

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

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 Svitol (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 Lambie 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.wjns@nuigalway.ie](mailto:william.wjns@nuigalway.ie).

Afilacje autorów/członków Grupy Roboczej wymieniono w Załączniku.

Członków Komisji ESC 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 przez złożenie pisemnego podania do wydawcy „European Heart Journal”, który posiada upoważnienie do wydawania takiej zgody w imieniu ESC: [Oxford University Press \(journals.permissions@oxfordjournals.org\)](mailto:Oxford University Press (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.

**Tłumaczenie:** lek. Daria Adamczak

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

## SPIS TREŚCI

1. Pacjenci z bólem dławicowym i/lub dusznością, u których podejrzewa się chorobę wieńcową	3
1.1. Rozpoznanie i ocena	3
1.1.1. EKG wysiłkowe	3
1.1.2. Echokardiografia obciążeniowa	3
1.1.3. Tomografia emisyjna pojedynczego fotonu (SPECT)	4
1.1.4. Pozytonowa tomografia emisyjna (PET)	4
1.1.5. Rezonans magnetyczny serca (CMR) z próbą obciążeniową	5
1.1.6. Tomografia komputerowa (CT)	5
1.1.6.1. Angiografia metodą tomografii komputerowej (CTA) tętnic wieńcowych	5
1.1.6.2. Pomiar cząstkowej rezerwy przepływu wieńcowego i perfuzji mięśnia sercowego metodą tomografii komputerowej (FFRCT)	6
1.1.7. Techniki hybrydowe	6
1.1.8. Inwazyjna koronarografia (ICA)	6
1.2. Ocena ryzyka	6
1.2.1. Stratyfikacja ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych na podstawie oceny klinicznej	6
1.2.2. Stratyfikacja ryzyka zdarzenia sercowego na podstawie funkcji komór serca	7
1.2.3. Zalecenia dotyczące oceny ryzyka po wykonaniu badań dodatkowych	8
1.2.3.1. Elektrokardiogram wysiłkowy	8
1.2.3.2. Echokardiografia spoczynkowa i obciążeniowa	9
1.2.3.3. Tomografia emisyjna pojedynczego fotonu (SPECT)	9
1.2.3.4. Pozytonowa tomografia emisyjna (PET)	10
1.2.3.5. Obciążeniowy rezonans magnetyczny serca (CMR)	10
1.2.3.6. Tomografia komputerowa (CT)	10
1.2.3.7. Techniki hybrydowe	10
1.2.3.8. Inwazyjna koronarografia (ICA)	11
1.3. Leczenie farmakologiczne	11
1.3.1. Zapobieganie zdarzeniom sercowym	14
1.4. Rewaskularyzacja	14
2. Piśmiennictwo	17

## SPIS TABEL

Tabela uzupełniająca 1. Wskaźniki istotności hemodynamicznej zwężenia w obrębie tętnic wieńcowych oparte na inwazyjnych pomiarach ciśnienia	7
Tabela uzupełniająca 2. Mechanizm działania leków przeciwdławicowych	12
Tabela uzupełniająca 3. Poważne działania niepożądane, przeciwwskazania, interakcje lekowe i środki ostrożności podczas stosowania leków przeciwniedokrwiennych	12
Tabela uzupełniająca 4. Charakterystyka i wyniki badań z randomizacją dotyczących porównania przeszłonnych interwencji wieńcowych i farmakoterapii u pacjentów ze stabilną dławicą piersiową	15

## SPIS RYCIN

Rycina uzupełniająca 1. Kalkulator modelu ABC-CHD	8
Rycina uzupełniająca 2. Wskaźnik Duke'a (Duke Treadmill Score) służący do oceny ryzyka w przewlekłych zespołach wieńcowych	9
Rycina uzupełniająca 3. Leczenie farmakologiczne w kontrolowanych badaniach z randomizacją, w których porównano przeszłoną interwencję wieńcową z leczeniem farmakologicznym w przewlekłych zespołach wieńcowych	11
Rycina uzupełniająca 4. Nomogram służący do szacowania ryzyka krwawienia w skali PRECISE-DAPT	14

Niniejszy dodatek do wytycznych ESC dotyczących diagnostyki i postępowania w przewlekłych zespołach wieńcowych (2019) zawiera dodatkowe materiały i powinien być wykorzystywany jako uzupełnienie głównego dokumentu.

## SŁOWA KLUCZOWE:

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

## 1. Pacjenci z bólem dławicowym i/lub dusznością, u których podejrzewa się chorobę wieńcową

### 1.1. Rozpoznanie i ocena

W poniższych rozdziałach opisano cechy różnych badań dodatkowych. Należy zauważyć, że dane z badań naukowych dotyczące skuteczności danej metody różnią się pomiędzy sobą, co może wynikać z licznych przyczyn, między innymi z nieodpowiedniego doboru populacji do badania, włączania uczestników na podstawie wcześniejszych wyników badań lub już z rozpoznaną chorobą wieńcową (CAD), na przykład osób ze zwężeniem opisywanym w angiografii tętnic wieńcowych metodą tomografii komputerowej (CTA).<sup>1</sup> Dlatego różnice między metodami diagnostycznymi i zbiorcze podsumowania oparte na metaanalizach należy interpretować z rozważą i traktować wyłącznie jako wskazówki.

#### 1.1.1. EKG wysiłkowe

EKG wysiłkowe służy do wykrywania niedokrwienia pośrednio na podstawie analizy zmian odcinka ST-T wywoływanych wysiłkiem. Główną nieprawidłowością ujawnianą w EKG są horyzontalne lub skośne do dołu obniżenia odcinka ST  $\geq 0,1$  mV utrzymujące się przez  $\geq 60$ –80 ms za punktem J w przynajmniej jednym odprowadzeniu. EKG wysiłkowe nie ma wartości diagnostycznej w przypadku występowania bloku lewej odnogi pęczka Hisa (LBBB), rytmu wystymulowanego oraz zespołu Wolffa, Parkinsona i White'a. W tych przypadkach zmiany odcinka ST-T zakłócają prawidłową interpretację zapisu. Fałszywie dodatnie wyniki częściej występują ponadto u osób z nieprawidłowym EKG spoczynkowym – przy przeroście lewej komory (LV) serca, zaburzeniach elektrolitowych, zaburzeniach przewodnictwa śródkomorowego, migotaniu przedsionków<sup>2,3</sup> oraz stosowaniu digoksyny. Aby badanie można było uznać za diagnostyczne, wysiłek powinien być ograniczony objawami, a próbę należy przeprowadzać po odstąpieniu leków przeciwniedokrwienne.

Istnieje wiele przeglądów i metaanaliz dotyczących skuteczności EKG wysiłkowego w diagnostyce CAD, a ich wyniki różnią się pomiędzy sobą. W ostatniej metaanalizie czułość i swoistość tej metody w wykrywaniu CAD, zdefiniowanej jako zwężenie średnicy tętnicy wieńcowej  $\geq 50\%$ , wyniosły odpowiednio 58 i 62%.<sup>1</sup> Badania, które zaprojektowano tak, aby uniknąć błędów weryfikacji, wykazały mniejszą czułość (45–50%) i większą swoistość (85–90%).<sup>4,5</sup> Uzupełnienie testu w postaci wysiłkowego badania sercowo-płucnego może poprawić czułość metody, ale takiego skojarzenia nie stosuje się zbyt szeroko.<sup>6</sup> EKG wysiłkowe ma mniejszą skuteczność diagnostyczną od metod obrazowych, a wyniki niediagnostyczne nie należą do rzadkości, przykładem mogą być sytuacje, w których nie uda się uzyskać 85% maksymalnej często-

ści rytmu serca, a pacjent nie ma objawów sugerujących niedokrwienie mięśnia sercowego, ponadto gdy wysiłek ograniczają przyczyny ortopedyczne i choroby pozasercowe, a także gdy zmiany EKG są niejednoznaczne. Z tego powodu konieczność rozszerzenia diagnostyki zachodzi częściej po wysiłkowym EKG niż po badaniach obrazowych.<sup>7-9</sup> W zależności od dostępności innych metod EKG wysiłkowe można uznać za postępowanie alternatywne w diagnostyce CAD ze zwężeniem tętnic wieńcowych.<sup>1,10</sup>

Testy wysiłkowe na cykloergometrze lub bieżni ruchomej dostarczają informacji nie tylko o ewentualnych zmianach odcinka ST, ale także na temat tolerancji wysiłku i objawów, jakie mogą wystąpić podczas aktywności fizycznej, odpowiedzi chronotropowej, zaburzeń rytmu serca oraz odpowiedzi ciśnienia tętniczego (zob. ROZDZ. 3.1.3). Z tego względu EKG wysiłkowe pozostaje użytecznym i ogólnie dostępnym badaniem w diagnostyce wielu pacjentów, u których się podejrzewa CAD. Może być również przydatne do oceny skuteczności leczenia farmakologicznego, rewaskularyzacji lub przy zalecaniu aktywności fizycznej osobom z kontrolowanymi objawami dławicy. Z wyżej wymienionych powodów EKG wysiłkowe powinno się wykonywać w trakcie leczenia w celu oceny kontroli niedokrwienia mięśnia sercowego i tolerancji wysiłku fizycznego. Jak dotąd nie zbadano wpływu rutynowo powtarzanych EKG wysiłkowych na wyniki pacjentów.

#### 1.1.2. Echokardiografia obciążeniowa

Echokardiografię obciążeniową można wykonać podczas wysiłku (na bieżni ruchomej lub cykloergometrze) albo z zastosowaniem leków.<sup>11</sup> Próba wysiłkowa dostarcza istotnych informacji o czasie trwania wysiłku, wpływie zmiany obciążenia na częstotliwość rytmu serca, ciśnienie tętnicze i EKG. Dlatego, jeśli to możliwe, zaleca się wykonanie badania podczas wysiłku, z uwagi na bardziej fizjologiczne warunki pracy serca niż po podaniu leku, mimo że obie metody cechują takie same czułość i swoistość.<sup>12</sup> W najnowszej metaanalizie badań dotyczących metod diagnostycznych CAD łączna czułość i swoistość echokardiografii obciążeniowej w rozpoznawaniu CAD z istotnym zwężeniem tętnic wieńcowych (definiowanym jako zwężenie tętnicy wieńcowej  $\geq 50\%$ ) wyniosły odpowiednio 85 i 82%.<sup>1</sup> Niemniej jednak obciążenie związane z wysiłkiem ma mniej potencjalnych skutków ubocznych niż wywołane farmakoterapią.

Badanie z podaniem leku jest użyteczne, jeśli sprzęt niezbędny do jego przeprowadzenia w trakcie wysiłku jest niedostępny lub pacjent nie jest w stanie podjąć odpowiedniego wysiłku. Lekiem z wyboru stosowanym w celu wywołania rozbieżności pomiędzy zaopatrzeniem a zapotrzebowaniem jest dobutamina (obciążenie inotropowe). Podanie środka kontrastowego jest

niezbędne, jeśli  $\geq 2$  segmenty lewej komory nie są dobrze widoczne w spoczynku.<sup>13</sup> Zastosowanie kontrastu poprawia skuteczność diagnostyki CAD również u pacjentów z suboptymalnymi warunkami obrazowania i może być wykorzystywane rutynowo podczas badania obciążeniowego.<sup>14</sup> Proponuje się również obrazowanie odkształceń w celu zwiększenia skuteczności echokardiografii obciążeniowej.<sup>15</sup> American Society of Echocardiography/European Association of Cardiovascular Imaging nie zachęcają w swoim konsensusie do stosowania obrazowania odkształceń lub tkankowej echokardiografii doplerowskiej podczas badania obciążeniowego.<sup>16</sup> Znaczenie echokardiografii 3D jest także niejasne, a jej wartość prognostyczna w kontekście niedokrwienia mięśnia sercowego nie została jeszcze potwierdzona.<sup>17-20</sup>

Główną zaletą echokardiografii obciążeniowej w porównaniu z innymi badaniami czynnościowymi jest jej dostępność. Metoda ta pozwala uzyskać informacje o funkcji – zarówno skurczowej, jak i rozkurczowej – LV, a także zastawek serca. Nie naraża przy tym pacjenta na promieniowanie, a jej skuteczność diagnostyczna i prognostyczna jest zbliżona do technik obrazowania z wykorzystaniem radioizotopów albo rezonansu magnetycznego serca (CMR), a zarazem mniej kosztowna. Wykazano również, że echokardiografia obciążeniowa jest bardziej opłacalna od EKG wysiłkowego.<sup>21</sup>

Głównym ograniczeniem tej metody jest jej zależność od doświadczenia osoby wykonującej badanie i prawidłowej oceny zaburzeń kurczliwości ścian.

### 1.1.3. Tomografia emisyjna pojedynczego fotonu (SPECT)

Tomografia emisyjna pojedynczego fotonu (SPECT) pozwala uzyskać obrazy regionalnego pobierania znacznika przez mięsień sercowy, które odzwierciedlają względny przepływ krwi w mięśniu sercowym w spoczynku oraz podczas dynamicznego wysiłku lub z zastosowaniem obciążenia farmakologicznego.<sup>22</sup> U chorych z ciężką i zaawansowaną CAD o dysfunkcji komory indukowanej obciążeniem świadczą nie tylko ubytki perfuzji, ale także zwiększony wychwyty znacznika w płucach. Przejściowe niedokrwienne poszerzenie LV i zmniejszona frakcja wyrzutowa lewej komory (LVEF) po wysiłku są istotnymi objawami ciężkiej CAD, niezwiązanymi z perfuzją. Technika SPECT zapewnia informacje o obecności, lokalizacji i rozległości niedokrwienia mięśnia sercowego i zawału serca (MI; oraz żywotności miokardium), a także o funkcji komór serca. Badanie można wykonać w trakcie wysiłku fizycznego lub po zastosowaniu obciążenia farmakologicznego, szczególnie u pacjentów niezdolnych do wykonania adekwatnego wysiłku lub z LBBB. Szacowana dawka promieniowania, na którą narażony jest

pacjent podczas badania z najczęściej stosowanymi radiofarmaceutykami zawierającymi technet-99m, wynosi  $\approx 10$  mSv. Można ją zmniejszyć o połowę, wykonując obrazowanie jedynie podczas obciążenia lub stosując nowe, wysoko efektywne gammakamery.<sup>23</sup>

Skuteczność oceny perfuzji mięśnia sercowego za pomocą SPECT wykonanego podczas wysiłku fizycznego lub po zastosowaniu obciążenia farmakologicznego w diagnostyce CAD jest przedmiotem licznych badań. W jednej z metaanaliz oszacowano, że łączna czułość tej metody wynosi 87%, a swoistość 70%, jeśli CAD definiuje się jako zwężenie tętnicy wieńcowej w koronarografii  $>50\%$ .<sup>1</sup> Skuteczność tej metody wykazano również w badaniach wykorzystujących czynnościową definicję CAD opartą na pomiarze cząstkowej rezerwy przepływu (FFR; czułość 73–74%, swoistość 79–83%).<sup>1,24</sup> Globalne ubytki perfuzji, jak w przypadku wielonaczyniowej CAD, mogą prowadzić do niedoszacowania rozległości niedokrwienia z uwagi na względną ocenę perfuzji w SPECT. Metoda ta jest jednak, w porównaniu z EKG wysiłkowym, skuteczniejsza w diagnostyce CAD z istotnym zwężeniem tętnic wieńcowych i umożliwia uzyskanie dodatkowych informacji o lokalizacji i rozległości niedokrwienia.<sup>1</sup> Efektywność kosztowa SPECT jest najwyższa u chorych w górnym zakresie pośredniego klinicznego prawdopodobieństwa CAD przed testem (PTP).<sup>25</sup>

### 1.1.4. Pozytonowa tomografia emisyjna (PET)

W scyntygrafii perfuzyjnej metodą pozytonowej tomografii emisyjnej (PET) wykorzystuje się  $^{82}\text{Rb}$ ,  $^{13}\text{N-NH}_3$  albo  $^{15}\text{O-H}_2\text{O}$  do oceny perfuzji mięśnia sercowego w spoczynku i po zastosowaniu obciążenia farmakologicznego.<sup>26</sup> Technika ta – podobnie jak SPECT – dostarcza informacji o obecności niedokrwienia mięśnia sercowego, jego lokalizacji i rozległości, MI, żywotności miokardium i funkcji komór. Dodatkowo PET daje niepowtarzalną możliwość określenia przepływu krwi w ml/min/g, co pozwala na wykrycie choroby mikronaczyniowej i lepszą ocenę rozległości niedokrwienia w wielonaczyniowej CAD. Ryzyko związane z zastosowaniem obciążenia farmakologicznego lekami naczyniorozszerzającymi jest podobne jak w SPECT, przy znacznie mniejszej ekspozycji pacjenta na promieniowanie ( $\sim 1\text{--}4$  mSv) dzięki krótszemu okresowi półtrwania stosowanych znaczników.

Obrazowanie perfuzji mięśnia sercowego techniką PET cechuje się dużą skutecznością w wykrywaniu CAD dzięki wysokiej jakości obrazu, pewności interpretacyjnej i dokładności diagnostycznej.<sup>27-30</sup> Metaanaliza badań diagnostycznych wykazała, że łączna czułość i swoistość tej metody wynoszą odpowiednio 90 i 85%, jeśli CAD definiowano jako zwężenie tętnicy wieńcowej w koronarografii  $>50\%$ , oraz odpowiednio 89 i 85% w CAD określonym na podsta-

wie FFR.<sup>1</sup> Otyłość pacjenta ma mniejszy wpływ na jakość obrazu w PET niż w SPECT. Ocena ilościowa przepływu krwi w mięśniu sercowym ułatwia wykrycie rozległej CAD dużego ryzyka (porównanie wychwytu znacznika w różnych obszarach).<sup>31-34</sup> Zarówno tomograf emisyjny, jak i znaczniki wykorzystywane w PET są mniej dostępne niż SPECT. W diagnostyce CAD wykorzystuje się zatem tę metodę rzadziej niż inne techniki obciążeniowe.

#### 1.1.5. Rezonans magnetyczny serca (CMR) z próbą obciążeniową

Rezonans magnetyczny serca (CMR) z próbą obciążeniową można wykonać za pomocą leków, co pozwala ocenić perfuzję mięśnia sercowego i zmiany w kurczliwości ścian LV w odpowiedzi na obciążenie. Stosuje się w tym celu głównie leki naczyniorozszerzające i dobutaminę.<sup>35</sup> W praktyce klinicznej nigdy nie wykorzystuje się wysiłku fizycznego w obciążeniowym CMR. Dobutamina zwiększa zapotrzebowanie mięśnia sercowego na krew i wywołuje zaburzenia kurczliwości spowodowane niedokrwieniem w przypadku CAD podobnie jak w echokardiografii obciążeniowej. Profile bezpieczeństwa są w obu technikach porównywalne.<sup>36</sup> Leki naczyniorozszerzające zwiększają przepływ przez tętnice wieńcowe, co powoduje różnice w perfuzji mięśnia sercowego u pacjentów z CAD. Najczęściej wykorzystuje się technikę perfuzji obciążeniowej z użyciem leków naczyniorozszerzających. Analizy dokonuje się albo przez wizualną ocenę obszarów zmniejszonej perfuzji o niskim poziomie sygnału, albo za pomocą narzędzi programowych. Podjęto wiele prób ustalenia półilościowej i ilościowej oceny perfuzji w CMR, ale zastosowanie kliniczne tych narzędzi pozostaje niejasne.<sup>37</sup>

Obrazowanie perfuzji metodą CMR cechuje wysoka dokładność diagnostyczna,<sup>24,28,38,39</sup> wyróżniają ją ponadto nieobecność artefaktów wynikających z osłabienia sygnału, wysoka rozdzielczość przestrzenna i brak promieniowania. W jednej z metaanaliz łączna czułość i swoistość w diagnostyce CAD (definiowanej jako zwężenie średnicy tętnicy wieńcowej  $\geq 50\%$ ) wyniosły odpowiednio 90 i 80%.<sup>1</sup> Obrazowanie perfuzji mięśnia sercowego metodą CMR sprawdza się również u kobiet,<sup>40</sup> choć udział choroby mikronaczyniowej pozostaje w tej populacji niejasny.<sup>41</sup> Głównymi wadami CMR są mała dostępność, potrzeba zapewnienia wysoko wykwalifikowanych specjalistów, brak analizy ilościowej oraz wysokie koszty badania.

#### 1.1.6. Tomografia komputerowa (CT)

Nowoczesne systemy wielorzędowej tomografii komputerowej (CT) z możliwością jednoczesnej rejestracji co najmniej 64 warstw o szerokości poniżej milimetra oraz akwizycji obrazu wyzwolonej EKG lub rekonstrukcji obrazu bramkowa-

nego EKG, umożliwiają dokładne zobrazowanie tętnic wieńcowych u wielu pacjentów.<sup>42</sup> W celu wykrycia i ilościowej oceny zwapnień w naczyniach wieńcowych można wykonać obrazowanie CT bez środka kontrastowego. Ocena zwapnień w tętnicach wieńcowych (*calcium score*) pozwala na lepsze oszacowanie PTP CAD w porównaniu z modelami opartymi na wieku, płci i rodzaju bólu w klatce piersiowej.<sup>43</sup> Stopień uwapnienia nie wykazuje jednak wiarygodnej korelacji z obecnością i nasileniem zwężeń. Po dożylnym podaniu środka kontrastowego CTA tętnic wieńcowych ukazuje światło tętnic wieńcowych oraz zwapniałe i nieuwapnione blaszki miażdżycowe.<sup>42</sup> Protokoły akwizycji CTA tętnic wieńcowych powinny obejmować metody zmniejszania ekspozycji na promieniowanie do najniższego możliwego poziomu.<sup>42</sup>

##### 1.1.6.1. Angiografia metodą tomografii komputerowej (CTA) tętnic wieńcowych

Zgodnie z konsensusem ekspertów angiografię metodą tomografii komputerowej (CTA) tętnic wieńcowych należy wykonywać tylko u chorych zdolnych do wstrzymywania oddechu, bez znacznej nadwagi i z zachowanym rytmem zatokowym.<sup>42</sup> Optymalnie częstotliwość rytmu serca powinno się zmniejszyć do  $< 60$  uderzeń/min.<sup>42</sup> W celu rozszerzenia tętnic wieńcowych podaje się azotany podjęzykowo. Obecność wyraźnych zwapnień w tętnicach może utrudniać interpretację CTA tętnic wieńcowych i niekorzystnie wpływać na swoistość badania. W przypadku zaawansowanych zwapnień decyzję o kontynuowaniu CTA tętnic wieńcowych należy uzależniać od stanu konkretnego pacjenta, biorąc pod uwagę ogólną jakość obrazu i rozmieszczenie uwapnionych blaszek.

W badaniach porównawczych dotyczących koronarografii CTA tętnic wieńcowych wykazywała bardzo dużą czułość w wykrywaniu zwężeń tętnic wieńcowych u osób z podejrzeniem CAD (łączna czułość 95,6% w metaanalizie obejmującej 30 badań i 3722 osób).<sup>44</sup> Łączna swoistość była mniejsza i wynosiła 81,5%. Bardzo mały iloraz wiarygodności wyniku ujemnego (0,022) wiąże się z dużą czułością w identyfikacji zwężeń naczyń wieńcowych. Kilka prospektywnych rejestrów wykazało, że brak zwężeń w CTA koreluje z wyjątkowo dobrym rokowaniem,<sup>45,46</sup> a duże prospektywne badanie z randomizacją PROMISE (Prospective Multicenter Imaging Study for Evaluation of Chest Pain) dostarczyło dowodów, że odsetek zdarzeń sercowych u osób, u których jako pierwsze badanie dodatkowe zastosowano CTA tętnic wieńcowych, nie różnił się od odsetka odnotowanego u pacjentów, u których w pierwszej kolejności wykonano badania czynnościowe.<sup>47</sup> W prospektywnym badaniu SCOT-HEART (Scottish Computed Tomography of the HEART) zdarzenia związane z CAD występowały rzadziej u osób z CAD, u których początkowe ba-

danie uzupełniono o CTA tętnic wieńcowych.<sup>48</sup> Należy zauważyć, że słaba jakość obrazu, istotne zwapnienie i brak doświadczenia interpretującej go osoby mogą prowadzić do przeszacowania nasilenia zwężenia w CTA.<sup>49</sup> U chorych uprzednio rewaskularyzowanych (np. po pomostowaniu aortalno-wieńcowym lub stentowaniu) dokładność CTA często zaburza efekt uśrednienia i niepełna ocena naczyń natywnych.

#### 1.1.6.2. Pomiar cząstkowej rezerwy przepływu wieńcowego i perfuzji mięśnia sercowego metodą tomografii komputerowej (FFRCT)

CTA pozwala na obrazowanie morfologii tętnic wieńcowych, lecz nie dostarcza informacji na temat hemodynamicznego znaczenia zwężenia. Można ją jednak uzupełnić o wirtualną FFR wyliczaną na podstawie obrazu CT ( $FFR_{CT}$ )<sup>50</sup> lub obrazowanie perfuzji mięśnia sercowego w CT z próbą obciążeniową,<sup>24,51</sup> aby poprawić korelację z wynikami uzyskanymi dzięki połączeniu inwazyjnej koronarografii (ICA) z nieinwazyjnymi badaniami obciążeniowymi. Obliczając  $FFR_{CT}$ , wykorzystuje się dane anatomiczne uzyskane podczas spoczynkowej CT i na ich podstawie symuluje się wyniki FFR. Badania porównawcze wykazały dokładność tej metody  $\approx 85\%$  w porównaniu z inwazyjnymi pomiarami FFR.<sup>51</sup> Retrospektywne analizy rejestrów i opracowania danych z badań klinicznych, a także małe badania z randomizacją, w których uzależniano decyzje dotyczące dalszego leczenia od wyniku CTA tętnic wieńcowych z  $FFR_{CT}$ , wykazały, że  $FFR_{CT}$  niewykazujące niedokrwienia wiążą się z korzystnym rokowaniem.<sup>52-54</sup> U pacjentów z umiarkowanym zwężeniem naczyń wieńcowych  $FFR_{CT}$  okazała się skuteczna w odróżnieniu osób niewymagających dalszych badań ani interwencji od chorych obciążonych dużym ryzykiem, u których ICA i ewentualna rewaskularyzacja mogą być konieczne.<sup>55,56</sup> W badaniu z randomizacją, w którym porównano CTA tętnic wieńcowych połączone z  $FFR_{CT}$  z ICA, CTA z  $FFR_{CT}$  okazała się skuteczna w diagnostyce i typowaniu naczynia do rewaskularyzacji u osób z zaawansowaną wielonaczyniową CAD.<sup>57,58</sup> Dotychczas nie przeprowadzono prospektywnych badań porównujących CTA tętnic wieńcowych połączonej z  $FFR_{CT}$  z innymi metodami diagnostyki nieinwazyjnej.

W obrazowaniu perfuzji mięśnia sercowego za pomocą CT z próbą obciążeniową można zastosować różne protokoły. Czułość badania wynosi 88%, a swoistość 80% w porównaniu z inwazyjnym pomiarem FFR,<sup>24</sup> czego jednak nie udało się potwierdzić w badaniach prospektywnych.

#### 1.1.7. Techniki hybrydowe

Techniki hybrydowe – SPECT/CT, PET/CT i PET/CMR – są dostępne od niedawna. Obrazowanie hybrydowe umożliwia łączenie obrazowania anatomii tętnic wieńcowych metodą CTA

z oceną niedokrwienia mięśnia sercowego poprzez badanie perfuzyjne. Od czasu opublikowania poprzedniej wersji wytycznych ukazały się wyniki wielu badań dotyczących obrazowania hybrydowego w kontekście diagnostyki CAD, a metaanaliza dostępnych danych wskazuje na ich większą – w porównaniu z każdą z technik osobno – swoistość, bez znaczącego spadku czułości.<sup>59</sup> Nadal jednak konieczne są dalsze badania, aby określić, jakiej grupie pacjentów obrazowanie hybrydowe przysłuży się najbardziej oraz w jaki sposób należy optymalnie łączyć różne metody.<sup>60</sup>

#### 1.1.8. Inwazyjna koronarografia (ICA)

W ostatnim czasie wprowadzono wiele nowych wskaźników oceny przepływu krwi w obciążeniu i w spoczynku. Dostępne dane dotyczące ich mocy diagnostycznej i prognostycznej zebrano w **TABELI UZUPEŁNIAJĄCEJ 1**. Niedawno zaproponowane wskaźniki porównano z FFR jako standardem oceny czynnościowej. Dostępne są prospektywne próby wyników dla FFR i chwilowego gradientu ciśnienia przez zwężenie w fazie rozkurczu (iwFR).

### 1.2. Ocena ryzyka

#### 1.2.1. Stratyfikacja ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych na podstawie oceny klinicznej

Wykazano skuteczność skal oceny ryzyka uwzględniających parametry kliniczne w prognozowaniu zdarzeń u chorych z przewlekłą CAD. Ponadto jeśli się uzupełni parametry kliniczne o oznaczenia biomarkerów, skala ryzyka może być jeszcze dokładniejsza. Ostatnio opracowano oparty na biomarkerach model ryzyka, który umożliwi przewidywanie umieralności z przyczyn sercowo-naczyniowych u chorych ze stabilną CAD. Model opracowano na podstawie badania kohortowego z randomizacją, które objęło 13 164 osób i zostało zewnętrżnie zwalidowane na grupie 1547 pacjentów.<sup>82</sup> Wyróżniono trzy biomarkery o największym znaczeniu: N-końcowy fragment propeptydu natriuretyczny typu B (NT-proBNP), wysokoczułą troponinę T oraz cholesterol frakcji lipoprotein o małej gęstości (LDL-C). Model prognostyczny obejmuje wiek (**Age**), biomarkery (**Biomarkers**) i dane kliniczne (**Clinical variables**) – zob. **RYCINA UZUPEŁNIAJĄCA 1**. Model ABC-CHD ma wysoką ujemną wartość predykcyjną w przewidywaniu zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych (C-indeks wyniósł 0,81 w populacji badanej i 0,78 w populacji, w której weryfikowano model).

12-odprowadzeniowe EKG powinno się brać pod uwagę w stratyfikacji ryzyka u każdego pacjenta w celu określenia rytmu serca i jego częstotliwości, wykrycia zmian sugerujących nieme niedokrwienie/MI oraz rozpoznania nieprawidłowości poszczególnych składowych elektrokardiograficznych (np. odstępów PR i QT, zespołów QRS).

**TABELA UZUPEŁNIAJĄCA 1.** Wskaźniki istotności hemodynamicznej zwężenia w obrębie tętnic wieńcowych oparte na inwazyjnych pomiarach ciśnienia<sup>a</sup>

		Wskaźnik	Walidacja	Skuteczność diagnostyczna (%)	+LR	-LR	Piśmiennictwo
rozpoznanie	przekrwienie	FFR	EKG wysiłkowe, scyntygrafia z talem, DSE	93	88	0,12	61
			CMR	92	11,72	0,09	62
		FFR	H <sub>2</sub> <sup>15</sup> O-PET	-	4,5	0,23	63
		FFR	<sup>13</sup> N-PET	73,9	2,9	0,38	64
		cFFR	FFR	85,8	16,13	0,25	65
	bez przekrwienia	iwFR	FFR	80,4–82,5	4,48–5,98	0,26–0,31	66,67
			<sup>13</sup> N-PET	71,3	2,47	0,4	64
		Pd/Pa	FFR	81,5	6,41	0,27	66
			iwFR	93	16,32	0,09	68
			<sup>13</sup> N-PET	74,8	3,03	0,37	64
		dPR	FFR	78	8,57	0,43	69
			iwFR	98	99	0,08	69
		RFR	FFR	81,3	4,38	0,24	70
			iwFR	97,4	94,5	0,06	70
<b>rokowanie</b>		<b>porównano z</b>		<b>typ badania</b>	<b>korzyść kliniczna</b>		
	przekrwienie	FFR	ocena angiograficzna, leczenie farmakologiczne	wyższość ( <i>superiority</i> )	MACE, spontaniczny MI, pilna rewaskularyzacja (5 lat)		71-78
	bez przekrwienia	iwFR	ocena na podstawie FFR	brak niższości ( <i>non-inferiority</i> )	MACE (1 rok)		79,80
		Pd/Pa	-	-	-		-
		dPR	-	-	-		-
		RFR	-	-	-		-

**a** Uwzględniono wyłącznie wskaźniki oparte na pomiarach ciśnienia, a ich skuteczność diagnostyczną porównano z nieprawidłowymi wynikami nieinwazyjnych badań czynnościowych lub FFR, użytych jako badania referencyjne. FFR wyróżnia się najwyższą skutecznością diagnostyczną. Wszystkie NHPI cechuje wysoka skuteczność diagnostyczna. W przypadku Pd/Pa, dPR i RFR warto odnotować wysoki wskaźnik wiarygodności wyniku dodatniego (>10) i niski wskaźnik wiarygodności wyniku ujemnego (<1) w przewidywaniu nieprawidłowych wyników iwFR, co sugeruje efekt klasy i znalazło odzwierciedlenie w ostatnich zmianach dokumentu ACC/AATS/AHA/ASE/ASNC/SCAI/SCCT/STS dotyczącego stosowania właściwych kryteriów rewaskularyzacji wieńcowej u pacjentów ze stabilną chorobą niedokrwienną serca.<sup>81</sup>

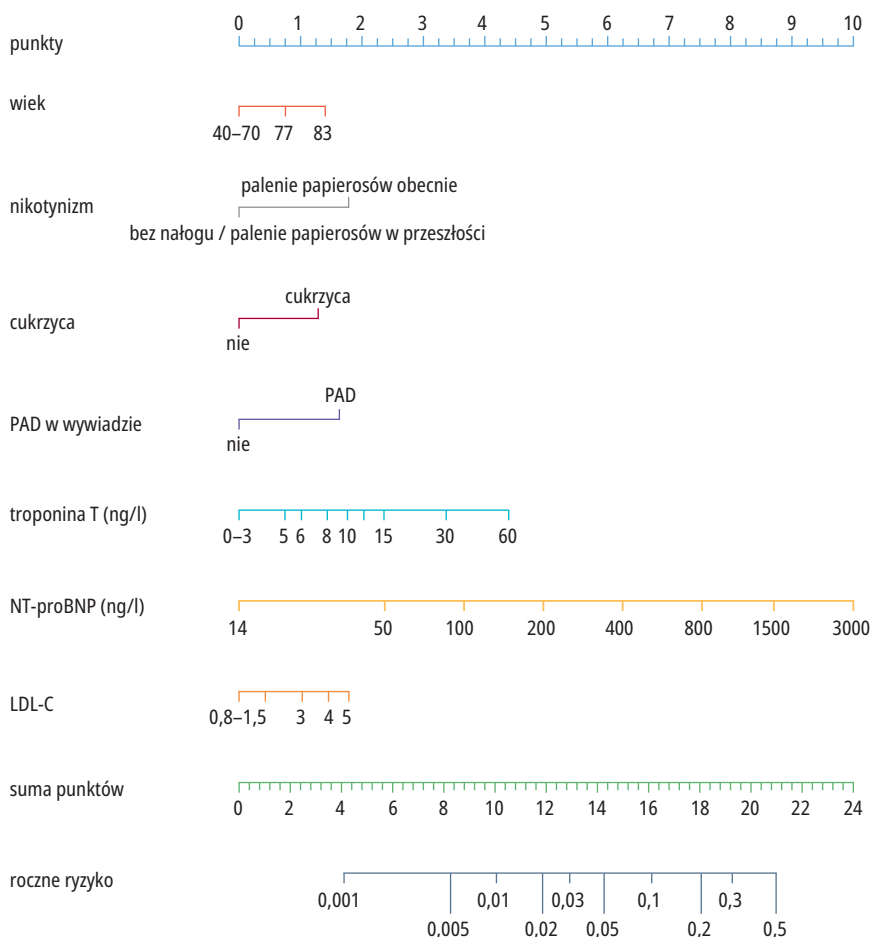
Skróty: cFFR – ocena cząstkowej rezerwy przepływu z zastosowaniem kontrastu, CMR – rezonans magnetyczny serca, dPR – ciśnienie rozkurczowe, DSE – echokardiografia obciążeniowa z dobutaminą, FFR – cząstkowa rezerwa przepływu, iwFR – chwilowy gradient ciśnienia przez zwężenie w fazie rozkurczu, +LR – wskaźnik wiarygodności wyniku dodatniego, -LR – wskaźnik wiarygodności wyniku ujemnego, MACE – poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe, MI – zawał serca, NHPI – spoczynkowe inwazyjne wskaźniki oparte na pomiarze ciśnienia, Pd/Pa – stosunek ciśnienia w tętnicy wieńcowej do ciśnienia w aortalnej, PET – pozytonowa tomografia emisyjna, RFR – wskaźnik różnicy ciśnienia dla skurczu i rozkurczu w spoczynku

### 1.2.2. Stratyfikacja ryzyka zdarzenia sercowego na podstawie funkcji komór serca

Najsilniejszym predyktorem długoterminowego przeżycia jest funkcja LV. U osób z przewlekłym zespołem wieńcowym (CCS) śmiertelność zwiększa się wraz ze zmniejszaniem się LVEF. W rejestrze CASS (Coronary Artery Surgery Study) 12-letni wskaźnik przeżycia u pacjentów z LVEF  $\geq 50\%$ , 35–49 i  $< 35\%$  wynosił odpowiednio 73, 54 i 21% ( $p = 0,0001$ ).<sup>83</sup> Dlatego chorych z LVEF  $< 50\%$  zalicza się już do grupy zwiększonego ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych (śmiertelność roczna  $> 3\%$ ), nawet bez uwzględnienia dodatkowych czynni-

ków ryzyka, takich jak rozległość niedokrwienia. Ponieważ LVEF  $< 50\%$  powoduje tak istotne zwiększenie ryzyka zdarzeń, poszukiwanie zwężonych naczyń powodujących niedokrwienie może mieć u osób z takim wynikiem duże znaczenie.<sup>84,85</sup>

Chociaż prawdopodobieństwo zachowania prawidłowej funkcji skurczowej komór u osób z prawidłowymi wynikami EKG i RTG klatki piersiowej i bez zawału serca (MI) w wywiadzie<sup>86</sup> jest duże, bezobjawowa dysfunkcja komór nie należy u nich do rzadkości.<sup>87</sup> Z tego względu zaleca się wykonanie spoczynkowego badania echokardiograficznego w przypadku każdego podejrze-



**RYCINA UZUPEŁNIAJĄCA 1.** Kalkulator modelu ABC-CHD

Skróty: CHD – choroba wieńcowa, LDL-C – cholesterol frakcji lipoprotein o małej gęstości, NT-proBNP – N-końcowy fragment propeptydu natriuretycznego typu B, PAD – choroba tętnic obwodowych

nia CCS. Jest ono doskonałym narzędziem diagnostycznym do przewidywania ryzyka w CCS. Dostarcza cennych informacji dotyczących nie tylko frakcji wyrzutowej i przebytego MI, ale także anatomii serca i funkcji zastawek.

Coraz większą rolę odgrywają nowe narzędzia diagnostyczne stosowane do oceny czynności mięśnia sercowego. U chorych z CAD do połowy zgonów dochodzi nagle, a u większości LVEF jest >50%.<sup>88</sup> W tej grupie pacjentów LVEF ma ograniczone zastosowanie jako marker ryzyka. Funkcja skurczowa może być zaburzona bez zmniejszenia LVEF, a dodatkowe znaczenie w ocenie ryzyka u pacjentów z CCS, szczególnie z LVEF >35%, ma zmniejszenie globalnego odkształcenia podłużnego (GLS) o >2 SD poniżej dolnej granicy normy.<sup>89-91</sup> Badanie echokardiograficzne rozpoczyna się od oceny wizualnej i pomiaru LVEF, a jeśli LVEF jest prawidłowa, wykonuje się pomiar GLS. Stwierdzenie zmniejszonego GLS jest markerem zwiększonego ryzyka śmiertelności i arytmii złośliwych.

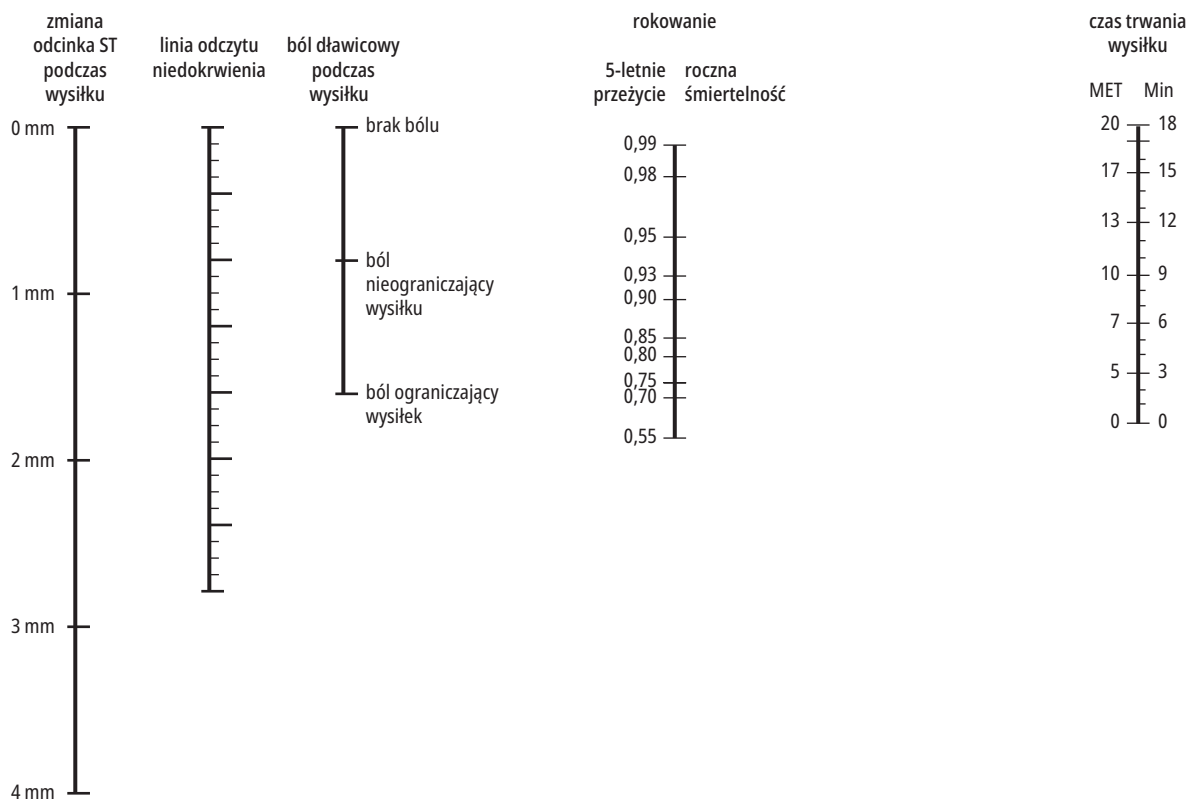
### 1.2.3. Zalecenia dotyczące oceny ryzyka po wykonaniu badań dodatkowych

#### 1.2.3.1. Elektrokardiogram wysiłkowy

EKG wysiłkowe jest najlepiej sprawdzonym narzędziem oceny ryzyka zdarzeń sercowych u pacjentów z CCS. Pojawienie się obniżenia odcinka ST w połączeniu z dławicą wysiłkową przy małym obciążeniu wiąże się z dużym ryzykiem zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych. Równie silnym wskaźnikiem rokowniczym jest wydolność fizyczna.<sup>92-94</sup>

Rokowanie w przypadku prawidłowego wyniku EKG wysiłkowego i małego ryzyka klinicznego ciężkiej CAD jest doskonałe (roczna umieralność z przyczyn sercowych lub MI wynosi <1%).<sup>95</sup> Sprawdzone narzędzie służącym do identyfikacji pacjentów dużego ryzyka, u których współczynnik zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych wynosi >3%/rok, jest Wskaźnik Duke'a (Duke Treadmill Score; zob. Ryc. UZUP. 2)<sup>96</sup> ([www.cardiology.org/tools/medcalc/duke/](http://www.cardiology.org/tools/medcalc/duke/)).





**RYCINA UZUPEŁNIAJĄCA 2.** Wskaźnik Duke'a (Duke Treadmill Score) służący do oceny ryzyka w przewlekłych zespołach wieńcowych

Nomogram powiązań prognostycznych ujęty we wskaźniku Duke'a.<sup>97</sup> Rokowanie określa się w 5 krokach: 1) zaznaczenie na linii zmiany odcinka ST obserwowanych zmian (największe uniesienie lub obniżenie odcinka ST w odniesieniu do zapisu w spoczynku); 2) zaznaczenie na linii bólu dławicowego obserwowanego stopnia dolegliwości dławicowych podczas wysiłku; 3) połączenie linią prostą punktów wyznaczonych w poprzednich etapach i wyznaczenie wartości na linii odczytu niedokrwienia; 4) zaznaczenie łącznej liczby minut testu wysiłkowego przeprowadzonego zgodnie z protokołem Bruce'a lub jej ekwiwalentu pod postacią wielokrotności równoważnika metabolicznego (MET) dla badania przeprowadzonego według alternatywnego protokołu (w krajach, w których stosuje się ergometr rowerowy, można – z zasady – przyjąć, że: 3 MET ≈ 25 W, 5 MET ≈ 75 W, 6–7 MET ≈ 100 W, 9 MET ≈ 150 W i 13 MET ≈ 200 W); 5) wyznaczenie linii łączącej punkty na linii czasu trwania wysiłku i linii odczytu niedokrwienia – przecięcie tej linii z linią rokowania określa 5-letnie przeżycie i średnią roczną śmiertelność dla pacjentów o takich cechach.

### 1.2.3.2. Echokardiografia spoczynkowa i obciążeniowa

Badanie echokardiograficzne jest doskonałym narzędziem diagnostycznym służącym do przewidywania ryzyka u pacjentów z CCS. Dostarcza cennych informacji na temat anatomii serca, funkcji zastawek, kurczliwości mięśnia sercowego oraz LVEF. Coraz większego znaczenia zaczynają nabierać nowsze metody oceny czynności mięśnia sercowego, wśród nich echokardiografia obciążeniowa, dzięki której można skutecznie przewidywać i stratyfikować ryzyko u pacjentów z CCS.<sup>98</sup> Ryzyko przyszłych zdarzeń zwiększa się wraz ze stopniem i nasileniem wywołanych obciążeniem nieprawidłowości w kurczliwości ścian mięśnia sercowego. Nawet u chorych z pozornie prawidłową czynnością mięśnia sercowego w spoczynku zaburzenia kurczliwości spowodowane w  $\geq 3$  z 16 segmentów standardowego modelu LV należy uznać za predyktor dużego ryzyka (odpowiadający rocznej śmiertelności  $>3\%$ ).<sup>99,100</sup> Łączna wartość prognostyczna prowokowanego niedokrwienia mięśnia sercowego i klinicznych czynników ryzyka jest znakomi-

ta.<sup>11,101</sup> Echokardiografia obciążeniowa wyróżnia się dużą ujemną wartością predykcyjną dla pierwotnych i wtórnych zdarzeń sercowych.<sup>102</sup> Roczne ryzyko zdarzeń u osób z prawidłowym wynikiem badania, podobnie jak w przypadku badań perfuzyjnych, wynosi  $<1\%$ .<sup>103</sup> Echokardiografia obciążeniowa ma tę zaletę, że pozwala określić lokalizację niedokrwienia, dlatego powinna być preferowana w stosunku do EKG wysiłkowego.

### 1.2.3.3. Tomografia emisyjna pojedynczego fotonu (SPECT)

Obrazowanie perfuzji mięśnia sercowego za pomocą SPECT jest dobrze udokumentowaną metodą nieinwazyjnej stratyfikacji ryzyka u pacjentów z CCS.<sup>104</sup> Łączna wartość prognostyczna prowokowanego niedokrwienia mięśnia sercowego i klinicznych czynników ryzyka jest znakomita. Duże ubytki perfuzji prowokowane obciążeniem, ubytki w  $>1$  obszarze unaczynienia, przejściowe niedokrwienne poszerzenie LV oraz zwiększony wychwyty znacznika w płucach po obciążeniu są niekorzystnymi markerami rokowniczymi.

W licznych badaniach zaobserwowano, że prowokowany obciążeniem odwracalny ubytek perfuzji  $\geq 10\%$  całkowitej objętości mięśnia LV odzwierciedla niedokrwienie w stopniu od umiarkowanego do ciężkiego, które u pacjentów z CCS wiąże się z dużym odsetkiem zdarzeń (roczna śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych lub MI  $> 3\%$ ).<sup>105</sup> Na podstawie badań obserwacyjnych dowiedziono, że ci pacjenci mogą odnieść korzyści z ICA i rewaskularyzacji.<sup>84,106</sup> Trwające obecnie badanie z randomizacją ISCHEMIA (International Study of Comparative Health Effectiveness with Medical and Invasive Approaches) dostarczy zapewne dalszych odpowiedzi na pytanie, czy początkowa strategia inwazyjna jako uzupełnienie optymalnej farmakoterapii poprawia wyniki u pacjentów z CAD i co najmniej umiarkowanym prowokowanym niedokrwieniem.<sup>107</sup> Prawidłowy wynik perfuzyjnego badania obciążeniowego wiąże się z małym odsetkiem ( $\leq 1\%$ /rok) zgonów z przyczyn sercowych i MI.<sup>95</sup>

#### 1.2.3.4. Pozytonowa tomografia emisyjna (PET)

Zakres i nasilenie niedokrwienia mięśnia sercowego w badaniu perfuzyjnym metodą PET, podobnie jak w SPECT, zostały dobrze zwalidowane pod kątem oceny rokowania u pacjentów z CCS.<sup>108</sup> Co więcej, rezerwa przepływu wieńcowego określona na podstawie ilościowej oceny perfuzji mięśnia sercowego pozwala dodatkowo oszacować ryzyko zdarzeń wieńcowych w różnych populacjach pacjentów, niezależnie od obecności i stopnia zaawansowania względnych zaburzeń perfuzji.<sup>109-111</sup> Prawidłowy wynik badania perfuzyjnego metodą PET wiąże się z małym odsetkiem ( $\leq 1\%$ /rok) niepożądanych zdarzeń sercowych.<sup>95,108</sup>

#### 1.2.3.5. Obciążeniowy rezonans magnetyczny serca (CMR)

Rezonans magnetyczny serca jest przydatny w stratyfikacji ryzyka i podejmowaniu decyzji o konieczności i sposobie przeprowadzenia rewaskularyzacji u pacjentów z CCS.<sup>112</sup> CMR pozwala na kompleksową ocenę anatomii, czynności, perfuzji oraz żywotności mięśnia sercowego. Wykazano niezależną wartość prognostyczną nieprawidłowego wyniku CMR u osób z podejrzaną CCS w 5-letnim okresie obserwacji.<sup>113</sup> Niedokrwienie mięśnia sercowego w obciążeniowym CMR umożliwia identyfikację pacjentów obciążonych dużym ryzykiem śmierci sercowej i niezakończonych zgonem MI z dokładnością porównywalną z innymi badaniami czynnościowymi.<sup>114,115</sup> Rozpoznanie blizny w mięśniu sercowym na podstawie późnego wzmocnienia kontrastowego w CMR u osób bez zaburzeń perfuzji również wiąże się ze złym rokowaniem.<sup>116</sup> Wartość rokownicza ujemnego wyniku obciążeniowego CMR jest zbliżona do innych badań czynnościowych i wiąże się z częstością zdarzeń

sercowo-naczyniowych  $< 1\%$  rocznie.<sup>115,117</sup> Liczba segmentów LV z obecnością blizny jest niezależnym od LVEF predyktorem śmiertelności.<sup>118</sup> Nowe techniki mapowania T1, polegające na uwidocznieniu rozsianych zwłóknień i nacieków, wydają się obiecującymi narzędziami do przewidywania ryzyka, nie zaleca się jednak jeszcze korzystania z nich w praktyce klinicznej.<sup>119</sup>

#### 1.2.3.6. Tomografia komputerowa (CT)

W kilku prospektywnych rejestrach wykazano, że brak zwężeń w tętnicach wieńcowych w CTA wiąże się z bardzo dobrym rokowaniem.<sup>45,46</sup> Duże, prospektywne badanie z randomizacją PROMISE wykazało, że częstość zdarzeń sercowych u pacjentów, u których CTA tętnic wieńcowych wykonano jako pierwsze badanie dodatkowe, nie różniła się od częstości odnotowanej u osób, u których najpierw przeprowadzono diagnostykę w kierunku obecności niedokrwienia.<sup>47</sup> W prospektywnym badaniu SCOT-HEART zdarzenia sercowo-naczyniowe występowały u osób z podejrzeniem CAD rzadziej, jeśli wstępną diagnostykę uzupełniono o CTA.<sup>48</sup> Wyniki powyższych badań dotyczyły przede wszystkim osób obciążonych małym prawdopodobieństwem klinicznym takich zdarzeń.

Oprócz światła tętnicy wieńcowej i zwężeń w CTA tętnic wieńcowych można – pod warunkiem, że jakość obrazu będzie wystarczająca – uwidocznić blaszkę miażdżycową. Dokładne znaczenie kliniczne wykrycia w CTA blaszki niepowodującej istotnego hemodynamicznie zwężenia nie jest jasne. Z danych pochodzących z badań i rejestrów wynika, że u osób z nieistotną hemodynamicznie blaszką miażdżycową zdarzenia sercowe występują nieznacznie częściej niż u osób z całkowicie prawidłowym obrazem tętnic wieńcowych w CT.<sup>120,121</sup> Wyniki jednego badania rejestrowego sugerują, że korzyści z leczenia statynami odnoszą jedynie pacjenci, u których uwidoczniono blaszki miażdżycowe, nie zaobserwowano ich natomiast u osób bez blaszki miażdżycowej w tętnicach wieńcowych w badaniach obrazowych.<sup>122</sup> Za wykorzystaniem CTA jako narzędzia do stratyfikacji ryzyka u pacjentów bezobjawowych nie przemawiają żadne dane, do tej pory bowiem nie przeprowadzono prospektywnych badań interwencyjnych z randomizacją.

#### 1.2.3.7. Techniki hybrydowe

Chociaż dane dotyczące technik hybrydowych są ograniczone, potencjalnie mają one wyższą wartość prognostyczną. Badania wykazały, że stopień uwapnienia tętnic wieńcowych zwiększa wartość prognostyczną obrazowania perfuzyjnego.<sup>101</sup> U pacjentów z pośrednimi zmianami w tętnicach wieńcowych wykrycie za pomocą metod hybrydowych niedokrwienia w obszarze zaopatrywanym przez daną tętnicę wiąże się z dużym ryzykiem zdarzeń.<sup>123,124</sup>

### 1.2.3.8. Inwazyjna koronarografia (ICA)

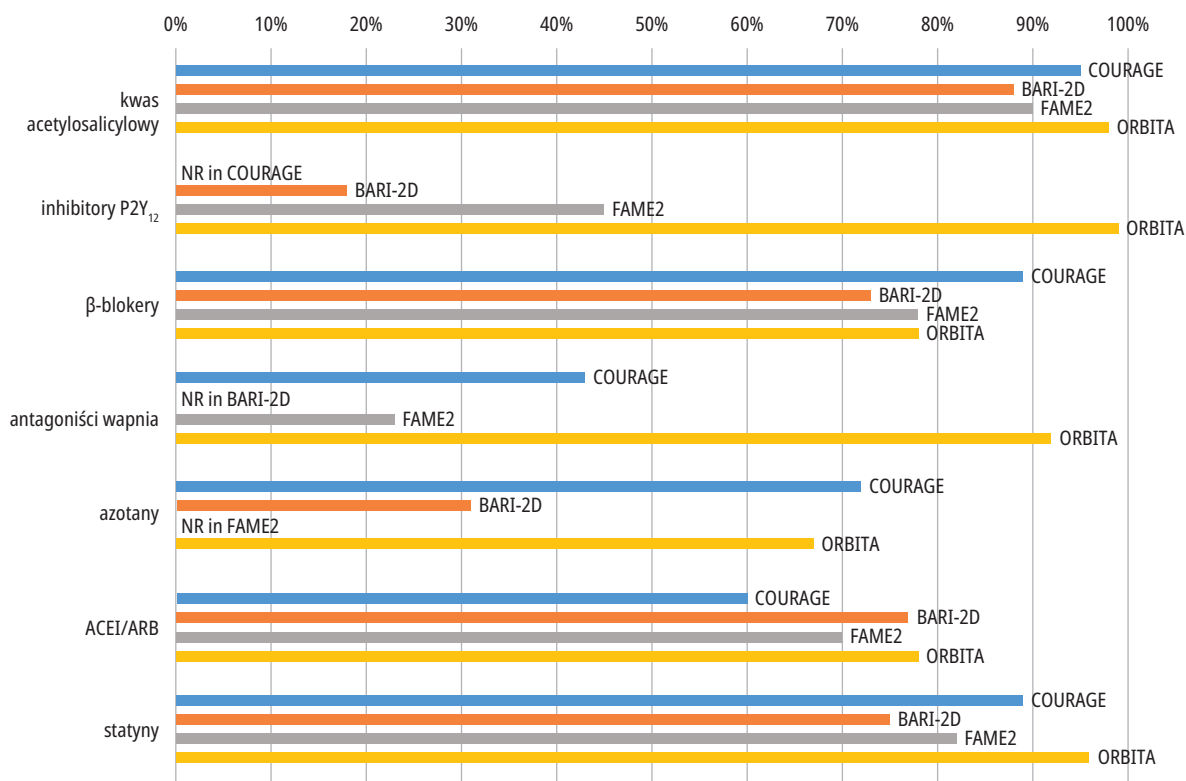
Pomimo znanych ograniczeń ICA w wykrywaniu w tętnicach wieńcowych zwężeń powodujących niedokrwienie oraz podatnych na oderwanie blaszek miażdżycowych długość i stopień zwężenia światła tętnicy oraz jego lokalizacja mają znaczenie prognostyczne u pacjentów z bólem w klatce piersiowej.<sup>125-127</sup> Zastosowano kilka wskaźników prognostycznych w celu powiązania ciężkości choroby z ryzykiem zdarzeń sercowych; najprostszym i najczęściej stosowanym jest klasyfikacja CAD z podziałem na chorobę jedno-, dwu- i trójnaczyniową oraz chorobę pnia lewej tętnicy wieńcowej (LM). W rejestrze CASS 12-letni okres przeżycia pacjentów z prawidłowymi tętnicami wieńcowymi oraz chorobą jedno-, dwu- i trójnaczyniową dotyczył odpowiednio 91%, 74%, 59% oraz 50% osób ( $p < 0,01$ ).<sup>83</sup>

Poza sytuacjami, w których stwierdza się w tętnicach wieńcowych obecność zwężeń  $>90\%$ , niewątpliwie wiążących się z nieprawidłowościami czynnościowymi, ocenę FFR należy wykonywać podczas ICA u pacjentów z obecnością zwężeń  $<90\%$  i niejednoznacznymi wynikami nieinwazyjnych badań obciążeniowych.<sup>128</sup> Ponadto

metaanaliza danych pacjentów i analiza podgrup w kontrolowanych badaniach z randomizacją wykazały odwrotną zależność między wartościami FFR a ryzykiem wystąpienia punktów końcowych po roku i dwóch latach.<sup>129,130</sup> Techniki obrazowania wewnątrznacyniowego (np. ultrasonografia wewnątrznacyniowa lub optyczna tomografia koherentna) wykazały dużą skuteczność w ocenie wartości FFR, szczególnie w przypadku zwężeń zlokalizowanych w LM. Można je brać pod uwagę w ocenie nasilenia zwężenia w LM, przede wszystkim w celu dalszej optymalizacji przezskórnej interwencji wieńcowej.<sup>129,130</sup> Dodatkowo nasilenie miażdżycy, minimalne pole powierzchni światła tętnicy oraz obecność niestabilnych blaszek miażdżycowych, rozpoznawane podczas badania metodą ultrasonografii wewnątrznacyniowej z oceną wirtualnej histologii, wiązały się z występowaniem niekorzystnych zdarzeń sercowo-naczyniowych związanych z blaszką miażdżycową.<sup>133</sup>

### 1.3. Leczenie farmakologiczne

Zob. RYCINA UZUPEŁNIAJĄCA 3, TABELA UZUPEŁNIAJĄCA 2, TABELA UZUPEŁNIAJĄCA 3.



**RYCINA UZUPEŁNIAJĄCA 3.** Leczenie farmakologiczne w kontrolowanych badaniach z randomizacją, w których porównano przezskórną interwencję wieńcową z leczeniem farmakologicznym w przewlekłych zespołach wieńcowych<sup>73,134-136</sup>

Skróty: ACEI – inhibitor konwertazy angiotensyny, ARB – bloker receptora angiotensynowego (sartan), BARI-2D – Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes, COURAGE – Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation, FAME2 – Fractional Flow Reserve versus Angiography for Multivessel Evaluation 2, NR – nie zgłaszano, ORBITA – Objective Randomised Blinded Investigation with optimalmedical Therapy of Angioplasty in stable angina, PCI – przezskórna interwencja wieńcowa

**TABELA UZUPEŁNIAJĄCA 2. Mechanizm działania leków przeciwdławicowych**

Leki	Mechanizm działania
β-adrenolityki	β-adrenolityki zmniejszają częstotliwość rytmu serca, kurczliwość i przewodnictwo przedsionkowo-komorowe, zmniejszając w ten sposób zapotrzebowanie mięśnia sercowego na tlen i czas do wystąpienia bólów w klatce piersiowej podczas wysiłku. Wydłużając czas rozkurczu, β-adrenolityki mogą zwiększać perfuzję obszarów objętych niedokrwieniem. Poszczególne leki różnią się pod względem kardioselektywności (wybiórczego wpływu na receptory β <sub>1</sub> ) i aktywności sympatykomimetycznej, lecz ich skuteczność kliniczna wydaje się taka sama. <sup>137</sup> W Europie najczęściej stosuje się β-adrenolityki z dominującą blokadą β <sub>1</sub> (np. metoprolol, bisoprolol, atenolol i nebiwolol). Często stosuje się również karwedilol, który jest niewybiórczym antagonistą β <sub>1</sub>
blokery kanałów wapniowych (CCB)	CCB działają głównie poprzez rozszerzenie naczyń i zmniejszenie obwodowego oporu naczyniowego. CCB są heterogeniczną grupą leków, które można zaklasyfikować jako dihydropirydynowe (DHP) i niedihydropirydynowe (nie-DHP), a ich wspólną właściwością farmakologiczną jest wybiórcze hamowanie otwarcia kanału L w mięśniach gładkich naczyń i mięśniu sercowym. Pochodne DHP (amlodypina, nifedypina i felodypina) działają głównie na kanały wapniowe zlokalizowane w naczyniach krwionośnych. Pochodne nie-DHP (diltiazem i werapamil) działają ino- i chronotropowo ujemnie, z czego wynikają zarówno ich właściwości przeciwdławicowe, jak i działania niepożądane
azotany	Dzięki zawartości tlenu azotu azotany łagodzą dławicę poprzez poszerzenie tętnic obwodowych i wieńcowych oraz – przede wszystkim – żył obwodowych, co prowadzi do zmniejszenia: oporu naczyniowego, redystrybucji przepływu wieńcowego oraz obciążenia wstępnego <sup>138,139</sup>
iwabradyna	Iwabradyna zmniejsza częstotliwość rytmu serca w mechanizmie wybiórczego hamowania przepływu prądu I <sub>f</sub> rozrusznika serca, który kontroluje samoistną depolaryzację węzła zatokowego. Lek zmniejsza w ten sposób zapotrzebowanie mięśnia sercowego na tlen, lecz nie wpływa na inotropizm ani na ciśnienie tętnicze <sup>140</sup>
nikorandyl	Nikorandyl powoduje rozszerzenie żył systemowych i naczyń wieńcowych oraz stymuluje wrażliwe na ATP kanały potasowe mięśni gładkich naczyń krwionośnych, a przy tym nie wywołuje wpływu na kurczliwość ani na przewodnictwo
ranolazyna	Ranolazyna jest wybiórczym inhibitorem późnego napływu prądu sodowego. W dawkach 500–2000 mg/d korzystnie wpływa na częstość występowania dolegliwości wieńcowych oraz na tolerancję wysiłku poprzez zmniejszenie przeładowania kardiomiocytów jonami wapnia, a przy tym nie wywołuje istotnego wpływu na częstotliwość rytmu serca ani na ciśnienie tętnicze <sup>141,142</sup>
trimetazydyna	Chociaż nie zaakceptowano powszechnie żadnego pojedynczego mechanizmu działania, wiadomo, że trimetazydyna wpływa na zaburzony metabolizm komórkowy, szczególnie w niedokrwiennej tkance mięśnia sercowego. U osób z cukrzycą trimetazydyna korzystnie wpływa na wartość HbA1c i glikemii <sup>143,144</sup>

Skróty: ATP – adenozyntrofosforan, AV – przedsionkowo-komorowy, BP – ciśnienie tętnicze krwi, CCB – bloker kanału wapniowego, DHP – dihydropirydyna, HbA1c – hemoglobina glikowana

**TABELA UZUPEŁNIAJĄCA 3. Poważne działania niepożądane, przeciwwskazania, interakcje lekowe i środki ostrożności podczas stosowania leków przeciwniedokrwiennych**

Grupa leków	Działania niepożądane <sup>a</sup>	Przeciwwskazania	Interakcje lekowe	Środki ostrożności
azotany krótko i długo działające <sup>138,145,146</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• bóle głowy</li> <li>• zaczerwienienie skóry</li> <li>• niedociśnienie tętnicze</li> <li>• odruchowe omdlenie i niedociśnienie ortostatyczne</li> <li>• odruchowa tachykardia</li> <li>• methemoglobinemia</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• kardiomiopatia przerostowa z zawężaniem drogi odpływu LV</li> <li>• ciężka stenoza aortalna</li> <li>• stosowanie inhibitorów PDE5</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• inhibitory PDE5 (np. sildenafil lub podobne leki)</li> <li>• α-blokery</li> <li>• CCB</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• w czasie stosowania azotanów długo działających zaleca się 10–14-godzinne przerwy, podczas których chory przyjmuje małą dawkę azotanu lub nie przyjmuje go wcale</li> </ul>
β-adrenolityki <sup>b147,148</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• zmęczenie, depresja</li> <li>• bradykardia</li> <li>• bloki przewodnictwa</li> <li>• zmniejszony inotropizm</li> <li>• skurcz oskrzeli</li> <li>• skurcz naczyń obwodowych</li> <li>• niedociśnienie ortostatyczne</li> <li>• impotencja</li> <li>• hipoglikemia/maskowanie objawów hipoglikemii</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• niskie tętno lub zaburzenia przewodzenia</li> <li>• wstrząs kardiogeny</li> <li>• astma</li> <li>• ostrożnie w COPD; można zastosować selektywny β<sub>1</sub>-bloker, jeśli pacjent jest optymalnie leczony wżewnymi sterydami i długo działającymi β-agonistami</li> <li>• ciężka choroba naczyń obwodowych</li> <li>• zdekompensowana niewydolność serca</li> <li>• dławica naczynioskurczowa</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• CCB zmniejszające częstotliwość rytmu</li> <li>• leki blokujące węzeł zatokowy lub przewodzenie przedsionkowo-komorowe</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• cukrzyca</li> <li>• COPD</li> </ul>

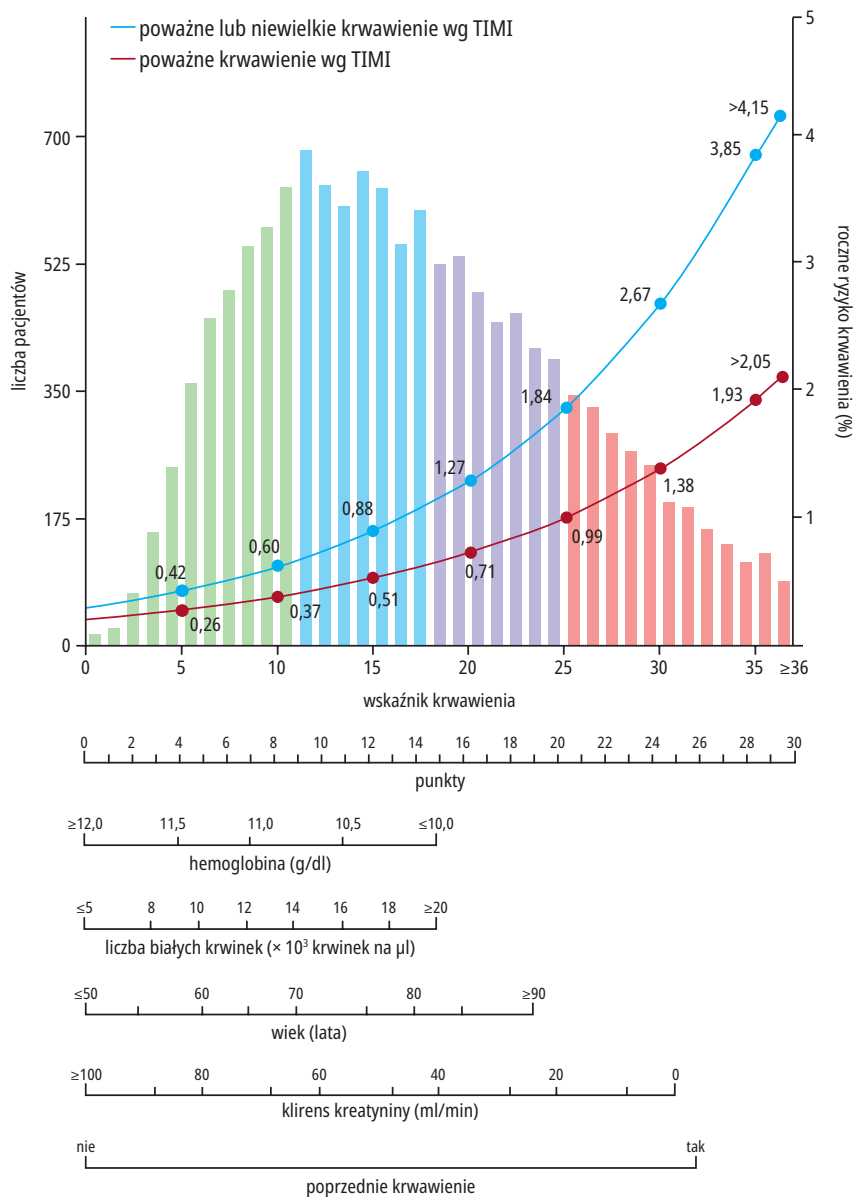
Grupa leków	Działania niepożądane <sup>a</sup>	Przeciwwskazania	Interakcje lekowe	Środki ostrożności
CCB <sup>146,147</sup> (zmniejszające częstotliwość rytmu [diltiazem i werapamil])	<ul style="list-style-type: none"> <li>• bradykardia</li> <li>• zaburzenia przewodnictwa</li> <li>• zmniejszony inotropizm</li> <li>• zaparcia</li> <li>• przerost dziąseł</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• niskie tętno lub zaburzenia rytmu serca</li> <li>• zespół chorej zatoki</li> <li>• zastoinowa niewydolność serca</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• leki działające inotropowo ujemnie (β-blokery, blokery kanałów sodowych)</li> <li>• leki działające chronotropowo ujemnie</li> <li>• substraty CYP3A4</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• niskie BP</li> </ul>
CCB <sup>138,147</sup> (dihydropirydynowe)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• bóle głowy</li> <li>• obrzęk okolicy stawów skokowych</li> <li>• zmęczenie</li> <li>• zaczerwienienie skóry</li> <li>• odruchowa tachykardia</li> <li>• przerost dziąseł</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• wstrząs kardiogeny</li> <li>• ciężka stenoz aortalna</li> <li>• kardiomiopatia przerostowa z zawężaniem drogi odpływu LV</li> <li>• niskie BP</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• substraty CYP3A4</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• uszkodzenie wątroby</li> </ul>
iwabradyna <sup>149,150</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• zaburzenia widzenia (fotyzmy)</li> <li>• bóle i zawroty głowy</li> <li>• bradykardia</li> <li>• migotanie przedsionków</li> <li>• bloki przewodnictwa</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• częstotliwość rytmu serca &lt;70 uderzeń/min</li> <li>• ostry zawał mięśnia sercowego</li> <li>• ciężka choroba wątroby</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• leki wydłużające odstępn QTc</li> <li>• silne inhibitory CYP450 lub CYP3A4</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• wiek &gt;75 lat</li> <li>• ciężka niewydolność nerek</li> <li>• w połączeniu z werapamilem lub diltiazemem</li> <li>• nie stosować u pacjentów z tachyarytmiami</li> </ul>
nikorandyl <sup>146,151</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• bóle głowy</li> <li>• zaczerwienienie skóry</li> <li>• zawroty głowy, osłabienie</li> <li>• nudności</li> <li>• niedociśnienie tętnicze</li> <li>• owrzodzenie jamy ustnej, żołądka, jelit, odbytu</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• stosowanie inhibitorów PDE5</li> <li>• wstrząs kardiogeny</li> <li>• ostra niewydolność serca</li> <li>• niskie BP</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• inhibitory PDE5 (np. sildenafil lub podobne leki)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• nie zaleca się stosowania niesteroidowych leków przeciwzapalnych w połączeniu z nikorandilem</li> </ul>
trimetazydyna <sup>152,153</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• zaburzenia ruchowe</li> <li>• dyskomfort w nadbrzuszu</li> <li>• nudności</li> <li>• wysypka, świąd, pokrzywka</li> <li>• bóle głowy</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• alergia</li> <li>• choroba Parkinsona</li> <li>• drżenie i zaburzenia ruchowe</li> <li>• ciężka niewydolność nerek</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• dotychczas nie zgłaszano</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• umiarkowana niewydolność nerek</li> <li>• podeszły wiek</li> </ul>
ranolazyna <sup>154,155</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• zawroty głowy</li> <li>• zaparcia</li> <li>• nudności</li> <li>• astenia</li> <li>• wydłużenie odstępu QT</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• marskość wątroby</li> <li>• ciężka niewydolność nerek</li> <li>• umiarkowane lub ciężkie zaburzenia czynności wątroby</li> <li>• stosowanie silnych inhibitorów CYP3A4</li> <li>• stosowanie leków przeciwaritmicznych klasy Ia lub III (innych niż amiodaron)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• substraty CYP450 (digoksyna, simwastatyna i cyklosporyna) oraz inhibitory (w tym CCB)</li> <li>• leki wydłużające odstępn QTc</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• należy zachować ostrożność przy doborze dawki u pacjentów:</li> <li>• z niewydolnością nerek (od łagodnej do umiarkowanej)</li> <li>• z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby</li> <li>• jednocześnie stosujących inhibitory CYP3A4 i P-gp</li> </ul>
allopurynol <sup>156,157</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• wysypka</li> <li>• dyskomfort w nadbrzuszu</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• nadwrażliwość</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• merkaptopuryna/azatiopryna</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ciężka niewydolność nerek</li> <li>• należy rozważyć genotypowanie allelu HLA-B*5801 u Azjatów</li> <li>• należy przerwać stosowanie przy pierwszym pojawieniu się wysypki skórnej lub innych oznak reakcji alergicznej</li> </ul>

Powyższa lista nie jest wyczerpująca; szczegółowe informacje można znaleźć w charakterystykach produktu leczniczego.

**a** Bardzo częste lub częste; mogą się różnić w ramach danej grupy leków. Szczegółowe informacje można znaleźć w charakterystykach produktu leczniczego.

**b** atenolol, metoprolol CR, bisoprolol i karwedilol

Skróty: BP – ciśnienie tętnicze krwi, CCB – bloker kanału wapniowego, COPD – przewlekła obturacyjna choroba płuc, CR – przedłużone uwalnianie, CYP – cytochrom P, HLA – ludzki antygen leukocytarny, PDE5 – fosfodiesteraza typu 5, P-gp – glikoproteina P



**RYCINA UZUPEŁNIAJĄCA 4.** Nomogram służący do szacowania ryzyka krwawienia w skali PRECISE-DAPT

Górny kwartył wskaźnika krwawienia ( $\geq 25$ ) wskazuje na duże ryzyko pozaszpitalnego poważnego (czerwona krzywa) oraz poważnego lub niewielkiego (krzywa niebieska) krwawienia wg TIMI rok po przeszłorocznej interwencji wieńcowej, podczas której stosowano podwójną terapię przeciwplatetkową.

Skróty: TIMI – Thrombolysis In Myocardial Infarction (badanie)

### 1.3.1. Zapobieganie zdarzeniom sercowym

Ocenę ryzyka krwawienia powinno się przeprowadzić u pacjentów z CCS obciążonych dużym ryzykiem niedokrwienia, którzy mogą odnieść korzyść z przedłużonego i/lub zintensyfikowanego leczenia przeciwzakrzepowego. Skala PRECISE-DAPT (Predicting Bleeding Complication in Patients Undergoing Stent Implantation and Subsequent Dual Antiplatelet Therapy) została zwalidowana jako narzędzie kliniczne ułatwiające podjęcie decyzji o wyborze leczenia u chorych po implantacji stentu.<sup>157</sup>

Punktację PRECISE-DAPT wylicza się na podstawie pięciu zmiennych (TAB. UZUP. 4), przy czym wynik w górnym kwartylu ( $\geq 25$ ) wiąże się z dużym ryzykiem krwawienia podczas podwójnego leczenia przeciwplatetkowego.

### 1.4. Rewaskularyzacja

Zob. TABELA UZUPEŁNIAJĄCA 4.

**TABELA UZUPEŁNIAJĄCA 4. Charakterystyka i wyniki badań z randomizacją dotyczących porównania przeszłonnych interwencji wieńcowych i farmakoterapii u pacjentów ze stabilną dławicą piersiową**

Badanie	Rok	Liczba badanych	Definicja SCAD	Kobiety <sup>a</sup>	DM <sup>a</sup>	MVD <sup>a</sup>	CCS klasy II-IV	Porównanie	DES	Obserwacja	Zmiana schematu leczenia	Pierwszorzędowy punkt końcowy (PCI vs MT)	Drugorzędowy punkt końcowy
COURAGE <sup>134</sup>	2007	2287	proksymalne zwężenie $\geq 70\%$ w $\geq 1$ naczyniu wieńcowym i udowodnione niedokrwienie lub zwężenie $\geq 80\%$ w $\geq 1$ naczyniu wieńcowym oraz typowe objawy dławicy piersiowej bez testów prowokacyjnych	15%	35%	70%	56%	PCI (głównie POBA i implantacja BMS) i MT vs MT	3%	4,6 roku (mediana)	33%	śmierć lub MI: 19,0 vs 18,5%; p = 0,62	<ul style="list-style-type: none"> <li>• bez istotnych różnic w zakresie: (1) zgonu, MI lub udaru; (2) ponownej hospitalizacji z powodu ACS; (3) MI; (4) zgonu; (5) udaru; (6) zgonu lub MI niezwiązanego z procedurą</li> <li>• mniej rewaskularyzacji w grupie PCI + MT i mniej objawów dławicowych podczas prawie całego okresu obserwacji (ale nie po 5 latach)</li> </ul>
COURAGE (przedłużony okres obserwacji)	2015									6,2 roku (mediana)	NR	śmierć: 25 vs 24%; p = 0,77	brak
BART-2D <sup>135</sup>	2009	2368	zwężenie $\geq 50\%$ w jednej z głównych tętnic wieńcowych i dodatni wynik testu obciążeniowego lub zwężenie $\geq 70\%$ i typowe objawy dławicowe	30%	100%	NR	NR	PCI (głównie POBA i BMS) lub CABG+MT vs MT	35% (grupa PCI)	5,3 roku (średnia)	42,1%	przeżycie: 88,3 vs 87,8%; p = 0,97	<ul style="list-style-type: none"> <li>• bez istotnych różnic w zakresie zgonu, MI i udaru pomiędzy grupami PCI lub CABG oraz grupami PCI vs MT</li> <li>• mniej zgonów, MI i udarów w grupie CABG vs MT</li> </ul>
FAME <sup>73</sup>	2012	888	$\geq 1$ zwężenie w głównej tętnicy wieńcowej i wynik FFR $\leq 0,8$	23%	27%	22%	67%	PCI (DES II generacji) + MT vs MT	100%	7 mies. (średnia)	NR	śmierć, MI lub pilna rewaskularyzacja: 4,3 vs 12,7%; p < 0,001	<ul style="list-style-type: none"> <li>• bez istotnych różnic w zakresie zgonu i MI</li> <li>• mniej pilnych, niepilnych i jakichkolwiek rewaskularyzacji w grupie PCI</li> <li>• mniej objawów dławicowych w grupie PCI</li> </ul>

Badanie	Rok	Liczba badanych	Definicja SCAD	Kobiety <sup>a</sup>	DM <sup>b</sup>	MVD <sup>a</sup>	CCS klasy II-IV	Porównanie	DES	Obserwacja	Zmiana schematu leczenia (PCI vs MT)	Pierwszorzędowy punkt końcowy (PCI vs MT)	Drugorzędowy punkt końcowy
FAME2 (2 lata) <sup>74</sup>	2014									2 lata	41%	śmierć, MI lub pilna rewaskularyzacja: 8,1 vs 19,5%; p < 0,001	<ul style="list-style-type: none"> <li>• bez istotnych różnic w zakresie zgonu i MI</li> <li>• mniej zgonów, MI i pilnych rewaskularyzacji po 7 dniach w grupie MT</li> <li>• mniej zgonów lub MI w okresie od 8. doby do 2 lat w grupie PCI</li> <li>• mniej pilnych rewaskularyzacji po 2 latach oraz w okresie od 8. doby do 2 lat w grupie PCI (włączając pilną rewaskularyzację z powodu MI, zmian w EKG lub bólów dławicowych w IV klasie CCS)</li> <li>• mniej objawów dławicowych w grupie PCI</li> </ul>
ORBITA <sup>36</sup>	2017	200	≥1 istotne zwężenie ≥70%, klinicznie kwalifikujące się do PCI	24%	22%	0%	97%	PCI (DES II generacji) + MT vs placebo + MT	100%	6 tyg.	4%	<ul style="list-style-type: none"> <li>• zwiększenie czasu wysiłku między grupami (PCI minus placebo 16,6 s, 95% CI: 8,9–42,0; p = 0,20)</li> <li>• bez różnic w zakresie częstości objawów dławicowych, stabilności objawów, ograniczenia wydolności fizycznej oraz jakości życia</li> <li>• istotnie wyższy wskaźnik kurczliwości ścian lewej komory na szczyście obciążenia w grupie PCI</li> </ul>	

a Podane odsetki dotyczą grupy kontrolnej.

Skróty: ACS – ostry zespół wieńcowy, BARI-2D – Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes, BMS – stent metalowy, CABG – pomostowanie aortalno-wieńcowe, CCS – Canadian Cardiovascular Society, CI – przedział ufności, COURAGE – Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation, DES – stent uwalniający lek, DM – cukrzyca, FAME2 – Fractional Flow Reserve versus Angiography for Multivessel Evaluation 2, FFR – cząstkowa rezerwa przepływu, MI – zawał serca, MT – leczenie farmakologiczne, MVD – choroba wielonaczyniowa, NR – nie zgłoszono, ORBITA – Objective Randomised Blinded Investigation with optimal medical Therapy of Angioplasty in stable angina, PCI – przeszłokarna interwencja wieńcowa, POBA – przeszłokarna angioplastyka balonowa, SCAD – stabilna choroba wieńcowa



## 2. Piśmiennictwo

- 1 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.
- 2 Androulakis A, Aznaouridis KA, Aggeli CJ, Roussakis GN, Michaelides AP, Kartalis AN, Stougiannos PN, Dilaveris PE, Misovoulos PI, Stefanadis CI, Kallikazaros IE. Transient ST-segment depression during paroxysms of atrial fibrillation in otherwise normal individuals: relation with underlying coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2007; 50: 1909–1911.
- 3 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.
- 4 Froelicher VF, Lehmann KG, Thomas R, Goldman S, Morrison D, Edson R, Lavoiri P, Myers J, Dennis C, Shabetari R, Do D, Froning J. The electrocardiographic exercise test in a population with reduced workup bias: diagnostic performance, computerized interpretation, and multivariable prediction. Veterans Affairs Cooperative Study in Health Services #016 (QUEXTA) Study Group. *Quantitative Exercise Testing and Angiography*. *Ann Intern Med*. 1998; 128: 965–974.
- 5 Morise AP, Diamond GA. Comparison of the sensitivity and specificity of exercise electrocardiography in biased and unbiased populations of men and women. *Am Heart J*. 1995; 130: 741–747.
- 6 Belardinelli R, Lacalaprice F, Carle F, Minnucci A, Cianci G, Perna G, D'Eusanio G. Exercise-induced myocardial ischaemia detected by cardiopulmonary exercise testing. *Eur Heart J*. 2003; 24: 1304–1313.
- 7 Siontis GC, Mavridis D, Greenwood JP, Coles B, Nikolakopoulou A, Juni P, Sa-lanti G, Windecker S. Outcomes of non-invasive diagnostic modalities for the detection of coronary artery disease: network meta-analysis of diagnostic randomized controlled trials. *BMJ*. 2018; 360: k504.
- 8 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.
- 9 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.
- 10 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.
- 11 Sicari R, Nihoyannopoulos P, Evangelista A, Kasprzak J, Lancellotti P, Poldermans D, Voigt JU, Zamorano JL; European Association of Echocardiography. Stress echocardiography expert consensus statement-executive summary: European Association of Echocardiography (EAE) (a registered branch of the ESC). *Eur Heart J*. 2009; 30: 278–289.
- 12 Heijenbroek-Kal MH, Fleischmann KE, Hunink MG. Stress echocardiography, stress single-photon-emission computed tomography and electron beam computed tomography for the assessment of coronary artery disease: a meta-analysis of diagnostic performance. *Am Heart J*. 2007; 154: 415–423.
- 13 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.
- 14 Plana JC, Mikati IA, Dokainish H, Lakkis N, Abukhalil J, Davis R, Hetzell BC, Zoghbi WA. A randomized cross-over study for evaluation of the effect of image optimization with contrast on the diagnostic accuracy of dobutamine echocardiography in coronary artery disease: the OPTIMIZE trial. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2008; 1: 145–152.
- 15 Bjork Ingul C, Stoylen A, Slordahl SA, Wiseth R, Burgess M, Marwick TH. Automated analysis of myocardial deformation at dobutamine stress echocardiography: an angiographic validation. *J Am Coll Cardiol*. 2007; 49: 1651–1659.
- 16 Mor-Avi V, Lang RM, Badano LP, Belohlavek M, Cardim NM, Derumeaux G, Galderisi M, Marwick T, Naguev SF, Sengupta PP, Sicari R, Smiseth OA, Smulevitz B, Takeuchi M, Thomas JD, Vannan M, Voigt JU, Zamorano JL. Current and evolving echocardiographic techniques for the quantitative evaluation of cardiac mechanics: ASE/EAE consensus statement on methodology and indications endorsed by the Japanese Society of Echocardiography. *Eur J Echocardiogr*. 2011; 12: 167–205.
- 17 Yang HS, Pellikka PA, McCully RB, Oh JK, Kuzkuzke JA, Khandheria BK, Chandrasekaran K. Role of biplane and biplane echocardiographically guided 3-dimensional echocardiography during dobutamine stress echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2006; 19: 1136–1143.
- 18 Yoshitani H, Takeuchi M, Mor-Avi V, Otsuji Y, Hozumi T, Yoshiyama M. Comparative diagnostic accuracy of multiplane and multislice three-dimensional dobutamine stress echocardiography in the diagnosis of coronary artery disease. *J Am Soc Echocardiogr*. 2009; 22: 437–442.
- 19 Zwas DR, Takuma S, Mullis-Jansson S, Fard A, Chaudhry H, Wu H, Di Tullio MR, Homma S. Feasibility of real-time 3-dimensional treadmill stress echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 1999; 12: 285–289.
- 20 Vamvakidou A, Gurunathan S, Senior R. Novel techniques in stress echocardiography: a focus on the advantages and disadvantages. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2016; 14: 477–494.
- 21 Gurunathan S, Zacharias K, Akhtar M, Ahmed A, Mehta V, Karogiannis N, Vamvakidou A, Khattar R, Senior R. Cost-effectiveness of a management strategy based on exercise echocardiography versus exercise electrocardiography in patients presenting with suspected angina during long term follow up: a randomized study. *Int J Cardiol*. 2018; 259: 1–7.
- 22 Verberne HJ, Acampa W, Anagnostopoulos C, Ballinger J, Bengel F, De Bondt P, Buechel RR, Cuocolo A, van Eck-Smit BL, Flotats A, Hacker M, Hindorf C, Kaufmann PA, Lindner O, Ljungberg M, Lonsdale M, Manrique A, Minarik D, Scholte AJ, Slart RH, Tragardh E, de Wit TC, Hesse B; European Association of Nuclear Medicine (EANM). EANM procedural guidelines for radionuclide myocardial perfusion imaging with SPECT and SPECT/CT: 2015 revision. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2015; 42: 1929–1940.
- 23 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.
- 24 Takx RA, Blomberg BA, El Aidi H, Habets J, de Jong PA, Nagel E, Hoffmann U, Leiner T. Diagnostic accuracy of stress myocardial perfusion imaging compared to invasive coronary angiography with fractional flow reserve meta-analysis. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2015; 8: e002666.
- 25 Tragardh E, Tan SS, Bucerius J, Gimelli A, Gaemperli O, Lindner O, Agostini D, Ubleis C, Sciacra R, Slart RH, Underwood SR, Hyafil F, Hacker M, Verberne HJ. Systematic review of cost-effectiveness of myocardial perfusion scintigraphy in patients with ischaemic heart disease: a report from the cardiovascular committee of the European Association of Nuclear Medicine. Endorsed by the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2017; 18: 825–832.
- 26 Sciacra R, Passeri A, Bucerius J, Verberne HJ, Slart RH, Lindner O, Gimelli A, Hyafil F, Agostini D, Ubleis C, Hacker M; Cardiovascular Committee of the European Association of Nuclear Medicine (EANM). Clinical use of quantitative cardiac perfusion PET: rationale, modalities and possible indications. Position paper of the Cardiovascular Committee of the European Association of Nuclear Medicine (EANM). *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2016; 43: 1530–1545.
- 27 Mc Ardle BA, Dowsley TF, deKemp RA, Wells GA, Beanlands RS. Does rubidium-82 PET have superior accuracy to SPECT perfusion imaging for the diagnosis of obstructive coronary disease?: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2012; 60: 1828–1837.
- 28 Jaarsma C, Leiner T, Bekkers SC, Crijns HJ, Wildberger JE, Nagel E, Nelemans PJ, Schalla S. Diagnostic performance of noninvasive myocardial perfusion imaging using single-photon emission computed tomography, cardiac magnetic resonance, and positron emission tomography imaging for the detection of obstructive coronary artery disease: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2012; 59: 1719–1728.
- 29 Danad I, Rajmakers PG, Driessen RS, Leipsic J, Raju R, Naoum C, Knuuti J, Maki M, Underwood RS, Min JK, Elmore K, Stuijzand WJ, van Royen N, Tulevski II, Somsen AG, Huisman MC, van Lingen AA, Heymans MW, van de Ven PM, van Kuijk J, Lammertsma AA, van Rossum AC, Knaapen P. Comparison of coronary CT angiography, SPECT, PET, and hybrid imaging for diagnosis of ischemic heart disease determined by fractional flow reserve. *JAMA Cardiol*. 2017; 2: 1100–1107.
- 30 Bateman TM, Heller GV, McGhie AI, Friedman JD, Case JA, Bryngelson JR, Hertenstein GK, Moutray KL, Reid K, Cullom SJ. Diagnostic accuracy of rest/ stress ECG-gated Rb-82 myocardial perfusion PET: comparison with ECG-gated Tc-99m sestamibi SPECT. *J Nucl Cardiol*. 2006; 13: 24–33.
- 31 Kajander SA, Joutsiniemi E, Saraste M, Pietiläa M, Ukkonen H, Saraste A, Sipiläa HT, Teräas M, Määki M, Airaksinen J, Hartiala J, Knuuti J. Clinical value of absolute quantification of myocardial perfusion with (15)O-water in coronary artery disease. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2011; 4: 678–684.
- 32 Fiechter M, Ghadri JR, Gebhard C, Fuchs TA, Pazhenkottil AP, Nkoulou RN, Herzog BA, Wyss CA, Gaemperli O, Kaufmann PA. Diagnostic value of 13N ammonia myocardial perfusion PET: added value of myocardial flow reserve. *J Nucl Med*. 2012; 53: 1230–1234.
- 33 Ziadi MC, Dekemp RA, Williams K, Guo A, Renaud JM, Chow BJ, Klein R, Rudy TD, Aung M, Garrard L, Beanlands RS. Does quantification of myocardial flow reserve using rubidium-82 positron emission tomography facilitate detection of multivessel coronary artery disease? *J Nucl Cardiol*. 2012; 19: 670–680.
- 34 Naya M, Murthy VL, Taqueti VR, Foster CR, Klein J, Garber M, Dorbala S, Hainer J, Blankstein R, Resnic F, Di Carli MF. Preserved coronary flow reserve effectively excludes high-risk coronary artery disease on angiography. *J Nucl Med*. 2014; 55: 248–255.
- 35 Le TT, Huang W, Bryant JA, Cook SA, Chin CW. Stress cardiovascular magnetic resonance imaging: current and future perspectives. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2017; 15: 181–189.
- 36 Wahl A, Paetsch I, Gollesch A, Roethemeyer S, Foell D, Gebker R, Langreck H, Klein C, Fleck E, Nagel E. Safety and feasibility of high-dose dobutamine-atropine stress cardiovascular magnetic resonance for diagnosis of myocardial ischaemia: experience in 1000 consecutive cases. *Eur Heart J*. 2004; 25: 1230–1236.

- 37 van Dijk R, van Assen M, Vliegenthart R, de Bock GH, van der Harst P, Oudkerk M. Diagnostic performance of semi-quantitative and quantitative stress CMR perfusion analysis: a meta-analysis. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2017; 19: 92.
- 38 Li M, Zhou T, Yang LF, Peng ZH, Ding J, Sun G. Diagnostic accuracy of myocardial magnetic resonance perfusion to diagnose ischemic stenosis with fractional flow reserve as reference: systematic review and meta-analysis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2014; 7: 1098–1105.
- 39 Bingham SE, Hachamovitch R. Incremental prognostic significance of combined cardiac magnetic resonance imaging, adenosine stress perfusion, delayed enhancement, and left ventricular function over preimaging information for the prediction of adverse events. *Circulation*. 2011; 123: 1509–1518.
- 40 Wallace EL, Morgan TM, Walsh TF, Dall'Armellina E, Ntim W, Hamilton CA, Hundley WG. Dobutamine cardiac magnetic resonance results predict cardiac prognosis in women with known or suspected ischemic heart disease. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2009; 2: 299–307.
- 41 Klem I, Greulich S, Heitner JF, Kim H, Vogelsberg H, Kispert EM, Ambati SR, Bruch C, Parker M, Judd RM, Kim RJ, Sechtem U. Value of cardiovascular magnetic resonance stress perfusion testing for the detection of coronary artery disease in women. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2008; 1: 436–445.
- 42 Abbara S, Blanke P, Maroules CD, Cheezum M, Choi AD, Han BK, Marwan M, Naoum C, Norgaard BL, Rubinshtein R, Schoenhagen P, Villines T, Leipsic J. SCCT guidelines for the performance and acquisition of coronary computed tomographic angiography: a report of the society of Cardiovascular Computed Tomography Guidelines Committee: Endorsed by the North American Society for Cardiovascular Imaging (NASCI). *J Cardiovasc Comput Tomogr*. 2016; 10: 435–449.
- 43 Genders TS, Steyerberg EW, Hunink MG, Nieman K, Galema TW, Mollet NR, de Feyter PJ, Krestin GP, Alkadihi H, Leschka S, Desbiolles L, Meijis 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, Feuchtnr 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, Sinitsyn V, Gopalan D, Nikolaou K, Bamberg F, Cury RC, Battle J, Maurovich-Horvat P, Bartkowszki 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.
- 44 Menke J, Kowalski J. Diagnostic accuracy and utility of coronary CT angiography with consideration of unevaluable results: a systematic review and multivariate Bayesian random-effects meta-analysis with intention to diagnose. *Eur Radiol*. 2016; 26: 451–458.
- 45 Hadamitzky M, Freissmuth B, Meyer T, Hein F, Kastrati A, Martinoff S, Schomig A, Hausleiter J. Prognostic value of coronary computed tomographic angiography for prediction of cardiac events in patients with suspected coronary artery disease. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2009; 2: 404–411.
- 46 Min JK, Dunning A, Lin FY, Achenbach S, Al-Mallah M, Budoff MJ, Cademartiri F, Callister TQ, Chang HJ, Cheng V, Chinnaiyan K, Chow BJ, Delago A, Hadamitzky M, Hausleiter J, Kaufmann P, Maffei E, Raff G, Shaw LJ, Villines T, Berman DS; CONFIRM Investigators. Age- and sex-related differences in all-cause mortality risk based on coronary computed tomography angiography findings results from the International Multicenter CONFIRM (Coronary CT Angiography Evaluation for Clinical Outcomes: An International Multicenter Registry) of 23,854 patients without known coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2011; 58: 849–860.
- 47 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.
- 48 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.
- 49 Lu MT, Meyersohn NM, Mayrhofer T, Bittner DO, Emami H, Puchner SB, Foldyna B, Mueller ME, Hearne S, Yang C, Achenbach S, Truong QA, Ghoshhajra BB, Patel MR, Ferencik M, Douglas PS, Hoffmann U. Central core laboratory versus site interpretation of coronary CT angiography: agreement and association with cardiovascular events in the PROMISE Trial. *Radiology*. 2018; 287: 87–95.
- 50 Norgaard BL, Leipsic J, Gaur S, Seneviratne S, Ko BS, Ito H, Jensen JM, Mauri L, De Bruyne B, Bezerra H, Osawa K, Marwan M, Naber C, Erglis A, Park SJ, Christiansen EH, Kaltoft A, Lassen JF, Botker HE, Achenbach S; NXT Trial Study Group. Diagnostic performance of noninvasive fractional flow reserve derived from coronary computed tomography angiography in suspected coronary artery disease: the NXT trial (Analysis of Coronary Blood Flow Using CT Angiography: Next Steps). *J Am Coll Cardiol*. 2014; 63: 1145–1155.
- 51 George RT, Mehra VC, Chen MY, Kitagawa K, Arbab-Zadeh A, Miller JM, Matheson MB, Vavere AL, Kofoed KF, Rochitte CE, Dewey M, Yaw TS, Niinuma H, Brenner W, Cox C, Clouse ME, Lima JA, Di Carli M. Myocardial CT perfusion imaging and SPECT for the diagnosis of coronary artery disease: a head-to-head comparison from the CORE320 multicenter diagnostic performance study. *Radiology*. 2014; 272: 407–416.
- 52 Norgaard BL, Hjort J, Gaur S, Hansson N, Botker HE, Leipsic J, Mathiassen ON, Grove EL, Pedersen K, Christiansen EH, Kaltoft A, Gormsen LC, Maeng M, Terkelsen CJ, Kristensen SD, Kruse L, Jensen JM. Clinical use of coronary CTA-derived FFR for decision-making in stable CAD. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2017; 10: 541–550.
- 53 Douglas PS, De Bruyne B, Pontone G, Patel MR, Norgaard BL, Byrne RA, Curzen N, Purcell I, Gutberlet M, Rioufol G, Hink U, Schuchlenz HW, Feuchtnr G, Gilard M, Andreini D, Jensen JM, Hadamitzky M, Chiswell K, Cyr D, Wilk A, Wang F, Rogers C, Hlatky MA; PLATFORM Investigators. 1-year outcomes of FFRCT-guided care in patients with suspected coronary disease: the PLATFORM study. *J Am Coll Cardiol*. 2016; 68: 435–445.
- 54 Lu MT, Ferencik M, Roberts RS, Lee KL, Ivanov A, Adami E, Mark DB, Jaffer FA, Leipsic JA, Douglas PS, Hoffmann U. Noninvasive FFR derived from coronary CT angiography: management and outcomes in the PROMISE trial. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2017; 10: 1350–1358.
- 55 Norgaard BL, Terkelsen CJ, Mathiassen ON, Grove EL, Botker HE, Parner E, Leipsic J, Steffensen FH, Riis AH, Pedersen K, Christiansen EH, Maeng M, Kruse L, Kristensen SD, Eftekhari A, Jakobsen L, Jensen JM. Coronary CT angiographic and flow reserve-guided management of patients with stable ischemic heart disease. *J Am Coll Cardiol*. 2018; 72: 2123–2134.
- 56 Sand NPR, Veien KT, Nielsen SS, Norgaard BL, Larsen P, Johansen A, Hess S, Deibjerg L, Husain M, Junker A, Thomsen KK, Rohold A, Jensen LO. Prospective comparison of FFR derived from coronary CT angiography with SPECT perfusion imaging in stable coronary artery disease: the ReASSESS study. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2018; 11: 1640–1650.
- 57 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, Doent 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.
- 58 Collet C, Miyazaki Y, Ryan N, Asano T, Tenekcioglu E, Sonck J, Andreini D, Sabate M, Brugaletta S, Stables RH, Bartorelli A, de Winter RJ, Katagiri Y, Chichareon P, De Maria GL, Suwannasom P, Cavalante R, Jonker H, Morel MA, Cosyns B, Kapteijn AP, Taggart DT, Farooq V, Escaned J, Banning A, Onuma Y, Serruys PW. Fractional flow reserve derived from computed tomographic angiography in patients with multivessel CAD. *J Am Coll Cardiol*. 2018; 71: 2756–2769.
- 59 Rizvi A, Han D, Danad I, OH B, Lee JH, Gransar H, Stuijzand WJ, Roudsari HM, Park MW, Szymonifka J, Chang HJ, Jones EC, Knaepen P, Lin FY, Min JK, Pena JM. Diagnostic performance of hybrid cardiac imaging methods for assessment of obstructive coronary artery disease compared with stand-alone coronary computed tomography angiography: a meta-analysis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2018; 11: 589–599.
- 60 Nissen L, Winther S, Westra J, Ejlersen JA, Isaksen C, Rossi A, Holm NR, Urbonaviciene G, Gormsen LC, Madsen LH, Christiansen EH, Maeng M, Knudsen LL, Frost L, Brix L, Botker HE, Petersen SE, Botcher M. Diagnosing coronary artery disease after a positive coronary computed tomography angiography: the DAN-NICAD open label, parallel, head to head, randomized controlled diagnostic accuracy trial of cardiovascular magnetic resonance and myocardial perfusion scintigraphy. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2018; 19: 369–377.
- 61 Pijls NH, De Bruyne B, Peels K, Van Der Voort PH, Bonnier HJ, Bartunek JJJ, Koolen JJ. Measurement of fractional flow reserve to assess the functional severity of coronary-artery stenoses. *N Engl J Med*. 1996; 334: 1703–1708.
- 62 Layland J, Rauhalmi S, Watkins S, Ahmed N, McClure J, Lee MM, Carrick D, O'Donnell A, Sood A, Petrie MC, May VT, Eteiba H, Lindsay M, McEntegart M, Oldroyd KG, Radjenovic A, Berry C. Assessment of fractional flow reserve in patients with recent non-ST-segment-elevation myocardial infarction: comparative study with 3-T stress perfusion cardiac magnetic resonance imaging. *Circ Cardiovasc Interv*. 2015; 8: e002207.
- 63 Marques KM, Knaepen P, Boellaard R, Lammertsma AA, Westerhof N, Visser FC. Microvascular function in viable myocardium after chronic infarction does not influence fractional flow reserve measurements. *J Nucl Med*. 2007; 48: 1987–1992.
- 64 Hwang D, Jeon KH, Lee JM, Park J, Kim CH, Tong Y, Zhang J, Bang JI, Suh M, Paeng JC, Na SH, Cheon GJ, Cook CM, Davies JE, Koo BK. Diagnostic performance of resting and hyperemic invasive physiological indices to define myocardial ischemia: validation with <sup>13</sup>N-ammonia positron emission tomography. *JACC Cardiovasc Interv*. 2017; 10: 751–760.
- 65 Johnson NP, Jeremias A, Zimmermann FM, Adjedj J, Witt N, Hennigan B, Koo BK, Maehara A, Matsumura M, Barbato E, Esposito G, Trimarco B, Rioufol G, Park SJ, Yang HM, Baptista SB, Chrysant GS, Leone AM, Berry C, De Bruyne B, Gould KL, Kirkeeide RL, Oldroyd KG, Pijls NHJ, Fearon WF. Continuum of vasodilator stress from rest to contrast medium to adenosine hyperemia for fractional flow reserve assessment. *JACC Cardiovasc Interv*. 2016; 9: 757–767.
- 66 Jeremias A, Maehara A, Genereux P, Asrres 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.
- 67 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.
- 68 Kobayashi Y, Johnson NP, Zimmermann FM, Witt N, Berry C, Jeremias A, Koo BK, Esposito G, Rioufol G, Park SJ, Nishi T, Choi DH, Oldroyd KG, Barbato E, Pijls NHJ, De Bruyne B, Fearon WF; CONTRAST Study Investigators. Agreement of

- the resting distal to aortic coronary pressure with the instantaneous wave-free ratio. *J Am Coll Cardiol.* 2017; 70: 2105–2113.
- 69 Van't Veer M, Pijls NHJ, Hennigan B, Watkins S, Ali ZA, De Bruyne B, Zimmermann FM, van Nunen LX, Barbato E, Berry C, Oldroyd KG. Comparison of different diastolic resting indexes to iFR: are they all equal? *J Am Coll Cardiol.* 2017; 70: 3088–3096.
- 70 Svanerud J, Ahn JM, Jeremias A, van't Veer M, Gore A, Maehara A, Crowley A, Pijls NHJ, De Bruyne B, Johnson NP, Hennigan B, Watkins S, Berry C, Oldroyd KG, Park SJ, Ali ZA. Validation of a novel non-hyperaemic index of coronary artery stenosis severity: the Resting Full-cycle Ratio (VALIDATE RFR) study. *EuroIntervention.* 2018; 14: 806–814.
- 71 Tonino PA, De Bruyne B, Pijls NH, Siebert U, Ikeno F, van't Veer M, Klauss V, Manoharan G, Engstrom T, Oldroyd KG, Ver Lee PN, MacCarthy PA, Fearon WF; FAME Study Investigators. Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med.* 2009; 360: 213–224.
- 72 van Nunen LX, Zimmermann FM, Tonino PA, Barbato E, Baumbach A, Engstrom T, Klauss V, MacCarthy PA, Manoharan G, Oldroyd KG, Ver Lee PN, Van't Veer M, Fearon WF, De Bruyne B, Pijls NH; FAME Study Investigators. Fractional flow reserve versus angiography for guidance of PCI in patients with multivessel coronary artery disease (FAME): 5-year follow-up of a randomised controlled trial. *Lancet.* 2015; 386: 1853–1860.
- 73 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.
- 74 De Bruyne B, Fearon WF, Pijls NH, Barbato E, Tonino P, Piroth Z, Jagic N, Mobius-Winkler S, Rioufol G, Witt N, Kala P, MacCarthy P, Engstrom T, Oldroyd K, Mavromatis K, Manoharan G, Verlee P, Frobert O, Curzen N, Johnson JB, Limacher A, Nuesch E, Juni P; FAME 2 Trial Investigators. Fractional flow reserve-guided PCI for stable coronary artery disease. *N Engl J Med.* 2014; 371: 1208–1217.
- 75 Xaplanteris P, Fournier S, Pijls NHJ, Fearon WF, Barbato E, Tonino PAL, Engstrom T, Kaab S, Dambrikk RH, Rioufol G, Toth GG, Piroth Z, Witt N, Frobert O, Kala P, Linke A, Jagic N, Mates M, Mavromatis K, Samady H, Irimpen A, Oldroyd K, Campo G, Rothenbuhler 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.
- 76 Zimmermann FM, Omerovic E, Fournier S, Kelbaek H, Johnson NP, Rothenbuhler 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.
- 77 Smits PC, Abdel-Wahab M, Neumann FJ, Boxma-de Klerk BM, Lunde K, Schotborgh CE, Piroth Z, Horak D, Wlodarczak A, Ong PJ, Hambrecht R, Angeras O, Richardt G, Omerovic E; Compare-Acute Investigators. Fractional flow reserve-guided multivessel angioplasty in myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2017; 376: 1234–1244.
- 78 Engstrom T, Kelbaek H, Helqvist S, Hofsten DE, Klovgaard L, Holmvang L, Jorgensen E, Pedersen F, Saunamaki K, Clemmensen P, De Backer O, Ravkilde J, Tilsted HH, Villadsen AB, Aaroe J, Jensen SE, Raugaard B, Kober L; DANAMI-3—PRIMULTI Investigators. Complete revascularisation versus treatment of the culprit lesion only in patients with ST-segment elevation myocardial infarction and multivessel disease (DANAMI-3—PRIMULTI): an open-label, randomised controlled trial. *Lancet.* 2015; 386: 665–671.
- 79 Davies JE, Sen S, Dehbi HM, Al-Lamee R, Petraro R, Nijjer SS, Bhandi R, Lehman SJ, Walters D, Sapontis J, Janssens L, Vrints CJ, Khashaba A, Laine M, Van Belle E, Krackhardt F, Bojara W, Going O, Harle T, Indolfi C, Niccoli G, Ribichini F, Tanaka N, Yokoi H, Takashima H, Kikuta Y, Erglis A, Vinhas H, Canas Silva P, Baptista SB, Alghamdi A, Hellig F, Koo BK, Nam CW, Shin ES, Doh JH, Brugaletta S, Alegria-Barrero E, Meuwissen M, Piek JJ, van Royen N, Sezer M, Di Mario C, Gerber RT, Malik IS, Sharp ASP, Talwar S, Tang K, Samady H, Altman J, Seto AH, Singh J, Jeremias A, Matsuo H, Kharbada RK, Patel MR, Serruys P, Escaned J. Use of the instantaneous wave-free ratio or fractional flow reserve in PCI. *N Engl J Med.* 2017; 376: 1824–1834.
- 80 Gotberg M, Christiansen EH, Gudmundsdottir JJ, Sandhall L, Danielewicz M, Jakobsen L, Olsson SE, Ohagen P, Olsson H, Omerovic E, Calais F, Lindroos P, Maeng M, Todd T, Venetsanos D, James SK, Karegren A, Nilsson M, Carlsson J, Hauer D, Jensen J, Karlsson AC, Panayi G, Erlinge D, Frobert O; iFRSWEDEHEART Investigators. Instantaneous wave-free ratio versus fractional flow reserve to guide PCI. *N Engl J Med.* 2017; 376: 1813–1823.
- 81 Patel MR, Calhoun JH, Dehmer GJ, Grantham JA, Maddox TM, Maron DJ, Smith PK. ACC/AATS/AHA/ASE/ASNC/SCAI/SCCT/STS. 2017 appropriate use criteria for coronary revascularization in patients with stable ischemic heart disease: a report of the American College of Cardiology Appropriate Use Criteria Task Force, American Association for Thoracic Surgery, American Heart Association, American Society of Echocardiography, American Society of Nuclear Cardiology, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Cardiovascular Computed Tomography, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol.* 2017; 69: 2212–2241.
- 82 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.
- 83 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.
- 84 Hachamovitch R, Rozanski A, Shaw LJ, Stone GW, Thomson LE, Friedman JD, Hayes SW, Cohen J, 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.
- 85 Mahmarian JJ, Dakik HA, Filipchuk NG, Shaw LJ, Iskander SS, Ruddy TD, Keng F, Henzlava MJ, Allam A, Moye LA, Pratt CM; INSPIRE Investigators. An initial strategy of intensive medical therapy is comparable to that of coronary revascularization for suppression of scintigraphic ischemia in high-risk but stable survivors of acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2006; 48: 2458–2467.
- 86 Rihal CS, Davis KB, Kennedy JW, Gersh BJ. The utility of clinical, electrocardiographic, and roentgenographic variables in the prediction of left ventricular function. *Am J Cardiol.* 1995; 75: 220–223.
- 87 Raymond I, Pedersen F, Steensgaard-Hansen F, Green A, Busch-Sorensen M, Tuxen C, Appel J, Jacobsen J, Atar D, Hildebrandt P. Prevalence of impaired left ventricular systolic function and heart failure in a middle aged and elderly urban population segment of Copenhagen. *Heart.* 2003; 89: 1422–1429.
- 88 Buxton AE, Lee KL, Hafley GE, Pires LA, Fisher JD, Gold MR, Josephson ME, Lehmann MH, Prystowsky EN; MUSTT Investigators. Limitations of ejection fraction for prediction of sudden death risk in patients with coronary artery disease: lessons from the MUSTT study. *J Am Coll Cardiol.* 2007; 50: 1150–1157.
- 89 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.
- 90 Haugaa KH, Grenne BL, Eek CH, Ersboll M, Valeur N, Svendsen JH, Florian A, Sjoli 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.
- 91 Ersboll M, Valeur N, Mogensen UM, Andersen MJ, Moller JE, Velazquez EJ, Hassager C, Sogaard P, Kober L. Prediction of all-cause mortality and heart failure admissions from global left ventricular longitudinal strain in patients with acute myocardial infarction and preserved left ventricular ejection fraction. *J Am Coll Cardiol.* 2013; 61: 2365–2373.
- 92 Gupta S, Rohatgi A, Ayers CR, Willis BL, Haskell WL, Khara A, Drazner MH, de Lemos JA, Berry JD. Cardiorespiratory fitness and classification of risk of cardiovascular disease mortality. *Circulation.* 2011; 123: 1377–1383.
- 93 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.
- 94 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.
- 95 Smulders MW, Jaarsma C, Nelemans PJ, Bekkers S, Bucerius J, Leiner T, Crijns H, Wildberger JE, Schalla S. Comparison of the prognostic value of negative noninvasive cardiac investigations in patients with suspected or known coronary artery disease—a meta-analysis. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2017; 18: 980–987.
- 96 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.
- 97 Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, Andreotti F, Arden C, Budaj A, Bugiardini R, Crea F, Cuisset T, Di Mario C, Ferrerola 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.
- 98 Schinkel AF, Bax JJ, Geleijnse ML, Boersma E, Elhendy A, Roelandt JR, Poldermans D. Noninvasive evaluation of ischaemic heart disease: myocardial perfusion imaging or stress echocardiography? *Eur Heart J.* 2003; 24: 789–800.
- 99 Lin FY, Dunning AM, Narula J, Shaw LJ, Gransar H, Berman DS, Min JK. Impact of an automated multimodality point-of-order decision support tool on rates of appropriate testing and clinical decision making for individuals with suspected coronary artery disease: a prospective multicenter study. *J Am Coll Cardiol.* 2013; 62: 308–316.
- 100 Marwick TH, Case C, Vasey C, Allen S, Short L, Thomas JD. Prediction of mortality by exercise echocardiography: a strategy for combination with the duke treadmill score. *Circulation.* 2001; 103: 2566–2571.
- 101 Marwick TH, Mehta R, Arheart K, Lauer MS. Use of exercise echocardiography for prognostic evaluation of patients with known or suspected coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol.* 1997; 30: 83–90.
- 102 Smedsrud MK, Sarvari S, Haugaa KH, Gjesdal O, Orn 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.
- 103 Metz LD, Beattie M, Hom R, Redberg RF, Grady D, Fleischmann KE. The prognostic value of normal exercise myocardial perfusion imaging and exercise echocardiography: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2007; 49: 227–237.

- 104 Shaw LJ, Hage FG, Berman DS, Hachamovitch R, Iskandrian A. Prognosis in the era of comparative effectiveness research: where is nuclear cardiology now and where should it be? *J Nucl Cardiol.* 2012; 19: 1026–1043.
- 105 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.
- 106 Hachamovitch R, Hayes SW, Friedman JD, Cohen I, Berman DS. Comparison of the short-term survival benefit associated with revascularization compared with medical therapy in patients with no prior coronary artery disease undergoing stress myocardial perfusion single photon emission computed tomography. *Circulation.* 2003; 107: 2900–2907.
- 107 ISCHEMIA Trial Research Group, Maron DJ, Hochman JS, O'Brien SM, Reynolds HR, Boden WE, Stone GW, Bangalore S, Spertus JA, Mark DB, Alexander KP, Shaw L, Berger JS, Ferguson TB Jr, Williams DO, Harrington RA, Rosenberg Y. International Study of Comparative Health Effectiveness with Medical and Invasive Approaches (ISCHEMIA) trial: rationale and design. *Am Heart J.* 2018; 201: 124–135.
- 108 Dorbala S, Di Carli MF, Beanlands RS, Merhige ME, Williams BA, Veledar E, Chow BJ, Min JK, Pencina MJ, Berman DS, Shaw LJ. Prognostic value of stress myocardial perfusion positron emission tomography: results from a multicenter observational registry. *J Am Coll Cardiol.* 2013; 61: 176–184.
- 109 Murthy VL, Naya M, Foster CR, Hainer J, Gaber M, Di Carli G, Blankstein R, Dorbala S, Sitek A, Pencina MJ, Di Carli MF. Improved cardiac risk assessment with noninvasive measures of coronary flow reserve. *Circulation.* 2011; 124: 2215–2224.
- 110 Ziadi MC, Dekemp RA, Williams KA, Guo A, Chow BJ, Renaud JM, Ruddy TD, Sarveswaran N, Tee RE, Beanlands RS. Impaired myocardial flow reserve on rubidium-82 positron emission tomography imaging predicts adverse outcomes in patients assessed for myocardial ischemia. *J Am Coll Cardiol.* 2011; 58: 740–748.
- 111 Herzog BA, Husmann L, Valenta I, Gaemperli O, Siegrist PT, Tay FM, Burkhardt N, Wyss CA, Kaufmann PA. Long-term prognostic value of 13N-ammonia myocardial perfusion positron emission tomography added value of coronary flow reserve. *J Am Coll Cardiol.* 2009; 54: 150–156.
- 112 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.
- 113 Greenwood JP, Herzog BA, Brown JM, Everett CC, Nixon J, Bijsterveld P, Maredia N, Motwani M, Dickinson CJ, Ball SG, Plein S. Prognostic value of cardiovascular magnetic resonance and single-photon emission computed tomography in suspected coronary heart disease: long-term follow-up of a prospective, diagnostic accuracy cohort study. *Ann Intern Med.* 2016; 165: 1–9.
- 114 Jahnke C, Nagel E, Gebker R, Kokocinski T, Kelle S, Manka R, Fleck E, Paetsch I. Prognostic value of cardiac magnetic resonance stress tests: adenosine stress perfusion and dobutamine stress wall motion imaging. *Circulation.* 2007; 115: 1769–1776.
- 115 Lipinski MJ, McVey CM, Berger JS, Kramer CM, Salerno M. Prognostic value of stress cardiac magnetic resonance imaging in patients with known or suspected coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2013; 62: 826–838.
- 116 Steel K, Broderick R, Gandla V, Larose E, Resnic F, Jerosch-Herold M, Brown KA, Kwong RY. Complementary prognostic values of stress myocardial perfusion and late gadolinium enhancement imaging by cardiac magnetic resonance in patients with known or suspected coronary artery disease. *Circulation.* 2009; 120: 1390–1400.
- 117 Gargiulo P, DelleGrottaglie S, Bruzzese D, Savarese G, Scala O, Ruggiero D, D'Amore C, Paolillo S, Agostoni P, Bossone E, Soricelli A, Cuocolo A, Trimarco B, Perrone Filardi P. The prognostic value of normal stress cardiac magnetic resonance in patients with known or suspected coronary artery disease: a meta-analysis. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2013; 6: 574–582.
- 118 Klem I, Shah DJ, White RD, Pennell DJ, van Rossum AC, Regenfus M, Sechtem U, Schwartzman PR, Hunold P, Croisille P, Parker M, Judd RM, Kim RJ. Prognostic value of routine cardiac magnetic resonance assessment of left ventricular ejection fraction and myocardial damage: an international, multicenter study. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2011; 4: 610–619.
- 119 Carrick D, Haig C, Rauhalammi S, Ahmed N, Mordi I, McEntegart M, Petrie MC, Eteiba H, Hood S, Watkins S, Lindsay M, Mahrous A, Ford I, Tzemos N, Sattar N, Welsh P, Radjenovic A, Oldroyd KG, Berry C. Prognostic significance of infarct core pathology revealed by quantitative non-contrast in comparison with contrast cardiac magnetic resonance imaging in reperfusion ST-elevation myocardial infarction survivors. *Eur Heart J.* 2016; 37: 1044–1059.
- 120 Cheruvu C, Precious B, Naoum C, Blanke P, Ahmadi A, Soon J, Arepalli C, Gransar H, Achenbach S, Berman DS, Budoff MJ, Callister TQ, Al-Mallah MH, Cademartiri F, Chinnaiyan K, Rubinshtein R, Marquez H, DeLago A, Villines TC, Hadamitzky M, Hausleiter J, Shaw LJ, Kaufmann PA, Cury RC, Feuchtnner G, Kim YJ, Maffei E, Raff G, Pontone G, Andreini D, Chang HJ, Min JK, Leipsic J. Long term prognostic utility of coronary CT angiography in patients with no modifiable coronary artery disease risk factors: results from the 5 year follow-up of the CONFIRM International Multicenter Registry. *J Cardiovasc Comput Tomogr.* 2016; 10: 22–27.
- 121 Nielsen LH, Botker HE, Sorensen HT, Schmidt M, Pedersen L, Sand NP, Jensen JM, Steffensen FH, Tilsted HH, Bottcher M, Diederichsen A, Lambrechtsen J, Kristensen LD, Ovrehus KA, Micklethay H, Munkholm H, Gotzsche O, Husain M, Knudsen LL, Norgaard BL. Prognostic assessment of stable coronary artery disease as determined by coronary computed tomography angiography: a Danish multicentre cohort study. *Eur Heart J.* 2017; 38: 413–421.
- 122 Chow BJ, Small G, Yam Y, Chen L, McPherson R, Achenbach S, Al-Mallah M, Berman DS, Budoff MJ, Cademartiri F, Callister TQ, Chang HJ, Cheng YV, Chinnaiyan K, Cury R, Delago A, Dunning A, Feuchtnner G, Hadamitzky M, Hausleiter J, Karlsberg RP, Kaufmann PA, Kim YJ, Leipsic J, LaBounty T, Lin F, Maffei E, Raff G, Shaw LJ, Villines TC, Min JK; CONFIRM Investigators. Prognostic and therapeutic implications of statin and aspirin therapy in individuals with nonobstructive coronary artery disease: results from the CONFIRM (CORonary CT Angiography Evaluation For Clinical Outcomes: An International Multicenter registry) registry. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2015; 35: 981–989.
- 123 Pazhenkottal AP, Nkoulou RN, Ghadri JR, Herzog BA, Buechel RR, Kuest SM, Wolfram 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.
- 124 Maaniitty T, Stenstrom I, Bax JJ, Usitalo 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.
- 125 Mock MB, Ringqvist I, Fisher LD, Davis KB, Chaitman BR, Kouchoukos NT, Kaiser GC, Alderman E, Ryan TJ, Russell RO Jr, Mullin S, Fray D, Killip T III. Survival of medically treated patients in the coronary artery surgery study (CASS) registry. *Circulation.* 1982; 66: 562–568.
- 126 Hammermeister KE, DeRouen TA, Dodge HT. Variables predictive of survival in patients with coronary disease. Selection by univariate and multivariate analyses from the clinical, electrocardiographic, exercise, arteriographic, and quantitative angiographic evaluations. *Circulation.* 1979; 59: 421–430.
- 127 Mark DB, Nelson CL, Califf RM, Harrell FE Jr, Lee KL, Jones RH, Fortin DF, Stack RS, Glower DD, Smith LR, et al. Continuing evolution of therapy for coronary artery disease. Initial results from the era of coronary angioplasty. *Circulation.* 1994; 89: 2015–2025.
- 128 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.
- 129 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, Katritsis 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.
- 130 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.
- 131 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.
- 132 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 C, 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.
- 133 Stone GW, Maehara A, Lansky AJ, de Bruyne B, Cristea E, Mintz GS, Mehran R, McPherson J, Farhat N, Marso SP, Parise H, Templin B, White R, Zhang Z, Serruys PW; PROSPECT Investigators. A prospective natural-history study of coronary atherosclerosis. *N Engl J Med.* 2011; 364: 226–235.
- 134 Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, Hartigan PM, Maron DJ, Kostuk WJ, Knudsen M, Dada M, Casperson P, Harris CL, Chaitman BR, Shaw L, Gosselin G, Nawaz S, Title LM, Gau G, Blaustein AS, Booth DC, Bates ER, Spertus JA, Berman DS, Mancini GB, Weintraub WS; COURAGE Trial Research Group. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med.* 2007; 356: 1503–1516.
- 135 BARI 2D Study Group, Frye RL, August P, Brooks MM, Hardison RM, Kelsey SF, MacGregor JM, Orchard TJ, Chaitman BR, Genuth SM, Goldberg SH, Hlatky MA, Jones TL, Molitch ME, Nesto RW, Sako EY, Sobel BE. A randomized trial of therapies for type 2 diabetes and coronary artery disease. *N Engl J Med.* 2009; 360: 2503–2515.
- 136 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.
- 137 Oh PC, Kang WC, Moon J, Park YM, Kim S, Kim MG, Lee K, Ahn T, Shin EK. Anti-anginal and metabolic effects of carvedilol and atenolol in patients with stable angina pectoris: a prospective, randomized, parallel, open-label study. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2016; 16: 221–228.

- 138** Rousan TA, Mathew ST, Thadani U. Drug therapy for stable angina pectoris. *Drugs*. 2017; 77: 265–284.
- 139** Nossaman VE, Nossaman BD, Kadowitz PJ. Nitrates and nitrites in the treatment of ischemic cardiac disease. *Cardiol Rev*. 2010; 18: 190–197.
- 140** 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.
- 141** 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.
- 142** Savarese G, Rosano G, D'Amore C, Musella F, Della Ratta GL, Pellegrino AM, Formisano T, Vitagliano A, Cirillo A, Cice G, Fimiani L, del Guercio L, Trimarco B, Perrone-Filardi P. Effects of ranolazine in symptomatic patients with stable coronary artery disease. A systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2013; 169: 262–270.
- 143** Fragasso G, Piatti Md PM, Monti L, Pallosi A, Setola E, Puccetti P, Calori G, Lopaschuk GD, Margonato A. Short- and long-term beneficial effects of trimetazidine in patients with diabetes and ischemic cardiomyopathy. *Am Heart J*. 2003; 146: E18.
- 144** Meiszterics Z, Konyi A, Hild G, Sarszegi Z, Gaszner B. Effectiveness and safety of anti-ischemic trimetazidine in patients with stable angina pectoris and Type 2 diabetes. *J Comp Eff Res*. 2017; 6: 649–657.
- 145** Husted SE, Ohman EM. Pharmacological and emerging therapies in the treatment of chronic angina. *Lancet*. 2015; 386: 691–701.
- 146** Tarkin JM, Kaski JC. Vasodilator therapy: nitrates and nicorandil. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2016; 30: 367–378.
- 147** Pascual I, Moris C, Avanzas P. Beta-blockers and calcium channel blockers: first line agents. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2016; 30: 357–365.
- 148** Poirier L, Tobe SW. Contemporary use of beta-blockers: clinical relevance of subclassification. *Can J Cardiol*. 2014; 30: S9–S15.
- 149** 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-recommends-measures-reduce-risk-heart-problems-corlentor-procoralan> (dostęp: 21.01.2020).
- 150** Koruth JS, Lala A, Pinney S, Reddy VV, Dukkipati SR. The clinical use of ivabradine. *J Am Coll Cardiol*. 2017; 70: 1777–1784.
- 151** European Medicines Agency. Assessment report. Pursuant to Article 30 of Directive. 2001/83/EC. Ikorel and associated names; Dancor and associated names. INN of the active substance: nicorandil. <https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/ikorel-dancor-article-30-referral-assessment-report-en.pdf> (dostęp: 21.01.2020).
- 152** 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.
- 153** 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> (dostęp: 21.01.2020).
- 154** European Medicines Agency. Summary of product characteristics. Ranexa 375 mg prolonged-release tablets. <https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ranexa-epar-product-information-en.pdf> (dostęp: 21.01.2020).
- 155** Thurston MM, Phillips BB, Bourg CA. Safety and efficacy of allopurinol in chronic kidney disease. *Ann Pharmacother*. 2013; 47: 1507–1516.
- 156** Day RO, Graham GG, Hicks M, McLachlan AJ, Stocker SL, Williams KM. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of allopurinol and oxypurinol. *Clin Pharmacokinet*. 2007; 46: 623–644.
- 157** Costa F, van Klaveren D, James S, Heg D, Raber L, Feres F, Pilgrim T, Hong MK, Kim HS, Colombo A, Steg PG, Zanchin T, Palmerini T, Wallentin L, Bhatt DL, Stone GW, Windecker S, Steyerberg EW, Valgimigli M; PRECISE-DAPT Study Investigators. Derivation and validation of the predicting bleeding complications in patients undergoing stent implantation and subsequent dual antiplatelet therapy (PRECISE-DAPT) score: a pooled analysis of individual patient datasets from clinical trials. *Lancet*. 2017; 389: 1025–1034.