

# Wytyczne ESC dotyczące rozpoznawania i leczenia przewlekłych zespołów wieńcowych (2019)

Grupa Robocza Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) do spraw postępowania w przewlekłych zespołach wieńcowych

**Autorzy/członkowie Grupy Roboczej:** Juhani Knuuti\* (Przewodniczący; Finlandia), William Wijns\* (Przewodniczący; Irlandia), Antti Saraste (Finlandia), Davide Capodanno (Włochy), Emanuele Barbato (Włochy), Christian Funck-Brentano (Francja), Eva Prescott (Dania), Robert F. Storey (Wielka Brytania), Christi Deaton (Wielka Brytania), Thomas Cuisset (Francja), Stefan Agewall (Norwegia), Kenneth Dickstein (Norwegia), Thor Edvardsen (Norwegia), Javier Escaned (Hiszpania), Bernard J. Gersh (Stany Zjednoczone), Pavel Svtil (Czechy), Martine Gilard (Francja), David Hasdai (Izrael), Robert Hatala (Słowacja), Felix Mahfoud (Niemcy), Josep Masip (Hiszpania), Claudio Muneretto (Włochy), Marco Valgimigli (Szwajcaria), Stephan Achenbach (Niemcy), Jeroen J. Bax (Holandia)

**Recenzenci dokumentu:** Franz-Josef Neumann (Koordynator z ramienia CPG; Niemcy), Udo Sechtem (Koordynator z ramienia CPG; Niemcy), Adrian Paul Banning (Wielka Brytania), Nikolaos Bonaros (Austria), Hector Bueno (Hiszpania), Raffaele Bugiardini (Włochy), Alaide Chieffo (Włochy), Filippo Crea (Włochy), Martin Czerny (Niemcy), Victoria Delgado (Holandia), Paul Dendale (Belgia), Frank Arnold Flachskampf (Szwecja), Helmut Gohlke (Niemcy), Erik Lerkevang Grove (Dania), Stefan James (Szwecja), Demosthenes Katritsis (Grecja), Ulf Landmesser (Niemcy), Maddalena Lettino (Włochy), Christian M. Matter (Szwajcaria), Hendrik Nathoe (Holandia), Alexander Niessner (Austria), Carlo Patrono (Włochy), Anna Sonia Petronio (Włochy), Steffen E. Pettersen (Wielka Brytania), Raffaele Piccolo (Włochy), Massimo Francesco Piepoli (Włochy), Bogdan A. Popescu (Rumunia), Lorenz Räber (Szwajcaria), Dimitrios J. Richter (Grecja), Marco Roffi (Szwajcaria), Franz X. Roithinger (Austria), Evgeny Shlyakhto (Rosja), Dirk Sibbing (Niemcy), Sigmund Silber (Niemcy), Iain A. Simpson (Wielka Brytania), Miguel Sousa-Uva (Portugalia), Panos Vardas (Grecja), Adam Witkowski (Polska), Jose Luis Zamorano (Hiszpania)

Deklaracje konfliktu interesów wszystkich autorów zaangażowanych w przygotowanie wytycznych zostały opublikowane na stronie internetowej ESC: [www.escardio.org/guidelines](http://www.escardio.org/guidelines).

\***Autorzy korespondujący:** Juhani Knuuti, Department of Clinical Physiology, Nuclear Medicine and PET and Turku PET Centre, Turku University Hospital, Kiinamyllynkatu 4–8, FI-20520 Turku, Finland, tel: +358 500 592 998, e-mail: [juhani.knuuti@tyks.fi](mailto:juhani.knuuti@tyks.fi). William Wijns, The Lambe Institute for Translational Medicine and Curam, National University of Ireland, Galway, University Road, Galway, H91 TK33, Ireland, tel: +353 91 524 411, e-mail: [william.wyns@nuigalway.ie](mailto:william.wyns@nuigalway.ie).

Afilie autorów/członków Grupy Roboczej wymieniono w Załączniku.

Członków Komisji Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego ds. Wytycznych Postępowania (CPG) oraz recenzentów dokumentu ze strony narodowych towarzystw kardiologicznych wchodzących w skład ESC wymieniono w Załączniku.

## Jednostki ESC zaangażowane w przygotowanie dokumentu

**Asocjacje:** Acute Cardiovascular Care Association (ACCA), Association of Cardiovascular Nursing & Allied Professions (ACNAP), European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI), European Association of Preventive Cardiology (EAPC), European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI), European Heart Rhythm Association (EHRA), Heart Failure Association (HFA).

**Rady:** Rada ds. Praktyki Kardiologicznej.

**Grupa Robocza:** Atherosclerosis and Vascular Biology, Cardiovascular Pharmacotherapy, Cardiovascular Surgery, Coronary Pathophysiology and Microcirculation.

Treść niniejszych wytycznych ESC została opublikowana wyłącznie do użytku osobistego i edukacyjnego. Nie zezwala się na użycie komercyjne. Żadna część wytycznych ESC nie może być tłumaczona ani kopiowana w żaden sposób bez pisemnej zgody ESC. Zgodę można uzyskać poprzez złożenie pisemnego podania do wydawcy European Heart Journal, który posiada upoważnienie do wydawania takiej zgody w imieniu ESC: [OxfordUniversityPress\(journals.permissions@oxfordjournals.org\)](mailto:OxfordUniversityPress(journals.permissions@oxfordjournals.org)).

**Oświadczenie:** Wytyczne ESC reprezentują stanowisko tego towarzystwa i powstały po dokładnej ocenie wiedzy naukowej i medycznej oraz danych naukowych dostępnych w momencie publikacji. ESC nie ponosi odpowiedzialności w przypadku jakichkolwiek sprzeczności, rozbieżności i/lub niejednoznaczności między wytycznymi ESC a jakimikolwiek innymi oficjalnymi zaleceniami lub wytycznymi wydanymi przez właściwe organy zdrowia publicznego, zwłaszcza w odniesieniu do prawidłowego wykorzystywania strategii opieki zdrowotnej i leczenia. Zachęca się pracowników opieki zdrowotnej, aby w pełni uwzględniali wytyczne ESC podczas oceny klinicznej, a także kiedy określają i realizują medyczne strategie prewencji, diagnostyki lub leczenia. Wytyczne nie znoszą jednak w żaden sposób indywidualnej odpowiedzialności pracowników opieki zdrowotnej za podejmowanie właściwych i prawidłowych decyzji z uwzględnieniem stanu zdrowia danego pacjenta i po konsultacji z nim oraz – jeżeli jest to właściwe i/lub konieczne – z jego opiekunem. Wytyczne ESC nie zwalniają też pracowników opieki zdrowotnej z konieczności pełnego i dokładnego rozważenia odpowiednich oficjalnych uaktualnionych zaleceń lub wytycznych wydanych przez właściwe organy zdrowia publicznego w celu odpowiedniego postępowania z każdym pacjentem w świetle naukowo akceptowanych danych i w odniesieniu do ich zobowiązań etycznych i zawodowych. Na pracownikach opieki zdrowotnej spoczywa również odpowiedzialność za weryfikację zasad i przepisów odnoszących się do leków i urządzeń w momencie ich stosowania.

© The European Society of Cardiology 2019. Wszystkie prawa zastrzeżone. Prośby o zgodę na publikację prosimy kierować na adres: journals.permissions@oup.com.

**Tłumaczyli:** dr n. med. Jacek Migaj, dr n. med. Aleksandra Cieplucha, dr n. med. Sylwia Sławek-Szmyt

**Konsultowali:** prof. dr hab. n. med. Katarzyna Stolarz-Skrzypiek, prof. dr hab. n. med. Piotr Lipiec, prof. dr hab. n. med. Adam Witkowski, dr hab. n. med. Tomasz Rakowski prof. UJ

Suplement zawierający informacje źródłowe oraz szczegółowe omówienie danych, które stanowiły podstawę do opracowania niniejszych wytycznych, został opublikowany na stronie: <https://academic.oup.com/eurheartj/article-lookup/doi/10.1093/eurheartj/ehz425#supplementary-data>, a jego polska wersja na stronach Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego ([www.ptkardio.pl/Wytyczne-278](http://www.ptkardio.pl/Wytyczne-278)) oraz „Kardiologii Polskiej” ([www.mp.pl/kardiologiapolska](http://www.mp.pl/kardiologiapolska)).

## SPIS TREŚCI

1. Preambuła	14	3.3.1. Leki przeciwniedokrwienne	36
2. Wprowadzenie	15	3.3.1.1. Ogólna strategia	36
2.1. Co nowego w wytycznych 2019?	15	3.3.1.2. Dostępne leki	37
3. Pacjenci z dławicą i/lub dusznością, u których podejrzewa się chorobę wieńcową	15	3.3.1.3. Pacjenci z niskim ciśnieniem tętniczym	40
3.1. Podstawowa ocena, rozpoznanie i ocena ryzyka	15	3.3.1.4. Pacjenci z niską częstotliwością rytmu serca	40
3.1.1. Krok 1: objawy podmiotowe i przedmiotowe	18	3.3.2. Zapobieganie zdarzeniom sercowym	41
3.1.1.1. Dławica stabilna i niestabilna	20	3.3.2.1. Leki przeciwpłytkowe	41
3.1.1.2. Różnicowanie objawów powodowanych przez chorobę naczyń niasierdziowych i chorobę mikronaczyniową/naczynioskurczową	21	3.3.2.2. Leczenie przeciwkrzepliwie u pacjentów z rytmem zatokowym	43
3.1.2. Krok 2: choroby współistniejące i inne przyczyny objawów	21	3.3.2.3. Leczenie przeciwkrzepliwie u pacjentów z migotaniem przedsionków	43
3.1.3. Krok 3: podstawowe badania dodatkowe	21	3.3.2.4. Inhibitory pompy protonowej	46
3.1.3.1. Badania biochemiczne	21	3.3.2.5. Kardiochirurgia i leczenie przeciwzakrzepowe	46
3.1.3.2. EKG spoczynkowe i całodobowe monitorowanie	22	3.3.2.6. Chirurgia pozasercowa i leczenie przeciwzakrzepowe	46
3.1.3.3. Echokardiografia i obrazowanie za pomocą rezonansu magnetycznego w spoczynku	23	3.3.3. Statyny i inne leki hipolipemizujące	47
3.1.3.4. Radiogram klatki piersiowej	24	3.3.4. Leki hamujące układ renina–angiotensyna–aldosteron	47
3.1.4. Krok 4: ocena prawdopodobieństwa klinicznego wystąpienia choroby wieńcowej przed wykonaniem badań dodatkowych	24	3.3.5. Hormonalna terapia zastępcza	47
3.1.5. Krok 5: odpowiedni dobór badań dodatkowych	26	3.4. Rewaskularyzacja	48
3.1.5.1. Nieinwazyjne badania dodatkowe	26	4. Pacjenci z nowo rozpoznaną niewydolnością serca lub pogorszeniem funkcji lewej komory	49
3.1.5.2. Anatomiczna ocena nieinwazyjna	26	5. Pacjenci z wieloletnim przewlekłym zespołem wieńcowym	52
3.1.5.3. Rola wysiłkowego EKG	27	5.1. Pacjenci ze stabilnymi objawami w ciągu roku od ostrego zespołu wieńcowego lub rewaskularyzacji	52
3.1.5.4. Wybór badań dodatkowych	27	5.2. Pacjenci ponad rok od rozpoznania lub rewaskularyzacji	52
3.1.5.5. Wpływ prawdopodobieństwa klinicznego na wybór badań dodatkowych	27	6. Dławica bez istotnych zwężeń w niasierdziowych tętnicach wieńcowych	55
3.1.5.6. Badania inwazyjne	28	6.1. Dławica mikronaczyniowa	55
3.1.6. Krok 6: Ocena ryzyka zdarzeń	29	6.1.1. Stratyfikacja ryzyka	55
3.1.6.1. Definicje poziomów ryzyka	30	6.1.2. Rozpoznanie	55
3.2. Modyfikacja stylu życia	31	6.1.3. Leczenie	56
3.2.1. Ogólne postępowanie z pacjentami z chorobą wieńcową	31	6.2. Dławica naczynioskurczowa	57
3.2.2. Modyfikacja stylu życia i kontrola czynników ryzyka	32	6.2.1. Rozpoznanie	57
3.2.2.1. Palenie tytoniu	32	6.2.2. Leczenie	58
3.2.2.2. Dieta i alkohol	33	7. Badania przesiewowe w kierunku choroby wieńcowej u osób bezobjawowych	58
3.2.2.3. Masa ciała	34	8. Przewlekłe zespoły wieńcowe w szczególnych sytuacjach	59
3.2.2.4. Aktywność fizyczna	34	8.1. Współistniejące choroby układu sercowo-naczyniowego	59
3.2.2.5. Rehabilitacja kardiologiczna	34	8.1.1. Nadciśnienie tętnicze	59
3.2.2.6. Czynniki psychospołeczne	34	8.1.2. Zastawkowa choroba serca (z uwzględnieniem przezcewnikowego wszczępienia protezy zastawki aortalnej)	59
3.2.2.7. Czynniki środowiskowe	35	8.1.3. Po przeszczepieniu serca	59
3.2.2.8. Aktywność seksualna	35	8.2. Współistniejące choroby pozasercowe	59
3.2.2.9. Współpraca z pacjentem	35	8.2.1. Nowotwór złośliwy	59
3.2.2.10. Szczepienie przeciwko grypie	35	8.2.2. Cukrzyca	61
3.3. Leczenie farmakologiczne	36	8.2.3. Przewlekła choroba nerek	62
		8.2.4. Osoby w podeszłym wieku	62

8.3. Płeć .....	63
8.4. Pacjenci z dławicą oporną .....	63
9. Najważniejsze informacje .....	64
10. Luki w danych naukowych .....	65
10.1. Rozpoznanie i ocena .....	65
10.2. Ocena ryzyka .....	65
10.3. Modyfikacja stylu życia .....	66
10.4. Farmakoterapia .....	66
10.5. Rewaskularyzacja .....	66
10.6. Niewydolność serca i dysfunkcja lewej komory .....	66
10.7. Pacjenci z wieloletnim przewlekłym zespołem wieńcowym .....	66
10.8. Dławica bez istotnych zwężeń w tętnicach wieńcowych .....	66
10.9. Badanie przesiewowe u osób bezobjawowych .....	66
10.10. Choroby współistniejące .....	67
10.11. Pacjenci z dławicą oporną .....	67
11. Co należy, a czego nie należy robić – przesłania z wytycznych .....	67
12. Suplement .....	67
13. Załącznik .....	67
14. Piśmiennictwo .....	73

## ZALECENIA

Najważniejsze nowe zalecenia w 2019 roku .....	16
Zmiany w najważniejszych zaleceniach .....	17
Nowe/zmienione koncepcje w 2019 roku .....	18
Podstawowe badania biochemiczne w początkowej diagnostyce pacjentów, u których podejrzewa się chorobę wieńcową .....	22
Spoczynkowy elektrokardiogram w początkowej diagnostyce pacjentów, u których podejrzewa się chorobę wieńcową .....	22
Całodobowe monitorowanie elektrokardiograficzne w początkowej diagnostyce pacjentów, u których podejrzewa się chorobę wieńcową .....	23
Spoczynkowa echokardiografia i rezonans magnetyczny serca w początkowej diagnostyce pacjentów, u których podejrzewa się chorobę wieńcową .....	23
Radiogram klatki piersiowej w początkowej diagnostyce pacjentów, u których podejrzewa się chorobę wieńcową .....	24
Wykorzystanie badań obrazowych w początkowej diagnostyce objawowych pacjentów, u których podejrzewa się chorobę wieńcową .....	30
Wykorzystanie EKG wysiłkowego w początkowej diagnostyce pacjentów, u których podejrzewa się chorobę wieńcową .....	30
Zalecenia dotyczące oceny ryzyka .....	32
Zalecenia dotyczące modyfikacji stylu życia .....	36
Zalecenia dotyczące stosowania leków przeciwniedokrwiennych u pacjentów z przewlekłym zespołem wieńcowym .....	41
Zalecenia dotyczące zapobiegania zdarzeniom sercowym I .....	44
Zalecenia dotyczące zapobiegania zdarzeniom sercowym II .....	48
Ogólne zalecenia dotyczące postępowania z pacjentami z przewlekłymi zespołami wieńcowymi i objawową niewydolnością serca na podłożu kardiomiopatii niedokrwiennej z dysfunkcją skurczową lewej komory .....	51
Zalecenia dotyczące pacjentów z wieloletnim przewlekłym zespołem wieńcowym .....	54
Zalecenia dotyczące badań u pacjentów z podejrzeniem dławicy mikronaczyniowej .....	56
Zalecenia dotyczące badań u pacjentów z podejrzeniem dławicy naczynioskurczowej .....	57
Zalecenia dotyczące badań przesiewowych w kierunku choroby wieńcowej u pacjentów bezobjawowych .....	58
Zalecenia dotyczące leczenia nadciśnienia tętniczego u pacjentów z przewlekłym zespołem wieńcowym .....	60
Zalecenia dotyczące choroby zastawkowej u pacjentów z przewlekłym zespołem wieńcowym .....	60
Zalecenia dotyczące aktywnej choroby nowotworowej u pacjentów z przewlekłym zespołem wieńcowym .....	61

Zalecenia dotyczące cukrzycy u pacjentów z przewlekłym zespołem wieńcowym .....	61
Zalecenia dotyczące przewlekłej choroby nerek u pacjentów z przewlekłym zespołem wieńcowym .....	62
Zalecenia dotyczące postępowania u pacjentów w podeszłym wieku z przewlekłym zespołem wieńcowym .....	62
Zalecenia związane z pęcią u pacjentów w podeszłym wieku z przewlekłym zespołem wieńcowym .....	63
Zalecenia dotyczące możliwości leczenia dławicy odpornej .....	64
Co należy, a czego nie należy robić .....	68

## SPIS TABEL

Tabela 1. Klasy zaleceń .....	14
Tabela 2. Poziom wiarygodności danych naukowych .....	14
Tabela 3. Tradycyjna klasyfikacja kliniczna objawów podejrzewanych o charakter dławicowy .....	20
Tabela 4. Klasyfikacja nasilenia dławicy wg Canadian Cardiovascular Society .....	20
Tabela 5. Prawdopodobieństwo wystąpienia choroby wieńcowej ze zwężonymi lub niedrożnymi tętnicami wieńcowymi u 15 815 objawowych pacjentów oceniane przed wykonaniem badań dodatkowych na podstawie wieku, pęci i objawów – zbiorcza analiza współczesnych danych .....	25
Tabela 6. Definicje dużego ryzyka zdarzeń dla różnych badań dodatkowych u pacjentów z rozpoznaniem przewlekłym zespołem wieńcowym .....	31
Tabela 7. Zalecenia dotyczące stylu życia dla pacjentów z przewlekłym zespołem wieńcowym .....	33
Tabela 8. Charakterystyka zdrowej diety .....	34
Tabela 9. Opcje podwójnego leczenia przeciwzakrzepowego w połączeniu z kwasem acetylosalicylowym w dawce 75–100 mg/d u pacjentów obciążonych dużym lub pośrednim ryzykiem zdarzeń niedokrwiennych, ale bez dużego ryzyka krwawienia .....	45
Tabela 10. Progowe wartości ciśnienia tętniczego upoważniające do rozpoznania nadciśnienia w zależności od sposobu pomiaru .....	60
Tabela 11. Opcje leczenia dławicy odpornej i podsumowanie danych z badań naukowych .....	64

## SPIS RYCIN

Rycina 1. Schematyczne przedstawienie przebiegu naturalnego przewlekłych zespołów wieńcowych .....	18
Rycina 2. Zasady wstępnego postępowania diagnostycznego u chorych z dławicą piersiową i podejrzeniem choroby wieńcowej .....	19
Rycina 3. Czynniki wpływające na prawdopodobieństwo kliniczne choroby wieńcowej ze zwężeniem tętnic wieńcowych .....	25
Rycina 4. Główne ścieżki diagnostyczne u objawowych chorych z podejrzeniem choroby wieńcowej ze zwężeniem tętnic wieńcowych .....	28
Rycina 5. Zakresy prawdopodobieństwa klinicznego choroby wieńcowej, w których dany test diagnostyczny może potwierdzić lub wykluczyć chorobę wieńcową ze zwężeniem tętnic wieńcowych .....	29
Rycina 6. Porównanie oceny ryzyka u bezobjawowych pozornie zdrowych osób (prewencja pierwotna) i u chorych ze stwierdzonym przewlekłym zespołem wieńcowym (prewencja wtórna) .....	31
Rycina 7. Zasada 5 × P w poradnictwie dotyczącym rzucania palenia .....	33
Rycina 8. Sugerowana stopniowa strategia długotrwałej farmakoterapii przeciwniedokrwiennej u chorych z przewlekłymi zespołami wieńcowymi i swoistymi cechami wyjściowymi .....	40
Rycina 9. Drzewo decyzyjne postępowania u chorych poddawanych koronarografii .....	50
Rycina 10. Proponowany algorytm postępowania u chorych o różnej charakterystyce, powszechnie obserwowanych w poradniach zajmujących się przewlekłymi zespołami wieńcowymi .....	53

## SKRÓTY I AKRONIMY

**ABI** (*ankle-brachial index*) – wskaźnik kostka–ramię  
**ACEI** (*angiotensin-converting enzyme*) – inhibitor konwertazy angiotensyny  
**ACS** (*acute coronary syndrome*) – ostry zespół wieńcowy  
**ACTION** – A Coronary disease Trial Investigating Outcome with Nifedipine gastrointestinal therapeutic system  
**AF** (*atrial fibrillation*) – migotanie przedsionków  
**ARB** (*angiotensin receptor blocker*) – bloker receptora angiotensynowego  
**ARNI** (*angiotensin receptor neprilysin inhibitors*) – inhibitor neprylizyny z blokerem receptora angiotensynowego  
**ASA** (*acidum acetylsalicylicum*) – kwas acetylosalicylowy  
**AUGUSTUS** – An Open-label, 2×2 Factorial, Randomized, Controlled, Clinical Trial to Evaluate the Safety of Apixaban vs. Vitamin K Antagonists and Aspirin vs. Aspirin Placebo in Patients With Atrial Fibrillation and Acute Coronary Syndrome or Percutaneous Coronary Intervention  
**BARI-2D** – Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes  
**BEAUTIFUL** – I<sub>1</sub> Inhibitor Ivabradine in Patients with Coronary Artery Disease and Left Ventricular Dysfunction  
**BMI** (*body mass index*) – wskaźnik masy ciała  
**CABG** (*coronary artery bypass grafting*) – pomostowanie aortalno-wieńcowe  
**CAD** (*coronary artery disease*) – choroba wieńcowa  
**CAPRIE** – Clopidogrel vs. Aspirin in Patients at Risk of Ischemic Events  
**CASS** – Coronary Artery Surgery Study  
**CCB** (*calcium channel blocker*) – bloker kanału wapniowego  
**CCS** (*chronic coronary syndrome*) – przewlekły zespół wieńcowy  
**CFR** (*coronary flow reserve*) – rezerwa przepływu wieńcowego  
**CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc** (*cardiac failure, hypertension, age ≥75 [doubled], diabetes, stroke [doubled] – vascular disease, age 65–74 and sex category [female]*) – niewydolność serca, nadciśnienie tętnicze, wiek ≥75 lat (liczony podwójnie), cukrzyca, udar mózgu (liczony podwójnie), choroba naczyniowa, wiek 65–74 lata, płeć (żeńską)  
**CI** (*confidence interval*) – przedział ufności  
**CKD** (*chronic kidney disease*) – przewlekła choroba nerek  
**CMR** (*cardiac magnetic resonance*) – rezonans magnetyczny serca  
**COMPASS** – Cardiovascular Outcomes for People Using Anticoagulation Strategies  
**COURAGE** – Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation  
**CPG** (Committee for Practice Guidelines) – Komisja ds. Wytycznych Postępowania  
**CRT** (*cardiac resynchronization therapy*) – terapia resynchronizująca  
**CT** (*computed tomography*) – tomografia komputerowa  
**CTA** (*computed tomography angiography*) – angiografia metodą tomografii komputerowej  
**CVD** (*cardiovascular disease*) – choroba sercowo-naczyniowa  
**DAPT** (*dual antiplatelet therapy*) – podwójne leczenie przeciwplateletowe  
**DES** (*drug-eluting stent*) – stent uwalnający lek  
**DHP** (*dihydropyridine*) – dihydropirydynowy  
**DHP-CCB** – dihydropirydynowy bloker kanału wapniowego  
**EKG** (*electrocardiogram*) – elektrokardiogram  
**eGFR** (*estimated glomerular filtration rate*) – oszacowana wielkość przesączania kłębuszkowego  
**ESC** (European Society of Cardiology) – Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne  
**FAME2** – Functional Flow Reserve versus Angiography for Multivessel Evaluation 2  
**FFR** (*fractional flow reserve*) – cząstkowa rezerwa przepływu  
**FFR<sub>CT</sub>** (*computer tomography-based fractional flow reserve*) – ocena cząstkowej rezerwy przepływu za pomocą tomografii komputerowej  
**GEMINI-ACS** – A Study to Compare the Safety of Rivaroxaban Versus Acetylic Acid In Addition to Either Clopidogrel Or Ticagrelor Therapy In Participants With Acute Coronary Syndrome  
**GFR** (*glomerular filtration rate*) – przesączanie kłębuszkowe

**GLS** (*global longitudinal strain*) – globalne odkształcenie podłużne  
**GOSPEL** – GLObal Secondary Prevention strategiEs to Limit event recurrence after myocardial infarction  
**HbA1c** (*glycated hemoglobin*) – hemoglobina glikowana  
**HDL-C** (*high-density lipoprotein cholesterol*) – cholesterol frakcji lipoprotein o dużej gęstości  
**HF** (*heart failure*) – niewydolność serca  
**ICA** (*invasive coronary angiography*) – inwazyjna koronarografia  
**IMR** (*index of microcirculatory resistance*) – wskaźnik oporów mikrokrążenia  
**IMT** (*intima media-thickness*) – grubość kompleksu błony wewnętrznej i błony środkowej  
**INR** (*international normalized ratio*) – międzynarodowy współczynnik znormalizowany  
**IONA** – Impact Of Nicorandil in Angina  
**iwFR** (*instantaneous wave-free ratio [instant flow reserve]*) – chwilowy gradient ciśnienia przez zwężenie w fazie rozkurczu  
**LAD** (*left anterior descending*) – gałąź przednia zstępująca  
**LBBB** (*left bundle branch block*) – blok lewej odnogi pęczka Hisa  
**LDL-C** (*low-density lipoprotein cholesterol*) – cholesterol frakcji lipoprotein o małej gęstości  
**LM** (*left main [coronary artery]*) – pień lewej (tętnicy wieńcowej)  
**LV** (*left ventricle*) – lewa komora  
**LVEF** (*left ventricular ejection fraction*) – frakcja wyrzutowa lewej komory  
**MI** (*myocardial infarction*) – zawał serca  
**MRA** (*mineralocorticoid receptor antagonist*) – antagonist receptoru mineralokortykoidowego  
**nie-DHP** (*non-dihydropyridine*) – niedihydropirydynowy  
**NOAC** (*non-vitamin K antagonist oral anticoagulant*) – doustny antykoagulant niebędący antagonistą witaminy K  
**NT-proBNP** (*N-terminal pro-B-type natriuretic peptide*) – N-końcowy fragment propeptydu natriuretycznego typu B  
**OAC** (*oral anticoagulant*) – doustny antykoagulant  
**ORBITA** – Objective Randomized Blinded Investigation with optima medical Therapy of Angioplasty in stable angina  
**PAD** (*peripheral artery disease*) – choroba tętnic obwodowych  
**PCI** (*percutaneous coronary intervention*) – przeszkońska interwencja wieńcowa  
**PCK9** (*proprotein convertase subtilisin-kexin type 9*) – konwertaza proproteinowa subtylizyny/keksyny typu 9  
**PEGASUS-TIMI 54** – Prevention of Cardiovascular Events in Patients with Prior Heart Attack Using Ticagrelor Compared to Placebo on a Background of Aspirin-Thrombolysis In Myocardial Infarction 54  
**PET** (*positron emission tomography*) – pozytonowa tomografia emisyjna  
**PROMISE** – Prospective Multicenter Imaging Study for Evaluation of Chest Pain  
**PTP** (*pre-test probability*) – prawdopodobieństwo przed testem  
**RAS** (*renin-angiotensin system*) – układ renina–angiotensyna  
**RCT** (*randomized controlled trial*) – badanie z randomizacją  
**REACH** – REduction of Atherothrombosis for Continued Health  
**RIVER-PCI** – Ranolazine for Incomplete Vessel Revascularization Post-Percutaneous Coronary Intervention  
**RR** (*relative risk*) – ryzyko względne  
**SCORE** – Systematic COronary Risk Evaluation  
**SCOT-HEART** – Scottish Computed Tomography of the HEART  
**SIGNIFY** – Study Assessing the Morbidity–Mortality Benefits of the I<sub>1</sub> Inhibitor Ivabradine In Patients with Coronary Artery Disease  
**SPECT** (*single-photon emission computed tomography*) – tomografia emisyjna pojedynczego fotonu  
**STEMI** (*ST-elevation myocardial infarction*) – zawał serca z uniesieniem odcinka ST  
**VKA** (*vitamin K antagonist*) – antagonist witaminy K

**TABELA 1. Klasy zaleceń**

Klasa zaleceń	Definicja	Stosowane wyrażenia
I	dane naukowe lub powszechnie akceptowana opinia wskazują, że określona metoda leczenia lub zabieg są korzystne, użyteczne i skuteczne	zaleca się / jest wskazane
II	dane naukowe lub opinie dotyczące przydatności lub skuteczności określonej metody leczenia lub zabiegu nie są zgodne	
IIa	dane naukowe lub opinie przemawiają za użytecznością/skutecznością określonej metody leczenia lub zabiegu	należy rozważyć
IIb	użyteczność lub skuteczność określonej metody leczenia lub zabiegu jest słabiej potwierdzona przez dane naukowe lub opinie	można rozważyć
III	dane naukowe lub powszechnie akceptowana opinia wskazują, że określona metoda leczenia lub zabieg nie są użyteczne ani skuteczne, a w niektórych przypadkach mogą być szkodliwe	nie zaleca się

**TABELA 2. Poziom wiarygodności danych naukowych**

poziom A	dane pochodzące z licznych badań z randomizacją lub z metaanaliz
poziom B	dane pochodzące z jednego badania z randomizacją lub z dużych badań bez randomizacji
poziom C	uzgodniona opinia ekspertów lub dane pochodzące z małych badań albo z badań retrospektywnych bądź rejestrów

**SŁOWA KLUCZOWE:**

badania przesiewowe, choroba wieńcowa, diagnostyka, diagnostyka obrazowa, dławica mikronaczyniowa, dławica naczynioskurczowa, dławica piersiowa, leczenie przeciwplatekcyjne, leki hipolipemizujące, leki przeciwniedokrwienne, modyfikacja stylu życia, niedokrwienie mięśnia sercowego, ocena ryzyka, przewlekłe zespoły wieńcowe, rewaskularyzacja wieńcowa, wytyczne

**1. Preambuła**

Wytyczne podsumowują dostępne dane naukowe, aby wspierać personel medyczny w wyborze najlepszej strategii postępowania u indywidualnego pacjenta z określoną chorobą. Wytyczne i ich zalecenia powinny ułatwiać podejmowanie decyzji w codziennej praktyce klinicznej. Niezależnie od tego ostateczne decyzje dotyczące indywidualnego chorego musi podejmować – adekwatnie do sytuacji oraz w uzgodnieniu z pacjentem bądź z jego opiekunem – zajmujący się nim specjalista.

W ostatnich latach Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne (ESC) oraz inne organizacje i towarzystwa naukowe wydały bardzo wiele wytycznych. Z uwagi na ich istotny wpływ na podejmowanie decyzji klinicznych wprowadzono kryteria jakościowe, tak aby proces ich przygotowywania był przejrzysty dla późniejszych użytkowników. Regulacje obowiązujące w przygotowywaniu i wydawaniu wytycznych są dostępne na stronie internetowej ESC (pod adresem <http://www.escardio.org/Guidelines-&Education/Clinical-Practice-Guidelines/Guidelines-development/Writing-ESC-Guidelines>). Wytyczne ESC prezentują oficjalne stanowisko ESC na dany temat i są regularnie aktualizowane.

ESC prowadzi wiele rejestrów, które odgrywają kluczową rolę w ocenie procesów diagnostyczno-terapeutycznych, efektywności wykorzystywania zasobów i przestrzegania wytycznych. Rejestry te służą lepszemu zrozumieniu prakty-

ki klinicznej w Europie i na świecie dzięki danym zgromadzonym podczas rutynowej praktyki klinicznej.

Wytyczne przygotowywane są wraz z dodatkowymi materiałami edukacyjnymi dopasowanymi do środowiskowych i zawodowych potrzeb kardiologów i specjalistów w dziedzinach pokrewnych. Zbieranie wysokiej jakości danych obserwacyjnych w odpowiednich odstępach czasu od wydania wytycznych ESC pomaga oceniać stopień ich wdrożenia, zwłaszcza w odniesieniu do głównych punktów końcowych, zdefiniowanych przez Komisje ds. Edukacji i ds. Wytycznych ESC, a także członków odpowiedzialnych za nie Grup Roboczych.

Członkowie Grupy Roboczej odpowiedzialnej za niniejsze wytyczne zostali wybrani przez ESC z uwzględnieniem podgrup specjalistycznych, co pozwoliło zgromadzić reprezentację specjalistów zaangażowanych w opiekę medyczną nad pacjentami ze schorzeniami, które stanowią przedmiot niniejszych wytycznych. Tak wybrana grupa ekspertów podjęła się wszechstronnego przeglądu dostępnych danych naukowych dotyczących postępowania w omawianych schorzeniach zgodnie z zasadami Komisji ESC ds. Wytycznych Postępowania (CPG). Dokonano także krytycznej oceny procedur diagnostycznych i terapeutycznych, uwzględniając ocenę stosunku korzyści do ryzyka. Poziom wiarygodności danych naukowych oraz klasę zalecenia dla poszczególnych sposobów postępowania wyważono i uszeregowano zgodnie z określonymi przez ESC skalami, które przedstawiono w **TABELACH 1 i 2**.

Eksperti wchodzący w skład grup odpowiedzialnych za spisanie i zrecenzowanie wytycznych złożyli deklaracje odnośnie do konfliktu interesów, uwzględniając wszelkie powiązania, które mogłyby być postrzegane jako potencjalne lub rzeczywiste źródła takiego konfliktu. Deklaracje zostały zebrane w jeden plik, który jest dostępny na stronie ESC (pod adresem <http://www.escardio.org/guidelines>). Zmiany, które powstawały w trakcie spisywania wytycznych, były zgłaszane do ESC i stanowiły podstawę aktualizacji tych oświadczeń. Grupa Robocza przygotowująca wytyczne otrzymała za tę pracę wsparcie finansowe wyłącznie od ESC, bez finansowego udziału przedsiębiorstw branży medycznej.

CPG nadzoruje i koordynuje przygotowanie nowych wytycznych. Odpowiada ponadto za proces ich zatwierdzania. Wytyczne ESC podlegają szczegółowym recenzjom, które przeprowadzają CPG oraz eksperci zewnętrzni. Po uwzględnieniu koniecznych poprawek wszyscy eksperci wchodzący w skład Grupy Roboczej akceptują wytyczne. Ostateczną wersję dokumentu aprobuje CPG, a na swoich łamach publikuje „European Heart Journal”. Wytyczne opracowano na podstawie starannej analizy aktualnej wiedzy naukowej i medycznej z uwzględnieniem dostępnych danych.

Proces przygotowania wytycznych ESC obejmuje także przygotowanie narzędzi edukacyjnych i programów wdrażania tych zaleceń, takich jak: skrócone wersje kieszonkowe, slajdy podsumowujące, foldery z kluczowymi informacjami, podsumowania dla niespecjalistów, a także wersje elektroniczne w formie aplikacji na urządzenia mobilne itd. Wersje te są ograniczone, a zatem w poszukiwaniu dokładniejszych informacji użytkownik powinien zawsze sięgać do pełnej wersji tekstu wytycznych, udostępnianej bez żadnych ograniczeń na stronach ESC i „European Heart Journal”. Narodowe towarzystwa wchodzące w skład ESC zachęca się do aprobowania, tłumaczenia i wdrażania wszystkich wytycznych ESC. Programy wdrożeniowe są potrzebne, ponieważ – jak udowodniono – to właśnie dzięki rzetelnemu stosowaniu rekomendacji klinicznych można poprawić wyniki leczenia.

Pracownicy opieki zdrowotnej powinni uwzględniać wytyczne ESC w swojej całościowej ocenie klinicznej, a także używać ich do planowania i realizacji strategii prewencyjnych, diagnostycznych i terapeutycznych w praktyce medycznej. Wytyczne ESC nie znoszą jednak, w jakimkolwiek zakresie, indywidualnej odpowiedzialności pracowników medycznych za podejmowanie właściwych decyzji – adekwatnych do stanu klinicznego danego pacjenta, a także uwzględniających jego opinię albo – jeśli to uzasadnione i konieczne – opinię jego opiekuna. Obowiązkiem pracownika medycznego jest ponadto zweryfikowanie przepisów i regulacji aktualnie obowiązujących w każdym z krajów, zanim zastosuje określony lek czy urządzenie medyczne.

## 2. Wprowadzenie

Choroba wieńcowa (CAD) jest patologicznym procesem polegającym na tworzeniu się blaszek miażdżycowych w tętnicach nasierdżiowych, który może, choć nie musi, prowadzić do ich zwężenia i/lub zamknięcia. Przebieg tego procesu można modyfikować, wdrażając zmiany stylu życia, leczenie farmakologiczne i interwencje inwazyjne, w celu stabilizacji lub regresji choroby. Może ona przebiegać z długimi okresami stabilności, ale może się również w każdej chwili zaostrzyć, zwykle z powodu ostrego zdarzenia zakrzepowego spowodowanego przez pęknięcie lub nadżerkę blaszki miażdżycowej. Jest to choroba przewlekła i najczęściej postępująca, dlatego uznaje się ją za poważną nawet w okresach pozornie niemych. Dynamiczny charakter CAD wiąże się z różnorodnością manifestacji klinicznych, które można praktycznie podzielić na ostre zespoły wieńcowe (ACS) i przewlekłe zespoły wieńcowe (CCS). Niniejsze wytyczne odnoszą się do leczenia pacjentów z CCS. Naturalny przebieg CCS zaprezentowano na **RYCINIE 1**.

Przy podejrzeniu lub rozpoznaniu CCS spotykamy się najczęściej z następującymi sytuacjami klinicznymi: (1) pacjent z podejrzeniem

CAD i „stabilną” dławicą i/lub dusznością (zob. **ROZDZ. 3**); (2) pacjent z nowo rozpoznaną niewydolnością serca (HF) lub dysfunkcją lewej komory (LV) i podejrzeniem CAD (zob. **ROZDZ. 4**); (3) pacjent bezobjawowy lub ze stabilnymi objawami <1 roku od ACS lub po niedawnej rewaskularyzacji (zob. **ROZDZ. 5.1**); (4) pacjent bezobjawowy lub z objawami po >1 roku od rozpoznania choroby lub rewaskularyzacji (zob. **ROZDZ. 5.2**); (5) pacjent z objawami dławicy i podejrzeniem choroby naczyńskurczowej lub mikronaczyniowej (zob. **ROZDZ. 6**); i (6) pacjent bezobjawowy, u którego rozpoznano CAD podczas badań przesiewowych (zob. **ROZDZ. 7**).

Wszystkie powyższe sytuacje klasyfikuje się jako CCS, ale każda z nich wiąże się z innym ryzykiem przyszłych zdarzeń sercowo-naczyniowych (np. śmierci lub zawału serca [MI]). Ryzyko to może się zmieniać w czasie. Wystąpienie ACS może wpłynąć na nagłe zaostrzenie choroby w każdej z opisanych sytuacji. Ryzyko może się zwiększyć w wyniku niedostatecznej kontroli czynników ryzyka sercowo-naczyniowego, nieoptymalnej zmiany stylu życia i/lub leczenia farmakologicznego lub nieskutecznej rewaskularyzacji. Może się również zmniejszyć dzięki odpowiedniej prewencji wtórnej i skutecznej rewaskularyzacji. Stąd definicja CCS obejmuje różne fazy postępującej CAD, z wyłączeniem sytuacji, w których w obrazie klinicznym dominuje ostra zakrzepica tętnicy wieńcowej (tj. ACS).

Każdy rozdział niniejszych wytycznych dotyczy innej z głównych sytuacji klinicznych w CCS. Taka struktura powinna uprościć korzystanie z tych zaleceń w praktyce klinicznej. Dodatkowe informacje, tabele, ryciny i piśmiennictwo opublikowano w suplemencie dostępnym poprzez witrynę internetową ESC ([www.escardio.org](http://www.escardio.org)) oraz w *The ESC Textbook of Cardiovascular Medicine*.

### 2.1. Co nowego w wytycznych 2019?

Zob. zalecenia na s. 16–18.

## 3. Pacjenci z dławicą i/lub dusznością, u których podejrzewa się chorobę wieńcową

### 3.1. Podstawowa ocena, rozpoznanie i ocena ryzyka

Zasady wstępnego postępowania diagnostycznego u chorych z dławicą i podejrzeniem CAD z istotnym zwężeniem tętnic wieńcowych zaprezentowano na **RYCINIE 2**. Składa się na nie sześć kroków. W ramach pierwszego ocenia się objawy podmiotowe i przedmiotowe, co pozwala zidentyfikować chorych z dławicą niestabilną lub innymi rodzajami ACS (krok 1). Następnym krokiem u osób bez niestabilnej dławicy lub ACS jest ocena ich ogólnego stanu i jakości życia (krok 2) z uwzględnieniem chorób współistniejących, które mogą wpływać na dalsze po-

Najważniejsze nowe zalecenia w 2019 roku	Klasa <sup>a</sup>
<b>podstawowe badania dodatkowe, diagnostyka i ocena ryzyka</b>	
Nieinwazyjną czynnościową diagnostykę obrazową w kierunku niedokrwienia mięśnia sercowego lub CTA tętnic wieńcowych zaleca się jako badanie początkowe w diagnostyce CAD u objawowych pacjentów, u których nie można wykluczyć CAD z obecnością zwężeń w tętnicach wieńcowych za pomocą samej oceny klinicznej	I
Zaleca się uzależnić wybór początkowych badań nieinwazyjnych od klinicznego prawdopodobieństwa CAD, innych cech pacjenta, które mogą wpływać na wynik badania, oraz doświadczenia personelu i dostępności badań	I
Czynnościową diagnostykę obrazową w kierunku niedokrwienia mięśnia sercowego zaleca się, jeśli w CTA ujawniono CAD z niejasną istotnością zwężeń lub otrzymano wynik niediagnostyczny	I
Zaleca się inwazyjną koronarografię jako alternatywne badanie służące do rozpoznania CAD u pacjentów z dużym prawdopodobieństwem klinicznym choroby i istotnymi objawami opornymi na leczenie lub u pacjentów z typową dławicą wywołaną przez niewielki wysięk, u których ocena kliniczna wskazuje na duże ryzyko zdarzeń. Trzeba zapewnić dostęp do inwazyjnej oceny czynnościowej i stosować ją do oceny zwężeń przed rewaskularyzacją, chyba że stopień zwężenia jest bardzo wysoki (>90% średnicy naczynia)	I
Należy rozważyć inwazyjną koronarografię z możliwością oceny czynnościowej, aby potwierdzić rozpoznanie CAD u pacjentów z niejednoznacznymi wynikami badań nieinwazyjnych	IIa
Należy rozważyć CTA tętnic wieńcowych jako alternatywę dla inwazyjnej koronarografii, jeśli wyniki innych badań nieinwazyjnych są niejednoznaczne lub niediagnostyczne	IIa
Nie zaleca się CTA tętnic wieńcowych, gdy występują nasilone zwapnienia w tętnicach wieńcowych, niemierność rytmu serca, istotna otyłość, niezdolność do wstrzymania oddechu na polecenie lub inne okoliczności uniemożliwiają otrzymanie obrazu dobrej jakości	III
<b>leczenie przeciwzakrzepowe u pacjentów z CCS i rytmem zatokowym</b>	
Należy rozważyć dodanie drugiego leku przeciwzakrzepowego do ASA w ramach długoterminowej prewencji wtórnej u pacjentów obciążonych <b>dużym ryzykiem</b> zdarzeń niedokrwiniennych oraz bez dużego ryzyka krwawienia (zob. opcje w ROZDZ. 3.3.2)	IIa
Można rozważyć dodanie drugiego leku przeciwzakrzepowego do ASA w ramach długoterminowej prewencji wtórnej u pacjentów obciążonych <b>pośrednim ryzykiem</b> zdarzeń niedokrwiniennych oraz bez dużego ryzyka krwawienia (zob. opcje w ROZDZ. 3.3.2)	IIb
<b>leczenie przeciwzakrzepowe u pacjentów z CCS i AF</b>	
Zaleca się stosowanie NOAC preferencyjnie do VKA u pacjentów z AF, u których włącza się leczenie przeciwkrzepliwe i którzy mogą przyjmować NOAC	I
Zaleca się długoterminowe stosowanie OAC (NOAC lub VKA z odsetkiem czasu utrzymywania się INR w przedziale terapeutycznym >70%) u pacjentów z AF i wynikiem w skali CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc ≥2 u mężczyzn i ≥3 u kobiet	I
Należy rozważyć długoterminowe stosowanie OAC (NOAC lub VKA z odsetkiem czasu utrzymywania się INR w przedziale terapeutycznym >70%) u pacjentów z AF i wynikiem w skali CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc ≥1 u mężczyzn i ≥2 u kobiet	IIa
<b>leczenie przeciwzakrzepowe u pacjentów po PCI z AF lub innym wskazaniem do OAC</b>	
U pacjentów, którzy mogą przyjmować NOAC, zaleca się ich stosowanie (apiksaban 5 mg 2×dz., dabigatran 150 mg 2×dz., edoksaban 60 mg 1×dz. lub rywaroksaban 20 mg 1×dz.) zamiast VKA w skojarzeniu z leczeniem przeciwplateletowym	I
Stosując rywaroksaban, należy rozważyć dawkę 15 mg 1×dz. zamiast 20 mg 1×dz. podczas pojedynczego lub podwójnego leczenia przeciwplateletowego, jeśli duże ryzyko krwawienia przeważa nad ryzykiem wystąpienia zakrzepicy w stenciu lub udaru niedokrwinnego	IIa
Stosując dabigatran, należy rozważyć dawkę 110 mg 2×dz. zamiast 150 mg 2×dz. podczas pojedynczego lub podwójnego leczenia przeciwplateletowego, jeśli duże ryzyko krwawienia przeważa nad ryzykiem wystąpienia zakrzepicy w stenciu lub udaru niedokrwinnego	IIa
Po niepowikłanej PCI należy rozważyć wczesne odstawienie ASA (≤1 tydz.) i kontynuowanie leczenia podwójnego z użyciem OAC i kłopidogrelu, jeśli ryzyko zakrzepicy w stenciu jest małe albo jeśli duże ryzyko krwawienia przeważa nad ryzykiem wystąpienia zakrzepicy w stenciu lub udaru niedokrwinnego, niezależnie od rodzaju stentu	IIa
Należy rozważyć leczenie potrójne z użyciem ASA, kłopidogrelu i OAC przez ≥1 mies., gdy ryzyko zakrzepicy w stenciu przeważa nad ryzykiem krwawienia. Całkowity czas trwania takiego leczenia (≤6 mies.) określa się na podstawie oceny ryzyka obu zdarzeń i jasno opisuje przy wypisie ze szpitala	IIa
U chorych ze wskazaniami do VKA w skojarzeniu z ASA i/lub kłopidogrelem należy uważnie dostosowywać dawkę VKA tak, aby utrzymywać INR w przedziale 2,0–2,5 przez >70% czasu	IIa
Można rozważyć leczenie podwójne z użyciem OAC w skojarzeniu z tikagrelorą lub prasugrelem jako alternatywę dla leczenia potrójnego z użyciem OAC, ASA i kłopidogrelu u pacjentów obciążonych pośrednim lub dużym ryzykiem wystąpienia zakrzepicy w stenciu, niezależnie od rodzaju użytego stentu	IIb
<b>inne leczenie farmakologiczne</b>	
Zaleca się stosowanie inhibitora pompy protonowej u pacjentów otrzymujących ASA, DAPT lub OAC w monoterapii, którzy są obciążeni dużym ryzykiem krwawienia z przewodu pokarmowego	I
Leki hipolipemizujące: jeśli nie uzyskuje się docelowych stężeń lipidów przy stosowaniu statyn w maksymalnej tolerowanej dawce, zaleca się dołączenie ezetymibu	I
Leki hipolipemizujące: jeśli nie uzyskuje się docelowych stężeń lipidów u pacjentów obciążonych bardzo dużym ryzykiem przy stosowaniu maksymalnej tolerowanej dawki statyn w połączeniu z ezetymibem, zaleca się dołączenie inhibitora PCSK9	I
Należy rozważyć stosowanie ACEI u pacjentów z CCS, którzy są obciążeni bardzo dużym ryzykiem sercowo-naczyniowych zdarzeń niepożądanych	IIa

Zaleca się stosowanie inhibitorów kotransportera sodowo-glukozowego 2 empagliflozyny, kanagliflozyny lub dapagliflozyny u pacjentów z CVD i cukrzycą	I
Zaleca się stosowanie agonisty receptora glukagonopodobnego peptydu 1 (liraglutyd lub semaglutyd) u pacjentów z CVD i cukrzycą	I
<b>badania przesiewowe w kierunku CAD u pacjentów bezobjawowych</b>	
Nie zaleca się wykonywać ultrasonograficznego pomiaru IMT tętnic szyjnych w celu oceny ryzyka sercowo-naczyniowego	III
<b>zalecenia dotyczące postępowania terapeutycznego w dławicy odpornej</b>	
Można rozważyć wszczepienie reduktora przepływu do zatoki wieńcowej, aby zmniejszyć objawy poważnej dławicy odpornej na optymalne leczenie farmakologiczne i metody rewaskularyzacji	Iib

a klasa zaleceń

Skróty: ACEI – inhibitor konwertazy angiotensyny, ACS – ostry zespół wieńcowy, AF – migotanie przedsionków, ASA – kwas acetylosalicylowy, CAD – choroba wieńcowa, CCS – stabilny zespół wieńcowy, CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc – niewydolność serca, nadciśnienie tętnicze, wiek  $\geq 75$  lat (liczony podwójnie), cukrzyca, udar mózgu (liczony podwójnie), choroba naczyniowa, wiek 65–74 lata i płeć (żeńską), CTA – angiografia metodą tomografii komputerowej, CVD – choroba sercowo-naczyniowa, DAPT – podwójne leczenie przeciwplatekcyjne, HF – niewydolność serca, IMT – grubość kompleksu błony wewnętrznej i błony środkowej, INR – międzynarodowy współczynnik znormalizowany, LV – lewa komora, NOAC – doustny antykoagulant niebędący antagonistą witaminy K, OAC – doustny antykoagulant, PCI – przeszłona interwencja wieńcowa, PCSK9 – konwertaza proproteinowa subtylizyny/keksyny typu 9, VKA – antagonisty witaminy K

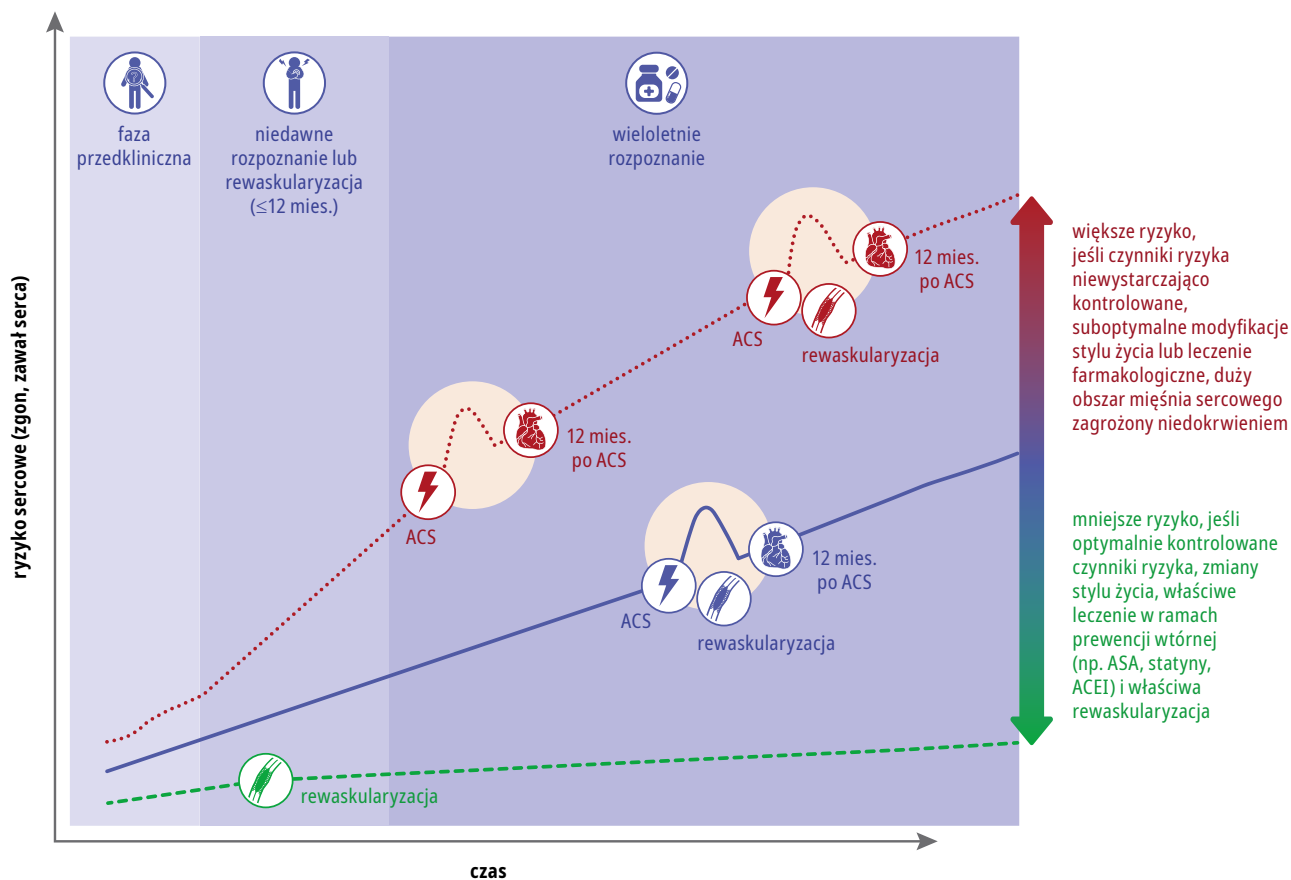
### Zmiany w najważniejszych zaleceniach

2013	Klasa <sup>a</sup>	2019	Klasa <sup>a</sup>
Wykonanie EKG wysiłkowego jest zalecane jako początkowe badanie w celu rozpoznawania stabilnej CAD u pacjentów z dławicą i pośrednim PTP CAD (15–65%), którzy nie otrzymują leków przeciwniedokrwianych, chyba że nie są oni w stanie wykonać odpowiedniego wysiłku lub występują u nich zmiany uniemożliwiające interpretację EKG	I	Zaleca się wykonywanie EKG wysiłkowego u wybranych pacjentów w celu oceny tolerancji wysiłku, objawów, arytmii, odpowiedzi ciśnienia tętniczego i ryzyka zdarzeń	I
		Można rozważyć wykonanie EKG wysiłkowego w celu potwierdzenia lub wykluczenia CAD jako alternatywne postępowanie w razie niedostępności innych nieinwazyjnych lub inwazyjnych metod obrazowania	Iib
Wykonanie EKG wysiłkowego należy rozważać u leczonych pacjentów w celu oceny kontroli objawów klinicznych i niedokrwienia	Iia	U pacjentów otrzymujących leczenie można rozważyć wykonanie EKG wysiłkowego w celu oceny kontroli objawów i niedokrwienia	Iib
W ramach terapii drugiego rzutu zaleca się dołączanie długo działających azotanów lub iwabradyny, lub nikorandyli, lub ranolazyny, w zależności od częstotliwości rytmu serca, ciśnienia tętniczego i tolerancji leku	Iia	Należy rozważyć zastosowanie długo działających azotanów jako leczenia drugiego rzutu, gdy początkowe leczenie za pomocą $\beta$ -adrenolityków i/lub DHP-CCB jest przeciwwskazane, źle tolerowane lub nie wystarcza do opanowania objawów dławicowych	Iia
W ramach terapii drugiego rzutu można rozważać trimetazydynę	Iib	Należy rozważyć zastosowanie nikorandyli, ranolazyny, iwabradyny lub trimetazydyny jako leczenia drugiego rzutu, aby zmniejszyć częstość występowania objawów dławicy i poprawić tolerancję wysiłku u pacjentów, u których leczenie za pomocą $\beta$ -adrenolityków, CCB i długo działających azotanów jest przeciwwskazane, źle tolerowane lub niewystarczające do opanowania objawów dławicowych	Iia
		Można rozważyć skojarzenie $\beta$ -adrenolityku lub CCB z lekami drugiego rzutu (ranolazyną, nikorandylem, iwabradyną i trimetazydyną) jako leczenie pierwszego rzutu u wybranych pacjentów, uwzględniając częstotliwość rytmu serca, ciśnienie tętnicze i tolerancję leku	Iib
Jeżeli wizualnie w koronarografii nie stwierdza się zmian, to podczas tego badania można rozważyć dowieńcowe podanie acetylocholin i adenozyne z pomiarami dopplerowskimi w celu oceny zależnej i niezależnej od śródbrzońka CFR, a także wykrycia skurczu naczyń mikrokrążenia wieńcowego /nasilonych odcinków tętnic wieńcowych	Iib	Należy rozważyć inwazyjny pomiar CFR i/lub pomiar oporu mikrokrążenia u pacjentów, u których objawy utrzymują się pomimo angiograficznie prawidłowych lub umiarkowanie zwężonych tętnic wieńcowych z zachowanym iwFR/FFR	Iia
		Można rozważyć dowieńcowe podanie acetylocholin z monitorowaniem EKG podczas angiografii, jeśli tętnice wieńcowe są prawidłowe lub umiarkowanie zwężone z zachowanym iwFR/FFR, aby ocenić występowanie skurczu naczyń mikrokrążenia wieńcowego	Iib
W celu nieinwazyjnej oceny CFR można rozważyć przezklatkowe echokardiograficzne badanie dopplerowskie z oceną przepływu rozkurczowego w LAD po dożylnym podaniu adenozyne	Iib	Można rozważyć przezklatkowe badanie dopplerowskie LAD, CMR i PET w ramach nieinwazyjnej oceny CFR	Iib

a klasa zaleceń

Skróty: CAD – choroba wieńcowa, CCB – bloker kanału wapniowego, CFR – rezerwa przepływu wieńcowego, CMR – rezonans magnetyczny serca, DHP-CCB – dihidropirydynowy bloker kanału wapniowego, EKG – elektrokardiogram, FFR – cząstkowa rezerwa przepływu, iwFR – chwilowy gradient ciśnienia przez zwężenie w fazie rozkurczu, LAD – gałąź przednia zstępująca, PET – pozytonowa tomografia emisyjna, PTP – prawdopodobieństwo przed testem





**RYCINA 1.** Schematyczne przedstawienie przebiegu naturalnego przewlekłych zespołów wieńcowych

Skróty: ACEI – inhibitory konwertazy angiotensyny, ACS – ostre zespoły wieńcowe, ASA – kwas acetylosalicylowy

## Nowe/zmienione koncepcje w 2019 roku

Wytyczne zmieniono w taki sposób, aby koncentrowały się na CCS zamiast na stabilnej CAD

Dzięki tej zmianie udało się podkreślić, że kliniczną manifestację CAD można sklasyfikować zarówno jako ACS, jak i CCS. CAD jest dynamicznym procesem polegającym na tworzeniu się blaszek miażdżycowych i na zmianach czynnościowych krążenia wieńcowego, na które można wpływać poprzez modyfikację stylu życia, leczenie farmakologiczne i rewaskularyzację, co prowadzi do stabilizacji lub regresji choroby

Niniejsze wytyczne ESC dotyczące CCS opisują sześć najczęściej spotykanych sytuacji klinicznych: (1) pacjent z podejrzeniem CAD i „stabilną” dławicą i/lub dusznością, (2) pacjent z nowo rozpoznaną HF lub dysfunkcją LV i podejrzeniem CAD, (3) pacjent bezobjawowy lub ze stabilnymi objawami po <1 roku od ACS lub po niedawnej rewaskularyzacji, (4) pacjent bezobjawowy lub z objawami po >1 roku od rozpoznania choroby lub rewaskularyzacji, (5) pacjent z objawami dławicy i podejrzeniem choroby naczynioskurczowej lub mikronaczyniowej, (6) pacjent bezobjawowy, u którego rozpoznano CAD podczas badań przesiewowych

Wprowadzono wiele zmian w zasadach szacowania PTP CAD na podstawie wieku, płci i objawów. Wprowadzono ponadto nowe pojęcie „klinicznego prawdopodobieństwa CAD”, które zakłada wykorzystanie dodatkowych czynników ryzyka CAD do modyfikacji PTP. Uaktualniono zasady wykonywania badań dodatkowych w celu potwierdzenia lub wykluczenia CAD w różnych grupach pacjentów

Wytyczne podkreślają kluczową rolę zdrowego stylu życia i innych zachowań prozdrowotnych w zmniejszaniu ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych i zgonu

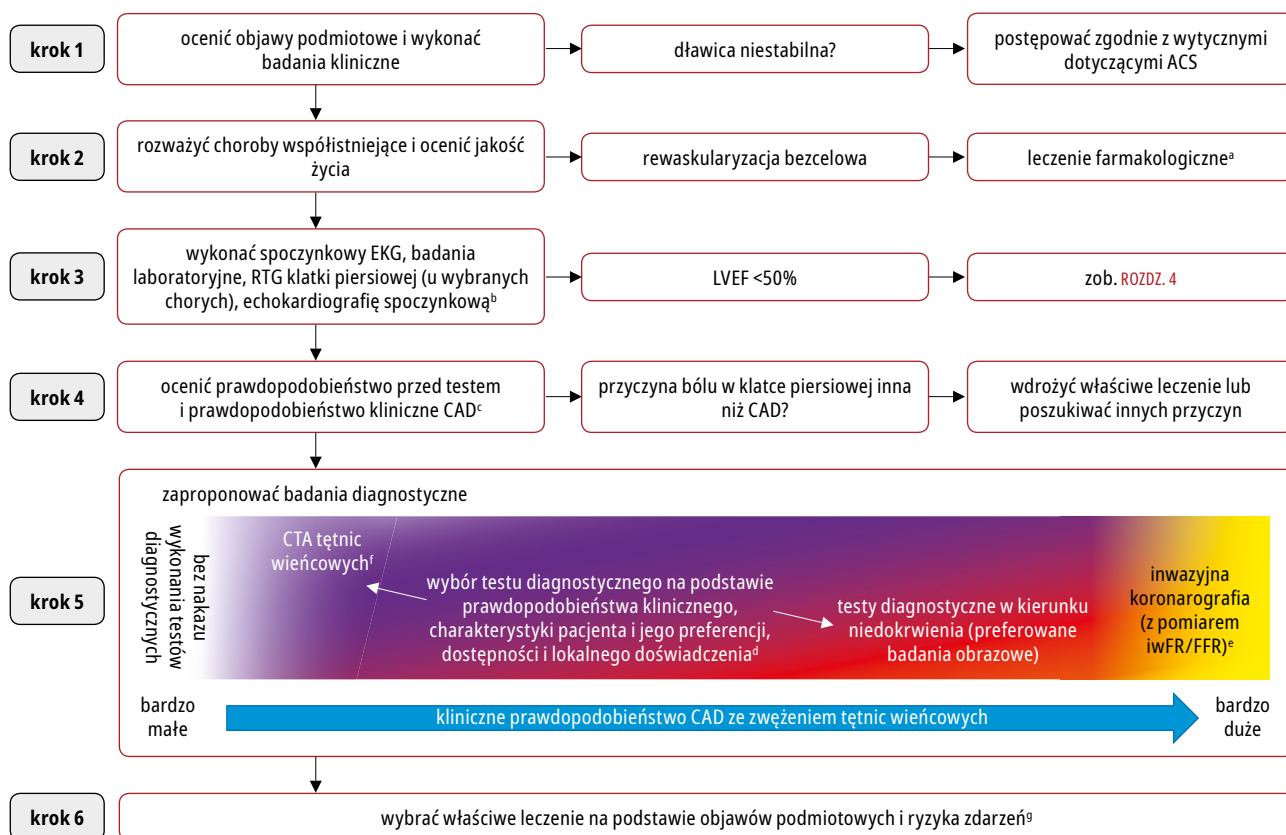
Skróty: ACS – ostry zespół wieńcowy, CAD – choroba wieńcowa, CCS – stabilny zespół wieńcowy, HF – niewydolność serca, LV – lewa komora, PTP – prawdopodobieństwo przed testem

stępowanie terapeutyczne, oraz wskazać inne możliwe przyczyny dolegliwości. Krok 3 obejmuje podstawowe badania dodatkowe i ocenę czynności LV. Następnie szacuje się kliniczne prawdopodobieństwo CAD z istotnym zwężeniem tętnic wieńcowych (krok 4) i na tej podstawie proponuje się wybranym chorym odpowiednie badania diagnostyczne, aby ustalić rozpoznanie CAD (krok 5). Gdy rozpoznanie CAD z istotnym zwężeniem tętnic wieńcowych zostanie potwierdzone, należy oszacować ryzyko zdarzeń obciążające danego chorego (krok 6), ponieważ ma to istotne znaczenie dla kolejnych decyzji klinicznych.

Po wykonaniu opisanych kroków przechodzi się do właściwego leczenia, które obejmuje modyfikację stylu życia (zob. ROZDZ. 3.2), leczenie farmakologiczne (zob. ROZDZ. 3.3) oraz rewaskularyzację, o ile jest wskazana (zob. ROZDZ. 3.4).

### 3.1.1. Krok 1: objawy podmiotowe i przedmiotowe

Staranne zebranie wywiadu jest najważniejszym elementem w diagnostyce dławicy. Samo badanie podmiotowe może wystarczyć, aby z dużą pewnością ustalić rozpoznanie, chociaż do jego potwierdzenia i wykluczenia alternatywnych rozpoznań, a także do oceny zaawansowania



**RYCINA 2.** Zasady wstępnego postępowania diagnostycznego u chorych z dławicą piersiową i podejrzeniem choroby wieńcowej

- Jeśli rozpoznanie CAD jest niepewne, uzasadnione może być ustalenie rozpoznania za pomocą nieinwazyjnych badań czynnościowych w kierunku niedokrwienia mięśnia sercowego przed rozpoczęciem leczenia.
- Można pominąć u pacjentów bardzo młodych i zdrowych, u których istnieje duże podejrzenie, że ból w klatce piersiowej ma przyczynę pozasercową, oraz u chorych z licznymi chorobami współistniejącymi, u których wynik echokardiografii nie będzie miał wpływu na dalsze postępowanie.
- Rozważyć próbę wysiłkową EKG, aby ocenić nasilenie objawów podmiotowych, występowanie arytmii, tolerancję wysiłku, reakcję ciśnienia tętniczego i ryzyko zdarzeń u wybranych chorych.
- Możliwość podjęcia wysiłku fizycznego, indywidualne ryzyko związane z danym badaniem diagnostycznym i prawdopodobieństwo uzyskania diagnostycznego wyniku badania.
- Duże prawdopodobieństwo kliniczne i niewystarczająca odpowiedź na leczenie farmakologiczne, duże ryzyko zdarzeń oszacowane na podstawie oceny klinicznej (tj. obniżenie odcinka ST w połączeniu z objawami podmiotowymi przy małym obciążeniu pracą lub dysfunkcja skurczowa wskazująca na CAD) lub niepewne rozpoznanie w oparciu o badania nieinwazyjne.
- Badania czynnościowe w kierunku niedokrwienia mięśnia sercowego, jeśli CTA tętnic wieńcowych wykazała CAD o nieokreślonym stopniu lub jest niediagnostyczna.
- Rozważyć również dławicę bez istotnych zwężeń w nasierdziowych tętnicach wieńcowych (zob. ROZDZ. 6).

Skróty: ACS – ostre zespoły wieńcowe, CAD – choroba wieńcowa, CTA – angiografia metodą tomografii komputerowej, EKG – elektrokardiogram, FFR – cząstkowa rezerwa przepływu, iwFR – chwilowy gradient ciśnienia przez zwężenie w fazie rozkurczu, LVEF – frakcja wyrzutowa lewej komory, RTG – radiogram

choroby konieczne jest najczęściej uzupełnienie go o badania przedmiotowe i dodatkowe. Badanie podmiotowe powinno obejmować zebranie informacji o wszystkich objawach chorób serca i naczyń oraz o czynnikach ryzyka (tj. wywiad rodzinny w kierunku chorób sercowo-naczyniowych [CVD], dyslipidemia, cukrzyca, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu i inne czynniki związane ze stylem życia).

W opisie dolegliwości związanych z niedokrwieniem mięśnia sercowego (dławicy piersiowej) uwzględnia się cztery aspekty: umiejscowienie, charakter, czas trwania oraz związek z wysiłkiem i innymi czynnikami nasilającymi

i łagodzącymi. Dolegliwości powodowane przez niedokrwienie mięśnia sercowego odczuwa się zwykle w klatce piersiowej blisko mostka, ale mogą one dotyczyć całego obszaru od nadbrzusza do żuchwy, przestrzeni między łopatkami oraz obu kończyn górnych, włącznie z nadgarstkami i palcami. Często opisuje się je jako uczucie ucisku, ściskania lub ciężaru; czasem duszenia, zaciskania lub pieczenia. Przydatne może się okazać zapytanie pacjenta wprost o „dyskomfort”, jako że może on nie czuć „ból” ani „ucisku” w klatce piersiowej. Dławicy może też towarzyszyć duszność. Zdarza się, że dyskomfort w klatce piersiowej współistnieje z innymi,

**TABELA 3. Tradycyjna klasyfikacja kliniczna objawów podejrzewanych o charakter dławicowy**

typowa dławica	charakteryzują ją 3 poniższe cechy: uczucie ucisku lub dyskomfortu w przedniej części klatki piersiowej lub w okolicy szyi, w łożach, ramieniu albo kończynie górnej wywołuje ją wysiłek fizyczny ustępuje po odpoczynku lub w ciągu 5 min po podaniu azotanów
nietyпова dławica	charakteryzują ją 2 z powyższych cech
ból niedławicowy	charakteryzuje go tylko 1 z powyższych cech lub żadna

**TABELA 4. Klasyfikacja nasilenia dławicy wg Canadian Cardiovascular Society**

Stopień	Zaawansowanie dławicy	
I	dławica tylko podczas wyczerpującego wysiłku	dławica podczas wyczerpującej, szybko wykonywanej lub długotrwałej zwykłej aktywności (chodzenie lub wchodzenie po schodach)
II	dławica podczas umiarkowanego wysiłku	niewielkie ograniczenie zwykłych aktywności, gdy się je wykonuje gwałtownie, po posiłku, w chłodzie, podczas silnego wiatru wiejącego w twarz, w stresie lub podczas pierwszych kilku godzin po przebudzeniu, ale także podczas wchodzenia pod górę, pokonywania więcej niż jednego piętra w zwykłym tempie i w zwykłych okolicznościach
III	dławica podczas niewielkiego wysiłku	problemy z przejściem jednej lub dwóch przecznic lub z wejściem na pierwsze piętro w zwykłym tempie i w zwykłych okolicznościach
IV	dławica w spoczynku	dławica pojawia się bez wysiłku

mało specyficznymi dolegliwościami, takimi jak męczliwość, skłonność do omdleń i stanów przedomdleniowych, nudności, pieczenie, niepokój lub uczucie zbliżającej się śmierci. Dusznosc może być jedynym objawem CAD, co utrudnia diagnostykę różnicową.

Dolegliwości trwają krótko – w większości przypadków do 10 minut, najczęściej tylko kilka minut lub krócej; jeśli czas bólu w klatce piersiowej można policzyć w sekundach, jest mało prawdopodobne, by spowodowała go CAD. Ważną cechą jest związek z wysiłkiem. Klasycznie objawy pojawiają się lub zaostrzają wraz ze zwiększającym się obciążeniem – np. podczas wchodzenia pod górę, przy wiejącym w twarz wietrze albo podczas chłodnej pogody – i ustępują w ciągu kilku minut po zaprzestaniu wysiłku. Charakterystyczne dla dławicy jest ponadto zaostrzenie objawów po obfitym posiłku lub po przebudzeniu rano. Paradoksalnie objawy dławicy mogą być złagodzone podczas kontynuowanego (dławica „przechodzona”) lub kolejnego wysiłku (dławica „rozgrzewkowa”).<sup>1</sup> Azotany stosowane podjęzykowo szybko powodują ustąpienie dławicy. Dolegliwości nie wiążą się z oddycha-

niem ani z pozycją ciała. Próg dławicy oraz jej objawy mogą się znacznie różnić w zależności od dnia, a nawet w ciągu jednej doby.

Definicje typowej i nietyповej dławicy podsumowano w TABELI 3. Ta praktyczna klasyfikacja, choć subiektywna, ma udowodnioną wartość w ocenie prawdopodobieństwa CAD z istotnym zwężeniem tętnicy wieńcowej.<sup>2,3</sup> Badania publikowane od 2015 roku wykazały, że większość pacjentów z podejrzeniem CAD zgłasza się do lekarza z nietyповym lub niedławicowym bólem w klatce piersiowej,<sup>4-6</sup> a tylko 10–15% z typową dławicą.<sup>3,7,8</sup> Do oceny nasilenia dławicy wciąż powszechnie używa się klasyfikacji Canadian Cardiovascular Society,<sup>9</sup> aby wyznaczyć próg wysiłku, po którego przekroczeniu pojawiają się dolegliwości (TAB. 4).

Przy podejrzeniu CAD badanie przedmiotowe jest ważne, ponieważ pozwala rozpoznać niedokrwistość, nadciśnienie tętnicze, chorobę zastawek serca, kardiomiopatię przerostową i zaburzenia rytmu serca. Zaleca się również obliczanie wskaźnika masy ciała (BMI) i poszukiwanie objawów choroby naczyń pozawieńcowych, która może być bezobjawowa (obejmuje palpację tętna obwodowego, osłuchiwanie tętnic szyjnych i udowych oraz ocenę wskaźnika kostka–ramię [ABI]). Ponadto poszukuje się objawów chorób współistniejących, takich jak choroby tarczycy, choroby nerek lub cukrzyca. Informacje te należy interpretować w kontekście pełnego obrazu klinicznego, na przykład chory może zgłaszać kaszel lub kłujący ból, przez co rozpoznanie CAD będzie mniej prawdopodobne. Należy również spróbować wywołać dolegliwości palpacyjnie<sup>10</sup> oraz ocenić skuteczność nitrogliceryny podanej podjęzykowo, co umożliwi sklasyfikowanie objawów (TAB. 3).

### 3.1.1.1. Dławica stabilna i niestabilna

Dławica niestabilna może występować w trzech formach: (1) jako dławica spoczynkowa, tj. ból o typowym charakterze i umiejscowieniu, pojawiający się w spoczynku i utrzymujący się przez dłuższy czas (>20 min); (2) dławica *de novo*, tj. wystąpienie umiarkowanej do poważnej dławicy (stopień II lub III wg Canadian Cardiovascular Society) w ostatnim czasie (2 mies.); (3) dławica narastająca (*crescendo*), tj. rozpoznana dławica, której ciężkość i intensywność zwiększają się stopniowo w krótkim czasie oraz która się pojawia przy coraz mniejszym wysiłku. Postępowanie z dławicą spełniającą powyższe kryteria opisano w wytycznych ESC dotyczących postępowania w ACS.<sup>11,12</sup> Dławicę *de novo* ogólnie postrzega się jako niestabilną, jeśli jednak pojawia się po raz pierwszy podczas ciężkiego wysiłku i ustępuje po odpoczynku, z definicji kwalifikuje się ją raczej do CCS niż do ACS. Zaleca się, aby u chorych z niestabilną dławicą i małym ryzykiem po zakończeniu niestabilnego epizodu korzystać z przedstawionych w niniejszych wytycznych zaleceń dotyczących postępowania dia-

gnostycznego i algorytmów prognostycznych.<sup>11</sup> Co charakterystyczne, u chorych z niestabilną dławicą obciążonych małym ryzykiem nie występują ani nawroty choroby, ani objawy HF, nie odnotowuje się także nieprawidłowości w EKG (zarówno w początkowym, jak i w kolejnych) ani zwiększonego stężenia troponin.<sup>11</sup> W takiej sytuacji zaleca się poprzedzić decyzję o postępowaniu inwazyjnym diagnostycznym postępowaniem nieinwazyjnym. Zdefiniowane na podstawie powyższych kryteriów epizody stabilnej i niestabilnej dławicy mogą się na siebie nakładać, a wielu chorych z CCS doświadcza okresowo niestabilnej dławicy.

### 3.1.1.2. Różnicowanie objawów powodowanych przez chorobę naczyń nasierdziowych i chorobę mikronaczyniową/naczynioskurczową

Nie jest możliwe całkowicie pewne zróżnicowanie objawów powodowanych przez zwężenia naczyń nasierdziowych i tych, do których prowadzi choroba mikronaczyniowa lub naczynioskurczowa. Często nie sposób uniknąć badań czynnościowych w kierunku niedokrwienia lub obrazowania tętnic wieńcowych, aby wykluczyć CAD z istotnym zwężeniem tętnic wieńcowych, ponieważ może być ona nieobecna nawet u objawowych chorych.<sup>13,14</sup> Postępowanie diagnostyczne w chorobie mikronaczyniowej lub naczynioskurczowej opisano w ROZDZIALE 6 niniejszych wytycznych.

### 3.1.2. Krok 2: choroby współistniejące i inne przyczyny objawów

Zanim się rozważy wykonanie badań dodatkowych, należy ocenić ogólny stan zdrowia chorego, uwzględniając choroby współistniejące oraz jakość życia. Jeśli rewerskularyzacja prawdopodobnie nie będzie akceptowalnym postępowaniem, dalsze badania można ograniczyć do klinicznie niezbędnego minimum. W takiej sytuacji powinno się zastosować odpowiednie leczenie, włącznie z próbą wprowadzenia leków przeciwdławicowych, nawet jeśli rozpoznanie CAD nie zostało w pełni potwierdzone. Jeśli trzeba zweryfikować rozpoznanie, można użyć nieinwazyjnego obrazowania czynnościowego w celu wykazania niedokrwienia (RYC 2).

Jeśli ból w klatce piersiowej jest wyraźnie niedławicowy, mogą być wskazane badania dodatkowe, które pozwolą wykluczyć przyczyny żołądkowo-jelitowe, płucne lub mięśniowe. Niezależnie od tego powinno się w takiej sytuacji przekazać choremu zalecenia dotyczące modyfikacji czynników ryzyka oparte na ogólnie stosowanych kalkulatorach ryzyka, takich jak SCORE (www.heartscore.org).<sup>15</sup>

### 3.1.3. Krok 3: podstawowe badania dodatkowe

Podstawowe badania dodatkowe u pacjentów z podejrzeniem CAD obejmują wykonanie standardowych biochemicznych badań laboratoryj-

nych, spoczynkowego EKG oraz – ewentualnie – całodobowego monitorowania EKG, spoczynkowej echokardiografii, a u wybranych pacjentów także radiogramu klatki piersiowej. Można taką diagnostykę przeprowadzić w poradni.

#### 3.1.3.1. Badania biochemiczne

Badania laboratoryjne służą do zidentyfikowania możliwych przyczyn niedokrwienia, czynników ryzyka sercowo-naczyniowego i powiązanych z nim stanów, a także do ustalenia rokowania. Ocena stężenia hemoglobiny (w ramach badania morfologii krwi) oraz – w razie klinicznego podejrzenia choroby tarczycy – hormonów tarczycy informuje o ewentualnych przyczynach niedokrwienia. U każdego pacjenta z podejrzeniem CAD powinno się oznaczać glikemię na czczo i hemoglobinę glikowaną (HbA1c), a w razie niejednoznaczności obu wyników zaleca się dodatkowo wykonanie doustnego testu obciążenia glukozą.<sup>16</sup> Informacje dotyczące metabolizmu glukozy są istotne ze względu na dobrze znany związek pomiędzy cukrzycą a niekorzystnym rokowaniem sercowo-naczyniowym. Chorymi na cukrzycę należy się zajmować zgodnie z zaleceniami przedstawionymi w odpowiednich wytycznych.<sup>15,16</sup> U każdego pacjenta z podejrzeniem CAD powinno się oznaczyć profil lipidowy, w tym stężenie cholesterolu całkowitego oraz cholesterolu frakcji lipoprotein o dużej (HDL-C) i małej gęstości (LDL-C) oraz triglicerydy, aby ustalić profil ryzyka i potwierdzić konieczność leczenia.<sup>15,17</sup> Zaleca się oceniać wartości na czczo, ponieważ umożliwiają one rozpoznanie ciężkich dyslipidemii oraz potwierdzenie ciężkiej hipertriglicerydemii.

Choroba tętnic obwodowych (PAD) i zaburzenia czynności nerek zwiększają prawdopodobieństwo CAD oraz mają negatywny wpływ na rokowanie.<sup>18-20</sup> Z tego powodu powinno się ocenić funkcję nerek na początku choroby na podstawie oszacowanej wielkości przesączania kłębuszkowego (eGFR). Rozsądne może również być oznaczenie stężenia kwasu moczowego, jako że hiperurykemia – częsta choroba współistniejąca – może wpływać na czynność nerek.

Gdy zaistnieje kliniczne podejrzenie niestabilnej CAD, należy oznaczyć biochemiczne markery uszkodzenia mięśnia sercowego – takie jak troponina T lub troponina I – najlepiej z wykorzystaniem testów wysokoczułych. Dalej należy postępować zgodnie z wytycznymi dla ACS bez przetrwałego uniesienia odcinka ST.<sup>11</sup> Testy wysokoczułe pozwalają wykrywać małe stężenia troponin u wielu chorych ze stabilną dławicą. Podwyższone stężenia troponin wiążą się z niekorzystnym rokowaniem,<sup>21-25</sup> kilka niewielkich badań potwierdziło ich wartość w rozpoznawaniu CAD,<sup>26,27</sup> chociaż do potwierdzenia przydatności ich rutynowej oceny przy podejrzeniu CAD konieczne są większe badania. Choć wiele markerów może być użytecznych w oce-

## Podstawowe badania biochemiczne w początkowej diagnostyce pacjentów, u których podejrzewa się chorobę wieńcową

Zalecenie	Klasa <sup>a</sup>	Poziom <sup>b</sup>
Jeśli podejrzewa się niestabilność kliniczną lub ACS, zaleca się powtarzanie oznaczeń troponiny, najlepiej wysoko- lub ultraczułej, aby wykluczyć uszkodzenie mięśnia sercowego związane z ACS <sup>28,29</sup>	I	A
<b>u wszystkich pacjentów zaleca się następujące badania krwi:</b>		
• morfologia (łącznie z hemoglobiną) <sup>30</sup>	I	B
• oznaczenie stężenia kreatyniny i ocena funkcji nerek <sup>31,32</sup>	I	A
• profil lipidowy (z uwzględnieniem LDL-C) <sup>33,34</sup>	I	A
U pacjentów z podejrzeniem lub rozpoznaniem CCS zaleca się badania przesiewowe w kierunku cukrzycy typu 2 obejmujące: oznaczenie HbA1c i stężenia glukozy we krwi na czczo, a jeśli oba wyniki nie pozwalają na jednoznaczne ustalenie rozpoznania, test doustnego obciążenia glukozą <sup>16,35</sup>	I	B
W razie klinicznego podejrzenia choroby tarczycy zaleca się ocenę jej czynności	I	C

a klasa zaleceń

b poziom wiarygodności danych

Skróty: ACS – ostry zespół wieńcowy, CCS – przewlekły zespół wieńcowy, HbA1c – hemoglobina glikowana, LDL-C – cholesterol frakcji lipoprotein o małej gęstości

## Spoczynkowy elektrokardiogram w początkowej diagnostyce pacjentów, u których podejrzewa się chorobę wieńcową

Zalecenie	Klasa <sup>a</sup>	Poziom <sup>b</sup>
Zaleca się wykonanie spoczynkowego 12-odprowadzeniowego EKG u wszystkich pacjentów z bólem w klatce piersiowej bez wyraźnej przyczyny pozasercowej	I	C
Zaleca się wykonanie spoczynkowego 12-odprowadzeniowego EKG u wszystkich pacjentów podczas napadu dławicy, który może wskazywać na niestabilność CAD, lub bezpośrednio po nim	I	C
Zmian odcinka ST podczas tachyarytmii nadkomorowych nie należy traktować jako potwierdzenia CAD	III	C

a klasa zaleceń

b poziom wiarygodności danych

Skróty: CAD – choroba wieńcowa, CCS – przewlekły zespół wieńcowy, EKG – elektrokardiogram

nie rokowania (zob. ROZDZ. 5), nie odgrywają one jeszcze żadnej roli w rozpoznawaniu CAD z istotnym zwężeniem tętnic wieńcowych.

**3.1.3.2. EKG spoczynkowe i całodobowe monitorowanie**  
Wzorzec diagnostyki niedokrwienia mięśnia sercowego od niemal stulecia opiera się na wykrywaniu zaburzeń repolaryzacji, głównie obniżenia odcinka ST. Stąd 12-odprowadzeniowe EKG pozostaje niezbędnym elementem początkowej oceny pacjenta zgłaszającego ból w klatce piersiowej bez wyraźnej przyczyny pozasercowej. Możliwe są dwie sytuacje kliniczne: (1) brak bólu lub dyskomfortu w klatce piersiowej i (2) obecny ból dławicowy.

Pierwszą sytuację spotyka się dużo częściej. Spoczynkowy zapis EKG jest często prawidłowy. Nawet jeśli nie ma zaburzeń repolaryzacji, EKG może ujawnić pośrednie cechy CAD, takie jak cechy przebytego zawału serca (pa-

tologiczne załamki Q) lub zaburzenia przewodnictwa (głównie blok lewej odnogi pęczka Hisa [LBBB] i zaburzenia przewodzenia przedsionkowo-komorowego). U pacjentów zgłaszających się z bólem w klatce piersiowej (zwykle nietypowym) często rozpoznaje się migotanie przedsionków. Obniżenie odcinka ST podczas tachyarytmii nadkomorowych nie świadczy o CAD.<sup>36-39</sup>

EKG może być kluczowym elementem diagnostyki niedokrwienia mięśnia sercowego, jeśli podczas trwającego bólu dławicowego obserwuje się dynamiczne zmiany odcinka ST. Rozpoznanie dławicy Prinzmetal'a i dławicy naczynioskurczowej opiera się na wykryciu typowych uniesień lub obniżenia odcinka ST podczas napadu dławicy (zwykle w spoczynku).

Długotrwałe monitorowanie EKG nie powinno zastępować badania wysiłkowego. Można jednak rozważyć 12-odprowadzeniowe monitoro-

## Całodobowe monitorowanie elektrokardiograficzne w początkowej diagnostyce pacjentów, u których podejrzewa się chorobę wieńcową

Zalecenie	Klasa <sup>a</sup>	Poziom <sup>b</sup>
Zaleca się całodobowe monitorowanie EKG u pacjentów z bólem w klatce piersiowej i podejrzeniem arytmii	I	C
Należy rozważyć całodobowe monitorowanie EKG, najlepiej 12-odprowadzeniowe, u pacjentów, u których podejrzewa się dławicę naczynioskurczową	IIa	C
Nie zaleca się rutynowego całodobowego monitorowania EKG u pacjentów, u których podejrzewa się CCS	III	C

a klasa zaleceń

b poziom wiarygodności danych

Skróty: CCS – przewlekły zespół wieńcowy, EKG – elektrokardiogram

## Spoczynkowa echokardiografia i rezonans magnetyczny serca w początkowej diagnostyce pacjentów, u których podejrzewa się chorobę wieńcową

Zalecenie	Klasa <sup>a</sup>	Poziom <sup>b</sup>
Zaleca się wykonanie przezklatkowego badania echokardiograficznego u wszystkich pacjentów, aby: <ul style="list-style-type: none"><li>• wykluczyć alternatywne przyczyny dławicy</li><li>• rozpoznać odcinkowe zaburzenia kurczliwości sugerujące obecność CAD</li><li>• ocenić LVEF w celu stratyfikacji ryzyka</li><li>• ocenić funkcję rozkurczową<sup>44,45,52,58</sup></li></ul>	I	B
Należy rozważyć USG tętnic szyjnych w celu ujawnienia blaszek miażdżycowych u pacjentów z podejrzeniem CCS, u których nie rozpoznano wcześniej miażdżycy. Badanie powinien przeprowadzić odpowiednio przeszkolony lekarz	IIa	C
Można rozważyć CMR u pacjentów z niejednoznacznym wynikiem echokardiografii	IIb	C

a klasa zaleceń

b poziom wiarygodności danych

Skróty: CAD – choroba wieńcowa, CCS – przewlekły zespół wieńcowy, CMR – rezonans magnetyczny serca, LVEF – frakcja wyrzutowa lewej komory, USG – ultrasonografia

wanie EKG u wybranych pacjentów, aby rozpoznać napady dławicy niezwiązanej z wysiłkiem. Całodobowe monitorowanie EKG może ujawnić cechy niemego niedokrwienia u chorych z CCS, chociaż rzadko dostarcza istotnych informacji diagnostycznych lub rokowniczych, których nie można by uzyskać dzięki badaniu wysiłkowemu.<sup>40</sup> Zmiany EKG sugerujące niedokrwienie podczas całodobowego monitorowania są bardzo częste u kobiet, ale nie korelują z wynikami badania wysiłkowego.<sup>41</sup> Co ważne, strategie ukierunkowane na leczenie niemego niedokrwienia wykrywanego za pomocą monitorowania EKG nie wykazały wyraźnego korzystnego wpływu na rokowanie.<sup>42,43</sup>

### 3.1.3.3. Echokardiografia i obrazowanie za pomocą rezonansu magnetycznego w spoczynku

Echokardiografia dostarcza ważnych informacji na temat czynności i budowy serca. U pacjentów z CCS frakcja wyrzutowa lewej komory (LVEF) jest często prawidłowa.<sup>44</sup> Pogorszenie funkcji LV i/lub odcinkowe zaburzenia kurczliwości mięśnia mogą potwierdzać podejrzenie niedokrwienne uszkodzenia serca,<sup>45</sup> a zakres po-

gorszenia funkcji LV odpowiadający teoretycznemu zakresowi unaczynienia przez tętnice wieńcowe jest typowy dla osób, które przebyły MI.<sup>46,47</sup> Wizualna ocena odcinkowych zaburzeń kurczliwości mięśnia LV może być wyzwaniem. Natomiast wykrycie wczesnoskurczowego wydłużania, zmniejszonego skurczowego skracania lub poskurczowego skracania przy użyciu techniki śledzenia markerów akustycznych może się okazać pomocne u pacjentów z pozornie prawidłową funkcją LV i z klinicznym podejrzeniem CCS.<sup>48-50</sup> Wykazano, że pogorszenie funkcji rozkurczowej LV jest wczesnym sygnałem dysfunkcji niedokrwiennej mięśnia sercowego i może również wskazywać na dysfunkcję mikrokrążenia.<sup>51,52</sup>

Echokardiografia jest ważnym narzędziem klinicznym, które pozwala na wykluczenie alternatywnych przyczyn bólu w klatce piersiowej oraz na rozpoznanie współistniejących chorób serca: chorób zastawkowych, HF i większości kardiomiopatii.<sup>53</sup> Należy jednak pamiętać, że często współistnieją one z CAD z istotnym zwężeniem tętnic wieńcowych. Zastosowanie echokardiograficznego środka kontrastowego

## Radiogram klatki piersiowej w początkowej diagnostyce pacjentów, u których podejrzewa się chorobę wieńcową

Zalecenie	Klasa <sup>a</sup>	Poziom <sup>b</sup>
Zaleca się wykonanie RTG klatki piersiowej u pacjentów z nietypowymi objawami, objawami HF lub podejrzeniem choroby płuc	I	C

a klasa zaleceń

b poziom wiarygodności danych

Skróty: HF – niewydolność serca, RTG – radiogram

może być użyteczne u osób z suboptymalnymi warunkami obrazowania.<sup>54</sup>

Rezonans magnetyczny serca (CMR) można rozważyć przy podejrzeniu CAD w przypadku niejednoznacznego wyniku echokardiografii (z zastosowaniem kontrastu).<sup>55</sup> Jeśli nie ma przeciwwskazań, CMR dostarcza użytecznych informacji o anatomii serca i funkcji skurczowej, podobnie jak echokardiografia. Dzięki CMR można ocenić kurczliwość, zarówno globalną, jak i odcinkową,<sup>56</sup> a późne wzmocnienie z kontrastem gadolinowym umożliwia ujawnienie typowych cech blizny w mięśniu sercowym u osób, które przeżyły MI.<sup>57</sup>

Ocena funkcji LV jest istotna do ustalenia ryzyka u każdego pacjenta (zob. SUPLEMENT, ROZDZ. 3.2), dlatego powinno się ją wykonać u wszystkich osób zgłaszających objawy, które wzbudzają podejrzenie CAD. Postępowanie z pacjentami z dławicą lub objawami HF i zmniejszoną (<40%) lub umiarkowaną (40–49%) LVEF opisano w ROZDZIALE 4 niniejszych wytycznych.

### 3.1.3.4. Radiogram klatki piersiowej

U pacjentów zgłaszających ból w klatce piersiowej często wykonuje się radiogram klatki piersiowej. W CCS to badanie nie wnosi jednak żadnych informacji przydatnych do ustalenia rozpoznania i ryzyka zdarzeń, choć może się czasem okazać pomocne przy podejrzeniu HF. Radiogram klatki piersiowej może się okazać użyteczny również u osób z problemami płucnymi, które często towarzyszą CAD, albo jeśli się chce wykluczyć inną przyczynę bólu o nietypowych cechach.

### 3.1.4. Krok 4: ocena prawdopodobieństwa klinicznego wystąpienia choroby wieńcowej przed wykonaniem badań dodatkowych

Wydajność dostępnych metod diagnostycznych w wykrywaniu CAD z istotnym zwężeniem tętnic wieńcowych (tj. prawdopodobieństwo, że pacjent ma tę chorobę, gdy wynik badania jest nieprawidłowy, i prawdopodobieństwo, że jej nie ma, gdy wynik jest prawidłowy), zależy od częstości jej występowania w badanej populacji, a zarazem od prawdopodobieństwa, że dany pacjent rzeczywiście ma tę chorobę. Badania dodatkowe są najbardziej przydatne przy umiarkowanym prawdopodobieństwie. Gdy jest ono wysokie, trzeba zbadać dużą liczbę pacjentów,

aby odnaleźć tych kilku, którzy nie mają choroby, a ujemne wyniki badań rzadko pozwalają wykluczyć CAD z istotnym zwężeniem tętnic wieńcowych (tj. mają słabą negatywną wartość prognostyczną). Gdy prawdopodobieństwo jest niskie, wynik ujemny pozwala wykluczyć chorobę, ale im niższe prawdopodobieństwo choroby, tym większe prawdopodobieństwo wyniku fałszywie dodatniego (tj. wyniku wskazującego na CAD z istotnym zwężeniem tętnic wieńcowych, która w rzeczywistości nie występuje). Zasadne jest więc powstrzymanie się od badań dodatkowych u pacjentów z krańcowymi wartościami prawdopodobieństwa i przyjęcie, że dany pacjent ma CAD z istotnym zwężeniem tętnic wieńcowych lub jej nie ma jedynie na podstawie oceny klinicznej.

Prawdopodobieństwo CAD z istotnym zwężeniem tętnic wieńcowych zależy od częstości jej występowania w badanej populacji oraz od klinicznych cech danego pacjenta. Prosty model prognostyczny pozwoli oszacować prawdopodobieństwo przed testem (PTP) na podstawie wieku, płci i charakteru objawów.<sup>59</sup> W poprzedniej wersji wytycznych<sup>60</sup> podstawą szacowania PTP były dane zebrane przez Gendersa i wsp.,<sup>61</sup> którzy z kolei uaktualnili wcześniejsze dane opracowane przez Diamonda i Forrestera.<sup>59</sup> Warto zwrócić uwagę na to, że częstość występowania choroby przypisana danej kombinacji wieku, płci i charakteru objawów okazała się mniejsza niż w doniesieniach Diamonda i Forrestera. Od czasu publikacji poprzednich wytycznych kilka badań wykazało, że częstość występowania istotnego zwężenia lub niedrożności tętnic wieńcowych u pacjentów z podejrzeniem CAD jest mniejsza niż w poprzedniej aktualizacji.<sup>7,8,62,63</sup>

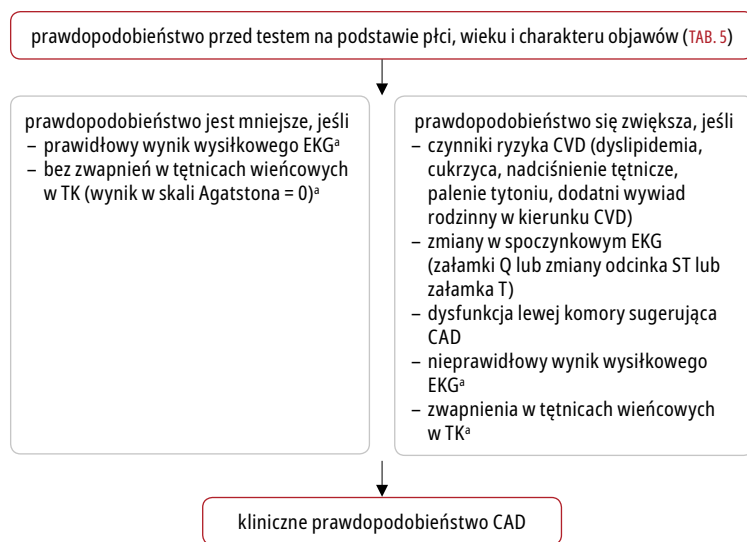
Zbiorcza analiza<sup>64</sup> trzech współczesnych badań kohortowych obejmujących pacjentów ocenianych pod kątem podejrzenia CAD<sup>7,8,62</sup> wykazała, że PTP oszacowane na podstawie wieku, płci oraz charakteru objawów stanowi około 1/3 wartości przewidywanej przez model używany w poprzedniej wersji wytycznych.<sup>57,62</sup> Przeszacowanie PTP jest ważnym czynnikiem decydującym o małej skuteczności badań inwazyjnych i nieinwazyjnych. Nowy zestaw PTP zaprezentowany w TABELI 5 może znacząco zmniejszyć potrzebę badań inwazyjnych i nieinwazyjnych u osób, w których się podejrzewa stabilną CAD. W ak-

**TABELA 5. Prawdopodobieństwo wystąpienia choroby wieńcowej ze zwężonymi lub niedrożnymi tętnicami wieńcowymi u 15 815 objawowych pacjentów oceniane przed wykonaniem badań dodatkowych na podstawie wieku, płci i objawów – zbiorcza analiza<sup>64</sup> współczesnych danych<sup>7,8,62</sup>**

wiek	Typowa dławica		Nietypowa dławica		Ból niedławicowy		Duszność <sup>a</sup>	
	mężczyźni	kobiety	mężczyźni	kobiety	mężczyźni	kobiety	mężczyźni	kobiety
30–39	3%	5%	4%	3%	1%	1%	0%	3%
40–49	22%	10%	10%	6%	3%	2%	12%	3%
50–59	32%	13%	17%	6%	11%	3%	20%	9%
60–69	44%	16%	26%	11%	22%	6%	27%	14%
70+	52%	27%	34%	19%	24%	10%	32%	12%

a Do klasycznego podziału Diamonda i Forrester<sup>59</sup> dołączono pacjentów, u których duszność jest jedynym lub dominującym objawem. Ciemnozielone pola oznaczają grupy pacjentów, u których badania nieinwazyjne są najbardziej przydatne (PTP >15%). Jasnozielone – grupy z PTP CAD 5–15%, w których można rozważyć badania dodatkowe po ocenie ogólnego prawdopodobieństwa klinicznego oszacowanego na podstawie czynników modyfikujących PTP zaprezentowanych na RYCINIE 3.

Skróty: CAD – choroba wieńcowa, PTP – prawdopodobieństwo przed testem



**RYCINA 3.** Czynniki wpływające na prawdopodobieństwo kliniczne choroby wieńcowej ze zwężeniem tętnic wieńcowych

a jeśli dostępne

Skróty: CAD – choroba wieńcowa, CVD – choroba sercowo-naczyniowa, EKG – elektrokardiogram, TK – tomografia komputerowa

tualnej tabeli ujęto również osoby z dusznością jako głównym objawem. Należy jednak zwrócić uwagę, że wartości PTP z TABELI 5 (a także z tabeli PTP z poprzedniej wersji wytycznych) odnoszą się głównie do mieszkańców krajów, w których występuje małe ryzyko CVD, i mogą się różnić w zależności od kraju i regionu.

Zastosowanie nowych wartości PTP (TAB. 5) ma duże znaczenie dla zlecenia badań dodatkowych. Jeśli wstrzymywałoby się badania dodatkowe przy oszacowanym według nowych zasad PTP <15%, łączyłoby się to ze znacznym zwiększeniem odsetka pacjentów, u których nie zaleca się ich wykonywania, z uwagi na to, że do gru-

py z PTP <15% kwalifikuje się coraz więcej osób. W danych z badania PROMISE (Prospective Multicenter Imaging Study for Evaluation of Chest Pain) 50% uczestników kwalifikowanych pierwotnie do kategorii umiarkowanego ryzyka CAD z istotnym zwężeniem tętnic wieńcowych zaliczono do grupy z PTP <15% oszacowanym według nowych zasad.<sup>62</sup> W zbiorczej analizie danych<sup>64</sup> (TAB. 5) 57% wszystkich pacjentów zakwalifikowano do grupy z PTP <15%.

Badania wykazały, że rokowanie u pacjentów sklasyfikowanych według nowego PTP <15% jest dobre (roczne ryzyko śmierci z przyczyn sercowo-naczyniowych lub MI <1%).<sup>7,62</sup> Stąd wstrzymanie rutynowych badań przy PTP <15% jest bezpieczne, a zarazem pozwala ograniczyć liczbę niepotrzebnych procedur i koszty.

Ostatnie badania wykazały również, że rzeczywista częstość występowania CAD z istotnym zwężeniem tętnic wieńcowych była <5% przy PTP <15% oszacowanym według wersji wytycznych z 2013 roku.<sup>7,63</sup> Z tego też względu ta grupa robocza uznaje, że przeprowadzenie badań dodatkowych u osób, u których oszacowane według nowych zasad PTP mieści się w przedziale 5–15%, bardziej odpowiada współczesnej praktyce klinicznej i można je rozważyć, szczególnie jeśli objawy są ograniczające i wymagają wyjaśnienia.<sup>7,63</sup> Preferencje chorego, zasoby lokalne i dostępność badań, ocena kliniczna i właściwe informacje na temat pacjenta nadal odgrywają istotną rolę podczas podejmowania decyzji odnośnie do dalszych badań nieinwazyjnych przy PTP 5–15%. Należy również wziąć pod uwagę większe prawdopodobieństwo wyniku fałszywie dodatniego. Można przyjąć, że przy PTP ≤5% prawdopodobieństwo choroby jest na tyle małe, że badania dodatkowe powinno się wykonywać tylko w szczególnych przypadkach. Wprowadzenie nowych wartości PTP oznacza również, że nie powinno się rutynowo kierować pacjen-



tów na badania inwazyjne, chyba że dane kliniczne lub inne wskazują na duże prawdopodobieństwo CAD z istotnym zwężeniem tętnic wieńcowych.

Modele kliniczne uwzględniające informacje o czynnikach ryzyka CVD, spoczynkowych zmianach EKG i zwężeniu tętnic wieńcowych zwiększyły rozpoznawalność CAD z istotnym zwężeniem tętnic wieńcowych w porównaniu z szacunkami ograniczonymi do wieku, płci i charakteru objawów.<sup>3,7,60,65-68</sup> Dlatego można modyfikować PTP na podstawie obecności czynników ryzyka CVD (takich jak CVD w wywiadzie rodzinnym, dyslipidemie, cukrzyca, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu i inne czynniki związane ze stylem życia), które zwiększają prawdopodobieństwo CAD z istotnym zwężeniem tętnic wieńcowych.

### 3.1.5. Krok 5: odpowiedni dobór badań dodatkowych

U pacjentów, u których rewaskularyzacja jest bezcelowa z powodu chorób współistniejących i ogólnej jakości życia, można rozpoznać CAD na podstawie danych klinicznych i ograniczyć postępowanie do leczenia zachowawczego. Przy niepewnym rozpoznaniu CAD rozsądnie będzie użyć nieinwazyjnego obrazowania czynnościowego w kierunku niedokrwienia mięśnia sercowego (RYC. 2).

U osób z dużym prawdopodobieństwem klinicznym CAD, objawami niepoddającymi się leczeniu lub typową dławicą przy niewielkim wysiłku oraz obciążonych dużym ryzykiem zdarzeń oszacowanym na podstawie początkowej oceny klinicznej (przy uwzględnieniu echokardiografii i wysiłkowego EKG u wybranych pacjentów) uzasadnione jest skierowanie chorego bezpośrednio, bez dalszych badań, na inwazyjną koronarografię (ICA). W takiej sytuacji wskazania do rewaskularyzacji powinno się ustalić po potwierdzeniu hemodynamicznego znaczenia danego zwężenia przy użyciu odpowiednich metod inwazyjnych.<sup>71,72</sup>

U pozostałych pacjentów, u których nie można wykluczyć CAD za pomocą samej oceny klinicznej, zaleca się nieinwazyjne badania dodatkowe, aby ustalić rozpoznanie i ocenić ryzyko zdarzeń. Niniejsze wytyczne zalecają użycie nieinwazyjnego obrazowania czynnościowego w kierunku niedokrwienia lub obrazowania anatomicznego za pomocą angiografii metodą tomografii komputerowej (CTA) jako wstępnych badań dodatkowych w diagnostyce CAD.

#### 3.1.5.1. Nieinwazyjne badania dodatkowe

Nieinwazyjnych badań czynnościowych używa się do rozpoznawania CAD z istotnym zwężeniem tętnic wieńcowych, ponieważ umożliwiają one wykrywanie zmian w EKG świadczących o niedokrwieniu mięśnia sercowego, zaburzeń kurczliwości w obciążeniowej echokardiografii lub CMR albo zaburzeń perfuzji w tomografii

emisyjnej pojedynczego fotonu (SPECT), pozytonowej tomografii emisyjnej (PET) i echokardiografii lub CMR z użyciem kontrastu. Niedokrwienie można wywołać, stosując próbę wysiłkową lub środki farmakologiczne, które prowadzą zarówno do zwiększenia pracy mięśnia sercowego i przez to zapotrzebowania na tlen, jak i do rozszerzenia naczyń krwionośnych, co powoduje zróżnicowanie perfuzji. Nieinwazyjne badania czynnościowe odznaczają się dużą – w porównaniu z metodami inwazyjnymi (częstkowa rezerwa przepływu [FFR]) – skutecznością w rozpoznawaniu zwężeń tętnic wieńcowych ograniczających przepływ.<sup>73</sup> W badaniach czynnościowych nie da się jednak rozpoznać niewielkich zmian miażdżycowych tętnic wieńcowych, które nie prowadzą do niedokrwienia. A zatem w przypadku ujemnego wyniku badania czynnościowego powinno się zalecić pacjentom modyfikację czynników ryzyka, opierając się na powszechnie stosowanych skalach ryzyka i zaleceniach.

#### 3.1.5.2. Anatomiczna ocena nieinwazyjna

Anatomiczną ocenę nieinwazyjną można przeprowadzić, używając CTA tętnic wieńcowych, która dzięki wykorzystaniu środka kontrastowego pozwala uwidocznnić światło tętnic wieńcowych i ich ściany. Ta technika zapewnia wysoką skuteczność w rozpoznawaniu zwężeń tętnic wieńcowych istotnych również w ICA,<sup>73</sup> ponieważ oba badania opierają się na ocenie anatomii. Zwężenia oceniane wzrokowo na 50–90% nie muszą jednak być czynnościowo istotne, tj. nie zawsze powodują niedokrwienie mięśnia sercowego.<sup>73,74</sup> Dlatego zaleca się dalszą ocenę czynnościową (inwazyjną lub nieinwazyjną) angiograficznego zwężenia tętnic wieńcowych rozpoznanego w CTA lub ICA, chyba że w ICA oceni się zwężenie jako krytyczne (>90% średnicy naczyń). Obecność lub nieobecność nieistotnych zmian miażdżycowych w CTA tętnic wieńcowych dostarcza informacji rokowniczych i może służyć do planowania leczenia prewencyjnego.<sup>75</sup> W badaniu SCOT-HEART (Scottish Computed Tomography of the HEART) obserwowano znacząco mniejszy odsetek chorych, u których wystąpił złożony punkt końcowy obejmujący zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych lub MI niezakończony zgonem (2,3 vs 3,9% podczas 5-letniej obserwacji), wśród osób poddawanych CTA tętnic wieńcowych w ramach uzupełnienia rutynowych badań (w większości wysiłkowego EKG).<sup>6</sup> Inne prospektywne badania z randomizacją (RCT) wykazały, że u pacjentów z podejrzeniem CAD wykonywanie CTA tętnic wieńcowych wiąże się z podobnym rokowaniem jak zlecenie obrazowania czynnościowego.<sup>4,6,76</sup> CTA tętnic wieńcowych uzupełniona o FFR w CT okazała się nie gorsza od ICA z FFR przy podejmowaniu decyzji i ustalaniu wskazań do rewaskularyzacji u osób z rozległą CAD.<sup>77</sup>

### 3.1.5.3. Rola wysiłkowego EKG

Wysiłkowe EKG odznacza się mniejszą wydajnością diagnostyczną od badań obrazowych oraz ograniczoną skutecznością potwierdzania lub wykluczania CAD z istotnym zwężeniem tętnic wieńcowych.<sup>73</sup> Po opublikowaniu poprzedniej wersji niniejszych wytycznych porównano wpływ strategii diagnostycznych opartych na wysiłkowym EKG i badaniach obrazowych na wyniki kliniczne w RCT.<sup>6,78,79</sup> Wykazały one, że uzupełnienie badań o CTA tętnic wieńcowych<sup>5,6,78,80</sup> lub o obrazowanie czynnościowe<sup>79</sup> pozwala doprecyzować rozpoznanie i zastosować celowane leczenie prewencyjne i interwencyjne, a ponadto może zmniejszyć ryzyko MI w porównaniu z wysiłkowym EKG. Niektóre badania rejestrowe, chociaż nie wszystkie, wykazały podobne korzyści płynące z zastosowania diagnostyki obrazowej w codziennej praktyce klinicznej.<sup>81,82</sup> Dlatego niniejsze wytyczne zalecają korzystanie z diagnostyki obrazowej zamiast wysiłkowego EKG jako wstępnego badania służącego do rozpoznania CAD z istotnym zwężeniem tętnic wieńcowych.

Samo wysiłkowe EKG można rozważyć w diagnostyce CAD z istotnym zwężeniem tętnic wieńcowych jako postępowanie alternatywne, jeśli badania obrazowe nie są dostępne. Należy jednak mieć na uwadze ryzyko wyników fałszywie ujemnych i fałszywie dodatnich.<sup>73,83</sup> Wysiłkowe EKG nie ma wartości diagnostycznej u pacjentów z nieprawidłowościami w EKG, które nie pozwalają na ocenę zmian odcinka ST podczas obciążenia (tj. LBBB, rytm wystymulowany, zespół Wolffa, Parkinsona i White'a, obniżenie odcinka ST  $\geq 0,1$  mV w spoczynkowym EKG albo leczenie digoksyną). Wysiłkowe EKG dostarcza – poza zmianami w EKG – użytecznych uzupełniających informacji klinicznych i istotnych informacji rokowniczych. Można więc rozważyć wykonanie wysiłkowego EKG u wybranych pacjentów, aby uzupełnić ocenę kliniczną (ocena objawów, zmian odcinka ST, tolerancji wysiłku, arytmii, odpowiedzi ciśnienia tętniczego i ryzyka zdarzeń).

### 3.1.5.4. Wybór badań dodatkowych

Rozpoznanie CAD z istotnym zwężeniem tętnic wieńcowych można ustalić na podstawie badań czynnościowych lub anatomicznych. Najważniejsze ścieżki diagnostyczne zebrano na RYCINIE 4. Do podjęcia decyzji o rewaskularyzacji potrzebne są informacje zarówno na temat anatomii, jak i niedokrwienia.

### 3.1.5.5. Wpływ prawdopodobieństwa klinicznego na wybór badań dodatkowych

Dla każdego badania nieinwazyjnego istnieje określony zakres prawdopodobieństwa klinicznego CAD z istotnym zwężeniem tętnic wieńcowych, w którym jego użyteczność diagnostyczna jest najwyższa. Współczynniki prawdopodobieństwa przypisane do poszczególnych

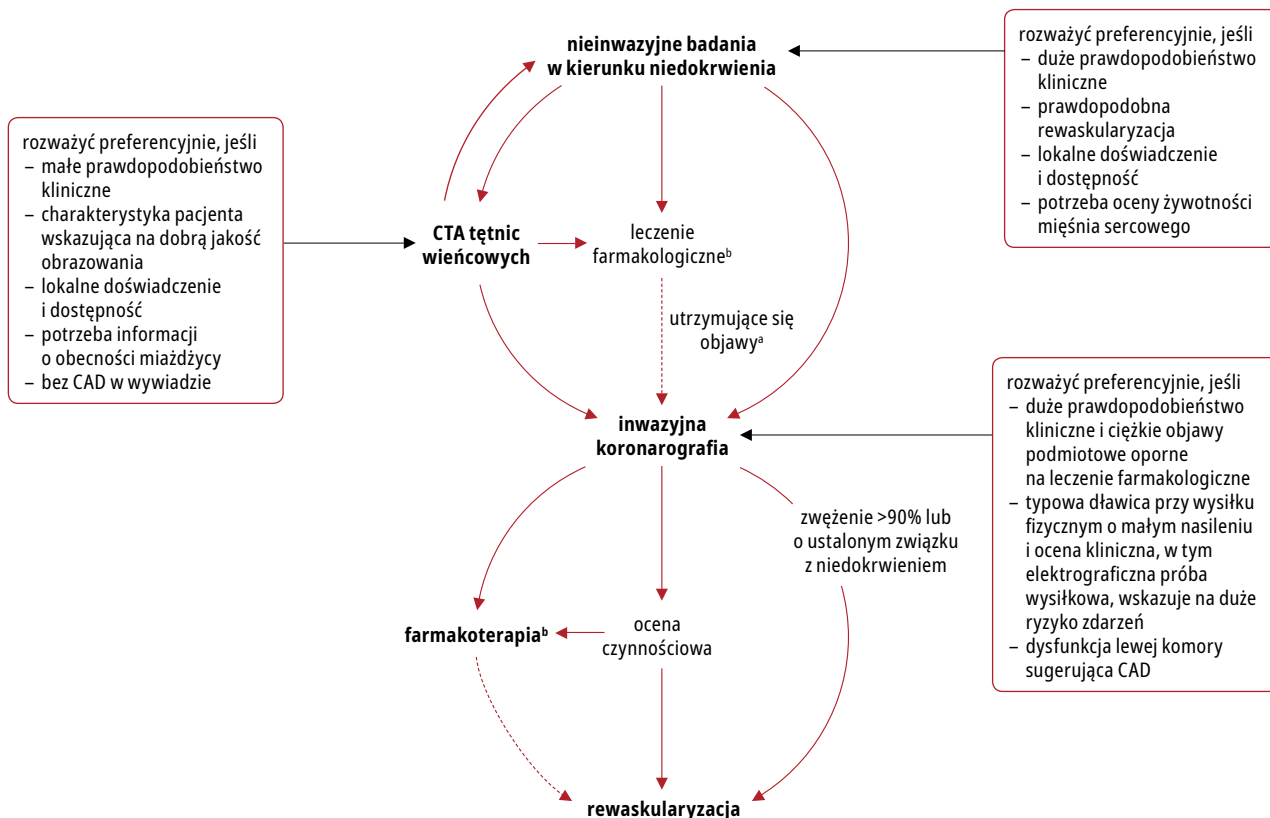
badania stanowią użyteczne narzędzie, wskazują bowiem na możliwość prawidłowego zakwalifikowania pacjentów, co ułatwia wybór badania optymalnego dla każdego z pacjentów.<sup>73,84</sup> Biorąc pod uwagę kliniczne prawdopodobieństwo CAD z istotnym zwężeniem tętnic wieńcowych i współczynniki prawdopodobieństwa przypisane do danego badania, można ocenić prawdopodobieństwo choroby po przeprowadzeniu testu. W ten sposób szacuje się optymalny zakres prawdopodobieństwa klinicznego dla każdego badania, w którym umożliwiała ono zmianę klasyfikacji prawdopodobieństwa CAD u danego pacjenta z umiarkowanego na duże lub małe (RYC. 5).<sup>73</sup>

CTA tętnic wieńcowych jest badaniem wybieranym w pierwszej kolejności u pacjentów bez rozpoznania CAD i obciążonych małym ryzykiem choroby, u których uzyskanie obrazów dobrej jakości jest bardzo prawdopodobne. Badanie wykrywa subkliniczną miażdżycę tętnic wieńcowych, ale może również skutecznie wykluczyć anatomicznie i czynnościowo istotną CAD (RYC. 5). Jest skuteczniejsze w ocenie populacji obciążonej małym ryzykiem klinicznym.<sup>85</sup> Jak dotąd badaniami oceniającymi wyniki leczenia po CTA tętnic wieńcowych objęto głównie pacjentów obciążonych małym prawdopodobieństwem klinicznym.<sup>4,5</sup>

Nieinwazyjne badania czynnościowe w kierunku niedokrwienia cechują się zwykle większą użytecznością potwierdzającą. W badaniach naukowych obrazowanie czynnościowe wiązano z mniejszą liczbą skierowań na ICA w porównaniu ze strategią polegającą na obrazowaniu anatomicznym.<sup>55,76,86</sup> U większości pacjentów konieczna jest czynnościowa ocena niedokrwienia (nieinwazyjna lub inwazyjna), zanim się podejmie decyzję o rewaskularyzacji. Nieinwazyjne badania czynnościowe mogą się więc okazać lepsze u osób z dużym prawdopodobieństwem klinicznym, jeśli rewaskularyzacja jest prawdopodobna, oraz w przypadku chorego z rozpoznaną CAD.

U osób, u których podejrzewa się CAD, ale z bardzo małym prawdopodobieństwem ( $\leq 5\%$ ), powinno się wykluczyć inne sercowe przyczyny bólu w klatce piersiowej oraz wdrożyć odpowiednie postępowanie dostosowane do czynników ryzyka, kierując się ich oceną. U chorych z nawracającymi, nieprovokowanymi napadami dławicy należy rozważyć diagnostykę i leczenie dławicy naczynioskurczowej (zob. ROZDZ. 6).

Poza skutecznością i prawdopodobieństwem klinicznym wybór badania nieinwazyjnego zależy od innych cech pacjenta, doświadczenia ośrodka i dostępności badań. U części pacjentów niektóre badania mogą być skuteczniejsze od innych. Na przykład: niemiarowy rytm serca i obecność rozległych zwapnień w tętnicach wieńcowych zwiększają prawdopodobieństwo uzyskania niediagnostycznego obrazu w CTA. W takiej sytuacji to badanie nie jest zalecane.<sup>85</sup>



**RYCINA 4.** Główne ścieżki diagnostyczne u objawowych chorych z podejrzeniem choroby wieńcowej ze zwężeniem tętnic wieńcowych. W zależności od sytuacji klinicznej i uwarunkowań opieki zdrowotnej badania u chorego można zacząć od jednej z trzech opcji: badania nieinwazyjne, angiografia metodą tomografii komputerowej lub inwazyjna koronarografia. Każda z nich pozwala zebrać zarówno dane czynnościowe, jak i anatomiczne, które dostarczają informacji koniecznych do podjęcia właściwych decyzji co do strategii diagnostycznych i terapeutycznych. Należy rozważyć modyfikację czynników ryzyka u wszystkich pacjentów

a Rozważyć dławicę mikronaczyniową.

b leki przeciwdławicowe i/lub modyfikacja czynników ryzyka

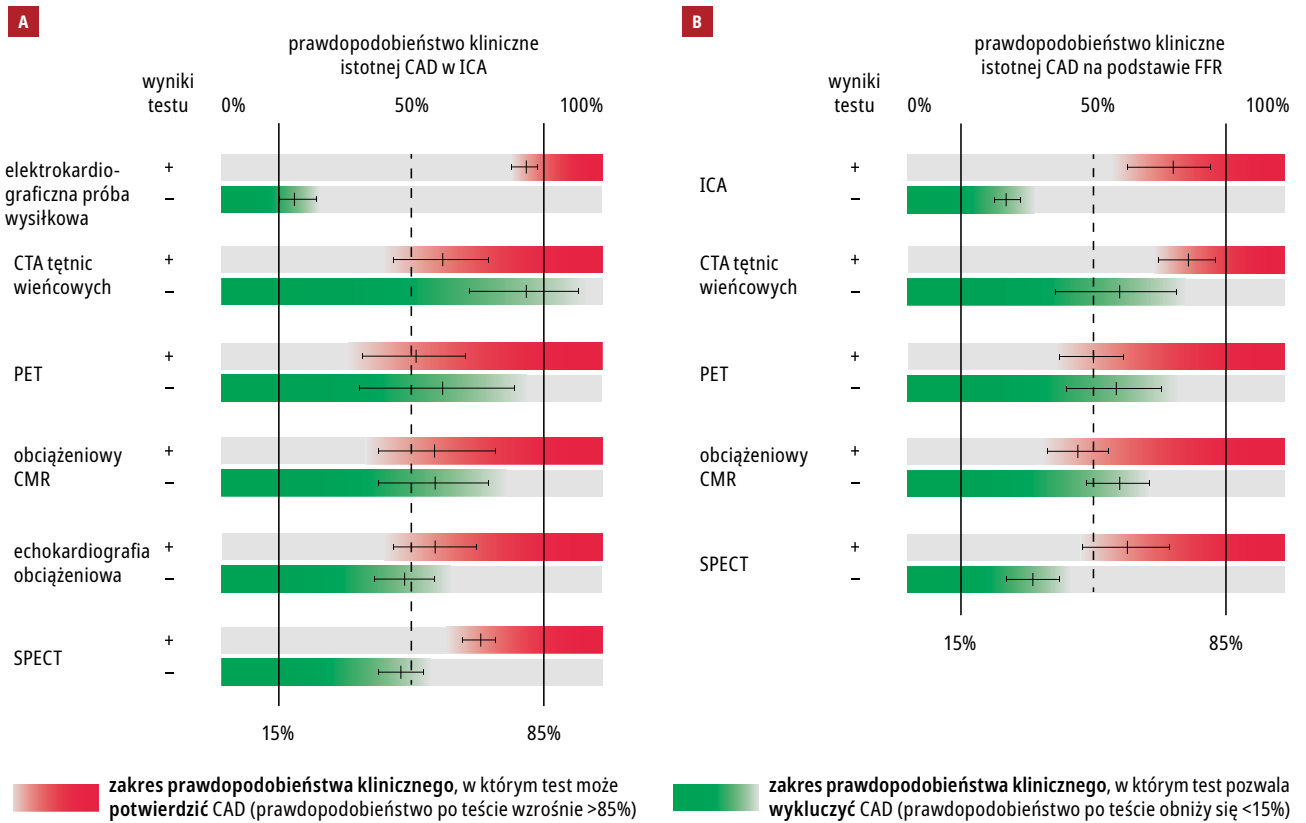
Skróty: CAD – choroba wieńcowa, CTA – angiografia metodą tomografii komputerowej

Echokardiografię obciążeniową lub obrazowanie perfuzji za pomocą SPECT można łączyć z wysiłkowym EKG, co może być postępowaniem wybieranym w pierwszej kolejności, jeśli się uzna za istotne dodatkowe informacje uzyskane dzięki takiemu badaniu (takie jak tolerancja wysiłku lub odpowiedź częstotliwości rytmu serca na wysiłek). Nie można używać wysiłkowego EKG do diagnostyki w razie współistnienia w EKG nieprawidłowości, które nie pozwalają na ocenę niedokrwienia. Należy ocenić ryzyko związane z poszczególnymi badaniami względem potencjalnych korzyści dla pacjenta.<sup>87</sup> Na przykład wykonując CTA tętnic wieńcowych, PET lub SPECT, trzeba wziąć pod uwagę ekspozycję na promieniowanie jonizujące, szczególnie u młodych osób.<sup>87</sup> Podobnie należy uwzględnić przeciwwskazania do przyjmowania farmakologicznych środków obciążeniowych i kontrastowych (jodowe środki kontrastowe i gadolinowe związki chelatujące). Gdy badania wykorzystuje się właściwie, korzyści kliniczne z właściwego rozpoznania i leczenia przeważają nad ryzykiem związanym z ich wykonywaniem.<sup>87</sup>

### 3.1.5.6. Badania inwazyjne

ICA jest niezbędna w diagnostyce jedynie u pacjentów z podejrzeniem CAD w przypadku niejednoznacznych wyników badań nieinwazyjnych lub – wyjątkowo – u przedstawicieli określonych zawodów, co wynika z odpowiednich przepisów prawa.<sup>88</sup> ICA może być wskazana do wyboru odpowiedniej metody rewaskularyzacji, jeśli badania nieinwazyjne sugerują duże ryzyko zdarzeń.<sup>88</sup>

U pacjentów z dużym klinicznym prawdopodobieństwem CAD i objawami opornymi na leczenie farmakologiczne albo z typową dławicą występującą przy niewielkim wysiłku, wczesna ICA może być zasadna, aby rozpoznać zmiany potencjalnie nadające się do rewaskularyzacji, gdy początkowa ocena kliniczna wskazuje na duże ryzyko zdarzeń (RYC. 4). Inwazyjna ocena czynnościowa powinna dopełniać ICA, szczególnie u pacjentów z 50–90% zwężeniami tętnic wieńcowych lub chorobą wielonaczyniową, z powodu częstych rozbieżności pomiędzy obrazem angiograficznym a znaczeniem hemodynamicznym zwężeń tętnic wieńcowych.<sup>89-91</sup>



**RYCINA 5.** Zakresy dla klinicznego prawdopodobieństwa choroby wieńcowej, w których dany test diagnostyczny może potwierdzić (na czerwono) lub wykluczyć (na zielono) chorobę wieńcową ze zwężeniem tętnic wieńcowych. **A** – testem referencyjnym jest ocena anatomiczna z użyciem ICA. **B** – testem referencyjnym jest ocena czynnościowa z użyciem FFR. Na rycinie B należy zauważyć, że dane dotyczące echokardiografii obciążeniowej i SPECT są bardziej ograniczone niż te związane z innymi technikami.<sup>73</sup> Zaznaczone zakresy oznaczają wartości średnie z ich 95% przedziałami ufności. Rycina zaadaptowana z: Knuuti i wsp.<sup>73</sup>

Skróty: CAD – choroba wieńcowa, CMR – rezonans magnetyczny serca, CTA – angiografia metodą tomografii komputerowej, FFR – cząstkowa rezerwa przepływu, ICA – inwazyjna koronografia, PET – pozytonowa tomografia emisyjna, SPECT – tomografia emisyjna pojedynczego fotonu

Rutynowe dołączanie FFR do ICA skutkuje modyfikacją dalszego postępowania u 30–50% chorych poddawanych planowej ICA.<sup>92,93</sup> Metody wykonywania ICA znacznie się poprawiły, co doprowadziło do zmniejszenia częstości powikłań i skrócenia pobytów w szpitalu, szczególnie w przypadku wykonywania ICA przez tętnicę promieniową.<sup>94</sup> Częstość występowania ocenianych łącznie dużych powikłań związanych z rutynowym dostępem udowym podczas diagnostycznej ICA – głównie krwawień wymagających przetaczania krwi – wynosi nadal 0,5–2%,<sup>95</sup> a częstość występowania ocenianych łącznie zgonu, MI lub udaru – 0,1–0,2%.<sup>95</sup> Nie należy wykonywać ICA u chorych z dławicą, którzy odmawiają poddania się procedurom inwazyjnym, wolą uniknąć rewaskularyzacji, nie kwalifikują się do przeszklonej interwencji wieńcowej (PCI) ani do pomostowania aortalno-wieńcowego (CABG) albo u których nie spodziewamy się, że rewaskularyzacja poprawi klasę czynnościową lub jakość życia. Techniki wewnątrznaczyniowe służące do oceny anatomii wieńcowej opisano krótko w SUPLEMENCIE do niniejszego dokumentu.

### 3.1.6. Krok 6: Ocena ryzyka zdarzeń

Ocenę ryzyka zdarzeń zaleca się u wszystkich pacjentów z podejrzeniem lub świeżo wykrytym CAD, ponieważ ma ona duży wpływ na decyzje lecznicze. Celem stratyfikacji ryzyka jest identyfikacja pacjentów obciążonych dużym ryzykiem zdarzeń, którzy skorzystają z rewaskularyzacji bardziej niż tylko dzięki złagodzeniu objawów. Proces ten opiera się zwykle na tych samych elementach oceny, które służą do rozpoznania CAD. Wszyscy pacjenci powinni podlegać stratyfikacji ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych obejmującej ocenę kliniczną, ocenę funkcji LV w echokardiografii spoczynkowej oraz – w większości przypadków – nieinwazyjną ocenę niedokrwienia lub anatomii tętnic wieńcowych. Chociaż wartość diagnostyczna wysiłkowego EKG jest ograniczona,<sup>73</sup> wystąpienie obniżenia odcinka ST przy niewielkim wysiłku w połączeniu z objawami wysiłkowymi (dławicą lub dusznością), słaba tolerancja wysiłku, złożona ektopia komorowa lub arytmie i nieprawidłowa odpowiedź ciśnienia tętniczego wskazują na duże ryzyko śmierci sercowej.<sup>97-100</sup> U pacjentów z typową dławicą

## Wykorzystanie badań obrazowych w początkowej diagnostyce objawowych pacjentów, u których podejrzewa się chorobę wieńcową

Zalecenie	Klasa <sup>a</sup>	Poziom <sup>b</sup>
Nieinwazyjną czynnościową diagnostykę obrazową w kierunku niedokrwienia mięśnia sercowego <sup>c</sup> lub CTA tętnic wieńcowych zaleca się jako badanie początkowe w diagnostyce CAD u objawowych pacjentów, u których nie można wykluczyć CAD z obecnością zwężeń w tętnicach wieńcowych za pomocą samej oceny klinicznej <sup>4,5,55,73,78-80</sup>	I	B
Zaleca się uzależnić wybór początkowych badań nieinwazyjnych od klinicznego prawdopodobieństwa CAD, innych cech pacjenta, które mogą wpływać na wynik badania, <sup>d</sup> oraz doświadczenia personelu i dostępności badań	I	C
Czynnościową diagnostykę obrazową w kierunku niedokrwienia mięśnia sercowego zaleca się, jeśli w CTA ujawniono CAD z niejasną istotnością zwężeń lub otrzymano wynik niediagnostyczny <sup>4,55,73</sup>	I	B
Zaleca się inwazyjną koronarografię jako alternatywne badanie służące do rozpoznania CAD u pacjentów z dużym prawdopodobieństwem klinicznym choroby i istotnymi objawami opornymi na leczenie lub u pacjentów z typową dławicą wywołaną przez niewielki wysiłek, u których ocena kliniczna wskazuje na duże ryzyko zdarzeń. Trzeba zapewnić dostęp do inwazyjnej oceny czynnościowej i stosować ją do oceny zwężeń przed rewaskularyzacją, o ile nie są to zwężenia krytyczne (>90% średnicy naczyń) <sup>71,72,74</sup>	I	B
Należy rozważyć inwazyjną koronarografię z możliwością oceny czynnościowej, aby potwierdzić rozpoznanie CAD u pacjentów z niejednoznacznymi wynikami badań nieinwazyjnych <sup>71,72</sup>	IIa	B
Należy rozważyć CTA tętnic wieńcowych jako alternatywę dla inwazyjnej koronarografii, jeśli wyniki innych badań nieinwazyjnych są niejednoznaczne lub niediagnostyczne	IIa	C
Nie zaleca się CTA tętnic wieńcowych, gdy występują nasilone zwapnienia w tętnicach wieńcowych, niemiarowość rytmu serca, istotna otyłość, niezdolność do wstrzymania oddechu na polecenie lub gdy inne okoliczności uniemożliwiają otrzymanie obrazu dobrej jakości	III	C
Nie zaleca się rozpoznawania CAD z istotnym zwężeniem tętnic wieńcowych na podstawie zwapnień w tętnicach wieńcowych widocznych w obrazie CT	III	C

a klasa zaleceń

b poziom wiarygodności danych

c echokardiografia obciążeniowa, obciążeniowy rezonans magnetyczny serca, tomografia emisyjna pojedynczego fotonu (SPECT) lub pozytonowa tomografia emisyjna (PET)

d cechy decydujące o możliwości wykonania wysiłku, prawdopodobieństwo otrzymania obrazów dobrej jakości, spodziewana dawka promieniowania oraz ryzyko lub przeciwwskazania

Skróty: CAD – choroba wieńcowa, CT – tomografia komputerowa, CTA – angiografia metodą tomografii komputerowej

## Wykorzystanie EKG wysiłkowego w początkowej diagnostyce pacjentów, u których podejrzewa się chorobę wieńcową

Zalecenie	Klasa <sup>a</sup>	Poziom <sup>b</sup>
Zaleca się wykonywanie EKG wysiłkowego u wybranych pacjentów w celu oceny tolerancji wysiłku, objawów, arytmii, odpowiedzi ciśnienia tętniczego i ryzyka zdarzeń <sup>c</sup>	I	C
Można rozważyć test wysiłkowy w celu potwierdzenia lub wykluczenia CAD jako alternatywne postępowanie w razie niedostępności innych nieinwazyjnych lub inwazyjnych metod obrazowania <sup>73,83</sup>	IIb	B
U pacjentów otrzymujących leczenie można rozważyć wykonanie EKG wysiłkowego w celu oceny kontroli objawów i niedokrwienia	IIb	C
Nie zaleca się wykonywania wysiłkowego EKG w diagnostyce pacjentów, u których występują obniżenia odcinka ST $\geq 0,1$ mV w spoczynkowym EKG albo którzy są w trakcie leczenia digoksyną	III	C

a klasa zaleceń

b poziom wiarygodności danych

c Jeśli taka informacja mogłaby mieć wpływ na wybór strategii diagnostycznej lub dalszego postępowania.

Skróty: CAD – choroba wieńcowa, EKG – elektrokardiogram

i dysfunkcją skurczową LV wskazującą na CAD ryzyko śmierci sercowej również jest duże.<sup>101</sup> ICA będzie wskazana w stratyfikacji ryzyka zdarzeń jedynie w wybranych grupach pacjentów, w razie potrzeby wraz z FFR (RYC. 4). Ocena ryzyka u pacjentów z HF i dysfunkcją LV, bezobjawowych pacjentów z rozpoznaną CAD i u pacjentów z nawracającymi objawami po interwencji wieńcowej opisano w ROZDZIAŁACH 4 i 5.

### 3.1.6.1. Definicje poziomów ryzyka

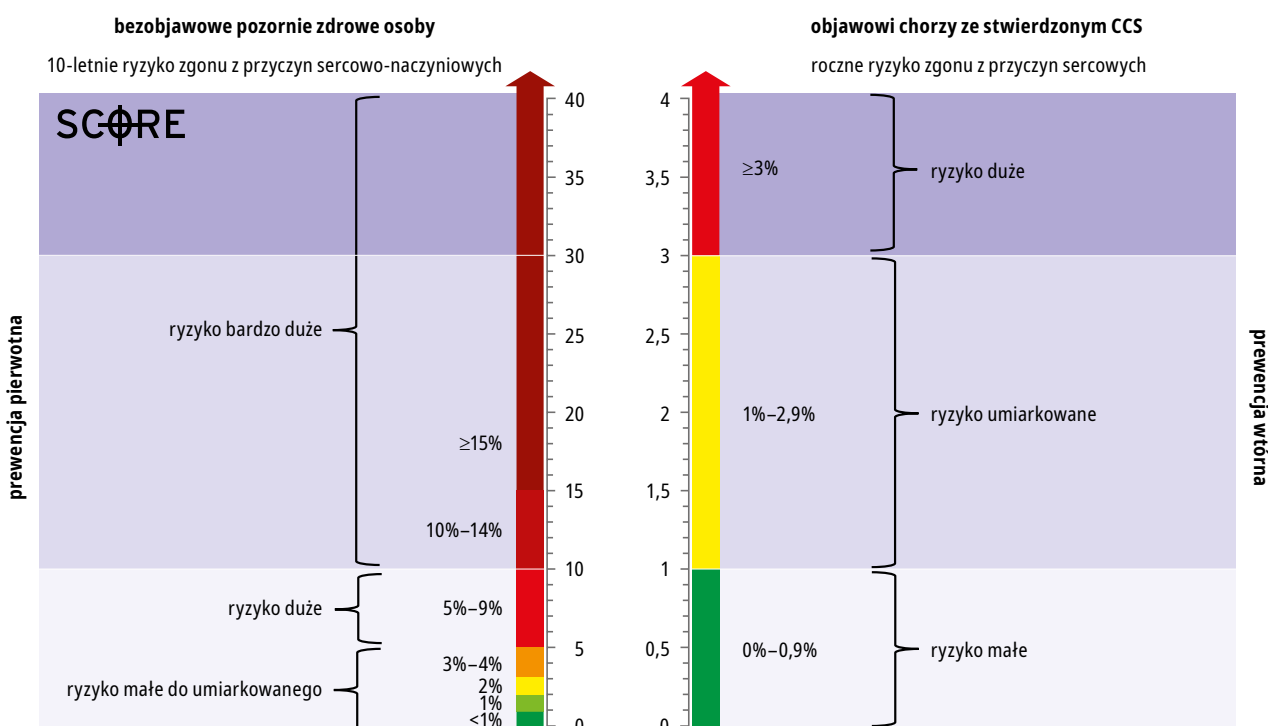
Do opisu ryzyka zdarzeń u pacjentów z rozpoznanym CCS używa się pojęcia rocznego ryzyka śmierci sercowej. Podobnie jak w poprzedniej wersji wytycznych<sup>60</sup> duże ryzyko zdarzeń definiuje się jako ryzyko śmierci sercowej >3% rocznie, a małe ryzyko jako ryzyko śmierci sercowej <1% rocznie. W TABELI 6 podano definicje dużego ryzyka zdarzeń w odniesieniu do wyników badań dodatkowych u pacjentów objawowych lub z rozpoznanym CCS.

**TABELA 6. Definicje dużego ryzyka zdarzeń dla różnych badań dodatkowych u pacjentów z rozpoznaniem przewlekłym zespołem wieńcowym<sup>102-104</sup>**

wysiłkowe EKG	ryzyko śmierci sercowo-naczyniowej >3% rocznie wg skali Duke'a
obrazowanie perfuzji za pomocą SPECT lub PET	obszar niedokrwienia obejmujący ≥10% mięśnia lewej komory
echokardiografia obciążeniowa	zaburzenia kurczliwości indukowane obciążeniem w ≥3 z 16 segmentów
CMR	zaburzenia perfuzji spowodowane obciążeniem w ≥2 z 16 segmentów lub dysfunkcja ≥3 segmentów spowodowana podaniem dobutaminy
CTA tętnic wieńcowych lub ICA	choroba trójnaczyńowa z proksymalnymi zwężeniami, choroba pnia lewej tętnicy wieńcowej lub choroba odcinka proksymalnego gałęzi przedniej zstępującej (LAD)
inwazyjne badania czynnościowe	FFR ≤0,8; iwFR ≤0,89

a Dokładne objaśnienia zamieszczono w SUPLEMENCIE.

Skróty: CTA – angiografia metodą tomografii komputerowej, CMR – rezonans magnetyczny serca, FFR – cząstkowa rezerwa przepływu, ICA – inwazyjna koronarografia, iwFR – chwilowy gradient ciśnienia przez zwężenie w fazie rozkurczu, PET – pozytonowa tomografia emisyjna, SPECT – tomografia emisyjna pojedynczego fotonu



**RYCINA 6.** Porównanie oceny ryzyka u bezobjawowych, pozornie zdrowych osób (prewencja pierwotna) i u chorych ze stwierdzonym przewlekłym zespołem wieńcowym (prewencja wtórna). Należy zwrócić uwagę, że u osób bezobjawowych (lewy panel) SCORE pozwala oszacować 10-letnie ryzyko zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, podczas gdy u chorych objawowych (prawy panel) szacuje się roczne ryzyko zgonu z przyczyn sercowych

Skróty: CCS – przewlekłe zespoły wieńcowe, SCORE – Systematic COronary Risk Evaluation

Należy zwrócić uwagę, że poziom ryzyka różni się od tego ocenianego za pomocą SCORE u pozornie zdrowych, bezobjawowych osób bez cukrzycy (zob. rozdz. 7). SCORE określa 10-letnią śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych u osób bezobjawowych. RYCINA 6 obrazuje różnice w tych metodach oceny ryzyka. Wyniki różnych badań dodatkowych, które korelują z dużym ryzykiem zdarzeń, zaprezentowano w TABELI 6 i opisano dokładnie w SUPLEMENCIE (ROZDZ. 1.11.1.2).<sup>102-104</sup> We wszystkich badaniach nie-

inwazyjnych wyszczególnionych w TABELI 6 prawidłowy wynik oznacza małe ryzyko zdarzeń.<sup>105</sup>

### 3.2. Modyfikacja stylu życia

#### 3.2.1. Ogólne postępowanie z pacjentami z chorobą wieńcową

Ogólne postępowanie w CCS ma na celu łagodzenie objawów i poprawę rokowania poprzez odpowiednie leczenie farmakologiczne i inwazyjne oraz kontrolę czynników ryzyka, w tym stylu życia. Optymalne leczenie farmakologiczne

## Zalecenia dotyczące oceny ryzyka

Zalecenie	Klasa <sup>a</sup>	Poziom <sup>b</sup>
Zaleca się stratyfikację ryzyka na podstawie oceny klinicznej oraz wyników badań dodatkowych użytych do rozpoznania CAD <sup>6,75,102,103</sup>	I	B
Zaleca się echokardiografię spoczynkową w celu oceny funkcji LV u wszystkich pacjentów z podejrzeniem CAD	I	C
Zaleca się stratyfikację ryzyka u pacjentów z podejrzeniem lub nowo rozpoznaną CAD, najlepiej za pomocą obrazowania czynnościowego lub CTA tętnic wieńcowych (jeśli pozwala na to dostępność takich badań i doświadczenie ośrodka) albo – alternatywnie – przy użyciu wysiłkowego EKG (jeśli pacjent jest w stanie podjąć znaczący wysiłek, a EKG pozwala na rozpoznanie zmian niedokrwiennych) <sup>6,75,102,106</sup>	I	B
Zaleca się wykorzystanie ICA uzupełnionej o inwazyjne badania czynnościowe (FFR) w celu stratyfikacji ryzyka u objawowych pacjentów o cechach klinicznych dużego ryzyka zdarzeń, szczególnie jeśli odpowiedź na leczenie jest niewystarczająca i rozważa się rewaskularyzację w celu poprawy rokowania <sup>104,107</sup>	I	A
Zaleca się ICA uzupełnioną o inwazyjne badania czynnościowe (FFR/iwFR) u leczonych farmakologicznie pacjentów bezobjawowych lub z łagodnymi objawami, jeśli stratyfikacja ryzyka na podstawie badań nieinwazyjnych wskazuje na duże ryzyko zdarzeń i rozważa się rewaskularyzację w celu poprawy rokowania <sup>104,107</sup>	I	A
Należy rozważyć wykorzystanie ICA uzupełnionej o inwazyjne badania czynnościowe (FFR) w celu stratyfikacji ryzyka u pacjentów z niejednoznacznymi lub wykluczającymi się wynikami badań nieinwazyjnych <sup>74</sup>	IIa	B
Jeśli CTA wykonuje się w celu stratyfikacji ryzyka zdarzeń u pacjenta bezobjawowego lub z łagodnymi objawami, przed skierowaniem go na ICA należy wykonać dodatkowe obrazowanie czynnościowe <sup>108,109</sup>	IIa	B
Echokardiograficzna ocena globalnego odształcenia podłużnego uzupełniona oceną LVEF i można ją rozważyć, gdy LVEF jest >35% <sup>110-114</sup>	IIb	B
Można rozważyć IVUS w celu stratyfikacji ryzyka u pacjentów z pośrednim zwężeniem LM <sup>115,116</sup>	IIb	B
Nie zaleca się wykonywania ICA jedynie w celu stratyfikacji ryzyka	III	C

a klasa zaleceń

b poziom wiarygodności danych

Skróty: CAD – choroba wieńcowa, CTA – angiografii metodą tomografii komputerowej, FFR – cząstkowa rezerwa przepływu, ICA – inwazyjna koronarografia, IVUS – ultrasonografia wewnątrznaczyniowa, iwFR – chwilowy gradient ciśnienia przez zwężenie w fazie rozkurczu, LM – pień lewej tętnicy wieńcowej, LV – lewa komora, LVEF – frakcja wyrzutowa lewej komory

oceniane w badaniu COURAGE (Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation) uwzględniło propagowanie rzetelnego stosowania się do zaleceń, doradztwo dotyczące stylu życia i wsparcie w kontrolowaniu czynników ryzyka zależnych od stylu życia prowadzone przez przeszkolone pielęgniarki.<sup>117</sup> Optymalne leczenie wymaga pracy zespołowej, która zagwarantuje choremu dopasowanie do niego i elastyczne wsparcie.

Zgłaszane przez pacjentów raporty dotyczące efektów leczenia mogą zapewnić systematyczny dopływ ważnych informacji o występujących u nich objawach, ich codziennej aktywności i obawach. Takie raporty stosuje się w opiece zdrowotnej coraz powszechniej. Wykazano, że poprawiają one poziom opieki medycznej, doświadczenie chorych i komunikacji pomiędzy świadczeniodawcami a pacjentami (z uwzględnieniem jednostek wrażliwych), a ponadto oszczędzają czas potrzebny na konsultacje i zwiększają satysfakcję pracowników systemu opieki zdrowotnej.<sup>118</sup>

### 3.2.2. Modyfikacja stylu życia i kontrola czynników ryzyka

Wprowadzenie zdrowych nawyków zmniejsza ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych i śmiertelność oraz stanowi uzupełnienie właściwego leczenia w ramach prewencji wtórnej. Za-

lecenia dotyczące stylu życia opisano dokładnie w wytycznych ESC dotyczących prewencji chorób układu sercowo-naczyniowego w praktyce klinicznej w 2016 roku.<sup>15</sup> Czynniki związane ze stylem życia są ważne, a zachowania prozdrowotne (obejmujące zaprzestanie palenia, zalecaną aktywność fizyczną, zdrową dietę i utrzymywanie właściwej masy ciała; zob. TAB. 7) znacząco zmniejszają ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych i śmierci, nawet u osób, które już otrzymują optymalne leczenie farmakologiczne i inwazyjne w ramach prewencji wtórnej.<sup>119-122</sup> Korzyści stają się zauważalne już po 6 miesiącach od pierwotnego zdarzenia.<sup>119</sup>

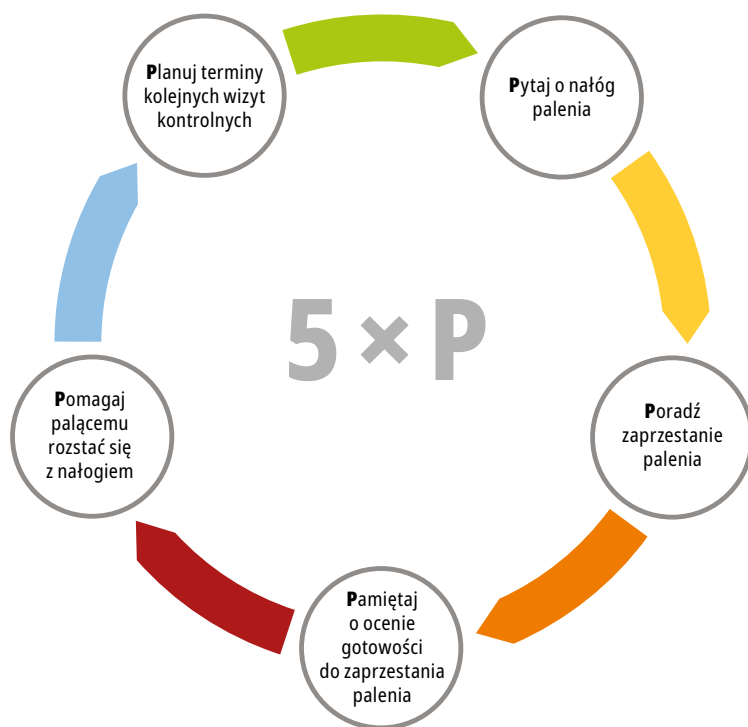
Pracownicy podstawowej opieki zdrowotnej odgrywają ważną rolę w działaniach prewencyjnych. W RCT prowadzonym pod nazwą EURO-ACTION wykazano, że program podstawowej opieki koordynowany przez pielęgniarki skuteczniej niż standardowa opieka wspomaga pacjentów w kształtowaniu zdrowych nawyków i osiągnięciu celów związanych z czynnikami ryzyka.<sup>123</sup> W innym RCT przeszkolone pielęgniarki okazały się równie skuteczne w zmniejszaniu ryzyka sercowo-naczyniowego co lekarze rodzinni.<sup>123</sup>

#### 3.2.2.1. Palenie tytoniu

Zaprzestanie palenia tytoniu poprawia rokowanie pacjentów z CCS, zmniejszając śmiertel-

**TABELA 7. Zalecenia dotyczące stylu życia dla pacjentów z przewlekłym zespołem wieńcowym**

Element stylu życia	
zaprzestanie palenia tytoniu	Stosuj strategie farmakologiczne i behawioralne, które mogą pomóc rzucić palenie. Unikaj biernego palenia
zdrowa dieta	Stosuj dietę bogatą w warzywa, owoce i produkty zbożowe pełnoziarniste. Ograniczaj spożycie nasyconych kwasów tłuszczowych do <10% łącznej wartości energetycznej pożywienia. Ograniczaj spożycie alkoholu do <100 g/tydz. lub <15 g/d
aktywność fizyczna	Podjmuj 30–60 min umiarkowanego wysiłku przez większość dni, pamiętaj, że nawet nieregularna aktywność fizyczna przynosi korzyści
prawidłowa masa ciała	Uzyskaj i utrzymaj prawidłową masę ciała (<25 kg/m <sup>2</sup> ) lub zmniejszaj ją poprzez przestrzeganie zaleceń dotyczących spożycia energii i zwiększenie aktywności fizycznej
inne	Stosuj leki według zaleceń. U stabilnych, bezobjawowych pacjentów mała lub umiarkowana aktywność seksualna łączy się z niewielkim ryzykiem



**RYCINA 7.** Zasada 5 × P w poradnictwie dotyczącym rzucania palenia

ność o 36% u osób, które zerwały z nałogiem.<sup>124</sup> Działania zachęcające do zaprzestania palenia uwzględniają poradę lekarską, doradztwo i interwencje behawioralne, a także leczenie farmakologiczne, w tym preparaty nikotynowe. Pacjenci powinni również unikać palenia biernego.

Krótką poradą lekarską, nawet przy braku leczenia, podwaja prawdopodobieństwo krótkoterminowego zaprzestania palenia, ale bardziej intensywne doradztwo i wsparcie (interwencje behawioralne, wsparcie telefoniczne lub samopomoc) są bardziej skuteczne, szczególnie gdy

się je kontynuuje przez miesiąc.<sup>125,126</sup> Wszystkie formy nikotynowej terapii zastępczej, bupropion i wardeniklina są skuteczniejsze od placebo w zwiększaniu odsetka pacjentów zaprzestających palenia. Połączenie postępowania behawioralnego i farmakologicznego jest skuteczne i bardzo zalecane.<sup>125</sup> Metaanaliza 63 badań klinicznych (w tym 8 badań, do których włączono chorych na CVD) nie wykazała większej częstości dużych sercowo-naczyniowych objawów niepożądanych związanych ze stosowaniem nikotynowej terapii zastępczej, bupropionu i wardenikliny.<sup>127</sup> Nikotynowa terapia zastępcza łączyła się z mniej istotnymi zdarzeniami, takimi jak zaburzenia rytmu serca i dławica, a działanie bupropionu wydawało się zapobiegać występowaniu dużych zdarzeń sercowo-naczyniowych.<sup>127</sup> Stosowanie e-papierosów uważa się za alternatywę mniej szkodliwą od klasycznych papierosów, chociaż nie są one nieszkodliwe. Nowsze urządzenia mogą dostarczać większych dawek nikotyny; ponadto e-papierosy wydzielają inne związki, takie jak pochodne karbonylowe oraz drobne i bardzo drobne cząstki stałe.<sup>128</sup> Chociaż poprzednie przeglądy piśmiennictwa dostarczyły bardzo ograniczonych i niejednoznacznych danych naukowych świadczących o tym, że e-papierosy (głównie pierwszej generacji) ułatwiają zaprzestanie palenia tytoniu w stopniu podobnym do placebo lub nikotynowej terapii zastępczej, najnowsze duże badanie kliniczne wykazało, że są one bardziej skuteczne od nikotynowej terapii zastępczej.<sup>129-133</sup> Do wspomnianego RCT włączono 886 palaczy. W grupie stosującej e-papierosy odsetek abstynencji po upływie roku wynosił 18%, a w grupie otrzymującej nikotynową terapię zastępczą – 9,9% (ryzyko względne [RR], 1,83; 95% przedział ufności [CI] 1,30–2,58; p <0,001).<sup>133</sup>

Jeśli pacjent pali papierosy, lekarz powinien podczas wizyty zastosować strategię „5P”: pytaj o nałóg palenia, poradź zaprzestanie palenia, pamiętaj o ocenie gotowości do zaprzestania palenia, pomagaj palącemu rozstać się z nałogiem (zastosuj farmakoterapię lub zaleć skorzystanie z poradnictwa behawioralnego), planuj kolejne terminy oceny (ryc. 7).

### 3.2.2.2. Dieta i alkohol

Niezdrowa dieta znacząco przyczynia się do rozwoju CAD i progresji choroby. Zmiana diety na prozdrowotną u chorych na CCS skutkowałą zmniejszeniem śmiertelności i częstości zdarzeń sercowo-naczyniowych<sup>134</sup> (zalecenia dietetyczne wymieniono w tab. 8).

Zaleca się dietę śródziemnomorską obfitującą w owoce, warzywa, w tym strączkowe, błonnik, wielonienasycone kwasy tłuszczowe, orzechy i ryby, z wykluczeniem lub ograniczeniem cukrów prostych, czerwonego mięsa, nabiału i nasyconych kwasów tłuszczowych.<sup>135-138</sup> Cho-



**TABELA 8. Charakterystyka zdrowej diety**<sup>134,137,141,142</sup>

Charakterystyka
zwiększone spożycie owoców i warzyw ( $\geq 200$ g każdego z nich codziennie)
35–45 g błonnika dziennie, najlepiej pochodzącego z pełnoziarnistych produktów zbożowych
umiarkowane spożycie orzechów (30 g/d, niesolone)
1–2 porcje ryby tygodniowo (1 porcja tłustej ryby)
ograniczone spożycie chudego mięsa, niskotłuszczowego nabiału i płynnych olei roślinnych
nasycone kwasy tłuszczowe pokrywają $< 10\%$ całkowitej łącznej wartości energetycznej pożywienia; należy je zastępować wielonienasyconymi kwasami tłuszczowymi
jak najmniejsze spożycie nienasyconych kwasów tłuszczowych z grupy trans ( $< 1\%$ łącznej wartości energetycznej pożywienia), najlepiej przy całkowitej rezygnacji z produktów przetworzonych
$\leq 5$ –6 g soli dziennie
w razie spożywania alkoholu, ograniczenie jego konsumpcji do $\leq 100$ g/tydz. lub $< 15$ g/d
unikaj produktów wysokoenergetycznych, takich jak napoje słodzone cukrem

ciaż małe i umiarkowane spożycie alkoholu (1–2 porcje dziennie) nie zwiększa ryzyka MI, spożycie  $> 100$  g alkoholu tygodniowo wiązało się w dużej metaanalizie z większą śmiertelnością z przyczyn CVD i z przyczyn ogólnych.<sup>139</sup> Raport „Globalne obciążenie chorobami 1990–2016” dostarczył wniosku, że całkowita abstynencja alkoholowa wiąże się z najmniejszym ryzykiem śmierci i niepełnosprawności.<sup>140</sup>

### 3.2.2.3. Masa ciała

W badaniu populacyjnym ryzyko nowych rozpoznań CVD oraz chorobowości i śmiertelności z przyczyn CV w ciągu życia było większe u osób z nadwagą lub otyłych w porównaniu z osobami z prawidłowym BMI ( $20$ – $25$  kg/m<sup>2</sup>). Otyłość wiązała się z krótszym trwaniem życia oraz z młodszym wiekiem rozpoznania CVD.<sup>143</sup> Obwód pasa jest markerem otyłości centralnej i jest silnie powiązany z rozwojem CVD i cukrzycy. Zaleca się, by obwód pasa był  $\leq 94$  cm u mężczyzn ( $< 90$  cm u Azjatów) i  $\leq 80$  cm u kobiet.

Wśród pacjentów z CAD odchudzanie często znacząco zmniejsza ryzyko niepożądanych wyników klinicznych.<sup>144</sup> Chociaż wiele dyskutowano na temat względnych korzyści diety z ograniczeniem tłuszczów w porównaniu z dietą z ograniczeniem węglowodanów, Gardner i wsp.<sup>145</sup> wykazali podobne zmniejszenie masy ciała i korzyści u osób przydzielonych losowo do grupy stosującej jedną lub drugą metodę. Takie wyniki utrzymywały się niezależnie od genotypu pacjentów i ich podstawowego wydzielania insuliny. Zaleca się zdrową dietę, w której podaż energii ogranicza się do ilości niezbędnej do utrzymania prawidłowej masy ciała (BMI  $< 25$  kg/m<sup>2</sup>); ponadto zaleca się zwiększenie aktywności fizycznej.

### 3.2.2.4. Aktywność fizyczna

Aktywność fizyczną określa się mianem „tabletki wieloskładnikowej” przez wzgląd na jej wieloaspektowy korzystny wpływ na ograniczenie czynników ryzyka sercowo-naczyniowego i fizjologię układu krążenia.<sup>146,147</sup> Aktywność fizyczna łagodzi dławicę dzięki usprawnieniu podaży tlenu do mięśnia sercowego, a zwiększenie tolerancji wysiłku jest niezależnym czynnikiem predykcijnym lepszego rokowania u mężczyzn i kobiet chorych na CCS, nawet optymalnie leczonych.<sup>122,147,148</sup>

Zwiększenie szczytowego pochłaniania tlenu o każdy 1 ml/kg/min podczas wysiłku wiązało się z 14–17% zmniejszeniem ryzyka śmierci sercowo-naczyniowej i z wszystkich przyczyn zarówno u kobiet, jak i u mężczyzn.<sup>122</sup>

Pacjentom z CCS zaleca się aktywność fizyczną na poziomie 30–60 minut umiarkowanej intensywnego wysiłku tlenowego przez  $\geq 5$  dni tygodniowo.<sup>147</sup> Nawet nieregularna aktywność fizyczna w czasie wolnym zmniejsza ryzyko śmierci wśród pacjentów prowadzących uprzednio siedzący tryb życia,<sup>149</sup> a zwiększenie aktywności fizycznej wiąże się ze zmniejszeniem śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych.<sup>150</sup> Pacjenci prowadzący uprzednio siedzący tryb życia będą wymagali wsparcia, ponawianych zapewnień o korzyściach płynących z ćwiczeń oraz edukacji dotyczącej zachowania w razie wystąpienia dławicy podczas wysiłku, aby mogli osiągnąć 30–60 minut prawie codziennej aktywności fizycznej. Trening oporowy pozwala utrzymać masę, siłę i funkcję mięśni, a w połączeniu z wysiłkiem tlenowym wpływa korzystnie na insulinoporność, gospodarkę tłuszczową i ciśnienie tętnicze.

### 3.2.2.5. Rehabilitacja kardiologiczna

Wielokrotnie wykazywano skuteczność rehabilitacji kardiologicznej w formie ćwiczeń fizycznych w zmniejszaniu śmiertelności i liczby hospitalizacji wśród chorych z CAD w porównaniu z grupą kontrolną niewykonywającą ćwiczeń; korzyści te potwierdza się również współcześnie.<sup>151–153</sup> Większość pacjentów zaczyna rehabilitację kardiologiczną po MI lub rewaskularyzacji; w 12 krajach europejskich kierowano na nią 0–24% pacjentów z CCS.<sup>154</sup> Co ważne, korzyści z rehabilitacji kardiologicznej utrzymują się niezależnie od kategorii diagnostycznej.<sup>151–153</sup>

### 3.2.2.6. Czynniki psychospołeczne

Pacjenci z chorobą serca są obciążeni dwukrotnie większym ryzykiem zaburzeń nastroju i stanów lękowych w porównaniu z osobami bez choroby serca.<sup>155,156</sup> Stres psychospołeczny, depresja i lęk łączą się z gorszym rokowaniem oraz utrudniają chorym wprowadzanie pozytywnych zmian w stylu życia i przestrzegania zaleceń lekarskich. Wytyczne ESC dotyczące prewencji zalecają ocenę w kierunku psychospołecznych czynników ryzyka.<sup>15</sup> Badania kliniczne wykazały, że inter-

wencje psychologiczne (np. doradztwo lub terapia poznawczo-behawioralna) i farmakologiczne łagodzą depresję, lęk i stres; pewne dowody wskazują też na zmniejszenie śmiertelności sercowej i częstości zdarzeń sercowych w porównaniu z placebo.<sup>157-159</sup>

### 3.2.2.7. Czynniki środowiskowe

Ocenia się, że zanieczyszczenia powietrza są jednym z 10 najważniejszych czynników ryzyka umieralności na świecie. Ekspozycja na zanieczyszczenia powietrza zwiększa ryzyko MI, hospitalizacji i śmierci z powodu niewydolności serca, udaru mózgu i zaburzeń rytmu serca.<sup>160</sup> Pacjenci z CCS powinni unikać obszarów bardzo intensywnego ruchu ulicznego. Oczyszczacze powietrza z wysokowydajnymi filtrami cząstek stałych (HEPA) zmniejszają zanieczyszczenie powietrza w pomieszczeniach. Wykazano również, że noszenie masek ochronnych N95 w mocno zanieczyszczonych obszarach ma znaczenie ochronne.<sup>160</sup> Ryzyko CVD zwiększa również zanieczyszczenie hałasem.<sup>161</sup> Powinno się wspierać politykę i regulacje prawne, które wpływają na zmniejszanie zanieczyszczenia powietrza i hałasu, a pacjentów powinno się ostrzegać o związanym z nimi ryzyku.

### 3.2.2.8. Aktywność seksualna

Pacjenci z CCS często martwią się o ryzyko sercowo-naczyniowe związane z aktywnością seksualną i/lub doświadczają zaburzeń seksualnych.<sup>162</sup> Ryzyko spowodowania nagłej śmierci lub MI jest bardzo niskie, szczególnie podczas aktywności seksualnej ze stałym partnerem, w znanym otoczeniu, bez stresu i bez uprzedniego nadmiernego spożycia jedzenia lub alkoholu.<sup>163,164</sup> Chociaż aktywność seksualna przejściowo zwiększa ryzyko MI, jest powodem <1% MI i <1–7% nagłych śmierci.<sup>164</sup> Wydatek energetyczny podczas aktywności seksualnej jest zwykle mały do pośredniego (3–5 ekwiwalentów metabolicznych); często porównuje się go do wydatku energetycznego podczas wchodzenia na drugie piętro.<sup>163,164</sup> Regularna aktywność fizyczna zmniejsza ryzyko zdarzeń niepożądanych podczas aktywności seksualnej.<sup>165</sup> Do zaburzeń seksualnych u pacjentów z CCS zalicza się zmniejszony popęd i aktywność seksualną oraz częste występowanie zaburzeń erekcji. Zaburzenia seksualne mogą być powodowane przez choroby naczyniowe, czynniki psychospołeczne, niektóre leki, polipragmatyzę i zmiany w związku partnerskim.<sup>166</sup> Diuretyki tiazydowe i  $\beta$ -adrenolityki (oprócz nebiwololu) mogą wpływać niekorzystnie na erekcję, chociaż badania publikowane od 2011 roku nie wykazały stałego związku pomiędzy współcześnie stosowanym leczeniem a zaburzeniami erekcji.<sup>162,164,165</sup> Inhibitory fosfodiesterazy 5 stosowane w leczeniu zaburzeń erekcji są zwykle bezpieczne u pacjentów z CCS, lecz nie powinno się ich stosować jednocześnie z azotanami.<sup>164</sup> Pracownicy medyczni po-

winni pytać pacjentów o ich aktywność seksualną oraz oferować im odpowiednie doradztwo.

### 3.2.2.9. Współpraca z pacjentem

Przestrzeganie zaleceń dotyczących modyfikacji stylu życia i leczenia jest wyzwaniem. Przegląd badań epidemiologicznych wykazał, że znaczna liczba pacjentów nie stosuje leków zgodnie z zaleceniami, a 9% zdarzeń sercowo-naczyniowych w Europie mogło być spowodowanych przez niewystarczające przestrzeganie zaleceń.<sup>167</sup> Wśród starszych mężczyzn z chorobą niedokrwienną serca ściślejsze stosowanie się do zaleceń wydaje się wiązać z lepszym rokowaniem niezależnie od innych czynników.<sup>168</sup> Na przestrzeganie zaleceń negatywnie wpływa przyjmowanie wielu leków,<sup>169</sup> a ich skomplikowane dawkowanie wiąże się ponadto z częstszymi hospitalizacjami.<sup>170</sup> Przepisując leki, należy więc w pierwszej kolejności wybierać preparaty, których stosowanie przynosi największe i najlepiej udokumentowane korzyści. Pomocne może być upraszczanie farmakoterapii. Zauważono również pewne korzyści płynące ze stosowania strategii edukacji poznawczej, elektronicznego monitoringu terapii i wsparcia pielęgniarskiego. Przeglądanie wszystkich stosowanych przez pacjenta leków przez pracowników podstawowej opieki medycznej może się przysłużyć pacjentom z wieloma chorobami towarzyszącymi dzięki zminimalizowaniu ryzyka niekorzystnych interakcji i uproszczeniu dawkowania.<sup>117,171-173</sup>

Propagowanie zmiany nawyków i stosowania się do zaleceń powinno być elementem każdej wizyty w placówce podstawowej i specjalistycznej opieki zdrowotnej; należy kłaść nacisk na znaczenie takich działań, zapewniać wsparcie, gdy jest potrzebne, oraz gratulować pacjentom ich osiągnięć. Długoterminowe wsparcie (intensywne w ciągu pierwszych 6 mies., następnie powtarzane co 6 mies. w ciągu 3 lat) w badaniu GOSPEL (Global Secondary Prevention strategiEs to Limit event recurrence after myocardial infarction) skutkowało znaczącą poprawą w zakresie czynników ryzyka oraz zmniejszeniem częstości występowania kilku punktów końcowych związanych ze śmiertelnością i chorobowością.<sup>121</sup> Wieloośrodkowy projekt oceniający styl życia wykazał, że chorzy z CCS byli w stanie wprowadzić radykalne zmiany w stylu życia oraz osiągać poprawę w zakresie czynników ryzyka i sprawności, a ponadto potrafili utrzymać zmiany przez 12 miesięcy.<sup>174</sup>

### 3.2.2.10. Szczepienie przeciwko grypie

Coroczne szczepienie przeciwko grypie może mieć korzystny wpływ na prewencję MI wśród chorych z CCS<sup>175,176</sup> oraz rokowanie w HF,<sup>177</sup> a także zmniejszać śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych wśród dorosłych w wieku  $\geq 65$  lat.<sup>178-180</sup> Zaleca się więc coroczne szczepienie przeciwko grypie osobom z CAD, szczególnie w podeszłym wieku.

## Zalecenia dotyczące modyfikacji stylu życia

Zalecenie	Klasa <sup>a</sup>	Poziom <sup>b</sup>
Zaleca się modyfikację stylu życia jako uzupełnienie odpowiedniego leczenia farmakologicznego <sup>119-122,124,148-153</sup>	I	A
Zaleca się interwencje poznawczo-behawioralne, aby pomóc pacjentom w kształtowaniu zdrowych nawyków <sup>181-183</sup>	I	A
Zaleca się rehabilitację kardiologiczną opartą na ćwiczeniach fizycznych jako skuteczny sposób kształtowania zdrowych nawyków i kontrolowania czynników ryzyka u pacjentów z CCS <sup>151-153</sup>	I	A
Zaleca się zaangażowanie wielodyscyplinarnego zespołu pracowników medycznych (np. kardiologa, lekarza podstawowej opieki zdrowotnej, pielęgniarki, dietetyka, fizjoterapeuty, psychologa i farmakologa) <sup>121,123,181,184</sup>	I	A
Zaleca się interwencje psychologiczne w celu łagodzenia objawów depresji występujących u pacjentów z CCS <sup>126,157</sup>	I	B
Zaleca się coroczne szczepienia przeciwko grypie u pacjentów z CCS, szczególnie w wieku podeszłym <sup>175,176,178,179,185-187</sup>	I	B

a klasa zaleceń

b poziom wiarygodności danych

Skróty: CCS – przewlekły zespół wieńcowy

### 3.3. Leczenie farmakologiczne

Celem leczenia farmakologicznego pacjentów z CCS jest złagodzenie dławicy i niedokrwienia powodowanego wysiłkiem oraz zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym.

Natychmiastowe ustąpienie dławicy lub zapobieganie objawom w sytuacjach, które mogą je powodować, osiąga się zwykle za pomocą szybko działających preparatów nitrogliceryny. Leki przeciwniedokrwienne – a ponadto modyfikacja stylu życia, regularna aktywność fizyczna, edukacja pacjenta i rewaskularyzacja – prowadzą do długoterminowego złagodzenia lub ustąpienia objawów (prewencja długoterminowa).

Celem prewencji zdarzeń sercowo-naczyniowych jest zapobieganie MI i śmierci związanej z CAD, koncentruje się ona głównie na zmniejszeniu częstości zdarzeń zakrzepowych i postępu dysfunkcji komórek. Strategie uwzględniają modyfikację stylu życia i leczenie farmakologiczne wyszczególnione w wytycznych ESC dotyczących prewencji chorób układu sercowo-naczyniowego w praktyce klinicznej w 2016 roku.<sup>15</sup>

#### 3.3.1. Leki przeciwniedokrwienne

##### 3.3.1.1. Ogólna strategia

Leczenie można uznać za optymalne, jeśli pozwala na satysfakcjonującą kontrolę objawów i zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym powiązanych z CCS przy maksymalnej współpracy ze strony chorego i minimalnej liczbie zdarzeń niepożądanych.<sup>188-191</sup> Nie ma jednak uniwersalnej definicji optymalnego leczenia chorych z CCS, w związku z czym leczenie farmakologiczne musi być dostosowane do charakterystyki każdego pacjenta i jego preferencji.<sup>192</sup> Początkowe leczenie farmakologiczne zwykle zawiera jeden lub dwa (zależnie od potrzeby) leki przeciwdławicowe oraz leki stosowane w ramach prewencji

wtórnej CVD.<sup>193</sup> Początkowe leczenie przeciwdławicowe należy dobierać na podstawie spodziewanej tolerancji, która zależy od charakterystyki danego pacjenta, występujących u niego chorób współistniejących, możliwych interakcji z innymi stosowanymi przez niego lekami, jego preferencji wyrażanych po uzyskaniu informacji o możliwych działaniach ubocznych oraz dostępności danego leku. Nadal nie jest pewne, czy łączenie dwóch leków przeciwdławicowych (np. leku  $\beta$ -adrenolitycznego i blokera kanału wapniowego [CCB]) zmniejsza częstość zdarzeń klinicznych skuteczniej od monoterapii lekiem z którejkolwiek grupy.<sup>194-197</sup>

Leki  $\beta$ -adrenolityczne lub CCB zaleca się jako leki pierwszego wyboru, chociaż żadne RCT nie porównało dotąd tej strategii do alternatywnej, uwzględniającej inne leki przeciwniedokrwienne lub skojarzenie leku  $\beta$ -adrenolitycznego i CCB.<sup>191,195</sup> Wyniki metaanalizy 46 badań i 71 porównań metod leczenia przemawiają za stosowaniem skojarzenia leku  $\beta$ -adrenolitycznego i CCB na początku leczenia.<sup>198</sup> Ta sama metaanaliza sugeruje, że kilka leków przeciwniedokrwienych dodawanych do leczenia w ramach terapii drugiego rzutu (azotany długo działające, ranolazy-na, trimetazydyna oraz – w mniejszym stopniu – iwabradyna) może mieć korzystny wpływ w połączeniu z lekiem  $\beta$ -adrenolitycznym lub CCB jako leczenie pierwszego rzutu; jednocześnie brakuje danych dotyczących nikorandyli. Warto jednak zauważyć, że to badanie zbierało dane z RCT, w których jako punkty końcowe przyjęto: użycie azotanów, częstość dławicy, czas do dławicy lub obniżenia odcinka ST i całkowity czas trwania wysiłku. W żadnym badaniu ani metaanalizie nie oceniono z dostateczną mocą wpływu skojarzenia leku  $\beta$ -adrenolitycznego lub CCB z lekiem przeciwniedokrwienym drugiego rzu-

tu na chorobowość lub śmiertelność.<sup>198</sup> Niezależnie od wybranej strategii początkowej należy ponownie ocenić odpowiedź na leczenie po 2–4 tygodniach od jego rozpoczęcia.

### 3.3.1.2. Dostępne leki

Stosowanie leków przeciwniedokrwiennych łączy się z udokumentowanymi korzyściami w zakresie objawów związanych z niedokrwieniem mięśnia sercowego, ale nie zapobiega ono zdarzeniom sercowo-naczyniowym u większości chorych z CCS. **TABELA UZUPEŁNIAJĄCA 3** opublikowana w **SUPLEMENCIE** podsumowuje główne duże działania niepożądane, przeciwwskazania, interakcje lekowe i ostrzeżenia dotyczące stosowania leków przeciwniedokrwiennych, a **TABELA UZUPEŁNIAJĄCA 2** – główne mechanizmy działania leków przeciwniedokrwiennych.

#### 3.3.1.2.1. Azotany

##### Krótko działające azotany w leczeniu napadu dławicy wysiłkowej

Preparaty nitrogliceryny stosowane podjęzykowo i w aerozolu zapewniają natychmiastową ulgę w dławicy wysiłkowej. Nitrogliceryna w aerozolu działa szybciej niż podjęzykowo.<sup>199</sup> W razie wystąpienia dławicy pacjent powinien usiąść (pozycja stojąca sprzyja omdleniom, a leżąca zwiększa powrót żylny i obciążenie wstępne) i zażyć nitroglicerynę (tabletką 0,3–0,6 mg podjęzykowo, bez połykania albo 0,4 mg w aerozolu na język, również bez połykania ani wdychania) co 5 minut, dopóki ból nie ustąpi, aż do maksymalnie 1,2 mg w ciągu 15 minut. Jeśli po tym czasie dławica się utrzymuje, niezbędna jest niezwłoczna pomoc medyczna. Można zażyć nitroglicerynę profilaktycznie przed aktywnością fizyczną, o której wiadomo, że powoduje dławicę. Diazotan izosorbidu (5 mg podjęzykowo) cechuje się nieco wolniejszym początkiem działania niż nitrogliceryna, ponieważ jest metabolizowana w wątrobie do monoazotanu. Efekt diazotanu izosorbidu może się utrzymywać  $\leq 1$  godzinę, jeśli się go zażywa podjęzykowo, albo kilka godzin, jeśli się go połyka.

##### Długo działające azotany w zapobieganiu dławicy

Zastosowanie długo działających preparatów azotanów (np. nitrogliceryna, diazotan izosorbidu i monoazotan izosorbidu) powinno się rozważyć jako leczenie drugiego rzutu w celu łagodzenia dławicy, jeśli leczenie  $\beta$ -adrenolitykiem lub niedihydropirydynowym (nie-DHP) CCB jest przeciwwskazane, źle tolerowane lub niewystarczające do kontroli objawów. W rzeczywistości niewiele jest danych dotyczących porównania azotanów z  $\beta$ -adrenolitykami lub CCB, na których podstawie można by wnioskować o ich względnej skuteczności.<sup>200</sup> Azotany stosowane przez dłuższy czas tracą skuteczność z powodu rozwoju tolerancji, stąd wymóg zalecania 10–14-godzinnych przerw, podczas których cho-

ry przyjmuje małą dawkę azotanu lub nie przyjmuje go wcale.<sup>201</sup> Można podawać nitroglicerynę doustnie lub przezskórną w formie plastrów wolno uwalniających lek. Biodostępność diazotanu izosorbidu zależy od konwersji w wątrobie (która może być różna w zależności od pacjenta) i jest zwykle mniejsza niż biodostępność monoazotanu izosorbidu (jego aktywnego metabolitu), który jest w 100% biodostępny. W stosowaniu wszystkich preparatów kluczowe jest ostrożne dawkowanie, które pozwala uzyskać maksymalną kontrolę objawów przy dobrej tolerancji leku. Powinno się je odstawiać stopniowo, aby uniknąć nasilenia dławicy „z odbicia”.<sup>202</sup> Do najczęstszych działań niepożądanych należą: niedociśnienie, bóle głowy i zaczerwienienie skóry twarzy. Wśród przeciwwskazań wyróżnia się kardiomiopatię przerostową z zawężaniem drogi odpływu LV, ciężką stenozę aortalną i stosowanie jednocześnie inhibitorów fosfodiesterazy 5 (np. sildenafilu, tadalafilu lub wardenafilu) lub riocycyguatu.

#### 3.3.1.2.2. $\beta$ -adrenolityki

Dawkę  $\beta$ -adrenolityku powinno się dobrać tak, aby uzyskać częstotliwość rytmu serca 55–60 uderzeń/min w spoczynku.<sup>203,204</sup> Odstawianie powinno się odbywać stopniowo, nie nagle. W leczeniu tachykardii wywołanej przez DHP-CCB można kojarzyć  $\beta$ -adrenolityki z DHP-CCB, choć wartość kliniczna tego postępowania jest niepewna.<sup>205-208</sup> Należy zachować ostrożność, łącząc  $\beta$ -adrenolityk z werapamilem lub diltiazemem z uwagi na możliwość zaostrzenia HF i spowodowania nadmiernej bradykardii i/lub bloku przedsionkowo-komorowego. Połączenie  $\beta$ -adrenolityku z azotanem zmniejsza tachykardię powodowaną przez ten drugi lek. Wśród najważniejszych działań ubocznych  $\beta$ -adrenolityków wymienia się: męczliwość, depresję, bradykardię, blok przedsionkowo-komorowy, skurcz oskrzeli, obkurczenie naczyń obwodowych, hipotensję ortostatyczną, impotencję i maskowanie objawów hipoglikemii.

Stosowanie  $\beta$ -adrenolityków wiąże się ze znaczącym zmniejszeniem śmiertelności i częstości zdarzeń sercowo-naczyniowych u części chorych z niedawnym MI oraz u chorych z HF i ze zmniejszoną LVEF,<sup>209-215</sup> ale korzyści u chorych na CAD, którzy nie przeżyli MI ani HF, są mniej pewne; brakuje bowiem potwierdzających je badań kontrolowanych placebo.<sup>216</sup> Analiza retrospektywna 21 860 dobieganych parami pacjentów z rejestru REACH (REduction of Atherothrombosis for Continued Health) nie wykazała zmniejszenia ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych u osób leczonych  $\beta$ -adrenolitykami z powodu CAD przy obciążeniu czynnikami ryzyka, z powodu przebytego MI lub z powodu CAD bez przebytego MI.<sup>217</sup> W retrospektywnym rejestrze narodowym obejmującym 755 215 pacjentów w wieku  $\geq 65$  lat z CAD

bez MI lub HF ze zmniejszoną LVEF w wywiadzie, których poddano planowej PCI, zalecenie  $\beta$ -adrenolityków przy wypisie nie wiązało się ze zmniejszeniem chorobowości i ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych ani po 30 dniach, ani po 3 latach obserwacji.<sup>218</sup> U pacjentów z przebyłym MI lub bez MI, których poddano CABG, stosowanie  $\beta$ -adrenolityków wiązało się z mniejszym długoterminowym ryzykiem śmierci i niepożądanych zdarzeń sercowo-naczyniowych.<sup>219</sup> Inne badania obserwacyjne i metaanalizy kwestionowały korzyści z długotrwałego (>1 roku) leczenia  $\beta$ -adrenolitykami u pacjentów z przebyłym MI.<sup>216,220-224</sup> Takie postępowanie nadal jest przedmiotem dyskusji.<sup>225</sup> Niepewna pozostaje także rola  $\beta$ -adrenolityków w porównaniu z ACEI.

### 3.3.1.2.3. Blokery kanałów wapniowych

Chociaż CCB łagodzą objawy i niedokrwienie mięśnia sercowego, nie wykazano, aby zmniejszały częstość występowania dużych chorobowych punktów końcowych lub zgonu u pacjentów z CCS.

#### Leki niedihydropirydynowe (nie-DHP; blokery kanałów wapniowych zmniejszające częstotliwość pracy serca)

**Werapamil.** Wśród szerokich wskazań do stosowania werapamilu znajdują się wszystkie typy dławicy (wysiłkowa, naczynioskurczowa i niestabilna), częstoskurcze nadkomorowe i nadciśnienie tętnicze. Pośrednie dane naukowe sugerują, że cechuje się on dobrym profilem bezpieczeństwa, chociaż wiąże się z ryzykiem bloku przedsionkowo-komorowego, bradykardii i HF. Ma podobne działanie przeciwdławicowe jak metoprolol.<sup>229</sup> Stosowany w nadciśnieniu tętniczym z towarzyszącą CAD wiąże się z mniejszą – w porównaniu z atenololem – liczbą przypadków cukrzycy, rzadszym występowaniem napadów dławicowych<sup>230</sup> i depresji.<sup>231</sup> Nie zaleca się stosowania  $\beta$ -adrenolityków w skojarzeniu z werapamilem z powodu ryzyka bloku przedsionkowo-komorowego.

**Diltiazem.** Diltiazem jest korzystniejszy od werapamilu w leczeniu dławicy wysiłkowej z powodu rzadszego występowania działań niepożądanych. Podobnie jak werapamil działa poprzez rozszerzenie naczyń obwodowych, łagodzenie skurczu tętnic wieńcowych powodowanego wysiłkiem, umiarkowany ujemny efekt inotropowy i hamowanie węzła zatokowo-przedsińcowego. Nie ma badań porównujących wyniki stosowania werapamilu i diltiazemu.

U wybranych pacjentów leki nie-DHP można łączyć z  $\beta$ -adrenolitykami w leczeniu dławicy. W takich sytuacjach należy jednak ściśle monitorować stan chorych w kierunku nadmiernej bradykardii lub objawów HF. Nie zaleca się stosowania nie-DHP-CCB u osób z HF.

#### Leki dihydropirydynowe

**Długo działająca nifedypina.** Stosowanie tego leku, będącego silnym środkiem rozszerzającym naczynia tętnicze, wiąże się z niewieloma poważnymi działaniami ubocznymi. Szczególnie dokładnie oceniono stosowanie długo działającej nifedypiny w skojarzeniu z  $\beta$ -adrenolitykiem u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i dławicą.<sup>232</sup> W badaniu ACTION (A Coronary disease Trial Investigating Outcome with Nifedipine gastrointestinal therapeutic system), dużym badaniu kontrolowanym placebo, dodanie długo działającej nifedypiny (60 mg 1 × dz.) do standardowego leczenia dławicy nie wpływało na przeżycie wolne od istotnych zdarzeń sercowo-naczyniowych. Udowodniono, że długo działająca nifedypina jest bezpieczna i ogranicza konieczność wykonywania koronarografii oraz innych interwencji sercowo-naczyniowych.<sup>232</sup> Jest niewiele względnych przeciwwskazań do stosowania nifedypiny (ciężka stenoz aortalna, kardiomiopatia przerostowa z zawężaniem drogi odpływu LV lub HF) i ostrożne kojarzenie z  $\beta$ -adrenolitykiem jest zwykle możliwe i wskazane. Rozszerzenie naczyń prowadzi do działań niepożądanych: bólu głowy i obrzęków wokół kostek.

**Amlodypina.** Ze względu na bardzo długi czas półtrwania i dobrą tolerancję amlodypina jest skutecznym lekiem przeciwdławicowym i przeciwnadciśnieniowym przy dawkowaniu 1 × dz., co odróżnia ją od leków podawanych 2 lub 3 × dz. Ma niewiele działań niepożądanych – ograniczają się one głównie do obrzęków wokół kostek. U pacjentów z CCS i prawidłowym ciśnieniem tętniczym (~75% otrzymywało  $\beta$ -adrenolityk) amlodypina w dawce 10 mg/d zmniejszała częstość rewaskularyzacji wieńcowych i hospitalizacji z powodu dławicy w 24-miesięcznej obserwacji.<sup>233</sup> Amlodypina podawana w dawce 5 mg zwiększanej do 10 mg/d (dawki skutecznej) łagodzi dławicę wysiłkową lepiej niż atenolol w dawce 50 mg/d, a skojarzenie tych leków jest jeszcze skuteczniejsze.<sup>234</sup> Połączenie CCB z  $\beta$ -adrenolitykiem stosuje się jednak zbyt rzadko, nawet w badaniach, które donoszą o „optymalnie leczonej” stabilnej dławicy wysiłkowej.

### 3.3.1.2.4. Iwabradyna

Wykazano, że iwabradyna nie jest gorsza od atenololu lub amlodypiny w leczeniu dławicy i niedokrwienia u chorych z CCS.<sup>235,236</sup> Dodanie iwabradyny w dawce 7,5 mg 2 × dz. do atenololu zapewniało lepszą kontrolę częstotliwości rytmu serca i dławicy.<sup>237</sup> U 10 917 pacjentów z dławicą ograniczającą aktywność fizyczną włączonych do oceniającego chorobowość i śmiertelność badania BEAUTIFUL (I<sub>f</sub> Inhibitor Ivabradine in Patients with Coronary Artery Disease and Left Ventricular Dysfunction) iwabradyna nie zmniejszała ryzyka złożonego punktu końcowego (zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, ho-

spitalizacja z powodu MI albo HF).<sup>238</sup> Również w badaniu SIGNIFY (Study Assessing the Morbidity-Mortality Benefits of the I<sub>f</sub> Inhibitor Ivabradine In Patients with Coronary Artery Disease), w którym uczestniczyło 19 102 pacjentów z CAD bez HF i z częstotliwością rytmu serca  $\geq 70$  uderzeń/min, nie wykazano znaczącej różnicy pomiędzy grupą otrzymującą iwabradynę a grupą placebo w częstości występowania pierwszorzędowego złożonego punktu końcowego (zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych i MI niezakończony zgonem).<sup>239</sup> Stosowanie iwabradyny wiązało się z częstszym występowaniem pierwszorzędowego punktu końcowego u 12 049 pacjentów z dławicą ograniczającą aktywność, chociaż nie odnotowano tego efektu u chorych bez dławicy ograniczającej aktywność ( $p = 0,02$  dla interakcji). W 2014 roku Europejska Agencja Leków wydała zalecenie w celu zmniejszenia ryzyka bradykardii i zleciła dodatkowe badania nad iwabradyną.<sup>240</sup> Podsumowując: zaprezentowane wyniki uzasadniają użycie iwabradyny jako leku drugiego rzutu u pacjentów z CCS.

#### 3.3.1.2.5. Nikorandyl

Nikorandyl jest azotową pochodną nikotynamidu. Ma działanie przeciwdławicowe podobne do azotanów lub  $\beta$ -adrenolityków.<sup>241,244</sup> Działania uboczne obejmują nudności, wymioty oraz potencjalnie ciężkie owrzodzenia jamy ustnej, jelit i błony śluzowej.<sup>245</sup>

W kontrolowanym placebo badaniu IONA (Impact Of Nicorandil in Angina), którym objęto 5126 pacjentów, wykazano, że stosowanie nikorandyli znacząco zmniejsza częstość występowania złożonego punktu końcowego (zgon z powodu CAD, MI niezakończony zgonem albo nieplanowana hospitalizacja z powodu podejrzenia dławicy) u pacjentów z CCS, ale nie wpływał na częstość zgonu z powodu choroby niedokrwiennej serca lub MI niezakończony zgonem.<sup>246</sup> Przedstawione wyniki uzasadniają użycie nikorandyli jako leku drugiego rzutu u pacjentów z CCS.

#### 3.3.1.2.6. Ranolazyna

Ranolazyna jest wybiórczym inhibitorem późnego dokomórkowego prądu sodowego. Działania niepożądane obejmują: zawroty głowy, nudności i zaparcia. Dodatkowo ranolazyna wydłuża QTc i dlatego powinno się zachować ostrożność, stosując ją u pacjentów z wydłużeniem QT lub w skojarzeniu z innymi lekami o podobnym działaniu.

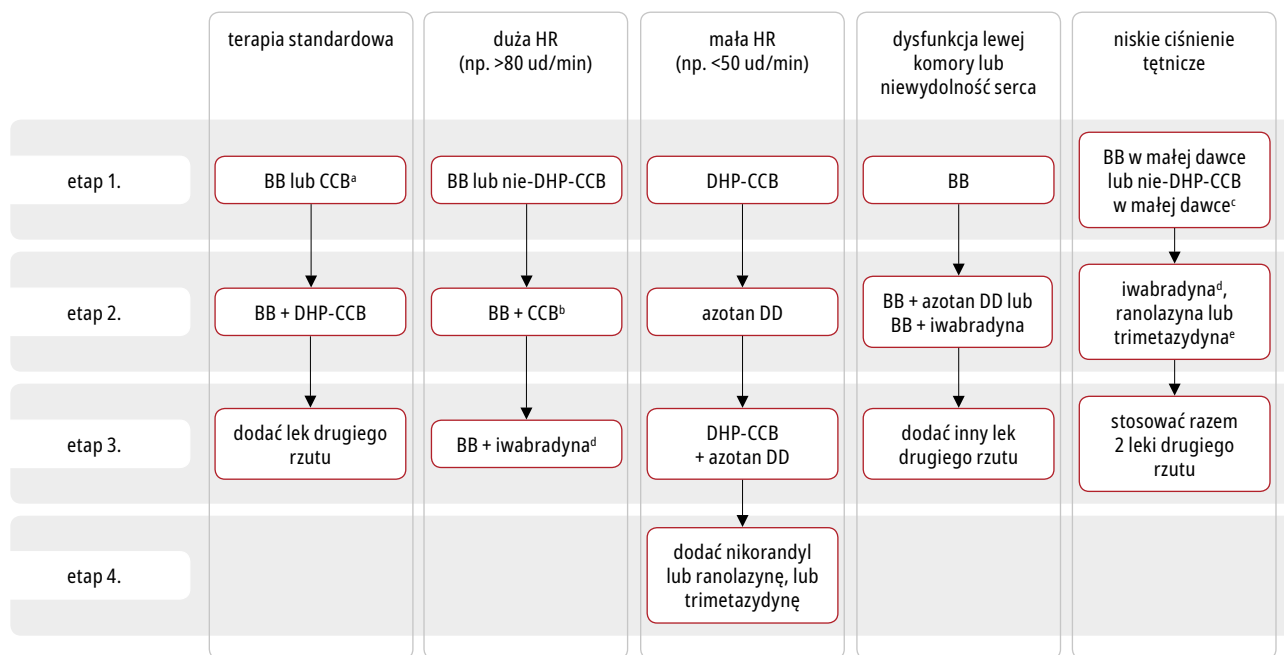
W badaniu kontrolowanym placebo obejmującym 6560 pacjentów z ACS bez uniesienia odcinka ST dodanie ranolazyny do standardowego leczenia nie zmniejszało częstości występowania pierwszorzędowego punktu końcowego (zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, MI lub nawracające niedokrwienie).<sup>247</sup> W stosunkowo dużej podgrupie chorych z przewlekłą dławicą

( $n = 3565$ ) obserwowano znaczące zmniejszenie częstości nawrotów niedokrwienia, nasilenia dławicy i konieczności intensyfikacji leczenia przeciwdławicowego.<sup>248</sup> W innym badaniu kontrolowanym placebo, którym objęto chorych na cukrzycę i CAD otrzymujących jeden lub dwa leki przeciwdławicowe, ranolazyna łączyła dławicę i zmniejszała konieczność stosowania nitrogliceryny podjęzykowo, a przy tym była dobrze tolerowana.<sup>249</sup> W badaniu RIVER-PCI (Ranolazine for Incomplete Vessel Revascularization Post-Percutaneous Coronary Intervention) stosowanie ranolazyny nie zmniejszało częstości rewaskularyzacji z powodu niedokrwienia ani hospitalizacji bez rewaskularyzacji u 2651 pacjentów z przewlekłą dławicą i niepełną rewaskularyzacją w wywiadzie. Do badania włączono zarówno pacjentów po PCI z powodu CAD, jak i osoby, które nie przeżyły PCI. Nie wykazano również złagodzenia dławicy po roku.<sup>250,251</sup>

Zaprezentowane wyniki przemawiają za użyciem ranolazyny jako leku drugiego rzutu u pacjentów z CCS i dławicą oporną na standardowe leczenie przeciwdławicowe uwzględniające  $\beta$ -adrenolityki, CCB i/lub długo działające azotany. Nie ma tymczasem danych naukowych przemawiających za stosowaniem ranolazyny u pacjentów z CCS, ale niepoddanych pełnej rewaskularyzacji.

#### 3.3.1.2.7. Trimetazydyna

Wydaje się, że trimetazydyna nie powoduje hemodynamicznie istotnych działań niepożądanych.<sup>252</sup> Według raportu Europejskiej Agencji Leków z czerwca 2012 roku trimetazydyna w dawce 35 mg 2  $\times$  dz. dodana do  $\beta$ -adrenolityku (atenololu) łączyła wysiłkowe niedokrwienie mięśnia sercowego.<sup>253,254</sup> Podtrzymuje się przeciwwskazanie do jej stosowania w chorobie Parkinsona i zaburzeniach motorycznych, takich jak drżenie, sztywność mięśniowa, zaburzenia chodu i zespół niespokojnych nóg. Opublikowana w 2014 roku metaanaliza 13 badań, głównie chińskich, które objęły w sumie 1628 pacjentów, wykazała, że leczenie trimetazydyną dodaną do innych leków przeciwdławicowych wiązało się z mniejszą – w porównaniu z leczeniem innymi lekami przeciwdławicowymi stosowanymi w stabilnej dławicy piersiowej – średnią liczbą napadów dławicowych w tygodniu, mniejszym tygodniowym zapotrzebowaniem na nitroglicerynę, dłuższym czasem do obniżenia odcinka ST o 1 mm, większym całkowitym obciążeniem wysiłkiem i dłuższym czasem kontynuacji wysiłku na jego szczycie.<sup>255</sup> Zaprezentowane wyniki przemawiają za stosowaniem trimetazydyny jako leku drugiego rzutu u chorych z CCS, jeśli inne leki przeciwdławicowe nie zapewniają dostatecznej kontroli objawów albo jeśli nie są tolerowane.



**RYCINA 8.** Sugerowana stopniowana strategia długotrwałej farmakoterapii przeciwniedokrwiennej u chorych z przewlekłymi zespołami wieńcowymi i swoistymi cechami wyjściowymi. Zaproponowane podejście należy dopasować do cech i preferencji każdego pacjenta. Ze względu na ograniczone dane naukowe dotyczące skojarzeń różnych leków w różnych sytuacjach klinicznych, zaproponowane opcje są tylko orientacyjnymi spośród potencjalnych kombinacji leków i nie stanowią formalnych zaleceń.

- a Leczenie skojarzone BB z DHP-CCB należy rozważyć jako leczenie pierwszego wyboru; leczenie skojarzone BB lub CCB z lekiem drugiego wyboru można rozważyć jako leczenie pierwszego wyboru.
- b Leczenie skojarzone BB z nie-DHP-CCB należy rozpoczynać od stosowania każdego z tych leków małych dawek, ściśle monitorując tolerancję leczenia, szczególnie HR i ciśnienie tętnicze.
- c Stosując BB w małej dawce lub nie-DHP-CCB w małej dawce, należy ściśle monitorować tolerancję leczenia, szczególnie HR i ciśnienie tętnicze.
- d Iwabradyny nie należy stosować w skojarzeniu z nie-DHP-CCB.
- e Rozważyć dodanie leku wybranego na 2. etapie leczenia do leku wybranego na 1. etapie leczenia, jeśli wartość ciśnienia tętniczego się nie zmienia.

Skróty: BB – β-bloker, CCB – bloker kanału wapniowego (z jakiegokolwiek grupy), DD – długo działający, DHP-CCB – dihidropirydynowy bloker kanału wapniowego, HF – niewydolność serca, HR – częstotliwość rytmu serca, nie-DHP-CCB – niedihidropirydynowy bloker kanału wapniowego, ud/min – uderzeń na minutę

### 3.3.1.2.8. Allopuryinol

W 2010 roku RCT, do którego włączono 65 chorych z CAD, wykazało, że allopuryinol w dawce 600 mg/d wydłuża czas do obniżenia odcinka ST i wystąpienia dławicy.<sup>256</sup> Obserwacyjne badanie 29 298 epizodów zastosowania allopuryinolu wykazało jego związek ze zmniejszeniem ryzyka MI u osób w podeszłym wieku, szczególnie gdy go stosowano ponad 2 lata.<sup>257</sup> Rola allopuryinolu w zmniejszaniu częstości zdarzeń sercowych w CVD pozostaje niejasna.<sup>258</sup>

Proponuje się stopniowaną strategię leczenia przeciwniedokrwiennego w CCS w zależności od niektórych wyjściowych cech pacjenta (RYC. 8). Niepełna odpowiedź na leczenie lub jego zła tolerancja na danym etapie uzasadniają przejście do następnego etapu. Strategię należy dopasować do cech i preferencji każdego pacjenta; nie musi ona przebiegać zgodnie z kolejnością wskazaną na RYCIENIE 8.

### 3.3.1.3. Pacjenci z niskim ciśnieniem tętniczym

U pacjentów z niskim ciśnieniem tętniczym zaleca się rozpoczynać leczenie przeciwdławicowe

od bardzo małych dawek, wybierając w pierwszej kolejności leki wywierające ograniczony wpływ na ciśnienie tętnicze lub niemające go w ogóle. Można spróbować najpierw podać małą dawkę β-adrenolityku lub nie-DHP-CCB i ściśle monitorować tolerancję leku. Można również zastosować iwabradynę (u chorych z rytmem zatokowym), ranolazynę lub trimetazydynę.

### 3.3.1.4. Pacjenci z niską częstotliwością rytmu serca

Podwyższona częstotliwość rytmu serca koreluje liniowo z częstością zdarzeń sercowo-naczyniowych. Wykazano korzyści z przyjęcia za cel terapeutyczny zmniejszenia częstości rytmu serca przy użyciu różnych leków w podgrupach pacjentów z CCS.<sup>203,259-261</sup> Przy wyjściowej bradykardii (np. częstotliwości rytmu serca <60 uderzeń/min) powinno się unikać leków zmniejszających częstość rytmu serca (β-adrenolityków, iwabradyny i CCB zmniejszających częstość rytmu serca) lub stosować je ostrożnie, a jeśli są potrzebne, rozpoczynać leczenie od bardzo małych dawek. W pierwszej kolejności powinno się podawać

## Zalecenia dotyczące stosowania leków przeciwniedokrwiennych u pacjentów z przewlekłym zespołem wieńcowym

Zalecenie	Klasa <sup>a</sup>	Poziom <sup>b</sup>
<b>zalecenia ogólne</b>		
W leczeniu objawowych pacjentów stosuje się ≥1 lek przeciwdławicowy/przeciwniedokrwienny w połączeniu z lekami zapobiegającymi zdarzeniom sercowym	I	C
Zaleca się edukowanie pacjentów, aby poszerzyć ich wiedzę o chorobie, czynnikach ryzyka i strategiach leczenia	I	C
Zaleca się odpowiednio częstą ocenę odpowiedzi pacjenta na leczenie (np. 2–4 tyg. po rozpoczęciu leczenia) <sup>262</sup>	I	C
<b>łagodzenie objawów dławicy/niedokrwienia<sup>c</sup></b>		
Zaleca się stosowanie krótko działających azotanów w celu natychmiastowego złagodzenia objawów dławicy wysiłkowej <sup>195,263</sup>	I	B
Zaleca się stosowanie β-adrenolityków i/lub CCB w celu kontrolowania częstotliwości rytmu serca i objawów w ramach leczenia pierwszego rzutu <sup>205,264</sup>	I	A
Jeśli stosowanie β-adrenolityku lub CCB nie zapewnia dostatecznej kontroli objawów dławicy, należy rozważyć połączenie β-adrenolityku i DHP-CCB	IIa	C
Należy rozważyć skojarzenie β-adrenolityku i DHP-CCB w ramach leczenia pierwszego rzutu <sup>194,198,264</sup>	IIa	B
Należy rozważyć zastosowanie długo działających azotanów jako leczenia drugiego rzutu, gdy początkowe leczenie za pomocą β-adrenolityków i/lub DHP-CCB jest przeciwwskazane, źle tolerowane lub nie wystarcza do opanowania objawów dławicowych <sup>200,201</sup>	IIa	B
Przepisując długo działające azotany, należy rozważyć zalecenie przerw, podczas których pacjent przyjmuje małą dawkę leku lub nie przyjmuje go wcale, aby zapobiec rozwinięciu się tolerancji <sup>201</sup>	IIa	B
Należy rozważyć zastosowanie nikorandyli, <sup>241-244,246</sup> ranolazyny, <sup>248,265</sup> iwabradyny <sup>235-237</sup> lub trimetazydyny <sup>252,255</sup> jako leczenia drugiego rzutu, aby zmniejszyć częstość występowania objawów dławicy i poprawić tolerancję wysiłku u pacjentów, u których leczenie za pomocą β-adrenolityków, CCB i długo działających azotanów jest przeciwwskazane, źle tolerowane lub niewystarczające do opanowania objawów dławicowych	IIa	B
Można rozważyć zastosowanie ranolazyny lub trimetazydyny jako leczenia pierwszego rzutu w celu zmniejszenia częstości napadów dławicy i poprawienia tolerancji wysiłku u pacjentów z wyjściowo wolną czynnością serca i niskim ciśnieniem tętniczym	IIb	C
Można rozważyć skojarzenie β-adrenolityku lub CCB z lekami drugiego rzutu (ranolazyną, nikorandylem, iwabradyną i trimetazydyną) jako leczenie pierwszego rzutu u wybranych pacjentów, uwzględniając częstotliwość rytmu serca, ciśnienie tętnicze i tolerancję leku <sup>198</sup>	IIb	B
Nie zaleca się stosowania azotanów u pacjentów z kardiomiopatią przerostową z zawężeniem drogi odpływu lewej komory <sup>266</sup> lub stosujących jednocześnie inhibitory fosfodiesterazy <sup>267</sup>	III	B

a klasa zaleceń

b poziom wiarygodności danych

c Nie wykazano korzystnego wpływu na rokowanie.

Skróty: CCB – bloker kanału wapniowego, CCS – przewlekły zespół wieńcowy, DHP-CCB – dihydropirydynowy bloker kanału wapniowego

leki przeciwdławicowe, które nie zmniejszają częstotliwości rytmu serca.

### 3.3.2. Zapobieganie zdarzeniom sercowym

#### 3.3.2.1. Leki przeciwplatekcyjne

Aktywacja i agregacja płytek krwi przyczyniają się do objawowej zakrzepicy wieńcowej, co stanowi podstawę do zastosowania u pacjentów z CCS leków przeciwplatekcyjnych, charakteryzujących się pozytywnym bilansem korzyści (zapobieganie zdarzeniom niedokrwiennym) i ryzyka (zwiększanie ryzyka krwawienia). Podwójne leczenie przeciwplatekcyjne (DAPT) z użyciem kwasu acetylosalicylowego (ASA) i doustnego inhibitora P2Y<sub>12</sub> stanowi podstawę leczenia przeciwzakrzepowego po MI i/lub PCI.

##### 3.3.2.1.1. Kwas acetylosalicylowy w niskiej dawce

Działanie ASA polega na nieodwracalnym blokowaniu płytkowej cyklooksygenazy 1, a co za tym idzie – produkcji tromboksanu. Dawka ≥75 mg/d

stosowana przewlekłe pozwala zwykle całkowicie zablokować ten proces. Wyższe dawki łączą się z częstszym występowaniem żołądkowo-jelitowych działań niepożądanych. Dostępne dane przemawiają za stosowaniem dawki 75–100 mg w prewencji zdarzeń niedokrwiennych u chorych z CAD z lub bez MI w wywiadzie.<sup>268-270</sup> Stosowanie ASA nie wymaga kontroli aktywności płytek krwi, ponieważ blokada cyklooksygenazy 1 u pacjentów stosujących się do zaleceń jest stała i przewidywalna.<sup>271</sup> Chociaż inne niewybiórcze niesteroidowe leki przeciwzapalne, takie jak ibuprofen, odwracalnie blokują cyklooksygenazę 1, z uwagi na ich niekorzystny wpływ na ryzyko sercowo-naczyniowe nie można ich zalecać jako alternatywnego leczenia u osób nietolerujących ASA.<sup>272</sup>



### 3.3.2.1.2. Doustne inhibitory P2Y<sub>12</sub>

Inhibitory P2Y<sub>12</sub> blokują receptor P2Y<sub>12</sub> w płytkach krwi. Odgrywa on kluczową rolę w aktywacji płytek krwi i wzmacnia proces tworzenia skrzeplin w tętnicach. Kłopidogrel i prasugrel są tienopirydynowymi prolekami, które nieodwracalnie blokują P2Y<sub>12</sub> poprzez aktywne metabolity. Tikagrelor odwracalnie blokuje P2Y<sub>12</sub> i nie wymaga aktywacji metabolicznej.

W badaniu CAPRIE (Clopidogrel vs. Aspirin in Patients at Risk of Ischemic Events) wykazano niewielką ogólną korzyść ze stosowania kłopidogrelu w porównaniu z ASA w zapobieganiu zdarzeń sercowo-naczyniowych u pacjentów z przebyłym MI, przebyłym udarem mózgu lub z PAD, przy zachowaniu podobnego profilu bezpieczeństwa.<sup>273</sup> Analiza podgrup sugeruje większą korzyść ze stosowania kłopidogrelu u pacjentów z PAD. Kłopidogrel wykazuje również podobną skuteczność do tikagreloru u pacjentów z PAD, pomimo słabszego działania przeciwplatekowego.<sup>274</sup> Działanie kłopidogrelu ograniczają zmienne efekty farmakologiczne związane z wariantami utraty funkcji genu *CYP2C19*, przez które lek jest u niektórych pacjentów nieskuteczny.<sup>271</sup> Leki blokujące *CYP2C19*, takie jak omeprazol, mogą zmniejszać odpowiedź na kłopidogrel.<sup>275</sup>

Prasugrel wykazuje szybsze, bardziej przewidywalne i przeważnie silniejsze działanie przeciwplatekowe w porównaniu z kłopidogrelem. Nie jest również podatny na interakcje lekowe zależne od możliwej utraty funkcji *CYP2C19*. Prasugrel wykazuje większą skuteczność niż kłopidogrel u pacjentów z ACS leczonych ASA i poddanych PCI, chociaż nie dotyczy to pacjentów z ACS leczonym farmakologicznie.<sup>276,277</sup> Stosowanie prasugrelu wiąże się u pacjentów z ACS poddanych PCI z większą niż przy stosowaniu kłopidogrelu liczbą krwawień, zarówno zakończonych, jak i niezakończonych zgonem, co w efekcie jest niekorzystne dla chorych po udarze niedokrwiennym mózgu i łączy się z brakiem wyraźnej korzyści u osób >75. rż. lub wających <60 kg.<sup>276</sup>

Tikagrelor wykazuje najbardziej przewidywalny i stabilnie wysoki poziom blokowania P2Y<sub>12</sub> podczas leczenia podtrzymującego, pod warunkiem że chory przestrzega zaleceń.<sup>219</sup> Lek ten zaczyna działać szybciej od kłopidogrelu i również szybciej – i bardziej przewidywalnie – przestaje działać.<sup>278-280</sup> Tikagrelor w monoterapii ma u pacjentów poddanych PCI podobną skuteczność i profil bezpieczeństwa co ASA w monoterapii.<sup>281</sup> Zastosowanie tikagreloru w dawce nasycającej 180 mg, a następnie 90 mg 2 × dz. u pacjentów z ACS leczonych ASA wiązało się z mniejszą liczbą zdarzeń niedokrwiennych w porównaniu z kłopidogrelem, niezależnie od strategii rewaskularyzacji, ale kosztem większej liczby krwawień niezakończonych zgonem.<sup>282,283</sup> Tikagrelor w dawkach 90 lub 60 mg 2 × dz., stosowany u stabilnych pacjentów z MI w wywiadzie,

którzy w ciągu ostatnich 1–3 lat otrzymywali ASA, zmniejszał łączne występowanie MI, udaru lub zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych w porównaniu z placebo w 3-letniej obserwacji.<sup>284</sup> Obie dawki tikagreloru zwiększały częstość krwawień niezakończonych zgonem, nie zwiększając częstości krwawień zakończonych zgonem. Równoważna skuteczność i podobne profile bezpieczeństwa obu dawek tikagreloru tłumaczy się podobnym poziomem blokowania płytek krwi.<sup>285</sup> Tikagrelor może być przyczyną duszności, która często jest przejściowa i najczęściej łagodna oraz dobrze tolerowana; wyjątkowo wymaga on zamiany na pochodną tienopirydynową.<sup>286,287</sup> Tikagrelor jest metabolizowany przez *CYP3A* i dlatego nie powinno się go kojarzyć z silnymi inhibitorami i aktywatorami *CYP3A*.

Optymalny czas włączenia inhibitorów P2Y<sub>12</sub> przed koronarografią i możliwą PCI u chorych z CCS jest niepewny, chociaż coraz częstsze wykorzystywanie dostępu przez tętnicę promieniową i coraz większe doświadczenie kliniczne pozwala rozważyć użycie kłopidogrelu w ramach leczenia wstępnego u pacjentów, u których konieczność wykonania PCI jest wysoce prawdopodobna.<sup>284</sup> Ograniczone dane z badań farmakodynamicznych przemawiają za stosowaniem prasugrelu lub tikagreloru poza wskazaniami u poddawanych planowej PCI stabilnych chorych, którzy są obciążeni dużym ryzykiem zakrzepicy w stencie, ale nie określono stosunku skuteczności do bezpieczeństwa tej strategii w porównaniu z kłopidogrelem.<sup>288</sup>

### 3.3.2.1.3. Czas trwania podwójnego leczenia przeciwplatekowego

U większości pacjentów poddanych PCI z powodu stabilnej dławicy najlepszym stosunkiem skuteczności do bezpieczeństwa charakteryzuje się 6-miesięczne DAPT.<sup>284</sup> Nie zaleca się przedwczesnego odstawiania inhibitorów P2Y<sub>12</sub> z uwagi na zwiększone ryzyko zakrzepicy w stencie.<sup>284</sup> Można jednak rozważyć krótsze DAPT u osób obciążonych dużym ryzykiem krwawienia zagrażającego życiu w przypadkach bardzo niskiego ryzyka zakrzepicy w stencie po 1–3 miesiącach.<sup>284</sup> Na podstawie badań III fazy zaleca się 12-miesięczne stosowanie DAPT po ACS, chociaż można rozważyć krótsze leczenie u pacjentów obciążonych dużym ryzykiem krwawienia.<sup>11,284</sup> Badanie oceniające DAPT u pacjentów poddanych PCI wykazało, że przedłużenie leczenia kłopidogrelem lub prasugrelem ponad 12 miesięcy zmniejszyło częstość zdarzeń niedokrwiennych i zakrzepicy w stencie, ale nie miało korzystnego wpływu na śmiertelność i wiązało się ze zwiększonym ryzykiem krwawienia.<sup>289</sup> Pacjenci leczeni z powodu MI odnosili większą korzyść z wydłużonego stosowania kłopidogrelu lub prasugrelu.<sup>290</sup>

Badanie PEGASUS-TIMI 54 (Prevention of Cardiovascular Events in Patients with Prior He-

art Attack Using Ticagrelor Compared to Placebo on a Background of Aspirin-Thrombolysis In Myocardial Infarction 54) wykazało, że długoterminowe leczenie tikagrelor w dawce 60 lub 90 mg 2 × dz. włączone u stabilnych pacjentów po ≥1 roku od MI zmniejszało częstość zdarzeń niedokrwiennych kosztem zwiększenia częstości krwawień niezakończonych zgonem.<sup>284</sup> Dawka 60 mg wydaje się lepiej tolerowana i w wielu krajach zaakceptowano jej stosowanie w tym wskazaniu. Analiza podgrup pacjentów wykazała większe bezwzględne zmniejszenie częstości zdarzeń niedokrwiennych u pacjentów obciążonych większym ryzykiem zdarzeń sercowych po MI ze współistniejącą cukrzycą, PAD lub wielonaczyniową CAD, który stosowali tikagrelor długoterminowo w dawce 60 mg 2 × dz.<sup>291-293</sup>

### 3.3.2.2. Leczenie przeciwkrzepliwe u pacjentów z rytmem zatokowym

Leki przeciwkrzepliwe hamują działanie i/lub produkcję trombiny, która odgrywa kluczową rolę w procesie krzepnięcia krwi i aktywacji płytek krwi. Stąd leki przeciwkrzepliwe zmniejszają ryzyko tętniczych zdarzeń zakrzepowych. Przez wzgląd na większą skuteczność i większe bezpieczeństwo DAPT w porównaniu z lekami przeciwkrzepliwymi w skojarzeniu z ASA w zapobieganiu zakrzepicy w stencie u pacjentów po PCI zrezygnowano ze stosowania drugiej z wymienionych strategii na rzecz pierwszej.<sup>284</sup> Łączenie leczenia przeciwplatekowego ze standardowymi dawkami warfaryny lub apiksabanu we wtórnej prewencji po ACS wiązało się z niekorzystnym bilansem korzyści i ryzyka krwawienia.<sup>294,295</sup> Najnowsze badania naukowe po raz kolejny świadczą jednak o zainteresowaniu kojarzeniem mniejszych dawek leków przeciwkrzepliwych z leczeniem przeciwplatekowym.

#### 3.3.2.2.1. Mała dawka rywaroksabanu

W kilku populacjach pacjentów z rytmem zatokowym oceniano leczenie rywaroksabanem (inhibitorem czynnika Xa) podawanym w małej dawce 2,5 mg 2 × dz., co stanowi ¼ dawki używanej w leczeniu przeciwkrzepliwym u pacjentów z AF. Rywaroksaban w dawce 2,5 mg 2 × dz. zmniejszył – w porównaniu z placebo – częstość występowania złożonego punktu końcowego obejmującego MI, udar i zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych u stabilnych pacjentów leczonych głównie ASA i kłopidogrelem po ACS. Odbywało się to kosztem zwiększonej częstości krwawień, choć z korzyścią w postaci zmniejszenia częstości zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych.<sup>296</sup> W badaniu COMPASS (Cardiovascular Outcomes for People Using Anticoagulation Strategies) natomiast rywaroksaban w tej samej dawce podawany w skojarzeniu z ASA porównano z ASA w monoterapii oraz samym rywaroksabanem w dawce 5 mg 2 × dz. u pacjentów z CCS lub PAD. Okazało się, że pierwsza z wymienionych strate-

gii zmniejszyła częstość zdarzeń niedokrwiennych kosztem zwiększenia częstości krwawień, przeważnie niezakończonych zgonem.<sup>297</sup> Warto przy tym zauważyć, że w omawianym badaniu nie osiągnięto założonych progów istotności dla zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych i zgonu z innych przyczyn. Większe bezwzględne zmniejszenie ryzyka obserwowano wśród pacjentów obciążonych dużym ryzykiem (z cukrzycą, PAD, umiarkowaną przewlekłą chorobą nerek [CKD] i palących tytoń). W badaniu GEMINI-ACS (A Study to Compare the Safety of Rivaroxaban Versus Acetylic Acid In Addition to Either Clopidogrel Or Ticagrelor Therapy In Participants With Acute Coronary Syndrome) rywaroksaban w dawce 2,5 mg 2 × dz. porównano z ASA u stabilnych pacjentów po PCI leczonych inhibitorem P2Y<sub>12</sub>. Wyniki sugerują, że w takiej sytuacji bezpieczeństwo leczenia rywaroksabanem jest podobne jak podczas stosowania ASA, ale potrzeba większych badań, aby ugruntować tę opinię.<sup>298</sup> Dodatkowo nie wiadomo nic o bezpieczeństwie wykonywania PCI u pacjentów nieleczonych uprzednio ASA.

### 3.3.2.3. Leczenie przeciwkrzepliwe u pacjentów z migotaniem przedsionków

Zaleca się leczenie przeciwkrzepliwe u pacjentów z AF i CCS w celu zmniejszenia częstości udarów niedokrwiennych i innych zdarzeń niedokrwiennych. Leki przeciwkrzepliwe stosowane u pacjentów z AF wykazały przewagę nad ASA w monoterapii lub DAPT opartym na kłopidogrelu w zapobieganiu udarowi i z tego względu zaleca się je w tym wskazaniu.<sup>299</sup> Gdy rozpoczyna się leczenie przeciwkrzepliwe u pacjenta z AF, który może otrzymać lek przeciwkrzepliwy niebędący antagonistą witaminy K (NOAC; apiksaban, dabigatran, edoksaban lub rywaroksaban), zaleca się preferowanie NOAC zamiast antagonistów witaminy K (VKA).<sup>299</sup>

#### 3.3.2.3.1. Łączenie leczenia przeciwkrzepliwego i przeciwplatekowego po PCI u pacjentów z AF lub innym wskazaniem do leczenia przeciwkrzepliwego

Żadne badanie nie koncentrowało się dotąd na pacjentach z CCS i AF poddanych PCI, a więc dotyczące ich decyzje kliniczne trzeba podejmować na podstawie badań klinicznych, do których włączono duże liczby chorych z ACS. Zaleca się unikać, o ile to możliwe, przerywania leczenia VKA w okresie okołozabiegowym. Zaleca się natomiast przerwanie leczenia NOAC 12–48 godzin przed planową PCI, zależnie od czynności nerek i zasad dawkowania danego NOAC.<sup>300</sup> W pierwszej kolejności wybiera się dostęp naczyniowy przez tętnicę promieniową, podając podczas zabiegu heparynę niefrakcjonowaną w standardowej (70–100 IU/kg) albo zmniejszonej (30–50 IU/kg) dawce u pacjentów, u których nie przerwano leczenia VKA.<sup>300</sup> Zaleca się uprzednie leczenie ASA w dawce 75–100 mg/d,

## Zalecenia dotyczące zapobiegania zdarzeniom sercowym I

Zalecenie	Klasa <sup>a</sup>	Poziom <sup>b</sup>
<b>leczenie przeciwzakrzepowe u pacjentów z CCS i rytmem zatokowym</b>		
Zaleca się stosowanie ASA w dawce 75–100 mg/d u pacjentów z MI lub rewaskularyzacją w wywiadzie <sup>270</sup>	I	A
Zaleca się stosowanie kłopidogrelu w dawce 75 mg jako alternatywy u pacjentów nietolerujących ASA <sup>273</sup>	I	B
Można rozważyć stosowanie kłopidogrelu w dawce 75 mg zamiast ASA u objawowych lub bezobjawowych pacjentów, z PAD albo z niedokrwiennym udarem mózgu lub TIA w wywiadzie <sup>273</sup>	IIb	B
Można rozważyć stosowanie ASA w dawce 75–100 mg/d u pacjentów bez MI lub rewaskularyzacji w wywiadzie, u których jednoznacznie rozpoznano CAD w badaniach obrazowych <sup>270</sup>	IIb	C
Należy rozważyć dodanie drugiego leku przeciwzakrzepowego do ASA w ramach długoterminowej prewencji wtórnej u pacjentów obciążonych <b>dużym ryzykiem</b> zdarzeń niedokrwiennych <sup>c</sup> oraz bez dużego ryzyka krwawienia <sup>d</sup> (zob. opcje w TAB. 9) <sup>289,296,297,307</sup>	IIa	A
Można rozważyć dodanie drugiego leku przeciwzakrzepowego do ASA w ramach długoterminowej prewencji wtórnej u pacjentów obciążonych <b>pośrednim ryzykiem</b> zdarzeń niedokrwiennych <sup>e</sup> oraz bez dużego ryzyka krwawienia <sup>d</sup> (zob. opcje w TAB. 9) <sup>289,296,297,307</sup>	IIb	A
<b>leczenie przeciwzakrzepowe po PCI u pacjentów z CCS i rytmem zatokowym</b>		
Zaleca się stosowanie ASA w dawce 75–100 mg/d po wszczepieniu stentu <sup>284</sup>	I	A
Zaleca się stosowanie kłopidogrelu w dawce 75 mg/d po przyjęciu dawki nasycającej (np. 600 mg lub >5 dni leczenia podtrzymującego) jako uzupełnienie ASA przez 6 mies. po wszczepieniu stentu do tętnicy wieńcowej, niezależnie od rodzaju stentu, chyba że z powodu ryzyka lub wystąpienia krwawienia zagrażającego życiu wskazane jest skrócenie leczenia (1–3 mies.) <sup>284</sup>	I	A
Należy rozważyć stosowanie kłopidogrelu w dawce 75 mg/d po przyjęciu dawki nasycającej (np. 600 mg lub >5 dni leczenia podtrzymującego) jako uzupełnienie ASA przez 3 mies. u pacjentów obciążonych dużym ryzykiem krwawienia zagrażającego życiu <sup>284</sup>	IIa	A
Można rozważyć stosowanie kłopidogrelu w dawce 75 mg/d po przyjęciu dawki nasycającej (np. 600 mg lub >5 dni leczenia podtrzymującego) jako uzupełnienie ASA przez 1 mies. u pacjentów obciążonych bardzo dużym ryzykiem krwawienia zagrażającego życiu <sup>284</sup>	IIb	C
Można rozważyć prasugrel lub tikagrelor, przynajmniej w ramach początkowego leczenia, w szczególnych przypadkach dużego ryzyka związanego z planowym wszczepieniem stentu (np. suboptymalne wszczepienie stentu lub inne sytuacje podczas zabiegu związane z dużym ryzykiem zakrzepicy w stencie, zwężenie pnia lewej tętnicy wieńcowej o dużej złożoności anatomicznej lub wszczepienie stentów do wielu naczyń) albo jeśli nie można zastosować DAPT z powodu nietolerancji ASA	IIb	C
<b>leczenie przeciwzakrzepowe u pacjentów z CCS i AF</b>		
Zaleca się stosowanie NOAC preferencyjnie do VKA u pacjentów z AF, u których włącza się OAC i którzy mogą przyjmować NOAC <sup>f</sup> <sup>299-301,308-311</sup>	I	A
Zaleca się długoterminowe stosowanie OAC (NOAC lub VKA z odsetkiem czasu utrzymywania się INR w przedziale terapeutycznym >70%) u pacjentów z AF i wynikiem w skali CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc ≥2 u mężczyzn i ≥3 u kobiet <sup>299</sup>	I	A
Należy rozważyć długoterminowe stosowanie OAC (NOAC lub VKA z odsetkiem czasu utrzymywania się INR w przedziale terapeutycznym >70%) u pacjentów z AF i wynikiem w skali CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc ≥1 u mężczyzn i ≥2 u kobiet <sup>299</sup>	IIa	B
Można rozważyć dodanie ASA w dawce 75–100 mg/d (lub 75 mg/d kłopidogrelu) do długoterminowego leczenia OAC u pacjentów z AF, MI w wywiadzie i dużym ryzykiem nawrotów niedokrwiennych, którzy nie są obciążeni dużym ryzykiem krwawienia <sup>d</sup> <sup>295,297,299</sup>	IIb	B
<b>leczenie przeciwzakrzepowe u pacjentów po PCI z AF lub innym wskazaniem do OAC</b>		
Zaleca się podawanie ASA i kłopidogrelu w okresie okołozabiegowym pacjentom, którym wszczepia się stent do tętnicy wieńcowej	I	C
U pacjentów, którzy mogą przyjmować NOAC, <sup>f</sup> zaleca się ich stosowanie (apiksaban 5 mg 2×dz., dabigatran 150 mg 2×dz., edoksaban 60 mg 1×dz. lub rywaroksaban 20 mg 1×dz.) zamiast VKA w skojarzeniu z leczeniem przeciwplateletkowym <sup>300,301,308,310,311</sup>	I	A
Stosując rywaroksaban, należy rozważyć dawkę 15 mg 1×dz. zamiast 20 mg 1×dz. podczas pojedynczego lub podwójnego leczenia przeciwplateletkowego, jeśli duże ryzyko krwawienia <sup>d</sup> przeważa nad ryzykiem wystąpienia zakrzepicy w stencie <sup>h</sup> lub udaru niedokrwiennego <sup>g</sup> <sup>300,301,308-310</sup>	IIa	B
Stosując dabigatran, należy rozważyć dawkę 110 mg 2×dz. zamiast 150 mg 2×dz. podczas pojedynczego lub podwójnego leczenia przeciwplateletkowego, jeśli duże ryzyko krwawienia <sup>d</sup> przeważa nad ryzykiem wystąpienia zakrzepicy w stencie <sup>h</sup> lub udaru niedokrwiennego <sup>g</sup> <sup>300,301,308</sup>	IIa	B
Po niepowikłanej PCI należy rozważyć wczesne odstawienie ASA (≤1 tydz.) i kontynuowanie leczenia podwójnego z użyciem OAC i kłopidogrelu, jeśli ryzyko zakrzepicy w stencie <sup>h</sup> jest małe albo jeśli duże ryzyko krwawienia przeważa nad ryzykiem wystąpienia zakrzepicy w stencie <sup>h</sup> lub udaru niedokrwiennego, niezależnie od rodzaju stentu <sup>301,308-310</sup>	IIa	B

Należy rozważyć leczenie potrójne z użyciem ASA, kłopidogrelu i OAC przez $\geq 1$ mies., gdy ryzyko zakrzepicy w stencie <sup>h</sup> przeważa nad ryzykiem krwawienia. Całkowity czas trwania takiego leczenia ( $\leq 6$ mies.) określa się na podstawie oceny ryzyka obu zdarzeń i jasno opisuje przy wypisie ze szpitala	IIa	C
U chorych ze wskazaniami do VKA w skojarzeniu z ASA i/lub kłopidogrelem należy uważnie dostosowywać dawkę VKA tak, aby utrzymać INR w przedziale 2,0–2,5 przez $>70\%$ czasu <sup>300,301,308-310</sup>	IIa	B
Można rozważyć leczenie podwójne z użyciem OAC w skojarzeniu z tikagrelom lub prasugrelem jako alternatywę dla leczenia potrójnego z użyciem OAC, ASA i kłopidogrelu u pacjentów obciążonych pośrednim lub dużym ryzykiem wystąpienia zakrzepicy w stencie, <sup>h</sup> niezależnie od rodzaju użytego stentu	IIb	C
Nie zaleca się stosowania tikagreloru ani prasugrelu w skojarzeniu z ASA i OAC w ramach potrójnego leczenia przeciwzakrzepowego	III	C
<b>stosowanie inhibitorów pompy protonowej</b>		
Zaleca się stosowanie inhibitora pompy protonowej u pacjentów otrzymujących ASA, DAPT lub OAC w monoterapii, którzy są obciążeni dużym ryzykiem krwawienia z przewodu pokarmowego <sup>284</sup>	I	A

- a klasa zaleceń  
b poziom wiarygodności danych  
c rozsznana CAD wielonaczyniowa z  $\geq 1$  z wymienionych czynników: cukrzyca wymagająca leczenia farmakologicznego, nawracający MI, PAD lub CKD z eGFR 15–59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>  
d krwawienie śródczaszkowe lub udar niedokrwienny w wywiadzie, inna patologia wewnątrzczaszkowa w wywiadzie, niedawne krwawienie z przewodu pokarmowego lub niedokrwiistość z powodu prawdopodobnego krwawienia z przewodu pokarmowego, inna patologia przewodu pokarmowego związana ze zwiększonym ryzykiem krwawienia, niewydolność wątroby, skaza krwotoczna lub koagulopatia, znacznie zaawansowany wiek lub zespół kruchości albo niewydolność nerek wymagająca dializoterapii lub eGFR  $<15$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>  
e  $\geq 1$  z wymienionych: wielonaczyniowa/rozsznana CAD, cukrzyca wymagająca leczenia farmakologicznego, nawracający MI, PAD albo CKD z eGFR 15–59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>  
f Informacje na temat zmniejszania dawek lub przeciwwskazań przy stosowaniu każdego NOAC u pacjentów z CKD, masą ciała  $<60$  kg, w wieku  $>75$ –80 lat i z interakcjami lekowymi można znaleźć w charakterystyce produktu leczniczego.  
g zastoinowa HF, nadciśnienie tętnicze, wiek  $\geq 75$  lat (2 punkty), cukrzyca, przebyty udar / przemijający atak niedokrwienny / zator mózgu (2 punkty), choroba naczyniowa (CAD rozpoznana w badaniach obrazowych lub angiografii,<sup>312</sup> przebyty MI, PAD albo blaszka miażdżycowa w aorcie), wiek 65–74 lat, płeć żeńska  
h Ryzyko zakrzepicy w stencie obejmuje: (1) ryzyko wystąpienia zakrzepicy i (2) ryzyko śmierci w wyniku zakrzepicy w stencie. Obie sytuacje zależą od czynników anatomicznych, zabiegowych i klinicznych. U pacjentów z CCS czynnikami ryzyka są: wszczepienie stentu do pnia lewej tętnicy wieńcowej, proksymalnego odcinka LAD lub ostatniej drożnej tętnicy wieńcowej, suboptymalne wszczepienie stentu, łączna długość stentów  $>60$  mm, cukrzyca, CKD, wszczepienie dwóch stentów do rozgałęzienia tętnicy wieńcowej, otwarcie przewlekle zamkniętej tętnicy wieńcowej, przebyta zakrzepica w stencie pomimo odpowiedniego leczenia przeciwzakrzepowego.

Skróty: AF – migotanie przedsionków, ASA – kwas acetylosalicylowy, CAD – choroba wieńcowa, CCS – przewlekły zespół wieńcowy, CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc – niewydolność serca, nadciśnienie tętnicze, wiek  $\geq 75$  lat (liczony podwójnie), cukrzyca, udar mózgu (liczony podwójnie), choroba naczyniowa, wiek 65–74 lata i płeć (żeńską), CKD – przewlekła choroba nerek, CTA – angiografia metodą tomografii komputerowej, CVD – choroba sercowo-naczyniowa, eGFR – oszacowana wielkość przesączania kłębuszkowego, HF – niewydolność serca, INR – międzynarodowy współczynnik znormalizowany, LAD – gałąź przednia zstępująca, MI – zawał serca, NOAC – doustny antykoagulant niebędący antagonistą witaminy K, OAC – doustny antykoagulant, PAD – choroba tętnic obwodowych, PCI – przeszłona interwencja wieńcowa, TIA – napad przemijającego niedokrwienia mózgu, VKA – antagonisty witaminy K

**TABELA 9. Opcje podwójnego leczenia przeciwzakrzepowego w połączeniu z kwasem acetylosalicylowym w dawce 75–100 mg/d u pacjentów obciążonych dużym<sup>a</sup> lub pośrednim<sup>b</sup> ryzykiem zdarzeń niedokrwiennych, ale bez dużego ryzyka krwawienia<sup>c</sup>**

Lek	Dawka	Wskazanie	Dodatkowe zastrzeżenia	Piśmiennictwo
kłopidogrel	75 mg 1 × dz.	pacjenci po MI, którzy tolerowali DAPT przez rok		289,290
prasugrel	10 mg 1 × dz. lub 5 mg 1 × dz., gdy masa ciała $<60$ kg lub wiek $>75$ lat	pacjenci po PCI z powodu MI, którzy tolerowali DAPT przez rok	wiek $>75$ lat	289,290,313
rywaroksaban	2,5 mg 2 × dz.	$>1$ rok po MI lub wielonaczyniowa CAD	klirens kreatyniny 15–29 ml/min	297
tikagrelor	60 mg 2 × dz.	pacjenci po MI, którzy tolerowali DAPT przez rok		291-293,307,314

Opcje leczenia zaprezentowano w kolejności alfabetycznej.

- a Duże ryzyko zdarzeń niedokrwiennych definiuje się jako rozsznana CAD wielonaczyniową z  $\geq 1$  z wymienionych: cukrzyca wymagająca leczenia farmakologicznego, nawracający MI, PAD albo CKD z eGFR 15–59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.  
b Pośrednie ryzyko zdarzeń niedokrwiennych definiuje się jako  $\geq 1$  z wymienionych: rozsznana/wielonaczyniowa CAD, cukrzyca wymagająca leczenia farmakologicznego, nawracający MI, PAD albo CKD z eGFR 15–59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.  
c Duże ryzyko krwawienia definiuje się jako krwawienie śródczaszkowe lub udar niedokrwienny w wywiadzie, inna patologia wewnątrzczaszkowa w wywiadzie, niedawne krwawienie z przewodu pokarmowego lub niedokrwiistość z powodu prawdopodobnego krwawienia z przewodu pokarmowego, inna patologia przewodu pokarmowego związana ze zwiększonym ryzykiem krwawienia, niewydolność wątroby, skaza krwotoczna lub koagulopatia, znacznie zaawansowany wiek lub zespół kruchości albo niewydolność nerek wymagająca dializoterapii lub z eGFR  $<15$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

Skróty: CAD – choroba wieńcowa, CKD – przewlekła choroba nerek, DAPT – podwójne leczenie przeciwplatekcyjne, eGFR – oszacowana wielkość przesączania kłębuszkowego, MI – zawał serca, PAD – choroba tętnic obwodowych, PCI – przeszłona interwencja wieńcowa

a kłopidogrel (dawka nasycająca 300–600 mg, jeśli pacjent nie otrzymuje leku przewlekle) zaleca się stosować preferencyjnie przed prasugrelem lub tikagrelom.<sup>300</sup> U pacjentów leczonych VKA, którzy otrzymują ASA i kłopidogrel po PCI, INR powinno się utrzymywać w granicach 2,0–2,5, z dbałością o to, aby INR mieścił się w tym przedziale możliwie jak najdłużej (>70% czasu).<sup>300</sup> Badanie AUGUSTUS (An Open-label, 2 × 2 Factorial, Randomized, Controlled, Clinical Trial to Evaluate the Safety of Apixaban vs. Vitamin K Antagonists and Aspirin vs. Aspirin Placebo in Patients With Atrial Fibrillation and Acute Coronary Syndrome or Percutaneous Coronary Intervention), prowadzone już po ocenie różnych strategii leczenia przeciwzakrzepowego po PCI, którą omówiono w poprzednich wytycznych,<sup>88,284</sup> wykazało, po pierwsze, że stosowanie apiksabanu w dawce 5 mg 2 × dz. (tj. w dawce wskazanej w profilaktyce przeciwzakrzepowej w AF) wiązało się ze znacząco mniejszą niż w przypadku VKA liczbą dużych lub klinicznie istotnych, chociaż nie dużych, krwawień. Po drugie, stosowanie ASA wiązało się ze znacząco większą liczbą krwawień w porównaniu z placebo. Najbezpieczniejsze było połączenie apiksabanu lub placebo z inhibitorem P2Y<sub>12</sub> (głównie kłopidogrelem).<sup>301</sup> Zaobserwowano jednak więcej przypadków zakrzepicy w stencie u pacjentów stosujących placebo w porównaniu z grupą otrzymującą ASA, nie była to jednak różnica istotna statystycznie, a samo badanie nie miało odpowiedniej mocy, by można było na jego podstawie ocenić różnice w występowaniu takich zdarzeń w poszczególnych grupach.<sup>301</sup> Jeśli więc obawy związane z ryzykiem zakrzepicy przeważają nad obawami związanymi z ryzykiem krwawienia, zaleca się ≥1 miesiąc terapii potrójnej (doustny antykoagulant [OAC], ASA i kłopidogrel) w celu zabezpieczenia pacjenta w okresie, w którym ryzyko zakrzepicy w stencie uznaje się za większe niż ryzyko krwawienia.<sup>300,301</sup> Ograniczone dane naukowe uzasadniają stosowanie OAC w połączeniu z prasugrelem lub tikagrelomem w ramach terapii podwójnej po PCI jako alternatywy dla terapii potrójnej.<sup>300,301</sup>

### 3.3.2.3.2. Długoterminowe leczenie skojarzone u pacjentów z AF lub innym wskazaniem do leczenia przeciwkrzepliwego

Stosowanie OAC w monoterapii zaleca się zwykle 6–12 miesięcy po PCI u pacjentów z AF, brakuje bowiem szczegółowych danych, które uzasadniałyby długoterminowe podawanie OAC w skojarzeniu z pojedynczym lekiem przeciw płytkowym; w wyjątkowych przypadkach obarczonych dużym ryzykiem niedokrwienia można jednak rozważyć zastosowanie terapii podwójnej z OAC i ASA lub kłopidogrelem.<sup>300</sup>

### 3.3.2.4. Inhibitory pompy protonowej

Inhibitory pompy protonowej zmniejszają ryzyko krwawienia z przewodu pokarmowego u pacjentów leczonych lekami przeciw płytkowymi i mogą być użyteczne jako leczenie wspomagające, które zapewnia większe bezpieczeństwo.<sup>275</sup> Długoterminowe stosowanie inhibitorów pompy protonowej wiąże się z hipomagnezemią, ale znaczenie monitorowania stężenia magnezu we krwi jest niepewne. Inhibitory pompy protonowej, które hamują CYP2C19, szczególnie omeprazol i esomeprazol, mogą hamować odpowiedź farmakodynamiczną na kłopidogrel. Chociaż nie wykazano, aby ten mechanizm wpływał na ryzyko wystąpienia zdarzeń niedokrwienych lub zakrzepicy w stencie, nie zaleca się łączenia omeprazolu lub esomeprazolu z kłopidogrelem.

### 3.3.2.5. Kardiochirurgia i leczenie przeciwzakrzepowe

Należy normalnie kontynuować leczenie ASA u pacjentów z CCS poddawanych planowym zabiegom kardiochirurgicznym, a leczenie innymi lekami przeciwzakrzepowymi należy przerwać w czasie zależnym od ich działania i wskazań (prasugrel ≥7 dni wcześniej; kłopidogrel ≥5 dni wcześniej; tikagrelor ≥3 dni wcześniej; rywaroksaban, apiksaban, edoksaban i dabigatran 1–2 dni wcześniej, zależnie od dawki i czynności nerek). Ponowienie dawki nasycającej ASA po CABG może poprawiać drożność pomostów.<sup>302</sup> Znaczenie DAPT lub podwójnego leczenia z ASA i rywaroksabanem po CABG jest niepewne z uwagi na brak dużych prospektywnych badań. Wyniki RCT sugerują jednak większy odsetek drożnych pomostów u pacjentów stosujących DAPT w porównaniu z ASA w monoterapii.<sup>284,303,304</sup>

### 3.3.2.6. Chirurgia pozasercowa i leczenie przeciwzakrzepowe

Zabiegi chirurgiczne poza sercem wiążą się z wyższym ryzykiem MI. Zaleca się odrzucanie planowych zabiegów chirurgicznych po PCI, jeśli to możliwe, dopóki nie zakończy się zalecane DAPT. Zwykle oznacza to odroczenie zabiegu chirurgicznego o 6 miesięcy po PCI, chociaż wielodyscyplinarny zespół z udziałem kardiologa inwazyjnego może rozważyć zastosowanie leczenia chirurgicznego 3–6 miesięcy po PCI z uwagi na wskazania kliniczne. W przypadku większości zabiegów chirurgicznych powinno się kontynuować leczenie ASA, ponieważ płynące z niego korzyści przeważają nad ryzykiem krwawienia. Takie postępowanie może jednak nie być odpowiednie w przypadku zabiegów obarczonych wyjątkowo dużym ryzykiem krwawienia (zabiegi wewnątrzczaszkowe, prostatektomia przezcewkowa, zabiegi wewnątrz gałki ocznej itp.).<sup>284</sup> Do badania COMPASS włączono pacjentów z CCS z rewaskularyzacją obwodową w wywiadzie i wykazano korzyści ze stosowania ASA i rywaroksabanu w dawce 2,5 mg 2 × dz.

w porównaniu z samym ASA w zmniejszaniu częstości istotnych zdarzeń niepożądanych związanych z kończynami i w zmniejszaniu śmiertelności, co sugeruje potrzebę stosowania stratyfikacji ryzyka u pacjentów po pozasercowej operacji naczyniowej przeprowadzonej z powodu miażdżycy.<sup>305-306</sup>

### 3.3.3. Statyny i inne leki hipolipemizujące

Dyslipidemię należy leczyć farmakologicznie oraz wdrażając zmiany stylu życia zgodnie z odpowiednimi wytycznymi.<sup>315</sup> Uważa się, że chorzy z rozpoznaną CAD są obciążeni bardzo dużym ryzykiem zdarzeń sercowo-naczyniowych i należy u nich rozważyć leczenie statynami niezależnie od stężenia LDL-C. Celem leczenia jest zmniejszenie stężenia LDL-C <1,8 mmol/l (<70 mg/dl) lub przynajmniej o 50%, jeśli wyjściowo mieściło się w przedziale 1,8–3,5 mmol/l (70–135 mg/dl). Jeśli osiągnięcie takiego stężenia jest niemożliwe, można dodać do leczenia ezetymib, który – jak wykazano – zmniejsza stężenie cholesterolu i częstość zdarzeń sercowo-naczyniowych u pacjentów po ACS lub z cukrzycą,<sup>316</sup> choć nie wpływa na śmiertelność.<sup>317</sup> Suplementy diety, na przykład fitosterole, mogą zmniejszać stężenie LDL-C w mniejszym stopniu, niewpływającym na rokowanie,<sup>318</sup> jeśli stanowią uzupełnienie ćwiczeń, diety i kontroli masy ciała, które powinno się zalecać wszystkim pacjentom. Stosuje się je również u osób, które nie tolerują statyn i są z tego powodu obciążone zwiększonym ryzykiem zdarzeń sercowo-naczyniowych.<sup>319</sup> Badania publikowane od 2015 roku wykazały, że inhibitory konwertazy proproteinowej subtylizyny/keksyny typu 9 (PCSK9; ewolokumab<sup>320</sup> i alirokumab)<sup>321-323</sup> są bardzo skuteczne w stabilnym zmniejszaniu stężenia cholesterolu, w tym LDL-C  $\leq 1,3$  mmol/l (50 mg/dl). W zakresie rokowania leki te wykazywały wpływ na zmniejszenie częstości zdarzeń sercowo-naczyniowych, zwłaszcza niedokrwiennych, przy niewielkim wpływie na śmiertelność lub zupełnym brakiem takiego wpływu.<sup>324</sup> Bardzo małe stężenia cholesterolu są dobrze tolerowane i związane z niewieloma zdarzeniami niepożądanymi.<sup>325</sup> Wysoki koszt inhibitorów PCSK9, dla wielu systemów opieki zdrowotnej niemożliwy do udźwignięcia,<sup>326</sup> oraz nieznany profil bezpieczeństwa w leczeniu długoterminowym ograniczają obecnie ich zastosowanie. Afereza LDL i nowe leki, takie jak mipomersen i lomitapid, wymagają dalszych badań.

Wykazano, że atorwastatyna w dużych dawkach zmniejsza częstość zdarzeń sercowych w okresie okołozabiegowym u pacjentów poddawanych PCI, zarówno tych, którzy statyny nigdy nie otrzymywali, jak i tych, którzy ją stosują przewlekłe.<sup>327</sup>

### 3.3.4. Leki hamujące układ renina–angiotensyna–aldosteron

ACEI mogą zmniejszać śmiertelność, częstość MI, udaru i HF u pacjentów z dysfunkcją LV,<sup>328-330</sup> chorobami naczyń w wywiadzie<sup>331-333</sup> i cukrzycą wysokiego ryzyka.<sup>334</sup> Zaleca się rozważenie stosowania ACEI (lub ARB w przypadku nietolerancji) w leczeniu pacjentów z CCS i współistniejącym nadciśnieniem tętniczym, LVEF  $\leq 40\%$ , cukrzycą lub CKD, pod warunkiem braku przeciwwskazań (np. ciężkiego uszkodzenia nerek, hiperkaliemii itp.). Nie wszystkie badania potwierdziły jednak, że ACEI zmniejszają śmiertelność z dowolnej przyczyny, śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz częstość występowania MI niezakończonego zgonem, udaru lub HF u pacjentów z miażdżycą i bez dysfunkcji LV.<sup>331,332,335</sup> Metaanaliza 24 badań obejmujących 61 961 pacjentów wykazała, że u osób z CCS bez HF inhibitory układu renina–angiotensyna–aldosteron (RAAS) zmniejszały częstość zdarzeń sercowo-naczyniowych i zgonu, ale tylko w porównaniu z grupą placebo, ponieważ w grupie otrzymującej inne leczenie nie odnotowano tego efektu.<sup>336</sup> Stąd zwykle nie zaleca się stosowania ACEI u chorych z CCS i bez HF lub bez obciążenia dużym ryzykiem sercowo-naczyniowym, chyba że jest potrzebny w celu kontroli ciśnienia tętniczego.

Neprylizyna jest endogennym enzymem, który rozkłada peptydy wazoaktywne, takie jak bradykinina i peptydy natriuretyczne. Farmakologiczne hamowanie aktywności neprylizyny zwiększa stężenia tych peptydów, a co za tym idzie, wydalanie moczu i sodu z moczem, ułatwia relaksację mięśnia sercowego i hamuje jego przebudowę oraz zmniejsza wydzielanie reniny i aldosteronu. Pierwszym lekiem z tej klasy jest LCZ969 – skojarzenie walsartanu i sakubitrylu (inhibitora neprylizyny) w jednej tablecie. Lek ten jest zalecany zamiast ACEI u pacjentów z HF (LVEF  $\leq 35\%$ ), u których objawy utrzymują się pomimo optymalnego leczenia z zastosowaniem ACEI,  $\beta$ -adrenolityku i antagonisty receptora mineralokortykoidowego (MRA), w celu dalszego zmniejszania ryzyka hospitalizacji z powodu HF i zgonu u pacjentów ambulatoryjnych.<sup>337</sup>

Zaleca się hamowanie aldosteronu za pomocą spironolaktonu lub eplerenonu u pacjentów po MI, którzy otrzymują ACEI i  $\beta$ -adrenolityk, mają LVEF  $\leq 35\%$  i cukrzycę lub HF.<sup>338,339</sup> Należy zachować ostrożność, stosując MRA u osób z upośledzoną czynnością nerek (eGFR  $< 45$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) oraz u pacjentów ze stężeniem potasu we krwi  $\geq 5,0$  mmol/l.<sup>340</sup>

### 3.3.5. Hormonalna terapia zastępcza

Wyniki dużych RCT wskazują, że hormonalna terapia zastępcza nie zapewnia korzyści rokowniczych i zwiększa ryzyko CVD u kobiet  $> 60$ . rż.<sup>344</sup>

## Zalecenia dotyczące zapobiegania zdarzeniom sercowym II

Zalecenie	Klasa <sup>a</sup>	Poziom <sup>b</sup>
<b>leki hipolipemizujące</b>		
Zaleca się stosowanie statyn u wszystkich pacjentów z CCS <sup>c 341,342</sup>	I	A
Jeśli nie uzyskuje się docelowych stężeń lipidów <sup>c</sup> przy stosowaniu statyn w maksymalnej tolerowanej dawce, zaleca się dołączenie ezetymibu <sup>317,320</sup>	I	B
Jeśli nie uzyskuje się docelowych stężeń lipidów <sup>c</sup> u pacjentów obciążonych bardzo dużym ryzykiem przy stosowaniu maksymalnej tolerowanej dawki statyn w połączeniu z ezetymibem, zaleca się dołączenie inhibitora PCSK9 <sup>320,323</sup>	I	A
<b>ACEI</b>		
Zaleca się stosowanie ACEI (lub ARB) w razie występowania chorób współistniejących (np. HF, nadciśnienia tętniczego lub cukrzycy) <sup>328-330</sup>	I	A
Należy rozważyć stosowanie ACEI u pacjentów z CCS, którzy są obciążeni bardzo dużym ryzykiem sercowo-naczyniowych zdarzeń niepożądanych <sup>331,332,335,336</sup>	IIa	A
<b>inne leki</b>		
Zaleca się stosowanie β-adrenolityków u pacjentów z dysfunkcją LV lub skurczową HF <sup>211,212,214</sup>	I	A
Należy rozważyć długoterminowe stosowanie β-adrenolityku u pacjentów po STEMI <sup>213,220-222,225,343</sup>	IIa	B

a klasa zaleceń

b poziom wiarygodności danych

c Cele leczenia określono w wytycznych ESC/EAS (European Society of Cardiology/European Atherosclerosis Society) dotyczących dyslipidemii.<sup>315</sup>

Skróty: ACEI – inhibitor konwertazy angiotensyny, ARB – bloker receptora angiotensynowego, CCS – przewlekły zespół wieńcowy, HF – niewydolność serca, LV – lewa komora, PCSK9 – konwertaza proproteinowa subtilizyny/keksyny typu 9, STEMI – zawał serca z uniesieniem odcinka ST

### 3.4. Rewaskularyzacja

Optymalne leczenie farmakologiczne jest kluczem do zatrzymania progresji miażdżycy i zapobiegania zdarzeniom zakrzepowym u pacjentów z CCS. Rewaskularyzacja mięśnia sercowego odgrywa główną rolę w leczeniu CCS poza leczeniem farmakologicznym, ale zawsze jako leczenie dodatkowe, nigdy alternatywne. Celem rewaskularyzacji są: łagodzenie objawów u pacjentów z dławicą i/lub poprawa rokowania.

Poprzednie wytyczne zalecały rewaskularyzację głównie u pacjentów z CCS, którzy otrzymują optymalne leczenie farmakologiczne zgodnie z wytycznymi i u których pomimo to utrzymują się objawy, a ponadto w przypadku, gdy rewaskularyzacja może poprawić rokowanie.<sup>88</sup> Wspomniane zalecenia wskazywały, że u pacjentów z dławicą i istotnym zwężeniem rewaskularyzacja często jest leczeniem drugiego rzutu, które się wprowadza, gdy leczenie farmakologiczne okazuje się nieskuteczne. Dławica jednak wiąże się z pogorszeniem jakości życia, zmniejszoną tolerancją wysiłku, depresją, powtarzającymi się hospitalizacjami i wizytami w poradni oraz gorszym rokowaniem.<sup>345,346</sup>

Rewaskularyzacja z użyciem PCI lub CABG może skutecznie złagodzić objawy dławicy i zmniejszyć zapotrzebowanie na leki przeciwdławicowe, a także zwiększyć tolerancję wysiłku i jakość życia w porównaniu z samym leczeniem farmakologicznym. Podczas 5-letniej obserwacji w badaniu FAME2 (Functional Flow Reserve versus Angiography for Multivessel Evaluation 2) rewaskularyzacja poprawiała jakość

życia i zmniejszała zapotrzebowanie na leki przeciwdławicowe i związane z ich używaniem działania uboczne.<sup>347</sup> Badanie ORBITA (Objective Randomized Blinded Investigation with optimal medical Therapy or Angioplasty In stable angina), w którym grupę kontrolną poddano pozorowanym zabiegom, nie wykazało znaczącej poprawy tolerancji wysiłku po PCI.<sup>262</sup> Badanie podkreśla znaczenie efektu placebo w działaniach klinicznych i przestrzega przed pułapkami w interpretowaniu punktów końcowych, które może się okazać tendencyjne, gdy zabraknie odpowiedniej grupy kontrolnej i zaślepienia. Badanie ORBITA nie może się jednak stać podstawą wytycznych z powodu ograniczonej liczebności próby, krótkiego czasu obserwacji i mocy niedostatecznej do oceny klinicznych punktów końcowych.

Celem rewaskularyzacji za pomocą PCI lub CABG jest również skuteczne leczenie niedokrwienia i jego niekorzystnych manifestacji klinicznych u chorych z istotnymi zwężeniami w tętnicach wieńcowych. Ponadto celem tych zabiegów jest zmniejszenie ryzyka dużych zdarzeń sercowo-naczyniowych, włącznie z MI i zgonem z przyczyn sercowo-naczyniowych. Liczne meta-analizy porównujące strategie PCI z leczeniem farmakologicznym u pacjentów z CCS nie wykazały żadnej korzyści<sup>348,349</sup> lub wykazały niewielką korzyść strategii inwazyjnej<sup>104,350,351</sup> w zakresie przeżycia lub częstości MI. Poprzednie wytyczne wyróżniały pod tym względem szczególne podgrupy pacjentów (kierując się oceną anatomii tętnic wieńcowych, funkcji LV, czyn-

ników ryzyka itd.), u których rewaskularyzacja mogłaby poprawiać rokowanie, wskazując jednocześnie, że w innych grupach takiego efektu mogłoby nie być.<sup>88</sup>

Metaanaliza opublikowana przez Windeckera i wsp. wykazała wyraźniejsze zmniejszenie częstości zgonu i MI wśród pacjentów z CCS poddanych rewaskularyzacji w porównaniu z pacjentami leczonymi wyłącznie farmakologicznie, jeśli rewaskularyzację wykonywano za pomocą CABG lub stentów uwalniających lek (DES) nowej generacji, a nie angioplastyki balonowej, stentów metalowych lub DES wczesnej generacji.<sup>351</sup> Dane opublikowane w 2018 roku wskazują na potencjalnie większy wpływ strategii rewaskularyzacji na rokowanie. Dzięki 5-letniej obserwacji w badaniu FAME2 potwierdzono utrzymujące się korzyści kliniczne z leczenia za pomocą PCI ukierunkowanej na likwidowanie zwężeń powodujących niedokrwienie (tj. z FFR <0,80) w połączeniu z optymalnym leczeniem farmakologicznym większe niż przy samym optymalnym leczeniu farmakologicznym. Korzyści te wynikały ze znacząco mniejszej liczby nagłych rewaskularyzacji (RR 0,27; 95% CI 0,18–0,41) i mniejszej liczby samoistnych MI (RR 0,62; 95% CI 0,39–0,99).<sup>347</sup> W przeciwieństwie do niektórych wcześniejszych metaanaliz ten wynik potwierdzono w metaanalizie obejmującej 2400 pacjentów, z których wszystkich poddawano inwazyjnym badaniom czynnościowym. Wspomniana metaanaliza wykazała znaczące zmniejszenie częstości śmierci sercowej i MI po zakończeniu 33-miesięcznej (mediana) obserwacji przeprowadzonej w grupie pacjentów leczonych PCI z FFR w porównaniu z grupą leczoną farmakologicznie (RR 0,74; 95% CI 0,56–0,989; p = 0,041).<sup>352</sup> Podsumowując: nowe dane uzasadniają mniej restrykcyjne wskazania do rewaskularyzacji w CCS, która jest możliwa także w przypadkach wykraczających poza określoną charakterystykę anatomiczną zmian w tętnicach wieńcowych (np. pień lewej tętnicy wieńcowej) lub poza obszar wyłącznie dużego niedokrwienia (>10%), podczas gdy stosowanie zabiegów PCI powinno być ograniczone do leczenia widocznych w angiografii zwężeń dużych tętnic, powodujących istotny wewnątrzwieńcowy gradient ciśnienia. **RVCINA 9** obrazuje praktyczne podejście do wskazań do rewaskularyzacji w CCS z uwzględnieniem obecności lub braku objawów i nieinwazyjnych dowodów niedokrwienia. Za każdym razem należy jednak ocenić indywidualny bilans korzyści i ryzyka i rozważyć rewaskularyzację tylko, gdy spodziewane korzyści są większe od potencjalnego ryzyka. Ważną kwestią jest ponadto podejmowanie decyzji razem z pacjentem, poprzedzone udzieleniem mu pełnej informacji o przewidywanych zaletach i wadach obu strategii z uwzględnieniem ryzyka krwawienia związanego z DAPT w przypadkach rewaskularyzacji za pomocą PCI.

Dyskusję dotyczącą wyboru optymalnej techniki rewaskularyzacji (PCI lub CABG) zaprezentowano w wytycznych ESC dotyczących rewaskularyzacji mięśnia sercowego z 2018 roku.<sup>88</sup>

#### **4. Pacjenci z nowo rozpoznaną niewydolnością serca lub pogorszeniem funkcji lewej komory**

CAD stanowi najczęstszą przyczynę HF w Europie, a większość dowodów naukowych, na których opierają się wytyczne dotyczące postępowania, pochodzi z badań przeprowadzonych u chorych z kardiomiopatią niedokrwinną. Niedokrwienie i uszkodzenie mięśnia sercowego prowadzą do dysfunkcji skurczowej. U większości pacjentów z objawową HF LVEF jest zmniejszona (<40%), pacjenci z CCS mogą jednak również mieć objawową HF z zachowaną LVEF (≥50%). Pacjenci z objawową HF powinni być leczeni zgodnie z wytycznymi ESC dotyczącymi niewydolności serca z 2016 roku.<sup>340</sup>

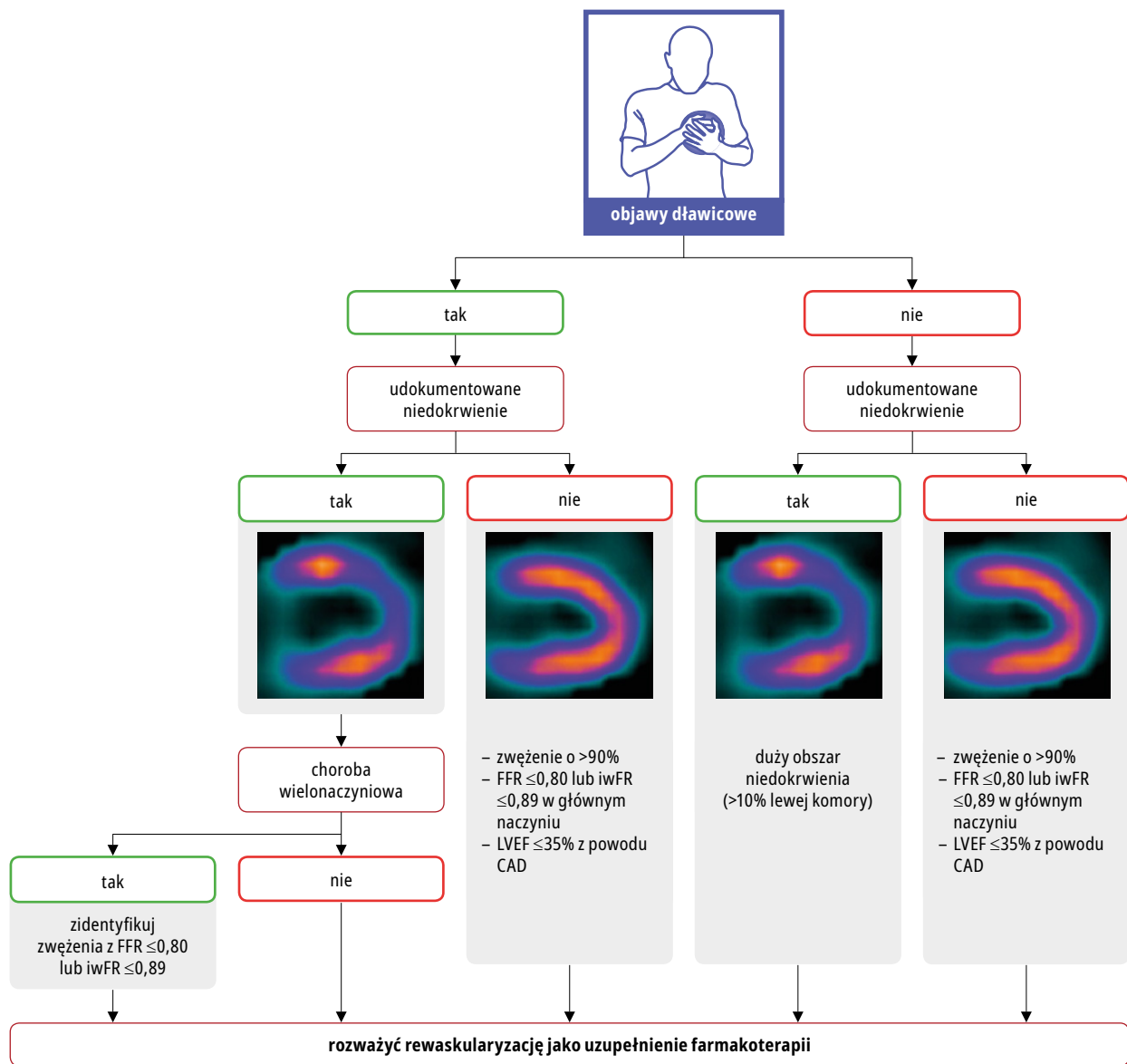
**Badanie podmiotowe** powinno uwzględniać ocenę objawów charakterystycznych dla HF, szczególnie zmniejszoną tolerancję wysiłku fizycznego i duszność wysiłkową. Powinno się w nim uwzględnić wszystkie istotne zdarzenia sercowe związane z CAD, włącznie z MI oraz procedurami rewaskularyzacji, a także istotne współistniejące choroby układu sercowo-naczyniowego, włącznie z AF, nadciśnieniem tętniczym lub dysfunkcją zastawkową, oraz inne choroby, takie jak CKD, cukrzyca, niedokrwistość lub nowotwór złośliwy. Należy ponadto skontrolować aktualne leczenie, stosowanie się do zaleceń oraz tolerancję leczenia.

W ramach **badania przedmiotowego** powinno się ocenić stan odżywienia, wiek biologiczny oraz zdolności poznawcze pacjenta. Należy odnotować rytm serca i jego częstotliwość, ciśnienie tętnicze w pozycji leżącej, szmery charakterystyczne dla stenozy aortalnej lub niedomykalności mitralnej, objawy zastojów w krążeniu płucnym z trzeszczeniami przypodstawnymi lub wysiękiem opłucnowym, a także objawy zastojów w krążeniu systemowym z obrzękami, powiększeniem wątroby i zwiększonym ciśnieniem w żyłach szyjnych.

**Rutynowe badanie elektrokardiograficzne** zapewnia informacje o rytmie serca i jego częstotliwości, pobudzeniach dodatkowych, cechach niedokrwienia, patologicznych załamkach Q, przerości jam serca, zaburzeniach przewodzenia oraz blokach odnóg.

**Badania obrazowe** powinny obejmować badanie echokardiograficzne z oceną dopplerowską w celu poszukiwania cech kardiomiopatii niedokrwiennej z HF z obniżoną LVEF, HF z pośrednią LVEF lub HF z zachowaną LVEF, odcinkową lub globalną dysfunkcją skurczową LV lub RV, cech dysfunkcji rozkurczowej i przerostu oraz z oceną objętości jam serca, funkcji zastawek oraz cech nadciśnienia płucnego. Radiogram klatki pier-





**RYCINA 9.** Drzewo decyzyjne postępowania u chorych poddawanych inwazyjnej koronarografii. Decyzję o rewaskularyzacji za pomocą przeszłornej interwencji wieńcowej lub pomostowania aortalno-wieńcowego podejmuje się na podstawie obrazu klinicznego (obecne lub nieobecne objawy podmiotowe) i wcześniejszego udokumentowania niedokrwienia (obecne lub nieobecne). W razie nieobecności udokumentowanego wcześniej niedokrwienia wskazania do rewaskularyzacji zależą od inwazyjnej oceny ciężkości zwężenia lub wskazań prognostycznych. Wśród chorych bez objawów podmiotowych i niedokrwienia znajdują się kandydaci do przeszłornego wszczepienia zastawki aortalnej, operacji zastawki lub innego zabiegu chirurgicznego

Skróty: CAD – choroba wieńcowa, FFR – cząstkowa rezerwa przepływu, iwFR – chwilowy gradient ciśnienia przez zwężenie w fazie rozkurczu, LVEF – frakcja wyrzutowa lewej komory

siowej pozwala na rozpoznanie zastoju w krążeniu płucnym, obrzęku śródmiąższowego, naciekania lub wysięku opłucnowego. Koronarografia (lub CTA tętnic wieńcowych) powinna być wykonana w celu oceny obecności i zaawansowania CAD oraz możliwości rewaskularyzacji.<sup>52,53</sup>

**Badania laboratoryjne** powinny uwzględniać oznaczenie stężenia peptydów natriuretycznych w celu wykluczenia podejrzananej HF lub oceny ciężkości rozpoznanej HF.<sup>25,49</sup> Ocenę funkcji nerek i stężenia elektrolitów w surowicy krwi obwodowej powinno się wykonywać rutynowo w celu wykrycia niewydolności nerek, hipo-

natremii lub hiperkaliemii, szczególnie przy włączaniu i eskalacji leczenia farmakologicznego.

**Leczenie** pacjentów z HF wymaga odpowiedniego stosowania leków moczopędnych, najlepiej diuretyków pętlowych, w celu złagodzenia objawów zastoju w krążeniu płucnym i systemowym. Inhibitory układu RAAS (ACEI, ARB, ARB-inhibitor neprylizyny) oraz układu adrenergicznego (β-blokery) są wskazane u wszystkich chorych z HF.<sup>340</sup> U pacjentów z utrzymującymi się objawami wskazane są również MRA. Dawki tych leków powinno się zwiększać stopniowo, aby uniknąć objawowych spadków ciś-

**Ogólne zalecenia dotyczące postępowania z pacjentami z przewlekłymi zespołami wieńcowymi i objawową niewydolnością serca na podłożu kardiomiopatii niedokrwiennej z dysfunkcją skurczową lewej komory**

Zalecenie	Klasa <sup>a</sup>	Poziom <sup>b</sup>
<b>leczenie farmakologiczne</b>		
Zaleca się stosowanie leczenia moczopędnego u objawowych pacjentów z cechami zastojów w krążeniu dużym i małym w celu złagodzenia objawów HF <sup>359,360</sup>	I	B
Zaleca się stosowanie β-adrenolityków jako zasadniczych składowych leczenia przez wzgląd na ich skuteczność zarówno w łagodzeniu dławicy, jak i zmniejszaniu chorobowości i śmiertelności w HF <sup>214,361-367</sup>	I	A
Zaleca się stosowanie ACEI u pacjentów z niewydolnością serca lub bezobjawową dysfunkcją skurczową LV po MI w celu złagodzenia objawów oraz zmniejszenia chorobowości i śmiertelności <sup>333,368</sup>	I	A
Zaleca się stosowanie ARB jako alternatywy u pacjentów, u których objawy utrzymują się pomimo optymalnego leczenia, jeśli nie tolerują oni ACEI ani ARNI	I	B
Zaleca się stosowanie MRA u pacjentów, u których objawy utrzymują się pomimo optymalnego leczenia z użyciem ACEI i β-adrenolityku, w celu zmniejszenia chorobowości i śmiertelności <sup>360,370</sup>	I	A
Należy rozważyć stosowanie krótko działającego azotanu podawanego doustnie lub przezskórnie (skuteczne leczenie przeciwdławicowe, bezpieczne w HF) <sup>371</sup>	IIa	A
Należy rozważyć zastosowanie iwabradyny u pacjentów z rytmem zatokowym, LVEF ≤35% i spoczynkową częstotliwością rytmu serca >70/min, u których objawy utrzymują się pomimo odpowiedniego leczenia z użyciem β-adrenolityku, ACEI i MRA, w celu zmniejszenia chorobowości i śmiertelności <sup>238,372,373</sup>	IIa	B
Można rozważyć zastosowanie amlodypiny w celu złagodzenia dławicy u pacjentów z HF, którzy nie tolerują β-adrenolityków. Amlodypinę uważa się za bezpieczną w HF <sup>374,375</sup>	IIb	B
<b>urządzenia wszczepialne, choroby współistniejące i rewaskularyzacja</b>		
Zaleca się wszczepianie CRT-P zamiast układu stymulującego prawą komorę u pacjentów z HF i bradykardią spowodowaną blokiem przedsionkowo-komorowym wysokiego stopnia wymagającą stymulacji serca <sup>353</sup>	I	A
Zaleca się wszczepianie kardiowertera-defibrylatora w celu zmniejszenia ryzyka nagłej śmierci i całkowitej śmiertelności u pacjentów z udokumentowaną arytmiają komorową wywołującą niestabilność hemodynamiczną (prewencja wtórna) oraz u pacjentów z objawową HF i LVEF ≤35% <sup>354,376-382</sup>	I	A
Zaleca się CRT u pacjentów z objawową HF, LVEF ≤35%, rytmem zatokowym, szerokością QRS ≥150 ms i morfologią LBBB pomimo optymalnego leczenia, aby złagodzić objawy oraz zmniejszyć chorobowość i śmiertelność <sup>355,356,383-392</sup>	I	A
Zaleca się CRT u pacjentów z objawową HF, LVEF ≤35%, rytmem zatokowym, szerokością QRS 130–149 ms i morfologią LBBB pomimo optymalnego leczenia, aby złagodzić objawy oraz zmniejszyć chorobowość i śmiertelność <sup>355,356,383-392</sup>	I	B
Zaleca się szczegółową ocenę profilu ryzyka i wielokierunkowe postępowanie, z uwzględnieniem rzucenia palenia i modyfikacji stylu życia oraz leczenia poważnych chorób towarzyszących, takich jak nadciśnienie tętnicze, hiperlipidemia, cukrzyca, anemia i otyłość <sup>393-396</sup>	I	A
Zaleca się rewaskularyzację wieńcową, jeśli dławica utrzymuje się pomimo leczenia lekami przeciwdławicowymi <sup>348,357,397</sup>	I	A

a klasa zaleceń

b poziom wiarygodności danych

Skróty: ACEI – inhibitor konwertazy angiotensyny, ARB – bloker receptora angiotensynowego, ARNI – inhibitor neprylizyny z blokerem receptora angiotensynowego, CRT – terapia resynchronizująca, CRT-P – stymulator resynchronizujący, HF – niewydolność serca, LBBB – blok lewej odnogi pęczka Hisa, LV – lewa komora, LVEF – frakcja wyrzutowa lewej komory, MI – zawał serca, MRA – antagonistą receptora mineralokortykoidowego

nienia skurczowego, niewydolności nerek lub hiperkaliemii.

Chorych z objawami utrzymującymi się pomimo leczenia, z dysfunkcją skurczową LV oraz z komorowymi zaburzeniami rytmu lub blokiem odnogi można kwalifikować do wszczepienia urządzenia (terapii resynchronizującej serce [CRT] lub wszczepialnego kardiowertera-defibrylatora [ICD]). Urządzenia te mogą wpłynąć na złagodzenie objawów, zmniejszać chorobowość oraz zwiększać przeżycie.<sup>353,356</sup> Pojawienie się przedsionkowych lub komorowych zaburzeń rytmu może wywołać nagłą dekomensację u chorych z HF, a ich leczenie powinno być zgodne z aktualnymi wytycznymi. Pa-

cjenci z HF i hemodynamicznie istotną stenozą aortalną lub niedomykalnością mitralną mogą wymagać interwencji przezskórnej lub chirurgicznej.

U niektórych pacjentów z HF należy rozważyć rewaskularyzację mięśnia sercowego na podstawie oceny objawów, anatomii tętnic wieńcowych i profilu ryzyka. Skuteczna rewaskularyzacja u osób z HF na podłożu kardiomiopatii niedokrwiennej może poprawić funkcję LV i rokowanie dzięki zmniejszeniu niedokrwienia żywnotnego, hibernowanego mięśnia sercowego. W miarę możliwości zdecydowanie zaleca się współpracę w ramach wielodyscyplinarnego zespołu HF.<sup>348,357,358</sup>

## 5. Pacjenci z wieloletnim przewlekłym zespołem wieńcowym

Pacjenci z wieloletnim CCS wymagają dożywotniego leczenia oraz obserwacji (RYC. 10). Przebieg kliniczny CCS może być łagodny, ale u chorych mogą występować różne powikłania sercowo-naczyniowe lub mogą oni wymagać dodatkowego leczenia. Niektóre z takich zdarzeń mogą mieć bezpośredni związek z CAD, inne mogą wpływać na leczenie lub rokowanie w CAD. Powikłania mogą również wystąpić mimo braku objawów i dlatego ocena ryzyka powinna dotyczyć zarówno objawowych, jak i bezobjawowych chorych. Można rozważyć okresową ocenę indywidualnego ryzyka danego pacjenta (RYC. 10). Wykazano przydatność oceny parametrów klinicznych w stratyfikacji ryzyka u pacjentów z CCS. Co więcej, jeśli parametry kliniczne uzupełni się o ocenę biomarkerów, stratyfikacja ryzyka może być dokładniejsza. W 2017 roku opracowano oraz poddano zewnętrznej walidacji oparty na biomarkerach model oceny ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych u chorych z CCS.<sup>398</sup>

### 5.1. Pacjenci ze stabilnymi objawami w ciągu roku od ostrego zespołu wieńcowego lub rewaskularyzacji

Pacjentów po rewaskularyzacji i/lub ustabilizowaniu ACS (od których upłynął <1 rok) powinno się uważnie obserwować, ponieważ są obciążeni zwiększonym ryzykiem wystąpienia powikłań i wymagają zmian w leczeniu farmakologicznym.<sup>45</sup> W związku z tym w pierwszym roku obserwacji zalecamy co najmniej dwie wizyty kontrolne. U osób z dysfunkcją skurczową LV rozpoznaną przed rewaskularyzacją lub po ACS ponowną ocenę funkcji LV należy rozważyć w ciągu 8–12 tygodni po interwencji. Do poprawy funkcji skurczowej może dojść w wyniku regeneracji ogłuszonego lub hibernowanego mięśnia sercowego, co można uzyskać dzięki rewaskularyzacji.<sup>52,53</sup> Funkcja skurczowa może się jednak pogorszyć w związku ze współistniejącymi chorobami sercowo-naczyniowymi (np. chorobą zastawkową, zakażeniem lub zapaleniem, arytmia itp.). W takich przypadkach współistniejące czynniki uszkodzające należy rozpoznać i leczyć. Podobnie można rozważyć nieinwazyjną ocenę niedokrwienia mięśnia sercowego po przebytej rewaskularyzacji w celu wykluczenia resztkowego niedokrwienia lub udokumentowania jego obecności jako punktu odniesienia dla późniejszej oceny.

### 5.2. Pacjenci ponad rok od rozpoznania lub rewaskularyzacji

Coroczna ocena ryzyka przeprowadzana przez specjalistę doświadczonego w leczeniu chorób układu sercowo-naczyniowego (kardiologa, lekarza rodzinnego, pielęgniarkę) jest konieczna nawet u bezobjawowych pacjentów. Wskazane jest, aby w czasie corocznej wizyty oceniać za-

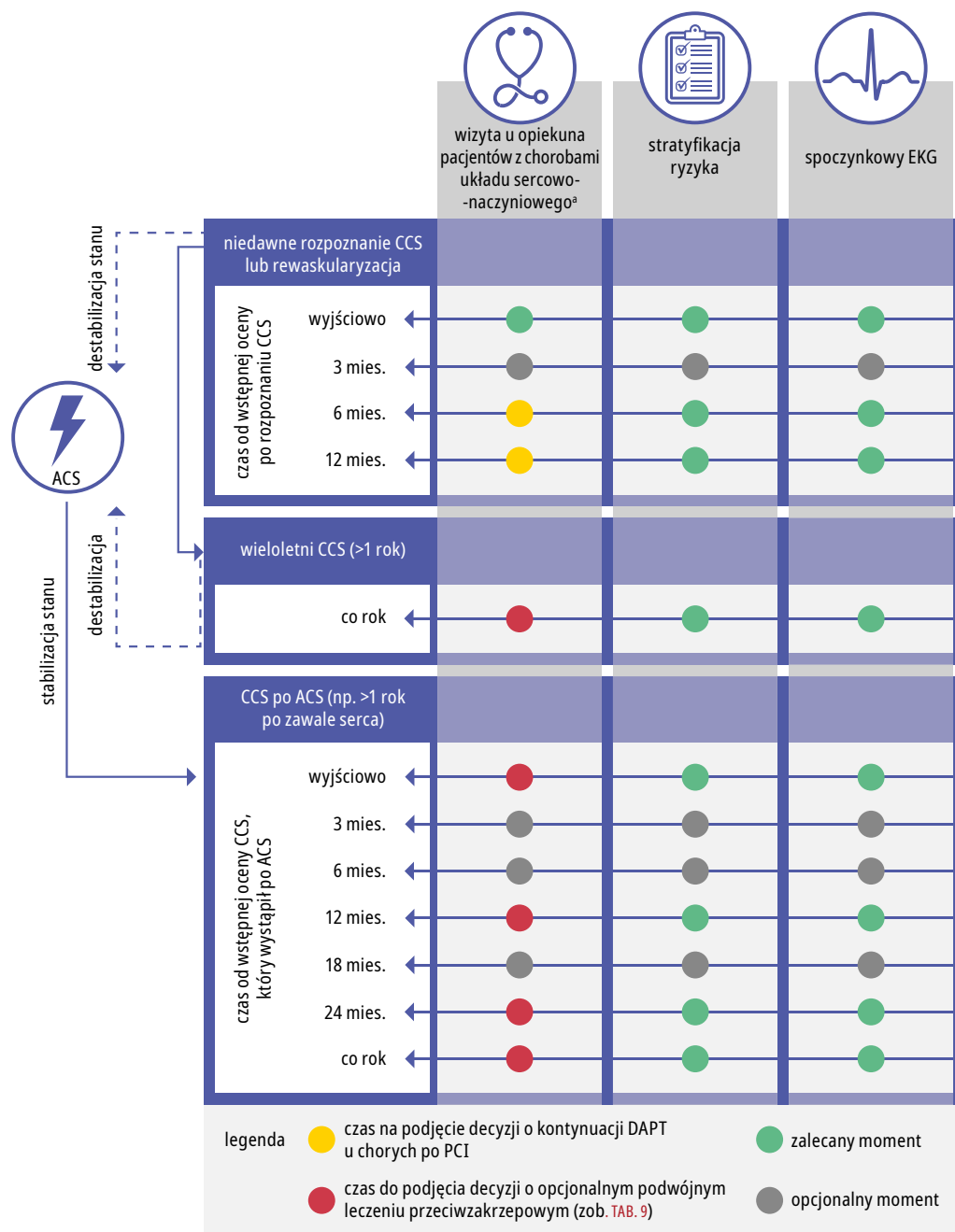
równo ogólny stan kliniczny pacjenta i stosowanie się do zaleceń, jak i profil ryzyka (ustalony przy użyciu odpowiednich skal).

Badania laboratoryjne obejmujące oznaczenie profilu lipidowego, czynności nerek, morfologii krwi obwodowej i dostępnych biomarkerów powinno się powtarzać co 2 lata.<sup>45</sup> Pacjent, u którego ryzyko zdarzeń sercowych zwiększa się w okresie obserwacji, może wymagać bardziej intensywnego leczenia lub dodatkowej diagnostyki, chociaż dotychczas nie udowodniono, by wyniki leczenia poprawiały się po zastosowaniu terapii ustalonej na podstawie profilu ryzyka.

Wykonanie 12-odprowadzeniowego EKG powinno być elementem każdej wizyty kontrolnej, umożliwia bowiem ocenę rytmu serca i jego częstotliwości, rozpoznanie zmian sugerujących nieme niedokrwienie lub zawał bądź wykrycie innych nieprawidłowości elektrokardiograficznych (np. w odstępach PR, QRS i QT). U pozornie bezobjawowych pacjentów korzystne wydaje się powtarzanie oceny funkcji LV (rozkurczowej i skurczowej), aparatu zastawkowego i wymiarów serca co 3–5 lat.<sup>52,53</sup> W razie niewyjaśnionego pogorszenia funkcji skurczowej LV, szczególnie w przypadku odcinkowych zaburzeń kurczliwości, zaleca się ocenę anatomii tętnic wieńcowych. Podobne korzyści mogą płynąć z powtarzania co 3–5 lat poszukiwania nieme niedokrwienia u pozornie bezobjawowych pacjentów za pomocą technik nieinwazyjnych, szczególnie przy wykorzystaniu obrazowania obciążeniowego. Pomimo dużej przydatności CTA w obrazowaniu anatomii tętnic wieńcowych nie powinno się wykorzystywać tej techniki do obserwacji pacjentów z rozpoznaną CAD, nie umożliwia ona bowiem oceny czynnościowej w kierunku niedokrwienia. CTA tętnic wieńcowych może jednak mieć zastosowanie w wyjątkowych sytuacjach, takich jak określenie drożności pomostów do tętnic wieńcowych.

Profil lipidowy i glikemię należy oznaczać okresowo w celu oceny skuteczności leczenia, a u pacjentów bez rozpoznanej cukrzycy w celu wykrycia ewentualnej choroby. Nie ma danych naukowych uzasadniających sformułowanie zaleceń dotyczących częstości oceny wyżej wymienionych czynników ryzyka, ale zgodna opinia ekspertów sugeruje ocenę coroczną.

W wielu badaniach wykazano, że zwiększone stężenie markerów stanu zapalnego, szczególnie białka C-reaktywnego, również się wiąże ze zwiększonym ryzykiem zdarzeń zarówno u pacjentów z CAD, jak i bez CAD.<sup>25</sup> Zasadność tego związku jest jednak kwestionowana z uwagi na możliwą wybiórczość raportowania badań i publikacji.<sup>399</sup> Ponadto do zidentyfikowanych czynników rokowniczych należą również czynnik von Willebranda, interleukina-6 i N-końcowy fragment propeptydu natriuretycznego typu B (NT-proBNP).<sup>25</sup> W ocenie rokowania u pacjentów z CCS wykazano również



- echokardiografia spoczynkowa** – wcześniej (np. 1–3 mies.) po rewaskularyzacji, aby ustalić punkt odniesienia, i/lub okresowo (np. w 1. roku, jeśli wcześniej nieprawidłowa, i/lub co 3–5 lat), aby ocenić funkcję lewej komory, stan zastawek i status hemodynamiczny
- test obciążeniowy w celu wykrycia indukowanego niedokrwienia** – w razie potrzeby, aby ocenić zmiany w nasileniu objawów, i/lub wcześniej (np. 1–3 mies.) po rewaskularyzacji, aby ustalić punkt odniesienia, i/lub okresowo (np. co 3–5 lat), by ponownie ocenić niedokrwienie
- inwazyjna koronarografia** – w razie potrzeby u chorych obciążonych dużym ryzykiem ze względu na wynik badań nieinwazyjnych oceniających niedokrwienie lub ciężkie objawy dławicowe (np. CCS klasa III–IV); niezalecane, aby wykonywać ją tylko w celu stratyfikacji ryzyka

**RYCINA 10.** Proponowany algorytm postępowania u chorych o różnej charakterystyce, powszechnie obserwowanych w poradniach zajmujących się przewlekłymi zespołami wieńcowymi. Częstość monitorowania może się różnić w zależności od oceny klinicznej

a kardiolog, internista, lekarz rodzinny lub pielęgniarka sercowo-naczyniowa

Skróty: ACS – ostry zespół wieńcowy, CCS – przewlekły zespół wieńcowy, DAPT – podwójne leczenie przeciwkrzepliwe, EKG – elektrokardiogram, PCI – przeszczepowa interwencja wieńcowa

## Zalecenia dotyczące pacjentów z wieloletnim przewlekłym zespołem wieńcowym

Zalecenie	Klasa <sup>a</sup>	Poziom <sup>b</sup>
<b>pacjenci bezobjawowi</b>		
Zaleca się okresowe wizyty u pracownika systemu ochrony zdrowia specjalizującego się w chorobach sercowo-naczyniowych, aby ocenić ewentualne zmiany profilu ryzyka, możliwości zmiany stylu życia, stosowanie się do zaleceń wpływających na modyfikację czynników ryzyka oraz występowanie chorób towarzyszących, które mogą wpływać na leczenie i rokowanie	I	C
Zaleca się wykonanie inwazyjnej koronarografii (z FFR, jeśli potrzeba) u pacjentów bezobjawowych lub z łagodnymi objawami, którzy otrzymują leczenie farmakologiczne, jeśli nieinwazyjna stratyfikacja ryzyka wskazuje na duże ryzyko i rozważa się rewaskularyzację w celu poprawy rokowania	I	C
Nie zaleca się rutynowego wykonywania CTA tętnic wieńcowych jako badania kontrolnego u pacjentów z rozpoznaną CAD	III	C
Nie zaleca się wykonywania inwazyjnej koronarografii jedynie w celu stratyfikacji ryzyka	III	C
<b>pacjenci objawowi</b>		
Zaleca się ponowną ocenę w kierunku CAD u pacjentów z pogorszeniem funkcji skurczowej LV, którego nie można przypisać odwracalnej przyczynie (np. wieloletniej tachykardii lub zapaleniu mięśnia sercowego)	I	C
U pacjentów z nowymi objawami lub pogorszeniem objawów zaleca się w pierwszej kolejności stratyfikację ryzyka za pomocą obrazowania czynnościowego lub, alternatywnie, wysiłkowego EKG <sup>408</sup>	I	B
Zaleca się niezwłocznie kierować pacjentów ze znaczącym pogorszeniem objawów do przeprowadzenia oceny klinicznej	I	C
Zaleca się wykonywać inwazyjną koronarografię (z FFR/iwFR, gdy potrzeba) w celu stratyfikacji ryzyka u pacjentów z ciężką CAD, szczególnie w przypadku objawów opornych na leczenie farmakologiczne albo obecności cech dużego ryzyka	I	C

a klasa zaleceń

b poziom wiarygodności danych

Skróty: CAD – choroba wieńcowa, CCS – przewlekły zespół wieńcowy, CTA – angiografia metodą tomografii komputerowej, EKG – elektrokardiogram, FFR – cząstkowa rezerwa przepływu, iwFR – chwilowy gradient ciśnienia przez zwężenie w fazie rozkurczu, LV – lewa komora

przydatność innych łatwo dostępnych biomarkerów, takich jak częstotliwość rytmu serca, stężenie hemoglobiny i białych krwinek.<sup>400</sup> Wydaje się, że szacowanie ryzyka na podstawie łącznej oceny kilku biomarkerów będzie bardziej użyteczne niż rozpatrywanie poszczególnych biomarkerów osobno. Stratyfikacja ryzyka oparta na połączeniu kilku biomarkerów, w tym wysokoczułego białka C-reaktywnego, białka szoku cieplnego 70 i produktów degradacji fibryny, znacznie zwiększyła obszar objęty wykresem krzywej ROC oraz wskaźnik poprawy reklasyfikacji netto w porównaniu z modelem podstawowym z zastosowaniem danych klinicznych.<sup>401</sup> Podobne wyniki uzyskano dzięki połączeniu oznaczania troponiny sercowej T metodą wysokoczułą, NT-proBNP i LDL-C.<sup>398</sup> Kilka badań wykazało, że wykorzystanie genetycznych skal ryzyka pozwala ocenić rokowanie trafniej niż zastosowanie tradycyjnych czynników ryzyka w próbkach populacji ogólnej, a ponadto można dzięki nim z większym prawdopodobieństwem przewidzieć nawracające zdarzenia sercowe w populacjach z rozpoznanym CCS.<sup>402,403,404-407</sup> Pomimo że zastosowanie kilku biomarkerów (osobno lub w połączeniu) ma dodatkową wartość rokownic-

czą, nie ma dowodów, że ich rutynowe stosowanie poprawia jakość opieki. Niemniej jednak takie badania (np. w kierunku zaburzeń hemostazy u osób po przebytym MI bez standardowych czynników ryzyka lub z silnym rodzinnym obciążeniem CAD) mogą mieć znaczenie u wybranych pacjentów.

Pacjentów zgłaszających objawy jednoznacznie sugerujące ACS powinno się niezwłocznie kierować na dalsze leczenie, zgodnie z aktualnymi wytycznymi diagnostyki i leczenia. U pacjentów z mniej jednoznacznymi objawami zaleca się obrazowanie obciążeniowe,<sup>408</sup> a w razie jego niedostępności, jeśli zapis EKG pozwala na rozpoznanie niedokrwienia, można zastosować EKG wysiłkowe jako alternatywę. W przypadku ciężkiej dławicy piersiowej i profilu wskazującego na duże ryzyko zaleca się skierowanie pacjenta bezpośrednio na ICA, ale tylko jeśli ma się zapewniony łatwy dostęp do czynnościowej oceny istotności hemodynamicznej zwężenia *ad hoc* (np. oznaczenia chwilowego gradientu ciśnienia przez zwężenie w fazie rozkurczu [iwFR] lub FFR) w pracowni hemodynamiki. ICA zaleca się również w razie istotnego niedokrwienia udokumentowanego w badaniach nieinwazyjnych.

## 6. Dławica bez istotnych zwężeń w nasierdziowych tętnicach wieńcowych

W praktyce klinicznej często stwierdza się rozbieżność pomiędzy anatomią tętnic wieńcowych i obecnością objawów klinicznych a wynikami badań nieinwazyjnych.<sup>13</sup> Chorzy z tej grupy wymagają uwagi, ponieważ dławica piersiowa i CAD bez istotnych zwężeń wiążą się ze zwiększonym ryzykiem niepożądanych zdarzeń klinicznych.<sup>14</sup> Mały odsetek dodatnich wyników ICA może wynikać z obecności: (1) zwężeń angiograficzne łagodnego lub umiarkowanego stopnia lub rozszanych zwężeń w tętnicach wieńcowych, których znaczenie czynnościowe zostało w ICA niedoszacowane; (2) zaburzeń występujących głównie w obrębie mikrokrążenia, których nie da się ocenić za pomocą angiografii z uwagi na jej zbyt małą rozdzielczość; oraz (3) zmiennych zwężeń tętnic nasierdziowych powodowanych skurczem naczyń lub obecnością mostków mięśniowych niewidocznych w CTA tętnic wieńcowych ani w ICA. Pomiar ciśnienia wewnątrznacyniowego pozwalają wykluczyć pierwszą z wymienionych sytuacji. Chorych z dławicą piersiową i/lub niedokrwieniem mięśnia sercowego z obecnością zwężeń w tętnicach wieńcowych, ale z ujemnymi wynikami FFR lub iwFR powinno się diagnozować tak jak pacjentów z dławicą piersiową bez istotnych zwężeń w tętnicach wieńcowych.

Obecność jednoznacznych objawów dławicy piersiowej i nieprawidłowych wyników badań nieinwazyjnych u chorych bez obecności istotnych zwężeń w nasierdziowych tętnicach wieńcowych powinno nasuwać podejrzenie niedokrwienia niezwiązanego z istotnym zwężeniem tętnic wieńcowych. Dość często, głównie z powodu utrzymujących się objawów, chorych z dławicą piersiową bez istotnych zwężeń w tętnicach wieńcowych poddaje się wielu badaniom diagnostycznym, w tym powtarzanym CTA tętnic wieńcowych lub ICA, które obciążają finansowo system opieki zdrowotnej.<sup>409</sup> Ze względu na częsty brak diagnostyki w kierunku zaburzeń mikrokrążenia lub naczynioruchowej choroby wieńcowej rzadko stawia się ostateczne rozpoznanie poparte obiektywnymi danymi. Z tego powodu rozczarowanie i zaburzenia depresyjne nie należą w tej populacji chorych do rzadkości.<sup>410,411</sup> Warto podkreślić, że usystematyzowana ocena mikrokrążenia i zaburzeń naczynioruchowych u chorych z dławicą piersiową bez istotnych zwężeń w tętnicach wieńcowych zwiększa wydajność diagnostyczną.<sup>412,413</sup> Ponadto opublikowane w 2018 roku RCT wykazało, że u chorych z dławicą piersiową bez istotnych zwężeń w tętnicach wieńcowych wdrożenie leczenia dostosowanego do wyników badań wewnątrznacyniowych (rezerwy przepływu wieńcowego [CFR], oporności mikrokrążenia i testu z acetylocholiną) prowadziło do znaczącego złagodzenia objawów dławicy piersiowej w porów-

naniu z konwencjonalnym leczeniem, w którym nie kierowano się tą oceną.<sup>414</sup>

### 6.1. Dławica mikronaczyniowa

U chorych z dławicą mikronaczyniową występują zwykle objawy związane z wysiłkiem, cechy niedokrwienia w badaniach nieinwazyjnych, brak zwężeń tętnic wieńcowych albo zwężenia łagodne lub umiarkowane (40–60%) w ocenie z użyciem ICA lub CTA, które się uznaje za czynnościowo nieistotne.<sup>415</sup> W diagnostyce pacjentów z podejrzeniem niedokrwienia mięśnia sercowego dławicę mikronaczyniową podejrzewa się zwykle po wykluczeniu istotnych zwężeń w tętnicach wieńcowych, ze względu na podobieństwo objawów. U osób z dławicą mikronaczyniową odcińkowe zaburzenia kurczliwości LV rzadko występują w czasie wysiłku lub stresu.<sup>412,416</sup> U niektórych chorych obserwuje się również mieszany obraz dławicy, ze sporadycznymi napadami w spoczynku i szczególnym związkiem z ekspozycją na chłód.

Wtórna dławica mikronaczyniowa, przy braku istotnych zwężeń w tętnicach wieńcowych, może wynikać z przyczyn sercowych lub systemowych, włącznie z tymi, które prowadzą do przerostu LV (jak kardiomiopatia przerostowa, stenoza aortalna, choroba nadciśnieniowa) lub zapalenia (jak zapalenie mięśnia sercowego lub zapalenie naczyń).<sup>417</sup>

#### 6.1.1. Stratyfikacja ryzyka

Obecność zaburzeń mikrokrążenia u pacjentów z CCS pogarsza rokowanie w większym stopniu, niż pierwotnie przypuszczano, prawdopodobnie dlatego, że najnowsze dane naukowe wynikają z obserwacji pacjentów, u których zaburzenia mikrokrążenia potwierdzono w sposób obiektywny z wykorzystaniem zarówno technik inwazyjnych, jak i nieinwazyjnych.<sup>418-423</sup>

Zaburzenia mikrokrążenia wyprzedzają rozwój zmian w tętnicach nasierdziowych, szczególnie u kobiet,<sup>419</sup> i wiążą się z gorszym rokowaniem. Odległe rokowanie u chorych na cukrzycę, u których nie występują istotne zwężenia w tętnicach wieńcowych, ale odnotowuje się nieprawidłowy CFR, jest podobnie niekorzystne jak u osób z istotnymi zwężeniami tętnic wieńcowych.<sup>421</sup> W przypadku braku istotnych zwężeń w tętnicach wieńcowych według FFR obecność nieprawidłowego CFR wiąże się z większym długoterminowym ryzykiem zdarzeń sercowo-naczyniowych,<sup>418,422,423</sup> szczególnie gdy wskaźnik oporu mikrokrążenia (IMR) jest również nieprawidłowy.<sup>422</sup>

#### 6.1.2. Rozpoznanie

Mikronaczyniowe podłoże dławicy należy rozważyć u pacjentów z wyraźnymi objawami dławicowymi, nieprawidłowym wynikiem nieinwazyjnych badań czynnościowych oraz z prawidłowym obrazem tętnic wieńcowych lub obecnością

## Zalecenia dotyczące badań u pacjentów z podejrzeniem dławicy mikronaczyniowej

Zalecenie	Klasa <sup>a</sup>	Poziom <sup>b</sup>
Należy rozważyć inwazyjny pomiar CFR i/lub pomiar oporu mikrokrążenia u pacjentów, u których objawy utrzymują się pomimo angiograficznie prawidłowych lub umiarkowanie zwężonych tętnic wieńcowych z zachowanym iwFR/FFR <sup>412,413</sup>	IIa	B
Można rozważyć dowieńcowe podanie acetylocholinę z monitorowaniem EKG podczas angiografii, jeśli tętnice wieńcowe są prawidłowe lub umiarkowanie zwężone z zachowanym iwFR/FFR, aby ocenić występowanie skurczu naczyń mikrokrążenia wieńcowego <sup>412,438-440</sup>	IIb	B
Można rozważyć przezklatkowe badanie dopplerowskie LAD, CMR i PET w ramach nieinwazyjnej oceny CFR <sup>430-432,441</sup>	IIb	B

a klasa zaleceń

b poziom wiarygodności danych

Skróty: CFR – rezerwa przepływu wieńcowego, CMR – rezonans magnetyczny serca, FFR – cząstkowa rezerwa przepływu, iwFR – chwilowy gradient ciśnienia przez zwężenie w fazie rozkurczu, LAD – gałąź przednia zstępująca, PET – pozytonowa tomografia emisyjna

jedynie łagodnych zwężeń uznanych za czynnościowo nieistotne na podstawie wyników ICA lub CTA tętnic wieńcowych. Jednym z wyzwani wszechstronnej oceny funkcji mikrokrążenia jest osobna ocena dwóch głównych mechanizmów dysfunkcji: upośledzonego przepływu i zaburzenia funkcji tętniczek.<sup>424-426</sup> Określenie, który z mechanizmów dominuje, ma krytyczne znaczenie przy wyborze farmakoterapii ukierunkowanej na złagodzenie objawów.<sup>414</sup>

**Zaburzenia przepływu przez mikrokrążenie** można rozpoznać dzięki ocenie CFR lub minimalnego oporu mikrokrążenia (odwrotność przepływu). CFR można mierzyć nieinwazyjnie z wykorzystaniem przezklatkowej echokardiografii dopplerowskiej (obrazując przepływ przez gałąź przednią zstępującą [LAD]),<sup>427</sup> rezonansu magnetycznego (indeks perfuzji mięśnia sercowego)<sup>428-430</sup> lub PET.<sup>431</sup> Opór mikrokrążenia można obliczyć w pracowni hemodynamiki na podstawie zestawienia wyniku pomiaru ciśnienia wewnątrznaczyniowego z danymi opartymi na termodylucji (w celu obliczenia IMR) lub prędkości przepływu w badaniu dopplerowskim (w celu obliczenia mikronaczyniowego oporu przekrwienia).<sup>432,433</sup> Zarówno termodylucja wewnątrzwieńcowa, jak i badanie dopplerowskie pozwalają obliczyć CFR. Aby ułatwić podejmowanie decyzji, uznano, że IMR  $\geq 25$  jednostek lub CFR  $< 2,0$  wskazują na zaburzenia funkcji mikrokrążenia.<sup>414</sup> Zarówno podczas badania CFR, jak i IMR używa się zazwyczaj dożylnych leków rozszerzających naczynia, takich jak adenozy-na lub regadenozon.

Rozpoznanie **dysfunkcji tętniczek** wymaga natomiast oceny funkcji śródbłonna w mikrokrążeniu wieńcowym poprzez selektywne dowieńcowe podanie acetylocholinę (zob. ROZDZ. 6.5). W przypadku uszkodzonego śródbłonna naczyniowego lub nieprawidłowej funkcji komórek mięśni gładkich acetylocholina (zależny od śródbłonna lek rozszerzający naczynia krwionośne, który działa również bezpośrednio na komórki

mięśni gładkich) wywołuje paradoksalne zwężenie tętniczek.<sup>434</sup> U chorych z dławicą mikronaczyniową i dysfunkcją tętniczek podanie acetylocholinę prawdopodobnie spowoduje skurcz w obrębie naczyń mikrokrążenia. Odpowiedź tętniczek na acetylocholinę powoduje objawy dławicowe bez zmian w EKG lub z towarzyszącymi zmianami niedokrwieniami w EKG, a także zmniejszenie wieńcовой prędkości przepływu krwi, jeśli wykonuje się jednocześnie pomiary metodą Dopplera. Tonometria tętna obwodowego podczas reaktywnego przekrwienia może również ujawnić nieprawidłową funkcję śródbłonna u pacjentów z dławicą piersiową i CAD bez istotnego zwężenia tętnic wieńcowych.<sup>435</sup>

### 6.1.3. Leczenie

Leczenie dławicy mikronaczyniowej powinno być ukierunkowane na dominujący mechanizm zaburzeń mikrokrążenia. Przy nieprawidłowym CFR  $< 2,0$  lub IMR  $\geq 25$  jednostek i ujemnym teście prowokacyjnym z acetylocholiną zaleca się stosować  $\beta$ -adrenolityki, ACEI i statyny w połączeniu ze zmianą stylu życia i zmniejszeniem masy ciała.<sup>436,437</sup> Pacjentów, u których w odpowiedzi na podanie acetylocholinę pojawiają się zmiany w EKG i dławica, ale bez istotnego skurczu tętnic nasierdziowych (wszystko to sugeruje skurcz mikronaczyniowy), można leczyć jak pacjentów z dławicą naczynioskurczową. Skuteczność dopasowanej strategii leczenia oceniono w badaniu CorMiCa, w którym 151 uczestników przydzielono losowo do grupy stratyfikowanego leczenia (na podstawie wyników CFR, IMR i testu z acetylocholiną) lub do grupy standardowego leczenia (włącznie z pozorowaną inwazyjną procedurą diagnostyczną). Po roku stwierdzono znaczącą różnicę w ocenie nasilenia objawów dławicowych, na korzyść pacjentów z grupy stratyfikowanego leczenia.<sup>414</sup>

## Zalecenia dotyczące badań u pacjentów z podejrzeniem dławicy naczynioskurczowej

Zalecenie	Klasa <sup>a</sup>	Poziom <sup>b</sup>
Zaleca się wykonanie EKG podczas napadu dławicy, jeśli jest to możliwe	I	C
Zaleca się wykonanie ICA lub CTA tętnic wieńcowych u pacjentów z charakterystyczną napadową dławicą w spoczynku i zmianami odcinka ST, które ustępują po zastosowaniu azotanów i/lub CCB w celu oceny stopnia zaawansowania choroby wieńcowej, która leży u podłoża objawów	I	C
Należy rozważyć całodobowe monitorowanie odcinka ST w celu wykrycia zmian odcinka ST w sytuacjach, w których nie dochodzi do przyspieszenia rytmu serca	IIa	C
Należy rozważyć dowieńcowe testy prowokacyjne w celu wykrycia skurczu naczyń wieńcowych u pacjentów z prawidłowym obrazem lub zmianami niezawężającymi światła tętnic wieńcowych w inwazyjnej koronarografii, u których obraz kliniczny wskazuje na skurcz naczyń wieńcowych, w celu określenia umiejscowienia i charakterystyki tego skurczu <sup>412,414,438-440</sup>	IIa	B

a klasa zaleceń

b poziom wiarygodności danych

Skróty: CCB – bloker kanału wapniowego, CTA – angiografia metodą tomografii komputerowej, EKG – elektrokardiogram, ICA – inwazyjna koronarografia

### 6.2. Dławica naczynioskurczowa

Dławicę naczynioskurczową należy podejrzewać, jeśli objawy dławicowe występują głównie w spoczynku, a tolerancja wysiłku jest zachowana. Prawdopodobieństwo dławicy naczynioskurczowej zwiększa się, gdy napady bólu pojawiają się zgodnie ze schematem okołodobowym, z większą liczbą napadów w nocy i w godzinach porannych. Pacjenci są często młodszy, a czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego występują u nich rzadziej niż u pacjentów z dławicą wysiłkową, nie dotyczy to jednak palenia papierosów.<sup>442</sup> Skurcz naczyń wieńcowych należy również podejrzewać przy obecności drożnych stenotów wieńcowych i utrzymującej się dławicy.<sup>443,444</sup>

#### 6.2.1. Rozpoznanie

Rozpoznanie dławicy naczynioskurczowej ustala się na podstawie ujawnienia przejściowych niedokrwiennych zmian odcinka ST podczas napadu dławicy (zazwyczaj w spoczynku). Specjalną podgrupę stanowią pacjenci z dławicą Prinzmetala, w której dławicy spoczynkowej towarzyszy przemijające uniesienie odcinka ST.<sup>442,445</sup> Takie zmiany w EKG korelują z zamknięciem bliższych odcinków tętnic wieńcowych i rozproszonym, subtotalnym zwężeniem dalszych odcinków tętnic nasierdziowych. Ponieważ większość napadów dławicy naczynioskurczowej ustępuje samoistnie, udokumentowanie tych zmian w EKG pozostaje wyzwaniem. U chorych z podejrzeniem dławicy naczynioskurczowej może być pomocne całodobowe monitorowanie EKG, najlepiej z 12-odprowadzeniową rejestracją. Występowanie zmian odcinka ST przy prawidłowej częstotliwości rytmu serca zwiększa prawdopodobieństwo niedokrwienia mięśnia sercowego spowodowane przez skurcz naczyń wieńcowych. Przedłużone monitorowanie metodą Holtera (>1 tydz.) może być konieczne do do-

kumentowania przejściowych zmian odcinka ST. Całodobowe monitorowanie EKG może być również przydatne do oceny wyników leczenia i kontroli częstości epizodów skurczu naczyń.

U pacjentów z podejrzeniem dławicy naczynioskurczowej i udokumentowanymi zmianami w EKG w celu wykluczenia obecności istotnego zwężenia tętnic wieńcowych zaleca się wykonanie CTA lub ICA. Dokumentacja angiograficzna skurczu tętnic wieńcowych wymaga zastosowania testu prowokacyjnego w pracowni hemodynamiki. Ze względu na małą czułość hiperwentylacji i próby prowokacyjnej z użyciem zimnej wody spośród prób prowokacyjnych preferuje się dowieńcowe podanie acetylocholino lub ergonowiny podczas ICA.<sup>442</sup> Oba leki są bezpieczne, pod warunkiem że zostaną podane selektywnie do lewej lub prawej tętnicy wieńcowej, a wywołany skurcz można łatwo kontrolować przez dowieńcowe podanie azotanów. U niewielkiego odsetka pacjentów w czasie próby prowokacyjnej może wystąpić częstoskurcz komorowy / migotanie komór lub bradyarytmia (odpowiednio 3,2% i 2,7%), podobnie jak podczas spontanicznych napadów skurczu naczyń wieńcowych (7%).<sup>446</sup> Odradza się dożylnie wstrzyknięcia ergonowiny w celu przeprowadzenia badań nieinwazyjnych ze względu na ryzyko wywołania długotrwałego skurczu obejmującego wiele naczyń, który może być bardzo trudny w leczeniu i może się wiązać ze śmiertelnymi powikłaniami.<sup>447</sup>

Wynik próby prowokacyjnej uważa się za dodatni, gdy wywołuje: (1) objawy dławicy piersiowej, (2) zmiany niedokrwienne w EKG oraz (3) istotne zwężenie tętnicy nasierdziowej. Jeśli nie spełni wszystkich trzech kryteriów, należy go uznać za niejednoznaczny.<sup>442</sup> Wystąpienie dławicy piersiowej w odpowiedzi na podanie acetylocholino przy jednoczesnym braku widocznego angiograficznie skurczu tętnicy na-



## Zalecenia dotyczące badań przesiewowych w kierunku choroby wieńcowej u pacjentów bezobjawowych

Zalecenie	Klasa <sup>a</sup>	Poziom <sup>b</sup>
U bezobjawowych pacjentów >40. rż. bez rozpoznanej CVD, cukrzycy, CKD lub rodzinnej hipercholesterolemii zaleca się ogólną ocenę ryzyka przy użyciu skal szacujących ryzyko, takich jak SCORE	I	C
W ramach oceny ryzyka sercowo-naczyniowego zaleca się uwzględnienie wywiadu rodzinnego w kierunku przedwczesnej CVD (definiowanej jako zdarzenie CVD zakończone lub niezakończony zgonem i/lub CVD rozpoznana u krewnego pierwszego stopnia <55. rż. w przypadku płci męskiej lub <65. rż. w przypadku płci żeńskiej)	I	C
Zaleca się, aby u wszystkich osób <50. rż. z pozytywnym wywiadem rodzinnym w kierunku rodzinnej hipercholesterolemii lub przedwczesnej CVD u krewnego pierwszego stopnia (<55. rż. dla mężczyzn lub <65. rż. dla kobiet) wykonać badania przesiewowe z użyciem walidowanych skal klinicznych <sup>455,456</sup>	I	B
Wskaźnik uwapnienia tętnic wieńcowych oceniony za pomocą TK można traktować jako czynnik modyfikujący <sup>c</sup> w ocenie ryzyka sercowo-naczyniowego u bezobjawowych pacjentów <sup>449,457</sup>	IIb	B
Wykrycie blaszki miażdżycowej w badaniu USG tętnic szyjnych można traktować jako czynnik modyfikujący <sup>c</sup> w ocenie ryzyka sercowo-naczyniowego u bezobjawowych pacjentów <sup>458</sup>	IIb	B
ABI można traktować jako czynnik modyfikujący <sup>c</sup> w ocenie ryzyka sercowo-naczyniowego u bezobjawowych pacjentów <sup>459</sup>	IIb	B
U bezobjawowych dorosłych obciążonych dużym ryzykiem (z cukrzycą, silnie obciążonym wywiadem rodzinnym w kierunku CAD lub gdy poprzednia ocena sugerowała wysokie ryzyko CAD) można rozważyć obrazowanie czynnościowe lub CTA tętnic wieńcowych w celu oszacowania ryzyka sercowo-naczyniowego	IIb	C
U bezobjawowych dorosłych (w tym u osób prowadzących siedzący tryb życia, które rozważają wdrożenie intensywnej aktywności fizycznej) można rozważyć wykonanie elektrokardiograficznego testu wysiłkowego w celu oceny ryzyka sercowo-naczyniowego, zwłaszcza gdy przywiązuje się wagę do oceny parametrów niezwiązanych z EKG, takich jak wydolność wysiłkowa	IIb	C
Nie zaleca się ultrasonograficznego pomiaru IMT tętnic szyjnych w celu oceny ryzyka sercowo-naczyniowego <sup>460</sup>	III	A
U bezobjawowych dorosłych z grupy małego ryzyka i bez rozpoznanej cukrzycy nie zaleca się obrazowania czynnościowego ani CTA tętnic wieńcowych w dalszej diagnostyce	III	C
Nie zaleca się rutynowej oceny krążących we krwi biomarkerów jako metody stratyfikacji ryzyka sercowo-naczyniowego <sup>448,449,461,462</sup>	III	B

a klasa zaleceń

b poziom wiarygodności danych

c Lepiej klasyfikuje pacjentów do grup małego lub dużego ryzyka.

Skróty: ABI – wskaźnik kostka–ramię, CAD – choroba wieńcowa, CKD – przewlekła choroba nerek, CTA – angiografia metodą tomografii komputerowej, CVD – choroba sercowo-naczyniowa, EKG – elektrokardiogram, IMT – grubość kompleksu błony wewnętrznej i błony środkowej, SCORE – Systematic COronary Risk Evaluation, TK – tomografia komputerowa, USG – ultrasonografia

sierdziejowej, z towarzyszącymi zmianami odcinka ST lub bez nich, może wskazywać na skurcz naczyń mikrokrążenia i często się go obserwuje u pacjentów z dławicą mikronaczyniową.<sup>445</sup>

### 6.2.2. Leczenie

U pacjentów z zaburzeniami wazomotorycznymi, które dotyczą tętnic nasierdziejowych lub naczyń mikrokrążenia, CCB i długo działające azotany stanowią leczenie z wyboru, w połączeniu z kontrolą czynników ryzyka sercowo-naczyniowego i zmianą stylu życia.<sup>437,445</sup> Wykazano, że nifedypina skutecznie zmniejsza skurcz wieńcowy związany z wszczęciem stentu.<sup>444</sup>

## 7. Badania przesiewowe w kierunku choroby wieńcowej u osób bezobjawowych

W celu zmniejszenia dużej śmiertelności z powodu CAD u bezobjawowych dorosłych prowadzi się liczne badania przesiewowe z wykorzystaniem oceny czynników i wskaźników ryzyka, a także próby obciążeniowe. Europejskie wytyczne dotyczące profilaktyki chorób sercowo-naczyniowych z 2016 roku szczegółowo omawiają tę kwestię.<sup>15</sup>

Zalecenia te wykorzystano również na potrzeby niniejszych wytycznych.

Zasadniczo zaleca się używanie skal szacowania ryzyka takich jak SCORE (zob. także RYC. 6). Osoby obciążone rodzinnym wywiadem przedwczesnej CAD powinno się przebadac w kierunku rodzinnej hipercholesterolemii. Wskaźnik uwapnienia tętnic wieńcowych, wskaźnik kostka–ramię i ultrasonografia tętnic szyjnych w celu wykrycia blaszek miażdżycowych mogą dostarczyć użytecznych informacji o ryzyku miażdżycowym wybranych pacjentów. Nie zaleca się jednak rutynowego wykorzystywania biomarkerów lub innych technik obrazowania CAD. Nowe biomarkery mają dodatkową wartość predykcyjną w porównaniu z klasycznymi wskaźnikami,<sup>448</sup> poprawa w zakresie stratyfikacji ryzyka dzięki wykorzystaniu tych pomiarów nadal jest jednak tylko umiarkowana (7–18%) w porównaniu na przykład ze wskaźnikiem uwapnienia tętnic wieńcowych, którego wykorzystanie poprawia stratyfikację ryzyka o 66%.<sup>449</sup>

Dodatkowe badania, zarówno nieinwazyjne, jak i inwazyjne, powinno się rozważać jedy-

nie u osób obciążonych dużym ryzykiem zdarzeń. Nie ma żadnych danych dotyczących postępowania u bezobjawowych pacjentów z dodatnim wynikiem badania dodatkowego innego niż uwzględnione w niniejszych wytycznych. Niemniej jednak opisane powyżej zasady stratyfikacji ryzyka chorych objawowych znajdują zastosowanie również w tej populacji.<sup>450</sup> Należy pamiętać, że nadal nie ma danych naukowych potwierdzających lepsze rokowanie u pacjentów, w których wdrożono odpowiednie leczenie na podstawie pomiaru nowych biomarkerów.

Należy zauważyć, że intensywniejsze badania przesiewowe oraz działania edukacyjne i lecznicze należy wdrożyć u chorych z nowotworem złośliwym leczonych onkologicznie oraz u chorych z chorobą zapalną, w tym z chorobą zapalną jelita grubego, reumatoidalnym zapaleniem stawów czy toczeniem układowym.<sup>451-454</sup>

Osoby wykonujące zawody powiązane z bezpieczeństwem publicznym (piloci samolotów, kierowcy autobusów lub ciężarówek), a także zawodowi lub wyczynowi sportowcy często przechodzą okresowe badania wydolności wysiłkowej i ocenę ryzyka choroby serca, w tym CAD. Choć nie ma wystarczających dowodów naukowych na słuszność takiego podejścia, można przeprowadzić taką ocenę przez wzgląd na wymogi medyczno-prawne. Próg kwalifikacji do takich badań może być u tych pacjentów niższy niż u przeciętnego chorego. Niezależnie od tego powyższe rozważania dotyczące bezobjawowych chorych stosują się również do tej grupy chorych.

## **8. Przewlekłe zespoły wieńcowe w szczególnych sytuacjach**

### **8.1. Współistniejące choroby układu sercowo-naczyniowego**

#### **8.1.1. Nadciśnienie tętnicze**

Nadciśnienie jest najczęściej występującym sercowo-naczyniowym czynnikiem ryzyka i jest ściśle powiązane z CCS. Kryteria rozpoznania nadciśnienia przedstawia **TABELA 10**. Obniżenie wartości ciśnienia tętniczego może istotnie zmniejszyć całkowite ryzyko sercowo-naczyniowe, w tym ryzyko CAD. Metaanaliza sugeruje, że obniżenie ciśnienia skurczowego o każde 10 mm Hg może zmniejszać ryzyko CAD o 17%.<sup>463</sup> Intensywniejsze obniżanie wartości ciśnienia tętniczego (<130 mm Hg w pomiarach gabinetowych) wiązało się z lepszymi wynikami, co uwzględniono w zaleceniach ESC/ESH z 2018 roku dotyczących postępowania w nadciśnieniu tętniczym.<sup>464</sup> Zaleca się, aby pacjenci z nadciśnieniem i CCS dążyli do wartości 130/80 mm Hg w pomiarach gabinetowych, ponieważ zarówno podwyższone ciśnienie skurczowe  $\geq 140$  mm Hg i rozkurczowe  $\geq 80$  mm Hg, jak i ciśnienie skurczowe <120 mm Hg i rozkurczowe <70 mm Hg wiązały się ze zwiększeniem ryzyka (**TAB. 10**).<sup>465,466</sup> Nie jest jasne, czy zjawisko krzywej J obserwuje się także u chorych po rewaskularyzacji CAD. U cho-

rych z nadciśnieniem i CAD  $\beta$ -adrenolityki oraz antagoniści RAAS mogą poprawić rokowanie pozawałowe.<sup>467</sup> U chorych z dławicą wybiera się w pierwszej kolejności  $\beta$ -adrenolityki i CCB jako składowe leczenie farmakologiczne. Nie zaleca się kojarzenia ACEI i ARB w leczeniu nadciśnienia tętniczego z uwagi na zwiększone ryzyko powikłań nerkowych bez korzystnego wpływu na wynik leczenia.<sup>468,469</sup>

#### **8.1.2. Zastawkowa choroba serca (z uwzględnieniem przezecwnikowego wszczepienia protezy zastawki aortalnej)**

Przed planowaną operacją zastawkową lub przezskórną interwencją na zastawce zaleca się wykonanie koronarografii w celu oceny konieczności rewaskularyzacji. CTA tętnic wieńcowych można rozważyć u osób obciążonych małym ryzykiem CAD lub w przypadku, gdy ICA jest technicznie niewykonalna lub wiąże się ze zwiększonym ryzykiem powikłań. Połączenie PCI oraz przezecwnikowej implantacji zastawki aortalnej wydaje się wykonalne i bezpieczne, choć do ustalenia ostatecznych zaleceń potrzeba więcej danych.<sup>473,474</sup> Nie zaleca się rutynowego wykonywania wysiłkowego EKG w celu wykrycia CAD związanej z ciężką objawową wadą zastawkową z uwagi na małą wartość diagnostyczną tego badania i związane z nim potencjalne ryzyko powikłań. Wysiłkowe EKG ograniczone objawami u chorych z zastawkową wadą serca wydaje się bezpieczne i można je wykorzystać, aby ujawnić objawy u pacjentów bezobjawowych lub z niejednoznacznymi objawami.

#### **8.1.3. Po przeszczepieniu serca**

Obserwacja i ocena odległa pacjentów po przeszczepieniu serca wymaga szczególnej wiedzy i doświadczenia. CAD w przeszczepionym sercu jest w dużej mierze zjawiskiem immunologicznym i pozostaje istotną przyczyną chorobowości i śmiertelności.<sup>477</sup> Zaleca się wykonywać ICA w celu oceny przeszczepionego serca raz w roku przez 5 lat od transplantacji. W przypadku braku istotnych nieprawidłowości można po tym czasie wykonywać angiografię raz na 2 lata. Ultrasonografia wewnątrznaczyniowa może być przydatna w ocenie waskulopatii wieńcowej przeszczepu oraz stabilności blaszek miażdżycowych.<sup>478</sup> Możliwości leczenia choroby wieńcowej u biorców obejmują leczenie farmakologiczne oraz rewaskularyzację. PCI w przeszczepionym sercu jest uznaną formą leczenia.<sup>479</sup>

### **8.2. Współistniejące choroby pozasercowe**

#### **8.2.1. Nowotwór złośliwy**

CAD występuje częściej u pacjentów z aktywną chorobą nowotworową,<sup>451,452</sup> jest bowiem efektem ubocznym leczenia onkologicznego (tj. radioterapii w obrębie klatki piersiowej/śródpierścia, kardiotoksycznej chemioterapii lub immunoterapii) lub wynikiem przewlekłego leczenia no-

**TABELA 10. Progowe wartości ciśnienia tętniczego upoważniające do rozpoznania nadciśnienia w zależności od sposobu pomiaru<sup>470-472</sup>**

Kategoria	BP skurczowe (mm Hg)		BP rozkurczowe (mm Hg)
BP w pomiarach gabinetowych	≥140	i/lub	≥90
≥80. rż.	≥160	i/lub	≥90
całodobowe monitorowanie BP			
średnie BP w ciągu dnia (lub w czasie czuwania)	≥135	i/lub	≥85
średnie BP w ciągu nocy (lub w czasie snu)	≥120	i/lub	≥70
średnie BP w ciągu doby	≥130	i/lub	≥80
BP w pomiarach domowych	≥135	i/lub	≥85

Skróty: BP – ciśnienie tętnicze

**Zalecenia dotyczące leczenia nadciśnienia tętniczego u pacjentów z przewlekłym zespołem wieńcowym**

Zalecenie	Klasa <sup>a</sup>	Poziom <sup>b</sup>
Zaleca się, aby docelowe wartości skurczowego ciśnienia tętniczego w pomiarze gabinetowym wynosiły: 120–130 mm Hg dla populacji ogólnej i 130–140 mm Hg dla osób starszych (>65. rż.) <sup>463-467,470-472</sup>	I	A
U chorych z nadciśnieniem po niedawno przeżytym MI zaleca się stosowanie β-adrenolityków i antagonistów RAAS <sup>467</sup>	I	A
U pacjentów z dławicą zaleca się stosowanie β-adrenolityków i/lub CCB <sup>467</sup>	I	A
Nie zaleca się kojarzenia ACEI z ARB <sup>468,469</sup>	III	A

a klasa zaleceń

b poziom wiarygodności danych

Skróty: ACEI – inhibitor konwertazy angiotensyny, ARB – bloker receptora angiotensynowego, CCB – bloker kanału wapniowego, CCS – przewlekły zespół wieńcowy, RAAS – układ renina–angiotensyna–aldosteron, MI – zawał serca

**Zalecenia dotyczące choroby zastawkowej u pacjentów z przewlekłym zespołem wieńcowym<sup>476</sup>**

Zalecenie	Klasa <sup>a</sup>	Poziom <sup>b</sup>
Zaleca się wykonanie ICA przed operacją zastawkową u pacjentów z jakimkolwiek z następujących czynników: CVD w wywiadzie, podejrzenie niedokrwienia mięśnia sercowego, skurczowa dysfunkcja LV, płeć męska i wiek >40. rż., płeć żeńska i wiek pomenopauzalny, występowanie ≥1 czynnika ryzyka sercowo-naczyniowego	I	C
Zaleca się wykonanie ICA w ramach oceny umiarkowanej do ciężkiej czynnościowej niedomykalności mitralnej	I	C
CTA tętnic wieńcowych należy rozważyć jako alternatywę dla ICA przed interwencją zastawkową u pacjentów z ciężką chorobą zastawkową i małym ryzykiem CAD	IIa	C
PCI należy rozważyć u pacjentów poddawanych przezcewnikowej implantacji zastawki aortalnej ze zwężeniem tętnicy wieńcowej >70% w odcinku proksymalnym	IIa	C
Nie zaleca się rutynowego wykonywania wysiłkowego EKG w celu rozpoznania CAD u pacjentów z ciężką wadą zastawkową z uwagi na małą wartość diagnostyczną i potencjalne ryzyko powikłań	III	C

a klasa zaleceń

b poziom wiarygodności danych

Skróty: CAD – choroba wieńcowa, CCS – przewlekły zespół wieńcowy, CTA – angiografia metodą tomografii komputerowej, CVD – choroba sercowo-naczyniowa, ICA – inwazyjna koronarografia, LV – lewa komora, PCI – przeszłona interwencja wieńcowa

wotworu złośliwego u osób w podeszłym wieku. CAD u osób z aktywną chorobą nowotworową pozostaje wyzwaniem, jako że lekarze powinni podejmować decyzje na podstawie indywidual-

nej oceny uwzględniającej oczekiwany czas przeżycia, choroby współistniejące, takie jak trombocytopenia i zwiększona skłonność do zakrzepicy i krwawień, a także potencjalne interakcje

## Zalecenia dotyczące aktywnej choroby nowotworowej u pacjentów z przewlekłym zespołem wieńcowym

Zalecenie	Klasa <sup>a</sup>	Poziom <sup>b</sup>
Decyzje terapeutyczne powinny się uzależniać od oczekiwanego czasu przeżycia oraz obecności chorób współistniejących, takich jak trombocytopenia i wzmożona skłonność prozakrzepowa, a także potencjalnych interakcji między lekami przeciwnowotworowymi a lekami stosowanymi w CCS	I	C
W przypadku wskazań do rewaskularyzacji u pacjentów z ciężkimi objawami z aktywną chorobą nowotworową i zespołem kruchości, zaleca się możliwie najmniej inwazyjne zabiegi	I	C

a klasa zaleceń

b poziom wiarygodności danych

Skróty: CCS – przewlekły zespół wieńcowy

## Zalecenia dotyczące cukrzycy u pacjentów z przewlekłym zespołem wieńcowym

Zalecenie	Klasa <sup>a</sup>	Poziom <sup>b</sup>
Zaleca się kontrolowanie czynników ryzyka (ciśnienie tętnicze, LDL-C i HbA1c) z utrzymaniem odpowiednich wartości docelowych u chorych z CAD i cukrzycą <sup>482-484</sup>	I	A
U bezobjawowych pacjentów z cukrzycą zaleca się okresową ocenę spoczynkowego EKG w celu wykrycia zaburzeń przewodzenia, AF i niemego MI	I	C
Zaleca się leczenie za pomocą ACEI u pacjentów z CCS i cukrzycą w celu zapobiegania zdarzeniom sercowym <sup>482</sup>	I	B
Zaleca się stosowanie inhibitorów kotransportera sodowo-glukozowego 2 empagliflozyny, kanagliflozyny lub dapagliflozyny u pacjentów z CVD <sup>c</sup> i cukrzycą <sup>485-487</sup>	I	A
Zaleca się stosowanie agonisty receptora glukagonopodobnego peptydu 1 (liraglutyd lub semaglutyd) u pacjentów z CVD <sup>c</sup> i cukrzycą <sup>488-490</sup>	I	A
Można rozważyć obrazowanie czynnościowe lub CTA tętnic wieńcowych u bezobjawowych dorosłych (>40. rż.) chorych na cukrzycę w ramach zaawansowanej oceny ryzyka sercowo-naczyniowego <sup>491,492</sup>	Iib	B

a klasa zaleceń

b poziom wiarygodności danych

c Algorytm leczenia przedstawiono w wytycznych ESC/EASD z 2019 roku dotyczących cukrzycy i stanów przedcukrzycowych współistniejących z chorobą sercowo-naczyniową.<sup>16</sup>

Skróty: ACEI – inhibitor konwertazy angiotensyny, AF – migotanie przedsionków, CAD – choroba wieńcowa, CCS – przewlekły zespół wieńcowy, CTA – angiografia metodą tomografii komputerowej, CVD – choroba sercowo-naczyniowa, EKG – elektrokardiogram, HbA1c – hemoglobina glikowana, LDL-C – cholesterol frakcji lipoprotein o małej gęstości, MI – zawał serca

między lekami przeciwnowotworowymi a lekami stosowanymi w CCS. U pacjentów z nowotworem złośliwym i zespołem kruchości zaleca się jak najmniej inwazyjne sposoby rewaskularyzacji. Szczegółowe informacje dostępne są w dokumencie ESC dotyczącym kardiotoxyczności leczenia nowotworów złośliwych.<sup>480</sup>

### 8.2.2. Cukrzyca

Cukrzyca zwiększa ryzyko wystąpienia CAD około dwukrotnie<sup>481</sup> i dlatego zaleca się kontrolowanie czynników ryzyka CVD. U chorych na cukrzycę przyjmuje się, że docelowa wartość skurczowego ciśnienia tętniczego powinna wynosić  $\leq 130$  mm Hg (pod warunkiem dobrej tolerancji), ale nie  $< 120$  mm Hg, a rozkurczowego  $< 80$  mm Hg, ale nie  $< 70$  mm Hg.<sup>482</sup> Początkowe leczenie nadciśnienia tętniczego u chorych na cukrzycę powinno uwzględniać skojarzenie antagonisty RAAS z CCB lub diuretykiem tiazydowym bądź tiazydopodobnym. ACEI zmniejszają albuminurię oraz częstość występowania lub postęp nefropatii cukrzycowej bardziej skutecznie niż inne klasy leków.<sup>482</sup> Chorych na cukrzycę ze współistniejącą CAD zalicza się do grupy

bardzo dużego ryzyka i dlatego stężenie LDL-C powinno się u nich zmniejszać do  $< 1,8$  mmol/l ( $< 70$  mg/dl) lub o  $\geq 50\%$ , jeśli wyjściowo mieściło się w przedziale 1,8–3,5 mmol/l (70–135 mg/dl).<sup>15</sup> Zaleca się, by u większości chorych na cukrzycę ze współistniejącą CAD utrzymywać wartość HbA1c  $< 7\%$  ( $< 53$  mmol/l).<sup>483,484</sup> Duże badania oceniające bezpieczeństwo stosowania nowych leków hipoglikemizujących (tj. inhibitorów kotransportera sodowo-glukozowego 2 oraz agonistów receptora glukagonopodobnego peptydu 1), wykazały istotne zmniejszenie ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych. Wskazania do ich zastosowania klinicznego opisano w wytycznych ESC/EASD z 2019 roku dotyczących cukrzycy i stanu przedcukrzycowego współistniejących z chorobami sercowo-naczyniowymi.<sup>16</sup>

Zaleca się wykonywanie 12-odprowadzeniowego EKG jako rutynowego badania przesiewowego w kierunku zaburzeń przewodzenia, przerostu LV i zaburzeń rytmu serca. Duża częstość występowania istotnej CAD oraz niedopuszczalnie duża śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych mogą uzasadniać rutynowe badania przesiewowe w kierunku CAD (w tym czyn-

## Zalecenia dotyczące przewlekłej choroby nerek u pacjentów z przewlekłym zespołem wieńcowym

Zalecenie	Klasa <sup>a</sup>	Poziom <sup>b</sup>
Zaleca się kontrolowanie czynników ryzyka i utrzymywanie odpowiednich wartości docelowych <sup>500-502</sup>	I	A
Zaleca się przywiązywanie szczególnej wagi do modyfikowania dawek wydalanych przez nerki leków używanych w CCS	I	C
Zaleca się ograniczanie stosowania kontrastu jodowego do minimum u chorych z ciężką CKD oraz utrzymanym wydalaniem moczu, aby zapobiegać pogorszeniu funkcji nerek <sup>503,504</sup>	I	B

a klasa zaleceń

b poziom wiarygodności danych

Skróty: CCS – przewlekły zespół wieńcowy, CKD – przewlekła choroba nerek

## Zalecenia dotyczące postępowania u pacjentów w podeszłym wieku z przewlekłym zespołem wieńcowym

Zalecenie	Klasa <sup>a</sup>	Poziom <sup>b</sup>
U osób w podeszłym wieku zaleca się przywiązywanie szczególnej wagi do efektów ubocznych, nietolerancji i ryzyka przedawkowania leków	I	C
U osób w podeszłym wieku zaleca się użycie DES <sup>508,509</sup>	I	A
U osób w podeszłym wieku zaleca się wykorzystanie dostępu przez tętnicę promieniową w celu zmniejszenia częstości powikłań krwotocznych związanych z miejscem nakłucia <sup>506,507</sup>	I	B
Zaleca się, aby postępowanie diagnostyczne i lecznicze uzależniać od objawów, rozległości niedokrwienia, zespołu kruchości, przewidywanej długości życia i chorób współistniejących	I	C

a klasa zaleceń

b poziom wiarygodności danych

Skróty: DES – stent uwalniający lek

nościowe badania obrazowe lub CTA tętnic wieńcowych) u bezobjawowych chorych z cukrzycą, chociaż jak dotąd nie ma dowodów na to, by takie postępowanie przyczyniało się do poprawy rokowania. W związku z powyższym nie zaleca się rutynowego wykonywania CTA tętnic wieńcowych u bezobjawowych chorych z cukrzycą.

### 8.2.3. Przewlekła choroba nerek

CAD u pacjentów z CKD występuje często, a u coraz większej liczby chorych poddawanych PCI współistnieje CKD.<sup>493</sup> Ryzyko śmierci z przyczyn sercowo-naczyniowych zwiększa się liniowo wraz ze zmniejszeniem GFR.<sup>494</sup> Leczenie farmakologiczne w celu kontroli czynników ryzyka (stężenie lipidów, ciśnienie tętnicze i glikemia) może poprawić rokowanie. W diagnostyce chorych z CKD i podejrzeniem CAD z istotnym zwężeniem tętnic wieńcowych należy zwrócić szczególną uwagę na to, że dławica występuje w tej populacji rzadziej, a ciche niedokrwienie częściej.<sup>495</sup> Dodatkowo nieinwazyjne obrazowanie czynnościowe charakteryzuje się u pacjentów z CKD mniejszą dokładnością.<sup>496</sup> Powinno się ograniczać wykorzystanie kontrastu jodowego do minimum, aby uniknąć dalszego pogorszenia czynności nerek. Powinno się uzależniać wybór metod diagnostycznych i leczniczych od wy-

żej wymienionych okoliczności. Co ciekawe, chorych na CAD ze współistniejącą CKD rzadziej leczy się inwazyjnie – i to mimo doniesień o korzyściach z takiego postępowania.<sup>497</sup> Opcje rewaskularyzacji w tej populacji obejmują PCI i CABG. Metaanalizy sugerują, że CABG wiąże się z większym krótkoterminowym ryzykiem śmierci, udaru i kolejnej rewaskularyzacji, podczas gdy PCI z użyciem DES nowej generacji nie się ze sobą większe ryzyko ponownej rewaskularyzacji w obserwacji odległej.<sup>498,499</sup> Dane dotyczące pacjentów hemodializowanych są bardzo ograniczone, trudno więc uogólnić zasady leczenia dotyczące tej populacji.

### 8.2.4. Osoby w podeszłym wieku

Wraz z wiekiem zwiększa się częstość występowania CAD zarówno u kobiet, jak i u mężczyzn. Największą zachorowalność i śmiertelność związaną z CCS, którą zwiększają dodatkowo często współwystępujące obciążenia (np. nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, CKD itd.), odnotowuje się u pacjentów w podeszłym wieku (>75. rż.).<sup>505</sup> Chociaż liczba pacjentów w podeszłym wieku z CAD zwiększa się, populacja ta jest zazwyczaj niedostatecznie leczona, diagnozowana i słabo reprezentowana w badaniach klinicznych. U osób starszych częściej występują nietypowe objawy, co może opóź-

## Zalecenia związane z płcią u pacjentów w podeszłym wieku z przewlekłym zespołem wieńcowym

Zalecenie	Klasa <sup>a</sup>	Poziom <sup>b</sup>
Nie zaleca się stosowania hormonalnej terapii zastępczej w celu zmniejszenia ryzyka u kobiet w okresie pomenopauzalnym	III	C

a klasa zaleceń

b poziom wiarygodności danych

niać prawidłowe rozpoznanie. Leczenie CCS u osób starszych wiąże się z większą podatnością na powikłania zarówno w wyniku strategii zachowawczej, jak i inwazyjnej, takie jak krwawienie, niewydolność nerek i zaburzenia neurologiczne, z których wszystkie wymagają szczególnej uwagi. W przypadku decyzji o leczeniu inwazyjnym zaleca się wykorzystanie dostępu promieniowego, gdy tylko jest to możliwe, w celu zmniejszenia liczby powikłań związanych w miejscu wkłucia.<sup>506,507</sup> Użycie DES w połączeniu z krótkotrwałą DAPT przynosi istotne korzyści w zakresie bezpieczeństwa oraz skuteczności leczenia w porównaniu z użyciem stentów metalowych.<sup>508,509</sup>

### 8.3. Płeć

Kobiety są niewystarczająco reprezentowane w badaniach dotyczących układu sercowo-naczyniowego, stanowią bowiem  $\leq 30\%$  badanej populacji.<sup>510</sup> Tendencyjność rekrutacji skutkuje powstaniem luki w danych naukowych, ponieważ brakuje kontrolowanych badań z randomizacją opartych na różnicy płci. Stąd większość wniosków wyciąga się z metaanaliz oraz analiz *post hoc* badań przeprowadzonych w grupie chorych z ACS. Na gorsze rokowanie u kobiet mogą wpływać: różnice w manifestacji objawów, dokładność badań dodatkowych w rozpoznawaniu CAD oraz inne czynniki związane z błędnym rozpoznaniem różnicowym, oceną i wdrożeniem wczesnej strategii leczenia niedokrwienia.<sup>511-514</sup> Nie jest do końca jasne, czy naprawdę istnieją związane z płcią różnice w śmiertelności wskutek niedokrwienia mięśnia sercowego, czy też wynikają one ze starszego wieku lub częściej występujących chorób dodatkowych. Bardzo wyraźne są natomiast związane z płcią różnice w śmiertelności w młodszej grupie pacjentów tj.  $< 60$ . rż.<sup>511,512,515</sup> Przyczyna tej związanej z wiekiem rozbieżności wskaźników śmiertelności pozostaje niewyjaśniona. Kobiety leczą się zazwyczaj mniej agresywnie niż mężczyźni.<sup>515</sup> Sama charakterystyka pacjenta oraz sposób leczenia nie tłumaczą jednak do końca różnic efektów leczenia, nawet po PCI.<sup>512</sup> Dlatego zaleca się, aby u kobiet z objawami sugerującymi niedokrwienie mięśnia sercowego przeprowadzać dokładną diagnostykę, jako że objawy kliniczne mogą być nietypowe. Skuteczność EKG wysiłkowego jest u kobiet jeszcze mniejsza niż u mężczyzn, co po części jest spowodowane gorszą wy-

dolnością, która uniemożliwia niektórym kobietom osiągnięcie adekwatnego obciążenia wysiłkiem. Echokardiografia obciążeniowa wysiłkowa lub z użyciem dobutaminy jest skuteczną nieinwazyjną metodą rozpoznawania CAD z istotnym zwężeniem tętnic wieńcowych oraz oceny ryzyka u kobiet z podejrzeniem CCS.<sup>516</sup> Zarówno u kobiet, jak i u mężczyzn obserwuje się poprawę w zakresie śmiertelności związanej z wprowadzeniem DES nowej generacji.<sup>517-519</sup> Zmniejszenie śmiertelności było podobne u kobiet i u mężczyzn, lecz w wynikach nadal były widoczne różnice związane z płcią.<sup>512</sup> U kobiet częściej występują powikłania po CABG, możliwe jest także wyższe ryzyko zgonu,<sup>520,521</sup> zwłaszcza u pacjentek w podeszłym wieku. Hormonalna terapia zastępcza u kobiet w wieku pomenopauzalnym nie zmniejsza ryzyka wystąpienia choroby niedokrwiennej serca (zob. ROZDZ. 3.3.5) i dlatego nie zaleca się jej w ramach prewencji pierwotnej i wtórnej.<sup>344,522,523</sup>

### 8.4. Pacjenci z dławicą oporną

Pojęcie „dławica oporna” odnosi się do długo trwających objawów ( $\geq 3$  mies.) spowodowanych rozpoznany i odwracalnym niedokrwieniem u chorych z CAD z istotnym zwężeniem tętnic wieńcowych. Objawów tych nie udaje się opanować poprzez intensyfikację leczenia: wykorzystanie leków drugiego i trzeciego rzutu, pomostowania tętnic wieńcowych lub ich stentowania, także w obrębie przewlekle zamkniętych naczyń. Takie przypadki występują coraz częściej w związku z większym zaawansowaniem CAD i liczniejszymi chorobami współistniejącymi u osób starszych oraz starzeniem się populacji. Jakość życia chorych z dławicą oporną jest zła i wiąże się z częstymi hospitalizacjami oraz z wysokimi nakładami na leczenie. Zwiększa się wprawdzie wybór opcji leczenia, lecz poziom wiarygodności danych potwierdzających ich bezpieczeństwo i skuteczność waha się w spektrum od nieistniejących (w przypadku przezmiokardialnej aplikacji laserowej) po obiecujące. Bardzo potrzebne są RCT z punktami końcowymi oceniającymi ciężkość i częstotliwość dławicy oraz jakość życia – wraz z danymi dotyczącymi bezpieczeństwa. W celu potwierdzenia skuteczności leczenia szczególnie pożądane są badania z leczeniem pozorowanym, ponieważ efekt placebo trzeba uwzględniać w ocenie każdego działania terapeutycznego. Pacjentów z dławicą oporną najlepiej leczyć w specjalistycznych „klinikach dławicowych”, gdzie wielodyscyplinarny doświadczony zespół dobiera optymalną metodę leczenia indywidualnie, na podstawie dokładnej oceny mechanizmu powstania bólu. Gdy się wyczerpią konwencjonalne sposoby przeciwdziałania niedokrwieniu (poprzez zwiększenie przepływu krwi bogatej w składniki odżywcze i/lub redukcję zapotrzebowania na tlen), można zaproponować nowoczesne terapie wykorzy-

**TABELA 11. Opcje leczenia dławicy opornej i podsumowanie danych z badań naukowych**

Terapia	Rodzaj terapii	RCT	Rodzaj grupy kontrolnej	Liczba włączonych pacjentów
zewnątrzna kontrapulsacja	wzmocniona zewnętrzna kontrapulsacja	MUST <sup>524</sup>	pozorna	139
pozaustrojowa fala uderzeniowa	niskoenergetyczna terapia pozaustrojową falą uderzeniową	niedostępne	niedostępna	–
zwężenie zatoki wieńcowej	urządzenie zmniejszające	COSIRA <sup>525</sup>	pozorna	104
neuromodulacja	stymulacja rdzenia kręgowego	STARTSTIM <sup>526</sup>	niedostępna	68
	przezsórną elektryczną stymulacją nerwową	niedostępne	niedostępna	–
	podskórną elektryczną stymulacją nerwową	niedostępne	niedostępna	–
	sympatektomia	Denby i wsp. <sup>527</sup>	placebo	65
terapia genowa	czynnik wzrostu fibroblastów 5 adenowirusa	niedostępne	niedostępna	–
terapia komórkami autologicznymi	mononuklearne hematopoetyczne komórki progenitorowe pochodzenia szpikowego	RENEW <sup>528</sup>	placebo	112

Skróty: RCT – badanie z randomizacją

### Zalecenia dotyczące możliwości leczenia dławicy opornej

Zalecenie	Klasa <sup>a</sup>	Poziom <sup>b</sup>
Można rozważyć zastosowanie wzmocnionej zewnętrznej kontrapulsacji w celu złagodzenia objawów u pacjentów z poważną dławicą oporną na optymalne leczenie farmakologiczne i metody rewaskularyzacji <sup>524</sup>	I Ib	B
Można rozważyć wszczepienie reduktora przepływu do zatoki wieńcowej, aby zmniejszyć objawy poważnej dławicy opornej na optymalne leczenie farmakologiczne i metody rewaskularyzacji <sup>525</sup>	I Ib	B
Można rozważyć stymulację rdzenia kręgowego w celu złagodzenia objawów i poprawy jakości życia u pacjentów z poważną dławicą oporną na optymalne leczenie farmakologiczne i metody rewaskularyzacji <sup>526</sup>	I Ib	B
Nie zaleca się rewaskularyzacji przeziemińsiowej u pacjentów z poważną dławicą oporną na optymalne leczenie farmakologiczne i metody rewaskularyzacji <sup>529</sup>	III	A

a klasa zaleceń

b poziom wiarygodności danych

stujące następujące mechanizmy: promowanie rozwoju krążenia obocznego, śródścienną redystrybucję przepływu krwi czy neuromodulację zespołu bólu sercowego (TAB. 11).

Zarówno badanie STARTSTIM, jak i RENEW (Efficacy and Safety of Targeted Intramyocardial Delivery of Auto CD34+ Stem Cells for Improving Exercise Capacity in Subjects With Refractory Angina) odznaczają się zbyt małą mocą statystyczną, co się wiąże z ich przedwczesnym zakończeniem. Warto zauważyć, że metaanaliza obejmująca 304 osoby włączone do trzech podwójnie zaślepionych badań kontrolowanych placebo, w tym badania RENEW, wykazała, że aktywne leczenie autologicznymi komórkami hematopoetycznymi miało znaczący wpływ na czas wysiłku i częstość dławicy.<sup>528</sup>

Na podstawie pozytywnych rezultatów dwóch RCT przeprowadzonych na małych grupach pacjentów potwierdzono znaczenie kontrapulsacji zewnętrznej oraz urządzenia zwężającego ujście zatoki wieńcowej jako alternatywnych metod postępowania u chorych z oporną dławicą, utrzymującą się mimo wyczerpania wszystkich

możliwości leczenia farmakologicznego i mechanicznej rewaskularyzacji. Kontrolowane zwężenie ujścia zatoki wieńcowej za pomocą wszczepienia dużego urządzenia ze stali nierdzewnej zwiększa ciśnienie wewnątrz zatoki, umożliwiając lepszą perfuzję w obszarze ukrwienia LAD.

Wszystkie doniesienia dotyczące nowoczesnych możliwości terapeutycznych mają ograniczone znaczenie, zarówno przez wzgląd na liczbę leczonych pacjentów, jak i czas obserwacji odległej. Do określenia roli każdej z tych metod w leczeniu specyficznych podgrup konieczne byłoby większe RCT, co pozwoliłoby ograniczyć częstość braku odpowiedzi na leczenie oraz potwierdzić faktyczną korzyść niezależną od możliwego efektu placebo.

### 9. Najważniejsze informacje

1. Uważnie przeprowadzony wywiad z pacjentem, uwzględniający charakter objawów dławicowych oraz ocenę czynników ryzyka i obecność CVD, wraz z rzetelnym badaniem przedmiotowym i badaniami dodatkowymi są kluczowe w diagnozowaniu i leczeniu CCS.

2. Jeśli nie można wykluczyć CAD z istotnym zwężeniem tętnic wieńcowych na podstawie samej oceny klinicznej, nieinwazyjne badania czynnościowe albo CTA tętnic wieńcowych można wykorzystać we wstępnej diagnostyce w celu wykluczenia lub potwierdzenia CCS.

3. Wybór wstępnego badania dodatkowego zależy od PTP, skuteczności danej metody w wykluczeniu lub potwierdzeniu CAD z istotnym zwężeniem tętnic wieńcowych, cech pacjenta, doświadczenia ośrodka oraz dostępności danego badania.

4. Podczas kwalifikowania pacjenta do rewaskularyzacji należy wziąć pod uwagę zarówno cechy anatomiczne krążenia wieńcowego, jak i ocenę czynnościową. Inwazyjne lub nieinwazyjne badanie czynnościowe jest wymagane do oceny niedokrwienia mięśnia sercowego związanego z angiograficznym zwężeniem, chyba że jest to zwężenie bardzo dużego stopnia (>90% średnicy naczynia).

5. Ocena ryzyka służy do identyfikacji pacjentów z CCS obciążonych dużym ryzykiem zdarzeń, w których przewiduje się korzyści rokownicze płynące z rewaskularyzacji. Stratyfikacja ryzyka uwzględnia ocenę funkcji LV.

6. Pacjenci obciążeni dużym ryzykiem zdarzeń powinni przejść badanie inwazyjne w celu rozważenia rewaskularyzacji, nawet jeśli występujące u nich objawy są skąpe lub nie ma ich w ogóle.

7. Wdrożenie zdrowego stylu życia zmniejsza ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych oraz śmiertci i stanowi uzupełnienie właściwego leczenia w ramach prewencji wtórnej. Lekarze powinni doradzać pacjentom wprowadzenie niezbędnych modyfikacji stylu życia i zachęcać ich do tego przy okazji każdej wizyty.

8. Interwencje poznawczo-behawioralne, m.in. wspieranie chorego w ustanawianiu realistycznych celów, samokontroli, planowaniu zmian i radzeniu sobie z trudnymi sytuacjami, a także w pozyskiwaniu wsparcia środowiskowego i zaangażowaniu opieki społecznej, skutecznie przyczyniają się do zmiany stylu życia.

9. Zespoły wielodyscyplinarne mogą zapewnić pacjentowi wsparcie we wprowadzaniu sprzyjających zdrowiu zmian stylu życia i być odpowiedzialną na wyzwania związane ze zmianą zachowań oraz z ryzykiem.

10. Leczenie przeciwniedokrwienne trzeba dostosować do potrzeb pacjenta, występujących w niego chorób współistniejących, stosowanego w związku z nimi leczenia, przewidywanej tolerancji leczenia i możliwości przestrzegania zaleceń, a także preferencji pacjenta. Wybór leku przeciwniedokrwiennego w leczeniu CCS powinno się dostosować do częstotliwości rytmu serca, ciśnienia tętniczego oraz funkcji LV.

11.  $\beta$ -adrenolityki i/lub CCB pozostają lekami pierwszego rzutu u pacjentów z CCS.  $\beta$ -adrenolityki zaleca się u pacjentów z dysfunkcją LV lub HF ze zmniejszoną LVEF.

12. Długo działające nitraty wywołują tolerancję, przez co z czasem tracą skuteczność. Wy-

maga to dawkowania uwzględniającego codzienną 10–14-godzinną przerwę, podczas której nie przyjmuje się leku lub przyjmuje się go w małej dawce.

13. Terapia przeciwzakrzepowa jest kluczowym elementem prewencji wtórnej u pacjentów z CCS i wymaga szczególnego rozważenia. U osób po MI z grupy dużego ryzyka zdarzeń niedokrwiennych i małego ryzyka krwawienia powinno się rozważyć długoterminowe DAPT z ASA oraz inhibitorem P2Y<sub>12</sub> lub bardzo małą dawką rywaroksabanu, jeśli nie mają wskazań do OAC (np. AF).

14. Statyny zaleca się u wszystkich chorych z CCS. ACEI (lub ARB) zaleca się u pacjentów z HF, cukrzycą lub nadciśnieniem tętniczym, a powinno się je rozważać u pacjentów z grupy dużego ryzyka.

15. Inhibitory pompy protonowej zaleca się u pacjentów otrzymujących ASA bądź skojarzone leczenie przeciwzakrzepowe, którzy są obciążeni dużym ryzykiem krwawienia z przewodu pokarmowego.

16. Należy dołożyć starań i wytłumaczyć pacjentowi, jak ważną rolę w jego leczeniu pełnią przepisane mu leki o udowodnionym działaniu, aby go zachęcić do przestrzegania zaleceń, oraz – co kluczowe – edukować go w czasie każdej wizyty.

17. Chorzy z wieloletnim CCS powinni dbać o regularność wizyt, aby monitorować ewentualne zmiany w profilu ryzyka, osiąganie zaleconych celów leczniczych oraz występowanie chorób towarzyszących. Powtórzenie badań obciążeniowych lub ICA z badaniem czynnościowym zaleca się w przypadku pogorszenia objawów i/lub niekorzystnej zmiany w profilu ryzyka.

18. Ocenę wymiarów i funkcji mięśnia sercowego oraz zastawek bądź też badanie czynnościowe w celu wykluczenia znaczącego niemięgowo niedokrwienia można rozważyć co 3–5 lat u bezobjawowych pacjentów z wieloletnim CCS.

19. Ocenę wazomotoryki tętnic wieńcowych powinno się rozważać u pacjentów z nieistotną CAD w obrębie naczyń nasierdziowych i obiektywnymi dowodami na niedokrwienie mięśnia sercowego.

## 10. Luki w danych naukowych

### 10.1. Rozpoznanie i ocena

Potrzeba dokładniejszych informacji na temat wpływu różnych czynników ryzyka, biomarkerów i chorób towarzyszących na PTP CAD z istotnym zwężeniem tętnic wieńcowych. Konieczne są RCT o odpowiedniej mocy, aby porównać skuteczność różnych strategii diagnostycznych oraz oszacować możliwość zintegrowania badań dodatkowych podczas opieki nad pacjentem zarówno w kontekście wyników klinicznych, jak i wykorzystania zasobów systemu opieki zdrowotnej.

### 10.2. Ocena ryzyka

Badania powinny wyjaśnić, czy początkowa strategia inwazyjna uzupełniająca optymalne leczenie



farmakologiczne poprawia rokowanie u pacjentów z CCS i niedokrwieniem indukowanym w teście nieinwazyjnym. Potrzebne są większe badania, aby zweryfikować użyteczność systematycznej oceny biomarkerów u pacjentów z podejrzeniem CAD z istotnym zwężeniem tętnic wieńcowych.

### 10.3. Modyfikacja stylu życia

Potrzebne są badania dotyczące najbardziej skutecznych metod wspierania zdrowego stylu życia podczas krótkich lub bardzo krótkich wizyt lekarskich oraz przestrzegania zasad leczenia i zmian w stylu życia w dłuższym czasie. Nie znamy wpływu nowszych e-papierosów na odległe efekty związane z układem sercowo-naczyniowym, nie ma również danych dotyczących ich skuteczności w rzuceniu palenia.

Dalszej oceny wymagają względne korzyści z bardzo intensywnego treningu interwałowego w porównaniu z treningiem umiarkowanym u pacjentów z CCS. Korzyści z ograniczania siedzącego trybu życia oraz optymalna intensywność wysiłku fizycznego u chorych z CCS pozostają nieznane. Wyjaśnienia wymagają także skuteczność i efektywność kosztowa zwiększenia udziału pacjentów z CCS w programach rehabilitacji kardiologicznej.

### 10.4. Farmakoterapia

Konieczność i długotrwałość terapii  $\beta$ -adrenolitykami po MI w celu utrzymania efektu zapobiegającego kolejnym zdarzeniom sercowym u chorych bez dysfunkcji skurczowej LV pozostają nieznane.

U chorych z CCS bez MI w wywiadzie należałoby wyjaśnić, czy współcześnie stosowane leki przeciwniedokrwienne poprawiają rokowanie.

Nie udowodniono jeszcze, czy wprowadzenie od początku leków przeciwniedokrwiennych drugiego rzutu (tj. długo działające nitraty, ranolazyna, nikorandyl, iwabradyna czy trimezazydyna) osobno lub w skojarzeniu z lekami pierwszego rzutu (tj.  $\beta$ -adrenolitykami lub CCB) jest lepsze w opanowaniu objawów dławicowych i niedokrwienia mięśnia serca u chorych z CCS niż skojarzone leczenie  $\beta$ -adrenolitykami i CCB.

Skuteczność i bezpieczeństwo ASA lub innych leków przeciwzakrzepowych u pacjentów z łagodną formą choroby miażdżycowej, na przykład rozpoznanej w CTA tętnic wieńcowych, wymaga dalszych wyjaśnień, włącznie z oceną odsetka występowania nowotworów złośliwych oraz zdarzeń sercowo-naczyniowych. Optymalna długotrwała terapia przeciwzakrzepowa i strategię jej indywidualizacji u chorych obciążonych ryzykiem zdarzeń niedokrwiennych pozostają niejasne. W konsekwencji uzasadnione są badania porównujące skuteczność i bezpieczeństwo połączenia ASA + inhibitor  $P2Y_{12}$  oraz ASA + inhibitor czynnika Xa, ponieważ umożliwią one identyfikację grup pacjentów, którzy skorzystają z jednej lub drugiej strategii leczenia. Do tej

pory nie udowodniono potencjalnej korzyści z monoterapii tikagrelorem po odstawieniu ASA.

Rola biomarkerów w stratyfikacji ryzyka zdarzeń niedokrwiennych i krwawienia wymaga wyjaśnienia z uwzględnieniem wpływu różnicującego czynnika wzrostu 15 na szacowanie ryzyka krwawienia w trakcie DAPT. Nie jest jasne, jaki efekt będą miały nowoczesne strategie zmniejszania stężenia lipidów na korzyść netto płynącą z DAPT. Podobnie niejasne są konsekwencje innych strategii, np. intensywnego obniżania ciśnienia tętniczego oraz – w przyszłości – wybiórczego leczenia przeciwzapalnego.

### 10.5. Rewaskularyzacja

Konieczne są dalsze badania (w tym RCT), które porównają wartość oceny czynnościowej i oceny anatomicznej podczas kwalifikacji pacjenta do CABG. Koncepcję pełnej rewaskularyzacji i jej efekt rokowniczy trzeba ocenić w prospektywnej analizie uwzględniającej zarówno wszczepianie stentów, jak i CABG, do których zakwalifikowano pacjentów na podstawie oceny czynnościowej lub anatomicznej. Należy dodać, że jak dotąd w żadnym RCT porównujących PCI z CABG nie kierowano się połączoną oceną czynnościową i anatomiczną przed wyborem PCI, co według badania rejestrowego Syntax II jest strategią istotnie poprawiającą rokowanie w PCI.

### 10.6. Niewydolność serca i dysfunkcja lewej komory

Większość danych z RCT, które potwierdzają zalecenia dotyczące użycia leków i urządzeń u chorych z przewlekłą HF, odnosi się do grupy pacjentów ze stabilną chorobą niedokrwinną i zmniejszoną funkcją skurczową LV. Chorych z CCS wymagających ostrego lub przewlekłego wspomaganie mechanicznego zwykle wyklucza się z badań klinicznych i dlatego nie oceniono dotąd odpowiednio optymalnego postępowania wykorzystującego leki i urządzenia w trakcie epizodów ostrej dekompensacji u takich pacjentów.

### 10.7. Pacjenci z wieloletnim przewlekłym zespołem wieńcowym

Nie jest znana wartość dodana wynikająca z wykorzystania skal ryzyka w celu oceny ryzyka w tej grupie pacjentów, a co ważniejsze – w celu dostosowania intensywności leczenia.

Należy także określić optymalne odstępstwa między kolejnymi wizytami.

### 10.8. Dławica bez istotnych zwężeń w tętnicach wieńcowych

Konieczne jest opracowanie bezpiecznych i skutecznych nowoczesnych leków zalecanych w tym wskazaniu.

### 10.9. Badanie przesiewowe u osób bezobjawowych

Potrzebne są dalsze badania dotyczące biomarkerów i metod obrazowania jako badań prze-

siewowych w kierunku CAD u osób bezobjawowych. Co więcej, wiedza dotycząca postępowania u osób bezobjawowych z dodatnim wynikiem badania przesiewowego jest ograniczona, ponieważ nadal nie ma dowodów na to, by optymalne leczenie poprawiało rokowanie.

#### 10.10. Choroby współistniejące

Rola PCI u pacjentów ze stenozą aortalną pozostaje niewyjaśniona w kontekście wskazań do rewaskularyzacji wieńcowej i jej czasu w porównaniu z interwencją zastawkową. Potrzeba więcej informacji na temat dostosowania terapii sercowo-naczyniowych u chorych z przewlekłą chorobą zapalną.

#### 10.11. Pacjenci z dławicą oporną

Większe RCT i rejestry są konieczne, aby określić rolę dodatkowych technik leczniczych w specyficznych podgrupach w celu zmniejszenia liczby pacjentów nieodpowiadających na leczenie i upewnienia się o realnych korzyściach niezależnych od efektu placebo.

#### 11. Co należy, a czego nie należy robić – przestania z wytycznych

Zob. s. 68–72.

#### 12. Suplement

Suplement wraz z rycinami uzupełniającymi, tekst dopełniający całość, włącznie z rozdziałami – także z ROZDZIAŁEM 3 dotyczącym pacjentów z dusznicą bolesną i/lub dusznością, a także z podejrzeniem choroby wieńcowej – są dostępne zarówno na stronie internetowej „European Heart Journal”, jak i na stronie ESC: [www.escardio.org/guidelines](http://www.escardio.org/guidelines).

#### 13. Załącznik

##### Afilacje autorów/członków Grupy Roboczej:

**Stephan Achenbach**, Department of Cardiology, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, Erlangen, Niemcy; **Stefan Agewall**, Department of Medicine, Clinical Science, Oslo, Norwegia; **Emanuele Barbato**, Advanced Biomedical Sciences, University Federico II, Neapol, Włochy; **Jeroen J. Bax**, Cardiology, Leiden University Medical Center, Leiden, Holandia; **Davide Capodanno**, CardioThoracic-Vascular and Transplant Department, A.O.U. ‘Policlinico-Vittorio Emanuele’, University of Catania, Catania, Włochy; **Thomas Cuisset**, Cardiology, CHU Timone, Marsylia, Francja; **Christi Deaton**, Public Health and Primary Care, University of Cambridge School of Clinical Medicine, Cambridge, Wielka Brytania; **Kenneth Dickstein**, Cardiology, Stavanger University Hospital, University of Bergen, Stavanger, Norwegia; **Thor Edvardsen**, Cardiology, Oslo University Hospital, Oslo, Norwegia; **Javier Escaned**, Interventional Cardiology Unit, Hospital Clinico San Carlos, Madryt, Hiszpania; **Christian Funck-**

**Brentano**, Department of Clinical Pharmacology, Sorbonne Université, AP-HP, ICAN and INSERM CIC Paris-Est, Paryż, Francja; **Bernard J. Gersh**, Department of Cardiovascular Medicine, Mayo Clinic, Rochester, MN, Stany Zjednoczone; **Martine Gilard**, Cardiology, Brest University, Brest, Francja; **David Hasdai**, Cardiology, Rabin Medical Center Petah Tikva, Izrael; **Robert Hatala**, Department of Cardiology and Angiology, Slovak Cardiovascular Institute, Slovak Medical University, Bratysława, Słowacja; **Felix Mahfoud**, Internal Medicine III, Saarland University, Homburg, Niemcy; **Josep Masip**, Cardiology Department/Intensive Care Department, Hospital CIMA-Sanitas/Consorci Sanitari Integral/University of Barcelona, Barcelona, Hiszpania; **Claudio Muneretto**, Cardiovascular Surgery, University of Brescia Medical School, Brescia, Włochy; **Eva Prescott**, Department of Cardiology, Bispebjerg University Hospital, Kopenhaga, Dania; **Antti Saraste**, Heart Center, Turku University Hospital, Turku, Finlandia; **Robert F. Storey**, Department of Infection, Immunity and Cardiovascular Disease, University of Sheffield, Sheffield, Wielka Brytania; **Pavel Svitol**, Cardiology Practice, Practice of General Cardiology, Jihlava, Czechy; **Marco Valgimigli**, Inselspital, University of Bern, Berno, Szwajcaria.

##### Komisja ESC ds. Wytycznych Postępowania (CPG):

Stephan Windecker (Przewodniczący; Szwajcaria), Victor Aboyans (Francja), Colin Baigent (Wielka Brytania), Jean-Philippe Collet (Francja), Veronica Dean (Francja), Victoria Delgado (Holandia), Donna Fitzsimons (Wielka Brytania), Christopher P. Gale (Wielka Brytania), Diederick E. Grobbee (Holandia), Sigrun Halvorsen (Norwegia), Gerhard Hindricks (Niemcy), Bernard Iung (Francja), Peter Juni (Kanada), Hugo A. Katus (Niemcy), Ulf Landmesser (Niemcy), Christophe Leclercq (Francja), Maddalena Lettino (Włochy), Basil S. Lewis (Izrael), Bela Merkely (Węgry), Christian Mueller (Szwajcaria), Steffen Petersen (Wielka Brytania), Anna Sonia Petronio (Włochy), Dimitrios J. Richter (Grecja), Marco Roffi (Szwajcaria), Evgeny Shlyakhto (Rosja), Iain A. Simpson (Wielka Brytania), Miguel Sousa-Uva (Portugalia), Rhian M. Touyz (Wielka Brytania).

**Narodowe towarzystwa kardiologiczne wchodzące w skład ESC** aktywnie uczestniczyły w procesie recenzowania „Wytycznych ESC dotyczących rozpoznawania i leczenia przewlekłych zespołów wieńcowych (2019)”.

**Algieria:** Algerian Society of Cardiology, Salim Benkhedda; **Austria:** Austrian Society of Cardiology, Bernhard Metzler; **Belgia:** Belgian Society of Cardiology, Bernard Cosyns; **Białoruś:** Belorussian Scientific Society of Cardiologists, Volha Sujayeva; **Bośnia i Hercegowina:** Association of Cardiologists of Bosnia and Herzegovina, Zumreta Kusljagic; **Bułgaria:** Bulgarian Society of Cardiology, Vasil Velchev; **Cypr:**

Co należy, a czego nie należy robić	Klasa <sup>a</sup>	Poziom <sup>b</sup>
<b>podstawowe badania biochemiczne w początkowej diagnostyce pacjentów, u których podejrzewa się chorobę wieńcową</b>		
Jeśli podejrzewa się niestabilność kliniczną lub ACS, zaleca się powtarzanie oznaczeń troponiny, najlepiej wysoko- lub ultraczułej, aby wykluczyć uszkodzenie mięśnia sercowego związane z ACS	I	A
<b>u wszystkich pacjentów zaleca się następujące badania krwi:</b>		
• morfologia (z uwzględnieniem hemoglobiny)	I	B
• oznaczenie stężenia kreatyniny i ocena funkcji nerek	I	A
• profil lipidowy (z uwzględnieniem LDL-C)	I	A
U pacjentów z podejrzeniem lub rozpoznaniem CCS zaleca się badania przesiewowe w kierunku cukrzycy typu 2 obejmujące: oznaczenie HbA1c i stężenia glukozy we krwi na czczo, a jeśli oba wyniki nie pozwalają na jednoznaczne ustalenie rozpoznania, test doustnego obciążenia glukozą	I	B
W razie klinicznego podejrzenia choroby tarczycy zaleca się ocenę jej czynności	I	C
<b>soczynkowy EKG w początkowej diagnostyce pacjentów, u których podejrzewa się chorobę wieńcową</b>		
Zaleca się wykonanie spoczynkowego 12-odprowadzeniowego EKG u wszystkich pacjentów z bólem w klatce piersiowej bez wyraźnej przyczyny pozasercowej	I	C
Zaleca się wykonanie spoczynkowego 12-odprowadzeniowego EKG u wszystkich pacjentów podczas napadu dławicy, który może wskazywać na niestabilność CAD, lub bezpośrednio po nim	I	C
Zmian odcinka ST podczas tachyarytmii nadkomorowych nie należy traktować jako potwierdzenia CAD	III	C
<b>całodobowe monitorowanie EKG w początkowej diagnostyce pacjentów, u których podejrzewa się chorobę wieńcową</b>		
Zaleca się całodobowe monitorowanie EKG u pacjentów z bólem w klatce piersiowej, u których podejrzewa się arytmie	I	C
Nie zaleca się rutynowego całodobowego monitorowania EKG u pacjentów, u których podejrzewa się CCS	III	C
<b>soczynkowa echokardiografia i CMR w początkowej diagnostyce pacjentów, u których podejrzewa się CAD</b>		
Zaleca się wykonanie przekłatkowego badania echokardiograficznego u wszystkich pacjentów, aby: <ul style="list-style-type: none"> <li>• wykluczyć alternatywne przyczyny dławicy</li> <li>• rozpoznać odcinkowe zaburzenia kurczliwości sugerujące obecność CAD</li> <li>• ocenić LVEF w celu stratyfikacji ryzyka</li> <li>• ocenić funkcję rozkurczową</li> </ul>	I	B
<b>RTG klatki piersiowej w początkowej diagnostyce pacjentów, u których podejrzewa się CAD</b>		
Zaleca się wykonanie RTG klatki piersiowej u pacjentów z nietypowymi objawami, objawami HF lub podejrzeniem choroby płuc	I	C
<b>wykorzystanie badań obrazowych w początkowej diagnostyce objawowych pacjentów, u których podejrzewa się CAD</b>		
Nieinwazyjną czynnościową diagnostykę obrazową w kierunku niedokrwienia mięśnia sercowego lub CTA tętnic wieńcowych zaleca się jako badanie początkowe w diagnostyce CAD u objawowych pacjentów, u których nie można wykluczyć CAD z obecnością zwężeń w tętnicach wieńcowych za pomocą samej oceny klinicznej	I	B
Zaleca się uzależnić wybór początkowych badań nieinwazyjnych od klinicznego prawdopodobieństwa CAD, innych cech pacjenta, które mogą wpływać na wynik badania, oraz doświadczenia personelu i dostępności badań	I	C
Czynnościową diagnostykę obrazową w kierunku niedokrwienia mięśnia sercowego zaleca się, jeśli w CTA ujawniono CAD z niejasną istotnością zwężeń lub otrzymano wynik niediagnostyczny	I	B
Zaleca się ICA jako alternatywne badanie służące do rozpoznania CAD u pacjentów z dużym prawdopodobieństwem klinicznym choroby i istotnymi objawami opornymi na leczenie lub u pacjentów z typową dławicą wywołaną przez niewielki wysiłek, u których ocena kliniczna wskazuje na duże ryzyko zdarzeń. Trzeba zapewnić dostęp do inwazyjnej oceny czynnościowej i stosować ją do oceny zwężeń przed rewaskularyzacją, o ile nie są to zwężenia krytyczne (>90% średnicy naczyń)	I	B
Nie zaleca się CTA tętnic wieńcowych, gdy występują nasilone zwapnienia w tętnicach wieńcowych, niemierność rytmu serca, istotna otyłość, niezdolność do wstrzymania oddechu na polecenie lub gdy inne okoliczności uniemożliwiają otrzymanie obrazu dobrej jakości	III	C
Nie zaleca się rozpoznawania CAD z istotnym zwężeniem tętnic wieńcowych na podstawie zwapnień w tętnicach wieńcowych widocznych w obrazie CT	III	C
<b>wykorzystanie EKG wysiłkowego w początkowej diagnostyce pacjentów, u których podejrzewa się CAD</b>		
Zaleca się wykonywanie EKG wysiłkowego u wybranych pacjentów w celu oceny tolerancji wysiłku, objawów, arytmii, odpowiedzi ciśnienia tętniczego i ryzyka zdarzeń	I	C
<b>zalecenia dotyczące oceny ryzyka</b>		
Zaleca się stratyfikację ryzyka na podstawie oceny klinicznej oraz wyników badań dodatkowych użytych do rozpoznania CAD	I	B

Co należy, a czego nie należy robić, cd.	Klasa <sup>a</sup>	Poziom <sup>b</sup>
Zaleca się echokardiografię spoczynkową w celu oceny funkcji LV u wszystkich pacjentów z podejrzeniem CAD	I	C
Zaleca się stratyfikację ryzyka u pacjentów z podejrzeniem lub nowo rozpoznaną CAD, najlepiej za pomocą obrazowania czynnościowego lub CTA tętnic wieńcowych (jeśli pozwala na to dostępność takich badań i doświadczenie ośrodka) albo – alternatywnie – przy użyciu wysiłkowego EKG (jeśli pacjent jest w stanie podjąć znaczący wysiłek, a EKG pozwala na rozpoznanie zmian niedokrwiennych)	I	B
Zaleca się wykorzystanie ICA uzupełnionej o inwazyjne badania czynnościowe (FFR) w celu stratyfikacji ryzyka u objawowych pacjentów o cechach klinicznych dużego ryzyka, szczególnie jeśli odpowiedź na leczenie jest niewystarczająca i rozważa się rewaskularyzację w celu poprawy rokowania	I	A
Zaleca się ICA uzupełnioną o inwazyjne badania czynnościowe (FFR/iwFR) u leczonych farmakologicznie pacjentów bezobjawowych lub z łagodnymi objawami, jeśli stratyfikacja ryzyka na podstawie badań nieinwazyjnych wskazuje na duże ryzyko zdarzeń i rozważa się rewaskularyzację w celu poprawy rokowania	I	A
Nie zaleca się wykonywania ICA jedynie w celu stratyfikacji ryzyka	III	C
<b>zalecenia dotyczące modyfikacji stylu życia</b>		
Zaleca się modyfikację stylu życia jako uzupełnienie odpowiedniego leczenia farmakologicznego	I	A
Zaleca się interwencje poznawczo-behawioralne, aby pomóc pacjentom w kształtowaniu zdrowych nawyków	I	A
Zaleca się rehabilitację kardiologiczną opartą na ćwiczeniach fizycznych jako skuteczny sposób kształtowania zdrowych nawyków i kontrolowania czynników ryzyka u pacjentów z CCS	I	A
Zaleca się zaangażowanie wielodyscyplinarnego zespołu pracowników medycznych (np. kardiologa, lekarza podstawowej opieki zdrowotnej, pielęgniarki, dietetyka, fizjoterapeuty, psychologa i farmakologa)	I	A
Zaleca się interwencje psychologiczne w celu łagodzenia objawów depresji występujących u pacjentów z CCS	I	B
Zaleca się coroczne szczepienia przeciwko grypie u pacjentów z CCS, szczególnie w wieku podeszłym	I	B
<b>zalecenia dotyczące stosowania leków przeciwniedokrwiennych u pacjentów z CCS</b>		
<b>zalecenia ogólne</b>		
W leczeniu objawowych pacjentów stosuje się $\geq 1$ lek przeciwdławicowy/przeciwniedokrwienny z połączeniu z lekami zapobiegającymi zdarzeniom sercowym	I	C
Zaleca się edukowanie pacjentów, aby poszerzyć ich wiedzę o chorobie, czynnikach ryzyka i strategiach leczenia	I	C
Zaleca się odpowiednio częstą ocenę odpowiedzi pacjenta na leczenie (np. 2–4 tyg. po rozpoczęciu leczenia)	I	C
<b>łagodzenie objawów dławicy/niedokrwienia</b>		
Zaleca się stosowanie krótko działających azotanów w celu natychmiastowego złagodzenia objawów dławicy wysiłkowej	I	B
Zaleca się stosowanie $\beta$ -adrenolityków i/lub CCB w celu kontrolowania częstotliwości rytmu serca i objawów w ramach leczenia pierwszego rzutu	I	A
Nie zaleca się stosowania azotanów u pacjentów z kardiomiopatią przerostową z zawężeniem drogi odpływu LV lub stosujących jednocześnie inhibitory fosfodiesterazy	III	B
<b>zalecenia dotyczące zapobiegania zdarzeniom sercowym</b>		
<b>leczenie przeciwzakrzepowe pacjentów z CCS i rytmem zatokowym</b>		
Zaleca się stosowanie ASA w dawce 75–100 mg/d u pacjentów z MI lub rewaskularyzacją w wywiadzie	I	A
Zaleca się stosowanie kłopidogrelu w dawce 75 mg/d jako alternatywy u pacjentów nietolerujących ASA	I	B
<b>leczenie przeciwzakrzepowe po PCI u pacjentów z CCS i rytmem zatokowym</b>		
Zaleca się stosowanie ASA w dawce 75–100 mg/d po wszczepieniu stentu	I	A
Zaleca się stosowanie kłopidogrelu w dawce 75 mg/d po przyjęciu dawki nasycającej (np. 600 mg, $>5$ dni lub leczenie przewlekłe) jako uzupełnienie ASA przez 6 mies. po wszczepieniu stentu do tętnicy wieńcowej, niezależnie od rodzaju stentu, chyba że z powodu ryzyka lub wystąpienia krwawienia zagrażającego życiu wskazane jest skrócenie leczenia (1–3 mies.)	I	A
<b>leczenie przeciwzakrzepowe u pacjentów z CCS i AF</b>		
Zaleca się stosowanie NOAC preferencyjnie do VKA u pacjentów z AF, u których włącza się OAC i którzy mogą przyjmować NOAC	I	A
Zaleca się długoterminowe stosowanie OAC (NOAC lub VKA z odsetkiem czasu utrzymywania się INR w przedziale terapeutycznym $>70\%$ ) u pacjentów z AF i wynikiem w skali $CHA_2DS_2-VASc \geq 2$ u mężczyzn i $\geq 3$ u kobiet	I	A
<b>leczenie przeciwzakrzepowe u pacjentów po PCI z AF lub innym wskazaniem do OAC</b>		
Zaleca się podawanie ASA i kłopidogrelu w okresie okołozabiegowym pacjentom, którym wszczepia się stent do tętnicy wieńcowej	I	C

Co należy, a czego nie należy robić, cd.	Klasa <sup>a</sup>	Poziom <sup>b</sup>
U pacjentów, którzy mogą przyjmować NOAC, zaleca się ich stosowanie (apiksaban 5 mg 2×dz., dabigatran 150 mg 2×dz., edoksaban 60 mg 1×dz. lub rywaroksaban 20 mg 1×dz.) zamiast VKA w skojarzeniu z leczeniem przeciwkrwotycznym	I	A
Nie zaleca się stosowania tikagreloru ani prasugrelu w skojarzeniu z ASA i OAC w ramach potrójnego leczenia przeciwzakrzepowego	III	C
<b>stosowanie inhibitorów pompy protonowej</b>		
Zaleca się stosowanie inhibitora pompy protonowej u pacjentów otrzymujących ASA, DAPT lub OAC w monoterapii, którzy są obciążeni dużym ryzykiem krwawienia z przewodu pokarmowego	I	A
<b>leki hipolipemizujące</b>		
Zaleca się stosowanie statyn u wszystkich pacjentów z CCS	I	A
Jeśli nie uzyskuje się docelowych stężeń lipidów przy stosowaniu statyn w maksymalnej tolerowanej dawce, zaleca się dołączenie ezetymibu	I	B
Jeśli nie uzyskuje się docelowych stężeń lipidów u pacjentów obciążonych bardzo dużym ryzykiem przy stosowaniu maksymalnej tolerowanej dawki statyn w połączeniu z ezetymibem, zaleca się dołączenie inhibitora PCSK9	I	A
<b>ACEI</b>		
Zaleca się ACEI (lub ARB) w przypadku występowania chorób współistniejących (np. HF, nadciśnienia tętniczego lub cukrzycy)	I	A
<b>inne leki</b>		
Zaleca się stosowanie β-adrenolityków u pacjentów z dysfunkcją LV lub skurczową HF	I	A
<b>ogólne zalecenia dotyczące postępowania z pacjentami z CCS i objawową HF na podłożu kardiomiopatii niedokrwiennej z dysfunkcją skurczową LV</b>		
<b>leczenie farmakologiczne</b>		
Zaleca się stosowanie leczenia moczopędnego u objawowych pacjentów z cechami zastoiny w krążeniu dużym i małym w celu złagodzenia objawów HF	I	B
Zaleca się stosowanie β-adrenolityków jako zasadniczych składowych leczenia przez wzgląd na ich skuteczność zarówno w łagodzeniu dławicy, jak i zmniejszaniu chorobowości i śmiertelności w HF	I	A
Zaleca się stosowanie ACEI u pacjentów z niewydolnością serca lub bezobjawową dysfunkcją skurczową LV po MI w celu złagodzenia objawów i zmniejszenia chorobowości i śmiertelności	I	A
Zaleca się stosowanie ARB jako alternatywy u pacjentów, u których objawy utrzymują się pomimo optymalnego leczenia, jeśli nie tolerują oni ACEI ani ARNI	I	B
Zaleca się stosowanie MRA u pacjentów, u których objawy utrzymują się pomimo optymalnego leczenia za pomocą ACEI i β-adrenolityku, w celu zmniejszenia chorobowości i śmiertelności	I	A
<b>urządzenia wszczepialne, choroby współistniejące i rewaskularyzacja</b>		
Zaleca się wszczepianie CRT-P zamiast układu stymulującego prawą komorę u pacjentów z HF i bradykardią spowodowaną blokiem przedsionkowo-komorowym wysokiego stopnia wymagającą stymulacji serca	I	A
Zaleca się wszczepianie kardiowertera-defibrylatora w celu zmniejszenia ryzyka nagłej śmierci i całkowitej śmiertelności u pacjentów z udokumentowaną arytmia komorową wywołującą niestabilność hemodynamiczną (prewencja wtórna) oraz u pacjentów z HF i LVEF ≤35%	I	A
Zaleca się CRT u pacjentów z objawową HF, LVEF ≤35%, rytmem zatokowym, szerokością QRS ≥150 ms i morfologią LBBB pomimo optymalnego leczenia, aby złagodzić objawy oraz zmniejszyć chorobowość i śmiertelność	I	A
Zaleca się CRT u pacjentów z objawową HF, LVEF ≤35%, rytmem zatokowym, szerokością QRS 130–149 ms i morfologią LBBB pomimo optymalnego leczenia, aby złagodzić objawy oraz zmniejszyć chorobowość i śmiertelność	I	B
Zaleca się szczegółową ocenę profilu ryzyka i wielokierunkowe postępowanie, z uwzględnieniem rzucenia palenia i modyfikacji stylu życia oraz leczenia poważnych chorób towarzyszących, takich jak nadciśnienie tętnicze, hiperlipidemia, cukrzyca, anemia i otyłość	I	A
Zaleca się rewaskularyzację wieńcową, jeśli dławica utrzymuje się pomimo leczenia lekami przeciwdławicowymi	I	A
<b>zalecenia dotyczące pacjentów z wieloletnim CCS</b>		
<b>pacjenci bezobjawowi</b>		
Zaleca się okresowe wizyty u pracownika systemu ochrony zdrowia specjalizującego się w chorobach sercowo-naczyniowych, aby ocenić ewentualne zmiany profilu ryzyka, możliwości zmiany stylu życia, stosowanie się do zaleceń wpływających na modyfikację czynników ryzyka oraz występowanie chorób towarzyszących, które mogą wpływać na leczenie i rokowanie	I	C

Co należy, a czego nie należy robić, cd.	Klasa <sup>a</sup>	Poziom <sup>b</sup>
Zaleca się wykonanie ICA (z FFR, jeśli potrzeba) u pacjentów bezobjawowych lub z łagodnymi objawami, którzy otrzymują leczenie farmakologiczne, jeśli nieinwazyjna stratyfikacja ryzyka wskazuje na duże ryzyko i rozważa się rewaskularyzację w celu poprawy rokowania	I	C
Nie zaleca się rutynowego wykonywania CTA tętnic wieńcowych jako badania kontrolnego u pacjentów z rozpoznaną CAD	III	C
Nie zaleca się wykonywania ICA jedynie w celu stratyfikacji ryzyka	III	C
<b>pacjenci objawowi</b>		
Zaleca się ponowną ocenę w kierunku CAD u pacjentów z pogorszeniem funkcji skurczowej LV, którego nie można przypisać odwracalnej przyczynie (np. wieloletniej tachykardii lub zapaleniu mięśnia sercowego)	I	C
U pacjentów z nowymi objawami lub pogorszeniem objawów zaleca się w pierwszej kolejności stratyfikację ryzyka za pomocą obrazowania czynnościowego lub, alternatywnie, wysiłkowego EKG	I	B
Zaleca się niezwłocznie kierować pacjentów ze znaczącym pogorszeniem objawów do przeprowadzenia oceny klinicznej	I	C
Zaleca się wykonywać ICA (z FFR/iwFR, gdy potrzeba) w celu stratyfikacji ryzyka u pacjentów z ciężką CAD, szczególnie w przypadku objawów opornych na leczenie farmakologiczne albo obecności cech dużego ryzyka	I	C
<b>zalecenia dotyczące badań u pacjentów z podejrzeniem dławicy naczynioskurczowej</b>		
Zaleca się wykonanie EKG podczas napadu dławicy, jeśli jest to możliwe	I	C
Zaleca się wykonanie ICA lub CTA tętnic wieńcowych w kierunku choroby tętnic wieńcowych u pacjentów z charakterystyczną napadową dławicą w spoczynku i zmianami odcinka ST, które ustępują po zastosowaniu azotanów i/lub CCB, w celu oceny stopnia zaawansowania choroby wieńcowej, która leży u podłoża objawów	I	C
<b>zalecenia dotyczące badań przesiewowych w kierunku choroby wieńcowej u pacjentów bezobjawowych</b>		
U bezobjawowych pacjentów >40. rż. bez rozpoznanej CVD, cukrzycy, CKD lub rodzinnej hipercholesterolemii zaleca się ogólną ocenę ryzyka przy użyciu skal szacujących ryzyko, takich jak SCORE	I	C
W ramach oceny ryzyka sercowo-naczyniowego zaleca się uwzględnienie wywiadu rodzinnego w kierunku przedwczesnej CVD (definiowanej jako zdarzenie CVD zakończone lub niezakończone zgonem i/lub CVD rozpoznana u krewnego pierwszego stopnia <55. rż. w przypadku płci męskiej lub <65. rż. w płci żeńskiej)	I	C
Zaleca się, aby u wszystkich osób <50. rż. z wywiadem rodzinnym w kierunku rodzinnej hipercholesterolemii lub przedwczesnej CVD u krewnego pierwszego stopnia (<55. rż. dla mężczyzn lub <65. rż. dla kobiet) wykonać badania przesiewowe z użyciem walidowanych skal klinicznych	I	B
Nie zaleca się ultrasonograficznego pomiaru IMT tętnic szyjnych w celu oceny ryzyka sercowo-naczyniowego	III	A
U bezobjawowych dorosłych z grupy małego ryzyka i bez rozpoznanej cukrzycy nie zaleca się obrazowania czynnościowego ani CTA tętnic wieńcowych w dalszej diagnostyce	III	C
Nie zaleca się rutynowej oceny krążących we krwi biomarkerów jako metody stratyfikacji ryzyka sercowo-naczyniowego	III	B
<b>zalecenia dotyczące leczenia nadciśnienia tętniczego u pacjentów z CCS</b>		
Zaleca się, aby docelowe wartości skurczowego ciśnienia tętniczego w pomiarze gabinetowym wynosiły: 120–130 mm Hg dla populacji ogólnej i 130–140 mm Hg dla osób starszych (>65. rż.)	I	A
U chorych z nadciśnieniem po niedawno przeżytym MI zaleca się przyjmowanie β-adrenolityków i antagonistów RAAS	I	A
U pacjentów z dławicą zaleca się stosować β-adrenolityki i/lub CCB	I	A
Nie zaleca się kojarzenia ACEI z ARB	III	A
<b>zalecenia dotyczące choroby zastawkowej u pacjentów z CCS</b>		
Zaleca się wykonanie ICA przed operacją zastawkową u pacjentów z jakimkolwiek z następujących czynników: wywiad w kierunku CVD, podejrzenie niedokrwienia mięśnia sercowego, skurczowa dysfunkcja LV, płeć męska i wiek >40. rż., płeć żeńska i wiek pomenopauzalny, występowanie ≥1 czynnika ryzyka sercowo-naczyniowego	I	C
Zaleca się wykonanie ICA w celu oceny umiarkowanej do ciężkiej czynnościowej niedomykalności mitralnej	I	C
Nie zaleca się rutynowego wykonywania wysiłkowego EKG w celu rozpoznania CAD u pacjentów z ciężką wadą zastawkową z uwagi na małą wartość diagnostyczną i potencjalne ryzyko powikłań	III	C
<b>zalecenia dotyczące aktywnej choroby nowotworowej u pacjentów z CCS</b>		
Decyzje terapeutyczne powinny się uzależniać od oczekiwanego czasu przeżycia oraz obecności chorób współistniejących, takich jak trombocytopenia i wzmożona skłonność prozakrzepowa, a także potencjalnych interakcji między lekami przeciwnowotworowymi a lekami stosowanymi w CCS	I	C
W przypadku wskazań do rewaskularyzacji u pacjentów z ciężkimi objawami z aktywną chorobą nowotworową i zespołem kruchości, zaleca się możliwie najmniej inwazyjne zabiegi	I	C

Co należy, a czego nie należy robić, cd.	Klasa <sup>a</sup>	Poziom <sup>b</sup>
<b>zalecenia dotyczące cukrzycy u pacjentów z CCS</b>		
Zaleca się kontrolowanie czynników ryzyka (ciśnienie tętnicze, LDL-C i HbA1c) z utrzymaniem odpowiednich wartości docelowych u chorych z CAD i cukrzycą	I	A
U bezobjawowych pacjentów z cukrzycą zaleca się okresową ocenę spoczynkowego EKG w celu wykrycia zaburzeń przewodzenia, AF i niemego MI	I	C
Zaleca się leczenie za pomocą ACEI u pacjentów z CCS i cukrzycą w celu zapobiegania zdarzeniom sercowym	I	B
Zaleca się stosowanie inhibitorów kotransportera sodowo-glukozowego 2 empagliflozyny, kanagliflozyny lub dapagliflozyny u pacjentów z CVD i cukrzycą	I	A
Zaleca się stosowanie agonisty receptora glukagonopodobnego peptydu 1 (liraglutyd lub semaglutyd) u pacjentów z CVD i cukrzycą	I	A
<b>zalecenia dotyczące przewlekłej choroby nerek u pacjentów z CCS</b>		
Zaleca się kontrolowanie czynników ryzyka i utrzymywanie odpowiednich wartości docelowych	I	A
Zaleca się przywiązywać szczególną wagę do modyfikowania dawek wydalanych przez nerki leków używanych w CCS	I	C
Zaleca się ograniczać stosowanie kontrastu jodowego do minimum u chorych z ciężką CKD oraz utrzymanym wydalaniem moczu, aby zapobiegać pogorszeniu funkcji nerek	I	B
<b>zalecenia dotyczące postępowania u pacjentów w podeszłym wieku z CCS</b>		
U osób w podeszłym wieku zaleca się przywiązywać szczególną wagę do efektów ubocznych, nietolerancji i ryzyka przedawkowania leków	I	C
U osób w podeszłym wieku zaleca się użycie DES	I	A
U osób w podeszłym wieku zaleca się wykorzystanie dostępu przez tętnicę promieniową w celu zmniejszenia częstości krwawień związanych z miejscem nakłucia	I	B
Zaleca się, aby postępowanie diagnostyczne i lecznicze uzależniać od objawów, rozległości niedokrwienia, zespołu kruchości, przewidywanej długości życia i występowania chorób współistniejących	I	C
<b>zalecenia związane z płcią u pacjentów w podeszłym wieku z CCS</b>		
Nie zaleca się stosowania hormonalnej terapii zastępczej w celu zmniejszenia ryzyka u kobiet w okresie pomenopauzalnym	III	C
<b>zalecenia dotyczące możliwości leczenia dławicy opornej</b>		
Nie zaleca się przezmiokardialnej rewaskularyzacji u pacjentów z poważną dławicą oporną na optymalne leczenie farmakologiczne i metody rewaskularyzacji	III	A

a klasa zaleceń

b poziom wiarygodności danych

Skróty: ACEI – inhibitor konwertazy angiotensyny, ACS – ostry zespół wieńcowy, AF – migotanie przedsionków, ARB – bloker receptora angiotensynowego, ARNI – inhibitor neprylizyny z blokerem receptora angiotensynowego, ASA – kwas acetylosalicylowy, CAD – choroba wieńcowa, CCB – bloker kanału wapniowego, CCS – przewlekły zespół wieńcowy, CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc – niewydolność serca, nadciśnienie tętnicze, wiek  $\geq 75$  lat (liczony podwójnie), cukrzyca, udar mózgu (liczony podwójnie), choroba naczyniowa, wiek 65–74 lata i płeć (żeńską), CKD – przewlekła choroba nerek, CMR – rezonans magnetyczny serca, CT – tomografia komputerowa, CRT – terapia resynchronizująca, CRT-P – stymulator resynchronizujący, CTA – angiografia metodą tomografii komputerowej, CVD – choroba sercowo-naczyniowa, DAPT – podwójne leczenie przeciwplatekcyjne, DES – stent uwalniający lek, EKG – elektrokardiogram, FFR – cząstkowa rezerwa przepływu, HbA1c – hemoglobina glikowana, HF – niewydolność serca, ICA – inwazyjna koronarografia, IMT – grubość kompleksu błony wewnętrznej i błony środkowej, INR – międzynarodowy współczynnik znormalizowany, iwFR – chwilowy gradient ciśnienia przez zwężenie w fazie rozkurczu, LBBB – blok lewej odnogi pęczka Hisa, LDL-C – cholesterol frakcji lipoprotein o małej gęstości, LV – lewa komora, LVEF – frakcja wyrzutowa lewej komory, MI – zawał serca, MRA – antagonisty receptorów mineralokortykoidowych, NOAC – doustny antykoagulant niebędący antagonistą witaminy K, OAC – doustny antykoagulant, PCI – przeszłokrotna interwencja wieńcowa, PCSK9 – konwertaza proproteinowa subtylizyny/keksyny typu 9, RAAS – układ renina–angiotensyna–aldosteron, RTG – radiogram, SCORE – Systematic COronary Risk Evaluation, VKA – antagonisty witaminy K

Cyprus Society of Cardiology, Georgios Panayi; **Czechy:** Czech Society of Cardiology, Petr Kala; **Dania:** Danish Society of Cardiology, Sune Amentorp Haahr-Pedersen; **Egipt:** Egyptian Society of Cardiology, Hamza Kabil; **Estonia:** Estonian Society of Cardiology, Tiia Ainla; **Finlandia:** Finnish Cardiac Society, Tomi Kaukonen; **Francja:** French Society of Cardiology, Guillaume Cayla; **Grecja:** Hellenic Society of Cardiology, John Kanakakis; **Gruzja:** Georgian Society of Cardiology, Zurab Pagava; **Hiszpania:** Spanish Society of Cardiology, Fernando Alfonso; **Holandia:** Netherlands Society of Cardiology, G.J. de

Grooth; **Irlandia:** Irish Cardiac Society, Aaron Peace; **Islandia:** Icelandic Society of Cardiology, Thorarinn Gudnason; **Izrael:** Israel Heart Society, Doron Aronson; **Kirgistan:** Kyrgyz Society of Cardiology, Erkin Mirrakhimov; **Kosowo:** Kosovo Society of Cardiology, Shpend Elezi; **Liban:** Lebanese Society of Cardiology, Antoine Sarkis; **Litwa:** Lithuanian Society of Cardiology, Ruta Babarskiene; **Luksemburg:** Luxembourg Society of Cardiology, Jean Beissel; **Łotwa:** Latvian Society of Cardiology, Silvija Hansone; **Macedonia:** Macedonian FYR Society of Cardiology, Hristo Pejkov; **Malta:** Maltese Cardiac Society,

Andrew J. Cassar Maempel; **Mołdawia:** Moldavian Society of Cardiology, Valeriu Revenco; **Niemcy:** German Cardiac Society, Jochen Woehrl; **Norwegia:** Norwegian Society of Cardiology, Vibeke Juliebø; **Portugalia:** Portuguese Society of Cardiology, José Santos; **Polska:** Polish Cardiac Society, Piotr Lipiec; **Rosja:** Russian Society of Cardiology, Dmitry Duplyakov; **Rumunia:** Romanian Society of Cardiology, Ovidiu Chioncel; **San Marino:** San Marino Society of Cardiology, Luca Bertelli; **Serbia:** Cardiology Society of Serbia, Ana Djordjevic Dikic; **Słowacja:** Slovak Society of Cardiology, Martin Studenčan; **Słowenia:** Slovenian Society of Cardiology, Matjaz Bunc; **Szwajcaria:** Swiss Society of Cardiology, Michael Zellweger; **Szwecja:** Swedish Society of Cardiology, Magnus Bäck; **Tunezja:** Tunisian Society of Cardiology and Cardiovascular Surgery, Faouzi Addad; **Turcja:** Turkish Society of Cardiology, Aylin Yildirim; **Ukraina:** Ukrainian Association of Cardiology, Yuriy Sirenko; **Węgry:** Hungarian Society of Cardiology, Kálmán Tóth; **Wielka Brytania i Irlandia Północna:** British Cardiovascular Society, Brian Clapp; **Włochy:** Italian Federation of Cardiology, Carmine Riccio.

#### 14. Piśmiennictwo

- Williams RP, Manou-Stathopoulou V, Redwood SR, Marber MS. 'Warm-up Angina': harnessing the benefits of exercise and myocardial ischaemia. *Heart*. 2014; 100: 106–114.
- Diamond GA. A clinically relevant classification of chest discomfort. *J Am Coll Cardiol*. 1983; 1: 574–575.
- Genders TS, Steyerberg EW, Hunink MG, Nieman K, Galema TW, Mollet NR, de Feyter PJ, Krestin GP, Alkadi H, Leschka S, Desbiolles L, Meijs MF, Cramer MJ, Knutti J, Kajander S, Bogaert J, Goetschalckx K, Cademartiri F, Maffei E, Martini C, Seitun S, Aldrovandi A, Wildermuth S, Stinn B, Fornaro J, Feuchtner G, De Zordo T, Auer T, Plank F, Friedrich G, Pugliese F, Petersen SE, Davies LC, Schoepf UJ, Rowe GW, van Mieghem CA, van Driessche L, Sinityn V, Gopalan D, Nikolaou K, Bamberg F, Cury RC, Battle J, Maurovich-Horvat P, Bartykowski A, Merkely B, Becker D, Hadamitzky M, Hausleiter J, Dewey M, Zimmermann E, Laule M. Prediction model to estimate presence of coronary artery disease: retrospective pooled analysis of existing cohorts. *BMJ*. 2012; 344: e3485.
- Douglas PS, Hoffmann U, Patel MR, Mark DB, Al-Khalidi HR, Cavanaugh B, Cole J, Dolor RJ, Fordyce CB, Huang M, Khan MA, Kosinski AS, Krucoff MW, Malhotra V, Picard MH, Udelson JE, Velazquez EJ, Yow E, Cooper LS, Lee KL; PROMISE Investigators. Outcomes of anatomical versus functional testing for coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2015; 372: 1291–1300.
- SCOT-HEART investigators. CT coronary angiography in patients with suspected angina due to coronary heart disease (SCOT-HEART): an open-label, parallel-group, multicentre trial. *Lancet*. 2015; 385: 2383–2391.
- SCOT-HEART investigators, Newby DE, Adamson PD, Berry C, Boon NA, Dweck MR, Flather M, Forbes J, Hunter A, Lewis S, MacLean S, Mills NL, Norrie J, Roditi G, Shah ASV, Timmis AD, van Beek EJR, Williams MC. Coronary CT angiography and 5-year risk of myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2018; 379: 924–933.
- Reeh J, Thering CB, Heitmann M, Højberg S, Sorum C, Bech J, Husum D, Dominguez H, Sehestedt T, Hermann T, Hansen KW, Simonsen L, Galatius S, Prescott E. Prediction of obstructive coronary artery disease and prognosis in patients with suspected stable angina. *Eur Heart J*. 2018; 40: 1426–1435.
- Cheng VY, Berman DS, Rozanski A, Dunning AM, Achenbach S, Al-Mallah M, Budoff MJ, Cademartiri F, Callister TQ, Chang HJ, Chinnaiyan K, Chow BJ, Delago A, Gomez M, Hadamitzky M, Hausleiter J, Karlsberg RP, Kaufmann P, Lin FY, Maffei E, Raff GL, Villines TC, Shaw LJ, Min JK. Performance of the traditional age, sex, and angina typicality-based approach for estimating pretest probability of angiographically significant coronary artery disease in patients undergoing coronary computed tomographic angiography: results from the multinational coronary CT angiography evaluation for clinical outcomes: an international multicenter registry (CONFIRM). *Circulation*. 2011; 124: 2423–2432, 2421–2428.
- Campeau L. Letter: Grading of angina pectoris. *Circulation* 1976; 54: 522–523.
- Bosner S, Haasenritter J, Becker A, Karatolios K, Vaucher P, Gencer B, Herzig L, Heinzel-Gutenbrunner M, Schaefer JR, Abu Hani M, Keller H, Sonnenschein 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.

- Roffi M, Patrono C, Collet JP, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F, Bax JJ, Borger MA, Brotons C, Chew DP, Gencer B, Hasenfuss G, Kjeldsen K, Lancellotti P, Landmesser U, Mehilli J, Mukherjee D, Storey RF, Windecker S. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2016; 37: 267–315.
- Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, Caforio ALP, Crea F, Goudevanos JA, Halvorsen S, Hindricks G, Kasrati A, Lenzen MJ, Prescott E, Roffi M, Valgimigli M, Vahrenhorst C, Vranckx P, Widimsky P. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2018; 39: 119–177.
- Patel MR, Peterson ED, Dai D, Brennan JM, Redberg RF, Anderson HV, Brindis RG, Douglas PS. Low diagnostic yield of elective coronary angiography. *N Engl J Med*. 2010; 362: 886–895.
- 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.
- Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, Cooney MT, Corra U, Cosyns B, Deaton C, Graham I, Hall MS, Hobbs FDR, Lochen ML, Lollgen H, Marques-Vidal P, Perk J, Prescott E, Redon J, Richter DJ, Sattar N, Smulders Y, Tiberi M, van der Worp HB, van Dis I, Verschuren WMM, Binno S. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J*. 2016; 37: 2315–2381.
- 2019 ESC/EASD Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases. *Eur Heart J*. 2019: In press.
- Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, Hoes AW, Jennings CS, Landmesser U, Pedersen TR, Reiner Z, Riccardi G, Taskinen MR, Tokgozoglul L, Verschuren WMM, Vlachopoulos C, Wood DA, Zamorano JL, Cooney MT. 2016 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. *Eur Heart J*. 2016; 37: 2999–3058.
- Di Angelantonio E, Chowdhury R, Sarwar N, Aspelund T, Danesh J, Gudnason V. Chronic kidney disease and risk of major cardiovascular disease and nonvascular mortality: prospective population based cohort study. *BMJ*. 2010; 341: c4986.
- Nitsch D, Grams M, Sang Y, Black C, Cirillo M, Djurdjev O, Iseki K, Jassal SK, Kimm H, Kronenberg F, Oien CM, Levey AS, Levin A, Woodward M, Hemmelgarn BR; Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium. Associations of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with mortality and renal failure by sex: a meta-analysis. *BMJ*. 2013; 346: f324.
- Lopes NH, da Silva Paulitsch F, Pereira A, Garzillo CL, Ferreira JF, Stoff N, Hueb W. Mild chronic kidney dysfunction and treatment strategies for stable coronary artery disease. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2009; 137: 1443–1449.
- Omland T, Pfeffer MA, Solomon SD, de Lemos JA, Røsjø H, Šaltytė-Benth J, Maggioni A, Domanski MJ, Rouleau JL, Sabatine MS, Braunwald E; PEACE Investigators. Prognostic value of cardiac troponin I measured with a highly sensitive assay in patients with stable coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2013; 61: 1240–1249.
- Omland T, de Lemos JA, Sabatine MS, Christophi CA, Rice MM, Jablonski KA, Tjora S, Domanski MJ, Gersh BJ, Rouleau JL, Pfeffer MA, Braunwald E. Prevention of Events with Angiotensin Converting Enzyme Inhibition (PEACE) Trial Investigators. A sensitive cardiac troponin T assay in stable coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2009; 361: 2538–2547.
- Everett BM, Brooks MM, Vlachos HE, Chaitman BR, Frye RL, Bhatt DL; BARI 2D Study Group. Troponin and cardiac events in stable ischemic heart disease and diabetes. *N Engl J Med*. 2015; 373: 610–620.
- de Lemos JA, Drazner MH, Omland T, Ayers CR, Khera A, Rohatgi A, Hashim I, Berry JD, Das SR, Morrow DA, McGuire DK. Association of troponin T detected with a highly sensitive assay and cardiac structure and mortality risk in the general population. *JAMA*. 2010; 304: 2503–2512.
- van Holten TC, Waanders LF, de Groot PG, Vissers J, Hoefler IE, Pasterkamp G, Prins MW, Roest M. Circulating biomarkers for predicting cardiovascular disease risk; a systematic review and comprehensive overview of meta-analyses. *PLoS One*. 2013; 8: e62 080.
- Madsen DM, Diederichsen ACP, Høsbond SE, Gerke O, Mickley H. Diagnostic and prognostic value of a careful symptom evaluation and high sensitive troponin in patients with suspected stable angina pectoris without prior cardiovascular disease. *Atherosclerosis*. 2017; 258: 131–137.
- Lauffer EM, Mingels AM, Winkens MH, Joosen IA, Schellings MW, Leiner T, Wildberger JE, Narula J, Van Dieijen-Visser MP, Hofstra L. The extent of coronary atherosclerosis is associated with increasing circulating levels of high sensitive cardiac troponin T. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2010; 30: 1269–1275.
- Reichlin T, Hochholzer W, Bassetti S, Steuer S, Stelzig C, Hartwiger S, Biedert S, Schaub N, Buerge C, Potocki M, Novemanu M, Breithardt T, Twerenbold R, Winzler K, Bingisser R, Mueller C. Early diagnosis of myocardial infarction with sensitive cardiac troponin assays. *N Engl J Med*. 2009; 361: 858–867.



- 29 Keller T, Zeller T, Peetz D, Tzikas S, Roth A, Cysz 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 Engl J Med*. 2009; 361: 868–877.
- 30 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.
- 31 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.
- 32 Shlipak MG, Matsushita K, Arnlöv J, Inker LA, Katz R, Polkinghorne KR, Rothembacher D, Sarnak MJ, Astor BC, Coresh J, Levey AS, Gansevoort RT; Prognosis Consortium CKD. Cystatin C versus creatinine in determining risk based on kidney function. *N Engl J Med*. 2013; 369: 932–943.
- 33 Silverman MG, Ference BA, Im K, Wiviott SD, Giugliano RP, Grundy SM, Braunwald E, Sabatine MS. Association between lowering LDL-C and cardiovascular risk reduction among different therapeutic interventions: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2016; 316: 1289–1297.
- 34 Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Fulcher J, O'Connell R, Voysey M, Emberson J, Blackwell L, Mihaylova B, Simes J, Collins R, Kirby A, Colhoun H, Braunwald E, La Rosa J, Pedersen TR, Tonkin A, Davis B, Sleight P, Franzosi MG, Baigent C, Keech A. Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: meta-analysis of individual data from 174,000 participants in 27 randomised trials. *Lancet*. 2015; 385: 1397–1405.
- 35 Bartnik M, Ryden L, Malmberg K, Ohrvik J, Pyörälä K, Standl E, Ferrari R, Simoons-Soler M, Soler-Soler J; Euro Heart Survey Investigators. 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.
- 36 Cohn PF, Fox KM, Daly C. Silent myocardial ischemia. *Circulation*. 2003; 108: 1263–1277.
- 37 Androulakis A, Aznaouridis KA, Aggeli CJ, Roussakis GN, Michaelides AP, Karalis AN, Stogiannos 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.
- 38 Guo Y, Zhang L, Wang C, Zhao Y, Chen W, Gao M, Zhu P, Yang T, Wang Y. Medical treatment and long-term outcome of chronic atrial fibrillation in the aged with chest distress: a retrospective analysis versus sinus rhythm. *Clin Interv Aging*. 2011; 6: 193–198.
- 39 Nucifora G, Schuijff JD, van Werkhoven JM, Trines SA, Kajander S, Tops LF, Turla O, Jukema JW, Schreur JH, Heijnenbroek MW, Gaemperli O, Kaufmann PA, Knuuti J, van der Wall EE, Schalij MJ, Bax JJ. Relationship between obstructive coronary artery disease and abnormal stress testing in patients with paroxysmal or persistent atrial fibrillation. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2011; 27: 777–785.
- 40 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.
- 41 Forslund L, Hjelm Dahl P, Held C, Björkander I, Eriksson SV, Rehnqvist N. Ischaemia during exercise and ambulatory monitoring in patients with stable angina pectoris and healthy controls. Gender differences and relationships to catecholamines. *Eur Heart J*. 1998; 19: 578–587.
- 42 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.
- 43 Stone PH, Chaitman BR, Forman S, Andrews TC, Bittner V, Bourassa MG, Davies RF, Deanfield JE, Frishman W, Goldberg AD, MacCallum G, Ouyang P, Pepine CJ, Pratt CM, Sharaf B, Steingart R, Knatterud GL, Sopko G, Conti CR. Prognostic significance of myocardial ischemia detected by ambulatory electrocardiography, exercise treadmill testing, and electrocardiogram at rest to predict cardiac events by one year (the Asymptomatic Cardiac Ischemia Pilot [ACIP] study). *Am J Cardiol*. 1997; 80: 1395–1401.
- 44 Daly C, Norrie J, Murdoch DL, Ford I, Dargie HJ, Fox K; TIBET (Total Ischaemic Burden European Trial) study group. The value of routine non-invasive tests to predict clinical outcome in stable angina. *Eur Heart J*. 2003; 24: 532–540.
- 45 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; Euro Heart Survey Investigators. Predicting prognosis in stable angina – results from the Euro heart survey of stable angina: prospective observational study. *BMJ*. 2006; 332: 262–267.
- 46 Cerqueira MD, Weissman NJ, Dilsizian V, Jacobs AK, Kaul S, Laskey WK, Pennell DJ, Rumberger JA, Ryan T, Verani MS; American Heart Association Writing Group on Myocardial Segmentation and Registration for Cardiac Imaging. Standardized myocardial segmentation and nomenclature for tomographic imaging of the heart. A statement for healthcare professionals from the Cardiac Imaging Committee of the Council on Clinical Cardiology of the American Heart Association. *Circulation*. 2002; 105: 539–542.
- 47 Eek C, Grenne B, Brunvand H, Aakhus S, Endresen K, Hol PK, Smith HJ, Smiseth OA, Edvardsen T, Skulstad H. Strain echocardiography and wall motion score index predicts final infarct size in patients with non-ST-segment-elevation myocardial infarction. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2010; 3: 187–194.
- 48 Smedsrud MK, Sarvari S, Haugaa KH, Gjesdal O, Orr S, Aaberge L, Smiseth OA, Edvardsen T. Duration of myocardial early systolic lengthening predicts the presence of significant coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2012; 60: 1086–1093.
- 49 Smedsrud MK, Gravnig J, Omland T, Eek C, Morkrid L, Skulstad H, Aaberge L, Bendz B, Kjekshus J, Edvardsen T. Sensitive cardiac troponins and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in stable coronary artery disease: correlation with left ventricular function as assessed by myocardial strain. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2015; 31: 967–973.
- 50 Biering-Sorensen T, Hoffmann S, Mogelvang R, Zeeberg Iversen A, Galatus S, Fritz-Hansen T, Bech J, Jensen JS. Myocardial strain analysis by 2-dimensional speckle tracking echocardiography improves diagnostics of coronary artery stenosis in stable angina pectoris. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2014; 7: 58–65.
- 51 Shaw LJ, Bugiardini R, Merz CN. Women and ischemic heart disease: evolving knowledge. *J Am Coll Cardiol*. 2009; 54: 1561–1575.
- 52 Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF III, Dokainish H, Edvardsen T, Flachskampf FA, Gillebert TC, Klein AL, Lancellotti P, Marino P, Oh JK, Alexandru Popescu B, Waggoner AD. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2016; 17: 1321–1360.
- 53 Steeds RP, Garbi M, Cardim N, Kasprzak JD, Sade E, Nihoyannopoulos P, Popescu BA, Stefanidis A, Cosyns B, Monaghan M, Aakhus S, Edvardsen T, Flachskampf F, Galiuto L, Athanassopoulos G, Lancellotti P; 2014–2016 EACVI Scientific Documents Committee. EACVI appropriateness criteria for the use of transthoracic echocardiography in adults: a report of literature and current practice review. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2017; 18: 1191–1204.
- 54 Senior R, Becher H, Monaghan M, Agati L, Zamorano J, Vanoverschelde JL, Nihoyannopoulos P, Edvardsen T, Lancellotti P; EACVI Scientific Documents Committee for 2014–16 and 2016–18. Clinical practice of contrast echocardiography: recommendation by the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) 2017. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2017; 18: 1205–1205af.
- 55 Greenwood JP, Ripley DP, Berry C, McCann GP, Plein S, Bucciarelli-Ducci C, Dall'Armellina E, Prasad A, Bijsterveld P, Foley JR, Mangion K, Sculpher M, Walker S, Everett CC, Cairns DA, Sharples LD, Brown JM; CE-MARC 2 Investigators. Effect of care guided by cardiovascular magnetic resonance, myocardial perfusion scintigraphy, or NICE guidelines on subsequent unnecessary angiography rates: the CE-MARC 2 randomized clinical trial. *JAMA*. 2016; 316: 1051–1060.
- 56 Motwani M, Swoboda PP, Plein S, Greenwood JP. Role of cardiovascular magnetic resonance in the management of patients with stable coronary artery disease. *Heart*. 2018; 104: 888–894.
- 57 Kim RJ, Wu E, Rafael A, Chen EL, Parker MA, Simonetti O, Klocke FJ, Bonow RO, Judd RM. The use of contrast-enhanced magnetic resonance imaging to identify reversible myocardial dysfunction. *N Engl J Med*. 2000; 343: 1445–1453.
- 58 Vitarelli A, Tiukinohy S, Di Luzio S, Zampino M, Gheorghide M. The role of echocardiography in the diagnosis and management of heart failure. *Heart Fail Rev*. 2003; 8: 181–189.
- 59 Diamond GA, Forrester JS. Analysis of probability as an aid in the clinical diagnosis of coronary-artery disease. *N Engl J Med* 1979; 300: 1350–1358.
- 60 Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, Andreotti F, Arden C, Budaj A, Bugiardini R, Crea F, Cuisset T, Di Mario C, Ferreira JR, Gersh BJ, Gitt AK, Hulot JS, Marx N, Opie LH, Pfisterer M, Prescott E, Ruschitzka F, Sabate M, Senior R, Taggart DP, van der Wall EE, Vrints CJ. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2013; 34: 2949–3003.
- 61 Genders TS, Steyerberg EW, Alkadhhi 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, Sinityn V, Bogart J, Goetschalckx K, Schoepf UJ, Rowe GW, Schuijff JD, Bax JJ, de Graaf FR, Knuuti J, Kajander S, van Mieghem CA, Meijs MF, Cramer MJ, Gopalan D, Feuchtnner G, Friedrich G, Krestin GP, Hunink MG, CAD Consortium. A clinical prediction rule for the diagnosis of coronary artery disease: validation, updating, and extension. *Eur Heart J*. 2011; 32: 1316–1330.
- 62 Foldyna B, Udelson JE, Karady J, Banerji D, Lu MT, Mayrhofer T, Bittner DO, Meyersohn NM, Emami H, Genders TSS, Fordyce CB, Ferencik M, Douglas PS, Hoffmann U. Pretest probability for patients with suspected obstructive coronary artery disease: re-evaluating Diamond-Forrester for the contemporary era and clinical implications: insights from the PROMISE trial. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2018; 20: 574–581.
- 63 Adamson PD, Newby DE, Hill CL, Coles A, Douglas PS, Fordyce CB. Comparison of international guidelines for assessment of suspected stable angina: insights from the PROMISE and SCOT-HEART. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2018; 11: 1301–1310.
- 64 Juarez-Orozco LE, Saraste A, Capodanno D, Prescott E, Ballo H, Bax JJ, Wijns W, Knuuti J. Impact of a decreasing pre-test probability on the performance of diagnostic tests for coronary artery disease. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2019; doi: 10.1093/ehjci/jez054.
- 65 Versteijlen MO, Joosen IA, Shaw LJ, Narula J, Hofstra L. Comparison of Framingham, PROCAM, SCORE, and Diamond-Forrester to predict coronary atherosclerosis and cardiovascular events. *J Nucl Cardiol*. 2011; 18: 904–911.
- 66 Fordyce CB, Douglas PS, Roberts RS, Hoffmann U, Al-Khalidi HR, Patel MR, Granger CB, Kostis J, Mark DB, Lee KL, Udelson JE; Prospective Multicenter Imaging Study for Evaluation of Chest Pain (PROMISE) Investigators. Identification of

patients with stable chest pain deriving minimal value from noninvasive testing: the PROMISE minimal-risk tool, a secondary analysis of a randomized clinical trial. *JAMA Cardiol.* 2017; 2: 400–408.

67 Jensen JM, Voss M, Hansen VB, Andersen LK, Johansen PB, Munkholm H, Norgaard BL. Risk stratification of patients suspected of coronary artery disease: comparison of five different models. *Atherosclerosis.* 2012; 220: 557–562.

68 Sharma A, Sekaran NK, Coles A, Pagidipati NJ, Hoffmann U, Mark DB, Lee KL, Al-Khalidi HR, Lu MT, Pellikka PA, Trong QA, Douglas PS. Impact of diabetes mellitus on the evaluation of stable chest pain patients: insights from the PROMISE (Prospective Multicenter Imaging Study for Evaluation of Chest Pain) trial. *J Am Heart Assoc.* 2017; 6: e007019.

69 Budoff MJ, Mayrhofer T, Ferencik M, Bittner D, Lee KL, Lu MT, Coles A, Jang J, Krishnam M, Douglas PS, Hoffmann U; PROMISE Investigators. Prognostic value of coronary artery calcium in the PROMISE study (Prospective Multicenter Imaging Study for Evaluation of Chest Pain). *Circulation.* 2017; 136: 1993–2005.

70 Villines TC, Hulten EA, Shaw LJ, Goyal M, Dunning A, Achenbach S, Al-Mallah M, Berman DS, Budoff MJ, Cademartiri F, Callister TQ, Chang HJ, Cheng VY, Chinnaiyan K, Chow BJ, Delago A, Hadamitzky M, Hausleiter J, Kaufmann P, Lin FY, Maffei E, Raff GL, Min JK; CONFIRM Registry Investigators. Prevalence and severity of coronary artery disease and adverse events among symptomatic patients with coronary artery calcification scores of zero undergoing coronary computed tomography angiography: results from the CONFIRM (Coronary CT Angiography Evaluation for Clinical Outcomes: An International Multicenter) registry. *J Am Coll Cardiol.* 2011; 58: 2533–2540.

71 De Bruyne B, Pijls NH, Kalesan B, Barbato E, Tonino PA, Piroth Z, Jagic N, Mobius-Winkler S, Rioufol G, Witt N, Kala P, MacCarthy P, Engstrom T, Oldroyd KG, Mavromatis K, Manoharan G, Verlee P, Frobert O, Curzen N, Johnson JB, Juni P, Fearon WF; FAME 2 Trial Investigators. Fractional flow reserve-guided PCI versus medical therapy in stable coronary disease. *N Engl J Med.* 2012; 367: 991–1001.

72 Tonino PA, De Bruyne B, Pijls NH, Siebert U, Ikeno F, van't Veer M, Klaus V, Manoharan G, Engstrom T, Oldroyd KG, Ver Lee PN, MacCarthy PA, Fearon WF; FAME Study Investigators. Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med.* 2009; 360: 213–224.

73 Knuuti J, Ballo H, Juarez-Orozco LE, Saraste A, Kolh P, Rutjes AWS, Juni P, Windecker S, Bax JJ, Wijns W. The performance of non-invasive tests to rule-in and rule-out significant coronary artery stenosis in patients with stable angina: a meta-analysis focused on post-test disease probability. *Eur Heart J.* 2018; 39: 3322–3330.

74 Tonino PA, Fearon WF, De Bruyne B, Oldroyd KG, Leesar MA, Ver Lee PN, MacCarthy PA, van't Veer M, Pijls NH. Angiographic versus functional severity of coronary artery stenoses in the FAME study fractional flow reserve versus angiography in multivessel evaluation. *J Am Coll Cardiol.* 2010; 55: 2816–2821.

75 Hoffmann U, Ferencik M, Udelson JE, Picard MH, Truong QA, Patel MR, Huang M, Pencina M, Mark DB, Heitner JF, Fordyce CB, Pellikka PA, Tardif JC, Budoff M, Nahhas G, Chow B, Kosinski AS, Lee KL, Douglas PS; PROMISE Investigators. Prognostic value of noninvasive cardiovascular testing in patients with stable chest pain: insights from the PROMISE trial (Prospective Multicenter Imaging Study for Evaluation of Chest Pain). *Circulation.* 2017; 135: 2320–2332.

76 Siontis GC, Mavridis D, Greenwood JP, Coles B, Nikolakopoulou A, Juni P, Salanti G, Windecker S. Outcomes of non-invasive diagnostic modalities for the detection of coronary artery disease: network meta-analysis of diagnostic randomised controlled trials. *BMJ.* 2018; 360: k504.

77 Collet C, Onuma Y, Andreini D, Sonck J, Pompilio G, Mushtaq S, La Meir M, Miyazaki Y, de Mey J, Gaemperli O, Ouda A, Maureira JP, Mandry D, Camenzind E, Macron L, Doenst T, Teichgraber U, Sigusch H, Asano T, Katagiri Y, Morel MA, Lindeboom W, Pontone G, Luscher TF, Bartorelli AL, Serruys PW. Coronary computed tomography angiography for heart team decision-making in multivessel coronary artery disease. *Eur Heart J.* 2018; 39: 3689–3698.

78 Lubbers M, Dedic A, Coenen A, Galema T, Akkerhuis J, Bruning T, Krenning B, Musters P, Ouhlous M, Liem A, Niezen A, Hunink M, de Feijter P, Nieman K. Calcium imaging and selective computed tomography angiography in comparison to functional testing for suspected coronary artery disease: the multicentre, randomized CRESCENT trial. *Eur Heart J.* 2016; 37: 1232–1243.

79 Zacharias K, Ahmed A, Shah BN, Gurunathan S, Young G, Acosta D, Senior R. Relative clinical and economic impact of exercise echocardiography vs. exercise electrocardiography, as first line investigation in patients without known coronary artery disease and new stable angina: a randomized prospective study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2017; 18: 195–202.

80 Williams MC, Hunter A, Shah ASV, Assi V, Lewis S, Smith J, Berry C, Boon NA, Clark E, Flather M, Forbes J, McLean S, Roditi G, van Beek EJR, Timmis AD, Newby DE; SCOT-HEART Investigators. Use of coronary computed tomographic angiography to guide management of patients with coronary disease. *J Am Coll Cardiol.* 2016; 67: 1759–1768.

81 Jorgensen ME, Andersson C, Norgaard BL, Abdulla J, Shreibati JB, Torp-Pedersen C, Gislason GH, Shaw RE, Hlatky MA. Functional testing or coronary computed tomography angiography in patients with stable coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol.* 2017; 69: 1761–1770.

82 Roifman I, Wijeyesundera HC, Austin PC, Rezaei MR, Wright GA, Tu JV. Comparison of anatomic and clinical outcomes in patients undergoing alternative initial noninvasive testing strategies for the diagnosis of stable coronary artery disease. *J Am Heart Assoc.* 2017; 6: e005462.

83 Shaw LJ, Mieres JH, Hendel RH, Boden WE, Gulati M, Veledar E, Hachamovitch R, Arrighi JA, Merz CN, Gibbons RJ, Wenger NK, Heller GV; WOMEN Trial Investigators. 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.

84 Steurer J, Fischer JE, Bachmann LM, Koller M, ter Riet G. Communicating accuracy of tests to general practitioners: a controlled study. *BMJ.* 2002; 324: 824–826.

85 Gueret P, Deux JF, Bonello L, Sarran A, Tron C, Christiaens L, Dacher JN, Bertrand D, Leborgne L, Renard C, Caussin C, Cluzel P, Helft G, Crochet D, Vernhet-Kovacsik H, Chabbert V, Ferrari E, Gilard M, Willoteaux S, Furber A, Barone-Rochette G, Jankowski A, Douek P, Mousseaux E, Sirol M, Niarra R, Chatellier G, Laissy JP. Diagnostic performance of computed tomography coronary angiography (from the prospective national multicenter multivendor EVASCAN study). *Am J Cardiol.* 2013; 111: 471–478.

86 Karthikeyan G, Guzik Salobir B, Jug B, Devasanapathy N, Alexanderson E, Vitola J, Kraft O, Ozkan E, Sharma S, Purohit G, Dolenc Novak M, Meave A, Treveltham S, Cerci R, Zier S, Gotthardtova L, Jonszta T, Altin T, Soydal C, Patel C, Gulati G, Paez D, Dondi M, Kashyap R. Functional compared to anatomical imaging in the initial evaluation of patients with suspected coronary artery disease: an international, multi-center, randomized controlled trial (IAEA-SPECT/CTA study). *J Nucl Cardiol.* 2017; 24: 507–517.

87 Knuuti J, Bengel F, Bax JJ, Kaufmann PA, Le Guludec D, Perrone Filardi P, Marcassa C, Ajmone Marsan N, Achenbach S, Kitsiou A, Flotats A, Eeckhout E, Minn H, Hesse B. Risks and benefits of cardiac imaging: an analysis of risks related to imaging for coronary artery disease. *Eur Heart J.* 2014; 35: 633–638.

88 Neumann EJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, Alfonso F, Banning AP, Benedetto U, Byrne RA, Collet JP, Falk V, Head SJ, Juni P, Kastrati A, Koller A, Kristensen SD, Niebauer J, Richter DJ, Seferovic PM, Sibbing D, Stefanini GG, Windecker S, Yadav R, Zembala MO. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J.* 2019; 40: 87–165.

89 Escaned J, Echavarría-Pinto M, García-García HM, van de Hoef TP, de Vries T, Kaul P, Raveendran G, Altman JD, Kurz HI, Brechtken J, Tulli M, Von Birgelen C, Schneider JE, Khashaba AA, Jeremias A, Baucum J, Moreno R, Meuwissen M, Mishkel G, van Geuns RJ, Levite H, Lopez-Palop R, Mayhew M, Serruys PW, Samady H, Piek JJ, Lerman A; ADVISE II Study Group. Prospective assessment of the diagnostic accuracy of instantaneous wave-free ratio to assess coronary stenosis relevance: results of ADVISE II international, multicenter study (Adenosine Vasodilator Independent Stenosis Evaluation II). *JACC Cardiovasc Interv.* 2015; 8: 824–833.

90 Toth G, Hamilios M, Pyxaras S, Mangiacapra F, Nelis O, De Vroey F, Di Serafino L, Muller O, Van Mieghem C, Wyffels E, Heyndrickx GR, Bartunek J, Vanderheyden M, Barbato E, Wijns W, De Bruyne B. Evolving concepts of angiogram: fractional flow reserve discordances in 4000 coronary stenoses. *Eur Heart J.* 2014; 35: 2831–2838.

91 Jeremias A, Maehara A, Genereux P, Assrès KN, Berry C, De Bruyne B, Davies JE, Escaned J, Fearon WF, Gould KL, Johnson NP, Kirtane AJ, Koo BK, Marques KM, Nijjer S, Oldroyd KG, Petraco R, Piek JJ, Pijls NH, Redwood S, Siebes M, Spaan JAE, van't Veer M, Mintz GS, Stone GW. Multicenter core laboratory comparison of the instantaneous wave-free ratio and resting Pd/Pa with fractional flow reserve: the RESOLVE study. *J Am Coll Cardiol.* 2014; 63: 1253–1261.

92 Van Belle E, Rioufol G, Pouillot C, Cuisset T, Bougrini K, Teiger E, Champagne S, Belle L, Barreau D, Hanssen M, Besnard C, Dauphin R, Dallongeville J, El Hahi Y, Sideris G, Bretelle C, Lhoest N, Barnay P, Leborgne L, Dupouy P; Investigators of the Registre Français de la FFR–R3F. Outcome impact of coronary revascularization strategy reclassification with fractional flow reserve at time of diagnostic angiography: insights from a large French multicenter fractional flow reserve registry. *Circulation.* 2014; 129: 173–185.

93 Curzen N, Rana O, Nicholas Z, Gollodge P, Zaman A, Oldroyd K, Hanratty C, Banning A, Wheatcroft S, Hobson A, Chitkara K, Hildick-Smith D, McKenzie D, Calver A, Dimitrov BD, Corbett S. Does routine pressure wire assessment influence management strategy at coronary angiography for diagnosis of chest pain? the RIPCARD study. *Circ Cardiovasc Interv.* 2014; 7: 248–255.

94 Mason PJ, Shah B, Tamis-Holland JE, Bittl JA, Cohen MG, Safirstein J, Drachman DE, Valle JA, Rhodes D, Gilchrist IC; American Heart Association Interventional Cardiovascular Care Committee of the Council on Clinical Cardiology; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Peripheral Vascular Disease; Council on Genomic and Precision Medicine. An update on radial artery access and best practices for transradial coronary angiography and intervention in acute coronary syndrome: a scientific statement from the American Heart Association. *Circ Cardiovasc Interv.* 2018; 11: e000035.

95 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.

96 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.

97 Abidov A, Rozanski A, Hachamovitch R, Hayes SW, Aboul-Enein F, Cohen I, Friedman JD, Germano G, Berman DS. Prognostic significance of dyspnea in patients referred for cardiac stress testing. *N Engl J Med.* 2005; 353: 1889–1898.

98 Gupta S, Rohatgi A, Ayers CR, Willis BL, Haskell WL, Khera A, Drazner MH, de Lemos JA, Berry JD. Cardiorespiratory fitness and classification of risk of cardiovascular disease mortality. *Circulation.* 2011; 123: 1377–1383.

- 99 Gulati M, Black HR, Shaw LJ, Arnsdorf MF, Merz CN, Lauer MS, Marwick TH, Pandey DK, Wicklund RH, Thisted RA. The prognostic value of a nomogram for exercise capacity in women. *N Engl J Med*. 2005; 353: 468–475.
- 100 Myers J, Prakash M, Froelicher V, Do D, Partington S, Atwood JE. Exercise capacity and mortality among men referred for exercise testing. *N Engl J Med*. 2002; 346: 793–801.
- 101 Emond M, Mock MB, Davis KB, Fisher LD, Holmes DR Jr, Chaitman BR, Kaiser GC, Alderman E, Killip T III. Long-term survival of medically treated patients in the Coronary Artery Surgery Study (CASS) Registry. *Circulation*. 1994; 90: 2645–2657.
- 102 Mark DB, Shaw L, Harrell FE Jr, Hlatky MA, Lee KL, Bengtson JR, McCants CB, Califf RM, Pryor DB. Prognostic value of a treadmill exercise score in outpatients with suspected coronary artery disease. *N Engl J Med*. 1991; 325: 849–853.
- 103 Shaw LJ, Berman DS, Picard MH, Friedrich MG, Kwong RY, Stone GW, Senior R, Min JK, Hachamovitch R, Scherrer-Crosbie M, Mieres JH, Marwick TH, Phillips LM, Chaudhry FA, Pellikka PA, Slomka P, Arai AE, Iskandrian AE, Bateman TM, Heller GV, Miller TD, Nagel E, Goyal A, Borges-Neto S, Boden WE, Reynolds HR, Hochman JS, Maron DJ, Douglas PS; National Institutes of Health/National Heart, Lung, and Blood Institute-Sponsored ISCHEMIA Trial Investigators. Comparative definitions for moderate-severe ischemia in stress nuclear, echocardiography, and magnetic resonance imaging. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2014; 7: 593–604.
- 104 Johnson NP, Toth GG, Lai D, Zhu H, Acar G, Agostoni P, Appelman Y, Arslan F, Barbato E, Chen SL, Di Serafino L, Dominguez-Franco AJ, Dupouy P, Esen AM, Esen OB, Hamilos M, Iwasaki K, Jensen LO, Jimenez-Navarro MF, Katrakis DG, Kocaman SA, Koo BK, Lopez-Palop R, Lorin JD, Miller LH, Muller O, Nam CW, Oud N, Puymirat E, Rieber J, Rioufol G, Rodes-Cabau J, Sedlis SP, Takeishi Y, Tonino PA, Van Belle E, Verna E, Werner GS, Fearon WF, Pijls NH, De Bruyne B, Gould KL. Prognostic value of fractional flow reserve: linking physiologic severity to clinical outcomes. *J Am Coll Cardiol*. 2014; 64: 1641–1654.
- 105 Smulders MW, Jaarsma C, Nelemans PJ, Bekkers S, Bucerius J, Leiner T, Crijs H, Wildberger JE, Schalla S. Comparison of the prognostic value of negative non-invasive cardiac investigations in patients with suspected or known coronary artery disease: a meta-analysis. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2017; 18: 980–987.
- 106 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.
- 107 Barbato E, Toth GG, Johnson NP, Pijls NH, Fearon WF, Tonino PA, Curzen N, Piroth Z, Rioufol G, Juni P, De Bruyne B. A prospective natural history study of coronary atherosclerosis using fractional flow reserve. *J Am Coll Cardiol*. 2016; 68: 2247–2255.
- 108 Maaniitty T, Stenstrom I, Bax JJ, Uusitalo V, Ukkonen H, Kajander S, Maki M, Saraste A, Knuuti J. Prognostic value of coronary CT angiography with selective PET perfusion imaging in coronary artery disease. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2017; 10: 1361–1370.
- 109 Pazhenkottil AP, Nkoulou RN, Ghadri JR, Herzog BA, Buechel RR, Kuest SM, Wolfrum M, Fiechter M, Husmann L, Gaemperli O, Kaufmann PA. Prognostic value of cardiac hybrid imaging integrating single-photon emission computed tomography with coronary computed tomography angiography. *Eur Heart J*. 2011; 32: 1465–1471.
- 110 Stanton T, Leano R, Marwick TH. Prediction of all-cause mortality from global longitudinal speckle strain: comparison with ejection fraction and wall motion scoring. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2009; 2: 356–364.
- 111 Haugaa KH, Grenne BL, Eek CH, Ersboll M, Valeur N, Svendsen JH, Florian A, Sjøli B, Brunvand H, Kober L, Voigt JU, Desmet W, Smiseth OA, Edvardsen T. Strain echocardiography improves risk prediction of ventricular arrhythmias after myocardial infarction. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2013; 6: 841–850.
- 112 Ng ACT, Piriadi EA, Antoni ML, Bertini M, Ewe SH, Ajmone Marsan N, Leung DY, Delgado V, Bax JJ. Left ventricular global longitudinal strain is predictive of all-cause mortality independent of aortic stenosis severity and ejection fraction. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2018; 19: 859–867.
- 113 Kalam K, Otahal P, Marwick TH. Prognostic implications of global LV dysfunction: a systematic review and meta-analysis of global longitudinal strain and ejection fraction. *Heart*. 2014; 100: 1673–1680.
- 114 Scharrenbroich J, Hamada S, Keszei A, Schroder J, Napp A, Almalla M, Becker M, Altkot E. Use of two-dimensional speckle tracking echocardiography to predict cardiac events: comparison of patients with acute myocardial infarction and chronic coronary artery disease. *Clin Cardiol*. 2018; 41: 111–118.
- 115 Park SJ, Ahn JM, Kang SJ, Yoon SH, Koo BK, Lee JY, Kim WJ, Park DW, Lee SW, Kim YH, Lee CW, Park SW. Intravascular ultrasound-derived minimal lumen area criteria for functionally significant left main coronary artery stenosis. *JACC Cardiovasc Interv*. 2014; 7: 868–874.
- 116 D'Ascenzo F, Barbero U, Cerrato E, Lipinski MJ, Omede P, Montefusco A, Taha S, Naganuma T, Reith S, Voros S, Latib A, Gonzalo N, Quadri G, Colombo A, Biondi-Zoccai G, Escaned J, Moretti G, Gaita F. Accuracy of intravascular ultrasound and optical coherence tomography in identifying functionally significant coronary stenosis according to vessel diameter: a meta-analysis of 2,581 patients and 2,807 lesions. *Am Heart J*. 2015; 169: 663–673.
- 117 Maron DJ, Boden WE, O'Rourke RA, Hartigan PM, Calfas KJ, Mancini GB, Spertus JA, Dada M, Kostuk WJ, Knudtson M, Harris CL, Sedlis SP, Zoble RG, Tittle LM, Gosselin G, Nawaz S, Gau GT, Blaustein AS, Bates ER, Shaw LJ, Berman DS, Chaitman BR, Weintraub WS, Teo KK; COURAGE Trial Research Group. Intensive multifactorial intervention for stable coronary artery disease: optimal medical therapy in the COURAGE (Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2010; 55: 1348–1358.
- 118 Rotenstein LS, Huckman RS, Wagle NW. Making patients and doctors happier – the potential of patient-reported outcomes. *N Engl J Med*. 2017; 377: 1309–1312.
- 119 Chow CK, Jolly S, Rao-Melacini P, Fox KA, Anand SS, Yusuf S. Association of diet, exercise, and smoking modification with risk of early cardiovascular events after acute coronary syndromes. *Circulation*. 2010; 121: 750–758.
- 120 Booth JN III, Levitan EB, Brown TM, Farkouh ME, Safford MM, Muntner P. Effect of sustaining lifestyle modifications (nonsmoking, weight reduction, physical activity, and mediterranean diet) after healing of myocardial infarction, percutaneous intervention, or coronary bypass (from the REasons for Geographic and Racial Differences in Stroke Study). *Am J Cardiol*. 2014; 113: 1933–1940.
- 121 Giannuzzi P, Temporelli PL, Marchioli R, Maggioni AP, Balestroni G, Ceci V, Chieffo C, Gattone M, Griffo R, Schweiger C, Tavazzi L, Urbini S, Valagussa F, Vanzuo D; GOSPEL Investigators. Global secondary prevention strategies to limit event recurrence after myocardial infarction: results of the GOSPEL study, a multicenter, randomized controlled trial from the Italian Cardiac Rehabilitation Network. *Arch Intern Med*. 2008; 168: 2194–2204.
- 122 Keteyian SJ, Brawner CA, Savage PD, Ehrman JK, Schairer J, Divine G, Aldred H, Ophaug K, Ades PA. Peak aerobic capacity predicts prognosis in patients with coronary heart disease. *Am Heart J*. 2008; 156: 292–300.
- 123 Wood DA, Kotseva K, Connolly S, Jennings C, Mead A, Jones J, Holden A, De Bacquer D, Collier T, De Backer G, Faergeman O; EUROACTION Study Group. Nurse-coordinated multidisciplinary, family-based cardiovascular disease prevention programme (EUROACTION) for patients with coronary heart disease and asymptomatic individuals at high risk of cardiovascular disease: a paired, cluster-randomised controlled trial. *Lancet*. 2008; 371: 1999–2012.
- 124 Critchley JA, Capewell S. Mortality risk reduction associated with smoking cessation in patients with coronary heart disease: a systematic review. *JAMA*. 2003; 290: 86–97.
- 125 Prochaska JJ, Benowitz NL. The past, present, and future of nicotine addiction therapy. *Annu Rev Med*. 2016; 67: 467–486.
- 126 Barth J, Jacob T, Daha I, Critchley JA. Psychosocial interventions for smoking cessation in patients with coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015; 7: CD006886.
- 127 Mills EJ, Thorlund K, Eapen S, Wu P, Prochaska JJ. Cardiovascular events associated with smoking cessation pharmacotherapies: a network meta-analysis. *Circulation*. 2014; 129: 28–41.
- 128 Qasim H, Karim ZA, Rivera JO, Khasawneh FT, Alshbool FZ. Impact of electronic cigarettes on the cardiovascular system. *J Am Heart Assoc*. 2017; 6: e006353.
- 129 El Dib R, Suzumura EA, Akl EA, Goma H, Agarwal A, Chang Y, Prasad M, Ashoori V, Heels-Ansdell D, Maziak W, Guyatt G. Electronic nicotine delivery systems and/or electronic non-nicotine delivery systems for tobacco smoking cessation or reduction: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2017; 7: e012680.
- 130 Hartmann-Boyce J, McRobbie H, Bullen C, Begh R, Stead LF, Hajek P. Electronic cigarettes for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016; 9: CD010216.
- 131 Kalkhoran S, Glantz SA. E-cigarettes and smoking cessation in real-world and clinical settings: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Respir Med*. 2016; 4: 116–128.
- 132 Malas M, van der Tempel J, Schwartz R, Minichiello A, Lightfoot C, Noormohamed A, Andrews J, Zawertailo L, Ferrence R. Electronic cigarettes for smoking cessation: a systematic review. *Nicotine Tob Res*. 2016; 18: 1926–1936.
- 133 Hajek P, Phillips-Waller A, Przulj D, Pesola F, Myers Smith K, Bisal N, Li J, Parrott S, Sasienski P, Dawkins L, Ross L, Goniewicz M, Wu Q, McRobbie HJ. A randomized trial of E-cigarettes versus nicotine-replacement therapy. *N Engl J Med*. 2019; 380: 629–637.
- 134 Freeman AM, Morris PB, Barnard N, Esselstyn CB, Ros E, Agatston A, Devries S, O'Keefe J, Miller M, Ornish D, Williams K, Kris-Etherton P. Trending cardiovascular nutrition controversies. *J Am Coll Cardiol*. 2017; 69: 1172–1187.
- 135 Wang X, Ouyang Y, Liu J, Zhu M, Zhao G, Bao W, Hu FB. Fruit and vegetable consumption and mortality from all causes, cardiovascular disease, and cancer: systematic review and dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *BMJ*. 2014; 349: g4490.
- 136 Sofi F, Abbate R, Gensini GF, Casini A. Accruing evidence on benefits of adherence to the Mediterranean diet on health: an updated systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr*. 2010; 92: 1189–1196.
- 137 Miller V, Mente A, Dehghan M, Rangarajan S, Zhang X, Swaminathan S, Dagana G, Gupta R, Mohan V, Lear S, Bangdiwala SI, Schutte AE, Wentzel-Vijljoen E, Avezum A, Altuntas Y, Yusuf K, Ismail N, Peer N, Chifamba J, Diaz R, Rahman O, Mohammadifard N, Lana F, Zatonska K, Wielgosz A, Yusufali A, Iqbal R, Lopez-Jaramillo P, Khatib R, Rosengren A, Kuttu VR, Li W, Liu J, Liu X, Yin L, Teo K, Anand S, Yusuf S; Prospective Urban Rural Epidemiology (PURE) study investigators. Fruit, vegetable, and legume intake, and cardiovascular disease and deaths in 18 countries (PURE): a prospective cohort study. *Lancet*. 2017; 390: 2037–2049.
- 138 Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, Covas MI, Corella D, Arós F, Gómez-Gracia E, Ruiz-Gutiérrez V, Fiol M, Lapetra J, Lamuela-Raventós RM, Serra-Majem L, Pintó X, Basora J, Muñoz MA, Sorlí JV, Martínez JA, Martínez-González MA; PREDIMED Study Investigators. Primary prevention of cardiovascular disease with

a Mediterranean diet supplemented with extravirgin olive oil or nuts. *N Engl J Med.* 2018; 378: e34.

- 139** Wood AM, Kaptoge S, Butterworth AS, Willeit P, Warnakula S, Bolton T, Paige E, Paul DS, Sweeting M, Burgess S, Bell S, Astle W, Stevens D, Koulman A, Selmer RM, Verschuren WMM, Sato S, Njolstad I, Woodward M, Salomaa V, Nordestgaard BG, Yeap BB, Fletcher A, Melander O, Kuller LH, Balkau B, Marmot M, Koenig W, Casiglia E, Cooper C, Arndt V, Franco OH, Wennberg P, Gallacher J, de la Camara AG, Volzke H, Dahm CC, Dale CE, Bergmann MM, Crespo CJ, van der Schouw YT, Kaaks R, Simons LA, Lagiou P, Schoufour JD, Boer JMA, Key TJ, Rodriguez B, Moreno-Iribas C, Davidson KW, Taylor JO, Sacerdote C, Wallace RB, Quiros JR, Tumino R, Blazer DG II, Linneberg A, Daimon M, Panico S, Howard B, Skeie G, Strandberg T, Weiderpass E, Nietert PJ, Psaty BM, Kromhout D, Salamanca-Fernandez E, Kiechl S, Krumholz HM, Grioni S, Palli D, Huerta JM, Price J, Sundstrom J, Arriola L, Arima H, Travis RC, Panagiotakos DB, Karakatsani A, Trichopoulos A, Kuhn T, Grobbee DE, Barrett-Connor E, van Schoor N, Boeing H, Overvad K, Kahvanen J, Wareham N, Langenberg C, Forouhi N, Wennberg M, Despres JP, Cushman M, Cooper JA, Rodriguez CJ, Sakurai M, Shaw JE, Knuiaman M, Voortman T, Meisinger C, Tjonneland A, Brenner H, Palmieri L, Dallongeville J, Brunner EJ, Assmann G, Trevisan M, Gillum RF, Ford I, Sattar N, Lazo M, Thompson SG, Ferrari P, Leon DA, Smith GD, Peto R, Jackson R, Banks E, Di Angelantonio E, Danesh J; Emerging Risk Factors Collaboration/EPIC-CVD/UK Biobank Alcohol Study Group. Risk thresholds for alcohol consumption: combined analysis of individual-participant data for 599 912 current drinkers in 83 prospective studies. *Lancet.* 2018; 391: 1513–1523.
- 140** GBD. 2016 Alcohol Collaborators. Alcohol use and burden for 195 countries and territories, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study. 2016. *Lancet.* 2018; 392: 1015–1035.
- 141** Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, McQueen M, Budaj A, Pais P, Varigos J, Lisheng L; INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet.* 2004; 364: 937–952.
- 142** Piano MR. Alcohol's effects on the cardiovascular system. *Alcohol Res.* 2017; 38: 219–241.
- 143** Khan SS, Ning H, Wilkins JT, Allen N, Carnethon M, Berry JD, Sweis RN, Lloyd-Jones DM. Association of body mass index with lifetime risk of cardiovascular disease and compression of morbidity. *JAMA Cardiol.* 2018; 3: 280–287.
- 144** Pack QR, Rodriguez-Escudero JP, Thomas RJ, Ades PA, West CP, Somers VK, Lopez-Jimenez F. The prognostic importance of weight loss in coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis. *Mayo Clin Proc.* 2014; 89: 1368–1377.
- 145** Gardner CD, Trepanowski JF, Del Gobbo LC, Hauser ME, Rigdon J, Ioannidis JPA, Desai M, King AC. Effect of low-fat vs low-carbohydrate diet on 12-month weight loss in overweight adults and the association with genotype pattern or insulin secretion: the DIELTITS randomized clinical trial. *JAMA.* 2018; 319: 667–679.
- 146** Fuza-Luces C, Garatachea N, Berger NA, Lucia A. Exercise is the real polypill. *Physiology (Bethesda).* 2013; 28: 330–358.
- 147** Bruning RS, Sturek M. Benefits of exercise training on coronary blood flow in coronary artery disease patients. *Prog Cardiovasc Dis.* 2015; 57: 443–453.
- 148** Cheng W, Zhang Z, Cheng W, Yang C, Diao L, Liu W. Associations of leisure-time physical activity with cardiovascular mortality: a systematic review and meta-analysis of 44 prospective cohort studies. *Eur J Prev Cardiol.* 2018; 25: 1864–1872.
- 149** Lahtinen M, Toukola T, Junttila MJ, Piira OP, Lepojarvi S, Kaariainen M, Huikuri HV, Tulppo MP, Kiviniemi AM. Effect of changes in physical activity on risk for cardiac death in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol.* 2018; 121: 143–148.
- 150** Stewart RAH, Held C, Hadziiozianovic N, Armstrong PW, Cannon CP, Granger CB, Hagstrom E, Hochman JS, Koenig W, Lonn E, Nicolau JC, Steg PG, Vedlin O, Wallentin L, White HD; STABILITY Investigators. Physical activity and mortality in patients with stable coronary heart disease. *J Am Coll Cardiol.* 2017; 70: 1689–1700.
- 151** Anderson L, Thompson DR, Oldridge N, Zwisler AD, Rees K, Martin N, Taylor RS. Exercise-based cardiac rehabilitation for coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016; 1: CD001800.
- 152** Rauch B, Davos CH, Doherty P, Saure D, Metzendorf MI, Salzwedel A, Voller H, Jensen K, Schmid JP; 'Cardiac Rehabilitation Section', European Association of Preventive Cardiology (EAPC), in cooperation with the Institute of Medical Biometry and Informatics (IMBI), Department of Medical Biometry, University of Heidelberg, Cochrane Metabolic and Endocrine Disorders Group, Institute of General Practice, Heinrich-Heine University, Düsseldorf, Germany. The prognostic effect of cardiac rehabilitation in the era of acute revascularisation and statin therapy: A systematic review and meta-analysis of randomized and non-randomized studies – The Cardiac Rehabilitation Outcome Study (CROS). *Eur J Prev Cardiol.* 2016; 23: 1914–1939.
- 153** de Vries H, Kemps HM, van Engen-Verheul MM, Kraaijenhagen RA, Peek N. Cardiac rehabilitation and survival in a large representative community cohort of Dutch patients. *Eur Heart J.* 2015; 36: 1519–1528.
- 154** Benzer W, Rauch B, Schmid JP, Zwisler AD, Dendale P, Davos CH, Kouidi E, Simon A, Abreu A, Pogosova N, Gaita D, Miletic B, Bonner G, Ouarrak T, McGee H; EuroCaReD study group. Exercise-based cardiac rehabilitation in twelve European countries results of the European cardiac rehabilitation registry. *Int J Cardiol.* 2017; 228: 58–67.
- 155** Ormel J, Von Korff M, Burger H, Scott K, Demyttenaere K, Huang YQ, Posada-Villa J, Pierre Lepine J, Angermeyer MC, Levinson D, de Girolamo G, Kawakami N, Karam E, Medina-Mora ME, Gureje O, Williams D, Haro JM, Bromet EJ, Alonso J, Kessler R. Mental disorders among persons with heart disease – results from World Mental Health surveys. *Gen Hosp Psychiatry.* 2007; 29: 325–334.
- 156** Rudisch B, Nemeroff CB. Epidemiology of comorbid coronary artery disease and depression. *Biol Psychiatry.* 2003; 54: 227–240.
- 157** Baumeister H, Hutter N, Bengel J. Psychological and pharmacological interventions for depression in patients with coronary artery disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011; 9: CD008012.
- 158** Richards SH, Anderson L, Jenkinson CE, Whalley B, Rees K, Davies P, Bennett P, Liu Z, West R, Thompson DR, Taylor RS. Psychological interventions for coronary heart disease: Cochrane systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol.* 2018; 25: 247–259.
- 159** Rutledge T, Redwine LS, Linke SE, Mills PJ. A meta-analysis of mental health treatments and cardiac rehabilitation for improving clinical outcomes and depression among patients with coronary heart disease. *Psychosom Med.* 2013; 75: 335–349.
- 160** Brook RD, Newby DE, Rajagopalan S. Air pollution and cardiometabolic disease: an update and call for clinical trials. *Am J Hypertens.* 2017; 31: 1–10.
- 161** Munzel T, Schmidt FP, Steven S, Herzog J, Daiber A, Sorensen M. Environmental noise and the cardiovascular system. *J Am Coll Cardiol.* 2018; 71: 688–697.
- 162** Steinke EE, Jaarsma T, Barnason SA, Byrne M, Doherty S, Dougherty CM, Fridlund B, Kautz DD, Martensson J, Mosack V, Moser DK; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing of the American Heart Association and the ESC Council on Cardiovascular Nursing and Allied Professions (CCNAP). Sexual counselling for individuals with cardiovascular disease and their partners: a consensus document from the American Heart Association and the ESC Council on Cardiovascular Nursing and Allied Professions (CCNAP). *Eur Heart J.* 2013; 34: 3217–3235.
- 163** Bispo GS, de Lima Lopes J, de Barros AL. Cardiovascular changes resulting from sexual activity and sexual dysfunction after myocardial infarction: integrative review. *J Clin Nurs.* 2013; 22: 3522–3531.
- 164** Levine GN, Steinke EE, Bakaeen FG, Bozkurt B, Cheitlin MD, Conti JB, Foster E, Jaarsma T, Kloner RA, Lange RA, Lindau ST, Maron BJ, Moser DK, Ohman EM, Seflet AD, Stewart WJ; American Heart Association Council on Clinical Cardiology; Council on Cardiovascular Nursing; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; Council on Quality of Care and Outcomes Research. Sexual activity and cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2012; 125: 1058–1072.
- 165** Stein R, Sardinha A, Araujo CG. Sexual activity and heart patients: a contemporary perspective. *Can J Cardiol.* 2016; 32: 410–420.
- 166** Steinke EE, Mosack V, Hill TJ. Change in sexual activity after a cardiac event: the role of medications, comorbidity, and psychosocial factors. *Appl Nurs Res.* 2015; 28: 244–250.
- 167** Chowdhury R, Khan H, Heydon E, Shroufi A, Fahimi S, Moore C, Stricker B, Mendis S, Hofman A, Mant J, Franco OH. Adherence to cardiovascular therapy: a meta-analysis of prevalence and clinical consequences. *Eur Heart J.* 2013; 34: 2940–2948.
- 168** Gnjidic D, Bennett A, Le Couteur DG, Blyth FM, Cumming RG, Waite L, Handelsman D, Naganathan V, Matthews S, Hilmer SN. Ischemic heart disease, prescription of optimal medical therapy and geriatric syndromes in community-dwelling older men: a population-based study. *Int J Cardiol.* 2015; 192: 49–55.
- 169** Mohammed S, Arabi A, El-Menary A, Abdulkarim S, AlJundi A, Alqahtani A, Arafat S, Al Suwaidi J. Impact of polypharmacy on adherence to evidence-based medication in patients who underwent percutaneous coronary intervention. *Curr Vasc Pharmacol.* 2016; 14: 388–393.
- 170** Wimmer BC, Cross AJ, Jokanovic N, Wiese MD, George J, Johnell K, Diug B, Bell JS. Clinical outcomes associated with medication regimen complexity in older people: a systematic review. *J Am Geriatr Soc.* 2017; 65: 747–753.
- 171** Nieuwlaat R, Wilczynski N, Navarro T, Hobson N, Jeffery R, Keenanasseril A, Agoritsas T, Mistry N, Lorio A, Jack S, Sivaramalingam B, Iserman E, Mustafa RA, Jendraszewski D, Cotoi C, Haynes RB. Interventions for enhancing medication adherence. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014; 11: CD000011.
- 172** Demonceau J, Ruppert T, Kristanto P, Hughes DA, Fargher E, Kardas P, De Geest S, Dobbels F, Lewek P, Urquhart J, Vrijens B; ABC project team. Identification and assessment of adherence-enhancing interventions in studies assessing medication adherence through electronically compiled drug dosing histories: a systematic literature review and meta-analysis. *Drugs.* 2013; 73: 545–562.
- 173** Acharjee S, Teo KK, Jacobs AK, Hartigan PM, Barn K, Gosselin G, Tanguay JF, Maron DJ, Kostuk WJ, Chaitman BR, Mancini GB, Spertus JA, Dada MR, Bates ER, Booth DC, Weintraub WS, O'Rourke RA, Boden WE; COURAGE Trial Research Group. Optimal medical therapy with or without percutaneous coronary intervention in women with stable coronary disease: a pre-specified subset analysis of the Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive drug Evaluation (COURAGE) trial. *Am Heart J.* 2016; 173: 108–117.
- 174** Koertge J, Weidner G, Elliott-Eller M, Scherwitz L, Merritt-Worden TA, Marlin R, Lipsenthal L, Guarneri M, Finkel R, Saunders DE Jr, McCormac P, Scheer JM, Collins RE, Ornish D. Improvement in medical risk factors and quality of life in women and men with coronary artery disease in the Multicenter Lifestyle Demonstration Project. *Am J Cardiol.* 2003; 91: 1316–1322.
- 175** MacIntyre CR, Mahimbo A, Moa AM, Barnes M. Influenza vaccine as a coronary intervention for prevention of myocardial infarction. *Heart.* 2016; 102: 1953–1956.
- 176** Hebsur S, Vakli E, Oetgen WJ, Kumar PN, Lazarous DF. Influenza and coronary artery disease: exploring a clinical association with myocardial infarction and

- analyzing the utility of vaccination in prevention of myocardial infarction. *Rev Cardiovasc Med.* 2014; 15: 168–175.
- 177** Kadooglou NPE, Bracke F, Simmers T, Tsiodras S, Parissis J. Influenza infection and heart failure-vaccination may change heart failure prognosis? *Heart Fail Rev.* 2017; 22: 329–336.
- 178** Clar C, Oseni Z, Flowers N, Keshtkar-Jahromi M, Rees K. Influenza vaccines for preventing cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015; 5: CD005050.
- 179** Paules CI, Subbarao K. Influenza vaccination and prevention of cardiovascular disease mortality – Authors' reply. *Lancet.* 2018; 391: 427–428.
- 180** Mohseni H, Kiran A, Khorshidi R, Rahimi K. Influenza vaccination and risk of hospitalization in patients with heart failure: a self-controlled case series study. *Eur Heart J.* 2017; 38: 326–333.
- 181** Artinian NT, Fletcher GF, Mozaffarian D, Kris-Etherton P, Van Horn L, Lichtenstein AH, Kumanyika S, Kraus WE, Fleg JL, Redeker NS, Meininger JC, Banks J, Stuart-Shor EM, Fletcher BJ, Miller TD, Hughes S, Braun LT, Kopin LA, Berra K, Hayman LL, Ewing LJ, Ades PA, Durstine JL, Houston-Miller N, Burke LE; American Heart Association Prevention Committee of the Council on Cardiovascular Nursing. Interventions to promote physical activity and dietary lifestyle changes for cardiovascular risk factor reduction in adults: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2010; 122: 406–441.
- 182** Janssen V, De Gucht V, Dusseldorp E, Maes S. Lifestyle modification programmes for patients with coronary heart disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Prev Cardiol.* 2013; 20: 620–640.
- 183** Aldcroft SA, Taylor NF, Blackstock FC, O'Halloran PD. Psychoeducational rehabilitation for health behavior change in coronary artery disease: a systematic review of controlled trials. *J Cardiopulm Rehabil Prev.* 2011; 31: 273–281.
- 184** Voogdt-Pruijs HR, Beusmans GH, Gorgels AP, Kester AD, Van Ree JW. Effectiveness of nurse-delivered cardiovascular risk management in primary care: a randomised trial. *Br J Gen Pract.* 2010; 60: 40–46.
- 185** Caldeira D, Ferreira JJ, Costa J. Influenza vaccination and prevention of cardiovascular disease mortality. *Lancet.* 2018; 391: 426–427.
- 186** Caldeira D, Costa J, Vaz-Carneiro A. [Analysis of the Cochrane Review: Influenza Vaccines for Preventing Cardiovascular Disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015; 5: CD005050]. *Acta Med Port.* 2015; 28: 424–426.
- 187** Udell JA, Farkouh ME, Solomon SD, Vardeny O. Does influenza vaccination influence cardiovascular complications? *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2015; 13: 593–596.
- 188** Camm AJ, Manolis A, Ambrosio G, Daly C, Komajda M, Lopez de Sa E, Lopez-Sendon JL, Mugelli A, Muggli F, Tamargo J. Unresolved issues in the management of chronic stable angina. *Int J Cardiol.* 2015; 201: 200–207.
- 189** Ferrari R, Camici PG, Crea F, Danchin N, Fox K, Maggioni AP, Manolis AJ, Marzilli M, Rosano GMC, Lopez-Sendon JL. Expert consensus document: A 'diamond' approach to personalized treatment of angina. *Nat Rev Cardiol.* 2018; 15: 120–132.
- 190** Ambrosio G, Mugelli A, Lopez-Sendon J, Tamargo J, Camm J. Management of stable angina: A commentary on the European Society of Cardiology guidelines. *Eur J Prev Cardiol.* 2016; 23: 1401–1412.
- 191** Thadani U. Management of stable angina – current guidelines: a critical appraisal. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2016; 30: 419–426.
- 192** Husted SE, Ohman EM. Pharmacological and emerging therapies in the treatment of chronic angina. *Lancet.* 2015; 386: 691–701.
- 193** National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Stable angina: management. Clinical guideline [CG126]. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg126> (28 March. 2019).
- 194** Klein WW, Jackson G, Tavazzi L. Efficacy of monotherapy compared with combined antianginal drugs in the treatment of chronic stable angina pectoris: a meta-analysis. *Coron Artery Dis.* 2002; 13: 427–436.
- 195** Rousan TA, Mathew ST, Thadani U. Drug therapy for stable angina pectoris. *Drugs.* 2017; 77: 265–284.
- 196** Pehrsson SK, Ringqvist I, Ekdahl S, Karlson BW, Ulvenstam G, Persson S. Monotherapy with amlodipine or atenolol versus their combination in stable angina pectoris. *Clin Cardiol.* 2000; 23: 763–770.
- 197** Emanuelsson H, Egstrup K, Nikus K, Ellstrom J, Glud T, Pater C, Scheibel M, Tisell A, Totterman KJ, Forsby M. Antianginal efficacy of the combination of felodipine-metoprolol 10/100 mg compared with each drug alone in patients with stable effort-induced angina pectoris: a multicenter parallel group study. *The TRAFFIC Study Group. Am Heart J.* 1999; 137: 854–862.
- 198** Belsey J, Savelieva I, Mugelli A, Camm AJ. Relative efficacy of antianginal drugs used as add-on therapy in patients with stable angina: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol.* 2015; 22: 837–848.
- 199** Wight LJ, VandenBurg MJ, Potter CE, Freeth CJ. A large scale comparative study in general practice with nitroglycerin spray and tablet formulations in elderly patients with angina pectoris. *Eur J Clin Pharmacol.* 1992; 42: 341–342.
- 200** Heidenreich PA, McDonald KM, Hastie T, Fadel B, Hagan V, Lee BK, Hlatky MA. Meta-analysis of trials comparing beta-blockers, calcium antagonists, and nitrates for stable angina. *JAMA.* 1999; 281: 1927–1936.
- 201** Wei J, Wu T, Yang Q, Chen M, Ni J, Huang D. Nitrates for stable angina: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Int J Cardiol.* 2011; 146: 4–12.
- 202** Ferratini M. Risk of rebound phenomenon during nitrate withdrawal. *Int J Cardiol.* 1994; 45: 89–96.
- 203** 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.
- 204** Jouven X, Empana JP, Schwartz PJ, Desnos M, Courbon D, Ducimetiere P. Heart-rate profile during exercise as a predictor of sudden death. *N Engl J Med.* 2005; 352: 1951–1958.
- 205** Shu de F, Dong BR, Lin XF, Wu TX, Liu GJ. Long-term beta blockers for stable angina: systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol.* 2012; 19: 330–341.
- 206** 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.
- 207** 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.
- 208** 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.
- 209** Bangalore S, Bhatt DL, Steg PG, Weber MA, Boden WE, Hamm CW, Montalescot G, Hsu A, Fox KA, Lincoff AM. Beta-blockers and cardiovascular events in patients with and without myocardial infarction: post hoc analysis from the CHARISMA trial. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2014; 7: 872–881.
- 210** Andersson C, Shilane D, Go AS, Chang TI, Kazi D, Solomon MD, Boothroyd DB, Hlatky MA.  $\beta$ -blocker therapy and cardiac events among patients with newly diagnosed coronary heart disease. *J Am Coll Cardiol.* 2014; 64: 247–252.
- 211** Poole-Wilson PA, Swedberg K, Cleland JG, Di Lenarda A, Hanrath P, Komajda M, Lubsen J, Lutiger B, Metra M, Remme WJ, Torp-Pedersen C, Scherhag A, Skene A; Carvedilol Or Metoprolol European Trial Investigators. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET): randomised controlled trial. *Lancet.* 2003; 362: 7–13.
- 212** Leizerovitz A, Lechat P, Cucherat M, Bugnard F. Bisoprolol for the treatment of chronic heart failure: a meta-analysis on individual data of two placebo-controlled studies – CIBIS and CIBIS II. *Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study. Am Heart J.* 2002; 143: 301–307.
- 213** Freemantle N, Cleland J, Young P, Mason J, Harrison J. beta Blockade after myocardial infarction: systematic review and meta regression analysis. *BMJ.* 1999; 318: 1730–1737.
- 214** Packer M, Bristow MR, Cohn JN, Colucci WS, Fowler MB, Gilbert EM, Shusterman NH. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. U.S. Carvedilol Heart Failure Study Group. *N Engl J Med.* 1996; 334: 1349–1355.
- 215** Hwang D, Lee JM, Kim HK, Choi KH, Rhee TM, Park J, Park TK, Yang JH, Song YB, Choi JH, Hahn JY, Choi SH, Koo BK, Kim YJ, Chae SC, Cho MC, Kim CJ, Gwon HC, Jeong MH, Kim HS; KAMIR Investigators. Prognostic impact of betablocker dose after acute myocardial infarction. *Circ J.* 2019; 83: 410–417.
- 216** Dahl Aarvik M, Sandven I, Dondo TB, Gale CP, Ruddox V, Munkhaugen J, Atar D, Otterstad JE. Effect of oral beta-blocker treatment on mortality in contemporary post-myocardial infarction patients: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother.* 2019; 5: 12–20.
- 217** 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; REACH Registry Investigators.  $\beta$ -Blocker use and clinical outcomes in stable outpatients with and without coronary artery disease. *JAMA.* 2012; 308: 1340–1349.
- 218** Motivala AA, Parikh V, Roe M, Dai D, Abbott JD, Prasad A, Mukherjee D. Predictors, trends, and outcomes (among older patients  $\geq 65$  years of age) associated with beta-blocker use in patients with stable angina undergoing elective percutaneous coronary intervention: insights from the NCDR registry. *JACC Cardiovasc Interv.* 2016; 9: 1639–1648.
- 219** Zhang H, Yuan X, Zhang H, Chen S, Zhao Y, Hua K, Rao C, Wang W, Sun H, Hu S, Zheng Z. Efficacy of long-term beta-blocker therapy for secondary prevention of long-term outcomes after coronary artery bypass grafting surgery. *Circulation.* 2015; 131: 2194–2201.
- 220** Puymirat E, Riant E, Aissaoui N, Soria A, Ducrocq G, Coste P, Cottin Y, Aupetit JF, Bonnefoy E, Blanchard D, Cattani S, Steg G, Schiele F, Ferrières J, Juillière Y, Simon T, Danchin N.  $\beta$  blockers and mortality after myocardial infarction in patients without heart failure: multicentre prospective cohort study. *BMJ.* 2016; 354: i4801.
- 221** Bangalore S, Makani H, Radford M, Thakur K, Toklu B, Katz SD, DiNicolaantonio JJ, Devereaux PJ, Alexander KP, Wetterslev J, Messerli FH. Clinical outcomes with beta-blockers for myocardial infarction: a meta-analysis of randomized trials. *Am J Med.* 2014; 127: 939–953.
- 222** Hong J, Barry AR. Long-term beta-blocker therapy after myocardial infarction in the reperfusion era: a systematic review. *Pharmacotherapy.* 2018; 38: 546–554.
- 223** Tsujimoto T, Kajio H, Shapiro MF, Sugiyama T. Risk of all-cause mortality in diabetic patients taking beta-blockers. *Mayo Clin Proc.* 2018; 93: 409–418.

- 224** Sorbets E, Steg PG, Young R, Danchin N, Greenlaw N, Ford I, Tendera M, Ferrari R, Merkely B, Parkhomenko A, Reid C, Tardif JC, Fox KM.  $\beta$ -blockers, calcium antagonists, and mortality in stable coronary artery disease: an international cohort study. *Eur Heart J*. 2018; 40: 1399–1407.
- 225** Neumann A, Maura G, Weill A, Alla F, Danchin N. Clinical events after discontinuation of beta-blockers in patients without heart failure optimally treated after acute myocardial infarction: a cohort study on the French healthcare databases. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2018; 11: e004356.
- 226** Pascual I, Moris C, Avanzas P. Beta-blockers and calcium channel blockers: first line agents. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2016; 30: 357–365.
- 227** Cooper-DeHoff RM, Chang SW, Pepine CJ. Calcium antagonists in the treatment of coronary artery disease. *Curr Opin Pharmacol*. 2013; 13: 301–308.
- 228** Padala SK, Lavelle MP, Sidhu MS, Cabral KP, Morrone D, Boden WE, Toth PP. Antianginal therapy for stable ischemic heart disease: a contemporary review. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2017; 22: 499–510.
- 229** Rehnqvist N, Hjemedahl P, Billing E, Bjorkander I, Eriksson SV, Forslund L, Held C, Nasman P, Wallen NH. Effects of metoprolol vs verapamil in patients with stable angina pectoris. The Angina Prognosis Study in Stockholm (APSSIS). *Eur Heart J*. 1996; 17: 76–81.
- 230** Pepine CJ, Handberg EM, Cooper-DeHoff RM, Marks RG, Kowey P, Messeri FH, Mancina G, Cangiano JL, Garcia-Barreto D, Keltai M, Erdine S, Bristol HA, Kolb HR, Bakris GL, Cohen JD, Parmley WW; INVEST Investigators. A calcium antagonist vs a non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease. The International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST): a randomized controlled trial. *JAMA*. 2003; 290: 2805–2816.
- 231** Ried LD, Tueth MJ, Handberg E, Kupfer S, Pepine CJ; INVEST Study Group. 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.
- 232** 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; Coronary disease Trial Investigating Outcome with Nifedipine gastrointestinal therapeutic system investigators. 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.
- 233** Nissen SE, Tuzcu EM, Libby P, Thompson PD, Ghali M, Garza D, Berman L, Shi H, Buebendorf E, Topol EJ; CAMELOT Investigators. 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.
- 234** Frishman WH, Glasser S, Stone P, Deedwania PC, Johnson M, Fakhouri 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.
- 235** Tardif JC, Ford I, Tendera M, Bourassa MG, Fox K; INITIATIVE Investigators. Efficacy of ivabradine, a new selective I(f) inhibitor, compared with atenolol in patients with chronic stable angina. *Eur Heart J*. 2005; 26: 2529–2536.
- 236** Ruzyllo W, Tendera M, Ford I, Fox KM. Antianginal efficacy and safety of ivabradine compared with amlodipine in patients with stable effort angina pectoris: a 3-month randomised, double-blind, multicentre, noninferiority trial. *Drugs*. 2007; 67: 393–405.
- 237** Tardif JC, Ponikowski P, Kahan T; ASSOCIATE Study Investigators. 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.
- 238** Fox K, Ford I, Steg PG, Tendera M, Ferrari R; BEAUTIFUL Investigators. Ivabradine for patients with stable coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2008; 372: 807–816.
- 239** Fox K, Ford I, Steg PG, Tardif JC, Tendera M, Ferrari R; SIGNIFY Investigators. Ivabradine in stable coronary artery disease without clinical heart failure. *N Engl J Med*. 2014; 371: 1091–1099.
- 240** European Medicines Agency. European Medicines Agency recommends measures to reduce risk of heart problems with Corlentor/Procoralan (ivabradine). <https://www.ema.europa.eu/en/news/european-medicines-agency-recommendsmeasures-reduce-risk-heart-problems-corlentorprocoralan> (28 March. 2019).
- 241** Doring G. Antianginal and anti-ischemic efficacy of nicorandil in comparison with isosorbide-5-mononitrate and isosorbide dinitrate: results from two multicenter, double-blind, randomized studies with stable coronary heart disease patients. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1992; 20: 574–581.
- 242** Di Somma S, Liguori V, Petitto M, Carotenuto A, Bokor D, de Divitiis O, de Divitiis M. A double-blind comparison of nicorandil and metoprolol in stable effort angina pectoris. *Cardiovasc Drugs Ther*. 1993; 7: 119–123.
- 243** Zhu WL, Shan YD, Guo JX, Wei JP, Yang XC, Li TD, Jia SQ, He Q, Chen JZ, Wu ZG, Li ZQ, You K. Double-blind, multicenter, active-controlled, randomized clinical trial to assess the safety and efficacy of orally administered nicorandil in patients with stable angina pectoris in China. *Circ J*. 2007; 71: 826–833.
- 244** Jiang J, Li Y, Zhou Y, Li X, Li H, Tang B, Dai X, Ma T, Li L, Huo Y. Oral nicorandil reduces ischemic attacks in patients with stable angina: a prospective, multicenter, open-label, randomized, controlled study. *Int J Cardiol*. 2016; 224: 183–187.
- 245** Medicines & Healthcare products Regulatory Agency (MHRA). Public Assessment Report. UKPAR. Nicorandil 10 mg Tablets. Nicorandil 20 mg Tablets. <http://www.mhra.gov.uk/home/groups/par/documents/web/website/ces/con786861.pdf> (28 March. 2019).
- 246** IONA Study Group. Effect of nicorandil on coronary events in patients with stable angina: the Impact Of Nicorandil in Angina (IONA) randomised trial. *Lancet*. 2002; 359: 1269–1275.
- 247** Morrow DA, Scirica BM, Karwatowska-Prokopczuk E, Murphy SA, Budaj A, Varshavsky S, Wolff AA, Skene A, McCabe CH, Braunwald E; MERLIN-TIMI 36 Trial Investigators. 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.
- 248** 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.
- 249** 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 (Type 2 Diabetes Evaluation of Ranolazine in Subjects With Chronic Stable Angina). *J Am Coll Cardiol*. 2013; 61: 2038–2045.
- 250** Alexander KP, Weisz G, Prather K, James S, Mark DB, Anstrom KJ, Davidson-Ray L, Witkowski A, Mulkay AJ, Osmukhina A, Farzaneh-Far R, Ben-Yehuda O, Stone GW, Ohman EM. Effects of ranolazine on angina and quality of life after percutaneous coronary intervention with incomplete revascularization: results from the Ranolazine for Incomplete Vessel Revascularization (RIVER-PCI) Trial. *Circulation*. 2016; 133: 39–47.
- 251** Weisz G, Genereux P, Iniguez A, Zurawski A, Shechter M, Alexander KP, Dressler O, Osmukhina A, James S, Ohman EM, Ben-Yehuda O, Farzaneh-Far R, Stone GW; RIVER-PCI investigators. Ranolazine in patients with incomplete revascularisation after percutaneous coronary intervention (RIVER-PCI): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2016; 387: 136–145.
- 252** McCarthy CP, Mullins KV, Kerins DM. The role of trimetazidine in cardiovascular disease: beyond an anti-anginal agent. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2016; 2: 266–272.
- 253** European Medicines Agency. Questions and answers on the review of medicines containing trimetazidine (20 mg tablets, 35 mg modified release tablet and 20 mg/ml oral solution). <https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/questions-answers-review-medicines-containing-trimetazidine-20-mg-tablets-35-mg-modified-release/ml-oral-solution-en.pdf> (28 March. 2019).
- 254** European Medicines Agency. Assessment Report for trimetazidine containing medicinal products. <https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/trimetazidine-article-31-referral-assessment-report-en.pdf> (28 March. 2019).
- 255** Peng S, Zhao M, Wan J, Fang Q, Fang D, Li K. The efficacy of trimetazidine on stable angina pectoris: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Int J Cardiol*. 2014; 177: 780–785.
- 256** 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.
- 257** Singh JA, Yu S. Allopurinol reduces the risk of myocardial infarction (MI) in the elderly: a study of Medicare claims. *Arthritis Res Ther*. 2016; 18: 209.
- 258** Okafor ON, Farrington K, Gorog DA. Allopurinol as a therapeutic option in cardiovascular disease. *Pharmacol Ther*. 2017; 172: 139–150.
- 259** 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 / tranolapril Study (INVEST). *Eur Heart J*. 2008; 29: 1327–1334.
- 260** 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.
- 261** 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.
- 262** Al-Lamee R, Thompson D, Dehbi HM, Sen S, Tang K, Davies J, Keeble T, Mielewicz M, Kaprielian R, Malik IS, Nijjer SS, Petraco R, Cook C, Ahmad Y, Howard J, Baker C, Sharp A, Gerber R, Talwar S, Assomull R, Mayet J, Wensel R, Collier D, Shun-Shin M, Thom SA, Davies JE, Francis DP; ORBITA investigators. Percutaneous coronary intervention in stable angina (ORBITA): a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet*. 2018; 391: 31–40.
- 263** Nossaman VE, Nossaman BD, Kadowitz PJ. Nitrates and nitrites in the treatment of ischemic cardiac disease. *Cardiol Rev*. 2010; 18: 190–197.
- 264** Davies RF, Habibi H, Klinke WP, Dessain P, Nadeau C, Phaneuf DC, Lepage S, Raman S, Herbert M, Foris K, Linden W, Butters JA; Canadian Amlodipine/atenolol In Silent Ischemia Study (CASIS). 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.
- 265** Salazar CA, Basilio Flores JE, Veramendi Espinoza LE, Mejia Dolores JW, Rey Rodriguez DE, Loza Munarriz C. Ranolazine for stable angina pectoris. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017; 2: CD011747.
- 266** Badran HM, Ibrahim WA, Faheem N, Yassin R, Alashkar T, Yacoub M. Provocation of left ventricular outflow tract obstruction using nitrate inhalation in hypertrophic cardiomyopathy: relation to electromechanical delay. *Glob Cardiol Sci Pract*. 2015; 2015: 15.
- 267** Webb DJ, Muirhead GJ, Wulff M, Sutton JA, Levi R, Dinsmore WW. Sildenafil citrate potentiates the hypotensive effects of nitric oxide donor drugs in male patients with stable angina. *J Am Coll Cardiol*. 2000; 36: 25–31.
- 268** CURRENT-OASIS 7 Investigators, Mehta SR, Bassand JP, Chrolavicius S, Diaz R, Eikelboom JW, Fox KA, Granger CB, Jolly S, Joyner CD, Rupprecht HJ, Widimsky P, Afzal R, Pogue J, Yusuf S. Dose comparisons of clopidogrel and aspirin in acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2010; 363: 930–942.
- 269** Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ*. 2002; 324: 71–86.
- 270** Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, Collins R, Emberson J, Godwin J, Peto R, Buring J, Hennekens C, Kearney P, Meade T, Patrono C, Roncaglioli 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.
- 271** Aradi D, Storey RF, Komócsi A, Trenk D, Gulba D, Kiss RG, Husted S, Bonello L, Sibbing D, Collet JP, Huber K; Working Group on Thrombosis of the European Society of Cardiology. Expert position paper on the role of platelet function testing in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J*. 2014; 35: 209–215.
- 272** Coxib and traditional NSAID Trialists' (CNT) Collaboration, Bhala N, Emberson J, Merhi A, Abramson S, Arber N, Baron JA, Bombardier C, Cannon C, Farkouh ME, FitzGerald GA, Goss P, Halls H, Hawke E, Hawkey C, Hennekens C, Hochberg M, Holland LE, Kearney PM, Laine L, Lanasa A, Lance P, Laupacis A, Oates J, Patrono C, Schnitzer TJ, Solomon S, Tugwell P, Wilson K, Wittes J, Baigent C. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials. *Lancet*. 2013; 382: 769–779.
- 273** CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet*. 1996; 348: 1329–1339.
- 274** Hiatt WR, Fowkes FG, Heizer G, Berger JS, Baumgartner I, Held P, Katona BG, Mahaffey KW, Norgren L, Jones WS, Blomster J, Millegard M, Reist C, Patel MR; EUCLID Trial Steering Committee and Investigators. Ticagrelor versus clopidogrel in symptomatic peripheral artery disease. *N Engl J Med*. 2017; 376: 32–40.
- 275** Agewall S, Cattaneo M, Collet JP, Andreotti F, Lip GY, Verheugt FW, Huber K, Grove EL, Morais J, Husted S, Wassmann S, Rosano G, Atar D, Pathak A, Kjeldsen K, Storey RF; ESC Working Group on Cardiovascular Pharmacology and Drug Therapy and ESC Working Group on Thrombosis. Expert position paper on the use of proton pump inhibitors in patients with cardiovascular disease and antithrombotic therapy. *Eur Heart J*. 2013; 34: 1708–1713, 1713a–1713b.
- 276** 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; TRITON-TIMI 38 Investigators. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2007; 357: 2001–2015.
- 277** 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, Likhnygina Y, Aylward PE, Huber K, Hochman JS, Ohman EM; TRILogy ACS Investigators. Prasugrel versus clopidogrel for acute coronary syndromes without revascularization. *N Engl J Med*. 2012; 367: 1297–1309.
- 278** 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.
- 279** Storey RF, Angiolillo DJ, Patil SB, Desai B, Ecob R, Husted S, Emanuelsson H, Cannon CP, Becker RC, Wallentin L. Inhibitory effects of ticagrelor compared with clopidogrel on platelet function in patients with acute coronary syndromes: the PLATO (PLATElet inhibition and patient Outcomes) PLATELET substudy. *J Am Coll Cardiol*. 2010; 56: 1456–1462.
- 280** Storey RF, Bliden KP, Ecob R, Karunakaran A, Butler K, Wei C, Tantry U, Gurbel PA. Earlier recovery of platelet function after discontinuation of treatment with ticagrelor compared with clopidogrel in patients with high antiplatelet responses. *J Thromb Haemost*. 2011; 9: 1730–1737.
- 281** Vranckx P, Valgimigli M, Windecker S, Steg PG, Hamm C, Juni P, Garcia-Garcia HM, van Es GA, Serruys PW. Long-term ticagrelor monotherapy versus standard dual antiplatelet therapy followed by aspirin monotherapy in patients undergoing biolimus-eluting stent implantation: rationale and design of the GLOBAL LEADERS trial. *EuroIntervention*. 2016; 12: 1239–1245.
- 282** Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C, Horrow J, Husted S, James S, Katus H, Mahaffey KW, Scirica BM, Skene A, Steg PG, Storey RF, Harrington RA; PLATO Investigators, Freij A, Thorsen M. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2009; 361: 1045–1057.
- 283** Wallentin L, Lindholm D, Siegbahn A, Wernroth L, Becker RC, Cannon CP, Cornel JH, Himmelmann A, Giannitsis E, Harrington RA, Held C, Husted S, Katus HA, Mahaffey KW, Steg PG, Storey RF, James SK; PLATO study group. Biomarkers in relation to the effects of ticagrelor in comparison with clopidogrel in non-ST-elevation acute coronary syndrome patients managed with or without in-hospital revascularization: a substudy from the Prospective Randomized Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) trial. *Circulation*. 2014; 129: 293–303.
- 284** Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, Collet JP, Costa F, Jeppsson A, Juni P, Kasrati A, Kolh P, Mauri L, Montalescot G, Neumann FJ, Petricevic M, Roffi M, Steg PG, Windecker S, Zamorano JL, Levine GN. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2018; 39: 213–260.
- 285** Storey RF, Angiolillo DJ, Bonaca MP, Thomas MR, Judge HM, Rollini F, Franchi F, Ahsan AJ, Bhatt DL, Kuder JF, Steg PG, Cohen M, Muthusamy R, Braunwald E, Sabatine MS. Platelet inhibition with ticagrelor 60 mg versus 90 mg twice daily in the PEGASUS-TIMI 54 trial. *J Am Coll Cardiol*. 2016; 67: 1145–1154.
- 286** Storey RF, Bliden KP, Patil SB, Karunakaran A, Ecob R, Butler K, Teng R, Wei C, Tantry US, Gurbel PA; ONSET/OFFSET Investigators. Incidence of dyspnea and assessment of cardiac and pulmonary function in patients with stable coronary artery disease receiving ticagrelor, clopidogrel, or placebo in the ONSET/OFFSET study. *J Am Coll Cardiol*. 2010; 56: 185–193.
- 287** Storey RF, Becker RC, Harrington RA, Husted S, James SK, Cools F, Steg PG, Khurmi NS, Emanuelsson H, Cooper A, Cairns R, Cannon CP, Wallentin L. Characterization of dyspnoea in PLATO study patients treated with ticagrelor or clopidogrel and its association with clinical outcomes. *Eur Heart J*. 2011; 32: 2945–2953.
- 288** Orme RC, Parker WAE, Thomas MR, Judge HM, Baster K, Sumaya W, Morgan KP, McMellon HC, Richardson JD, Grech ED, Wheelendon NM, Hall IR, Iqbal J, Barmby D, Gunn JP, Storey RF. Study of two dose regimens of ticagrelor compared with clopidogrel in patients undergoing percutaneous coronary intervention for stable coronary artery disease (STEEL-PCI). *Circulation*. 2018; 138: 1290–1300.
- 289** Mauri L, Kereiakes DJ, Yeh RW, Driscoll-Shempp P, Cutlip DE, Steg PG, Normand SL, Braunwald E, Wiviott SD, Cohen DJ, Holmes DR Jr, Krucoff MW, Hermiller J, Dauerman HL, Simon DI, Kandzari DE, Garratt KN, Lee DP, Pow TK, Ver Lee P, Rinaldi MJ, Massaro JM; DAPT Study Investigators. Twelve or 30 months of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stents. *N Engl J Med*. 2014; 371: 2155–2166.
- 290** Yeh RW, Kereiakes DJ, Steg PG, Windecker S, Rinaldi MJ, Gershlick AH, Cutlip DE, Cohen DJ, Tanguay JF, Jacobs A, Wiviott SD, Massaro JM, Janou AC, Mauri L; DAPT Study Investigators. Benefits and risks of extended duration dual antiplatelet therapy after PCI in patients with and without acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2015; 65: 2211–2221.
- 291** Bhatt DL, Bonaca MP, Bansilal S, Angiolillo DJ, Cohen M, Storey RF, Im K, Murphy SA, Held P, Braunwald E, Sabatine MS, Steg PG. Reduction in ischemic events with ticagrelor in diabetic patients with prior myocardial infarction in PEGASUS-TIMI 54. *J Am Coll Cardiol*. 2016; 67: 2732–2740.
- 292** Bansilal S, Bonaca MP, Cornel JH, Storey RF, Bhatt DL, Steg PG, Im K, Murphy SA, Angiolillo DJ, Kiss RG, Parkhomenko AN, Lopez-Sendon J, Isaza D, Goudev A, Kontny F, Held P, Jensen EC, Braunwald E, Sabatine MS, Oude Ophuis AJ. Ticagrelor for secondary prevention of atherothrombotic events in patients with multivessel coronary disease. *J Am Coll Cardiol*. 2018; 71: 489–496.
- 293** Bonaca MP, Bhatt DL, Storey RF, Steg PG, Cohen M, Kuder J, Goodrich E, Nicolau JC, Parkhomenko A, Lopez-Sendon J, Dellborg M, Dalby A, Spinar J, Aylward P, Corbalan R, Abola MTB, Jensen EK, Held P, Braunwald E, Sabatine MS. Ticagrelor for prevention of ischemic events after myocardial infarction in patients with peripheral artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2016; 67: 2719–2728.
- 294** Alexander JH, Lopes RD, James S, Kilaru R, He Y, Mohan P, Bhatt DL, Goodman S, Verheugt FW, Flather M, Huber K, Liaw D, Husted SE, Lopez-Sendon J, De Caterina R, Jansky P, Darius H, Vinereanu D, Cornel JH, Cools F, Atar D, Leiva-Pons JL, Keltai M, Ogawa H, Pais P, Parkhomenko A, Ruzyllo W, Diaz R, White H, Ruda M, Geraldes M, Lawrence J, Harrington RA, Wallentin L; APPRAISE-2 Investigators. Apixaban with antiplatelet therapy after acute coronary syndrome. *N Engl J Med*. 2011; 365: 699–708.
- 295** Hurlen M, Abdelnoor M, Smith P, Erikssen J, Arnesen H, Warfarin, aspirin, or both after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2002; 347: 969–974.
- 296** Mega JL, Braunwald E, Wiviott SD, Bassand JP, Bhatt DL, Bode C, Burton P, Cohen M, Cook-Bruns N, Fox KA, Goto S, Murphy SA, Plotnikov AN, Schneider D, Sun X, Verheugt FW, Gibson CM; ATLAS ACS 2-TIMI 51 Investigators. Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med*. 2012; 366: 9–19.
- 297** Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, Dagenais GR, Hart RG, Shestakovska O, Diaz R, Alings M, Lonn EM, Anand SS, Widimsky P, Hori M, Avezum A, Piegas LS, Branch KRH, Probstfield J, Bhatt DL, Zhu J, Liang Y, Maggioni AP, Lopez-Jaramillo P, O'Donnell M, Kakkar AK, Fox KAA, Parkhomenko AN, Ertl G, Stork S, Keltai M, Ryden L, Pogosova N, Dans AL, Lanas F, Commerford PJ, Torp-Pedersen C, Guzik TJ, Verhamme PB, Vinereanu D, Kim JH, Tonkin AM, Lewis BS, Felix C, Yusuf K, Steg PG, Metsarinne KP, Cook-Bruns N, Misselwitz F, Chen E, Leong D, Yusuf S; COMPASS Investigators. Rivaroxaban with or without aspirin in stable cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2017; 377: 1319–1330.

- 298** Ohman EM, Roe MT, Steg PG, James SK, Povic TJ, White J, Rockhold F, Plotnikov A, Mundl H, Strony J, Sun X, Husted S, Tendera M, Montalescot G, Bahit MC, Ardissino D, Bueno H, Claeys MJ, Nicolau JC, Cornel JH, Goto S, Kiss RG, Guray U, Park DW, Bode C, Welsh RC, Gibson CM. Clinically significant bleeding with low-dose rivaroxaban versus aspirin, in addition to P2Y12 inhibition, in acute coronary syndromes (GEMINI-ACS-1): a double-blind, multicentre, randomised trial. *Lancet*. 2017; 389: 1799–1808.
- 299** Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, Castella M, Diener HC, Heidbuchel H, Hendriks J, Hindricks G, Manolis AS, Oldgren J, Popeanu BA, Schotten U, Van Putte B, Vardas P. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J*. 2016; 37: 2893–2962.
- 300** Lip GYH, Collet JP, Haude M, Byrne R, Chung EH, Fauchier L, Halvorsen S, Lau D, Lopez-Cabanas N, Lettino M, Marin F, Obel I, Rubboli A, Storey RF, Valgimigli M, Huber K. 2018 Joint European consensus document on the management of antithrombotic therapy in atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing percutaneous cardiovascular interventions: a joint consensus document of the European Heart Rhythm Association (EHRA), European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis, European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI), and European Association of Acute Cardiac Care (ACCA) endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), Latin America Heart Rhythm Society (LAHRS), and Cardiac Arrhythmia Society of Southern Africa (CASSA). *Europace*. 2019; 21: 192–193.
- 301** Lopes RD, Heizer G, Aronson R, Vora AN, Massaro T, Mehran R, Goodman SG, Windecker S, Darius H, Li J, Averkov O, Bahit MC, Berwanger O, Budaj A, Hijazi Z, Parkhomenko A, Sinnaeve P, Storey RF, Thiele H, Vinereanu D, Granger CB, Alexander JH; AUGUSTUS Investigators. Antithrombotic therapy after acute coronary syndrome or PCI in atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2019; 380: 1509–1524.
- 302** Sousa-Uva M, Storey R, Huber K, Falk V, Leite-Moreira AF, Amour J, Al-Attar N, Ascione R, Taggart D, Collet JP; ESC Working Group on Cardiovascular Surgery and ESC Working Group on Thrombosis. Expert position paper on the management of antiplatelet therapy in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. *Eur Heart J*. 2014; 35: 1510–1514.
- 303** Saw J, Wong GC, Mayo J, Bernstein V, Mancini GB, Ye J, Skarsgard P, Staroytov A, Cairns J. Ticagrelor and aspirin for the prevention of cardiovascular events after coronary artery bypass graft surgery. *Heart*. 2016; 102: 763–769.
- 304** Zhao Q, Zhu Y, Xu Z, Cheng Z, Mei J, Chen X, Wang X. Effect of ticagrelor plus aspirin, ticagrelor alone, or aspirin alone on saphenous vein graft patency 1 year after coronary artery bypass grafting: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2018; 319: 1677–1686.
- 305** Connolly SJ, Eikelboom JW, Bosch J, Dagenais G, Dyal L, Lanus F, Metsarinne K, O'Donnell M, Dans AL, Ha JW, Parkhomenko AN, Avezum AA, Lonn E, Lisheng L, Torp-Pedersen C, Widimsky P, Maggioni AP, Felix C, Keltai K, Hori M, Yusuf K, Guzik TJ, Bhatt DL, Branch KRH, Cook-Brunns N, Berkowitz SD, Anand SS, Varigos JD, Fox KAA, Yusuf S; COMPASS investigators. Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable coronary artery disease: an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2018; 391: 205–218.
- 306** Anand SS, Caron F, Eikelboom JW, Bosch J, Dyal L, Abovyan V, Abola MT, Branch KRH, Keltai K, Bhatt DL, Verhamme P, Fox KAA, Cook-Brunns N, Lanius V, Connolly SJ, Yusuf S. Major adverse limb events and mortality in patients with peripheral artery disease: the COMPASS trial. *J Am Coll Cardiol*. 2018; 71: 2306–2315.
- 307** Bonaca MP, Bhatt DL, Cohen M, Steg PG, Storey RF, Jensen EC, Magnani G, Bansial S, Fish MP, Im K, Bengtsson O, Oude Ophuis T, Budaj A, Theroux P, Ruda M, Hamm C, Goto S, Spinler J, Nicolau JC, Kiss RG, Murphy SA, Wiviott SD, Held P, Braunwald E, Sabatine MS; PEGASUS-TIMI 54 Steering Committee and Investigators. Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2015; 372: 1791–1800.
- 308** Cannon CP, Bhatt DL, Oldgren J, Lip GYH, Ellis SG, Kimura T, Maeng M, Merkely B, Zeymer U, Gropper S, Nordaby M, Kleine E, Harper R, Manasse J, Januzzi JL, Ten Berg JM, Steg PG, Hohnloser SH; RE-DUAL PCI Steering Committee and Investigators. Dual antithrombotic therapy with dabigatran after PCI in atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2017; 377: 1513–1524.
- 309** Dewilde WJ, Oirbans T, Verheugt FW, Kelder JC, De Smet BJ, Herrman JP, Adriaenssens T, Vrolix M, Heestermans AA, Vis MM, Tjisen JG, van 't Hof AW, ten Berg JM; WOEST study investigators. 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.
- 310** Gibson CM, Mehran R, Bode C, Halperin J, Verheugt FW, Wildgoose P, Birmingham M, Janus J, Burton P, van Eickels M, Korjian S, Daaboul Y, Lip GY, Cohen M, Husted S, Peterson ED, Fox KA. Prevention of bleeding in patients with atrial fibrillation undergoing PCI. *N Engl J Med*. 2016; 375: 2423–2434.
- 311** Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, Wiviott SD, Halperin JL, Waldo AL, Ezekowitz MD, Weitz J, Spinler J, Ruzillo W, Ruda M, Koretsune Y, Betcher J, Shi M, Grip LT, Patel SP, Patel I, Hanyok JJ, Mercuri M, Antman EM; ENGAGE AF-TIMI 48 Investigators. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2013; 369: 2093–2104.
- 312** Steensig K, Olesen KKW, Thim T, Nielsen JC, Jensen SE, Jensen LO, Kristensen SD, Botker HE, Lip GYH, Maeng M. Should the presence or extent of coronary artery disease be quantified in the CHA2DS2-VASc score in atrial fibrillation? A report from the Western Denmark Heart Registry. *Thromb Haemost*. 2018; 118: 2162–2170.
- 313** Garratt KN, Weaver WD, Jenkins RG, Pow TK, Mauri L, Kereiakes DJ, Winters KJ, Christen T, Alocco DJ, Lee DP. Prasugrel plus aspirin beyond 12 months is associated with improved outcomes after TAXUS Liberté pacitaxel-eluting coronary stent placement. *Circulation*. 2015; 131: 62–73.
- 314** Bonaca MP, Bhatt DL, Steg PG, Storey RF, Cohen M, Im K, Oude Ophuis T, Budaj A, Goto S, Lopez-Sendon J, Diaz R, Dalby A, Van de Werf F, Ardissino D, Montalescot G, Aylward P, Magnani G, Jensen EC, Held P, Braunwald E, Sabatine MS. Ischaemic risk and efficacy of ticagrelor in relation to time from P2Y12 inhibitor withdrawal in patients with prior myocardial infarction: insights from PEGASUS-TIMI 54. *Eur Heart J*. 2016; 37: 1133–1142.
- 315** Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, Chapman MJ, De Backer GG, Delgado V, Ference BA, Graham IM, Halliday A, Landmesser U, Mihaylova B, Pedersen TR, Riccardi G, Richter DJ, Sabatine MS, Taskiran M-R, Tokgozlu L, Wiklund O. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2019; doi: 10.1093/eurheartj/ehz455.
- 316** Giugliano RP, Cannon CP, Blazing MA, Nicolau JC, Corbalan R, Spinler J, Park JG, White JA, Bohula EA, Braunwald E; IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Ytorin Efficacy International Trial) Investigators. Benefit of adding ezetimibe to statin therapy on cardiovascular outcomes and safety in patients with versus without diabetes mellitus: results from IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Ytorin Efficacy International Trial). *Circulation*. 2018; 137: 1571–1582.
- 317** Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, Darius H, Lewis BS, Ophuis TO, Jukema JW, De Ferrari GM, Ruzillo W, De Luca P, Im K, Bohula EA, Reist C, Wiviott SD, Terhakovec AM, Musliner TA, Braunwald E, Califf RM; IMPROVE-IT Investigators. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2015; 372: 2387–2397.
- 318** Lloyd-Jones DM, Morris PB, Ballantyne CM, Birtcher KK, Daly DD Jr, DePalma SM, Minissian MB, Orringer CE, Smith SC Jr. 2017 focused update of the 2016 ACC expert consensus decision pathway on the role of non-statin therapies for LDL-cholesterol lowering in the management of atherosclerotic cardiovascular disease risk: a report of the American College of Cardiology Task Force on Expert Consensus Decision Pathways. *J Am Coll Cardiol*. 2017; 70: 1785–1822.
- 319** Rosenson RS, Baker S, Banach M, Borow KM, Braun LT, Bruckert E, Brunham LR, Catapano AL, Elam MB, Mancini GBJ, Moriarty PM, Morris PB, Muntner P, Ray KK, Stroes ES, Taylor BA, Taylor VH, Watts GF, Thompson PD. Optimizing cholesterol treatment in patients with muscle complaints. *J Am Coll Cardiol*. 2017; 70: 1290–1301.
- 320** Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, Kuder JF, Wang H, Liu T, Wasserman SM, Sever PS, Pedersen TR; FOURIER Steering Committee and Investigators. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2017; 376: 1713–1722.
- 321** Ray KK, Ginsberg HN, Davidson MH, Pordy R, Bessac L, Minini P, Eckel RH, Cannon CP. Reductions in atherogenic lipids and major cardiovascular events: a pooled analysis of 10 ODYSSEY trials comparing alirocumab with control. *Circulation*. 2016; 134: 1931–1943.
- 322** Robinson JG, Farnier M, Krempf M, Bergeron J, Luc G, Averna M, Stroes ES, Langslet G, Raal FJ, El Shahawy M, Koren MJ, Lepor NE, Lorenzato C, Pordy R, Chaudhari U, Kastelein JJ; ODYSSEY LONG TERM Investigators. Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med*. 2015; 372: 1489–1499.
- 323** Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, Bhatt DL, Bittner VA, Diaz R, Edelberg JM, Goodman SG, Hanotin C, Harrington RA, Jukema JW, Lecorps G, Mahaffey KW, Moriyuse A, Pordy R, Quintero K, Roe MT, Sasiela WJ, Tamby JF, Tricoci P, White HD, Zeiger AM; ODYSSEY OUTCOMES Committees and Investigators. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. *N Engl J Med*. 2018; 379: 2097–2107.
- 324** Schmidt AF, Pearce LS, Wilkins JT, Overington JP, Hingorani AD, Casas JP. PCSK9 monoclonal antibodies for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017; 4: CD011748.
- 325** Robinson JG, Rosenson RS, Farnier M, Chaudhari U, Sasiela WJ, Merlet L, Miller K, Kastelein JJ. Safety of very low low-density lipoprotein cholesterol levels with alirocumab: pooled data from randomized trials. *J Am Coll Cardiol*. 2017; 69: 471–482.
- 326** Arbel R, Hammerman A, Triki N, Greenberg D. PCSK9 inhibitors may improve cardiovascular outcomes—Can we afford them? *Int J Cardiol*. 2016; 220: 242–245.
- 327** Zhai C, Cong H, Liu Y, Zhang Y, Liu X, Zhang H, Ren Z. Effect of high-dose statin pretreatment on the incidence of periprocedural myocardial infarction in patients undergoing percutaneous coronary intervention: grading the evidence through a cumulative meta-analysis. *Clin Cardiol*. 2015; 38: 668–678.
- 328** SOLVD Investigators, Yusuf S, Pitt B, Davis CE, Hood WB, Cohn JN. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med*. 1991; 325: 293–302.
- 329** Pfeffer MA, Braunwald E, Moye LA, Basta L, Brown EJ Jr, Cuddy TE, Davis BR, Geltman EM, Goldman S, Flaker GC, Klein M, Lamas GA, Packer M, Rouleau J, Rouleau JL, Rutherford J, Wertheimer JH, Hawkins M; SAVE Investigators. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the survival and ventricular enlargement trial. The SAVE Investigators. *N Engl J Med*. 1992; 327: 669–677.
- 330** 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.
- 331** Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators, 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. *N Engl J Med*. 2000; 342: 145–153.
- 332** Fox KM; EUROpean trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease Investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet*. 2003; 362: 782–788.
- 333** 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.
- 334** Patel A, ADVANCE Collaborative Group, 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.
- 335** Braunwald E, Domanski MJ, Fowler SE, Geller NL, Gersh BJ, Hsia J, Pfeffer MA, Rice MM, Rosenberg YD, Rouleau JL; PEACE Trial Investigators. Angiotensin-converting-enzyme inhibition in stable coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2004; 351: 2058–2068.
- 336** Bangalore S, Fakheri R, Wandel S, Toklu B, Wandel J, Messerli FH. Renin angiotensin system inhibitors for patients with stable coronary artery disease without heart failure: systematic review and meta-analysis of randomized trials. *BMJ*. 2017; 356: j4.
- 337** McMurray JJ, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, Rouleau JL, Shi VC, Solomon SD, Swedberg K, Zile MR; PARADIGM-HF Investigators and Committees. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med*. 2014; 371: 993–1004.
- 338** Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, Palensky J, Wittes J. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med*. 1999; 341: 709–717.
- 339** Rossignol P, Gierd N, Bakris G, Vardeny O, Claggett B, McMurray JJV, Swedberg K, Krum H, van Veldhuisen DJ, Shi H, Sponyars S, Vincent J, Fay R, Lamiral Z, Solomon SD, Zannad F, Pitt B. Impact of eplerenone on cardiovascular outcomes in heart failure patients with hypokalaemia. *Eur J Heart Fail*. 2017; 19: 792–799.
- 340** Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, Falk V, Gonzalez-Juanatey JR, Harjola VP, Jankowska EA, Jessup M, Linde C, Nihoyannopoulos P, Parissis JT, Pieske B, Riley JP, Rosano GMC, Ruitlope LM, Ruschitzka F, Rutten FH, van der Meer P. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2016; 37: 2129–2200.
- 341** Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, Kirby A, Sourjina T, Peto R, Collins R, Simes R. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet*. 2005; 366: 1267–1278.
- 342** Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhalal N, Peto R, Barnes EH, Keech A, Simes J, Collins R. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*. 2010; 376: 1670–1681.
- 343** Kerns SJ, Harjai KJ, Stone GW, Grines LL, Boura JA, O'Neill WW, Grines CL. Does beta-blocker therapy improve clinical outcomes of acute myocardial infarction after successful primary angioplasty? *J Am Coll Cardiol*. 2004; 43: 1773–1779.
- 344** 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; Women's Health Initiative Investigators. Estrogen plus progestin and the risk of coronary heart disease. *N Engl J Med*. 2003; 349: 523–534.
- 345** Spertus JA, Salisbury AC, Jones PG, Conaway DG, Thompson RC. Predictors of quality-of-life benefit after percutaneous coronary intervention. *Circulation*. 2004; 110: 3789–3794.
- 346** Steg PG, Greenlaw N, Tendera M, Tardif JC, Ferrari R, Al-Zaibag M, Dorian P, Hu D, Shalnova S, Sokn FJ, Ford I, Fox KM; Prospective Observational Longitudinal Registry of Patients With Stable Coronary Artery Disease (CLARIFY) Investigators. Prevalence of anginal symptoms and myocardial ischemia and their effect on clinical outcomes in outpatients with stable coronary artery disease: data from the International Observational CLARIFY Registry. *JAMA Intern Med*. 2014; 174: 1651–1659.
- 347** Xaplanteris P, Fournier S, Pijls NHJ, Fearon WF, Barbato E, Tonino PAL, Engstrom T, Kaab S, Dambink JH, Rioufol G, Toth GG, Piroth Z, Witt N, Frobert O, Kala P, Linke A, Jagic N, Mates M, Mavromatis K, Samady H, Irmpen A, Oldroyd K, Campo G, Rothenbuehler M, Juni P, De Bruyne B; FAME 2 Investigators. Five-year outcomes with PCI guided by fractional flow reserve. *N Engl J Med*. 2018; 379: 250–259.
- 348** Trikalinos TA, Alsheikh-Ali AA, Tatsioni A, Nallamothu BK, Kent DM. Percutaneous coronary interventions for non-acute coronary artery disease: a quantitative 20-year synopsis and a network meta-analysis. *Lancet*. 2009; 373: 911–918.
- 349** Stergiopoulos K, Brown DL. Initial coronary stent implantation with medical therapy vs medical therapy alone for stable coronary artery disease: meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med*. 2012; 172: 312–319.
- 350** Bangalore S, Purnani S, Kumar S, Bagos PG. Percutaneous coronary intervention versus optimal medical therapy for prevention of spontaneous myocardial infarction in subjects with stable ischemic heart disease. *Circulation*. 2013; 127: 769–781.
- 351** Windecker S, Stortecky S, Stefanini GG, da Costa BR, Rutjes AW, Di Nisio M, Siletta MG, Maione A, Alfonso F, Clemmensen PM, Collet JP, Cremer J, Falk V, Filipatos G, Hamm C, Head S, Kappetein AP, Kastrati A, Knuuti J, Landmesser U, Laufer G, Neumann FJ, Richter D, Schaefer P, Sousa Uva M, Taggart DP, Torracca L, Valgimigli M, Wijns W, Witkowski A, Kolh P, Juni P. Revascularisation versus medical treatment in patients with stable coronary artery disease: network meta-analysis. *BMJ*. 2014; 348: g3859.
- 352** Zimmermann FM, Omerovic E, Fournier S, Kelbaek H, Johnson NP, Rothenbuehler M, Xaplanteris P, Abdel-Wahab M, Barbato E, Hofsten DE, Tonino PAL, Boxma-de Klerk BM, Fearon WF, Kober L, Smits PC, De Bruyne B, Pijls NHJ, Juni P, Engstrom T. Fractional flow reserve-guided percutaneous coronary intervention vs. medical therapy for patients with stable coronary lesions: meta-analysis of individual patient data. *Eur Heart J*. 2019; 40: 180–186.
- 353** Gage RM, Burns KV, Bank AJ. Echocardiographic and clinical response to cardiac resynchronization therapy in heart failure patients with and without previous right ventricular pacing. *Eur J Heart Fail*. 2014; 16: 1199–1205.
- 354** Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, Klein H, Wilber DJ, Cannom DS, Daubert JP, Higgins SL, Brown MW, Andrews ML; Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial II Investigators. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med*. 2002; 346: 877–883.
- 355** Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, Freemantle N, Gras D, Kappenberger L, Tavazzi L; Cardiac Resynchronization-Heart Failure (CARE-HF) Study Investigators. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med*. 2005; 352: 1539–1549.
- 356** Daubert C, Gold MR, Abraham WT, Ghio S, Hassager C, Goode G, Szili-Torok T, Linde C; REVERSE Study Group. Prevention of disease progression by cardiac resynchronization therapy in patients with asymptomatic or mildly symptomatic left ventricular dysfunction: insights from the European cohort of the REVERSE (Resynchronization Reverses Remodeling in Systolic Left Ventricular Dysfunction) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2009; 54: 1837–1846.
- 357** Velazquez EJ, Lee KL, Deja MA, Jain A, Sopko G, Marchenko A, Ali IS, Pohost G, Gradinac S, Abraham WT, Yli M, Prabhakaran D, Swed H, Ferrazzi P, Petrie MC, O'Connor CM, Panchavinnin P, She L, Bonow RO, Rankin GR, Jones RH, Rouleau JL; STICH Investigators. Coronary-artery bypass surgery in patients with left ventricular dysfunction. *N Engl J Med*. 2011; 364: 1607–1616.
- 358** Petrie MC, Jhund PS, She L, Adlbrecht C, Doent T, Panza JA, Hill JA, Lee KL, Rouleau JL, Prior DL, Ali IS, Maddury J, Golba KS, White HD, Carson P, Chranowski L, Romanov A, Miller AB, Velazquez EJ; STICH Trial Investigators. Ten-year outcomes after coronary artery bypass grafting according to age in patients with heart failure and left ventricular systolic dysfunction: an analysis of the extended follow-up of the STICH trial (Surgical Treatment for Ischemic Heart Failure). *Circulation*. 2016; 134: 1314–1324.
- 359** Faris RF, Flather M, Purcell H, Poole-Wilson PA, Coats AJ. Diuretics for heart failure. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012; 1: CD003838.
- 360** Faris R, Flather M, Purcell H, Henein M, Poole-Wilson P, Coats A. Current evidence supporting the role of diuretics in heart failure: a meta analysis of randomised controlled trials. *Int J Cardiol*. 2002; 82: 149–158.
- 361** Hjalmarson A, Goldstein S, Fagerberg B, Wedel H, Waagstein F, Kjekshus J, Wikstrand J, El Allaf D, Vitovec J, Aldershvile J, Halinen M, Dietz R, Neuhaus KL, Janosi A, Thorgeirsson G, Dunselman PH, Gullestad L, Kuch J, Herlitz J, Rickenbacher P, Ball S, Gottlieb S, Deedwania P. Effects of controlled-release metoprolol on total mortality, hospitalizations, and well-being in patients with heart failure: the Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in congestive heart failure (MERIT-HF). *MERIT-HF Study Group*. *JAMA*. 2000; 283: 1295–1302.
- 362** Packer M, Coats AJ, Fowler MB, Katus HA, Krum H, Mohacs P, Rouleau JL, Tendera M, Castaigne A, Roecker EB, Schultz MK, DeMets DL; Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival Study Group. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med*. 2001; 344: 1651–1658.
- 363** MERIT-HF Study Group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet*. 1999; 353: 2001–2007.
- 364** Packer M, Fowler MB, Roecker EB, Coats AJ, Katus HA, Krum H, Mohacs P, Rouleau JL, Tendera M, Staiger C, Holcslaw TL, Amann-Zalan I, DeMets DL; Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival (COPERNICUS) Study Group. Effect of carvedilol on the morbidity of patients with severe chronic heart failure: results of the carvedilol prospective randomized cumulative survival (COPERNICUS) study. *Circulation*. 2002; 106: 2194–2199.
- 365** CIBIS-II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet*. 1999; 353: 9–13.
- 366** Flather MD, Shibata MC, Coats AJ, Van Veldhuisen DJ, Parkhomenko A, Borbola J, Cohen-Solal A, Dumitrascu D, Ferrarri R, Lechat P, Soler-Soler J, Tavazzi L, Spinarova L, Toman J, Bohm M, Anker SD, Thompson SG, Poole-Wilson PA;

- SENIORS Investigators. 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.
- 367** Dargie HJ. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomised trial. *Lancet*. 2001; 357: 1385–1390.
- 368** SOLVD Investigators, Yusuf S, Pitt B, Davis CE, Hood WB Jr, Cohn JN. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. *N Engl J Med*. 1992; 327: 685–691.
- 369** Granger CB, McMurray JJ, Yusuf S, Held P, Michelson EL, Olofsson B, Ostergren J, Pfeffer MA, Swedberg K; CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. *Lancet*. 2003; 362: 772–776.
- 370** Zannad F, McMurray JJ, Krum H, van Veldhuisen DJ, Swedberg K, Shi H, Vincent J, Pocock SJ, Pitt B; EMPHASIS-HF Study Group. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med*. 2011; 364: 11–21.
- 371** Taylor AL, Ziesche S, Yancy C, Carson P, D'Agostino R Jr, Ferdinand K, Taylor M, Adams K, Sabolinski M, Worcel M, Cohn JN; African-American Heart Failure Trial Investigators. Combination of isosorbide dinitrate and hydralazine in blacks with heart failure. *N Engl J Med*. 2004; 351: 2049–2057.
- 372** Swedberg K, Komajda M, Bohm M, Borer JS, Ford I, Dubost-Brama A, Lerebours G, Tavazzi L; SHIFT Investigators. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet*. 2010; 376: 875–885.
- 373** Fox K, Ford I, Steg PG, Tendera M, Robertson M, Ferrari R; BEAUTIFUL investigators. Relationship between ivabradine treatment and cardiovascular outcomes in patients with stable coronary artery disease and left ventricular systolic dysfunction with limiting angina: a subgroup analysis of the randomized, controlled BEAUTIFUL trial. *Eur Heart J*. 2009; 30: 2337–2345.
- 374** Packer M, O'Connor CM, Ghali JK, Pressler ML, Carson PE, Belkin RN, Miller AB, Neuberg GW, Frid D, Wertheimer JH, Cropp AB, DeMets DL. Effect of amlodipine on morbidity and mortality in severe chronic heart failure. Prospective Randomized Amlodipine Survival Evaluation Study Group. *N Engl J Med*. 1996; 335: 1107–1114.
- 375** Wijeyesundera HC, Hansen MS, Stanton E, Cropp AS, Hall C, Dhalla NS, Ghali J, Rouleau JL; PRAISE II Investigators. Neurohormones and oxidative stress in non-ischemic cardiomyopathy: relationship to survival and the effect of treatment with amlodipine. *Am Heart J*. 2003; 146: 291–297.
- 376** Desai AS, Fang JC, Maisel WH, Baughman KL. Implantable defibrillators for the prevention of mortality in patients with nonischemic cardiomyopathy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA*. 2004; 292: 2874–2879.
- 377** Kadish A, Dyer A, Daubert JP, Quigg R, Estes NA, Anderson KP, Calkins H, Hoch D, Goldberger J, Shalaby A, Sanders WE, Schaechter A, Levine JH; Defibrillators in Non-Ischemic Cardiomyopathy Treatment Evaluation (DEFINITE) Investigators. Prophylactic defibrillator implantation in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2004; 350: 2151–2158.
- 378** Hohnloser SH, Kuck KH, Dorian P, Roberts RS, Hampton JR, Hatala R, Fain E, Gent M, Connolly SJ; DINAMIT Investigators. Prophylactic use of an implantable cardioverter-defibrillator after acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2004; 351: 2481–2488.
- 379** Antiarrhythmics versus Implantable Defibrillators (AVID) Investigators. A comparison of antiarrhythmic-drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from near-fatal ventricular arrhythmias. *N Engl J Med*. 1997; 337: 1576–1583.
- 380** Connolly SJ, Hallstrom AP, Cappato R, Schron EB, Kuck KH, Zipes DP, Greene HL, Boczar S, Domanski M, Follmann D, Gent M, Roberts RS. Meta-analysis of the implantable cardioverter defibrillator secondary prevention trials. AVID, CASH and CIDS studies. Antiarrhythmics vs Implantable Defibrillator study. Cardiac Arrest Study Hamburg. Canadian Implantable Defibrillator Study. *Eur Heart J*. 2000; 21: 2071–2078.
- 381** Connolly SJ, Gent M, Roberts RS, Dorian P, Roy D, Sheldon RS, Mitchell LB, Green MS, Klein GJ, O'Brien B. Canadian implantable defibrillator study (CIDS): a randomized trial of the implantable cardioverter defibrillator against amiodarone. *Circulation*. 2000; 101: 1297–1302.
- 382** Kuck KH, Cappato R, Siebels J, Ruppel R. Randomized comparison of antiarrhythmic drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from cardiac arrest: the Cardiac Arrest Study Hamburg (CASH). *Circulation*. 2000; 102: 748–754.
- 383** Linde C, Abraham WT, Gold MR, St John Sutton M, Ghio S, Daubert C; REVERSE (Resynchronization reVerses Remodeling in Systolic left vEntricular dysfunction) Study Group. Randomized trial of cardiac resynchronization in mildly symptomatic heart failure patients and in asymptomatic patients with left ventricular dysfunction and previous heart failure symptoms. *J Am Coll Cardiol*. 2008; 52: 1834–1843.
- 384** Linde C, Gold MR, Abraham WT, St John Sutton M, Ghio S, Cerkvenik J, Daubert C; Resynchronization reVerses Remodeling in Systolic left vEntricular dysfunction Study Group. Long-term impact of cardiac resynchronization therapy in mild heart failure: 5-year results from the Resynchronization reVerses Remodeling in Systolic left vEntricular dysfunction (REVERSE) study. *Eur Heart J*. 2013; 34: 2592–2599.
- 385** Cazeau S, Leclercq C, Lavergne T, Walker S, Varma C, Linde C, Garrigue S, Kappenberger L, Haywood GA, Santini M, Bailleul C, Daubert JC; Multisite Stimulation in Cardiomyopathies (MUSTIC) Study Investigators. Effects of multisite biventricular pacing in patients with heart failure and intraventricular conduction delay. *N Engl J Med*. 2001; 344: 873–880.
- 386** Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, Freemantle N, Gras D, Kappenberger L, Tavazzi L. Longer-term effects of cardiac resynchronization therapy on mortality in heart failure [the Cardiac Resynchronization-Heart Failure (CARE-HF) trial extension phase]. *Eur Heart J*. 2006; 27: 1928–1932.
- 387** Cleland JG, Freemantle N, Erdmann E, Gras D, Kappenberger L, Tavazzi L, Daubert JC. Long-term mortality with cardiac resynchronization therapy in the Cardiac Resynchronization-Heart Failure (CARE-HF) trial. *Eur J Heart Fail*. 2012; 14: 628–634.
- 388** Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, Krueger S, Kass DA, De Marco T, Carson P, DiCarlo L, DeMets D, White BG, DeVries DW, Feldman AM; Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillation in Heart Failure (COMPANION) Investigators. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Engl J Med*. 2004; 350: 2140–2150.
- 389** Cleland JG, Abraham WT, Linde C, Gold MR, Young JB, Claude Daubert J, Sherfese L, Wells GA, Tang AS. An individual patient meta-analysis of five randomized trials assessing the effects of cardiac resynchronization therapy on morbidity and mortality in patients with symptomatic heart failure. *Eur Heart J*. 2013; 34: 3547–3556.
- 390** Tang AS, Wells GA, Talajic M, Arnold MO, Sheldon R, Connolly S, Hohnloser SH, Nichol G, Birnie DH, Sapp JL, Yee R, Healey JS, Rouleau JL; Resynchronization-Defibrillation for Ambulatory Heart Failure Trial Investigators. Cardiac-resynchronization therapy for mild-to-moderate heart failure. *N Engl J Med*. 2010; 363: 2385–2395.
- 391** Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, Klein H, Brown MW, Daubert JP, Estes NA III, Foster E, Greenberg H, Higgins SL, Pfeffer MA, Solomon SD, Wilber D, Zareba W; MADIT-CRT Trial Investigators. Cardiac-resynchronization therapy for the prevention of heart-failure events. *N Engl J Med*. 2009; 361: 1329–1338.
- 392** Goldenberg I, Kutiyafa V, Klein HU, Cannom DS, Brown MW, Dan A, Daubert JP, Estes NA III, Foster E, Greenberg H, Kautzner J, Klempfner R, Kuniss M, Merkely B, Pfeffer MA, Quesada A, Viskin S, McNitt S, Polonsky B, Ghanem A, Solomon SD, Wilber D, Zareba W, Moss AJ. Survival with cardiac resynchronization therapy in mild heart failure. *N Engl J Med*. 2014; 370: 1694–1701.
- 393** Phillips CO, Wright SM, Kern DE, Singa RM, Shepperd S, Rubin HR. Comprehensive discharge planning with postdischarge support for older patients with congestive heart failure: a meta-analysis. *JAMA*. 2004; 291: 1358–1367.
- 394** Stewart S, Vandenbroek AJ, Pearson S, Horowitz JD. Prolonged beneficial effects of a home-based intervention on unplanned readmissions and mortality among patients with congestive heart failure. *Arch Intern Med*. 1999; 159: 257–261.
- 395** McAlister FA, Stewart S, Ferrua S, McMurray JJ. Multidisciplinary strategies for the management of heart failure patients at high risk for admission: a systematic review of randomized trials. *J Am Coll Cardiol*. 2004; 44: 810–819.
- 396** Feltner C, Jones CD, Cene CW, Zheng ZJ, Suetta CA, Coker-Schwimmer EJ, Arvanitis M, Lohr KN, Middleton JC, Jonas DE. Transitional care interventions to prevent readmissions for persons with heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2014; 160: 774–784.
- 397** Pursnani S, Korley F, Gopal R, Kanade P, Chandra N, Shaw RE, Bangalore S. Percutaneous coronary intervention versus optimal medical therapy in stable coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Circ Cardiovasc Interv*. 2012; 5: 476–490.
- 398** Lindholm D, Lindback J, Armstrong PW, Budaj A, Cannon CP, Granger CB, Hagstrom E, Held C, Koenig W, Ostlund O, Stewart RAH, Soffer J, White HD, de Winter RJ, Steg PG, Siegbahn A, Kleber ME, Dressel A, Grammer TB, Marz W, Wallentin L. Biomarker-based risk model to predict cardiovascular mortality in patients with stable coronary disease. *J Am Coll Cardiol*. 2017; 70: 813–826.
- 399** 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.
- 400** Rapsomaniki E, Shah A, Perel P, Denaxas S, George J, Nicholas O, Udmayan R, Feder GS, Hingorani AD, Timmis A, Smeeth L, Hemingway H. Prognostic models for stable coronary artery disease based on electronic health record cohort of 102 023 patients. *Eur Heart J*. 2014; 35: 844–852.
- 401** Eapen DJ, Manocha P, Patel RS, Hammadah M, Veledar E, Wassel C, Nandjundappa RA, Sikora S, Malayer D, Wilson PW, Sperling L, Quyyumi AA, Epstein SE. Aggregate risk score based on markers of inflammation, cell stress, and coagulation is an independent predictor of adverse cardiovascular outcomes. *J Am Coll Cardiol*. 2013; 62: 329–337.
- 402** Inouye M, Abraham G, Nelson CP, Wood AM, Sweeting MJ, Dudbridge F, Lai FY, Kaptoge S, Brozynska M, Wang T, Ye S, Webb TR, Rutter MK, Tzoulaki I, Patel RS, Loos RJF, Keaney B, Hemingway H, Thompson J, Watkins H, Deloukas P, Di Angelantonio E, Butterworth AS, Danesh J, Samani NJ; UK Biobank CardioMetabolic Consortium CHD Working Group. Genomic risk prediction of coronary artery disease in 480,000 adults: implications for primary prevention. *J Am Coll Cardiol*. 2018; 72: 1883–1893.

- 403** Tada H, Melander O, Louie JZ, Catanese JJ, Rowland CM, Devlin JJ, Kathiresan S, Shiffman D. Risk prediction by genetic risk scores for coronary heart disease is independent of self-reported family history. *Eur Heart J*. 2016; 37: 561–567.
- 404** Pereira A, Mendonca MI, Sousa AC, Borges S, Freitas S, Henriques E, Rodrigues M, Freitas AI, Guerra G, Ornelas I, Pereira D, Brehm A, Palma Dos Reis R. Genetic risk score and cardiovascular mortality in a southern European population with coronary artery disease. *Int J Clin Pract*. 2017; 71: e12956.
- 405** Christiansen MK, Nyegaard M, Larsen SB, Grove EL, Wurtz M, Neergaard-Petersen S, Hvas AM, Jensen HK, Kristensen SD. A genetic risk score predicts cardiovascular events in patients with stable coronary artery disease. *Int J Cardiol*. 2017; 241: 411–416.
- 406** Vaara S, Tikkanen E, Parkkonen O, Lokki ML, Ripatti S, Perola M, Nieminen MS, Sinisalo J. Genetic risk scores predict recurrence of acute coronary syndrome. *Circ Cardiovasc Genet*. 2016; 9: 172–178.
- 407** Mega JL, Stitzel NO, Smith JG, Chasman DI, Caulfield M, Devlin JJ, Nordio F, Hyde C, Cannon CP, Sacks F, Poulter N, Sever P, Ridker PM, Braunwald E, Melander O, Kathiresan S, Sabatine MS. Genetic risk, coronary heart disease events, and the clinical benefit of statin therapy: an analysis of primary and secondary prevention trials. *Lancet*. 2015; 385: 2264–2271.
- 408** Harb SC, Marwick TH. Prognostic value of stress imaging after revascularization: a systematic review of stress echocardiography and stress nuclear imaging. *Am Heart J*. 2014; 167: 77–85.
- 409** Bugiardini R, Bairey Merz CN. Angina with “normal” coronary arteries: a changing philosophy. *JAMA*. 2005; 293: 477–484.
- 410** Vermeltoort IA, Raijmakers PG, Odekerken DA, Kuijper AF, Zwijnenburg A, Teule GJ. Association between anxiety disorder and the extent of ischemia observed in cardiac syndrome X. *J Nucl Cardiol*. 2009; 16: 405–410.
- 411** Asbury EA, Creed F, Collins P. Distinct psychosocial differences between women with coronary heart disease and cardiac syndrome X. *Eur Heart J*. 2004; 25: 1695–1701.
- 412** Sara JD, Widmer RJ, Matsuzawa Y, Lennon RJ, Lerman LO, Lerman A. Prevalence of coronary microvascular dysfunction among patients with chest pain and nonobstructive coronary artery disease. *JACC Cardiovasc Interv*. 2015; 8: 1445–1453.
- 413** Lee BK, Lim HS, Fearon WF, Yong AS, Yamada R, Tanaka S, Lee DP, Yeung AC, Tremmel JA. Invasive evaluation of patients with angina in the absence of obstructive coronary artery disease. *Circulation*. 2015; 131: 1054–1060.
- 414** Ford TJ, Stanley B, Good R, Rocchiccioli P, McEntegart M, Watkins S, Eteiba H, Shaikat A, Lindsay M, Robertson K, Hood S, McGeoch R, McDade R, Yie E, Sidik N, McCartney P, Corcoran D, Collison D, Rush C, McConnachie A, Touyz RM, Oldroyd KG, Berry C. Stratified medical therapy using invasive coronary function testing in angina: the CorMicA trial. *J Am Coll Cardiol*. 2018; 72: 2841–2855.
- 415** Ong P, Camici PG, Beltrame JF, Crea F, Shimokawa H, Sechtem U, Kaski JC, Bairey Merz CN; Coronary Vasomotion Disorders International Study Group (COVADIS). International standardization of diagnostic criteria for microvascular angina. *Int J Cardiol*. 2018; 250: 16–20.
- 416** Mygind ND, Michelsen MM, Pena A, Frestad D, Dose N, Aziz A, Faber R, Host N, Gustafsson I, Hansen PR, Hansen HS, Bairey Merz CN, Kastrup J, Prescott E. Coronary microvascular function and cardiovascular risk factors in women with angina pectoris and no obstructive coronary artery disease: the iPOWER study. *J Am Heart Assoc*. 2016; 5: e003064.
- 417** Crea F, Camici PG, Bairey Merz CN. Coronary microvascular dysfunction: an update. *Eur Heart J*. 2014; 35: 1101–1111.
- 418** van de Hoef TP, van Lavieren MA, Damman P, Delewi R, Piek MA, Chamuleau SA, Voskuil M, Henriques JP, Koch KT, de Winter RJ, Spaan JA, Siebes M, Tijssen JG, Meuwissen M, Piek JJ. Physiological basis and long-term clinical outcome of discordance between fractional flow reserve and coronary flow velocity reserve in coronary stenoses of intermediate severity. *Circ Cardiovasc Interv*. 2014; 7: 301–311.
- 419** Pepine CJ, Anderson RD, Sharaf BL, Reis SE, Smith KM, Handberg EM, Johnson BD, Sopko G, Bairey Merz CN. Coronary microvascular reactivity to adenosine predicts adverse outcome in women evaluated for suspected ischemia results from the National Heart, Lung and Blood Institute WISE (Women’s Ischemia Syndrome Evaluation) study. *J Am Coll Cardiol*. 2010; 55: 2825–2832.
- 420** Taqueti VR, Everett BM, Murthy VL, Gaber M, Foster CR, Hainer J, Blankstein R, Dorbala S, Di Carli MF. Interaction of impaired coronary flow reserve and cardiomyocyte injury on adverse cardiovascular outcomes in patients without overt coronary artery disease. *Circulation*. 2015; 131: 528–535.
- 421** 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.
- 422** Lee JM, Jung JH, Hwang D, Park J, Fan Y, Na SH, Doh JH, Nam CW, Shin ES, Koo BK. Coronary flow reserve and microcirculatory resistance in patients with intermediate coronary stenosis. *J Am Coll Cardiol*. 2016; 67: 1158–1169.
- 423** Lee JM, Choi KH, Hwang D, Park J, Jung JH, Kim HY, Jung HW, Cho YK, Yoon HJ, Song YB, Hahn JY, Doh JH, Nam CW, Shin ES, Hur SH, Koo BK. Prognostic implication of thermolabile coronary flow reserve in patients undergoing fractional flow reserve measurement. *JACC Cardiovasc Interv*. 2018; 11: 1423–1433.
- 424** Radico F, Cicchitti V, Zimarino M, De Caterina R. Angina pectoris and myocardial ischemia in the absence of obstructive coronary artery disease: practical considerations for diagnostic tests. *JACC Cardiovasc Interv*. 2014; 7: 453–463.
- 425** Mejia-Renteria H, van der Hoeven N, van de Hoef TP, Heemelaar J, Ryan N, Lerman A, van Royen N, Escaned J. Targeting the dominant mechanism of coronary microvascular dysfunction with intracoronary physiology tests. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2017; 33: 1041–1059.
- 426** Leung M, Juergens CP, Lo ST, Leung DY. Evaluation of coronary microvascular function by left ventricular contractile reserve with low-dose dobutamine echocardiography. *EuroIntervention*. 2014; 9: 1202–1209.
- 427** Sicari R, Rigo F, Cortigiani L, Gherardi S, Galderisi M, Picano E. Additive prognostic value of coronary flow reserve in patients with chest pain syndrome and normal or near-normal coronary arteries. *Am J Cardiol*. 2009; 103: 626–631.
- 428** Liu A, Wijesurendra RS, Liu JM, Forfar JC, Channon KM, Jerosch-Herold M, Piechnik SK, Neubauer S, Kharbada RK, Ferreira VM. Diagnosis of microvascular angina using cardiac magnetic resonance. *J Am Coll Cardiol*. 2018; 71: 969–979.
- 429** Vermeltoort IA, Bondarenko O, Raijmakers PG, Odekerken DA, Kuijper AF, Zwijnenburg A, van der Vis-Melsen MJ, Twisk JW, Beek AM, Teule GJ, van Rossum AC. Is subendocardial ischaemia present in patients with chest pain and normal coronary angiograms? A cardiovascular MR study. *Eur Heart J*. 2007; 28: 1554–1558.
- 430** Shufelt CL, Thomson LE, Goykhman P, Agarwal M, Mehta PK, Sedlak T, Li N, Gill E, Samuels B, Azabal B, Kar S, Kothawade K, Minissian M, Slomka P, Berman DS, Bairey Merz CN. Cardiac magnetic resonance imaging myocardial perfusion reserve index assessment in women with microvascular coronary dysfunction and reference controls. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2013; 3: 153–160.
- 431** Taqueti VR, Hachamovitch R, Murthy VL, Naya M, Foster CR, Hainer J, Dorbala S, Blankstein R, Carli MF Di. Global coronary flow reserve is associated with adverse cardiovascular events independently of luminal angiographic severity and modifies the effect of early revascularization. *Circulation*. 2015; 131: 19–27.
- 432** Echavarria-Pinto M, Escaned J, Macias E, Medina M, Gonzalo N, Petraco R, Sen S, Jimenez-Quevedo P, Hernandez R, Mila R, Ibanez B, Nunez-Gil JJ, Fernandez C, Alfonso F, Banuelos C, Garcia E, Davies J, Fernandez-Ortiz A, Macaya C. Disturbed coronary hemodynamics in vessels with intermediate stenoses evaluated with fractional flow reserve: a combined analysis of epicardial and microcirculatory involvement in ischemic heart disease. *Circulation*. 2013; 128: 2557–2566.
- 433** Nolte F, van de Hoef TP, Meuwissen M, Voskuil M, Chamuleau SA, Henriques JP, Verberne HJ, van Eck-Smit BL, Koch KT, de Winter RJ, Spaan JA, Tijssen JG, Siebes M, Piek JJ. Increased hyperaemic coronary microvascular resistance adds to the presence of myocardial ischaemia. *EuroIntervention*. 2014; 9: 1423–1431.
- 434** Gutierrez E, Flammer AJ, Lerman LO, Elizaga J, Lerman A, Fernandez-Aviles F. Endothelial dysfunction over the course of coronary artery disease. *Eur Heart J*. 2013; 34: 3175–3181.
- 435** Matsuzawa Y, Sugiyama S, Sugamura K, Nozaki T, Ohba K, Konishi M, Matsumura J, Sumida H, Kaikita K, Kojima S, Nagayoshi Y, Yamamoto M, Izumiya Y, Iwashita S, Matsui K, Jinnouchi H, Kimura K, Umemura S, Ogawa H. Digital assessment of endothelial function and ischemic heart disease in women. *J Am Coll Cardiol*. 2010; 55: 1688–1696.
- 436** Pauly DF, Johnson BD, Anderson RD, Handberg EM, Smith KM, Cooper-DeHoff RM, Sopko G, Sharaf BM, Kelsey SF, Merz CN, Pepine CJ. In women with symptoms of cardiac ischemia, nonobstructive coronary arteries, and microvascular dysfunction, angiotensin-converting enzyme inhibition is associated with improved microvascular function: a double-blind randomized study from the National Heart, Lung and Blood Institute Women’s Ischemia Syndrome Evaluation (WISE). *Am Heart J*. 2011; 162: 678–684.
- 437** Ong P, Athanasiadis A, Sechtem U. Pharmacotherapy for coronary microvascular dysfunction. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2015; 1: 65–71.
- 438** Ong P, Athanasiadis A, Borgulya G, Vokshi I, Bastiaenen R, Kubik S, Hill S, Schaufele T, Mahrholdt H, Kaski JC, Sechtem U. Clinical usefulness, angiographic characteristics, and safety evaluation of intracoronary acetylcholine provocation testing among 921 consecutive white patients with unobstructed coronary arteries. *Circulation*. 2014; 129: 1723–1730.
- 439** Schoenenberger AW, Adler E, Gujer S, Jamshidi P, Kobza R, Stuck AE, Resink TJ, Erne P. Prognostic value of an abnormal response to acetylcholine in patients with angina and non-obstructive coronary artery disease: long-term follow-up of the Heart Quest cohort. *Int J Cardiol*. 2016; 221: 539–545.
- 440** Aziz A, Hansen HS, Sechtem U, Prescott E, Ong P. Sex-related differences in vasomotor function in patients with angina and unobstructed coronary arteries. *J Am Coll Cardiol*. 2017; 70: 2349–2358.
- 441** Brainin P, Frestad D, Prescott E. The prognostic value of coronary endothelial and microvascular dysfunction in subjects with normal or non-obstructive coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2018; 254: 1–9.
- 442** Beltrame JF, Crea F, Kaski JC, Ogawa H, Ong P, Sechtem U, Shimokawa H, Bairey Merz CN; Coronary Vasomotion Disorders International Study Group (COVADIS). International standardization of diagnostic criteria for vasospastic angina. *Eur Heart J*. 2017; 38: 2565–2568.
- 443** Ong P, Athanasiadis A, Perne A, Mahrholdt H, Schaufele T, Hill S, Sechtem U. Coronary vasomotor abnormalities in patients with stable angina after successful stent implantation but without in-stent restenosis. *Clin Res Cardiol*. 2014; 103: 11–19.
- 444** Tsuburaya R, Takahashi J, Nakamura A, Nozaki E, Sugii M, Yamamoto Y, Hiramoto T, Horiguchi S, Inoue K, Goto T, Kato A, Shinzaki T, Ishida E, Miyata S, Yasuda S, Shimokawa H; NOVEL Investigators. Beneficial effects of longacting

- nifedipine on coronary vasomotion abnormalities after drug-eluting stent implantation: the NOVEL study. *Eur Heart J*. 2016; 37: 2713–2721.
- 445** JCS Joint Working Group. Guidelines for diagnosis and treatment of patients with vasospastic angina (Coronary Spastic Angina) (JCS. 2013). *Circ J*. 2014; 78: 2779–2801.
- 446** 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 Association. 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.
- 447** 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.
- 448** Laaksonen R, Ekroos K, Sysi-Aho M, Hilvo M, Vihervaara T, Kauhanen D, Suoniemi M, Hurme R, Marz W, Scharnagl H, Stojakovic T, Vlachopoulou E, Lokki ML, Nieminen MS, Klingenberg R, Matter CM, Hornemann T, Juni P, Rodondi N, Raber L, Windecker S, Gencer B, Pedersen ER, Tell GS, Nygard O, Mach F, Sinisalo J, Luscher TF. Plasma ceramides predict cardiovascular death in patients with stable coronary artery disease and acute coronary syndromes beyond LDL-cholesterol. *Eur Heart J*. 2016; 37: 1967–1976.
- 449** Yeboah J, McClelland RL, Polonsky TS, Burke GL, Sibley CT, O'Leary D, Carr JJ, Goff DC, Greenland P, Herrington DM. Comparison of novel risk markers for improvement in cardiovascular risk assessment in intermediate-risk individuals. *JAMA*. 2012; 308: 788–795.
- 450** 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.
- 451** Dahlén T, Edgren G, Lambe M, Höglund M, Björkholm M, Sandin F, Sjölander A, Richter J, Olsson-Strömberg U, Ohm L, Bäck M, Stenke L; Swedish CML Group and the Swedish CML Register Group. Cardiovascular events associated with use of tyrosine kinase inhibitors in chronic myeloid leukemia: a population-based cohort study. *Ann Intern Med*. 2016; 165: 161–166.
- 452** Darby S, McGale P, Peto R, Granath F, Hall P, Ekbom A. Mortality from cardiovascular disease more than 10 years after radiotherapy for breast cancer: nationwide cohort study of 90 000 Swedish women. *BMJ*. 2003; 326: 256–257.
- 453** Hoening MJ, Botma A, Aleman BM, Baaijens MH, Bartelink H, Klijn JG, Taylor CW, van Leeuwen FE. Long-term risk of cardiovascular disease in 10-year survivors of breast cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2007; 99: 365–375.
- 454** Peters MJ, Symmons DP, McCarey D, Dijkman BA, Nicola P, Kvien TK, McInnes IB, Haentzschel H, Gonzalez-Gay MA, Provan S, Semb A, Sidiropoulos P, Kitas G, Smulders YM, Soubrier M, Szekecz Z, Sattar N, Nurmohamed MT. EULAR evidence-based recommendations for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2010; 69: 325–331.
- 455** Scientific Steering Committee on behalf of the Simon Broome Register Group. Risk of fatal coronary heart disease in familial hypercholesterolaemia. *BMJ*. 1991; 303: 893–896.
- 456** Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, Ginsberg HN, Masana L, Descamps OS, Wiklund O, Hegele RA, Raal FJ, Defesche JC, Wiegman A, Santos RD, Watts GF, Parhofer KG, Hovingh GK, Kovanen PT, Boileau C, Averna M, Boren J, Bruckert E, Catapano AL, Kuivenhoven JA, Pajukanta P, Ray K, Stalenhoef AF, Stroes E, Taskiran MR, Tybjaerg-Hansen A; European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: consensus statement of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J*. 2013; 34: 3478–3490a.
- 457** Zeb I, Budoff M. Coronary artery calcium screening: does it perform better than other cardiovascular risk stratification tools? *Int J Mol Sci*. 2015; 16: 6606–6620.
- 458** Gupta A, Kesavabhotla K, Baradaran H, Kamel H, Pandya A, Giambrone AE, Wright D, Pain KJ, Mtui EE, Suri JS, Sanelli PC, Mushlin AI. Plaque echolucency and stroke risk in asymptomatic carotid stenosis: a systematic review and metaanalysis. *Stroke*. 2015; 46: 91–97.
- 459** Ankle Brachial Index Collaboration, 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, Fowkes FG, Lee AJ, Price JF, d'Agostino RB, Murabito JM, Norman PE, Jamrozik K, Curb JD, Masaki KH, Rodriguez BL, Dekker JM, Bouter LM, Heine RJ, Nijpels G, Stehouwer CD, Ferrucci L, McDermott MM, Stoffers HE, Hooi JD, Knottnerus JA, Ogren M, Hedblad B, Wittman JC, Breteler MM, Hunink MG, Hofman A, Criqui MH, Langer RD, Fronck A, Hiatt WR, Hamman R, Resnick HE, Guralnik J, McDermott MM. Ankle brachial index combined with Framingham Risk Score to predict cardiovascular events and mortality: a metaanalysis. *JAMA*. 2008; 300: 197–208.
- 460** Den Ruijter HM, Peters SA, Anderson TJ, Britton AR, Dekker JM, Eijkemans MJ, Engstrom G, Evans GW, de Graaf J, Grobbee DE, Hedblad B, Hofman A, Holewijn S, Ikeda A, Kavousi M, Kitagawa K, Kitamura A, Koffijberg H, Lonn EM, Lorenz MW, Mathiesen EB, Nijpels G, Okazaki S, O'Leary DH, Polak JF, Price JF, Robertson C, Rembold CM, Rosvall M, Rundek T, Salonen JT, Sitzer M, Stehouwer CD, Wittman JC, Moons KG, Bots ML. Common carotid intima-media thickness measurements in cardiovascular risk prediction: a meta-analysis. *JAMA*. 2012; 308: 796–803.
- 461** Ioannidis JP, Tzoulaki I. Minimal and null predictive effects for the most popular blood biomarkers of cardiovascular disease. *Circ Res*. 2012; 110: 658–662.
- 462** Wurtz P, Havulinna AS, Soininen P, Tynkkynen T, Prieto-Merino D, Tillin T, Ghorbani A, Artati A, Wang Q, Tiainen M, Kangas AJ, Kettunen J, Kaikkonen J, Mikila V, Jula A, Kahonen M, Lehtimäki T, Lawlor DA, Gaunt TR, Hughes AD, Sattar N, Illig T, Adamski J, Wang TJ, Perola M, Ripatti S, Vasan RS, Raitakari OT, Gerszten RE, Casas JP, Chaturvedi N, Ala-Korpela M, Salomaa V. Metabolite profiling and cardiovascular event risk: a prospective study of 3 population-based cohorts. *Circulation*. 2015; 131: 774–785.
- 463** Ettehad D, Emdin CA, Kiran A, Anderson SG, Callender T, Emberson J, Chalmers J, Rodgers A, Rahimi K. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2016; 387: 957–967.
- 464** Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, Clement DL, Coca A, de Simone G, Dominiczak A, Kahan T, Mahfoud F, Redon J, Ruijlo L, Zanchetti A, Kerins M, Kjeldsen SE, Kreutz R, Laurent S, Lip GYH, McManus R, Narkiewicz K, Ruschitzka F, Schmieder RE, Shlyakhto E, Tsioufis C, Aboyans V, Desormais I. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018; 39: 3021–3104.
- 465** Vidal-Petiot E, Ford I, Greenlaw N, Ferrari R, Fox KM, Tardif JC, Tendera M, Tavazzi L, Bhatt DL, Steg PG; CLARIFY Investigators. Cardiovascular event rates and mortality according to achieved systolic and diastolic blood pressure in patients with stable coronary artery disease: an international cohort study. *Lancet*. 2016; 388: 2142–2152.
- 466** Bohm M, Schumacher H, Teo KK, Lonn EM, Mahfoud F, Mann JFE, Mancia G, Redon J, Schmieder RE, Sliwa K, Weber MA, Williams B, Yusuf S. Achieved blood pressure and cardiovascular outcomes in high-risk patients: results from ONTARGET and TRANSCEND trials. *Lancet*. 2017; 389: 2226–2237.
- 467** Law MR, Morris JK, Wald NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *BMJ*. 2009; 338: b1665.
- 468** Fried LF, Emanuele N, Zhang JH, Brophy M, Conner TA, Duckworth W, Leehey DJ, McCullough PA, O'Connor T, Palevsky PM, Reilly RF, Seliger SL, Warren SR, Watnick S, Peduzzi P, Guarino P, VA NEPHRON-D Investigators. Combined angiotensin inhibition for the treatment of diabetic nephropathy. *N Engl J Med*. 2013; 369: 1892–1903.
- 469** ONTARGET Investigators, 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 Engl J Med*. 2008; 358: 1547–1559.
- 470** Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension. 1. Overview, meta-analyses, and metaregression analyses of randomized trials. *J Hypertens*. 2014; 32: 2285–2295.
- 471** Williamson JD, Supiano MA, Applegate WB, Berlowitz DR, Campbell RC, Chertow GM, Fine LJ, Haley WE, Hawfield AT, Ix JH, Kitzman DW, Kostis JB, Krousel-Wood MA, Launer LJ, Oparil S, Rodriguez CJ, Roumie CL, Shorr RI, Sink KM, Wadley VG, Whelton PK, Whittle J, Woolard NF, Wright JT Jr, Pajewski NM; SPRINT Research Group. Intensive vs standard blood pressure control and cardiovascular disease outcomes in adults aged ≥75 years: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2016; 315: 2673–2682.
- 472** Odden MC, McClure LA, Sawaya BP, White CL, Peralta CA, Field TS, Hart RG, Benavente OR, Pergola PE. Achieved blood pressure and outcomes in the secondary prevention of small subcortical strokes trial. *Hypertension*. 2016; 67: 63–69.
- 473** Witberg G, Regev E, Chen S, Assali A, Barbash IM, Planer D, Vaknin-Assa H, Guetta V, Vukasinovic V, Orvin K, Danenberg HD, Segev A, Kornowski R. The prognostic effects of coronary disease severity and completeness of revascularization on mortality in patients undergoing transcatheter aortic valve replacement. *JACC Cardiovasc Interv*. 2017; 10: 1428–1435.
- 474** Chakravarty T, Sharma R, Abramowitz Y, Kapadia S, Latib A, Jilaihawi H, Podar KL, Giustino G, Ribeiro HB, Tchetchche D, Monteil B, Testa L, Tarantini G, Facchin M, Lefevre T, Lindman BR, Hariri B, Patel J, Takahashi N, Matar G, Mirocha J, Cheng W, Tuzcu ME, Sievert H, Rodes-Cabau J, Colombo A, Finkelstein A, Fajadet J, Makkar RR. Outcomes in patients with transcatheter aortic valve replacement and left main stenting: the TAVR-LM registry. *J Am Coll Cardiol*. 2016; 67: 951–960.
- 475** Rafique AM, Biner S, Ray I, Forrester JS, Tolstrup K, Siegel RJ. Meta-analysis of prognostic value of stress testing in patients with asymptomatic severe aortic stenosis. *Am J Cardiol*. 2009; 104: 972–977.
- 476** Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, De Bonis M, Hamm C, Holm PJ, Iung B, Landoltini P, Lansac E, Rodriguez Munoz D, Rosenhek R, Sjogren J, Tornos Mas P, Vahanian A, Walther T, Wendler O, Windecker S, Zamorano JL. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J*. 2017; 38: 2739–2791.
- 477** Zimmer RJ, Lee MS. Transplant coronary artery disease. *JACC Cardiovasc Interv*. 2010; 3: 367–377.
- 478** Okada K, Fearon WF, Luikart H, Kitahara H, Otigiri K, Tanaka S, Kimura T, Yock PG, Fitzgerald PJ, Yeung AC, Valentine HA, Khush KK, Honda Y. Attenuated-signal plaque progression predicts long-term mortality after heart transplantation: IVUS assessment of cardiac allograft vasculopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2016; 68: 382–392.
- 479** Luc JGY, Choi JH, Rizvi SA, Phan K, Moncho Escrivá E, Patel S, Reeves GR, Boyle AJ, Entwistle JW, Morris RJ, Massey HT, Tchanchaleishvili V. Percutaneous coronary intervention versus coronary artery bypass grafting in heart transplant

- recipients with coronary allograft vasculopathy: a systematic review and meta-analysis of 1,520 patients. *Ann Cardiothorac Surg.* 2018; 7: 19–30.
- 480** Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Munoz D, Aboyans V, Asteggiano R, Galderisi M, Habib G, Lenihan DJ, Lip GH, Lyon AR, Lopez Fernandez T, Mohy D, Piepoli MF, Tamargo J, Torbicki A, Suter TM. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2016; 37: 2768–2801.
- 481** Emerging Risk Factors Collaboration, Sarwar N, Gao P, Seshasai SR, Gobin R, Kaptoge S, Di Angelantonio E, Ingelsson E, Lawlor DA, Selvin E, Stampfer M, Stehouwer CD, Lewington S, Pennells L, Thompson A, Sattar N, White IR, Ray KK, Danesh J. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet.* 2010; 375: 2215–2222.
- 482** Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood-pressure-lowering treatment on outcome incidence in hypertension: 10 – Should blood pressure management differ in hypertensive patients with and without diabetes mellitus? Overview and meta-analyses of randomized trials. *J Hypertens.* 2017; 35: 922–944.
- 483** Shepherd J, Barter P, Carmena R, Deedwania P, Fruchart JC, Haffner S, Hsia J, Breazna A, LaRosa J, Grundy S, Waters D. Effect of lowering LDL cholesterol substantially below currently recommended levels in patients with coronary heart disease and diabetes: the Treating to New Targets (TNT) study. *Diabetes Care.* 2006; 29: 1220–1226.
- 484** ADVANCE Collaborative Group, Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M, Marre M, Cooper M, Glasziou P, Grobbee D, Hamet P, Harrop S, Heller S, Liu L, Mancia G, Mogensen CE, Pan C, Poulter N, Rodgers A, Williams B, Bompoint S, de Galan BE, Joshi R, Travert F. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008; 358: 2560–2572.
- 485** Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, Mattheus M, Devins T, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC, Inzucchi SE; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2015; 373: 2117–2128.
- 486** Neal B, Perkovic V, Matthews DR, Mahaffey KW, Fulcher G, Meininger G, Erondi N, Desai M, Shaw W, Vercruyse F, Yee J, Deng H, de Zeeuw D; CANVAS-R Trial Collaborative Group. Rationale, design and baseline characteristics of the CANagliflozin cardioVascular Assessment Study-Renal (CANVAS-R): a randomized, placebo-controlled trial. *Diabetes Obes Metab.* 2017; 19: 387–393.
- 487** Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondi N, Shaw W, Law G, Desai M, Matthews DR; CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2017; 377: 644–657.
- 488** Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JF, Nauck MA, Nissen SE, Pocock S, Poulter NR, Ravn LS, Steinberg WM, Stockner M, Zinman B, Bergenstal RM, Buse JB; LEADER Steering Committee; LEADER Trial Investigators. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2016; 375: 311–322.
- 489** Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jodar E, Leiter LA, Lingvay I, Rosenstock J, Seufert J, Warren ML, Woo V, Hansen O, Holst AG, Pettersson J, Vilsboll T; SUSTAIN-6 Investigators. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2016; 375: 1834–1844.
- 490** Hernandez AF, Green JB, Janmohamed S, D'Agostino RB, Sr., Granger CB, Jones NP, Leiter LA, Rosenberg AE, Sigmund KN, Somerville MC, Thorpe KM, McMurray JJV, Del Prato S; Harmony Outcomes committees and investigators. Albiglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease (Harmony Outcomes): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2018; 392: 1519–1529.
- 491** Kang SH, Park GM, Lee SW, Yun SC, Kim YH, Cho YR, Park HW, Suh J, Yang DH, Kang JW, Lim TH, Jung CH, Koh EH, Lee WJ, Kim MS, Lee KU, Park JY. Long-term prognostic value of coronary CT angiography in asymptomatic type 2 diabetes mellitus. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2016; 9: 1292–1300.
- 492** Clerc OF, Fuchs TA, Stehli J, Benz DC, Grani C, Messerli M, Giannopoulos AA, Buechel R, Luscher TF, Pazhenkottil AP, Kaufmann PA, Gaemperli O. Noninvasive screening for coronary artery disease in asymptomatic diabetic patients: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2018; 19: 838–846.
- 493** Lee JM, Kang J, Lee E, Hwang D, Rhee TM, Park J, Kim HL, Lee SE, Han JK, Yang HM, Park KW, Na SH, Kang HJ, Koo BK, Kim HS. Chronic kidney disease in the second-generation drug-eluting stent era: pooled analysis of the Korean Multicenter Drug-Eluting Stent Registry. *JACC Cardiovasc Interv.* 2016; 9: 2097–2109.
- 494** Fox CS, Matsushita K, Woodward M, Bilo HJ, Chalmers J, Heerspink HJ, Lee BJ, Perkins RM, Rossing P, Sairenchi T, Tonelli M, Vassalotti JA, Yamagishi K, Coresh J, de Jong PE, Wen CP, Nelson RG; Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium. Associations of kidney disease measures with mortality and endstage renal disease in individuals with and without diabetes: a meta-analysis. *Lancet.* 2012; 380: 1662–1673.
- 495** Schmidt A, Stefanelli T, Schuster E, Mayer G. Informational contribution of noninvasive screening tests for coronary artery disease in patients on chronic renal replacement therapy. *Am J Kidney Dis.* 2001; 37: 56–63.
- 496** Bangalore S. Stress testing in patients with chronic kidney disease: the need for ancillary markers for effective risk stratification and prognosis. *J Nucl Cardiol.* 2016; 23: 570–574.
- 497** Smilowitz NR, Gupta N, Guo Y, Mauricio R, Bangalore S. Management and outcomes of acute myocardial infarction in patients with chronic kidney disease. *Int J Cardiol.* 2017; 227: 1–7.
- 498** Bangalore S, Guo Y, Samadashvili Z, Blecker S, Xu J, Hannan EL. Revascularization in patients with multivessel coronary artery disease and chronic kidney disease: everolimus-eluting stents versus coronary artery bypass graft surgery. *J Am Coll Cardiol.* 2015; 66: 1209–1220.
- 499** Wang Y, Zhu S, Gao P, Zhang Q. Comparison of coronary artery bypass grafting and drug-eluting stents in patients with chronic kidney disease and multivessel disease: a meta-analysis. *Eur J Intern Med.* 2017; 43: 28–35.
- 500** Palmer SC, Navaneethan SD, Craig JC, Johnson DW, Perkovic V, Hegbrant J, Strippoli GF. HMG CoA reductase inhibitors (statins) for people with chronic kidney disease not requiring dialysis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014; 5: CD007784.
- 501** Lv J, Ehteshami P, Sarnak MJ, Tighiouart H, Jun M, Ninomiya T, Foote C, Rodgers A, Zhang H, Wang H, Strippoli GF, Perkovic V. Effects of intensive blood pressure lowering on the progression of chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ.* 2013; 185: 949–957.
- 502** Klag MJ, Whelton PK, Randall BL, Neaton JD, Brancati FL, Ford CE, Shuman NB, Stamler J. Blood pressure and end-stage renal disease in men. *N Engl J Med.* 1996; 334: 13–18.
- 503** Marenzi G, Assanelli E, Campodonico J, Lauri G, Marana I, De Metrio M, Moltrasio M, Grazi M, Rubino M, Veglia F, Fabbicchi F, Bartorelli AL. Contrast volume during primary percutaneous coronary intervention and subsequent contrast-induced nephropathy and mortality. *Ann Intern Med.* 2009; 150: 170–177.
- 504** Laskey WK, Jenkins C, Selzer F, Marroquin OC, Wilensky RL, Glaser R, Cohen HA, Holmes DR Jr; NHLBI Dynamic Registry Investigators. Volume-to-creatinine clearance ratio: a pharmacokinetically based risk factor for prediction of early creatinine increase after percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol.* 2007; 50: 584–590.
- 505** Malkin CJ, Prakash R, Chew DP. The impact of increased age on outcome from a strategy of early invasive management and revascularisation in patients with acute coronary syndromes: retrospective analysis study from the ACACIA registry. *BMJ Open.* 2012; 2: e000540.
- 506** Vranckx P, Frigoli E, Rothenbuehler M, Tomassini F, Garducci S, Ando G, Picchi A, Sganzerla P, Paggi A, Ugo F, Ausiello A, Sardiella G, Franco N, Nazzaro M, de Cesare N, Tosi P, Falcone C, Vigna C, Mazzarotto P, Di Lorenzo E, Moretti C, Campo G, Penzo C, Pasquetto G, Heg D, Juni P, Windecker S, Valgimigli M; MATRIX Investigators. Radial versus femoral access in patients with acute coronary syndromes with or without ST-segment elevation. *Eur Heart J.* 2017; 38: 1069–1080.
- 507** Cantor WJ, Mehta SR, Yuan F, Dzavik V, Worthley M, Niemela K, Valentin V, Fung A, Cheema AN, Widimsky P, Natarajan M, Jedrzewski B, Jolly SS. Radial versus femoral access for elderly patients with acute coronary syndrome undergoing coronary angiography and intervention: insights from the RIVAL trial. *Am Heart J.* 2015; 170: 880–886.
- 508** Varenne O, Cook S, Sideris G, Kedev S, Cuisset T, Carrie D, Hovasse T, Garot P, El Mahmoud R, Spaulding C, Helft G, Diaz Fernandez JF, Brugaletta S, Pinar-Bermudez E, Mauri Ferre J, Commeau P, Teiger E, Bogaerts K, Sabate M, Morice MC, Sinnaeve PR; SENIOR investigators. Drug-eluting stents in elderly patients with coronary artery disease (SENIOR): a randomised single-blind trial. *Lancet.* 2018; 391: 41–50.
- 509** Urban P, Meredith IT, Abizaid A, Pocock SJ, Carrie D, Naber C, Lipiecki J, Richardt G, Iniguez A, Brunel P, Valdes-Chavarrri M, Garot P, Talwar S, Berland J, Abdellaoui M, Eberli F, Oldroyd K, Zambahari R, Gregson J, Greene S, Stoll HP, Morice MC; LEADERS FREE Investigators. Polymer-free drug-coated coronary stents in patients at high bleeding risk. *N Engl J Med.* 2015; 373: 2038–2047.
- 510** Kim ES, Carrigan TP, Menon V. Enrollment of women in National Heart, Lung, and Blood Institute-funded cardiovascular randomized controlled trials fails to meet current federal mandates for inclusion. *J Am Coll Cardiol.* 2008; 52: 672–673.
- 511** Ricci B, Cenko E, Vasiljevic Z, Stankovic G, Kedev S, Kalpak O, Vavlukis M, Zdravkovic M, Hinic S, Milicic D, Manfrini O, Badimon L, Bugiardini R. Acute coronary syndrome: the risk to young women. *J Am Heart Assoc.* 2017; 6: e007519.
- 512** Cenko E, Yoon J, Kedev S, Stankovic G, Vasiljevic Z, Krljanac G, Kalpak O, Ricci B, Milicic D, Manfrini O, van der Schaar M, Badimon L, Bugiardini R. Sex differences in outcomes after STEMI: effect modification by treatment strategy and age. *JAMA Intern Med.* 2018; 178: 632–639.
- 513** Khan NA, Daskalopoulou SS, Karp I, Eisenberg MJ, Pelletier R, Tsadok MA, Dasgupta K, Norris CM, Pilote L; GENESIS PRAXY Team. Sex differences in acute coronary syndrome symptom presentation in young patients. *JAMA Intern Med.* 2013; 173: 1863–1871.
- 514** Oertelt-Prigione S, Seeland U, Kendel F, Rucke M, Floel A, Gaismaier W, Heim C, Schnabel R, Stangl V, Regitz-Zagrosek V. Cardiovascular risk factor distribution and subjective risk estimation in urban women—the BEFRI study: a randomized cross-sectional study. *BMC Med.* 2015; 13: 52.
- 515** Davis M, Diamond J, Montgomery D, Krishnan S, Eagle K, Jackson E. Acute coronary syndrome in young women under 55 years of age: clinical characteristics, treatment, and outcomes. *Clin Res Cardiol.* 2015; 104: 648–655.
- 516** Aggeli C, Polytrachou K, Felekis I, Zisimos K, Venieri E, Verveniotis A, Varvarousis D, Toutouzias K, Tsiamis E, Tousoulis D. Effect of gender on the prognostic value of dobutamine stress myocardial contrast echocardiography. *Hellenic J Cardiol.* 2017; 58: 419–424.

- 517** Morice MC, Mikhail GW, Mauri i Ferre F, Modena MG, Strasser RH, Grinfeld L, Sudhir K, Stuteville M, Papeleu P, Li D, Rutledge D, Windecker S. SPIRIT Women, evaluation of the safety and efficacy of the XIENCE V everolimus-eluting stent system in female patients: referral time for coronary intervention and 2-year clinical outcomes. *EuroIntervention*. 2012; 8: 325–335.
- 518** Duvernoy CS, Smith DE, Manohar P, Schaefer A, Kline-Rogers E, Share D, McNamara R, Gurm HS, Moscucci M. Gender differences in adverse outcomes after contemporary percutaneous coronary intervention: an analysis from the Blue Cross Blue Shield of Michigan Cardiovascular Consortium (BMC2) percutaneous coronary intervention registry. *Am Heart J*. 2010; 159: 677–683 e671.
- 519** Giustino G, Baber U, Salianski O, Sartori S, Stone GW, Leon MB, Aquino M, Stefanini GG, Steg PG, Windecker S, M OD, Wijns W, Serruys PW, Valgimigli M, Morice MC, Camenzind E, Weisz G, Smits PC, Kandzari D, Von Birgelen C, Dangas GD, Cha JY, Galatiús S, Jeger RV, Kimura T, Mikhail GW, Itchhaporia D, Mehta L, Ortega R, Kim HS, Kastrati A, Genereux P, Chieffo A, Mehran R. Safety and efficacy of new-generation drug-eluting stents in women at high risk for atherothrombosis: from the Women in Innovation and Drug-Eluting Stents collaborative patient-level pooled analysis. *Circ Cardiovasc Interv*. 2016; 9: e002995.
- 520** Filardo G, Hamman BL, Pollock BD, da Graca B, Sass DM, Phan TK, Edgerton J, Prince SL, Ring WS. Excess short-term mortality in women after isolated coronary artery bypass graft surgery. *Open Heart*. 2016; 3: e000386.
- 521** Arif R, Farag M, Gertner V, Szabo G, Weymann A, Veres G, Ruhparwar A, Bekeredjian R, Bruckner T, Karck M, Kallenbach K, Beller CJ. Female gender and differences in outcome after isolated coronary artery bypass graft surgery: does age play a role? *PLoS One*. 2016; 11: e0145371.
- 522** Banks E, Canfell K. Invited commentary: hormone therapy risks and benefits – the Women’s Health Initiative findings and the postmenopausal estrogen timing hypothesis. *Am J Epidemiol*. 2009; 170: 24–28.
- 523** Clarkson TB, Melendez GC, Appt SE. Timing hypothesis for postmenopausal hormone therapy: its origin, current status, and future. *Menopause*. 2013; 20: 342–353.
- 524** Arora RR, Chou TM, Jain D, Fleishman B, Crawford L, McKiernan T, Nesto R, Ferrans CE, Keller S. Effects of enhanced external counterpulsation on Health-Related Quality of Life continue 12 months after treatment: a substudy of the Multicenter Study of Enhanced External Counterpulsation. *J Investig Med*. 2002; 50: 25–32.
- 525** Verheye S, Jolicoeur EM, Behan MW, Pettersson T, Sainsbury P, Hill J, Vrolix M, Agostoni P, Engstrom T, Labinaz M, de Silva R, Schwartz M, Meyten N, Uren NG, Doucet S, Tanguay JF, Lindsay S, Henry TD, White CJ, Edelman ER, Banai S. Efficacy of a device to narrow the coronary sinus in refractory angina. *N Engl J Med*. 2015; 372: 519–527.
- 526** Zipes DP, Sworkdal N, Berman D, Boortz-Marx R, Henry T, Lerman A, Ross E, Turner M, Irwin C. Spinal cord stimulation therapy for patients with refractory angina who are not candidates for revascularization. *Neuromodulation*. 2012; 15: 550–558; discussion 558–559.
- 527** Denby C, Groves DG, Eleuteri A, Tsang HK, Leach A, Hammond C, Bridson JD, Fisher M, Elt M, Laffin R, Fisher AC. Temporary sympathectomy in chronic refractory angina: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Br J Pain*. 2015; 9: 142–148.
- 528** Henry TD, Losordo DW, Traverse JH, Schatz RA, Jolicoeur EM, Schaer GL, Clare R, Chiswell K, White CJ, Fortuin FD, Kereiakes DJ, Zeiher AM, Sherman W, Hunt AS, Povsic TJ. Autologous CD34+ cell therapy improves exercise capacity, angina frequency and reduces mortality in no-option refractory angina: a patient-level pooled analysis of randomized double-blinded trials. *Eur Heart J*. 2018; 39: 2208–2216.
- 529** Briones E, Lacalle JR, Marin-Leon I, Rueda JR. Transmyocardial laser revascularization versus medical therapy for refractory angina. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015; 2: CD003712.