, Jahnmatz B, Rosen A, Sorensen S, Omblus R. Doubleblind trial of aspirin in primary prevention of myocardial infarction in patients with stable chronic angina pectoris. The Swedish Angina Pectoris Aspirin Trial (SAPAT) Group. *Lancet* 1992;340:1421–1425.
 335. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. *Lancet* 1996;348:1329–1339.
 336. Gurbel PA, Bliden KP, Butler K, Tantry US, Gesheff T, Wei C, Teng R, Antonino MJ, Patil SB, Karunakaran A, Kereiakes DJ, Parris C, Purdy D, Wilson V, Ledley GS, Storey RF. Randomized double-blind assessment of the ONSET and OFFSET of the antiplatelet effects of ticagrelor versus clopidogrel in patients with stable coronary artery disease: the ONSET/OFFSET study. *Circulation* 2009;120:2577–2585.
 337. Jernberg T, Payne CD, Winters KJ, Darstein C, Brandt JT, Jakubowski JA, Naganuma H, Siegbahn A, Wallentin L. Prasugrel achieves greater inhibition of platelet aggregation and a lower rate of non-responders compared with clopidogrel in aspirin-treated patients with stable coronary artery disease. *Eur Heart J* 2006;27:1166–1173.
 338. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S, Neumann FJ, Ardissino D, De Servi S, Murphy SA, Riesmeyer J, Weerakkody G, Gibson CM, Antman EM. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Eng J Med* 2007;357:2001–2015.
 339. Cannon CP, Harrington RA, James S, Ardissino D, Becker RC, Emanuelsson H, Husted S, Katus H, Keltai M, Khurmi NS, Kontny F, Lewis BS, Steg PG, Storey RF, Wojdyla D, Wallentin L. Comparison of ticagrelor with clopidogrel in patients with a planned invasive strategy for acute coronary syndromes (PLATO): a randomised double-blind study. *Lancet* 2010;375:283–293.
 340. Roe MT, Armstrong PW, Fox KA, White HD, Prabhakaran D, Goodman SG, Cornel JH, Bhatt DL, Clemmensen P, Martinez F, Ardissino D, Nicolau JC, Boden WE, Gurbel PA, Ruzyllo W, Dalby AJ, McGuire DK, Leiva-Pons JL, Parkhomenko A, Gottlieb S, Topacio GO, Hamm C, Pavlides G, Goudev AR, Oto A, Tseng CD, Merkely B, Gasparovic V, Corbalan R, Cinteza M, McLendon RC, Winters KJ, Brown EB, Lokhnygina Y, Aylward PE, Huber K, Hochman JS, Ohman EM. Prasugrel versus Clopidogrel for Acute Coronary Syndromes without Revascularization. *N Eng J Med* 2012; 367(14):1297–309.
 341. Morrow DA, Braunwald E, Bonaca MP, Ameriso SF, Dalby AJ, Fish MP, Fox KA, Lipka LJ, Liu X, Nicolau JC, Ophuis AJ, Paolasso E, Scirica BM, Spinar J, Theroux P, Wiviott SD, Strony J, Murphy SA. Vorapaxar in the secondary prevention of atherothrombotic events. *N Eng J Med* 2012;366:1404–1413.
 342. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Eng J Med* 2001;345:494–502.
 343. Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, Berger PB, Black HR, Boden WE, Cacoub P, Cohen EA, Creager MA, Easton JD, Flather MD, Haffner SM, Hamm CW, Hankey GJ, Johnston SC, Mak KH, Mas JL, Montalescot G, Pearson TA, Steg PG, Steinhilb SR, Weber MA, Brennan DM, Fabry-Ribaud L, Booth J, Topol EJ. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Eng J Med* 2006;354:1706–1717.
 344. Bhatt DL, Flather MD, Hacke W, Berger PB, Black HR, Boden WE, Cacoub P, Cohen EA, Creager MA, Easton JD, Hamm CW, Hankey GJ, Johnston SC, Mak KH, Mas JL, Montalescot G, Pearson TA, Steg PG, Steinhilb SR, Weber MA, Fabry-Ribaud L, Hu T, Topol EJ, Fox KA. Patients with prior myocardial infarction,

- stroke, or symptomatic peripheral arterial disease in the CHARISMA trial. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:1982–1988.
345. Scirica BM, Bonaca MP, Braunwald E, De Ferrari GM, Isaza D, Lewis BS, Mehrhof F, Merlini PA, Murphy SA, Sabatine MS, Tendera M, Van de Werf F, Wilcox R, Morrow DA, Investigators TRAdP-TSC. Vorapaxar for secondary prevention of thrombotic events for patients with previous myocardial infarction: a prespecified subgroup analysis of the TRA 2 degrees P-TIMI 50 trial. *Lancet* 2012;380:1317–1324.
 346. Mega JL, Simon T, Collet JP, Anderson JL, Antman EM, Bliden K, Cannon CP, Danchin N, Giusti B, Gurbel P, Horne BD, Hulot JS, Kastrati A, Montalescot G, Neumann FJ, Shen L, Sibbing D, Steg PG, Trenk D, Wiviott SD, Sabatine MS. Reduced-function CYP2C19 genotype and risk of adverse clinical outcomes among patients treated with clopidogrel predominantly for PCI: a meta-analysis. *JAMA* 2010;304:1821–1830.
 347. Collet JP, Cuisset T, Range G, Cayla G, Elhadad S, Pouillot C, Henry P, Motreff P, Carrie D, Boueri Z, Belle L, Van Belle E, Rousseau H, Aubry P, Monsegu J, Sabouret P, O'Connor SA, Abtan J, Kerneis M, Saint-Etienne C, Barthelemy O, Beygui F, Silvain J, Vicaut E, Montalescot G, Investigators A. Bedside monitoring to adjust antiplatelet therapy for coronary stenting. *N Eng J Med* 2012;367:2100–2109.
 348. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. The SOLVD Investigators. *N Eng J Med* 1991;325:293–302.
 349. Pfeffer MA, Braunwald E, Moye LA, Basta L, Brown EJ Jr, Cuddy TE, Davis BR, Geltman EM, Goldman S, Flaker GC et al. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the survival and ventricular enlargement trial. The SAVE Investigators. *N Eng J Med* 1992;327:669–677.
 350. Flather MD, Yusuf S, Kober L, Pfeffer M, Hall A, Murray G, Torp-Pedersen C, Ball S, Pogue J, Moye L, Braunwald E. Long-term ACE-inhibitor therapy in patients with heart failure or left-ventricular dysfunction: a systematic overview of data from individual patients. ACE-Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. *Lancet* 2000;355:1575–1581.
 351. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Eng J Med* 2000;342:145–153.
 352. Fox KM. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebocontrolled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet* 2003;362:782–788.
 353. Dagenais GR, Pogue J, Fox K, Simoons ML, Yusuf S. Angiotensin-converting-enzyme inhibitors in stable vascular disease without left ventricular systolic dysfunction or heart failure: a combined analysis of three trials. *Lancet* 2006;368:581–588.
 354. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Woodward M, Billot L, Harrap S, Poulter N, Marre M, Cooper M, Glasziou P, Grobbee DE, Hamet P, Heller S, Liu LS, Mancia G, Mogensen CE, Pan CY, Rodgers A, Williams B. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007;370:829–840.
 355. Braunwald E, Domanski MJ, Fowler SE, Geller NL, Gersh BJ, Hsia J, Pfeffer MA, Rice MM, Rosenberg YD, Rouleau JL, Investigators PT. Angiotensin-converting-enzyme inhibition in stable coronary artery disease. *N Eng J Med* 2004;351:2058–2068.
 356. Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR, Wedel H, Beevers DG, Caulfield M, Collins R, Kjeldsen SE, Kristinsson A, McInnes GT, Mehlsen J, Nieminen M, O'Brien E, Ostergren J. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366:895–906.
 357. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, Dahlöf B, Pitt B, Shi V, Hester A, Gupta J, Gatlin M, Velazquez EJ. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Eng J Med* 2008;359:2417–2428.
 358. Yusuf S, Teo KK, Pogue J, Dyal L, Copland I, Schumacher H, Dagenais G, Sleight P, Anderson C. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Eng J Med* 2008;358:1547–1559.
 359. Mann JF, Schmieder RE, McQueen M, Dyal L, Schumacher H, Pogue J, Wang X, Maggioni A, Budaj A, Chaitiraphan S, Dickstein K, Keltai M, Metsarinn K, Oto A, Parkhomenko A, Piegas LS, Svendsen TL, Teo KK, Yusuf S. Renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both, in people at high vascular risk (the ONTARGET study): a multicentre, randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet* 2008;372:547–553.
 360. Pitt B, Remme W, Zannad F, Neaton J, Martinez F, Roniker B, Bitman R, Hurley S, Kleiman J, Gatlin M. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Eng J Med* 2003;348:1309–1321.
 361. Mukherjee D, Nissen SE, Topol EJ. Risk of cardiovascular events associated with selective COX-2 inhibitors. *JAMA* 2001;286:954–959.
 362. Bresalier RS, Sandler RS, Quan H, Bolognese JA, Oxenius B, Horgan K, Lines C, Riddell R, Morton D, Lanasa A, Konstam MA, Baron JA. Cardiovascular events associated with rofecoxib in a colorectal adenoma chemoprevention trial. *N Eng J Med* 2005;352:1092–1102.
 363. Solomon SD, McMurray JJ, Pfeffer MA, Wittes J, Fowler R, Finn P, Anderson WF, Zauber A, Hawk E, Bertagnoli M. Cardiovascular risk associated with celecoxib in a clinical trial for colorectal adenoma prevention. *N Eng J Med* 2005;352:1071–1080.
 365. Sueda S, Kohno H, Fukuda H, Watanabe K, Ochi N, Kawada H, Uraoka T. Limitations of medical therapy in patients with pure coronary spastic angina. *Chest* 2003;123:380–386.
 366. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy: III: Reduction in venous thrombosis and pulmonary embolism by antiplatelet prophylaxis among surgical and medical patients. Antiplatelet Trialists' Collaboration. *BMJ* 1994;308:235–246.
 367. Cannon RO 3rd, Watson RM, Rosing DR, Epstein SE. Efficacy of calcium channel blocker therapy for angina pectoris resulting from small-vessel coronary artery disease and abnormal vasodilator reserve. *Am J Cardiol* 1985;56:242–246.
 368. Chen JW, Lee WL, Hsu NW, Lin SJ, Ting CT, Wang SP, Chang MS. Effects of short-term treatment of nicorandil on exercise-induced myocardial ischemia and abnormal cardiac autonomic activity in microvascular angina. *Am J Cardiol* 1997;80:32–38.
 369. Albertsson PA, Emanuelsson H, Milsom I. Beneficial effect of treatment with transdermal estradiol-17-beta on exercise-induced angina and ST-segment depression in syndrome X. *Int J Cardiol* 1996;54:13–20.
 371. Fabian E, Varga A, Picano E, Vajo Z, Ronaszeki A, Csányi M. Effect of simvastatin on endothelial function in cardiac syndrome X patients. *Am J Cardiol* 2004;94:652–655.
 372. Lanza GA, Colonna G, Pasceri V, Maseri A. Atenolol versus amlodipine versus isosorbide-5-mononitrate on anginal symptoms in syndrome X. *Am J Cardiol* 1999;84:854–856, A8.
 373. Emdin M, Picano E, Lattanzi F, L'Abbate A. Improved exercise capacity with acute aminophylline administration in patients with syndrome X. *J Am Coll Cardiol* 1989;14:1450–1453.
 374. Cannon RO 3rd, Quyyumi AA, Mincemoyer R, Stine AM, Gracey RH, Smith WB, Geraci MF, Black BC, Uhde TW, Waclawiw MA et al. Imipramine in patients with chest pain despite normal coronary angiograms. *N Eng J Med* 1994;330:1411–1417.
 375. Sgueglia GA, Sestito A, Spinelli A, Cioni B, Infusino F, Papacci F, Bellocchi F, Meglio M, Crea F, Lanza GA. Long-term follow-up of patients with cardiac syndrome X treated by spinal cord stimulation. *Heart* 2007;93:591–597.
 376. Yasue H, Takizawa A, Nagao M, Nishida S, Horie M, Kubota J, Omote S, Takaoka K, Okumura K. Long-term prognosis for patients with variant angina and influential factors. *Circulation* 1988;78:1–9.
 377. Frenneaux M, Kaski JC, Brown M, Maseri A. Refractory variant angina relieved by guanethidine and clonidine. *Am J Cardiol* 1988;62:832–833.
 378. Gasparone A, Tomai F, Versaci F, Ghini AS, Polisca P, Crea F, Chiariello L, Giorre PA. Coronary artery stent placement in pa-

- tients with variant angina refractory to medical treatment. *Am J Cardiol* 1999;84:96–98, A8.
379. Abbate A, Hamza M, Cassano AD, Melchior R, Roberts C, Grizzard J, Shah K, Hastillo A, Kasirajan V, Crea F, Lanza GA, Vetrovec GW. Sympathectomy as a treatment for refractory coronary artery spasm. *Int J Cardiol* 2012;161(1):e7–9.
 380. Montalescot G, White HD, Gallo R, Cohen M, Steg PG, Aylward PE, Bode C, Chiariello M, King SB 3rd, Harrington RA, Desmet WJ, Macaya C, Steinhilb SR. Enoxaparin versus unfractionated heparin in elective percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med* 2006;355:1006–1017.
 381. Lincoff AM, Bittl JA, Harrington RA, Feit F, Kleiman NS, Jackman JD, Sarembock IJ, Cohen DJ, Spriggs D, Ebrahimi R, Keren G, Carr J, Cohen EA, Betriu A, Desmet W, Kereiakes DJ, Rutsch W, Wilcox RG, de Feyter PJ, Vahanian A, Topol EJ. Bivalirudin and provisional glycoprotein IIb/IIIa blockade compared with heparin and planned glycoprotein IIb/IIIa blockade during percutaneous coronary intervention: REPLACE-2 randomized trial. *JAMA* 2003;289:853–863.
 382. Singh M, Gersh BJ, Lennon RJ, Ting HH, Holmes DR Jr, Doyle BJ, Rihal CS. Outcomes of a system-wide protocol for elective and nonelective coronary angioplasty at sites without on-site surgery: the Mayo Clinic experience. *Mayo Clin Proc* 2009;84:501–508.
 383. Stettler C, Wandel S, Allemann S, Kastrati A, Morice MC, Schomig A, Pfisterer ME, Stone GW, Leon MB, de Lezo JS, Goy JJ, Park SJ, Sabate M, Suttrop MJ, Kelbaek H, Spaulding C, Menichelli M, Vermeersch P, Dirksen MT, Cervinka P, Petronio AS, Nordmann AJ, Diem P, Meier B, Zwahlen M, Reichenbach S, Trelle S, Windecker S, Juni P. Outcomes associated with drug-eluting and bare-metal stents: a collaborative network meta-analysis. *Lancet* 2007;370:937–948.
 384. Schomig A, Dibra A, Windecker S, Mehilli J, Suarez de Lezo J, Kaiser C, Park SJ, Goy JJ, Lee JH, Di Lorenzo E, Wu J, Juni P, Pfisterer ME, Meier B, Kastrati A. A meta-analysis of 16 randomized trials of sirolimus-eluting stents versus paclitaxel-eluting stents in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:1373–1380.
 385. Sarno G, Lagerqvist B, Frobert O, Nilsson J, Olivecrona G, Omerovic E, Saleh N, Venetian D, James S. Lower risk of stent thrombosis and restenosis with unrestricted use of 'new-generation' drug-eluting stents: a report from the nationwide Swedish Coronary Angiography and Angioplasty Registry (SCAAR). *Eur Heart J* 2012;33:606–613.
 386. Bellemain-Appaix A, O'Connor SA, Silvain J, Cucherat M, Beygui F, Barthelemy O, Collet JP, Jacq L, Bernasconi F, Montalescot G, Group A. Association of clopidogrel pretreatment with mortality, cardiovascular events, and major bleeding among patients undergoing percutaneous coronary intervention: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2012;308:2507–2516.
 387. Widimsky P, Motovska Z, Kala SS, Pudil P, Holm R, Petr F, Bilkova R, Skalicka D, Kuchynka H, Poloczek P, Miklik M, Maly R, Aschermann MM; Prague-Trial Investigators. Clopidogrel pretreatment in stable angina: for all patients. 6 h before elective coronary angiography or only for angiographically selected patients a few minutes before PCI? A randomized multicenter trial PRAGUE-8. *Eur Heart J* 2008;29:1495–1503.
 388. Steinhilb SR, Berger PB, Mann JT 3rd, Fry ET, DeLago A, Wilmer C, Topol EJ; CREDO Investigators. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288:2411–2420.
 389. Iakovou I, Schmidt T, Bonizzi E, Ge L, Sangiorgi GM, Stankovic G, Airolidi F, Chieffo A, Montorfano M, Carlino M, Michev I, Corvaja N, Briguori C, Gerckens U, Grube E, Colombo A. Incidence, predictors, and outcome of thrombosis after successful implantation of drug-eluting stents. *JAMA* 2005;293:2126–2130.
 390. Eisenberg MJ, Richard PR, Libersan D, Filion KB. Safety of short-term discontinuation of antiplatelet therapy in patients with drug-eluting stents. *Circulation* 2009;119:1634–1642.
 391. Stefanini GG, Kalesan B, Serruys PW, Heg D, Buszman P, Linke A, Ischinger T, Klauss V, Eberli F, Wijns W, Morice MC, Di Mario C, Corti R, Antoni D, Sohn HY, Eerdmans P, van Es GA, Meier B, Windecker S, Juni P. Long-term clinical outcomes of biodegradable polymer biolimus-eluting stents versus durable polymer sirolimus-eluting stents in patients with coronary artery disease (LEADERS): 4 year follow-up of a randomised non-inferiority trial. *Lancet* 2011;378:1940–1948.
 392. Baber U, Mehran R, Sharma SK, Brar S, Yu J, Suh JW, Kim HS, Park SJ, Kastrati A, de Waha A, Krishnan P, Moreno P, Sweeney J, Kim MC, Suleman J, Pyo R, Wiley J, Kovacic J, Kini AS, Dangas GD. Impact of the everolimus-eluting stent on stent thrombosis: a meta-analysis of 13 randomized trials. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:1569–1577.
 393. Airolidi F, Colombo A, Morici N, Latib A, Cosgrave J, Buellesfeld L, Bonizzi E, Carlino M, Gerckens U, Godino C, Melzi G, Michev I, Montorfano M, Sangiorgi GM, Qasim A, Chieffo A, Briguori C, Grube E. Incidence and predictors of drug-eluting stent thrombosis during and after discontinuation of thienopyridine treatment. *Circulation* 2007;116:745–754.
 394. Schulz S, Schuster T, Mehilli J, Byrne RA, Ellert J, Massberg S, Goedel J, Bruskina O, Ulm K, Schomig A, Kastrati A. Stent thrombosis after drug-eluting stent implantation: incidence, timing, and relation to discontinuation of clopidogrel therapy over a 4-year period. *Eur Heart J* 2009;30:2714–2721.
 395. Valgimigli M, Campo G, Monti M, Vranckx P, Percoco G, Tumscitz C, Castriota F, Colombo F, Tebaldi M, Fuca G, Kubbajeh M, Cangiano E, Minarelli M, Scalone A, Cavazza C, Frangione A, Borghesi M, Marchesini J, Parrinello G, Ferrari R. Short versus long-term duration of dual-antiplatelet therapy after coronary stenting: a randomized multicenter trial. *Circulation* 2012;125:2015–2026.
 396. Gwon HC, Hahn JY, Park KW, Song YB, Chae IH, Lim DS, Han KR, Choi JH, Choi SH, Kang HJ, Koo BK, Ahn T, Yoon JH, Jeong MH, Hong TJ, Chung WY, Choi YJ, Hur SH, Kwon HM, Jeon DW, Kim BO, Park SH, Lee NH, Jeon HK, Jang Y, Kim HS. Six month versus 12-month dual antiplatelet therapy after implantation of drug-eluting stents: the Efficacy of Xience/Promus Versus Cypher to Reduce Late Loss After Stenting (EXCELLENT) randomized, multicenter study. *Circulation* 2012;125:505–513.
 397. Dewilde WJ, Oirbans T, Verheugt FW, Kelder JC, De Smet BJ, Herrman JP, Adriaenssens T, Vrolix M, Heestermaas AA, Vis MM, Tijssen JG, van 't Hof AW, ten Berg JM, investigators Ws. Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anticoagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention: an open-label, randomised, controlled trial. *Lancet* 2013;381:1107–1115.
 398. Price MJ, Berger PB, Teirstein PS, Tanguay JF, Angiolillo DJ, Spriggs D, Puri S, Robbins M, Garratt KN, Bertrand OF, Stillabower ME, Aragon JR, Kandzari DE, Stinis CT, Lee MS, Manoukian SV, Cannon CP, Schork NJ, Topol EJ; GRAVITAS Investigators. Standard- vs high-dose clopidogrel based on platelet function testing after percutaneous coronary intervention: the GRAVITAS randomized trial. *JAMA* 2011;305:1097–1105.
 399. Pijls NH, Fearon WF, Tonino PA, Siebert U, Ikeno F, Bornschein B, van't Veer M, Klauss V, Manoharan G, Engstrom T, Oldroyd KG, Ver Lee PN, McCarthy PA, De Bruyne B. Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention in patients with multivessel coronary artery disease: 2-year follow-up of the FAME (Fractional Flow Reserve Versus Angiography for Multivessel Evaluation) study. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:177–184.
 400. de Bruyne B, Pijls NH, Kalesan B, Barbato E, Tonino PA, Piroth Z, Jagic N, Mobius-Winckler S, Rioufol G, Witt N, Kala P, McCarthy P, Engstrom T, Oldroyd KG, Mavromatis K, Manoharan G, Verlee P, Frobert O, Curzen N, Johnson JB, Juni P, Fearon WF. Fractional flow reserve-guided PCI versus medical therapy in stable coronary disease. *N Engl J Med* 2012;367:991–1001.
 401. Hamlilos M, Muller O, Cuisset T, Ntalianis A, Chlouverakis G, Sarno G, Nelis O, Bartunek J, Vanderheyden M, Wyffels E, Barbato E, Heyndrickx GR, Wijns W, De Bruyne B. Long-term clinical outcome after fractional flow reserve-guided treatment in patients with angiographically equivocal left main coronary artery stenosis. *Circulation* 2009;120:1505–1512.
 402. Ntalianis A, Sels JW, Davidavicius G, Tanaka N, Muller O, Trana C, Barbato E, Hamlilos M, Mangiacapra F, Heyndrickx GR, Wijns W, Pijls NH, De Bruyne B. Fractional flow reserve for the assessment of nonculprit coronary artery stenoses in patients with acute myocardial infarction. *JACC Cardiovasc Interv* 2010;3:1274–1281.

403. Jasti V, Ivan E, Yalamanchili V, Wongpraparut N, Leeser MA. Correlations between fractional flow reserve and intravascular ultrasound in patients with an ambiguous left main coronary artery stenosis. *Circulation* 2004;110:2831–2836.
404. Barlis P, Schmitt JM. Current and future developments in intracoronary optical coherence tomography imaging. *EuroIntervention* 2009;4:529–533.
405. Pijls NH, van Schaardenburgh P, Manoharan G, Boersma E, Bech JW, van't Veer M, Bar F, Hoorntje J, Koolen J, Wijns W, de Bruyne B. Percutaneous coronary intervention of functionally nonsignificant stenosis: 5-year follow-up of the DEFER Study. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:2105–2111.
406. Prati F, Regar E, Mintz GS, Arbustini E, Di Mario C, Jang IK, Aka-saka T, Costa M, Guagliumi G, Grube E, Ozaki Y, Pinto F, Serruys PW. Expert review document on methodology, terminology, and clinical applications of optical coherence tomography: physical principles, methodology of image acquisition, and clinical application for assessment of coronary arteries and atherosclerosis. *Eur Heart J* 2010;31:401–415.
407. Loop FD, Lytle BW, Cosgrove DM, Stewart RW, Goormastic M, Williams GW, Golding LA, Gill CC, Taylor PC, Sheldon WC et al. Influence of the internal-mammary-artery graft on 10-year survival and other cardiac events. *N Eng J Med* 1986;314:1–6.
408. Endo M, Nishida H, Tomizawa Y, Kasanuki H. Benefit of bilateral over single internal mammary artery grafts for multiple coronary artery bypass grafting. *Circulation* 2001;104:2164–2170.
409. Dion R, Glineur D, Derouck D, Verhelst R, Noirhomme P, El Khoury G, Degraeve E, Hanet C. Long-term clinical and angiographic follow-up of sequential internal thoracic artery grafting. *Eur J Cardiothorac Surg* 2000;17:407–414.
410. Taggart DP, D'Amico R, Altman DG. Effect of arterial revascularisation on survival: a systematic review of studies comparing bilateral and single internal mammary arteries. *Lancet* 2001;358:870–875.
411. Grau JB, Ferrari G, Mak AW, Shaw RE, Brizzio ME, Mindich BP, Strobeck J, Zapolanski A. Propensity matched analysis of bilateral internal mammary artery versus single left internal mammary artery grafting at 17-year follow-up: validation of a contemporary surgical experience. *Eur J Cardiothorac Surg* 2012;41:770–775; discussion 776.
412. Kurlansky PA, Traad EA, Dorman MJ, Galbut DL, Zucker M, Ebra G. Thirty-year follow-up defines survival benefit for second internal mammary artery in propensity-matched groups. *Ann Thorac Surg* 2010;90:101–108.
413. Taggart DP, Altman DG, Gray AM, Lees B, Nugara F, Yu LM, Campbell H, Flather M. Randomized trial to compare bilateral vs. single internal mammary coronary artery bypass grafting: 1-year results of the Arterial Revascularisation Trial (ART). *Eur Heart J* 2010;31:2470–2481.
414. Athanasiou T, Saso S, Rao C, Vecht J, Grapsa J, Dunning J, Lemma M, Casula R. Radial artery versus saphenous vein conduits for coronary artery bypass surgery: forty years of competition: which conduit offers better patency? A systematic review and meta-analysis. *Eur J Cardiothorac Surg* 2011;40:208–220.
415. Benedetto U, Angeloni E, Refice S, Sinatra R. Radial artery versus saphenous vein graft patency: meta-analysis of randomized controlled trials. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010;139:229–231.
416. Collins P, Webb CM, Chong CF, Moat NE. Radial artery versus saphenous vein patency randomized trial: five-year angiographic follow-up. *Circulation* 2008;117:2859–2864.
417. Deb S, Cohen EA, Singh SK, Une D, Laupacis A, Fremes SE. Radial artery and saphenous vein patency more than 5 years after coronary artery bypass surgery: results from RAPS (Radial Artery Patency Study). *J Am Coll Cardiol* 2012;60:28–35.
418. Takagi H, Tanabashi T, Kawai N, Kato T, Umemoto T. Off-pump coronary artery bypass sacrifices graft patency: meta-analysis of randomized trials. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007;133:e2–e3.
419. Shroyer AL, Grover FL, Hattler B, Collins JF, McDonald GO, Kozora E, Lucke JC, Baltz JH, Novitzky D. On-pump versus off-pump coronary-artery bypass surgery. *N Eng J Med* 2009;361:1827–1837.
420. Buffolo E, Andrade JC, Succì JE, Leao LE, Cueva C, Branco JN, Gallucci C. [Direct revascularization of the myocardium without extracorporeal circulation. Description of the technic and preliminary results]. *Arq Bras Cardiol* 1982;38:365–373.
421. Lamy A, Devereaux PJ, Prabhakaran D, Taggart DP, Hu S, Paolaso E, Straka Z, Piegas LS, Akar AR, Jain AR, Noiseux N, Padmanabhan C, Bahamondes JC, Novick RJ, Vijayanath P, Reddy S, Tao L, Olavegogeoascoechea PA, Airan B, Sullling TA, Whitlock RP, Ou Y, Ng J, Chrolavicius S, Yusuf S. Off-pump or on-pump coronary-artery bypass grafting at 30 days. *N Eng J Med* 2012;366:1489–1497.
422. Afilalo J, Rasti M, Ohayon SM, Shimony A, Eisenberg MJ. Off-pump vs. on-pump coronary artery bypass surgery: an updated meta-analysis and meta-regression of randomized trials. *Eur Heart J* 2012;33:1257–1267.
423. Hannan EL, Wu C, Smith CR, Higgins RS, Carlson RE, Culliford AT, Gold JP, Jones RH. Off-pump versus on-pump coronary artery bypass graft surgery: differences in short-term outcomes and in long-term mortality and need for subsequent revascularization. *Circulation* 2007;116:1145–1152.
424. Puskas JD, Thourani VH, Kilgo P, Cooper W, Vassiliades T, Vega JD, Morris C, Chen E, Schmotzer BJ, Guyton RA, Lattouf OM. Off-pump coronary artery bypass disproportionately benefits high-risk patients. *Ann Thorac Surg* 2009;88:1142–1147.
425. Kuss O, von Salviati B, Borgermann J. Off-pump versus on-pump coronary artery bypass grafting: a systematic review and meta-analysis of propensity score analyses. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010;140:829–835; 835 e1–e13.
426. Farkouh ME, Domanski M, Sleeper LA, Siami FS, Dangas G, Mack M, Yang M, Cohen DJ, Rosenberg Y, Solomon SD, Desai AS, Gersh BJ, Magnuson EA, Lansky A, Boineau R, Weinberger J, Ramanathan K, Sousa JE, Rankin J, Bhargava B, Buse J, Hueb W, Smith CR, Muratov V, Bansilal S, King S 3rd, Bertrand M, Fuster V; FREEDOM Trial Investigators. Strategies for multivessel revascularization in patients with diabetes. *N Engl J Med* 2012;367:2375–2384.
427. Serruys PW, Morice MC, Kappetein AP, Colombo A, Holmes DR, Mack MJ, Stahle E, Feldman TE, van den Brand M, Bass EJ, Van Dyck N, Leadley K, Dawkins KD, Mohr FW. Percutaneous coronary intervention versus coronary-artery bypass grafting for severe coronary artery disease. *N Eng J Med* 2009;360:961–972.
428. Serruys PW, Onuma Y, Garg S, Sarno G, van den Brand M, Kappetein AP, Van Dyck N, Mack M, Holmes D, Feldman T, Morice MC, Colombo A, Bass E, Leadley K, Dawkins KD, van Es GA, Morel MA, Mohr FW. Assessment of the SYNTAX score in the Syntax study. *EuroIntervention* 2009;5:50–56.
429. Bonow RO, Maurer G, Lee KL, Holly TA, Binkley PF, Desvigne-Nickens P, Drozd J, Farsky PS, Feldman AM, Doenst T, Michler RE, Berman DS, Nicolau JC, Pellikka PA, Wrobel K, Alotti N, Asch FM, Favaloro LE, She L, Velazquez EJ, Jones RH, Panza JA. Myocardial viability and survival in ischemic left ventricular dysfunction. *N Eng J Med* 2011;364:1617–1625.
430. Velazquez EJ, Lee KL, Deja MA, Jain A, Sopko G, Marchenko A, Ali IS, Pohost G, Gradinac S, Abraham WT, Yii M, Prabhakaran D, Szwed H, Ferrazzi P, Petrie MC, O'Connor CM, Panchavinnin P, She L, Bonow RO, Rankin GR, Jones RH, Rouleau JL. Coronary artery bypass surgery in patients with left ventricular dysfunction. *N Eng J Med* 2011;364:1607–1616.
431. Erne P, Schoenenberger AW, Burckhardt D, Zuber M, Kiowski W, Buser PT, Dubach P, Resink TJ, Pfisterer M. Effects of percutaneous coronary interventions in silent ischemia after myocardial infarction: the SWISSI II randomized controlled trial. *JAMA* 2007;297:1985–1991.
432. Madsen JK, Grande P, Saunamaki K, Thayssen P, Kassis E, Eriksen U, Rasmussen K, Haunso S, Nielsen TT, Haghfelt T, Fritz-Hansen P, Hjelms E, Paulsen PK, Alstrup P, Arendrup H, Niebuhr-Jorgensen U, Andersen LI. Danish multicenter randomized study of invasive versus conservative treatment in patients with inducible ischemia after thrombolysis in acute myocardial infarction (DANAMI). *DANish trial in Acute Myocardial Infarction*. *Circulation* 1997;96:748–755.
433. Madsen JK, Nielsen TT, Grande P, Eriksen UH, Saunamaki K, Thayssen P, Kassis E, Rasmussen K, Haunso S, Haghfelt T, Fritz-Hansen P, Hjelms E, Paulsen PK, Alstrup P, Arendrup H, Niebuhr-Jorgensen U, Andersen LI. Revascularization compared to medical treatment in patients with silent vs. symptomatic re-

- sidual ischemia after thrombolized myocardial infarction: the DANAMI study. *Cardiology* 2007;108:243–251.
434. Hochman JS, Lamas GA, Buller CE, Dzavik V, Reynolds HR, Abramsky SJ, Forman S, Ruzyllo W, Maggioni AP, White H, Sadowski Z, Carvalho AC, Rankin JM, Renkin JP, Steg PG, Mascette AM, Sopko G, Pfisterer ME, Leor J, Fridrich V, Mark DB, Knatterud GL. Coronary intervention for persistent occlusion after myocardial infarction. *N Eng J Med* 2006;355:2395–2407.
 435. Yousef ZR, Redwood SR, Bucknall CA, Sulke AN, Marber MS. Late intervention after anterior myocardial infarction: effects on left ventricular size, function, quality of life, and exercise tolerance: results of the Open Artery Trial (TOAT Study). *J Am Coll Cardiol* 2002;40:869–876.
 436. Steg PG, Thuai C, Himbert D, Carrie D, Champagne S, Coisne D, Khalife K, Cazaux P, Logeart D, Slama M, Spaulding C, Cohen A, Tirouvanziam A, Montely JM, Rodriguez RM, Garbarz E, Wijns W, Durand-Zaleski I, Porcher R, Brucker L, Chevret S, Chastang C. DECOPI (DEobstruction COronaire en Post- Infarctus): a randomized multi-centre trial of occluded artery angioplasty after acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2004;25:2187–2194.
 437. The TIMI Study Group. Comparison of invasive and conservative strategies after treatment with intravenous tissue plasminogen activator in acute myocardial infarction. Results of the thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) phase II trial. *N Engl J Med* 1989;320:618–627.
 438. SWIFT trial of delayed elective intervention v conservative treatment after thrombolysis with anistreplase in acute myocardial infarction. SWIFT (Should We Intervene Following Thrombolysis?) Trial Study Group. *BMJ* 1991;302:555–560.
 439. Barbash GI, Roth A, Hod H, Modan M, Miller HI, Rath S, Zahav YH, Keren G, Motro M, Shachar A et al. Randomized controlled trial of late in-hospital angiography and angioplasty versus conservative management after treatment with recombinant tissue-type plasminogen activator in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1990;66:538–545.
 440. Verheugt FW. Lyse now, stent later: the grace of GRACIA. *Lancet* 2004;364:1014–1015.
 441. Collet JP, Montalescot G, Le May M, Borentain M, Gershlick A. Percutaneous coronary intervention after fibrinolysis: a multiple meta-analyses approach according to the type of strategy. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:1326–1335.
 442. Pfisterer ME, Zellweger MJ, Gersh BJ. Management of stable coronary artery disease. *Lancet* 2010;375:763–772.
 443. Cassar A, Holmes DR Jr., Rihal CS, Gersh BJ. Chronic coronary artery disease: diagnosis and management. *Mayo Clin Proc* 2009;84:1130–1146.
 444. Kaiser GC, Davis KB, Fisher LD, Myers WO, Foster ED, Passamani ER, Gillespie MJ. Survival following coronary artery bypass grafting in patients with severe angina pectoris (CASS). An observational study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1985;89:513–524.
 445. Yusuf S, Zucker D, Chalmers TC. Ten-year results of the randomized control trials of coronary artery bypass graft surgery: tabular data compiled by the collaborative effort of the original trial investigators. Part 1 of 2. *Online J Curr Clin Trials* 1994;Doc No 145.
 446. Jones RH, Kesler K, Phillips HR 3rd, Mark DB, Smith PK, Nelson CL, Newman MF, Reves JG, Anderson RW, Califf RM. Long-term survival benefits of coronary artery bypass grafting and percutaneous transluminal angioplasty in patients with coronary artery disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996;111:1013–1125.
 447. Rihal CS, Raco DL, Gersh BJ, Yusuf S. Indications for coronary artery bypass surgery and percutaneous coronary intervention in chronic stable angina: review of the evidence and methodological considerations. *Circulation* 2003;108:2439–2445.
 448. Vlietstra RE, Assad-Morell JL, Frye RL, Elveback LR, Connolly DC, Ritman EL, Pluth JR, Barnhorst DA, Danielson GK, Wallace RB. Survival predictors in coronary artery disease. Medical and surgical comparisons. *Mayo Clin Proc* 1977;52:85–90.
 449. Alderman EL, Fisher LD, Litwin P, Kaiser GC, Myers WO, Maynard C, Levine F, Schloss M. Results of coronary artery surgery in patients with poor left ventricular function (CASS). *Circulation* 1983;68:785–795.
 450. O'Connor CM, Velazquez EJ, Gardner LH, Smith PK, Newman MF, Landolfo KP, Lee KL, Califf RM, Jones RH. Comparison of coronary artery bypass grafting versus medical therapy on long-term outcome in patients with ischemic cardiomyopathy (a 25-year experience from the Duke Cardiovascular Disease Databank). *Am J Cardiol* 2002;90:101–107.
 451. Tarakji KG, Brunken R, McCarthy PM, Al-Chekakie MO, Abdel-Latif A, Pothier CE, Blackstone EH, Lauer MS. Myocardial viability testing and the effect of early intervention in patients with advanced left ventricular systolic dysfunction. *Circulation* 2006;113:230–237.
 452. Tsuyuki RT, Shrive FM, Galbraith PD, Knudtson ML, Graham MM. Revascularization in patients with heart failure. *CMAJ* 2006;175:361–365.
 453. Passamani E, Davis KB, Gillespie MJ, Killip T. A randomized trial of coronary artery bypass surgery. Survival of patients with a low ejection fraction. *N Eng J Med* 1985;312:1665–1671.
 454. Dzavik V, Ghali WA, Norris C, Mitchell LB, Koshal A, Saunders LD, Galbraith PD, Hui W, Faris P, Knudtson ML. Long-term survival in 11,661 patients with multivessel coronary artery disease in the era of stenting: a report from the Alberta Provincial Project for Outcome Assessment in Coronary Heart Disease (APPROACH) Investigators. *Am Heart J* 2001;142:119–126.
 455. Jones EL, Weintraub WS. The importance of completeness of revascularization during long-term follow-up after coronary artery operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996;112:227–237.
 456. Myers WO, Schaff HV, Gersh BJ, Fisher LD, Kosinski AS, Mock MB, Holmes DR, Ryan TJ, Kaiser GC. Improved survival of surgically treated patients with triple vessel coronary artery disease and severe angina pectoris. A report from the Coronary Artery Surgery Study (CASS) registry. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1989;97:487–495.
 457. Smith PK, Califf RM, Tuttle RH, Shaw LK, Lee KL, DeLong ER, Lilly RE, Sketch MH Jr., Peterson ED, Jones RH. Selection of surgical or percutaneous coronary intervention provides differential longevity benefit. *Ann Thorac Surg* 2006;82:1420–1428; discussion 1428–1429.
 458. Varnauskas E. Twelve-year follow-up of survival in the randomized European Coronary Surgery Study. *N Eng J Med* 1988;319:332–337.
 459. Hueb W, Lopes N, Gersh BJ, Soares PR, Ribeiro EE, Pereira AC, Favarato D, Rocha AS, Hueb AC, Ramires JA. Ten-year follow-up survival of the Medicine, Angioplasty, or Surgery Study (MASS II): a randomized controlled clinical trial of 3 therapeutic strategies for multivessel coronary artery disease. *Circulation* 2010;122:949–957.
 460. Myers WO, Gersh BJ, Fisher LD, Mock MB, Holmes DR, Schaff HV, Gillispie S, Ryan TJ, Kaiser GC. Medical versus early surgical therapy in patients with triple vessel disease and mild angina pectoris: a CASS registry study of survival. *Ann Thorac Surg* 1987;44:471–486.
 461. Davies RF, Goldberg AD, Forman S, Pepine CJ, Knatterud GL, Geller N, Sopko G, Pratt C, Deanfield J, Conti CR. Asymptomatic Cardiac Ischemia Pilot (ACIP) study two-year follow-up: outcomes of patients randomized to initial strategies of medical therapy versus revascularization. *Circulation* 1997;95:2037–2043.
 462. Di Carli MF, Maddahi J, Rokhsar S, Schelbert HR, Bianco-Battles D, Brunken RC, Fromm B. Long-term survival of patients with coronary artery disease and left ventricular dysfunction: implications for the role of myocardial viability assessment in management decisions. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998;116:997–1004.
 463. Sorajja P, Chareonthaitawee P, Rajagopalan N, Miller TD, Frye RL, Hodge DO, Gibbons RJ. Improved survival in asymptomatic diabetic patients with high-risk SPECT imaging treated with coronary artery bypass grafting. *Circulation* 2005;112:311–316.
 464. Hlatky MA, Boothroyd DB, Bravata DM, Boersma E, Booth J, Brooks MM, Carrie D, Clayton TC, Danchin N, Flather M, Hamm CW, Hueb WA, Kähler J, Kelsey SF, King SB, Kosinski AS, Lopes N, McDonald KM, Rodriguez A, Serruys P, Sigwart U, Stables RH, Owens DK, Pocock SJ. Coronary artery bypass surgery compared with percutaneous coronary interventions for multivessel disease: a collaborative analysis of individual patient data from randomised trials. *Lancet* 2009;373:1190–1197.
 465. Shaw LJ, Weintraub WS, Maron DJ, Hartigan PM, Hachamovitch R, Min JK, Dada M, Mancini GB, Hayes SW, O'Rourke RA, Spertus JA, Kostuk W, Gosselin G, Chaitman BR, Knudtson M, Friedman J, Slomka P, Germano G, Bates ER, Teo KK, Boden WE, Berman

- DS. Baseline stress myocardial perfusion imaging results and outcomes in patients with stable ischemic heart disease randomized to optimal medical therapy with or without percutaneous coronary intervention. *Am Heart J* 2012;164:243–250.
466. Takaro T, Hultgren HN, Lipton MJ, Detre KM. The VA cooperative randomized study of surgery for coronary arterial occlusive disease II. Subgroup with significant left main lesions. *Circulation* 1976;54:III107–117.
 467. Takaro T, Hultgren HN, Detre KM, Peduzzi P. The Veterans Administration Cooperative Study of stable angina: current status. *Circulation* 1982;65:60–67.
 468. Yusuf S, Zucker D, Peduzzi P, Fisher LD, Takaro T, Kennedy JW, Davis K, Killip T, Passamani E, Norris R et al. Effect of coronary artery bypass graft surgery on survival: overview of 10-year results from randomised trials by the Coronary Artery Bypass Graft Surgery Trialists Collaboration. *Lancet* 1994;344:563–570.
 469. Taylor HA, Deumite NJ, Chaitman BR, Davis KB, Killip T, Rogers WJ. Asymptomatic left main coronary artery disease in the Coronary Artery Surgery Study (CASS) registry. *Circulation* 1989;79:1171–1179.
 470. Caracciolo EA, Davis KB, Sopko G, Kaiser GC, Corley SD, Schaff H, Taylor HA, Chaitman BR. Comparison of surgical and medical group survival in patients with left main equivalent coronary artery disease. Long-term CASS experience. *Circulation* 1995;91:2335–2344.
 471. Patel MR, Dehmer GJ, Hirshfeld JW, Smith PK, Spertus JA. ACCF/SCAI/STS/AATS/ AHA/ASNC/HFSA/SCCT 2012 Appropriate use criteria for coronary revascularization focused update: a report of the American College of Cardiology Foundation Appropriate Use Criteria Task Force, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Thoracic Surgeons, American Association for Thoracic Surgery, American Heart Association, American Society of Nuclear Cardiology, and the Society of Cardiovascular Computed Tomography. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:857–881.
 472. Parisi AF, Folland ED, Hartigan P. A comparison of angioplasty with medical therapy in the treatment of single-vessel coronary artery disease. Veterans Affairs ACME Investigators. *N Eng J Med* 1992;326:10–16.
 473. Pitt B, Waters D, Brown WV, van Boven AJ, Schwartz L, Title LM, Eisenberg D, Shurzinske L, McCormick LS. Aggressive lipid-lowering therapy compared with angioplasty in stable coronary artery disease. Atorvastatin versus Revascularization Treatment Investigators. *N Eng J Med* 1999;341:70–76.
 474. Coronary angioplasty versus medical therapy for angina: the second Randomised Intervention Treatment of Angina (RITA-2) trial. RITA-2 trial participants. *Lancet* 1997;350:461–468.
 475. Trial of invasive versus medical therapy in elderly patients with chronic symptomatic coronary-artery disease (TIME): a randomised trial. *Lancet* 2001;358:951–957.
 476. Pfisterer M. Long-term outcome in elderly patients with chronic angina managed invasively versus by optimized medical therapy: four-year follow-up of the randomized Trial of Invasive versus Medical therapy in Elderly patients (TIME). *Circulation* 2004;110:1213–1218.
 477. Nishigaki K, Yamazaki T, Kitabatake A, Yamaguchi T, Kanmatsuse K, Kodama I, Takekoshi N, Tomoike H, Hori M, Matsuzaki M, Takeshita A, Shimbo T, Fujiwara H. Percutaneous coronary intervention plus medical therapy reduces the incidence of acute coronary syndrome more effectively than initial medical therapy only among patients with low-risk coronary artery disease: a randomized, comparative, multicenter study. *JACC Cardiovasc Interv* 2008;1:469–479.
 478. Dagenais GR, Lu J, Faxon DP, Kent K, Lago RM, Lezama C, Hueb W, Weiss M, Slater J, Frye RL. Effects of optimal medical treatment with or without coronary revascularization on angina and subsequent revascularizations in patients with type 2 diabetes mellitus and stable ischemic heart disease. *Circulation* 2011;123:1492–1500.
 479. Hueb W, Lopes NH, Gersh BJ, Soares P, Machado LA, Jatene FB, Oliveira SA, Ramires JA. Five-year follow-up of the Medicine, Angioplasty, or Surgery Study (MASS II): a randomized controlled clinical trial of 3 therapeutic strategies for multivessel coronary artery disease. *Circulation* 2007;115:1082–1089.
 480. Bugiardini R, Bairey Merz CN. Angina with „normal“ coronary arteries: a changing philosophy. *JAMA* 2005;293:477–484.
 481. Taggart DP, Boyle R, de Belder MA, Fox KA. The 2010 ESC/EACTS guidelines on myocardial revascularisation. *Heart* 2011;97:445–446.
 482. Kolh P, Wijns W, Danchin N, Di Mario C, Falk V, Folliguet T, Garg S, Huber K, James S, Knuuti J, Lopez-Sendon J, Marco J, Menicanti L, Ostojic M, Piepoli MF, Pirlat C, Pomar JL, Reifart N, Ribichini FL, Schalij MJ, Sergeant P, Serruys PW, Silber S, Sousa Uva M, Taggart D. Guidelines on myocardial revascularization. *Eur J Cardiothorac Surg* 2010;38 Suppl:S1–S52.
 483. Kappetein AP, Feldman TE, Mack MJ, Morice MC, Holmes DR, Stahle E, Dawkins KD, Mohr FW, Serruys PW, Colombo A. Comparison of coronary bypass surgery with drug-eluting stenting for the treatment of left main and/or three-vessel disease: 3-year follow-up of the SYNTAX trial. *Eur Heart J* 2011;32:2125–2134.
 484. Mohr FW, Morice MC, Kappetein AP, Feldman TE, Stahle E, Colombo A, Mack MJ, Holmes DR Jr., Morel MA, Van Dyck N, Houle VM, Dawkins KD, Serruys PW. Coronary artery bypass graft surgery versus percutaneous coronary intervention in patients with three-vessel disease and left main coronary disease: 5-year follow-up of the randomised, clinical SYNTAX trial. *Lancet* 2013;381:629–638.
 485. Hannan EL, Racz MJ, Walford G, Jones RH, Ryan TJ, Bennett E, Culliford AT, Isom OW, Gold JP, Rose EA. Long-term outcomes of coronary-artery bypass grafting versus stent implantation. *N Eng J Med* 2005;352:2174–2183.
 486. Malenka DJ, Leavitt BJ, Hearne MJ, Robb JF, Baribeau YR, Ryan TJ, Helm RE, Kellett MA, Dauerman HL, Dacey LJ, Silver MT, VerLee PN, Weldner PW, Hettelman BD, Olmstead EM, Piper WD, O'Connor GT. Comparing long-term survival of patients with multivessel coronary disease after CABG or PCI: analysis of BARI-like patients in northern New England. *Circulation* 2005;112:371–376.
 487. Wu C, Zhao S, Wechsler AS, Lahey S, Walford G, Culliford AT, Gold JP, Smith CR, Holmes DR Jr., King SB 3rd, Higgins RS, Jordan D, Hannan EL. Long-term mortality of coronary artery bypass grafting and bare-metal stenting. *Ann Thorac Surg* 2011;92:2132–2138.
 488. Weintraub WS, Grau-Sepulveda MV, Weiss JM, O'Brien SM, Peterson ED, Kolm P, Zhang Z, Klein LW, Shaw RE, McKay C, Ritzenhaller LL, Popma JJ, Messenger JC, Shahian DM, Grover FL, Mayer JE, Shewan CM, Garratt KN, Moussa ID, Dangas GD, Edwards FH. Comparative effectiveness of revascularization strategies. *N Eng J Med* 2012;366:1467–1476.
 489. Park SJ, Kim YH, Park DW, Yun SC, Ahn JM, Song HG, Lee JY, Kim WJ, Kang SJ, Lee SW, Lee CW, Park SW, Chung CH, Lee JW, Lim DS, Rha SW, Lee SG, Gwon HC, Kim HS, Chae IH, Jang Y, Jeong MH, Tahk SJ, Seung KB. Randomized trial of stents versus bypass surgery for left main coronary artery disease. *N Eng J Med* 2011;364:1718–1727.
 490. Taggart DP, Thomas B. Ferguson Lecture. Coronary artery bypass grafting is still the best treatment for multivessel and left main disease, but patients need to know. *Ann Thorac Surg* 2006;82:1966–1975.
 491. Farooq V, van Klaveren D, Steyerberg EW, Meliga E, Vergouwe Y, Chieffo A, Kappetein AP, Colombo A, Holmes DR Jr., Mack M, Feldman T, Morice MC, Stahle E, Onuma Y, Morel MA, Garcia-Garcia HM, van Es GA, Dawkins KD, Mohr FW, Serruys PW. Anatomical and clinical characteristics to guide decision making between coronary artery bypass surgery and percutaneous coronary intervention for individual patients: development and validation of SYNTAX score II. *Lancet* 2013;381:639–650.
 492. Chan PS, Patel MR, Klein LW, Krone RJ, Dehmer GJ, Kennedy K, Nallamothu BK, Weaver WD, Masoudi FA, Rumsfeld JS, Brindis RG, Spertus JA. Appropriateness of percutaneous coronary intervention. *JAMA* 2011;306:53–61.
 493. Allender S, Scarborough P, O'Flaherty M, Capewell S. Patterns of coronary heart disease mortality over the 20th century in England and Wales: Possible plateaus in the rate of decline. *BMC Public Health* 2008;8:148.
 494. Maas AH, van der Schouw YT, Regitz-Zagrosek V, Swahn E, Appelmann YE, Pasterkamp G, Ten Cate H, Nilsson PM, Huisman MV, Stam HC, Eizema K, Stramba-Badiale M. Red alert for women's heart: the urgent need for more research and knowledge on cardiovascular disease in women: proceedings of the workshop

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