

Wytyczne ESC dotyczące postępowania w stabilnej chorobie wieńcowej w 2013 roku

Grupa Robocza Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC)
do spraw postępowania w stabilnej chorobie wieńcowej

Autorzy/członkowie Grupy Roboczej: Gilles Montalescot, przewodniczący (Francja)*, Udo Sechtem, przewodniczący (Niemcy)*, Stephan Achenbach (Niemcy), Felicita Andreotti (Włochy), Chris Arden (Wielka Brytania), Andrzej Budaj (Polska), Raffaele Bugiardini (Włochy), Filippo Crea (Włochy), Thomas Cuisset (Francja), Carlo Di Mario (Wielka Brytania), J. Rafael Ferreira (Portugalia), Bernard J. Gersh (Stany Zjednoczone), Anselm K. Gitt (Niemcy), Jean-Sebastien Hulot (Francja), Nikolaus Marx (Niemcy), Lionel H. Opie (Republika Południowej Afryki), Matthias Pfisterer (Szwajcaria), Eva Prescott (Dania), Frank Ruschitzka (Szwajcaria), Manel Sabaté (Hiszpania), Roxy Senior (Wielka Brytania), David Paul Taggart (Wielka Brytania), Ernst E. van der Wall (Holandia), Christiaan J.M. Vrints (Belgia)

Komisja Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego do spraw Wytycznych Postępowania (ESC CPG, *European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines*): Jose Luis Zamorano, przewodniczący (Hiszpania), Stephan Achenbach (Niemcy), Helmut Baumgartner (Niemcy), Jeroen J. Bax (Holandia), Héctor Bueno (Hiszpania), Veronica Dean (Francja), Christi Deaton (Wielka Brytania), Cetin Erol (Turcja), Robert Fagard (Belgia), Roberto Ferrari (Włochy), David Hasdai (Izrael), Arno W. Hoes (Holandia), Paulus Kirchhof (Niemcy/Wielka Brytania), Juhani Knuuti (Finlandia), Philippe Kolh (Belgia), Patrizio Lancellotti (Belgia), Ales Linhart (Republika Czeska), Petros Nihoyannopoulos (Wielka Brytania), Massimo F. Piepoli (Włochy), Piotr Ponikowski (Polska), Per Anton Sirnes (Norwegia), Juan Luis Tamargo (Hiszpania), Michał Tendera (Polska), Adam Torbicki (Polska), William Wijns (Belgia), Stephan Windecker (Szwajcaria)

Recenzenci: Juhani Knuuti, koordynator recenzji z ramienia ESC CPG (Finlandia), Marco Valgimigli, koordynator recenzji (Włochy), Héctor Bueno (Hiszpania), Marc J. Claeys (Belgia), Norbert Donner-Banzhoff (Niemcy), Cetin Erol (Turcja), Herbert Frank (Austria), Christian Funck-Brentano (Francja), Oliver Gaemperli (Szwajcaria), José R. Gonzalez-Juanatey (Hiszpania), Michalis Hamilos (Grecja), David Hasdai (Izrael), Steen Husted (Dania), Stefan K. James (Szwecja), Kari Kervinen (Finlandia), Philippe Kolh (Belgia), Steen Dalby Kristensen (Dania), Patrizio Lancellotti (Belgia), Aldo Pietro Maggioni (Włochy), Massimo F. Piepoli (Włochy), Axel R. Pries (Niemcy), Francesco Romeo (Włochy), Lars Rydén (Szwecja), Maarten L. Simoons (Holandia), Per Anton Sirnes (Norwegia), Ph. Gabriel Steg (Francja), Adam Timmis (Wielka Brytania), William Wijns (Belgia), Stephan Windecker (Szwajcaria), Aylin Yildirim (Turcja), Jose Luis Zamorano (Hiszpania)

Formularze dotyczące ewentualnego konfliktu interesów autorów i recenzentów są dostępne na stronie internetowej ESC: www.escardio.org/guidelines.

***Autorzy, do których należy kierować korespondencję. Obaj przewodniczący przyczynili się w jednakowym stopniu do powstania niniejszego dokumentu.**

Przewodniczący z Francji: profesor Gilles Montalescot, Institut de Cardiologie, Pitie-Salpetriere University Hospital, Bureau 2-236, 47-83 Boulevard de l'Hopital, 75013 Paris, France, tel: +33 1 42 16 30 06, faks: +33 1 42 16 29 31, e-mail: gilles.montalescot@psl.aphp.fr

Przewodniczący z Niemiec: profesor Udo Sechtem, Abteilung für Kardiologie, Robert Bosch Krankenhaus, Auerbachstr. 110, DE-70376 Stuttgart, Germany, tel: +49 711 8101 3456, faks: +49 711 8101 3795, e-mail: udo.sechtem@rbk.de

W opracowaniu niniejszego dokumentu uczestniczyły również inne organizacje ESC:

Stowarzyszenia ESC: *Acute Cardiovascular Care Association (ACCA)*, *European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI)*, *European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation (EACPR)*, *European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI)*, *Heart Failure Association (HFA)*
Grupy Robocze ESC: *Cardiovascular Pharmacology and Drug Therapy*, *Cardiovascular Surgery*, *Coronary Pathophysiology and Microcirculation*, *Nuclear Cardiology and Cardiac Computed Tomography*, *Thrombosis*, *Cardiovascular Magnetic Resonance*

Rady ESC: *Cardiology Practice*, *Cardiovascular Primary Care*

Niniejsze wytyczne ESC opublikowano wyłącznie do użytku prywatnego w celach edukacyjnych. Nie zezwala się na wykorzystywanie w celach komercyjnych. Żadna część wytycznych ESC nie może być przetłumaczona ani kopiowana w żadnej postaci bez wcześniejszej pisemnej zgody ESC. Pozwolenie można uzyskać, zwracając się z pisemną prośbą do wydawnictwa *Oxford University Press*, wydawcy czasopisma *European Heart Journal*, które w imieniu ESC udziela takiego zezwolenia.

Oświadczenie: Wytyczne ESC reprezentują stanowisko tego towarzystwa i powstały po dokładnej ocenie dowodów naukowych dostępnych w czasie, kiedy przygotowywano niniejszy dokument. Zachęca się pracowników opieki zdrowotnej do pełnego korzystania z tych zaleceń w praktyce klinicznej. Jednak stosowanie się do wytycznych nie zwalnia pracowników opieki zdrowotnej z indywidualnej odpowiedzialności za podejmowanie właściwych decyzji dotyczących konkretnego pacjenta, po konsultacji z chorym i, kiedy jest to konieczne, z przedstawicielem prawnym lub opiekunem pacjenta. Na pracownikach opieki zdrowotnej spoczywa również odpowiedzialność za weryfikację zasad i przepisów odnoszących się do leków i urządzeń w momencie ich stosowania.

© *European Society of Cardiology (ESC)* 2013. Wszystkie prawa zastrzeżone. Prośby o zezwolenia prosimy kierować na adres e-mail: journals.permissions@oup.com.

Tłumaczenie: dr n. med. Piotr Jędrusik; korekty: dr n. med. Urszula Grochowicz, dr hab. n. med. Bronisław Bednarz, prof. dr hab. n. med. Krzysztof J. Filipiak

Słowa kluczowe: wytyczne, dławica piersiowa, niedokrwienie mięśnia sercowego, stabilna choroba wieńcowa, czynniki ryzyka, leki przeciwniedokrwienne, rewaskularyzacja wieńcowa

Spis treści

Skróty i akronimy.....	S 246
1. Przedmowa.....	S 247
2. Wprowadzenie	S 248
3. Definicje i patofizjologia (patrz dodatek internetowy)	S 249
4. Epidemiologia	S 250
5. Historia naturalna i rokowanie.....	S 250
6. Rozpoznanie i ocena (patrz dodatek internetowy)	S 251
6.1. Objawy podmiotowe i przedmiotowe (patrz dodatek internetowy).....	S 251
6.2. Nieinwazyjne badania serca	S 253
6.2.1. Badania podstawowe	S 253
6.2.1.1. Badania biochemiczne (patrz dodatek internetowy)	S 253
6.2.1.2. Spoczynkowy elektrokardiogram	S 255
6.2.1.3. Spoczynkowe badanie echokardiograficzne (patrz dodatek internetowy)	S 256
6.2.1.4. Rezonans magnetyczny serca w spoczynku	S 256
6.2.1.5. Ambulatoryjne monitorowanie elektrokardiograficzne	S 256
6.2.1.6. Zdjęcie rentgenowskie klatki piersiowej	S 256
6.2.2. Trzy główne kroki postępowania decyzyjnego	S 256
6.2.3. Zasady badań diagnostycznych.....	S 257
6.2.4. Badania obciążeniowe w celu rozpoznania niedokrwienia.....	S 259
6.2.4.1. Elektrokardiograficzna próba wysiłkowa	S 259
6.2.4.2. Obrazowanie obciążeniowe (patrz dodatek internetowy) .	S 261
6.2.4.2.1. Echokardiografia obciążeniowa	S 261
6.2.4.2.2. Scyntygrafia perfuzyjna mięśnia sercowego [metodą tomografii komputerowej emisji pojedynczych fotonów (SPECT) lub pozytonowej tomografii emisyjnej (PET)].....	S 262
6.2.4.2.3. Obciążeniowy rezonans magnetyczny serca.....	S 263
6.2.4.2.4. Techniki hybrydowe.....	S 263
6.2.5. Nieinwazyjne metody oceny anatomii zmian w tętnicach wieńcowych	S 263
6.2.5.1. Tomografia komputerowa.....	S 263
6.2.5.1.1. Ocena wskaźnika uwąpnienia tętnic wieńcowych	S 263
6.2.5.1.2. Angiotomografia komputerowa tętnic wieńcowych	S 264
6.2.5.2. Angiografia tętnic wieńcowych metodą rezonansu magnetycznego	S 265
6.3. Koronarografia (patrz dodatek internetowy)...	S 265
6.4. Stratyfikacja ryzyka incydentów	S 265
6.4.1. Stratyfikacja ryzyka incydentów na podstawie oceny klinicznej	S 267
6.4.2. Stratyfikacja ryzyka incydentów na podstawie czynności komory	S 267
6.4.3. Stratyfikacja ryzyka incydentów z wykorzystaniem badań obciążeniowych	S 267
6.4.3.1. Elektrokardiograficzna próba wysiłkowa	S 267
6.4.3.2. Echokardiografia obciążeniowa.....	S 269
6.4.3.3. Obciążeniowa scyntygrafia perfuzyjna mięśnia sercowego (metodą tomografii komputerowej emisji pojedynczych fotonów lub pozytonowej tomografii emisyjnej).....	S 269
6.4.3.4. Obciążeniowy rezonans magnetyczny serca	S 269
6.4.4. Stratyfikacja ryzyka incydentów na podstawie anatomii zmian w tętnicach wieńcowych	S 270
6.4.4.1. Angiotomografia komputerowa tętnic wieńcowych	S 270
6.4.4.2. Koronarografia.....	S 270
6.5. Aspekty diagnostyki u bezobjawowych osób bez rozpoznanej choroby wieńcowej (patrz dodatek internetowy).....	S 271
6.6. Aspekty leczenia u pacjentów z rozpoznaną chorobą wieńcową	S 272
6.7. Szczególne rozważania diagnostyczne: dławica z „prawidłowymi” tętnicami wieńcowymi (patrz dodatek internetowy)	S 272
6.7.1. Dławica mikronaczyniowa.....	S 273
6.7.1.1. Obraz kliniczny (patrz dodatek internetowy)	S 273
6.7.1.2. Patogeneza i rokowanie (patrz dodatek internetowy)	S 274
6.7.1.3. Rozpoznanie i leczenie choroby naczyń mikrokrążenia wieńcowego (patrz dodatek internetowy)	S 274

6.7.2. Dławica naczynioskurczowaS 274	7.2.2. Leki hipolipemizujące (patrz również część 7.1.2.6).....S 286
6.7.2.1. Obraz klinicznyS 274	7.2.3. Inhibitory układu renina–
6.7.2.2. Patogeneza i rokowanie (patrz dodatek internetowy)S 274	–angiotensyna–aldosteron.....S 286
6.7.2.3. Rozpoznanie dławicy naczynioskurczowejS 274	7.3. Inne leki.....S 286
6.7.2.3.1. ElektrokardiografiaS 274	7.3.1. Leki przeciwbólowe.....S 286
6.7.2.3.2. Koronarografia.....S 275	7.4. Strategia postępowania.....S 286
7. Modyfikacje stylu życia i farmakoterapiaS 275	7.5. Leczenie szczególnych postaci stabilnej choroby wieńcowej.....S 287
7.1. Czynniki ryzyka i leczenie niedokrwieniaS 275	7.5.1. Dławica mikronaczyniowa.....S 287
7.1.1. Ogólne zasady terapii pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową.....S 275	7.5.2. Dławica naczynioskurczowaS 288
7.1.2. Modyfikacje stylu życia i kontrola czynników ryzykaS 276	8. Rewaskularyzacja.....S 289
7.1.2.1. Palenie tytoniu.....S 276	8.1. Przeszkórna interwencja wieńcowaS 289
7.1.2.2. Żywność (tab. 25)S 276	8.1.1. Rodzaj stentu i podwójne leczenie przeciwpłytkowe.....S 289
7.1.2.3. Aktywność fizycznaS 276	8.1.2. Wewnątrzwieńcowa ocena ciężkości zwężenia (cząstkowa rezerwa przepływu, ultrasonografia wewnątrznaczyniowa, optyczna koherentna tomografia) (patrz dodatek internetowy).....S 290
7.1.2.4. Aktywność seksualnaS 276	8.2. Pomostowanie tętnic wieńcowych.....S 291
7.1.2.5. Kontrola masy ciała.....S 277	8.2.1. Pomosty tętnicze vs. pomosty żyłneS 291
7.1.2.6. Leczenie zaburzeń lipidowychS 277	8.2.2. Operacje z użyciem lub bez krążenia pozaustrojowego (patrz dodatek internetowy).....S 292
7.1.2.7. Nadciśnienie tętniczeS 277	8.3. Rewaskularyzacja a leczenie zachowawcze....S 292
7.1.2.8. Cukrzyca i inne choroby (patrz również część 9 i dodatek internetowy)S 277	8.3.1. Ogólne zasady rewaskularyzacji (patrz dodatek internetowy).....S 292
7.1.2.9. Czynniki psychospołeczneS 278	8.3.1.1. Po zawale sercaS 292
7.1.2.10. Rehabilitacja kardiologicznaS 278	8.3.1.2. Zaburzenia czynności lewej komoryS 294
7.1.2.11. Szczepienia przeciw grypie....S 278	8.3.1.3. Choroba wielonaczyniowa i/lub duży obszar niedokrwienia...S 295
7.1.2.12. Hormonalna terapia zastępczaS 278	8.3.1.4. Zwężenie pnia lewej tętnicy wieńcowejS 295
7.1.3. Farmakoterapia u pacjentów ze stabilną chorobą wieńcowąS 279	8.3.2. Rewaskularyzacja w populacjach małego ryzykaS 295
7.1.3.1. Cele leczenia.....S 279	8.3.2.1. Badania randomizowane (patrz dodatek internetowy)....S 295
7.1.3.2. Leki.....S 279	8.3.2.2. Ograniczenia badań randomizowanych (patrz dodatek internetowy)S 296
7.1.3.3. Leki przeciwniedokrwienne...S 279	8.3.2.3. Ogólna interpretacja.....S 297
7.1.3.3.1. Azotany.....S 279	8.3.2.4. Trwające badania dotyczące leczenia pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową i udokumentowanym niedokrwieniem.....S 298
7.1.3.3.2. Beta-adrenolitykiS 282	8.4. Przeszkórna interwencja wieńcowa a pomostowanie tętnic wieńcowych (patrz dodatek internetowy).....S 298
7.1.3.3.3. Antagoniści wapniaS 282	8.4.1. Najnowsze dane i zalecenia.....S 298
7.1.3.3.4. IwabradynaS 283	8.4.2. Docelowe populacje w badaniach randomizowanych (patrz dodatek internetowy).....S 301
7.1.3.3.5. Nikorandil.....S 283	8.5. Skale ryzyka i decyzje (patrz dodatek internetowy).....S 301
7.1.3.3.6. Trimetazidyna.....S 284	
7.1.3.3.7. RanolazynaS 284	
7.1.3.3.8. Allopurinol.....S 284	
7.1.3.3.9. MolsidominaS 284	
7.1.3.4. Pacjenci z niskim ciśnieniem tętniczym.....S 284	
7.1.3.5. Pacjenci z wolną czynnością sercaS 285	
7.2. Prewencja incydentówS 285	
7.2.1. Leki przeciwpłytkoweS 285	
7.2.1.1. Kwas acetylosalicylowy w małej dawce.....S 285	
7.2.1.2. Inhibitory glikoproteiny P2Y ₁₂	
7.2.1.3. Skojarzone leczenie przeciwpłytkowe.....S 285	
7.2.1.4. Słaba odpowiedź na leki przeciwpłytkoweS 285	

8.5.1. Skale ryzyka (patrz dodatek internetowy).....	S 301
8.5.2. Właściwe wykorzystywanie rewaskularyzacji (patrz dodatek internetowy).....	S 301
9. Szczególne grupy pacjentów lub problemy wymagające rozważenia.....	S 301
9.1. Kobiety (patrz dodatek internetowy).....	S 301
9.2. Pacjenci z cukrzycą (patrz dodatek internetowy).....	S 302
9.3. Pacjenci z przewlekłą chorobą nerek (patrz dodatek internetowy).....	S 302
9.4. Pacjenci w podeszłym wieku (patrz dodatek internetowy).....	S 302
9.5. Pacjenci po rewaskularyzacji (patrz dodatek internetowy).....	S 302
9.6. Ponowna rewaskularyzacja u pacjenta po pomostowaniu tętnic wieńcowych (patrz dodatek internetowy).....	S 302
9.7. Przewlekłe całkowite zamknięcie naczynia (patrz dodatek internetowy).....	S 302
9.8. Dławica oporna na leczenie (patrz dodatek internetowy).....	S 303
9.9. Podstawowa opieka zdrowotna (patrz dodatek internetowy).....	S 304
9.10. Luki w dowodach (patrz dodatek internetowy).....	S 304
Piśmiennictwo	S 305

Skróty i akronimy

ACC	American College of Cardiology
ACCF	American College of Cardiology Foundation
ACCOMPLISH	Avoiding Cardiovascular Events Through Combination Therapy in Patients Living with Systolic Hypertension
ACE	enzym konwertazy angiotensyny
ACIP	Asymptomatic Cardiac Ischaemia Pilot
ACS	ostry zespół wieńcowy
ACTION	A Coronary Disease Trial Investigating Outcome with Nifedipine GITS
AHA	American Heart Association
ARB	antagonista receptora angiotensynowego
ART	Arterial Revascularization Trial
ASA	kwas acetylosalicylowy
ASCOT	Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial
ASSERT	Asymptomatic atrial fibrillation and Stroke Evaluation in pacemaker patients and the atrial fibrillation Reduction atrial pacing Trial
ATP	adenozynotryfosforan
BARI 2D	Bypass Angioplasty Revascularization Investigation in Type 2 Diabetes
BEAUTIFUL	Morbidity-Mortality Evaluation of the I ₁ Inhibitor Ivabradine in Patients With

Coronary Artery Disease and Left Ventricular Dysfunction
niepowlekany stent metalowy
pomostowanie tętnic wieńcowych
choroba wieńcowa
Clodogrel versus Aspirin in Patients at Risk of Ischaemic Events
Coronary Artery Surgery Study
Kanadyjskie Towarzystwo Kardiologiczne
Clodogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischaemic Stabilization, Management, and Avoidance
Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
CKD-EPI
The CABG Off or On Pump Revascularization Study
COURAGE
Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation
CPG
Komisja ESC do spraw
Wytycznych Postępowania
tomografia komputerowa
angiotomografia komputerowa
choroba układu sercowo-naczyniowego
Danish trial in Acute Myocardial Infarction
ciśnienie rozkurczowe
Desobstruction Coronaire en Post-Infarctus
stent uwalniający lek
Europejskie Stowarzyszenie Kardiologii i Torakochirurgów
EASD
Europejskie Towarzystwo Badań nad Cukrzycą
EKG
elektrokardiogram
EMA
Europejska Agencja ds. Leków
ESC
Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne
EXCEL
Evaluation of XIENCE PRIME or XIENCE V vs. Coronary Artery Bypass Surgery for Effectiveness of Left Main Revascularization
FAME 2
Fractional Flow Reserve vs. Angiography for Multivessel Evaluation 2
FDA
Agencja ds. Żywności i Leków
FFR
cząstkowa rezerwa przepływu
FREEDOM
Design of the Future Revascularization Evaluation in Patients with Diabetes Mellitus: Optimal Management of Multivessel Disease
HbA _{1c}
hemoglobina glikowana
HDL
lipoproteina o dużej gęstości
HF
niewydolności serca
HRT
hormonalna terapia zastępcza
IMA
tętnica piersiowa wewnętrzna
IONA
Impact Of Nicorandil in Angina
ISCHEMIA
International Study of Comparative Health Effectiveness with Medical and Invasive Approaches
IVUS
ultrasonografia wewnątrzortałna
JSAP
Japanese Stable Angina Pectoris

LDL	lipoproteina o małej gęstości
LV	lewa komora
LVEF	frakcja wyrzutowa lewej komory
MASS	<i>Medical, Angioplasty, or Surgery Study</i>
MDRD	<i>Modification of Diet in Renal Disease</i>
MERLIN-TIMI 36	<i>Metabolic Efficiency with Ranolazine for Less Ischemia in Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndromes: Thrombolysis in Myocardial Infarction 36</i>
MET	równoważnik metaboliczny
MI	zawał serca
MICRO-HOPE	<i>Microalbuminuria, Cardiovascular, and Renal Outcomes Substudy of the Heart Outcomes Prevention Evaluation</i>
MPI	scyntygrafia perfuzyjna mięśnia sercowego
MRI	rezonans magnetyczny
NYHA	<i>New York Heart Association</i>
OAT	<i>Occluded Artery Trial</i>
OCT	optyczna koherentna tomografia
OMT	optymalne leczenie zachowawcze
PCI	przeskórna interwencja wieńcowa
PDE5	fosfodiesteraza typu 5
PET	pozytonowa tomografia emisyjna
PRECOMBAT	<i>Premier of Randomized Comparison of Bypass Surgery vs. Angioplasty Using Sirolimus-Eluting Stent in Patients with Left Main Coronary Artery Disease</i>
PTP	prawdopodobieństwo choroby przed testem
REACH	<i>Reduction of Atherothrombosis for Continued Health</i>
RITA-2	<i>Second Randomized Intervention Treatment of Angina</i>
ROOBY	<i>Veterans Affairs Randomized On/Off Bypass</i>
SBP	ciśnienie skurczowe
SCORE	<i>Systematic Coronary Risk Evaluation</i>
SPECT	tomografia komputerowa emisji pojedynczych fotonów
STICH	<i>Surgical Treatment for Ischaemic Heart Failure</i>
SWISSI II	<i>Swiss Interventional Study on Silent Ischaemia Type II</i>
SYNTAX	<i>SYnergy between percutaneous coronary intervention with TAXus and cardiac surgery</i>
TERISA	<i>Type 2 Diabetes Evaluation of Ranolazine in Subjects with Chronic Stable Angina</i>
TIME	<i>Trial of Invasive vs. Medical therapy</i>
TOAT	<i>The Open Artery Trial</i>
WISE	<i>Women's Ischemia Syndrome Evaluation</i>
WOEST	<i>What is the Optimal antiplatelet and anticoagulant therapy in patients with oral anticoagulation and coronary Stenting</i>

1. Przedmowa

Wytyczne mają podsumowywać i oceniać wszystkie dowody z badań naukowych dotyczące danego zagadnienia, które są dostępne w momencie ich przygotowywania, a ich celem jest ułatwienie lekarzom wyboru najlepszych strategii postępowania u poszczególnych pacjentów, biorąc pod uwagę wpływ poszczególnych metod diagnostycznych lub terapeutycznych na wyniki leczenia, a także charakteryzujący je stosunek korzyści do ryzyka. Wytyczne nie zastępują podręczników, ale je uzupełniają, omawiając zagadnienia ujęte w europejskim programie kształcenia kardiologów (ESC Core Curriculum). Zalecenia powinny pomagać lekarzom w postępowaniu w codziennej praktyce, ale ostateczna decyzja dotycząca konkretnego pacjenta musi być podejmowana przez lekarza odpowiedzialnego za leczenie.

W ostatnich latach zarówno Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne (ESC), jak i inne towarzystwa i organizacje wydały wiele wytycznych. Ze względu na wpływ zaleceń na praktykę kliniczną opracowano kryteria jakości odnoszące się do opracowywania wytycznych, aby wszystkie decyzje stały się przejrzyste dla użytkowników tych dokumentów. Zalecenia dotyczące formułowania i wydawania wytycznych ESC można znaleźć na stronie internetowej: <http://www.escardio.org/guidelines-surveys/esc-guidelines/about/Pages/rules-writing.aspx>. Wytyczne ESC wyrażają oficjalne stanowisko towarzystwa na dany temat i są systematycznie uaktualniane.

Członkowie Grupy Roboczej, która przygotowała niniejsze wytyczne, zostali wybrani przez ESC jako osoby reprezentujące fachowy personel zaangażowany w leczenie pacjentów z omawianą chorobą. Wybrani eksperci w tej dziedzinie dokonali wszechstronnego przeglądu opublikowanych dowodów dotyczących rozpoznawania, terapii i/lub prewencji tego stanu zgodnie z zasadami przyjętymi przez Komisję ESC do spraw Wytycznych Postępowania (CPG). Dokonano krytycznej oceny procedur diagnostycznych i terapeutycznych, w tym stosunku korzyści do ryzyka. Uwzględniono szacunkowe obliczenia dotyczące oczekiwanych efektów leczenia w większych populacjach, jeżeli takie dane były dostępne. Poziom wiarygodności danych i siłę zaleceń odnoszących się do poszczególnych sposobów postępowania ustalono i oraz skategoryzowano zgodnie z uprzednio zdefiniowanymi klasyfikacjami, które przedstawiono w tabelach 1 i 2.

Ekspertki należący do grupy piszącej i recenzującej wytyczne wypełnili formularze deklaracji konfliktów interesów, uwzględniając rzeczywiste i potencjalne źródła takich konfliktów. Te formularze zostały połączone w jeden dokument, który można znaleźć na stronie internetowej ESC (<http://www.escardio.org/guidelines>). Wszelkie zmiany deklaracji konfliktów interesów, które nastąpiły w okresie przygotowywania wytycznych, muszą być zgłaszane do ESC, a formularze odpowiednio uaktualniane. Grupa Robocza otrzymała wsparcie finansowe wyłącznie od ESC, bez żąd-

Tabela 1. Klasy zaleceń

Klasa	Definicja	Sugestia dotycząca zastosowania
Klasa I	Dowody z badań naukowych i/lub powszechna zgodność opinii, że dane leczenie lub zabieg są korzystne, przydatne, skuteczne	Jest zalecane/jest wskazane
Klasa II	Sprzeczne dowody z badań naukowych i/lub rozbieżność opinii na temat przydatności/skuteczności danego leczenia lub zabiegu	
Klasa IIa	Dowody/opinie przemawiające w większości za przydatnością/skutecznością	Należy rozważyć
Klasa IIb	Przydatność/skuteczność jest gorzej potwierdzona przez dowody/opinie	Można rozważyć
Klasa III	Dowody z badań naukowych lub powszechna zgodność opinii, że dane leczenie lub zabieg nie są przydatne/skuteczne, a w niektórych przypadkach mogą być szkodliwe	Nie zaleca się

Tabela 2. Poziomy wiarygodności danych

Poziom A	Dane pochodzące z wielu randomizowanych prób klinicznych lub metaanaliz
Poziom B	Dane pochodzące z jednej randomizowanej próby klinicznej lub dużych badań nierandomizowanych
Poziom C	Uzgodniona opinia ekspertów i/lub dane pochodzące z małych badań, badań retrospektywnych, rejestrów

nego zaangażowania przemysłu farmaceutycznego i firm produkujących urządzenia medyczne.

Komisja ESC CPG nadzoruje i koordynuje proces przygotowywania nowych wytycznych przez Grupy Robocze i grupy ekspertów, jak również jest odpowiedzialna za uzyskiwanie poparcia dla niniejszych zaleceń. Wytyczne ESC są dokładnie analizowane i recenzowane przez CPG oraz zewnętrznych ekspertów. Po wprowadzeniu odpowiednich zmian dokument jest zatwierdzany przez wszystkich członków Grupy Roboczej. Ostateczna wersja dokumentu, zaakceptowana przez CPG, jest publikowana w czasopiśmie *European Heart Journal*.

Opracowywanie wytycznych ESC obejmuje nie tylko integrację najnowszych badań naukowych, ale również stworzenie narzędzi edukacyjnych i programów wdrażania zaleceń. W celu ułatwienia dostępu do wytycznych opracowywane są wersje kieszonkowe, podsumowujące zestawy przeźroczyste, broszury z podstawowymi informacjami, a także wersje elektroniczne do użytku w urządzeniach mobilnych (np. smartfonach itd.). Wytyczne prezentowane w ten sposób mają skróconą formę, dlatego w razie potrzeby należy zawsze odnosić się do pełnego tekstu zaleceń dostępnych bezpłatnie i bez ograniczeń na stronie internetowej ESC. Krajowe towarzystwa naukowe należące do ESC zachęca się do propagowania, tłumaczenia i wdrażania wytycznych ESC. Programy wdrażania zaleceń są niezbędne, ponieważ wykazano, że dokładne stosowanie się do wytycznych może korzystnie wpływać na kliniczne wyniki leczenia.

Potrzebne są również badania przekrojowe i rejestry w celu potwierdzenia, że rzeczywista codzienna praktyka

jest zgodna z tym, co zaleca się w wytycznych. Stanowią one element całości, która obejmuje etap badań klinicznych, tworzenia zaleceń i wprowadzania ich do praktyki klinicznej.

Wytyczne nie zwalniają od indywidualnej odpowiedzialności pracowników opieki zdrowotnej za podejmowanie właściwych decyzji dotyczących konkretnego pacjenta, po konsultacji z chorym i, kiedy jest to konieczne, z przedstawicielem prawnym lub opiekunem pacjenta. Na pracownikach opieki zdrowotnej spoczywa również odpowiedzialność za weryfikację zasad i przepisów odnoszących się do leków i urządzeń w momencie ich stosowania.

2. Wprowadzenie

Niniejsze wytyczne odnoszą się do osób z rozpoznaniem lub podejrzeniem stabilnej choroby wieńcowej (CAD). Do tej kategorii należy kilka grup pacjentów: 1) pacjenci ze stabilną dławicą piersiową lub innymi objawami, które uważa się za związane z CAD, takimi jak duszność; 2) uprzednio objawowi pacjenci z rozpoznaną CAD z istotnymi zwężeniami lub bez istotnych zwężeń w tętnicach wieńcowych, u których w trakcie leczenia objawy kliniczne ustąpiły, ale potrzebna jest dalsza systematyczna kontrola; 3) pacjenci zgłaszający się z powodu objawów klinicznych po raz pierwszy i uznano, że ich choroba jest przewlekła i stabilna (np. gdy z wywiadów wynika, że podobne objawy występują już od kilku miesięcy). Pojęcie stabilnej CAD obejmuje więc różne fazy w przebiegu CAD, z wyłączeniem sytuacji, w których w obrazie klinicznym dominuje zakrzepica w tętnicy wieńcowej [ostre zespoły wieńcowe (ACS)].

Pacjenci z pierwszym lub kolejnym epizodem dławicy, których można zaliczyć do grupy z ACS małego ryzyka zgodnie z aktualnymi zaleceniami ESC dotyczącymi ACS, tj. bez nawrotu bólu w klatce piersiowej, bez objawów niewydolności serca (HF), bez nieprawidłowości w spoczynkowym elektrokardiogramie (EKG) oraz bez wzrostu stężenia wskaźników martwicy mięśnia sercowego (najlepiej troponiny), i którzy w związku z tym nie są kandydatami do natychmiastowego leczenia inwazyjnego [1], także powinni być leczeni zgodnie z algorytmami przedstawionymi w niniejszych wytycznych.

Mimo że odradza się rutynową przesiewową ocenę bezobjawowych osób [2], te zalecenia można również odnosić do bezobjawowych pacjentów zgłaszających się w celu dalszej oceny z powodu nieprawidłowego wyniku jakiegoś badania dodatkowego. Zakres tematyki niniejszych wytycznych obejmuje więc zróżnicowaną populację, od osób bez objawów klinicznych do pacjentów po ustabilizowaniu ACS.

Zgodnie z tradycyjnymi poglądami stabilna CAD to taka postać choroby, w której występują objawy związane z wysiłkiem lub stresem, wynikające z obecności ≥ 50 -procentowego zwężenia pnia lewej tętnicy wieńcowej lub ≥ 70 -procentowego zwężenia jednej lub więcej innych głównych tętnic wieńcowych. W porównaniu z wcześniejszymi wersjami wytycznych [3] w niniejszym dokumencie w algorytmach diagnostycznych i prognostycznych uwzględniono nie tylko takie miażdżycowe zwężenia, ale również dysfunkcję naczyń mikrokrążenia i skurcz naczyń wieńcowych. W aktualnych zaleceniach dokonano też rozróżnienia między badaniami diagnostycznymi a badaniami wykonywanymi w celu oceny rokowania. Zwrócono uwagę na prawdopodobieństwo choroby przed testem (PTP), które istotnie wpływa na algorytmy diagnostyczne. Uwzględniono najnowsze osiągnięcia technologicznie, znaczenie patofizjologicznej oceny CAD w pracowni cewnikowania serca, a także coraz liczniejsze dane wskazujące na to, że poprawa rokowania w następstwie rewaskularyzacji może być mniejsza, niż przewidywano.

W celu ograniczenia objętości drukowanego tekstu dodatkowe informacje, tabele, ryciny i pozycje piśmiennictwa są dostępne w dodatku internetowym dostępnym na stronie ESC (www.escardio.org).

3. Definicje i patofizjologia (patrz dodatek internetowy)

Stabilna CAD zasadniczo charakteryzuje się epizodami odwracalnej niewspółmierności między dowozem składników odżywczych do mięśnia sercowego a jego zapotrzebowaniem metabolicznym, która wiąże się z niedokrwieniem lub hipoksją. Epizody te są zwykle wywoływane przez wysiłek, emocje lub inny stres i mogą pojawić się ponownie, ale mogą również występować samoistnie. Takie epizody niedokrwienia/hipoksji wiążą się często z przemijającym dyskomfortem w klatce piersiowej (dławica piersiowa). Do stabilnej CAD zalicza się także ustabilizowaną, często bezobjawową fazę choroby po przebyciu ACS.

Ponieważ przejście od niestabilnej do stabilnej CAD ma charakter ciągły, bez wyraźnych granic, spoczynkową dławicę wynikającą ze skurczu naczyń wieńcowych można zaliczać do stabilnej CAD [3–5], jak w niniejszym dokumencie, lub też do ACS, jak w niektórych [6], ale nie wszystkich [1] innych wytycznych dotyczących ACS. Dzięki niedawnemu wprowadzeniu ultraczułych testów do oznaczania

troponiny wykazano, że epizody niewielkiego wzrostu uwalniania troponiny — poniżej progu rozpoznawania ostrego zawału serca (MI) — często występują też u osób ze stabilną CAD i mają implikacje prognostyczne [7–9], co również dowodzi patofizjologicznej ciągłości różnych form CAD („CAD continuum”).

Różne postacie kliniczne stabilnej CAD (patrz także część 6.1) wiążą się z różnymi mechanizmami leżącymi u ich podłoża, do których należą przede wszystkim: 1) upośledzenie drożności tętnic wieńcowych związane z obecnością blaszek miażdżycowych; 2) ogniskowy lub rozlany skurcz prawidłowych lub zmienionych miażdżycowo tętnic wieńcowych; 3) dysfunkcja naczyń mikrokrążenia; 4) dysfunkcja lewej komory (LV) spowodowana wcześniejszą świeżą martwicą i/lub hibernacją mięśnia sercowego (kardiomiopatia niedokrwienna) (tab. 3). Te mechanizmy mogą działać od-

Tabela 3. Charakterystyka stabilnej choroby wieńcowej

Patogeneza
Stabilne zmiany miażdżycowe i/lub zmiany czynnościowe w nasierdziowych odcinkach tętnic wieńcowych i/lub naczyniach mikrokrążenia
Historia naturalna
Stabilne fazy objawowe lub bezobjawowe, które mogą być przerywane wystąpieniem ostrego zespołu wieńcowego
Mechanizmy niedokrwienia mięśnia sercowego
Stałe lub dynamiczne zwężenia nasierdziowych odcinków tętnic wieńcowych
Dysfunkcja naczyń mikrokrążenia
Ogniskowy lub rozlany skurcz nasierdziowych odcinków tętnic wieńcowych
Powyższe mechanizmy mogą nakładać się u tego samego pacjenta lub zmieniać się w czasie
Obraz kliniczny
Dławica wysiłkowa spowodowana przez: <ul style="list-style-type: none"> • zwężenia nasierdziowych odcinków tętnic wieńcowych • dysfunkcję naczyń mikrokrążenia • skurcz naczyń w miejscu dynamicznego zwężenia • kombinację powyższych mechanizmów
Dławica spoczynkowa spowodowana przez: <ul style="list-style-type: none"> • skurcz naczyń (ogniskowy lub rozlany) <ul style="list-style-type: none"> — ogniskowy skurcz w nasierdziowych odcinkach tętnic wieńcowych — rozlany skurcz nasierdziowych odcinków tętnic wieńcowych — skurcz naczyń mikrokrążenia — kombinację powyższych mechanizmów
Postać bezobjawowa <ul style="list-style-type: none"> • ze względu na brak niedokrwienia i/lub dysfunkcji lewej komory • mimo niedokrwienia i/lub dysfunkcji lewej komory
Kardiomiopatia niedokrwienna

dzielnie lub razem. Stabilne blaszki miażdżycowe, zarówno poddane, jak i niepoddane wcześniej rewaskularyzacji, mogą jednak być również całkowicie nieme klinicznie. Dodatkowe informacje dotyczące zależności między objawami klinicznymi a leżącymi u ich podłoża mechanizmami chorobowymi, histologicznej charakterystyki zmian w nasierdziowych odcinkach tętnic wieńcowych, definicji i patogenetyki skurczu naczyń, a także definicji dysfunkcji naczyń mikrokrążenia i kardiomiopatii niedokrwiennej zamieszczono w częściach 3.1–3.5 dodatku internetowego.

Niedokrwienie mięśnia sercowego i hipoksja w stabilnej CAD są spowodowane przemijającą nierównowagą między dowozem składników odżywczych do mięśnia sercowego a jego zapotrzebowaniem metabolicznym. Konsekwencje niedokrwienia występują w przewidywalnej kolejności i obejmują:

1. Wzrost stężenia jonów potasowych i wodorowych we krwi żyłnej opuszczającej niedokrwiony obszar;
2. Objawy dysfunkcji rozkurczowej, a następnie dysfunkcji skurczowej komory z odcinkowymi zaburzeniami czynności skurczowej (nieprawidłowy ruch ścian komory);
3. Wystąpienie zmian odcinka ST i załamka T;
4. Wystąpienie bólu spowodowanego niedokrwieniem serca (dławica piersiowa) [10].

Ta sekwencja zdarzeń tłumaczy, dlaczego metody obrazowania oceniające perfuzję, metabolizm lub czynność skurczową (ruch ścian) są bardziej czułymi narzędziami wykrywania niedokrwienia niż zmiany w EKG lub objawy kliniczne. Dławica jest ostatecznie spowodowana uwalnianiem metabolitów charakterystycznych dla niedokrwienia, takich jak adenozyna, które pobudzają zakończenia nerwowe, chociaż dławica może nie występować nawet w przypadku nasilonego niedokrwienia, np. ze względu na zaburzenia przekazywania bodźców bólowych do kory mózgowej, a także udział innych, dotychczas niezdefiniowanych potencjalnych mechanizmów [11].

Czynnościową ciężkość zmian w tętnicach wieńcowych można oceniać, mierząc rezerwę przepływu wieńcowego oraz dokonując inwazyjnych pomiarów ciśnienia w tętnicach wieńcowych [cząstkowa rezerwa przepływu (FFR)]. Bardziej szczegółowe wyjaśnienia zamieszczono w dodatku internetowym.

4. Epidemiologia

Ponieważ stabilna CAD jest tak różnorodna klinicznie, ocena częstości jej występowania i zapadalności na nią jest trudna, a podawane wartości liczbowe różnią się między badaniami w zależności od przyjmowanych definicji. W badaniach epidemiologicznych stabilna dławica jest zasadniczo rozpoznaniem opartym na wywiadach, a więc zależnym od oceny klinicznej. Swoistość kwestionariusza dławicy Rose'a wynosi ok. 80–95% [12], natomiast jego czułość w porównaniu z rozpoznaniem klinicznym, zmia-

nami w EKG i wynikami koronarografii wykazuje znaczną rozpiętość (20–80%).

W badaniach populacyjnych częstość występowania dławicy piersiowej zwiększa się wraz z wiekiem u obu płci, z 5–7% wśród kobiet w wieku 45–64 lat do 10–12% wśród kobiet w wieku 65–84 lat oraz z 4–7% wśród mężczyzn w wieku 45–64 lat do 12–14% wśród mężczyzn w wieku 65–84 lat [13]. Interesujący jest fakt, że wśród kobiet w średnim wieku dławica występuje częściej niż wśród mężczyzn, prawdopodobnie ze względu na większą częstość występowania czynnościowej CAD, takiej jak dławica mikronaczyniowa, u kobiet [14, 15], natomiast wśród osób w podeszłym wieku jest odwrotnie.

Dostępne dane pozwalają ocenić, że roczna zapadalność na niepowikłaną dławicę piersiową wśród mężczyzn w wieku 45–65 lat w populacjach krajów zachodnich wynosi 1,0%, natomiast wśród kobiet w wieku poniżej 65 lat jest nieco większa [13, 16]. Wraz z wiekiem obserwuje się znaczny wzrost zapadalności. Wśród mężczyzn i kobiet w wieku 75–84 lat roczna zapadalność wynosi prawie 4% [16]. Zapadalność na dławicę piersiową wykazuje różnice analogiczne do obserwowanych międzynarodowych różnic w zakresie umieralności z powodu CAD [16, 17].

Analiza trendów czasowych wskazuje na zmniejszanie się rocznej umieralności z powodu CAD [18]. Nie wydaje się jednak, aby częstość występowania rozpoznanej CAD w wywiadach ulegała redukcji, co pozwala sądzić, że rokowanie u pacjentów z rozpoznaną CAD poprawia się. Do współcześnie dużej częstości występowania rozpoznanej CAD może dodatkowo przyczyniać się zwiększona czułość obecnie dostępnych narzędzi diagnostycznych.

Nie ma danych epidemiologicznych odnoszących się do występowania dławicy mikronaczyniowej i naczynioskurczowej. Na podstawie najnowszych danych klinicznych można jednak sądzić, że nieprawidłowa czynność naczynioruchowa w tętnicach wieńcowych dotyczy 2/3 osób ze stabilną dławicą piersiową, u których nie stwierdza się zwężeń tętnic wieńcowych w koronarografii [19].

5. Historia naturalna i rokowanie

U wielu pacjentów wczesnymi przejawami CAD są dysfunkcja śródbłonna i choroba naczyń mikrokrążenia. Oba te stany wiążą się ze zwiększonym ryzykiem powikłań CAD [20–22].

Obecnie informacje dotyczące rokowania mogą być uzyskiwane z prób klinicznych, w których ocenia się leczenie przeciwdławicowe i prewencyjne i/lub rewaskularyzację, chociaż te dane są zaburzone przez wybiórczy charakter badanych populacji. Na podstawie takich badań roczną śmiertelność szacuje się na 1,2–2,4% [23–28]. Roczna częstość występowania zgonów z przyczyn sercowych wynosi 0,6–1,4%, a roczna częstość występowania MI nieprowadzących do zgonu od 0,6% w badaniu *Second Randomized*

Intervention Treatment of Angina (RITA-2) [26] do 2,7% w badaniu *Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation* (COURAGE) [23]. Te szacunkowe wartości są zgodne z danymi z rejestrów o charakterze obserwacyjnym [13, 29].

W obrębie populacji ze stabilną CAD indywidualne rokowanie może być jednak bardzo różne, w zależności od początkowej charakterystyki klinicznej, czynnościowej i anatomicznej. Przykład stanowi rejestr *Reduction of Atherothrombosis for Continued Health* (REACH) [30], który obejmował pacjentów z grupy bardzo dużego ryzyka, w tym wielu z chorobą tętnic obwodowych lub po przebytym MI, a cukrzyca występowała u prawie 50% z tych chorych. W rezultacie roczna śmiertelność w tej populacji wyniosła aż 3,8% [30], natomiast wśród pacjentów z blaszkami miażdżycowymi niepowodującymi zwężenia tętnic wieńcowych roczna śmiertelność jest równa tylko 0,63%.

Ocena rokowania jest ważną częścią postępowania u osób ze stabilną CAD. Z jednej strony ważne jest, aby wiarygodnie identyfikować pacjentów z cięższymi postaciami choroby, u których można uzyskać poprawę wyników leczenia poprzez bardziej intensywną diagnostykę i — potencjalnie — interwencję, w tym rewaskularyzację. Z drugiej zaś strony, ważna jest również identyfikacja osób z mniej nasiloną postacią choroby i dobrym rokowaniem, co pozwala uniknąć wykonywania u nich niepotrzebnych badań inwazyjnych i nieinwazyjnych oraz zabiegów rewaskularyzacyjnych.

Konwencjonalne czynniki ryzyka rozwoju CAD [31–33] — nadciśnienie tętnicze [34], hipercholesterolemia [35], cukrzyca [36], siedzący tryb życia [37], otyłość [37], palenie tytoniu [34, 38] i obciążające wywiady rodzinne [39] — niekorzystnie wpływają na rokowanie również u osób z jawną chorobą, prawdopodobnie w wyniku oddziaływania na progresję miażdżycy. Zastosowanie odpowiedniej terapii może jednak zmniejszyć to ryzyko [40–42]. Zwiększona częstotliwość rytmu serca w spoczynku również wskazuje na gorsze rokowanie u osób z podejrzeniem lub rozpoznaniem CAD [43]. Uogólniając, rokowanie jest gorsze u pacjentów ze zmniejszoną frakcją wyrzutową lewej komory (LVEF) i HF, z większą liczbą zajętych tętnic wieńcowych, bardziej proksymalnym umiejscowieniem zwężeń w tętnicach wieńcowych, większym nasileniem zwężeń, większym obszarem niedokrwienia, z gorszą wydolnością fizyczną, w starszym wieku, z istotną depresją, a także z bardziej nasiloną dławicą [44–47].

6. Rozpoznanie i ocena

(patrz dodatek internetowy)

Działania podejmowane w celu rozpoznania i oceny stabilnej CAD obejmują ocenę kliniczną, w tym wykrywanie istotnych zaburzeń lipidowych, hiperglikemii i innych

biochemicznych czynników ryzyka, a także swoiste badania serca, takie jak badania obciążeniowe i obrazowanie tętnic wieńcowych. Te badania mogą być wykorzystywane do potwierdzenia rozpoznania niedokrwienia u pacjentów z podejrzeniem stabilnej CAD, do wykrywania lub wykluczania współistniejących stanów lub czynników wywołujących, jako narzędzia ułatwiające stratyfikację ryzyka związanego z chorobą, a także do oceny skuteczności leczenia. W praktyce oceny o charakterze diagnostycznym i prognostycznym dokonuje się jednocześnie, a nie oddzielnie, a wiele badań wykorzystywanych do celów diagnostycznych dostarcza również informacji o charakterze prognostycznym. Aby zapewnić większą przejrzystość i czytelność niniejszego dokumentu, procesy uzyskiwania informacji diagnostycznych i prognostycznych omówione oddzielnie.

6.1. OBJAWY PODMIOTOWE I PRZEDMIOTOWE (PATRZ DODATEK INTERNETOWY)

Podstawowym narzędziem w diagnostyce bólu w klatce piersiowej pozostaje dokładnie zebrany wywiad. W większości przypadków pewne rozpoznanie można ustalić na podstawie samego wywiadu, chociaż badanie przedmiotowe i obiektywne badania dodatkowe są często potrzebne w celu potwierdzenia diagnozy, wykluczenia rozpoznań alternatywnych [48], a także oceny stopnia zaawansowania choroby.

Charakterystykę dyskomfortu związanego z niedokrwieniem mięśnia sercowego (dławica piersiowa) można podzielić na 4 kategorie: umiejscowienie, charakter, czas trwania i związek z wysiłkiem fizycznym oraz innymi czynnikami nasilającymi lub łagodzącymi. Dyskomfort wywołany przez niedokrwienie mięśnia sercowego jest zwykle umiejscowiony w klatce piersiowej, w pobliżu mostka, ale może być odczuwany gdziekolwiek w obszarze od nadbrzusza do żuchwy lub zębów, między łopatkami, a także w obrębie którejkolwiek z kończyn górnych aż do nadgarstka i palców.

Dyskomfort ten jest często opisywany jako ucisk (gniecenie), zaciskanie lub ciężar, a czasami jako dławienie, uczucie opasującej obręczy lub pieczenie. Przydatne może być bezpośrednie zapytanie pacjenta o występowanie „dyskomfortu”, ponieważ wielu pacjentów nie odczuwa „ból” ani „ucisku” w klatce piersiowej. Dławicy może towarzyszyć duszność, a dyskomfortowi w klatce piersiowej mogą również towarzyszyć mniej swoiste objawy, takie jak męczliwość lub słabość, nudności, pieczenie/palenie, niepokój czy „uczucie zbliżającej się śmierci”. Duszność może być jedynym objawem stabilnej CAD i może być trudno odróżnić duszność o takiej przyczynie od duszności spowodowanej chorobą układu oddechowego.

Czas trwania dyskomfortu nie jest długi — w większości przypadków nie więcej niż 10 min, a częściej zaledwie kilka minut lub krócej. Jeśli ból trwa tylko kilka sekund, to jest mało prawdopodobne, aby wynikał z dławicy. Ważną cechą stanowi związek z wysiłkiem fizycznym, określoną

Tabela 4. Tradycyjna kliniczna klasyfikacja bólu w klatce piersiowej

Typowa dławica (niewątpliwa)	Spełnia wszystkie 3 następujące warunki: <ul style="list-style-type: none"> • zamostkowy dyskomfort o typowej charakterystyce i czasie trwania • wywołany przez wysiłek lub stres emocjonalny • ustępujący w ciągu kilku minut w spoczynku i/lub po podaniu azotanów
Nietypowa dławica (prawdopodobna)	Spełnia 2 z powyższych warunków
Niedławicowy ból w klatce piersiowej	Nie spełnia powyższych warunków lub spełnia tylko 1 z nich

aktywnością fizyczną lub stresem emocjonalnym. Zwykle objawy pojawiają się lub nasilają wraz ze wzrostem intensywności wysiłku (np. podczas wchodzenia pod górę, marszu pod wiatr lub przy zimnej pogodzie) i szybko ustępują w ciągu kilku minut od ustania działania tych czynników przyczynowych. Do klasycznych cech dławicy należy nasilenie objawów po obfitym posiłku lub po przebudzeniu się rano. Dławica może się zmniejszać w przypadku dalszego wysiłku (dławica „przechodzona”, *walk-through angina*) lub podczas drugiej próby wysiłku (dławica „rozgrzewkowa”, *warm-up angina*) [49]. Azotany podawane dopoliczkowo lub podjęzykowo szybko zmniejszają dławicę. Próg dławicy — i w związku z tym występowanie objawów — może wykazywać znaczną zmienność z dnia na dzień, a nawet w ciągu tego samego dnia.

Definicje typowej i nietypowej dławicy zostały opublikowane uprzednio, a podsumowano je w tabeli 4 [50]. Nietypowa dławica to najczęściej ból w klatce piersiowej, który umiejscowieniem i charakterem przypomina typową dławicę, reaguje na azotany, ale nie wiąże się z czynnikami wywołującymi. Często taki ból jest opisywany jako pojawiający się w spoczynku, początkowo o małej intensywności, który następnie powoli się zwiększa, osiągając maksimum w ciągu 15 min, a potem stopniowo ulega zmniejszeniu. Ten charakterystyczny opis powinien zwrócić uwagę lekarza na możliwość występowania skurczu naczyń wieńcowych [51]. Inną nietypową postacią jest ból o umiejscowieniu i charakterze odpowiadającym dławicy, który jest wyzwalany przez wysiłek, ale występuje po pewnym czasie od wysiłku i może słabo reagować na azotany. Taką charakterystykę obserwuje się często u pacjentów z dławicą mikronacyniową [52].

Ból niedławicowy nie ma charakterystycznych cech opisanych powyżej, może dotyczyć tylko małej części lewej lub prawej połowy klatki piersiowej oraz trwać kilka godzin lub nawet dni. Zwykle nie jest łagodzony podaniem nitrogliceryny (choć może ona zmniejszać ból spowodowany

Tabela 5. Klasyfikacja nasilenia dławicy wg Kanadyjskiego Towarzystwa Kardiologicznego

Klasa I	<u>Zwykła aktywność, taka jak chodzenie i wchodzenie po schodach, nie wywołuje dławicy.</u> Dławica podczas nasilonego lub szybko wykonywanego lub długotrwałego wysiłku w pracy lub podczas rekreacji
Klasa II	<u>Niewielkie ograniczenie zwykłej aktywności.</u> Dławica podczas szybkiego chodzenia lub wchodzenia po schodach, chodzenia lub wchodzenia po schodach po posiłkach, w niskiej temperaturze otoczenia, pod wiatr lub w warunkach stresu emocjonalnego, lub też tylko w ciągu pierwszych kilku godzin po przebudzeniu. Możliwość pokonania odległości ponad dwóch przecznic w płaskim terenie oraz wejścia więcej niż jedno piętro do góry po zwykłych schodach w normalnym tempie i w normalnych warunkach
Klasa III	<u>Znaczne ograniczenie zwykłej aktywności.</u> Dławica podczas pokonywania odległości jednej lub dwóch przecznic ^a w płaskim terenie lub jednego piętra po schodach w normalnych warunkach i w normalnym tempie
Klasa IV	<u>Niemożliwość wykonywania jakiegokolwiek aktywności fizycznej bez pojawienia się dyskomfortu</u> — dolegliwości dławicowe mogą występować w spoczynku

^aOdległość 100–200 m

skurczem przełyku) i może być wywołany przez badanie palpacyjne. W takich przypadkach należy ocenić niesercowe przyczyny bólu [48].

Jako system stopniowania stabilnej dławicy piersiowej [53], służący do ilościowej oceny prognozy aktywności fizycznej, przy którym pojawiają się objawy, powszechnie wykorzystuje się klasyfikację Kanadyjskiego Towarzystwa Kardiologicznego (CCS) (tab. 5). Należy jednak pamiętać, że w ramach tego systemu stopniowania dławicy wprost stwierdzono, że we wszystkich klasach może występować ból spoczynkowy wynikający ze współistniejącego i nakładającego się skurczu naczyń wieńcowych [5]. Trzeba również uwzględnić, że podawana klasa wskazuje maksymalne obserwowane ograniczenie i w inne dni pacjent może funkcjonować lepiej.

W praktyce ogólnej często spotyka się pacjentów z bólem w klatce piersiowej. Posługiwanie się dobrze zweryfikowaną regułą predykcyjną obejmującą 5 elementów (wiek/płeć, tj. mężczyźni w wieku ≥ 55 lat, kobiety w wieku ≥ 65 lat; rozpoznana choroba układu naczyniowego; pacjent przyjmuje, że ból jest pochodzenia sercowego; ból nasila się podczas wysiłku fizycznego; ból nie daje się odtworzyć palpacyjnie — 1 punkt za każdy element charakterystyki) umożliwia dokładne wykluczanie CAD ze swoistością równą 81% (negatywny wynik ≤ 2 punkty) i czułością wynoszącą 87% (pozytywny wynik 3–5 punktów) [54]. Tą regułą predykcyjną należy się posługiwać z uwzględnieniem innych informacji klinicznych, takich jak obecność kaszlu

lub kłującego bólu, co zmniejsza prawdopodobieństwo występowania CAD. Natomiast takie cechy kliniczne, jak promieniowanie bólu do lewej kończyny górnej, rozpoznana HF i cukrzyca, powodują, że obecność CAD staje się bardziej prawdopodobna [55].

Badanie przedmiotowe pacjenta z (podejrzewaną) dławicą piersiową jest ważne w celu oceny występowania niedokrwistości, nadciśnienia tętniczego, wad zastawkowych serca, kardiomiopatii przerostowej z zawężeniem drogi odpływu i zaburzeń rytmu serca. Zaleca się również, aby lekarze oceniali wskaźnik masy ciała i poszukiwali cech choroby innych naczyń poza tętnicami wieńcowymi, która może być bezobjawowa, co obejmuje palpacyjną ocenę tętna na tętnicach obwodowych, osłuchiwanie tętnic szyjnych i udowych oraz ocenę wskaźnika kostkowo-ramiennego, a także innych objawów chorób współistniejących, takich jak choroby tarczycy, choroby nerek i cukrzyca. Należy również spróbować odtworzyć objawy palpacyjnie (co zmniejsza prawdopodobieństwo stabilnej CAD: patrz wyżej) [54]. Nie istnieją jednak swoiste objawy przedmiotowe dławicy piersiowej. Podczas epizodu niedokrwienia mięśnia sercowego lub bezpośrednio po nim słyszalny może być trzeci lub czwarty ton serca, a podczas niedokrwienia może również ujawniać się niedomykalność zastawki mitralnej. Takie objawy są jednak nietrwałe i nieswoiste.

6.2. NIEINWAZYJNE BADANIA SERCA

Mimo że do potwierdzania rozpoznania stabilnej CAD można zastosować wiele nieinwazyjnych badań serca, optymalne wykorzystanie dostępnych zasobów jest możliwe tylko wtedy, kiedy najpierw uwzględnia się PTP oparte na prostych danych klinicznych. Kiedy postawi się diagnozę stabilnej CAD, dalsze decyzje terapeutyczne zależą głównie od ciężkości objawów klinicznych, ryzyka niepożądanych incydentów sercowych i preferencji pacjenta. Wyboru dokonuje się między stosowaniem tylko leków zapobiegających przyszłym incydentom oraz objawowej terapii zachowawczej a przeprowadzeniem dodatkowo rewaskularyzacji (w tym drugim przypadku należy również wybrać metodę rewaskularyzacji). Te decyzje terapeutyczne omówiono w oddzielnych częściach niniejszych wytycznych. Ponieważ istnieje niewiele randomizowanych prób klinicznych, w których oceniano wyniki leczenia w związku ze stosowaniem określonych metod diagnostycznych, dostępne dowody uszeregowano w zależności od wyników badań nierandomizowanych oraz ich metaanaliz.

6.2.1. Badania podstawowe

Zanim rozważy się jakiegokolwiek badania, należy ocenić ogólny stan zdrowia, choroby współistniejące i jakość życia pacjenta. Jeżeli ta ocena wskazuje, że najprawdopodobniej nie będzie można zastosować rewaskularyzacji, to dalsze badania mogą być ograniczone do klinicznie wskazanego

minimum i należy wdrożyć odpowiednią terapię, która może obejmować próbę zastosowania leku przeciwdławicowego, nawet jeżeli rozpoznanie stabilnej CAD nie zostało jednoznacznie wykazane.

Podstawowe badania (badania pierwszego rzutu) u pacjentów z podejrzeniem stabilnej CAD obejmują standardowe badania biochemiczne (tab. 6), EKG w spoczynku (tab. 8), niekiedy ambulatoryjne monitorowanie EKG (jeżeli klinicznie podejrzewa się, że objawy mogą być związane z napadową arytmia) (tab. 10), spoczynkowe badanie echokardiograficzne (tab. 9) oraz — u wybranych pacjentów — zdjęcie rentgenowskie klatki piersiowej (tab. 11). Te badania można wykonywać w trybie ambulatoryjnym.

6.2.1.1. Badania biochemiczne (patrz dodatek internetowy)

Badania laboratoryjne wykorzystuje się do wykrywania możliwych przyczyn niedokrwienia, określenia czynników ryzyka sercowo-naczyniowego i chorób współistniejących, a także do oceny rokowania.

Oznaczenie stężenia hemoglobiny jako element oceny morfologii krwi obwodowej, a także hormonów pozwalających ocenić czynność tarczycy — jeżeli klinicznie podejrzewa się chorobę tarczycy — dostarcza informacji na temat możliwych przyczyn niedokrwienia. Morfologia krwi obwodowej, obejmująca również ocenę liczby krwinek białek, może także dostarczać danych o charakterze prognostycznym [56].

U każdego pacjenta z podejrzeniem CAD należy oznaczyć stężenie glukozy w osoczu na czczo i stężenie hemoglobiny glikowanej (HbA_{1c}). Jeżeli oba wyniki są nierozstrzygujące, dodatkowo zaleca się wykonanie doustnej próby obciążenia glukozą [57, 58]. Znajomość metabolizmu glukozy jest ważna ze względu na dobrze znany związek między niepomyślnym rokowaniem sercowo-naczyniowym a cukrzycą. Ponadto wykazano, że zwiększona wartość glikemii na czczo lub po obciążeniu glukozą pozwala przewidywać niekorzystne rokowanie w stabilnej CAD niezależnie od konwencjonalnych czynników ryzyka [59]. Stwierdzono też, że stężenie HbA_{1c} ma wartość prognostyczną zarówno u pacjentów z cukrzycą, jak i u osób bez tej choroby [60, 61]. Pacjenci z cukrzycą powinni być leczeni zgodnie z wytycznymi ESC i Europejskiego Towarzystwa Badań nad Cukrzycą (EASD) dotyczącymi cukrzycy [57].

U wszystkich pacjentów z podejrzeniem lub rozpoznaniem choroby niedokrwiennej serca, w tym ze stabilną dławicą piersiową, należy również oceniać lipidogram na czczo, w tym stężenie cholesterolu całkowitego, cholesterolu frakcji lipoprotein o dużej gęstości (HDL), cholesterolu frakcji lipoprotein o małej gęstości (LDL) i triglicerydów, co pozwala określić profil ryzyka i ocenić potrzebę leczenia [62].

Profil lipidowy i parametry glikemii należy okresowo oceniać ponownie w celu określenia skuteczności terapii,

Tabela 6. Badania krwi wykorzystywane w diagnostyce pacjentów z rozpoznąną lub podejrzaną stabilną CAD w celu optymalizacji leczenia zachowawczego

Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b	Písmien- nictwo
Jeżeli ocena wskazuje na niestabilność kliniczną lub ACS, zaleca się powtarzane oznaczenia stężenia troponiny, najlepiej za pomocą testów o dużej lub ultra dużej czułości, w celu wykluczenia martwicy mięśnia sercowego związanej z ACS	I	A	[73, 74]
U wszystkich pacjentów zaleca się ocenę morfologii krwi obwodowej, w tym stężenia hemoglobiny i liczby krwinek białych	I	B	[75]
Zaleca się, aby u pacjentów z podejrzeniem lub rozpoznaniem stabilnej CAD przesiewowo wykrywać cukrzycę typu 2, zaczynając od oznaczenia stężenia HbA _{1c} i glukozy w osoczu na czczo, a następnie wykonywać OGTT, jeżeli wyniki oznaczenia stężenia HbA _{1c} i glukozy w osoczu na czczo są nierozstrzygujące dla rozpoznania	I	B	[57, 58, 76]
U wszystkich pacjentów zaleca się oznaczenie stężenia kreatyniny i szacunkową ocenę czynności nerek (klirensu kreatyniny)	I	B	[77]
U wszystkich pacjentów zaleca się ocenę profilu lipidowego na czczo (w tym oznaczenie stężenia cholesterolu frakcji LDL) ^c	I	C	–
W przypadku klinicznego podejrzenia choroby tarczycy zaleca się ocenę czynności tarczycy	I	C	–
Wkrótce po rozpoczęciu terapii statyną zaleca się badania czynności wątroby	I	C	–
U pacjentów przyjmujących statyny i zgłaszających objawy mogące wskazywać na miopatię zaleca się oznaczenie aktywności kinazy kreatynowej	I	C	–
U pacjentów z podejrzeniem niewydolności serca należy rozważyć oznaczenie stężenia BNP/NT-proBNP	Ila	C	–

ACS — ostry zespół wieńcowy; BNP — peptyd natriuretyczny typu B; CAD — choroba wieńcowa; HbA_{1c} — hemoglobina glikowana; LDL — lipoproteiny o małej gęstości; NT-proBNP — N-końcowy fragment propeptydu BNP; OGTT — doustna próba obciążenia glukozą

^aKlasa zaleceń

^bPoziom wiarygodności danych

^cSzczegółowe informacje zawarto w wytycznych dotyczących leczenia zaburzeń lipidowych [62]

Tabela 7. Badania krwi wykonywane w ramach rutynowej powtarzanej oceny u pacjentów z przewlekłą stabilną chorobą wieńcową

Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b
U wszystkich pacjentów z rozpoznąną stabilną chorobą wieńcową zaleca się coroczną kontrolę parametrów lipidowych, metabolizmu glukozy (patrz trzecie zalecenie w tabeli 6) i stężenia kreatyniny	I	C

^aKlasa zaleceń

^bPoziom wiarygodności danych

Tabela 8. Spoczynkowy EKG w początkowej diagnostyce stabilnej CAD

Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b
Spoczynkowy EKG zaleca się w ramach początkowej oceny u wszystkich pacjentów	I	C
Spoczynkowy EKG zaleca się u wszystkich pacjentów podczas epizodu bólu w klatce piersiowej mogącego wskazywać na kliniczną niestabilność CAD lub niezwłocznie po takim epizodzie	I	C

CAD — choroba wieńcowa; EKG — elektrokardiogram

^aKlasa zaleceń

^bPoziom wiarygodności danych

Tabela 9. Echokardiografia

Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b	Písmien- nictwo
Spoczynkowe przezklatkowe badanie echokardiograficzne zaleca się u wszystkich pacjentów w celu: a) wykluczenia alternatywnych przyczyn dławicy b) wykrycia odcinkowych zaburzeń czynności skurczowej wskazujących na CAD c) pomiaru LVEF na potrzeby stratyfikacji ryzyka d) oceny czynności rozkurczowej	I	B	[27, 79, 80]
U pacjentów z podejrzeniem stabilnej CAD bez rozpoznanej miażdżycy należy rozważyć badanie ultrasonograficzne tętnic szyjnych, wykonywane przez odpowiednio wyszkolonych klinicystów, w celu wykrycia zwiększonej IMT i/lub obecności blaszek miażdżycowych	Ila	C	–

CAD — choroba wieńcowa; IMT — grubość błony wewnętrznej i środkowej; LVEF — frakcja wyrzutowa lewej komory

^aKlasa zaleceń

^bPoziom wiarygodności danych

Tabela 10. Ambulatoryjne monitorowanie EKG w początkowej diagnostyce stabilnej CAD

Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b
Ambulatoryjne monitorowanie EKG zaleca się u pacjentów ze stabilną CAD i podejrzeniem zaburzeń rytmu serca	I	C
Ambulatoryjne monitorowanie EKG należy rozważyć u pacjentów z podejrzeniem dławicy naczynioskurczowej	Ila	C

CAD — choroba wieńcowa; EKG — elektrokardiogram

^aKlasa zaleceń^bPoziom wiarygodności danych**Tabela 11.** Zdjęcie rentgenowskie klatki piersiowej w początkowej diagnostyce stabilnej choroby wieńcowej

Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b
Zdjęcie rentgenowskie klatki piersiowej zaleca się u pacjentów z nietypowym obrazem klinicznym lub podejrzeniem choroby płuc	I	C
Zdjęcie rentgenowskie klatki piersiowej należy rozważyć u pacjentów z podejrzeniem niewydolności serca	Ila	C

^aKlasa zaleceń^bPoziom wiarygodności danych

a u osób bez cukrzycy również w celu wykrywania nowych przypadków tej choroby (tab. 7). Nie ma dowodów pozwalających sformułować zalecenia dotyczące częstotliwości ponownej oceny tych czynników ryzyka. Eksperti proponują ocenę coroczną [62].

Dysfunkcja nerek, która może występować w związku z nadciśnieniem tętniczym, cukrzycą lub zwężeniem tętnicy nerkowej (*renovascular disease*), niekorzystnie wpływa na rokowanie u pacjentów ze stabilną dławicą piersiową [63–65]. W ramach początkowej diagnostyki należy więc ocenić czynność nerek, dokonując przybliżonej oceny filtracji kłębuszkowej za pomocą metody opartej na stężeniu kreatyniny (lub cystatyny C), takiej jak wzór Cockcrofta-Gaulta [66], wzór z badania *Modification of Diet in Renal Disease* (MDRD) [67] lub wzór *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration* (CKD-EPI) [68].

W przypadku klinicznego podejrzenia niestabilności CAD należy oznaczyć biochemiczne wskaźniki uszkodzenia mięśnia sercowego, takie jak troponina T lub I, najlepiej za pomocą testów o dużej lub ultradużej czułości. Jeżeli stężenie troponiny jest zwiększone, dalsze postępowanie powinno być zgodne z wytycznymi dotyczącymi leczenia ACS bez uniesienia odcinka ST [1]. Ponieważ oznaczenia troponin odgrywają zasadniczą rolę w identyfikacji pacjentów niestabilnych [1, 7], zaleca się, aby stężenie troponiny oznaczać u każdego pacjenta hospitalizowanego z powodu objawowej CAD.

Kiedy stosuje się testy o dużej czułości, bardzo małe stężenia troponiny wykrywa się u wielu pacjentów ze stabilną CAD i są one zwykle mniejsze od wartości zdefiniowanych jako podwyższone. Mimo że stężenie troponiny u stabilnych pacjentów dostarcza pewnych informacji na temat rokowania [8, 9], oznaczenie troponiny nie ma wystarczającej niezależnej wartości prognostycznej, aby można było zalecić jego systematyczne oznaczanie w ambulatoryjnej opiece nad pacjentem ze stabilną CAD.

Istnieją doniesienia, że zwiększone stężenie białka C-reaktywnego, oznaczanego metodą o dużej czułości również wiąże się ze zwiększoną częstością występowania incydentów u pacjentów ze stabilną CAD. W niedawnej analizie obejmującej 83 badania stwierdzono jednak wiele rodzajów błędów raportowania i publikowania wyników, które powodują, że wielkość ewentualnego niezależnego związku między stężeniem białka C-reaktywnego, oznaczanego metodą o dużej czułości a rokowaniem u pacjentów ze stabilną CAD jest na tyle niepewna, że nie można zalecić rutynowego oznaczania tego parametru [69].

Mimo że inne biomarkery mogą mieć pewną dodatkową wartość prognostyczną, nie ma wystarczających dowodów, aby zalecić rutynowe wykorzystywanie oznaczeń peptydów natriuretycznych, wskaźników hemostazy lub badań genetycznych w leczeniu pacjentów ze stabilną CAD (patrz dalsze informacje w dodatku internetowym) [70–72].

6.2.1.2. Spoczynkowy elektrokardiogram

U wszystkich pacjentów z podejrzeniem CAD należy zarejestrować spoczynkowy 12-odprowadzeniowy EKG. Prawidłowy wynik EKG w spoczynku jest nierzadki nawet u pacjentów z nasiloną dławicą i nie wyklucza rozpoznania niedokrwienia. W spoczynkowym EKG można jednak stwierdzić zmiany wskazujące na CAD, takie jak cechy przebytego MI lub zaburzenia repolaryzacji. EKG zarejestrowany podczas początkowej oceny posłuży również do porównań z późniejszymi zapisami.

Badanie EKG może ułatwić rozpoznanie różnicowe, jeżeli EKG zarejestruje się podczas bólu, co umożliwia wykrycie dynamicznych zmian odcinka ST w sytuacji niedokrwienia. EKG zarejestrowany podczas bólu w klatce piersiowej i bezpośrednio po nim jest zawsze użyteczny i może być diagnostyczny u pacjentów ze skurczem naczyń, ponieważ uniesienie odcinka ST jest na ogół przynajmniej częściowo odwracalne, kiedy skurcz ustąpi. EKG może również wykazać inne nieprawidłowości, takie jak przerost LV, blok lewej lub prawej odnogi pęczka Hisa, cechy preeksytacji, zaburzenia rytmu serca lub zaburzenia przewodzenia. Takie informacje mogą być pomocne, kiedy określa się mechanizmy odpowiedzialne za ból w klatce piersiowej (migotanie przedsionków może się wiązać z dyskomfortem w klatce piersiowej bez choroby nasierdziowych odcinków tętnic wieńcowych) [78], dokonuje się wyboru dalszych badań, a także indywidualnie

dobiera leczenie. Jak omówiono dalej, spoczynkowy EKG odgrywa również rolę w stratyfikacji ryzyka.

6.2.1.3. Spoczynkowe badanie echokardiograficzne (patrz dodatek internetowy)

Spoczynkowe dwuwymiarowe i dopplerowskie przezklatkowe badanie echokardiograficzne dostarcza informacji na temat budowy i czynności serca. Mimo że funkcja LV u tych pacjentów jest często prawidłowa, niekiedy można wykryć odcinkowe (regionalne) zaburzenia czynności skurczowej, które zwiększają prawdopodobieństwo CAD. Można również wykluczyć inne choroby, takie jak wady zastawkowe (stenoza aortalna) lub kardiomiopatia przerostowa, jako alternatywne przyczyny objawów klinicznych. Można wreszcie ocenić globalną czynność komory, która jest ważnym parametrem rokowniczym u pacjentów ze stabilną CAD [29,79]. Echokardiografia jest szczególnie przydatna u pacjentów ze szmerami nad sercem [80], po przebytym MI lub z objawami podmiotowymi i przedmiotowymi HF.

Kiedy wykona się spoczynkowe badanie echokardiograficzne, odpowiednio wyszkolony lekarz może uzupełnić je o ultrasonograficzną ocenę tętnic szyjnych za pomocą odpowiedniej głowicy [81, 82]. Wykrycie zwiększonej grubości błony wewnętrznej i środkowej i/lub blaszek miażdżycowych pozwala rozpoznać miażdżycową chorobę naczyń, co ma pewne implikacje dla terapii prewencyjnej [37], a także zwiększa prawdopodobieństwo ostatecznego rozpoznania CAD przed testem w odniesieniu do późniejszych badań diagnostycznych [83].

Tkankowa echokardiografia dopplerowska i pomiary prędkości (tempa) odkształcenia (*strain rate*) mięśnia sercowego mogą być również pomocne w wykrywaniu HF z zachowaną frakcją wyrzutową jako wyjaśnienia objawów związanych z aktywnością fizyczną [84]. Upośledzenie napełniania w rozkurczu jest pierwszym objawem aktywnego niedokrwienia i może wskazywać na występowanie dysfunkcji naczyń mikrokrążenia u pacjentów uskarżających się na duszność, która może być ekwiwalentem dławicy [85, 86].

Mimo że wartość diagnostyczna echokardiografii u pacjentów z dławicą dotyczy głównie pewnych podgrup tej populacji, przybliżona ocena czynności komory jest ważna u wszystkich chorych w celu stratyfikacji ryzyka (patrz część 6.4). Badanie echokardiograficzne (lub alternatywne badanie służące do oceny czynności komory, jeżeli obrazowanie echokardiograficzne jest niewystarczającej jakości) należy więc wykonywać u wszystkich pacjentów, którzy zgłosili się do lekarza po raz pierwszy z powodu objawów stabilnej CAD.

Nie istnieją wskazania do ponownego systematycznego wykonywania spoczynkowego badania echokardiograficznego u osób z niepowikłaną stabilną CAD, jeżeli nie nastąpiła zmiana ich stanu klinicznego.

6.2.1.4. Rezonans magnetyczny serca w spoczynku

Rezonans magnetyczny (MRI) serca również można wykorzystywać do określania strukturalnych nieprawidłowości serca i oceny czynności komory [87]. Wykonywanie MRI serca zaleca się u pacjentów, u których mimo zastosowania odpowiednich środków kontrastowych echokardiografia przezklatkowa nie pozwala na udzielenie odpowiedzi na pytanie kliniczne (zwykle z powodu niedostatecznego okna akustycznego) i u których nie ma przeciwwskazań do badania serca za pomocą MRI.

6.2.1.5. Ambulatoryjne monitorowanie elektrokardiograficzne

Ambulatoryjne (holterowskie) monitorowanie EKG może ujawnić cechy niedokrwienia mięśnia sercowego podczas codziennych czynności, ale w stabilnej CAD rzadko dostarcza ważnych informacji diagnostycznych, które uzupełniałyby informacje uzyskane na podstawie badania obciążeniowego [88]. Nie ma również wystarczających dowodów, które uzasadniałyby rutynowe wykorzystywanie ambulatoryjnego monitorowania EKG jako narzędzia służącego do dokładniejszej oceny rokowania.

Ambulatoryjne monitorowanie EKG odgrywa natomiast rolę u pacjentów, u których podejrzewa się zaburzenia rytmu serca lub dławicę naczynioskurczową (konieczne jest wtedy użycie sprzętu umożliwiającego ocenę odcinka ST).

6.2.1.6. Zdjęcie rentgenowskie klatki piersiowej

Zdjęcie rentgenowskie klatki piersiowej jest często wykorzystywane podczas oceny pacjentów z bólem w klatce piersiowej, jednak u osób ze stabilną CAD nie dostarcza ono swoistych informacji diagnostycznych lub umożliwiających stratyfikację ryzyka incydentów. Metoda ta może być niekiedy pomocna w ocenie pacjentów z podejrzeniem HF [89]. Zdjęcie rentgenowskie klatki piersiowej może być również przydatne u osób z problemami płucnymi, które często towarzyszą stabilnej CAD, lub też w celu wykluczenia innej przyczyny bólu w klatce piersiowej w przypadkach nietypowego obrazu klinicznego.

6.2.2. Trzy główne kroki postępowania decyzyjnego

W niniejszych wytycznych zaleca się kilkuetapowe podejście do procesu decyzyjnego u osób z podejrzeniem stabilnej CAD. Proces ten rozpoczyna się od klinicznej oceny prawdopodobieństwa występowania stabilnej CAD u danego pacjenta (określenie PTP — Etap 1) (patrz niżej). Następnym krokiem są badania nieinwazyjne w celu rozpoznania stabilnej CAD lub zmian miażdżycowych niezawężających światła naczyń (typowo za pomocą ultrasonografii tętnic szyjnych) u pacjentów z pośrednim prawdopodobieństwem choroby (Etap 2). Kiedy rozpozna się stabilną CAD, wdraża się optymalne leczenie zachowawcze (OMT) i dokonuje

stratyfikacji ryzyka późniejszych incydentów sercowo-naczyniowych (określanego dalej w tekście jako „ryzyko incydentów”) (Etap 3), zwykle na podstawie dostępnych badań nieinwazyjnych, w celu identyfikacji pacjentów, którzy mogą odnieść korzyść z inwazyjnej diagnostyki i rewaskularyzacji. W zależności od stopnia ciężkości objawów można też wykonywać wczesną koronarografię z potwierdzeniem istotności zwężenia (ocena FFR), a następnie rewaskularyzację, omijając nieinwazyjną diagnostykę Etapów 2 i 3.

6.2.3. Zasady badań diagnostycznych

Interpretacja wyników nieinwazyjnych badań serca wymaga podejścia opartego na twierdzeniu Bayesa. Wykorzystuje się w nim PTP oszacowane przez klinicystę, które w połączeniu z wynikami badań diagnostycznych umożliwia obliczenie indywidualnego prawdopodobieństwa choroby po teście u danego pacjenta. Na PTP wpływa częstość występowania schorzenia w badanej populacji, a także charakterystyka kliniczna danego pacjenta (w tym występowanie u niego czynników ryzyka sercowo-naczyniowego) [90]. Głównymi wyznacznikami PTP są: wiek, płeć i charakter objawów klinicznych [90].

Do określenia dokładności danej metody diagnostycznej często wykorzystuje się pojęcia czułości i swoistości, ale nie opisują one w pełni tego, jaka jest wartość testu w warunkach klinicznych. Po pierwsze, niektóre metody diagnostyczne mogą być lepsze u niektórych pacjentów niż u innych, np. angiotomografia komputerowa (CTA) tętnic wieńcowych, której wartość zależy od częstotliwości rytmu serca, masy ciała pacjenta i obecności zwapnień w tętnicach wieńcowych. Po drugie, mimo że czułość i swoistość matematycznie nie zależą od PTP, w praktyce klinicznej wiele testów lepiej się sprawdza w populacjach małego ryzyka: w powyższym przykładzie CTA tętnic wieńcowych jest dokładniejsza w populacjach o małym prawdopodobieństwie choroby, tj. u młodszych osób z mniejszymi zwapnieniami w tętnicach wieńcowych.

Ze względu na zależność między PTP (kliniczne prawdopodobieństwo, że u pacjenta występuje CAD) a wiarygodnością dostępnych metod diagnostycznych (prawdopodobieństwo występowania choroby u danego pacjenta, jeżeli wynik testu jest dodatni, lub niewystępowania choroby, jeżeli wynik testu jest ujemny) zalecenia dotyczące metod diagnostycznych muszą uwzględniać PTP. Wykonywanie badań diagnostycznych może przynosić więcej szkód niż korzyści, jeżeli liczba wyników fałszywie dodatnich jest większa niż liczba trafnych wyników badania. Nieinwazyjne metody obrazowe wykorzystywane w diagnostyce CAD zwykle charakteryzują się czułością i swoistością wynoszącymi ok. 85% (tab. 12). Oznacza to, że 15% wszystkich wyników badań diagnostycznych będzie fałszywe i w rezultacie niewykonywanie takich badań w ogóle będzie wiązało się z mniejszą liczbą nietrafnych rozpoznań u pacjentów, u których PTP

Tabela 12. Charakterystyka testów często wykorzystywanych do rozpoznawania CAD

	Rozpoznanie CAD	
	Czułość (%)	Swoistość (%)
Elektrokardiograficzna próba wysiłkowa ^a [91, 94, 95]	45–50	85–90
Echokardiografia wysiłkowa [96]	80–85	80–88
Wysiłkowa scyntygrafia perfuzyjna metodą SPECT [96–99]	73–92	63–87
Echokardiografia dobutaminowa [96]	79–83	82–86
MRI z dobutaminą ^b [100]	79–88	81–91
Echokardiografia po obciążeniu lekiem naczyniorozkurczowym [96]	72–79	92–95
SPECT po obciążeniu lekiem naczyniorozkurczowym [96, 99]	90–91	75–84
MRI po obciążeniu lekiem naczyniorozkurczowym ^b [98, 100–102]	67–94	61–85
CTA tętnic wieńcowych ^c [103–105]	95–99	64–83
PET po obciążeniu lekiem naczyniorozkurczowym [97, 99, 106]	81–97	74–91

CAD — choroba wieńcowa; CTA — angiortomografia komputerowa; MRI — rezonans magnetyczny; PET — pozytonowa tomografia emisyjna; SPECT — tomografia komputerowa emisji pojedynczych fotonów

^aWyniki uzyskane w badaniach bez błędu weryfikacji lub z jedynie minimalnym błędem weryfikacji

^bWyniki uzyskane w populacjach o pośredniej do dużej częstości występowania choroby bez korekty uwzględniającej błąd weryfikacji

^cWyniki uzyskane w populacjach o małej do pośredniej częstości występowania choroby

wynosi mniej niż 15% (co prowadzi do założenia, że wszyscy tacy pacjenci są zdrowi) lub więcej niż 85% (co prowadzi do założenia, że wszyscy tacy pacjenci są chorzy). W takich sytuacjach badania diagnostyczne należy wykonywać tylko z przekonujących przyczyn. Z tego powodu niniejsza Grupa Robocza zaleca nieprzeprowadzenie diagnostyki u pacjentów: 1) z PTP < 15% oraz 2) z PTP > 85%. U takich pacjentów można bezpiecznie zakładać, że odpowiednio: 1) nie występuje u nich CAD z istotnymi zwężeniami lub 2) występuje u nich CAD z istotnymi zwężeniami.

Mała czułość elektrokardiograficznej próby wysiłkowej — tylko 50% (mimo doskonałej swoistości wynoszącej 90%; wartości uzyskane w badaniach, w których unikano błędów weryfikacji [niewykonywania weryfikującego badania inwazyjnego, kiedy wynik wstępnego badania nieinwazyjnego jest negatywny — przyp. tłum.]) [91] — jest powodem, dla którego liczba fałszywych wyników tego testu będzie większa niż liczba prawdziwych wyników w populacjach, w których PTP > 65% [92]. Dlatego też niniejsza Grupa Robocza zaleca niewykonywanie elektrokardiograficznej próby wysiłkowej w takich populacjach większego ryzyka dla celów *diagnostycznych*. To badanie może jednak do-

Tabela 13. Kliniczne prawdopodobieństwo choroby przed testem* u pacjentów ze stabilnymi zespołami bólu w klatce piersiowej [108]

Wiek	Typowa dławica		Nietypowa dławica		Ból niedławicowy	
	Mężczyźni	Kobiety	Mężczyźni	Kobiety	Mężczyźni	Kobiety
30–39	59	28	29	10	18	5
40–49	69	37	38	14	25	8
50–59	77	47	49	20	34	12
60–69	84	58	59	28	44	17
70–79	89	68	69	37	54	24
> 80	93	76	78	47	65	32

*Podano oszacowane prawdopodobieństwo choroby wieńcowej z istotnymi zwężeniami u pacjentów w wieku 35, 45, 55, 65, 75 i 85 lat

W grupach zaznaczonych białymi kwadratami prawdopodobieństwo choroby przed testem wynosi < 15%, a więc leczenie może być prowadzone bez dalszych badań

W grupach zaznaczonych szarymi kwadratami prawdopodobieństwo choroby przed testem wynosi 15–65%. Pierwszym badaniem może być elektrokardiograficzna próba wysiłkowa, jeśli jej wykonanie jest możliwe i racjonalne. Jeżeli jednak lokalne doświadczenie i dostępność metod diagnostycznych umożliwiają wykonanie nieinwazyjnego badania obrazującego niedokrwienie, to jest ono preferowane, biorąc pod uwagę większą wartość diagnostyczną takich testów. U młodych pacjentów należy uwzględnić kwestię napromieniowania

W grupach zaznaczonych niebieskimi kwadratami prawdopodobieństwo choroby przed testem wynosi 66–85%, dlatego też w celu rozpoznania choroby wieńcowej należy wykonać nieinwazyjne czynnościowe badanie obrazowe

W grupach zaznaczonych czarnymi kwadratami prawdopodobieństwo choroby przed testem wynosi > 85% i można zakładać, że występuje stabilna choroba wieńcowa. Pacjenci w tych grupach wymagają tylko stratyfikacji ryzyka

starzczać w takich populacjach cennych informacji *prognozy* [93].

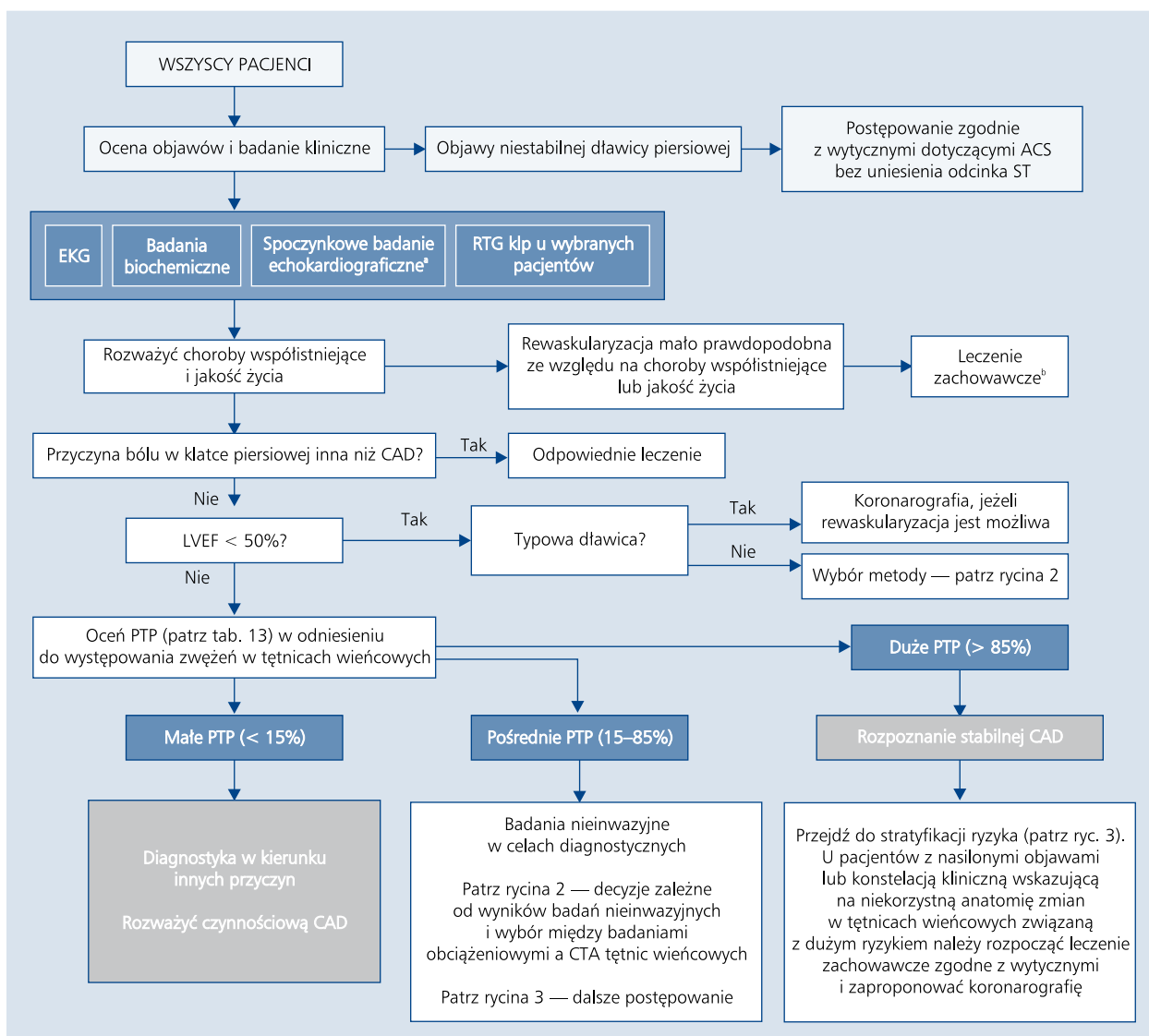
W obecnej wersji wytycznych położono większy nacisk na systematyczne opieranie diagnostyki na rozważaniu PTP [107]. Jako podstawę algorytmu klinicznego w niniejszych zaleceniach Grupa Robocza wybrała najnowsze szacunkowe dane dotyczące częstości występowania CAD [108], które omówiono w dodatku internetowym do wytycznych i przedstawiono w tabeli 13. Dodatek internetowy zawiera również więcej informacji na temat zmian w stosunku do poprzednich wytycznych ESC dotyczących stabilnej dławicy piersiowej, a także przyczyn, dla których w algorytmie pozostawiono elektrokardiograficzną próbę wysiłkową.

Jeżeli ból w klatce piersiowej jest niewątpliwie niedławicowy, wskazane może być przeprowadzenie innych badań diagnostycznych w celu określenia jego przyczyn ze strony przewodu pokarmowego, układu oddechowego lub układu mięśniowo-szkieletowego (ryc. 1). Niezależnie od tego u tych pacjentów także wskazana jest modyfikacja czynników ryzyka na podstawie oceny za pomocą powszechnie stosowanych skal ryzyka, takich jak skala *Systematic Coronary Risk Evaluation* (SCORE; <http://www.heartscore.org/>

[/Pages/welcome.aspx](http://Pages/welcome.aspx)) lub skala *Framingham* (<http://hp2010.nhlbi.nih.net/atpiii/calculator.asp>). Pacjenci z podejrzeniem stabilnej CAD, u których rewaskularyzacja nie jest wskazana ze względu na choroby współistniejące, powinni być leczeni zachowawczo, ale można rozważyć obrazowanie w warunkach obciążenia farmakologicznego, jeżeli wydaje się to konieczne do potwierdzenia rozpoznania. Pacjenci z LVEF < 50% i typową dławicą piersiową należą do grupy dużego ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych (patrz dalej w tekście) i należy ich kierować na koronarografię bez wcześniejszych badań nieinwazyjnych (patrz ryc. 1).

U pacjentów, u których ból dławicowy jest możliwy, ale prawdopodobieństwo istotnej CAD jest bardzo małe (< 15%), trzeba wykluczyć inne sercowe przyczyny bólu w klatce piersiowej i wdrożyć modyfikacje czynników ryzyka sercowo-naczyniowego na podstawie oceny za pomocą skali ryzyka [37]. Nie należy natomiast wykonywać swoistych nieinwazyjnych badań obciążeniowych [92]. U osób z powtarzającymi się, niesprowokowanymi epizodami bólu w klatce piersiowej występującego tylko w spoczynku należy rozważyć i rozpoznać dławicę naczynioskurczową, a następnie zastosować odpowiednie leczenie (patrz niżej). U pacjentów z pośrednim PTP, wynoszącym 15–85%, wskazana jest dalsza diagnostyka nieinwazyjna. U osób z klinicznym PTP > 85% należy postawić kliniczną diagnozę CAD, a dalsza diagnostyka nie zwiększy dokładności tej oceny. Kolejne badania mogą być jednak wskazane w celu stratyfikacji ryzyka incydentów, zwłaszcza jeżeli początkowe leczenie zachowawcze nie pozwoliło na uzyskanie zadowalającej kontroli objawów klinicznych (ryc. 1). U pacjentów z nasiloną dławicą podczas niewielkiego wysiłku, a także u osób, których charakterystyka kliniczna wskazuje na duże ryzyko wystąpienia incydentów [109], rozsądnym rozwiązaniem może być wykonanie od razu koronarografii. W takich okolicznościach wskazania do rewaskularyzacji powinny zależeć od wyników oceny FFR podczas badania inwazyjnego, jeżeli taka ocena jest wskazana [110].

Bardzo duża ujemna wartość predykcji wyniku CTA tętnic wieńcowych wskazującego na brak zwężeń w tych naczyniach pozwala zapewnić pacjentów i kierujących ich lekarzy, że zastosowanie leczenia zachowawczego i *niewykonywanie* dalszych badań ani inwazyjnych zabiegów jest dobrą strategią. Powoduje to, że ta metoda jest potencjalnie użyteczna, zwłaszcza u pacjentów z dość małym pośrednim PTP (ryc. 2). Należy pamiętać o możliwości nadrozpoznawania zwężeń u pacjentów z wskaźnikiem uwapnienia tętnic wieńcowych wynoszącym > 400 jednostek Agatston [104, 105], dlatego rozsądne może być uznawanie wyniku CTA tętnic wieńcowych za „niejasny”, jeżeli nasilone ogniskowe lub rozsiane zwapnienia uniemożliwiają jednoznaczny identyfikację światła naczynia (patrz ryc. 2). W celu uzyskiwania optymalnych wyników należy dokładnie przestrzegać opublikowanych standardów [111]. Uwzględniając te zastrzeżenia,



Rycina 1. Początkowe postępowanie diagnostyczne u pacjentów z podejrzeniem stabilnej choroby wieńcowej (CAD); ACS — ostry zespół wieńcowy; CTA — angiotomografia komputerowa; EKG — elektrokardiogram; LVEF — frakcja wyrzutowa lewej komory; PTP — prawdopodobieństwo choroby przed testem; RTG kłp — zdjęcie rentgenowskie klatki piersiowej

^aMoże zostać pominięte u bardzo młodych i zasadniczo zdrowych osób z dużym podejrzeniem pozasercowej przyczyny bólu w klatce piersiowej, a także pacjentów z licznymi chorobami współistniejącymi, u których wynik badania echokardiograficznego nie ma wpływu na dalsze postępowanie

^bJeżeli rozpoznanie stabilnej CAD jest wątpliwe, przed zastosowaniem leczenia rozsądne może być ustalenie rozpoznania na podstawie badania obrazowego z obciążeniem farmakologicznym

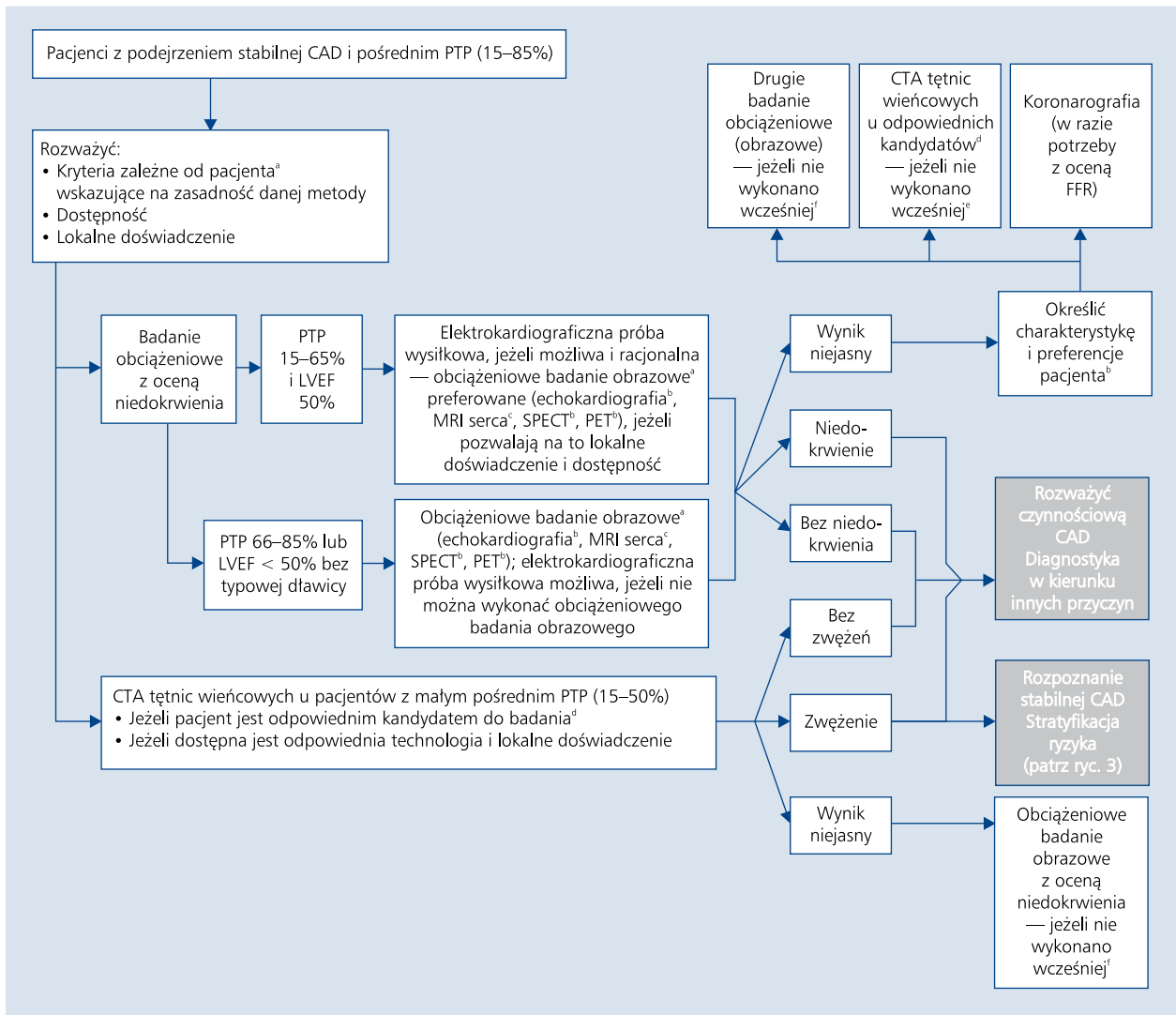
CTA tętnic wieńcowych można uznać za metodę alternatywną dla badań oceniających niedokrwienie, zwłaszcza u osób z bólem w klatce piersiowej, u których charakterystyka kliniczna wskazuje na pośrednie PTP < 50% [112].

6.2.4. Badania obciążeniowe w celu rozpoznania niedokrwienia

6.2.4.1. Elektrokardiograficzna próba wysiłkowa

Ze względu na prostotę i powszechną dostępność próba wysiłkowa na ruchomej bieżni lub cykloergometrze

rowerowym z wykorzystaniem 12-odprowadzeniowego monitorowania EKG pozostaje użyteczną metodą (tab. 14) u pacjentów z podejrzeniem stabilnej CAD i PTP w takim przedziale (15–65%), w którym wartość tego badania jest duża (patrz wyżej). Szczegółowy opis procedury badania wysiłkowego, jego interpretacji, wpływu leków i innych czynników na wynik badania, a także skuteczności diagnostycznej tego badania w szczególnych grupach pacjentów można znaleźć we wcześniejszych wersjach niniejszych wytycznych na stronie internetowej ESC [3].



Rycina 2. Badania nieinwazyjne u pacjentów z podejrzeniem stabilnej choroby wieńcowej (CAD) i pośrednim prawdopodobieństwem choroby przed testem (PTP); CTA — angiotomografia komputerowa; FFR — cząstkowa rezerwa przepływu; LVEF — frakcja wyrzutowa lewej komory; MRI — rezonans magnetyczny; PET — pozytonowa tomografia emisyjna; SPECT — tomografia komputerowa emisji pojedynczych fotonów

^aRozważyć wiek pacjenta i ekspozycję na promieniowanie

^bU pacjentów, którzy nie są zdolni do odpowiedniego wysiłku fizycznego, należy wykonać badanie echokardiograficzne lub SPECT/PET z obciążeniem farmakologicznym

^cMRI serca wykonuje się tylko z obciążeniem farmakologicznym

^dCharakterystyka pacjenta powinna wskazywać na bardzo duże prawdopodobieństwo uzyskania w pełni diagnostycznego wyniku CTA tętnic wieńcowych (patrz część 6.2.5.1.2). U pacjentów z nasilonymi rozlanymi lub ogniskowymi zwapnieniami należy rozważyć uznanie wyniku za niejasny

^ePostępować jak w punkcie „CTA tętnic wieńcowych...” (w lewej dolnej części ryciny)

^fPostępować jak w punkcie „Badanie obciążeniowe z oceną niedokrwienia” (po lewej stronie ryciny)

Główną diagnostyczną nieprawidłowością w EKG podczas badania wysiłkowego jest poziome lub skośne w dół obniżenie odcinka ST o $\geq 0,1$ mV, utrzymujące się przez co najmniej 0,06–0,08 s po punkcie J i występujące w jednym lub wielu odprowadzeniach. Warto zauważyć, że u ok. 15% pacjentów diagnostyczne zmiany odcinka ST pojawiają się dopiero w fazie odpoczynku. To badanie dostarcza również dodatkowych informacji, takich jak reakcja częstotliwości ryt-

mu serca i ciśnienia tętniczego na wysiłek, objawy kliniczne oraz osiągnięte obciążenie, które mają znaczenie zarówno diagnostyczne, jak i prognostyczne.

Aby uzyskać jak najwięcej informacji diagnostycznych, elektrokardiograficzna próba wysiłkowa powinna być limitowana objawami i wykonywana bez wpływu leków przeciwdziałających niedokrwieniu. Opublikowano liczne przeglądy i metaanalizy dotyczące skuteczności diagnostycznej elektro-

Tabela 14. Wykonywanie elektrokardiograficznej próby wysiłkowej w ramach początkowej diagnostyki dławicy lub w celu oceny objawów

Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b	Piśmien- nictwo
Elektrokardiograficzna próba wysiłkowa jest zalecana jako początkowe badanie w celu rozpoznawania stabilnej CAD u pacjentów z dławicą i pośrednim prawdopodobieństwem CAD przed testem (tab. 13, 15–65%), którzy nie otrzymują leków przeciwniedokrwiennych, chyba że nie są oni w stanie wykonać odpowiedniego wysiłku lub występują u nich zmiany uniemożliwiające interpretację EKG	I	B	[115, 116]
Obrazowanie obciążeniowe jest zalecane jako początkowe badanie, jeżeli pozwalają na to lokalne doświadczenie i dostępność metod diagnostycznych	I	B	[117–120]
Elektrokardiograficzną próbę wysiłkową należy rozważyć u leczonych pacjentów w celu oceny kontroli objawów klinicznych i niedokrwienia	Ila	C	–
Nie zaleca się wykonywania elektrokardiograficznej próby wysiłkowej w celach diagnostycznych u pacjentów z obniżeniem odcinka ST o $\geq 0,1$ mV w spoczynkowym EKG lub otrzymujących naparstnicę	III	C	–

CAD — choroba wieńcowa; EKG — elektrokardiogram

^aKlasa zaleceń^bPoziom wiarygodności danych

kardiograficznej próby wysiłkowej w rozpoznawaniu CAD, wskazujące na zmienną wartość diagnostyczną w zależności od wartości progu rozpoznania. Przyjmując wysiłkowe obniżenie odcinka ST o $\geq 0,1$ mV lub 1 mm jako definiujące dodatni wynik testu, opisywana czułość i swoistość wykrywania istotnej CAD (zwykle zwężenie światła tętnicy wieńcowej o $\geq 50\%$) wynosi odpowiednio 23–100% (średnio 68%) i 17–100% (średnio 77%) [91]. Gdy ograniczono analizę do tych badań, które zostały zaprojektowane w celu uniknięcia błędów weryfikacji, opisywano czułość wynoszącą 45–50% i swoistość 85–90% (tab. 12) [94, 95]. Połączenie próby wysiłkowej z oceną ergospirometryczną (spiroergometryczna próba wysiłkowa) może istotnie zwiększyć czułość [113], ale ta metoda nie jest powszechnie stosowana.

Należy pamiętać, że podane wartości liczbowe odnoszą się tylko do pacjentów bez istotnych nieprawidłowości w spoczynkowym EKG. Elektrokardiograficzna próba wysiłkowa nie ma wartości diagnostycznej u osób z blokiem lewej odnogi pęczka Hisa, rytmem ze stymulatora lub zespołem Wolffa-Parkinsona-White'a, u których zmiany w EKG nie nadają się do interpretacji. Ponadto wyniki fałszywie dodatnie uzyskuje się częściej u pacjentów z nieprawidłowym spoczynkowym EKG w przypadku przerostu LV, zaburzeń elektrolitowych, zaburzeń przewodzenia śródkomorowego, migotania przedsionków [78, 114] i stosowania naparstnicy.

Elektrokardiograficzna próba wysiłkowa jest również mniej czuła i swoista u kobiet [95]. W niedawnej randomizowanej próbie klinicznej, w której porównano początkowe strategie diagnostyczne polegające na wysiłkowej scyntygrafii perfuzyjnej mięśnia sercowego (MPI) lub standardowej elektrokardiograficznej próbie wysiłkowej u kobiet z objawami klinicznymi, podejrzeniem CAD i zachowaną zdolnością wykonania wysiłku fizycznego, nie stwierdzono jednak, aby zastosowanie droższej strategii opartej na MPI wywarło dodatkowy korzystny wpływ na kliniczne wyniki leczenia [115].

U niektórych pacjentów elektrokardiograficzna próba wysiłkowa może być nierozstrzygująca, np. w przypadku nieosiągnięcia 85% maksymalnej częstotliwości rytmu serca w sytuacji braku podmiotowych i elektrokardiograficznych objawów niedokrwienia, kiedy możliwość wykonania wysiłku fizycznego jest ograniczona z powodów ortopedycznych lub innych problemów pozasercowych, a także gdy zmiany w EKG są niejednoznaczne. U tych pacjentów należy wybrać alternatywne nieinwazyjne badanie obrazowe z zastosowaniem obciążenia farmakologicznego (ryc. 2). U odpowiednio dobranych pacjentów (ryc. 2) inną możliwością jest wykonanie CTA tętnic wieńcowych. Ponadto „prawidłowy” wynik elektrokardiograficznej próby wysiłkowej u osób przyjmujących leki przeciwniedokrwienne nie wyklucza istotnej CAD.

Próba wysiłkowa może być również przydatna do oceny skuteczności leczenia zachowawczego lub efektów rewaskularyzacji, a także jako źródło informacji pozwalających zaplanować trening wysiłkowy po uzyskaniu kontroli objawów klinicznych. W przypadku takich wskazań próbę wysiłkową należy wykonywać w trakcie terapii w celu oceny skuteczności kontroli niedokrwienia lub wydolności fizycznej. Wpływ rutynowego okresowego wykonywania próby wysiłkowej na kliniczne wyniki leczenia uzyskiwane u pacjentów nie został poddany formalnej ocenie.

6.2.4.2. Obrazowanie obciążeniowe (patrz dodatek internetowy)

6.2.4.2.1. Echokardiografia obciążeniowa. Echokardiografię obciążeniową wykonuje się, wykorzystując wysiłek fizyczny (na ruchomej bieżni lub cykloergometrze rowerowym) bądź stosując środki farmakologiczne [121]. Wysiłek fizyczny

Tabela 15. Wykorzystywanie obciążeniowych badań obrazowych (wysiłkowych lub z obciążeniem farmakologicznym)

Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b	Piśmien- nictwo
Obciążeniowe badanie obrazowe zaleca się jako początkowe badanie w celu rozpoznawania stabilnej CAD u pacjentów, u których prawdopodobieństwo choroby przed testem wynosi 66–85% lub stwierdza się LVEF < 50% u osób bez typowej dławicy	I	B	[143, 144]
Obciążeniowe badanie obrazowe zaleca się u pacjentów z nieprawidłowościami w spoczynkowym EKG, które uniemożliwiają dokładną interpretację zmian EKG podczas obciążenia	I	B	[117, 145]
Jeżeli jest to możliwe, podczas badań obciążeniowych zaleca się wykorzystywanie wysiłku fizycznego, a nie obciążenia farmakologicznego	I	C	–
Obciążeniowe badanie obrazowe należy rozważyć u objawowych pacjentów po wcześniejszej rewaskularyzacji (PCI lub CABG)	Ila	B	[146, 147]
Obciążeniowe badanie obrazowe należy rozważyć w celu oceny czynnościowej ciężkości zmian o pośrednim nasileniu stwierdzonych w koronarografii	Ila	B	[148, 149]

CABG — pomostowanie tętnic wieńcowych; CAD — choroba wieńcowa; EKG — elektrokardiogram; LVEF — frakcja wyrzutowa lewej komory; PCI — przeszkońska interwencja wieńcowa

^aKlasa zaleceń

^bPoziom wiarygodności danych

zapewnia bardziej fizjologiczne obciążenie niż środki farmakologiczne, a ponadto dostarcza dodatkowych danych fizjologicznych, takich jak czas trwania wysiłku i obciążenie, a także informacji na temat zmian częstotliwości rytmu serca, ciśnienia tętniczego i EKG. Zastosowanie wysiłku fizycznego jest więc obciążeniem z wyboru, jeżeli takie badanie jest możliwe do przeprowadzenia (tab. 15).

Z kolei obciążenie farmakologiczne jest preferowane, jeżeli stwierdza się już istotne spoczynkowe zaburzenia czynności skurczowej (ocena żywotności mięśnia sercowego z wykorzystaniem dobutaminy) i/lub pacjent nie jest w stanie wykonać odpowiedniego wysiłku fizycznego. Do niedawna echokardiografia obciążeniowa opierała się na indukowanych zaburzeniach skurczowego pogrubienia ściany jako wskaźniku niedokrwienia (niewspółmierność między dowozem substancji odżywczych a zapotrzebowaniem na

nie). Ponieważ większość danych na temat dokładności diagnostycznej uzyskano z wykorzystaniem tej techniki, trzeba pamiętać, że wartości czułości i swoistości przyjęte w tych wytycznych (tab. 12) opierają się w znacznym stopniu na starych badaniach przeprowadzonych w czasach, kiedy echokardiograficzne środki kontrastowe nie były powszechnie stosowane w praktyce klinicznej.

Środkiem farmakologicznym z wyboru wykorzystywanym do wywołania niewspółmierności między dowozem substancji odżywczych a zapotrzebowaniem na nie jest dobutamina. Echokardiografia kontrastowa, w której wykorzystuje się mikropęcherzyki środka kontrastowego, umożliwia ocenę perfuzji mięśnia sercowego, dostarczając informacji wykraczających poza samą ocenę skurczowego pogrubienia ścian podczas echokardiografii obciążeniowej z zastosowaniem środków naczyniorozkurczowych lub inotropowych [122, 123]. Ta metoda nie jest jednak powszechnie stosowana w praktyce klinicznej.

Środki kontrastowe muszą być stosowane u wszystkich pacjentów, u których wykonuje się echokardiografię obciążeniową z zastosowaniem dowolnej techniki tego badania, jeżeli w spoczynku nie można dobrze uwidocznnić dwóch lub więcej sąsiednich segmentów LV (w modelu 17-segmentowym) [122]. Zastosowanie środka kontrastowego podczas echokardiografii obciążeniowej nie tylko poprawia jakość obrazowania, ale również zwiększa pewność oceny dokonywanej przez osobę interpretującą badanie oraz dokładność wykrywania CAD [122, 124]. Tkankowa echokardiografia dopplerowska i obrazowanie prędkości odkształcenia mięśnia sercowego również mogą zwiększać skuteczność diagnostyczną echokardiografii obciążeniowej poprzez wzrost zdolności wykrywania tą metodą niedokrwienia mięśnia sercowego, wykraczające poza samą ocenę czynności skurczowej [125].

6.2.4.2.2. Scyntygrafia perfuzyjna mięśnia sercowego [metodą tomografii komputerowej emisji pojedynczych fotonów (SPECT) lub pozytonowej tomografii emisyjnej (PET)]. Radiofarmaceutyki znakowane technetem-99m są najczęściej wykorzystywanymi znacznikami stosowanymi w SPECT w połączeniu z próbą wysiłkową limitowaną objawami, wykonywaną na cykloergometrze rowerowym lub ruchomej bieżni (tab. 15). Użycie talu-201 wiąże się z większą dawką promieniowania i ta metoda jest obecnie rzadziej wykorzystywana. Nowe kamery SPECT istotnie zmniejszają napromieniowanie i/lub czas akwizycji danych [126].

Niezależnie od tego, jaki radiofarmaceutyk lub kamerę się stosuje, scyntyografię perfuzyjną metodą SPECT wykonuje się w celu uzyskania obrazów regionalnego wychwytu znacznika, który odzwierciedla względny regionalny przepływ krwi w mięśniu sercowym. W tej technice zmniejszenie perfuzji mięśnia sercowego charakteryzuje się redukcją wychwytu znacznika podczas obciążenia w porównaniu z wychwytem w spoczynku. Zwiększony wychwyty znacz-

nika obrazującego perfuzję mięśnia sercowego w polach płucnych identyfikuje wywołaną przez obciążenie dysfunkcję komory u pacjentów z nasiloną i rozległą CAD [127]. Podobnie jak w przypadku wszystkich metod obrazowania obciążeniowego ocena perfuzji z użyciem SPECT zapewnia również większą czułość przewidywania CAD niż elektrokardiografia wysiłkowa (tab. 12). Ważnymi nieperfuzyjnymi wskaźnikami predykcyjnymi ciężkiej CAD są przemijająca rozstrzeń komory podczas niedokrwienia i zmniejszenie frakcji wyrzutowej po obciążeniu.

Obciążenie farmakologiczne podczas scyntygrafii perfuzyjnej jest wskazane u pacjentów, którzy nie są w stanie wykonać odpowiedniego wysiłku, lub też może być wykorzystywane jako metoda alternatywna dla próby wysiłkowej. Adenozyna może wywoływać skurcz oskrzeli u osób z astmą oskrzelową, ponieważ oprócz aktywacji receptora A_{2A} , która prowadzi do przekrwienia, wywołuje również aktywację receptorów A_1 , A_{2B} i A_3 . To ograniczenie występuje niezależnie od techniki obrazowania, ale w takich przypadkach jako alternatywne obciążenie można stosować dobutaminę lub selektywnego agonistę receptora A_{2A} , regadenoson [128].

Obrazowanie perfuzji mięśnia sercowego z PET ma przewagę nad obrazowaniem metodą SPECT w wykrywaniu stabilnej CAD pod względem jakości obrazów, pewności interpretacji i dokładności diagnostycznej [129]. Aparaty do SPECT i znaczniki wykorzystywane do obrazowania tą metodą są jednak powszechnie dostępne i tańsze niż aparaty do PET i znaczniki emitujące pozytrony (np. rubid-82, amoniak znakowany azotem-13) [130]. Dlatego też w porównaniu z innymi metodami obrazowania obciążeniowego PET jest rzadziej wykorzystywana do rozpoznawania stabilnej CAD. Unikatową właściwością PET jest zdolność ilościowej oceny przepływu krwi w ml/min/g tkanki, która umożliwia wykrywanie choroby naczyń mikrokrążenia [131].

6.2.4.2.3. Obciążeniowy rezonans magnetyczny serca. Badanie obciążeniowe serca za pomocą MRI w połączeniu z wlewem dobutaminy może być wykorzystywane do wykrywania zaburzeń czynności skurczowej wywołanych przez niedokrwienie [132]. Wykazano, że ta technika charakteryzuje się podobnym profilem bezpieczeństwa jak echokardiografia dobutaminowa [133, 134]. MRI serca w warunkach obciążenia dobutaminą może być użyteczną metodą u pacjentów z suboptymalnymi oknami akustycznymi [132, 135], zwłaszcza tych, u których obrazowanie perfuzji z użyciem adenozyny jest przeciwwskazane (tab. 15).

Obrazowanie perfuzji mięśnia sercowego za pomocą MRI jest stosowane powszechniej niż MRI serca w warunkach obciążenia dobutaminą. Wyniki niedawno przeprowadzonych badań potwierdziły dobrą dokładność diagnostyczną obrazowania perfuzji mięśnia sercowego za pomocą MRI z użyciem aparatu wytwarzającego pole magnetyczne o natężeniu 1,5 tesli (T) w porównaniu ze scyntyografią perfuzyjną mięśnia sercowego [102, 136].

Ostatnio dokonano przeglądu szczegółowych danych na temat protokołów obciążenia i obrazowania [137]. Analiza jest albo wizualna, mająca na celu identyfikację obszarów małego sygnału wskazujących na zmniejszoną perfuzję, albo skomputeryzowana, polegająca na określaniu nachylenia krzywej wzrostu sygnału z mięśnia sercowego podczas pierwszego przejścia znacznika. Wykazano dobrą zgodność ilościowych pomiarów perfuzji mięśnia sercowego za pomocą MRI z oceną FFR [138]. Zastosowanie silniejszych magnesów wytwarzających pole magnetyczne o natężeniu 3 T, mimo że nie są one jeszcze powszechnie dostępne, zwiększa dokładność diagnostyczną w porównaniu z aparatami wytwarzającymi pole magnetyczne o natężeniu 1,5 T [139, 140].

6.2.4.2.4. Techniki hybrydowe. W nielicznych wybranych ośrodkach dostępne jest obecnie hybrydowe obrazowanie za pomocą SPECT i tomografii komputerowej (CT), PET i CT oraz PET i MRI. Obrazowanie hybrydowe to nowe podejście łączące aspekty oceny czynnościowej i anatomicznej, które jest bardzo obiecujące pod względem przyszłych zastosowań klinicznych. Ograniczone obecnie dostępne dowody wskazują na większą dokładność diagnostyczną w porównaniu z pojedynczymi metodami [141]. Wstępne doniesienia wskazują również na wartość prognostyczną obrazowania hybrydowego [142].

6.2.5. Nieinwazyjne metody oceny anatomii zmian w tętnicach wieńcowych

6.2.5.1. Tomografia komputerowa

Rozdzielczość przestrzenna i czasowa, a także wielkość skanu objętościowego współczesnych systemów wielorzędowej CT są wystarczające do wiarygodnego obrazowania tętnic wieńcowych u wielu pacjentów [150]. Problem stanowi dawka promieniowania i należy podejmować specjalne działania w celu unikania niepotrzebnie dużych dawek promieniowania, kiedy wykorzystuje się CT do obrazowania tętnic wieńcowych [151]. Tętnice wieńcowe mogą być obrazowane za pomocą CT bez użycia środka kontrastowego (ocena wskaźnika uwapnienia tętnic wieńcowych) lub po dożylnym wstrzyknięciu jodowego środka kontrastowego (CTA tętnic wieńcowych).

6.2.5.1.1. Ocena wskaźnika uwapnienia tętnic wieńcowych. Wielodetektorowa CT umożliwia wykrywanie zwapnień w tętnicach wieńcowych na obrazach zarejestrowanych bez wzmocnienia za pomocą środka kontrastowego. Przyjmuje się, że piksele powyżej progu 130 jednostek Hounsfielda odpowiadają obecności wapnia w tętnicach wieńcowych. Zwapnienia ocenia się zwykle ilościowo za pomocą tzw. wskaźnika Agatston [152].

Z wyjątkiem pacjentów z niewydolnością nerek, u których mogą występować zwapnienia w błonie środkowej, obecność wapnia w tętnicach wieńcowych jest wyłącznie konsekwencją miażdżycy tych naczyń. Ilość złogów wapnia

Tabela 16. Wykorzystywanie angiotomografii komputerowej tętnic wieńcowych do rozpoznawania stabilnej CAD

Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b
CTA tętnic wieńcowych należy rozważać jako metodę alternatywną dla metod obrazowania obciążeniowego w celu wykluczenia stabilnej CAD u pacjentów z niższym pośrednim prawdopodobieństwem choroby przed testem, u których można oczekiwać obrazów dobrej jakości	Ila	C
CTA tętnic wieńcowych należy rozważać u pacjentów z niższym pośrednim prawdopodobieństwem stabilnej CAD przed testem po uzyskaniu nierozstrzygującego wyniku elektrokardiograficznej próby wysiłkowej lub obciążeniowego badania obrazowego, lub u których występują przeciwwskazania do badania obciążeniowego, w celu uniknięcia konieczności wykonania koronarografii, jeżeli można oczekiwać w pełni diagnostycznej jakości obrazów CTA tętnic wieńcowych	Ila	C
Wykrywanie zwapnień w tętnicach wieńcowych za pomocą tomografii komputerowej nie jest zalecane w celu identyfikacji osób ze zwężeniami tętnic wieńcowych	III	C
CTA tętnic wieńcowych nie jest zalecana u pacjentów po wcześniejszej rewaskularyzacji wieńcowej	III	C
CTA tętnic wieńcowych nie jest zalecana jako „przesiewowe” badanie u bezobjawowych osób bez klinicznego podejrzenia CAD	III	C

CAD — choroba wieńcowa; CTA — angiotomografia komputerowa

^aKlasa zaleceń

^bPoziom wiarygodności danych

koreluje w przybliżeniu z łącznym nasileniem miażdżycy tętnic wieńcowych [153], natomiast korelacja ze stopniem zwężenia światła naczynia jest słaba. Nawet w przypadku nasilonych zwapnień nie muszą występować zwężenia światła, a z kolei nawet zerowy wskaźnik uwapnienia tętnic wieńcowych nie pozwala na wykluczenie zwężeń tętnic wieńcowych u pacjentów z objawami klinicznymi (tab. 16), zwłaszcza jeżeli występują one u osób w młodym wieku i mają ostry charakter [154].

6.2.5.1.2. Angiotomografia komputerowa tętnic wieńcowych. Światło tętnic wieńcowych można obrazować za pomocą CT po dożylnym wstrzyknięciu środka kontrastowego. Konieczne są odpowiednia technologia (co najmniej 64-rzędowa CT) i dobór pacjentów, a także ich dokładne przygotowanie. Zgodnie ze stanowiskiem ekspertów CTA tętnic wieńcowych należy rozważać tylko u osób, które są w stanie odpowiednio długo wstrzymać oddech, nie są bardzo otyłe, charakteryzują się niezbyt nasilonymi zwapnieniami w tętnicach wieńcowych (np. wskaźnik uwapnienia < 400 j. Agatston) i ich korzystnym rozkładem, a także mają rytm zatokowy o częstotliwości 65 uderzeń na minutę lub mniej (najlepiej ≤ 60 uderzeń na minutę) [111]. W razie potrzeby zaleca się zastosowanie krótko działającego beta-adrenolityku lub innego leku zwalniającego czynność serca.

Ponieważ swoistość CTA tętnic wieńcowych zmniejsza się wraz ze wzrostem ilości wapnia w tętnicach wieńcowych [103, 155, 156] i stwierdzono dużą częstość występowania zwężeń tętnic wieńcowych u objawowych pacjentów ze wskaźnikiem uwapnienia tętnic wieńcowych powyżej 400 j. Agatston [157], racjonalne jest odstępianie od diagnostyki za pomocą CTA tętnic wieńcowych, jeżeli wskaźnik uwapnienia tętnic wieńcowych przekracza 400 j. Agatston [158]. U poszczególnych pacjentów większy

wpływ na dokładność diagnostyczną metody mają jednak zwapnienia w poszczególnych segmentach niż łączne nasilenie zwapnień [159], a wpływ zwapnień na dokładność CTA tętnic wieńcowych jest mniejszy w przypadku wolniejszej czynności serca, a także w nowoczesnych aparatach do CT [160, 161]. Jeżeli wcześniej nie obliczono wskaźnika uwapnienia tętnic wieńcowych, a zwapnienia uwidoczniono dopiero po wykonaniu CTA tętnic wieńcowych, rozsądne jest zrezygnowanie z ilościowej oceny zwężeń w miejscach nasilonych zwapnień i określenie wyniku badania jako „niejasnego” (patrz ryc. 2).

W wieloośrodkowych badaniach z użyciem 64-rzędowej CT u pacjentów z podejrzeniem CAD wykazano czułość wynoszącą 95–99% i swoistość 64–83% (tab. 12), a także ujemną wartość predykcyjną 97–99% w odniesieniu do identyfikacji osób z co najmniej jednym zwężeniem tętnicy wieńcowej w koronarografii [103, 105]. Metaanalizy mniejszych badań potwierdzają dużą czułość (98–99%) i ujemną wartość predykcyjną (99–100%), natomiast mniejszą swoistość (82–89%) i dodatnią wartość predykcyjną (91–93%) [162]. W wieloośrodkowym badaniu, w którym uczestniczyli również pacjenci z uprzednio rozpoznaną CAD, po wcześniejszej przezskórnej interwencji wieńcowej (PCI) lub po MI, dokładność diagnostyczna była mniejsza (czułość 85% i swoistość 90%) [104]. Obecność nasilonych zwapnień w tętnicach wieńcowych niekorzystnie wpływa na dokładność CTA tętnic wieńcowych [155, 159]. CTA tętnic wieńcowych pozostaje również mniej wiarygodna u pacjentów ze stentami w tętnicach wieńcowych ze względu na artefakty spowodowane obecnością metalu, a także ograniczoną rozdzielczość przestrzenną CT. Ocena pomostów wszczepionych do tętnic wieńcowych jest bardzo dokładna, natomiast ocena natywnych tętnic wieńcowych

u pacjentów po pomostowaniu tętnic wieńcowych (CABG) jest trudna i obarczona dużą częstością wyników fałszywie dodatnich [163, 164].

Mimo że (podobnie jak w przypadku innych metod obrazowania) obecnie nie ma danych z prospektywnych prób klinicznych — w których stabilnych pacjentów z bólem w klatce piersiowej przypisywano by losowo do wykonywania lub niewykonywania CTA tętnic wieńcowych, a następnie oceniano występowanie „twardych” klinicznych punktów końcowych — informacje z rejestrów potwierdzają doskonale rokowanie, jeżeli CTA tętnic wieńcowych wykaże brak zwężeń w tych naczyniach [165–167]. Wskazania do CTA tętnic wieńcowych podsumowano na rycinie 2.

Skuteczność diagnostyczna CTA tętnic wieńcowych jest największa u osób z mniejszym pośrednim PTP [162, 168]. CTA tętnic wieńcowych może więc być metodą przydatną do wykluczania zwężeń tych tętnic u takich chorych, jeżeli na podstawie wyżej opisanej charakterystyki pacjenta można oczekiwać dobrej jakości obrazowania i odpowiednio małej ekspozycji na promieniowanie, a także jeżeli dostępne są odpowiednia technologia i doświadczenie badających. Uwzględniając te same zastrzeżenia, CTA należy też rozważać u tych osób, u których wynik badania obciążeniowego jest niezgodny z oceną kliniczną (zwłaszcza w przypadku dodatniego wyniku badania obciążeniowego w sytuacji, w której ocena kliniczna przemawia przeciwko obecności istotnych zwężeń), gdyby w celu wykluczenia CAD miałyby zostać wykonana koronarografia (tab. 16).

Biorąc pod uwagę częstość fałszywie dodatnich wyników badań obciążeniowych w niektórych populacjach, takich jak pacjenci z przerostem LV, u wybranych osób uzasadnione może być wykonywanie CTA tętnic wieńcowych jako badania pierwszego rzutu. Jednak za pomocą tej metody nie można wykluczyć u takich pacjentów czynnościowej CAD. Nie ma danych przemawiających za celowością „przesiewowego” wykonywania CTA tętnic wieńcowych u osób bez objawów klinicznych i nie należy wykorzystywać CTA do tego celu [2]. Nowe osiągnięcia technologii CTA tętnic wieńcowych, takie jak ocena FFR za pomocą CT, wymagają dalszej weryfikacji [169].

6.2.5.2. Angiografia tętnic wieńcowych metodą rezonansu magnetycznego

Angiografia MRI umożliwia nieinwazyjną wizualizację tętnic wieńcowych bez narażania pacjenta na działanie promieniowania jonizującego. W przeprowadzonym niedawno małym, wielośrodkowym badaniu stwierdzono, że w analizie dotyczącej poszczególnych pacjentów czułość, swoistość oraz dodatnia i ujemna wartość predykcyjna wyniosły odpowiednio 88%, 72%, 71% i 88% [170]. Głównymi ograniczeniami pozostają jednak długi czas obrazowania, mniejsza rozdzielczość przestrzenna i zależność od operatora [171]. Do zalet tej metody należy możliwość oceny globalnej

anatomii i czynności serca podczas jednego badania. Obecnie jednak angiografię tętnic wieńcowych za pomocą MRI należy wciąż traktować jako głównie narzędzie badawcze i nie zaleca się wykorzystywania tej techniki do diagnostyki stabilnej CAD w rutynowej praktyce klinicznej.

6.3. KORONAROGRAFIA (PATRZ DODATEK INTERNETOWY)

Badania nieinwazyjne pozwalają na określenie prawdopodobieństwa obecności istotnych zwężeń tętnic wieńcowych z dopuszczalnym stopniem pewności. Dlatego też u stabilnych pacjentów z podejrzeniem CAD rzadko potrzebne jest wykonywanie koronarografii wyłącznie w celu potwierdzenia lub wykluczenia tego rozpoznania. Takie sytuacje mogą wystąpić u osób, u których niemożliwe jest zastosowanie metod obrazowania obciążeniowego [172], u chorych z LVEF < 50% i typową dławicą piersiową (patrz ryc. 1), a także u pacjentów wykonujących specjalne zawody, np. pilotów, ze względu na obowiązujące regulacje prawne. Koronarografia może jednak być wskazana po dokonaniu nieinwazyjnej stratyfikacji ryzyka w celu określenia możliwości rewaskularyzacji. U pacjentów z dużym PTP i nasilonymi objawami lub też z charakterystyką kliniczną wskazującą na duże ryzyko wystąpienia incydentów, wczesna koronarografia bez wcześniejszej nieinwazyjnej stratyfikacji ryzyka może być dobrą strategią wykrywania zmian potencjalnie poddających się rewaskularyzacji (patrz ryc. 1). Zaleca się ocenę FFR, jeżeli jest to właściwe [172].

W zakresie metod wykorzystywanych do przeprowadzenia koronarografii nastąpiła istotna poprawa, która spowodowała zmniejszenie częstości występowania powikłań i umożliwiła szybkie uruchamianie chorych po zabiegu. Dotyczy to zwłaszcza koronarografii wykonywanej z dostępu przez tętnicę promieniową [173]. Łączna częstość występowania poważnych powikłań związanych z rutynowym diagnostycznym cewnikowaniem serca z dostępu przez tętnicę udową — głównie krwawień wymagających przetoczenia krwi — wciąż wynosi 0,5–2% [174], a łączna częstość zgonów, MI i udarów mózgu — 0,1–0,2% [175].

Koronarografia nie powinna być wykonywana u pacjentów z dławicą piersiową, którzy nie zgadzają się na zabiegi inwazyjne, woleliby uniknąć rewaskularyzacji, nie są kandydatami do PCI lub CABG, a także jeżeli nie można oczekiwać, że rewaskularyzacja poprawi stan czynnościowy lub jakość ich życia.

Techniki wewnątrzwieńcowe wykorzystywane do diagnostycznej oceny anatomii zmian w tętnicach wieńcowych omówiono krótko w dodatku internetowym do niniejszych wytycznych.

6.4. STRATYFIKACJA RYZYKA INCYDENTÓW

Odległe rokowanie w stabilnej CAD zależy od wielu czynników, takich jak parametry kliniczne i demograficzne,

Tabela 17. Definicje ryzyka w przypadku różnych metod wykorzystywanych do oceny rokowania^a

Elektrokardiograficzna próba wysiłkowa ^b	<p>Duże ryzyko</p> <p>Pośrednie ryzyko</p> <p>Małe ryzyko</p>	<p>Umieralność z przyczyn sercowo-naczyniowych > 3% rocznie</p> <p>Umieralność z przyczyn sercowo-naczyniowych 1–3% rocznie</p> <p>Umieralność z przyczyn sercowo-naczyniowych < 1% rocznie</p>
Obrazowanie niedokrwienia	<p>Duże ryzyko</p> <p>Pośrednie ryzyko</p> <p>Małe ryzyko</p>	<p>Obszar niedokrwienia > 10% (> 10% w SPECT; ograniczone dane ilościowe dla MRI serca — prawdopodobnie $\geq 2/16$ segmentów z nowymi ubytkami perfuzji lub ≥ 3 segmenty z zaburzeniami czynności skurczowej wywołanymi dobutaminą; ≥ 3 segmenty lewej komory w echokardiografii obciążeniowej)</p> <p>Obszar niedokrwienia 1–10% lub każde niedokrwienie mniejsze niż spełniające kryteria dużego ryzyka w MRI serca lub echokardiografii obciążeniowej</p> <p>Bez niedokrwienia</p>
CTA tętnic wieńcowych ^c	<p>Duże ryzyko</p> <p>Pośrednie ryzyko</p> <p>Małe ryzyko</p>	<p>Istotne zmiany należące do kategorii dużego ryzyka (choroba 3-naczyniowa z proksymalnymi zwężeniami, zwężenie pnia lewej tętnicy wieńcowej, proksymalne zwężenie gałęzi przedniej zstępującej lewej tętnicy wieńcowej)</p> <p>Istotne zmiany w proksymalnych odcinkach dużych tętnic wieńcowych, ale niespełniające kryteriów dużego ryzyka</p> <p>Prawidłowe tętnice wieńcowe lub jedynie obecność blaszek miażdżycowych niepowodujących zwężeń</p>

CTA — angiotomografia komputerowa; MRI — rezonans magnetyczny; SPECT — tomografia komputerowa emisji pojedynczych fotonów

^aSzczegółowe wyjaśnienia dotyczące uzasadnienia przyjętego schematu stratyfikacji ryzyka zamieszczono w dodatku internetowym

^bNa podstawie nomogramu (patrz dodatek internetowy, ryc. W1) lub kalkulatora dostępnego w internecie pod adresem <http://www.cardiology.org/tools/medcalc/duke>

^cPatrz rycina 2 — należy rozważyć możliwość przeszacowania obecności istotnej wielonaczyniowej choroby wieńcowej na podstawie CTA tętnic wieńcowych u pacjentów z dużym pośrednim prawdopodobieństwem choroby przed testem (50%) i/lub nasilonymi rozszanymi bądź ogniskowymi zwapnieniami w tętnicach wieńcowych; u pacjentów bez nasilonych objawów klinicznych przed koronarografią trzeba rozważyć także wykonanie dodatkowego badania obciążeniowego

czynność LV, wynik badania obciążeniowego i anatomia zmian w tętnicach wieńcowych określona metodami angiograficznymi.

Kiedy rozważa się stratyfikację ryzyka u pacjentów ze stabilną CAD, pojęcie ryzyka incydentów odnosi się głównie do ryzyka zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz MI, chociaż w niektórych badaniach wykorzystuje się szersze kombinacje sercowo-naczyniowych punktów końcowych. Ponieważ umieralność ogólna (zgony z dowolnej przyczyny) jest zdefiniowana bardziej precyzyjnie niż inne, słabsze punkty końcowe — w tym również MI — w niniejszych wytycznych ryzyko incydentów stratyfikuje się na podstawie tego twardego punktu końcowego. Ten proces stratyfikacji ryzyka służy identyfikacji pacjentów z grupy dużego ryzyka incydentów, którzy odniosą korzyść z rewaskularyzacji w stopniu wykraczającym poza samo złagodzenie objawów klinicznych.

Definicja grupy dużego ryzyka incydentów, która odnieść korzyści z rewaskularyzacji, uległa zmianie w porównaniu z poprzednią wersją tych wytycznych. Uprzednio identyfikacja dużego ryzyka incydentów opierała się wyłącznie na wskaźniku Duke dla próby wysiłkowej i uważano, że roczne ryzyko zgonu z przyczyn sercowych przekraczające 2% można uznać za próg, powyżej którego jest zalecana koronarografia w celu określenia potrzeby rewaskularyzacji [3]. Ta wartość była oparta na umieralności z przyczyn sercowo-naczyniowych w grupach placebo w badaniach przeprowadzonych w populacjach „dużego ryzyka”, takich

jak pacjenci z cukrzycą objęci subanalizą *Microalbuminuria, Cardiovascular, and Renal Outcomes Substudy* w badaniu *Heart Outcomes Prevention Evaluation (MICRO-HOPE)* [176] oraz pacjenci w badaniu *Impact Of Nicorandil in Angina (IONA)* [177], w których annualizowana umieralność z przyczyn sercowo-naczyniowych przekraczała 2%.

W niniejszych wytycznych grupę dużego ryzyka incydentów zdefiniowano jako pacjentów, u których roczna umieralność z wszystkich przyczyn przekracza 3%. Jak przedstawiono w dodatku internetowym, zarówno wskaźniki oparte na niedokrwieniu, jak i wskaźniki anatomiczne prowadzą do podobnych wniosków, jeżeli chodzi o określanie, u których osób ryzyko incydentów podczas leczenia zachowawczego jest tak duże, że zabiegi rewaskularyzacyjne stają się korzystne pod względem wpływu na rokowanie. Dlatego też w niniejszych wytycznych celem strategii diagnostycznej w zależności od ryzyka incydentów jest identyfikacja pacjentów, u których roczna umieralność ogólna przekracza 3%.

Na potrzeby niniejszych zaleceń grupę małego ryzyka incydentów zdefiniowano jako pacjentów, u których umieralność ogólna jest mniejsza niż 1% rocznie, podobnie do definicji przyjętej w poprzedniej wersji wytycznych [3]. W grupie pośredniego ryzyka incydentów roczna umieralność ogólna wynosi $\geq 1\%$, ale $\leq 3\%$ (tab. 17).

Sekwencję oceny ryzyka można opisać jako:

1. Stratyfikację ryzyka na podstawie oceny klinicznej;
2. Stratyfikację ryzyka na podstawie czynności komory;

3. Stratyfikację ryzyka na podstawie wyników badań obciążeniowych;
4. Stratyfikację ryzyka na podstawie anatomii zmian w tętnicach wieńcowych.

Stratyfikacja ryzyka incydentów postępuje zasadniczo wg schematu przypominającego piramidę, w którym u wszystkich osób dokonuje się stratyfikacji ryzyka na podstawie oceny klinicznej jako najbardziej podstawowego wymogu, przechodząc następnie do oceny czynności komory za pomocą spoczynkowego badania echokardiograficznego oraz u większości pacjentów nieinwazyjnej oceny niedokrwienia/anatomii zmian w tętnicach wieńcowych (której zwykle dokonuje się w trakcie procesu rozpoznawania stabilnej CAD, jak omówiono powyżej). Koronarografia w celu stratyfikacji ryzyka będzie wymagana tylko w wybranej podgrupie chorych.

6.4.1. Stratyfikacja ryzyka incydentów na podstawie oceny klinicznej

Wywiad i badanie przedmiotowe mogą dostarczyć ważnych informacji prognostycznych. Do stratyfikacji ryzyka incydentów na tym poziomie można dogodnie wykorzystać EKG, a wyniki badań laboratoryjnych omówionych we wcześniejszej części również mogą modyfikować oszacowane ryzyko. Wykazano, że cukrzyca, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu i zwiększone stężenie cholesterolu całkowitego (bez leczenia lub zwiększone mimo terapii) pozwalają przewidywać gorsze rokowanie u pacjentów ze stabilną CAD lub w innych populacjach z rozpoznaną CAD [178]. Ważnym czynnikiem, który należy wziąć pod uwagę, jest zwiększający się wiek, podobnie jak obecność przewlekłej choroby nerek lub choroby tętnic obwodowych [65, 179], przeżyty MI [180], objawy podmiotowe i przedmiotowe HF [180, 181] oraz charakterystyka wystąpienia i ciężkości dławicy (dławica o niedawnym początku lub narastająca), zwłaszcza jeżeli nie reaguje ona na leczenie [45, 182]. Te informacje są jednak zbyt złożone, aby można je było uwzględnić w ramach klinicznie użytecznej skali ryzyka incydentów u pacjentów ze stabilną CAD, dlatego zaleca się wykorzystywanie tych danych, a zwłaszcza ciężkości dławicy, do modyfikowania decyzji podejmowanych na podstawie PTP, a także oceny rokowania opartej na nieinwazyjnej ocenie niedokrwienia i anatomii zmian w tętnicach wieńcowych (ryc. 3).

6.4.2. Stratyfikacja ryzyka incydentów na podstawie czynności komory

Najsilniejszym wskaźnikiem predykcyjnym przeżywalności w długoterminowej obserwacji jest czynność LV. Wraz ze zmniejszaniem się LVEF wśród pacjentów ze stabilną CAD obserwuje się wzrost umieralności. W rejestrze z badania *Coronary Artery Surgery Study* (CASS) 12-letnia przeżywalność pacjentów z LVEF $\geq 50\%$, 35–49% i $< 35\%$ wyniosła odpowiednio 73%, 54% i 21% ($p < 0,0001$) [183]. Dlatego też pacjent z LVEF $< 50\%$ należy już do grupy dużego

ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych (roczna umieralność $> 3\%$) nawet bez uwzględnienia dodatkowych czynników ryzyka incydentów, takich jak rozległość niedokrwienia. Ponieważ LVEF $< 50\%$ wiąże się z tak znacznym wzrostem ryzyka incydentów, ważne może być, aby u takich pacjentów nie przeoczyć zwężonych naczyń będących przyczyną niedokrwienia [184, 185]. Z tego powodu zamiast elektrokardiograficznej próby wysiłkowej należy w tej grupie osób wykonywać obrazowanie obciążeniowe (ryc. 2).

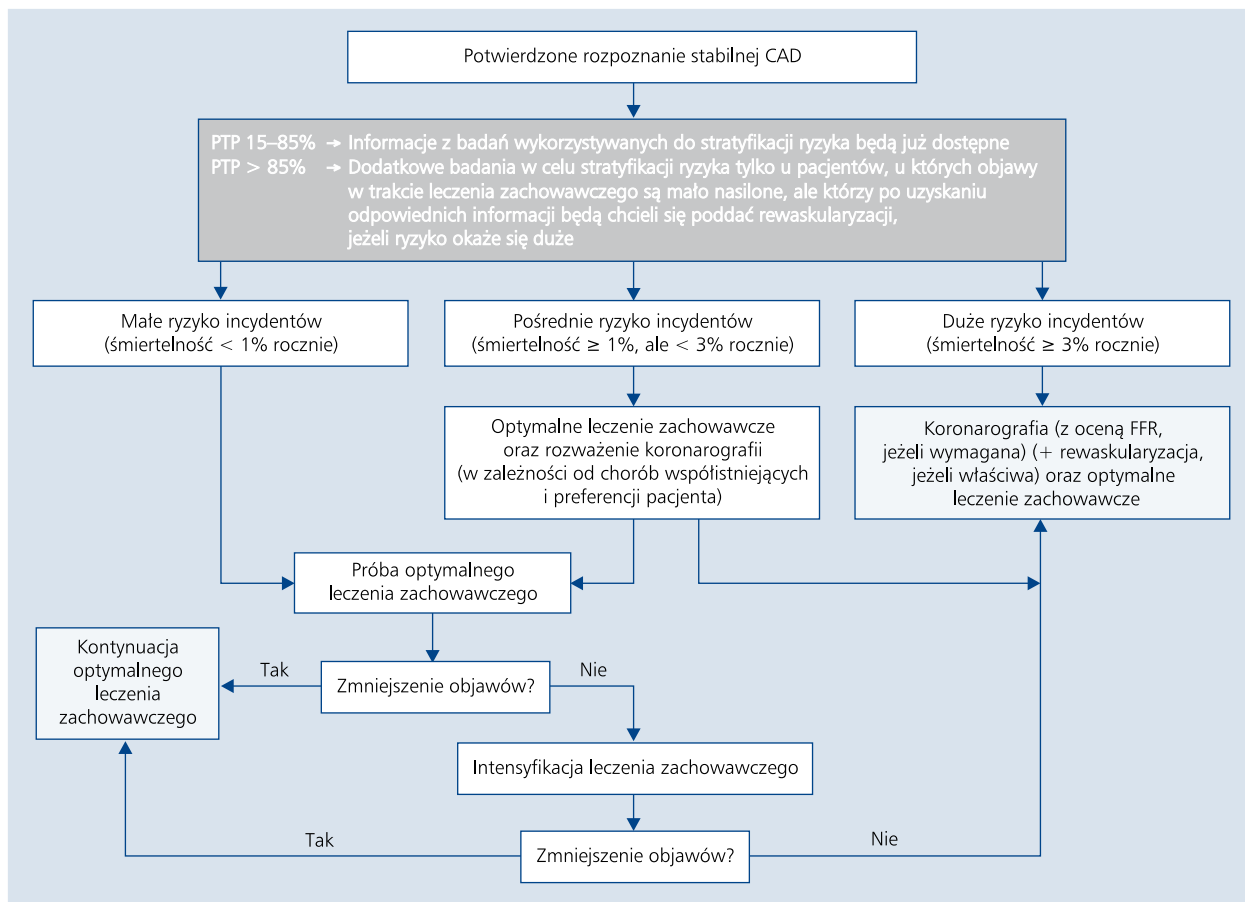
Mimo że prawdopodobieństwo zachowanej prawidłowej czynności skurczowej komory u pacjentów z prawidłowym EKG, prawidłowym zdjęciem rentgenowskim klatki piersiowej i bez przebytego MI jest duże [186], bezobjawowa dysfunkcja komory nie jest rzadka [187]. Dlatego też, jak już wspomniano, u wszystkich osób z podejrzeniem stabilnej CAD zaleca się przeprowadzenie spoczynkowego badania echokardiograficznego (tab. 18).

6.4.3. Stratyfikacja ryzyka incydentów z wykorzystaniem badań obciążeniowych

U objawowych osób z podejrzeniem lub rozpoznaniem CAD należy wykonywać badania obciążeniowe w celu stratyfikacji ryzyka i podejmowania na tej podstawie decyzji terapeutycznych dotyczących tego, czy pacjent jest kandydatem do rewaskularyzacji wieńcowej (tab. 19). Nie opublikowano jednak żadnych wyników randomizowanych badań, w których wykazano by lepsze rezultaty leczenia u pacjentów przypisanych losowo do stratyfikacji ryzyka z wykorzystaniem badań obciążeniowych w porównaniu z osobami, u których nie dokonywano by takiej stratyfikacji ryzyka, i w związku z tym dostępne dowody pochodzą jedynie z badań obserwacyjnych. Ponieważ u większości pacjentów i tak przeprowadza się pewne badania diagnostyczne, ich wyniki również można wykorzystywać do stratyfikacji ryzyka incydentów. U pacjentów z PTP $> 85\%$, u których diagnostyka nie jest potrzebna, badania obciążeniowe należy wykonywać w celu stratyfikacji ryzyka i w razie potrzeby rozważyć wskazania do rewaskularyzacji, uwzględniając ryzyko incydentów u danego chorego (ryc. 3). Jeżeli u pacjentów z PTP $> 85\%$ wykonuje się wczesną koronarografię z powodu objawów klinicznych, w razie potrzeby do stratyfikacji ryzyka potrzebna jest dodatkowo ocena FFR (ryc. 3). Wskazówki dotyczące wykorzystywania badań obciążeniowych do wykrywania żywotności mięśnia sercowego zamieszczono w wytycznych ESC dotyczących HF [89].

6.4.3.1. Elektrokardiograficzna próba wysiłkowa

Rokowanie u osób z prawidłowym wynikiem elektrokardiograficznej próby wysiłkowej i małym klinicznym ryzykiem nasilonej CAD [109] jest bardzo dobre. W jednym z badań, w którym 37% pacjentów ambulatoryjnych kierowanych na badania nieinwazyjne spełniało kryteria małego ryzyka incydentów [182], zwężenie pnia lewej tętnicy wieńcowej lub zgon w ciągu 3 lat odnotowano u mniej



Rycina 3. Postępowanie zależne od wyników stratyfikacji ryzyka w celu oceny rokowania u pacjentów z bólem w klatce piersiowej i podejrzeniem stabilnej choroby wieńcowej (CAD) (wybór badania — patrz ryc. 2; definicje ryzyka incydentów — patrz tab. 17); FFR — cząstkowa rezerwa przepływu; PTP — prawdopodobieństwo choroby przed testem

Tabela 18. Stratyfikacja ryzyka na podstawie oceny czynności komory w spoczynkowym badaniu echokardiograficznym u pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową

Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b
Spoczynkowe badanie echokardiograficzne jest zalecane w celu ilościowej oceny czynności komory u wszystkich pacjentów z podejrzeniem stabilnej choroby wieńcowej	I	C

^aKlasa zaleceń

^bPoziom wiarygodności danych

niż 1% osób. Kiedy tylko jest to możliwe, do początkowej stratyfikacji ryzyka incydentów należy w związku z tym wykorzystywać tańsze metody, takie jak próba wysiłkowa, a pacjentów z grupy dużego ryzyka incydentów należy kierować na koronarografię.

Do wskaźników prognostycznych ocenianych podczas próby wysiłkowej należą: wydolność fizyczna, reakcja ciśnienia tętniczego i niedokrwienie wywołane wysiłkiem (oceniane klinicznie oraz na podstawie EKG). Wskaźnikiem wykazującym

zgodną wartość prognostyczną jest maksymalna tolerancja wysiłku. Na ten parametr przynajmniej częściowo wpływa nasilenie spoczynkowego zaburzenia czynności komory, a także nasilenie dalszej dysfunkcji LV wywołanej wysiłkiem [188]. Na wydolność fizyczną wpływają jednak również czynniki, takie jak wiek, ogólny stan fizyczny pacjenta, choroby współistniejące i stan psychiczny. Wydolność fizyczną można mierzyć maksymalnym czasem trwania wysiłku, maksymalnym uzyskanym obciążeniem wyrażonym w równoważnikach metabolicznych (MET), maksymalną pracą wyrażoną w watach, a także maksymalną częstotliwością rytmu serca i iloczynem maksymalnej częstotliwości rytmu serca oraz skurczowego ciśnienia tętniczego (*double product*). Konkretny parametr wykorzystywany do oceny wydolności fizycznej jest mniej ważny niż samo uwzględnienie tego wskaźnika w ocenie.

Wskaźnik Duke (*Duke treadmill score*) jest dobrze zweryfikowanym parametrem łączącym czas trwania wysiłku, zmianę odcinka ST i występowanie dławicy podczas wysiłku, który umożliwia obliczenie ryzyka incydentów u pacjenta (więcej informacji na ten temat, a także odnośnik do narzędzia internetowego umożliwiającego obliczanie wskaźnika

Tabela 19. Stratyfikacja ryzyka na podstawie badań służących do oceny niedokrwienia

Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b	Piśmien- nictwo
Zaleca się stratyfikację ryzyka na podstawie oceny klinicznej i wyniku badania obciążeniowego wykorzystanego do rozpoznania stabilnej CAD	I	B	[109, 206–209]
Obrazowanie obciążeniowe w celu stratyfikacji ryzyka zaleca się u pacjentów z nierozstrzygającym wynikiem elektrokardiograficznej próby wysiłkowej ^c	I	B	[210]
Stratyfikację ryzyka na podstawie elektrokardiograficznej próby wysiłkowej (chyba że pacjent nie jest w stanie wykonać odpowiedniego wysiłku lub występują u niego zmiany uniemożliwiające interpretację elektrokardiogramu) lub lepiej badania obciążeniowego, jeżeli pozwala na to lokalne doświadczenie i dostępność metody, zaleca się u pacjentów ze stabilną CAD w przypadku istotnej zmiany nasilenia objawów klinicznych	I	B	[210–212]
Obrazowanie obciążeniowe w celu stratyfikacji ryzyka zaleca się u pacjentów z rozpoznaną CAD w przypadku nasilenia objawów, jeżeli określenie umiejscowienia i rozległości niedokrwienia wpłynęłoby na podejmowane decyzje kliniczne	I	B	[146, 213–215]
U pacjentów z blokiem lewej odnogi pęczka Hisa należy rozważyć obciążenie farmakologiczne z obrazowaniem za pomocą echokardiografii lub SPECT	Ila	B	[216–218]
U pacjentów z rytmem ze stymulatora należy rozważyć echokardiografię obciążeniową lub SPECT	Ila	B	[219, 220]

CAD — choroba wieńcowa; SPECT — tomografia komputerowa emisji pojedynczych fotonów

^aKlasa zaleceń

^bPoziom wiarygodności danych

^cU większości z tych pacjentów obrazowanie obciążeniowe wykonuje się w celu rozpoznania stabilnej CAD

Duke zamieszczono w dodatku internetowym) [189]. Pacjentów z grupy dużego ryzyka incydentów, u których roczna umieralność przekracza 3%, można również identyfikować za pomocą kalkulatora ryzyka Duke (<http://www.cardiology.org/tools/medcalc/duke>).

6.4.3.2. Echokardiografia obciążeniowa

Echokardiografia obciążeniowa jest skuteczną metodą stratyfikacji ryzyka przyszłych incydentów sercowo-naczyniowych [190, 191]. Charakteryzuje się także doskonałą ujemną wartością predykcyjną u pacjentów z negatywnym wynikiem badania (bez zaburzeń czynności skurczowej wywołanych obciążeniem) [192], u których częstość występowania „twardych” incydentów (zgon lub MI) jest mniejsza niż 0,5% rocznie. U pacjentów z prawidłową czynnością LV w spoczynku ryzyko przyszłych incydentów zwiększa się wraz ze wzrostem rozległości i nasilenia dysfunkcji skurczowej wywołanej obciążeniem. Pacjentów z indukowanymi zaburzeniami czynności skurczowej w ≥ 3 spośród 17 segmentów standardowego modelu LV należy traktować jako należących do grupy dużego ryzyka incydentów (odpowiadającego rocznej umieralności $> 3\%$) i rozważać u nich koronarografię [118, 193, 194].

6.4.3.3. Obciążeniowa scyntygrafia perfuzyjna mięśnia sercowego (metodą tomografii komputerowej emisji pojedynczych fotonów lub pozytonowej tomografii emisyjnej)

Obrazowanie perfuzji mięśnia sercowego za pomocą SPECT jest użyteczną metodą nieinwazyjnej stratyfikacji ry-

zyka, która umożliwia łatwą identyfikację pacjentów z grupy największego ryzyka zgonu i MI. W dużych badaniach stwierdzono, że prawidłowy wynik scyntygrafii perfuzyjnej wiąże się z późniejszą częstością występowania zgonów z przyczyn sercowych i MI mniejszą niż 1% rocznie, a więc prawie tak małą jak w populacji ogólnej [195]. Natomiast duże ubytki perfuzji wywołane przez obciążenie, ubytki perfuzji w obszarach zaopatrywanych przez wiele tętnic wieńcowych, przemijająca niedokrwienność rozstrzeń LV po obciążeniu, a także zwiększony płucny wychwyty talu-201 na obrazach zarejestrowanych po obciążeniu są niekorzystnymi wskaźnikami prognostycznymi [196]. Pacjenci z odwracalnymi ubytkami perfuzji wywołanymi obciążeniem, które zajmują więcej niż 10% całego mięśnia LV (≥ 2 z 17 segmentów), stanowią podgrupę dużego ryzyka [194, 197] i należy u nich rozważyć wczesną koronarografię.

Rozległość i nasilenie niedokrwienia oraz blizny w MPI za pomocą PET u pacjentów z rozpoznaną lub podejrzaną CAD także dostarczają dodatkowych informacji na temat ryzyka zgonów sercowych i umieralności ogólnej w porównaniu z oceną tradycyjnych czynników ryzyka [198]. Ponadto dysfunkcja rozkurczu naczyń wieńcowych oceniana ilościowo za pomocą PET wykazuje niezależną korelację z umieralnością z przyczyn sercowych zarówno u pacjentów z cukrzycą, jak i wśród osób bez tej choroby [199].

6.4.3.4. Obciążeniowy rezonans magnetyczny serca

W analizie wielozmiennej stwierdzono niezależny związek między niepomysłnym rokowaniem sercowym a niepra-

widlowym wynikiem obciążeniowego MRI serca z użyciem dobutaminy, a także ponad 99-procentową przeżywalność w ciągu 36-miesięcznej obserwacji wśród pacjentów bez cech niedokrwienia [200]. Podobne dane uzyskano w przypadku oceny perfuzji mięśnia sercowego za pomocą MRI z użyciem adenozyyny [201]. Przyjmując, że biologiczne podstawy echokardiografii obciążeniowej i scyntygrafii za pomocą SPECT są takie same jak w przypadku MRI serca, nowe zaburzenia czynności skurczowej (≥ 3 segmenty w modelu 17-segmentowym) wywołane przez obciążenie lub odwracalne obciążeniowe ubytki perfuzji obejmujące $> 10\%$ mięśnia LV (≥ 2 segmenty) należy traktować jako wskazujące na duże ryzyko wystąpienia incydentów [194]. Jak dotąd nie ma dowodów, że takiego rozróżnienia na podstawie MRI serca można dokonywać tak samo jak w przypadku SPECT. W istocie ocena rozległości ubytków perfuzji wyrażonej jako odsetek masy całej LV, przeprowadzana przy użyciu MRI serca, jest mniej dokładna w porównaniu ze SPECT, ponieważ standardowe aparaty do MRI serca umożliwiają obecnie ocenę tylko trzech warstw LV.

6.4.4. Stratyfikacja ryzyka incydentów na podstawie anatomii zmian w tętnicach wieńcowych

6.4.4.1. Angiotomografia komputerowa tętnic wieńcowych

W jednym z badań stwierdzono, że u pacjentów z dodatką przebudową segmentów tętnic wieńcowych i blaszkami charakteryzującymi się małym tłumieniem w CTA tętnic wieńcowych ryzyko wystąpienia ACS było większe niż u osób, u których występowały tylko zmiany bez takiej charakterystyki [202]. Wydaje się, że liczba tętnic wieńcowych, w których występują niezawężające blaszki miażdżycowe, ma znaczenie prognostyczne, a obecność blaszek we wszystkich trzech głównych tętnicach wieńcowych uwidoczniona za pomocą CTA wiąże się ze zwiększeniem umieralności (ryzyko względne 1,77 w porównaniu z osobami bez wykrywalnych blaszek) [203]. Rzeczywista użyteczność kliniczna obrazowania ścian tętnic wieńcowych za pomocą CTA jako narzędzia dodatkowej stratyfikacji ryzyka incydentów w stosunku do wykrywania istotnych zwężeń tętnic wieńcowych obecnie jest jednak niepewna.

W dużych prospektywnych próbach klinicznych wykazano wartość prognostyczną CTA tętnic wieńcowych zarówno w przypadku oceny występowania i nasilenia zwężeń światła naczynia, jak i stwierdzenia obecności blaszek miażdżycowych niepowodujących zwężenia tętnic wieńcowych. Wykazano dużą wartość predykcyjną niezależnie od tradycyjnych czynników ryzyka w odniesieniu do umieralności i występowania poważnych incydentów sercowo-naczyniowych [165–167, 203, 204]. Co szczególnie ważne, częstość występowania incydentów była bardzo mała w przypadku niewystępowania żadnych blaszek (annualizowana częstość występowania incydentów 0,22–0,28%)

[165]. U pacjentów z blaszkami miażdżycowymi, ale bez zwężeń tętnic wieńcowych, częstość zgonów jest większa, jednak wciąż wynosi mniej niż 0,5% rocznie, co potwierdza doskonałe rokowanie w przypadku niestwierdzenia zwężeń tętnic wieńcowych w CTA. Natomiast u osób ze zwężeniem pnia lewej tętnicy wieńcowej lub chorobą trójnaczyńową ze zwężeniami w proksymalnych odcinkach tętnic wieńcowych hazard względny zgonu z dowolnej przyczyny w analizie jednoziennej wyniósł 10,52. Można zatem sądzić, że roczna umieralność w przypadku zwężeń tętnic wieńcowych stwierdzonych w CTA jest podobna jak w przypadku zwężeń wykrywanych w koronarografii [44, 165]. Umieralność wśród pacjentów z chorobą jedno- lub dwunaczyńową również mieściła się w zakresie, którego można było oczekiwać na podstawie badań z oceną koronarograficzną [44, 165].

Ze względu na ryzyko przeszacowania stopnia zwężeń tętnic wieńcowych za pomocą CTA [105, 168] rozsądne może być wykonywanie dodatkowych badań w celu oceny niedokrwienia, zanim skieruje się na koronarografię pacjenta z grupy dużego ryzyka incydentów wyłącznie na podstawie oceny anatomii zmian w tętnicach wieńcowych za pomocą CTA, u którego nie występują zbyt nasilone objawy kliniczne (tab. 20).

6.4.4.2. Koronarografia

Mimo uznanych ograniczeń wykorzystywania koronarografii do wykrywania niestabilnych blaszek miażdżycowych wykazano przekonująco, że rozległość, nasilenie (tj. stopień zwężenia światła naczynia) i umiejscowienie zmian miażdżycowych w koronarografii stanowią ważne wskaźniki prognostyczne u pacjentów z dławicą piersiową (tab. 20) [41, 181, 205].

W celu powiązania stopnia ciężkości zmian w tętnicach wieńcowych z ryzykiem późniejszych incydentów sercowych wykorzystuje się kilka wskaźników prognostycznych, z których najprostszym i najpowszechniej stosowanym jest podział na chorobę jednonaczyńową, dwunaczyńową, trójnaczyńową oraz zwężenie pnia lewej tętnicy wieńcowej. W rejestrze z badania CASS wśród chorych leczonych zachowawczo 12-letnia przeżywalność pacjentów z prawidłowymi tętnicami wieńcowymi wyniosła 91% w porównaniu z 74% wśród osób z chorobą jednonaczyńową, 59% wśród osób z chorobą dwunaczyńową i 50% wśród osób z chorobą trójnaczyńową ($p < 0,001$) [183]. U pacjentów ze znacznym zwężeniem pnia lewej tętnicy wieńcowej rokowanie w przypadku leczenia zachowawczego jest złe. Obecność ciasnego proksymalnego zwężenia gałęzi przedniej zstępującej również wiąże się z istotną redukcją przeżywalności. Stwierdzono, że 5-letnia przeżywalność wśród pacjentów z chorobą trójnaczyńową i > 95 -procentowym proksymalnym zwężeniem gałęzi przedniej zstępującej wyniosła 59% w porównaniu z 79% w przypadku choroby trójnaczyńowej bez takiego zwężenia gałęzi przedniej zstępującej [44]. Należy jednak pamiętać, że w starszych badaniach leczenie prewencyjne nie odpowiadało obecnym zaleceniom zarówno pod względem stylu

Tabela 20. Stratyfikacja ryzyka na podstawie inwazyjnej lub nieinwazyjnej oceny anatomii zmian w tętnicach wieńcowych u pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową

Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b
Koronarografię (w razie potrzeby z oceną FFR) zaleca się w celu stratyfikacji ryzyka u pacjentów z ciężką stabilną dławicą (klasa III wg CCS) lub z charakterystyką kliniczną wskazującą na duże ryzyko incydentu, zwłaszcza jeżeli objawy kliniczne niedostatecznie reagują na leczenie zachowawcze	I	C
Koronarografię (w razie potrzeby z oceną FFR) zaleca się u pacjentów z niewielkimi objawami lub bez objawów podczas leczenia zachowawczego, u których nieinwazyjna stratyfikacja ryzyka wskazuje na duże ryzyko incydentu i rozważa się rewaskularyzację w celu poprawy rokowania	I	C
Koronarografię (w razie potrzeby z oceną FFR) należy rozważyć w celu stratyfikacji ryzyka incydentu u pacjentów z niejednoznacznym rozpoznaniem na podstawie diagnostyki nieinwazyjnej lub w przypadku sprzecznych wyników różnych badań nieinwazyjnych	Ila	C
Jeżeli możliwe jest wykonanie CTA tętnic wieńcowych w celu stratyfikacji ryzyka incydentu, należy rozważyć możliwość przeszacowania zwężeń w segmentach z nasilonymi zwapnieniami, zwłaszcza u pacjentów z dużym pośrednim prawdopodobieństwem choroby. Przed skierowaniem na koronarografię pacjenta bez objawów lub z niewielkimi objawami klinicznymi konieczne może być dodatkowe obrazowanie obciążeniowe	Ila	C

CCS — Kanadyjskie Towarzystwo Kardiologiczne; CTA — angiotomografia komputerowa; FFR — cząstkowa rezerwa przepływu

^aKlasa zaleceń

^bPoziom wiarygodności danych

życia, jak i farmakoterapii. Dlatego też obliczone w tych badaniach bezwzględne ryzyko incydentów jest prawdopodobnie przeszacowane w stosunku do rzeczywistego ryzyka przyszłych incydentów. Dane na temat rocznej umieralności odpowiadającej pewnym sytuacjom angiograficznym można znaleźć w dodatku internetowym na rycinie W3.

Więcej informacji na temat stratyfikacji ryzyka incydentów za pomocą ultrasonografii wewnątrzczyniowej lub optycznej koherentnej tomografii oraz inwazyjnych pomiarów czynnościowej ciężkości zmian w tętnicach wieńcowych można znaleźć w dodatku internetowym do niniejszych wytycznych.

6.5. ASPEKTY DIAGNOSTYKI U BEZOBJAWOWYCH OSÓB BEZ ROZPOZNANEJ CHOROBY WIEŃCOWEJ (PATRZ DODATEK INTERNETOWY)

W celu zmniejszenia dużego obciążenia zgonami wieńcowymi w populacji bezobjawowych osób dorosłych w ramach badań przesiewowych często dokonuje się licznych pomiarów czynników i wskaźników ryzyka, a także przeprowadza się badania obciążeniowe. Szczegółowe informacje na temat wartości różnych prób osiągnięcia tego celu można znaleźć w nowych europejskich wytycznych dotyczących prewencji [37]. Główne wnioski z tych zaleceń odnośnie do diagnostyki u bezobjawowych osób bez rozpoznanej CAD podsumowano w dodatku internetowym do niniejszych wytycznych. Zalecenia zawarte w najnowszych wytycznych *American College of Cardiology Foundation* i *American Heart Association* (ACCF/AHA) dotyczące oceny ryzyka sercowo-naczyniowego u bezobjawowych osób dorosłych są niemal zgodne z zaleceniami zawartymi w nowych wytycznych

europejskich [2, 37]. Te zalecenia zostały zaadaptowane na potrzeby niniejszych wytycznych (tab. 21).

Poza zaleceniami przedstawionymi w niniejszych wytycznych nie ma innych danych dotyczących tego, w jaki sposób postępować w przypadku bezobjawowych pacjentów, u których wykona się badanie obciążeniowe i uzyska jego nieprawidłowy wynik. Zasady stratyfikacji ryzyka opisane powyżej dla objawowych chorych odnoszą się jednak również do osób bez objawów klinicznych [230]. U pacjentów z grupy małego i pośredniego ryzyka należy zatem stosować leczenie prewencyjne zgodnie z zasadami przedstawionymi w europejskich wytycznych dotyczących prewencji chorób układu sercowo-naczyniowego (CVD) w praktyce klinicznej [37]. Koronarografię trzeba rozważać tylko u chorych z grupy dużego ryzyka incydentów na podstawie wyniku badania obciążeniowego wykonanego bez właściwych wskazań (definicje przedstawiono w tab. 17). Należy pamiętać, że wciąż nie ma dowodów na poprawę rokowania w tej grupie po zastosowaniu odpowiedniej terapii.

U osób wykonujących zawody wpływające na bezpieczeństwo publiczne (np. piloci samolotów, kierowcy ciężarówek lub autobusów), a także zawodowych/wyczynowych sportowców nierzadko wykonuje się okresowo próbę wysiłkową w celu oceny wydolności fizycznej i oceny w kierunku choroby serca, w tym CAD. Mimo że nie ma wystarczających danych, aby uzasadnić takie postępowanie, te badania są w niektórych przypadkach wykonywane ze względów medyczno-prawnych. Zasadne może być to, aby próg diagnostyczny skłaniający do dołączenia jakiejś metody obrazowania do standardowej elektrokardiografii wysiłkowej u takich osób był niższy niż u przeciętnego pacjenta. Ponadto do tych osób odnoszą się te same rozważania, które

Tabela 21. Diagnostyka u bezobjawowych pacjentów z grupy ryzyka stabilnej CAD

Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b	Písmien- nictwo
U bezobjawowych osób dorosłych z nadciśnieniem tętniczym lub cukrzycą należy rozważyć spoczynkowe EKG w celu oceny ryzyka sercowo-naczyniowego	IIa	C	–
U bezobjawowych osób dorosłych z grupy pośredniego ryzyka sercowo-naczyniowego (patrz definicja pośredniego ryzyka w skali SCORE — www.heartscore.org) należy rozważyć ultrasonografię tętnic szyjnych w celu pomiaru IMT i przesiewowego wykrywania blaszek miażdżycowych, pomiar wskaźnika kostkowo-ramiennego lub ocenę zwąpień w tętnicach wieńcowych za pomocą CT w celu oceny ryzyka sercowo-naczyniowego	IIa	B	[221–225]
U bezobjawowych osób w wieku ≥ 40 lat z cukrzycą można rozważyć ocenę zwąpień w tętnicach wieńcowych za pomocą CT w celu oceny ryzyka sercowo-naczyniowego	IIb	B	[226, 227]
U bezobjawowych osób dorosłych bez nadciśnienia tętniczego i bez cukrzycy można rozważyć spoczynkowe EKG	IIb	C	–
U bezobjawowych osób dorosłych z grupy pośredniego ryzyka sercowo-naczyniowego (patrz definicja pośredniego ryzyka w skali SCORE — www.heartscore.org), w tym osób prowadzących siedzący tryb życia, u których rozważa się rozpoczęcie programu intensywnych ćwiczeń fizycznych, można rozważyć elektrokardiograficzną próbę wysiłkową w celu oceny ryzyka sercowo-naczyniowego, zwłaszcza kiedy zwraca się uwagę na inne parametry poza EKG, takie jak wydolność fizyczna	IIb	B	[228, 229]
U bezobjawowych osób dorosłych z cukrzycą lub silnie obciążającymi wywiadami rodzinnymi w kierunku CAD, lub kiedy wcześniejsza ocena ryzyka wskazuje na duże ryzyko CAD, np. wskaźnik uwapnienia tętnic wieńcowych wynosi ≥ 400, można rozważyć obciążeniowe badania obrazowe (MPI, echokardiografia obciążeniowa, ocena perfuzji za pomocą MRI serca) w celu dokładniejszej oceny ryzyka sercowo-naczyniowego	IIb	C	–
U bezobjawowych osób dorosłych z grupy małego lub pośredniego ryzyka sercowo-naczyniowego (na podstawie skali SCORE) nie zaleca się wykonywania obciążeniowych badań obrazowych w celu dalszej oceny ryzyka sercowo-naczyniowego	III	C	–

CAD — choroba wieńcowa; CT — tomografia komputerowa; EKG — elektrokardiogram; IMT — grubość błony wewnętrznej i środkowej; MPI — scyntygrafia perfuzyjna mięśnia sercowego; MRI — rezonans magnetyczny; SCORE — *Systematic Coronary Risk Evaluation*

^aKlasa zaleceń

^bPoziom wiarygodności danych

przedstawiono powyżej, omawiając postępowanie u innych bezobjawowych pacjentów.

6.6. ASPEKTY LECZENIA U PACJENTÓW Z ROZPOZNANĄ CHOROBA WIEŃCOWĄ

Przebieg kliniczny choroby u pacjentów z rozpoznaną stabilną CAD może nadal pozostać stabilny lub może być powikłany okresami niestabilności, MI oraz HF. W przebiegu choroby konieczna może okazać się rewaskularyzacja. Zalecenia dotyczące postępowania w tych sytuacjach klinicznych przedstawiono w odpowiednich wytycznych [1, 89, 172, 231].

Nie przeprowadzono żadnych randomizowanych prób klinicznych, w których oceniono by wpływ różnych strategii obserwacji pacjentów ze stabilną CAD na wyniki leczenia. W szczególności nie ma obecnie danych, które wskazywałyby na to, że jakaś forma kontrolnych badań obciążeniowych poprawia rokowanie u osób bez objawów [232]. Natomiast ponowną ocenę rokowania po ocenie początkowej, w której udokumentowano przynależność pacjenta do grupy małego ryzyka incydentów (ryc. 3), można rozważać po upływie czasu, w którym wynik wcześniejszego badania zachowuje ważność, a więc rokowanie u pacjenta staje się mniej jasne

i potencjalnie mniej korzystne (tab. 22). W poprzednich wytycznych zaproponowano okres 3 lat [91], chociaż średni okres ważności prawidłowego wyniku scyntygrafii perfuzyjnej mięśnia sercowego za pomocą SPECT u pacjentów bez rozpoznanej CAD jest nawet dłuższy (ok. 5,5 roku) [233, 234]. Z kolei okres ważności wyników badań u pacjentów z rozpoznaną CAD jest krótszy i niekorzystnie wpływają na niego kliniczne czynniki ryzyka, takie jak wiek, płeć żeńska i obecność cukrzycy [233]. Konieczna jest więc ocena kliniczna w celu określenia potrzeby ponownego badania obciążeniowego, które powinno być wykonywane z użyciem tego samego rodzaju obciążenia i tej samej metody obrazowania [91].

Na podstawie uzgodnień między ekspertami ustalono, że można sformułować następujące zalecenia:

6.7. SZCZEGÓLNE ROZWAŻANIA DIAGNOSTYCZNE: DŁAWICA Z „PRAWIDŁOWYMI” TĘTNICAMI WIEŃCOWYMI (PATRZ DODATEK INTERNETOWY)

Od kiedy zaczęto wykonywać koronarografię, wiadomo, że u wielu pacjentów, zwłaszcza kobiet, u których przepro-

Tabela 22. Ponowna ocena pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową

Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b
Wizyty kontrolne zaleca się co 4–6 miesięcy w ciągu pierwszego roku po rozpoczęciu leczenia stabilnej CAD, a okres ten można przedłużyć o kolejny rok. Pacjent powinien zgłaszać się do lekarza ogólnego, który w razie wątpliwości może kierować go do kardiologa. Te wizyty powinny obejmować dokładne wywiady, a w razie wskazań klinicznych badania biochemiczne	I	C
Zaleca się coroczne wykonywanie spoczynkowego EKG, a także dodatkowego EKG w przypadku zmiany nasilenia dławicy, wystąpienia objawów arytmii serca lub zmian farmakoterapii, które mogą wpływać na przewodzenie elektryczne	I	C
Elektrokardiograficzna próba wysiłkowa lub obrazowanie obciążeniowe, jeżeli jest to właściwe, są zalecane w przypadku nawrotu lub wystąpienia nowych objawów klinicznych, kiedy wykluczono niestabilność CAD	I	C
Ponowną ocenę rokowania na podstawie badania obciążeniowego można rozważać u bezobjawowych pacjentów po upływie okresu ważności poprzedniego badania	IIb	C
Powtórzenie elektrokardiograficznej próby wysiłkowej można rozważać dopiero po upływie co najmniej 2 lat od poprzedniego badania (chyba że nastąpiła zmiana obrazu klinicznego)	IIb	C

CAD — choroba wieńcowa; EKG — elektrokardiogram

^aKlasa zaleceń^bPoziom wiarygodności danych

wadza się to badanie z powodu występowania bólu w klatce piersiowej lub duszności wysiłkowej uznanej za nieproporcjonalnie nasiloną przez pacjenta i/lub lekarza, nie występują istotne zwężenia w tętnicach wieńcowych [235, 236]. U tych osób często stwierdza się jeden z następujących typów bólu w klatce piersiowej, każdy związany z inną patologią:

1. Dławica mająca najczęściej typową charakterystykę (choć czas trwania bólu może być dłuższy, a związek z wysiłkiem fizycznym niezbyt stały), która często wiąże się z nieprawidłowymi wynikami badań obciążeniowych i często wynika z choroby małych naczyń (dławica mikronaczyniowa);
2. Ból, który ma typowe cechy dławicy pod względem umiejscowienia i czasu trwania, ale występuje głównie w spoczynku (dławica nietypowa), mogący wynikać ze skurczu tętnic wieńcowych (dławica naczynioskurczowa);
3. Ból obejmujący niewielki obszar klatki piersiowej po stronie lewej, trwający kilka godzin lub nawet dni,

nieustępujący po podaniu nitrogliceryny i dający się odtworzyć palpacyjnie (ból niedławicowy, często pochodzenia mięśniowo-szkieletowego).

Informacje na temat kliniczno-patologicznej korelacji objawów z anatomią zmian w tętnicach wieńcowych zamieszczono w dodatku internetowym do niniejszych wytycznych. U osób z dławicą mikronaczyniową często występuje typowa konstelacja klasycznych czynników ryzyka miażdżycy i stanowią oni dużą grupę pacjentów poddawanych różnym nieinwazyjnym badaniom obciążeniowym, a często nawet wielokrotnej koronarografii z zamiarem rewaskularyzacji. Choroba małych naczyń może współistnieć u osób z istotnymi zwężeniami ($\geq 70\%$) stwierdzanymi w koronarografii. Chorzy ci stanowią prawdopodobnie grupę ok. 20% pacjentów, u których po skutecznej rewaskularyzacji objawy pozostają bez zmian lub zmniejszają się tylko w niewielkim stopniu [237, 238].

Natomiast u osób z dławicą naczynioskurczową występuje głównie dławica w spoczynku, która również może prowadzić do wykonywania koronarografii w trybie nagłym. Uzasadnieniem dla tego badania jest chęć nieprzeoczenia potencjalnie poddającego się leczeniu zamknięcia lub ciasnego zwężenia tętnicy wieńcowej u takich pacjentów, u których obraz kliniczny może być interpretowany jako ACS z uniesieniem odcinka ST, MI bez uniesienia odcinka ST lub niestabilna dławica piersiowa.

Ból w klatce piersiowej może oczywiście również wynikać z choroby refluksowej przełyku, problemów dotyczących układu mięśniowo-szkieletowego, choroby aorty lub choroby osierdzia. Szczegółowe omówienie postępowania w grupie pacjentów z bólem niedławicowym wykracza poza zakres tematyki niniejszych wytycznych.

6.7.1. Dławica mikronaczyniowa

6.7.1.1. Obraz kliniczny (patrz dodatek internetowy)

Pierwotną chorobę naczyń mikrokrążenia wieńcowego należy podejrzewać u pacjentów z wystarczająco typowym bólem w klatce piersiowej, u których mimo nieprawidłowości w EKG i/lub nieprawidłowego wyniku badania obciążeniowego wskazującego na niedokrwienie mięśnia sercowego koronarografia nie wykazała stałych ani dynamicznych zwężeń w nasierdziowych odcinkach tętnic wieńcowych [52]. Choroba naczyń mikrokrążenia może również występować w przebiegu określonych chorób [239], takich jak kardiomiopatia przerostowa lub stenoza aortalna, a taki stan określa się mianem wtórnej choroby naczyń mikrokrążenia wieńcowego (której nie omówiono w niniejszych wytycznych).

Nadciśnienie tętnicze, z towarzyszącym przerostem LV lub bez niego, często występuje w populacji pacjentów z bólem w klatce piersiowej i „prawidłowymi tętnicami wieńcowymi”. Konsekwencją choroby naczyń mikrokrążenia wieńcowego — która wciąż nierzadko jest nazywana nadciśnieniową chorobą serca (*hypertensive heart disease*),

ale występuje również u pacjentów z cukrzycą lub silnie obciążającymi wywiadami rodzinnymi w kierunku choroby naczyń — jest zmniejszenie rezerwy przepływu wieńcowego, a później włóknienie śródmiąższowe i okołonacyniowe, będące przyczyną dysfunkcji rozkurczowej [86]. Jeszcze później w przebiegu choroby mogą powstawać blaszki miażdżycowe i zwężenia w nasierdżowych odcinkach tętnic wieńcowych, które w końcu zaczynają dominować w obrazie klinicznym [86].

6.7.1.2. Patogeneza i rokowanie (patrz dodatek internetowy)

Więcej informacji na temat obrazu klinicznego, patogenezy i rokowania w chorobie naczyń mikrokrążenia wieńcowego przedstawiono w dodatku internetowym do niniejszych wytycznych.

6.7.1.3. Rozpoznanie i leczenie choroby naczyń mikrokrążenia wieńcowego (patrz dodatek internetowy)

Diagnostyka i postępowanie u pacjentów z dławicą mikronacyniową stwarzają poważne problemy. To rozpoznanie można ustalić, kiedy u pacjenta z dławicą wysiłkową stwierdza się prawidłowy obraz lub brak istotnych zwężeń tętnic wieńcowych w CTA tętnic wieńcowych lub koronarografii, ale jednocześnie występują obiektywne cechy wysiłkowego niedokrwienia (obniżenie odcinka ST w wysiłkowym EKG, zmiany niedokrwienne w MPI). W echokardiografii dobutaminowej zwykle nie udaje się wywołać zaburzeń czynności skurczowej (tab. 23) [240]. Konieczne jest odróżnienie tego bólu od bólu w klatce piersiowej z przyczyn pozasercowych. U znacznego odsetka pacjentów z typową chorobą naczyń mikrokrążenia wieńcowego dowieńcowe wstrzyknięcie acetylocholin wywołuje rozlany skurcz tętnic wieńcowych, najsilniej wyrażony w dystalnych segmentach nasierdżowych odcinków tych naczyń i prawdopodobnie sięgający aż do naczyń mikrokrążenia [241]. Obraz kliniczny u pacjentów z chorobą naczyń mikrokrążenia różni się obrazu klinicznego u chorych z dławicą naczynioskurczową, ponieważ w tej pierwszej grupie zwykle oprócz objawów w spoczynku występują również objawy związane z wysiłkiem.

Inwazyjne i nieinwazyjne metody potwierdzania rozpoznania choroby naczyń mikrokrążenia wieńcowego (które dostarczają również argumentów wskazujących na słuszność niektórych spośród zaleceń przedstawionych w tab. 23) omówiono w dodatku internetowym do niniejszych wytycznych.

6.7.2. Dławica naczynioskurczowa

6.7.2.1. Obraz kliniczny

Pacjenci z dławicą naczynioskurczową zgłaszają się do lekarza z powodu typowo umiejscowionego bólu dławicowego, który występuje w spoczynku, natomiast nie

Tabela 23. Diagnostyka u pacjentów z podejrzeniem choroby naczyń mikrokrążenia wieńcowego

Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b
W celu ustalenia, czy razem z dławicą i zmianami odcinka ST występują odcinkowe zaburzenia czynności skurczowej, należy rozważyć echokardiografię wysiłkową lub dobutaminową	IIa	C
W celu nieinwazyjnej oceny rezerwy przepływu wieńcowego można rozważyć przezklatkowe echokardiograficzne badanie dopplerowskie z oceną przepływu rozkurczowego w gałęzi przedniej zstępującej (lewej tętnicy wieńcowej) po dożylnym podaniu adenozyyny	IIb	C
Jeżeli wizualnie w koronarografii nie stwierdza się zmian, to podczas tego badania można rozważyć dowieńcowe podanie acetylocholin i adenozyyny z pomiarami dopplerowskimi w celu oceny zależnej i niezależnej od śródbłonna rezerwy przepływu wieńcowego, a także wykrycia skurczu naczyń mikrokrążenia wieńcowego/nasierdżowych odcinków tętnic wieńcowych	IIb	C

^aKlasa zaleceń

^bPoziom wiarygodności danych

występuje — lub występuje jedynie sporadycznie — podczas wysiłku. Taki ból typowo pojawia się w nocy lub we wczesnych godzinach porannych. Jeżeli ból w klatce piersiowej jest nasilony, może prowadzić do hospitalizacji. Azotany zwykle łagodzą ten ból w ciągu kilku minut. Spoczynkową dławicę spowodowaną skurczem naczyń obserwuje się często u osób, u których są obecne również stabilne miażdżycowe zwężenia, natomiast dławica wysiłkowa spowodowana skurczem naczyń może niekiedy występować u pacjentów z niezawężającymi zmianami miażdżycowymi [242].

6.7.2.2. Patogeneza i rokowanie (patrz dodatek internetowy)

Te aspekty dławicy naczynioskurczowej omówiono w dodatku internetowym do niniejszych wytycznych.

6.7.2.3. Rozpoznanie dławicy naczynioskurczowej

6.7.2.3.1. Elektroardiografia. Obraz EKG podczas skurczu naczyń klasycznie opisywano jako uniesienie odcinka ST. W koronarografii u tych pacjentów zwykle stwierdza się ogniskowy skurcz powodujący zamknięcie naczynia (dławica Prinzmetala lub dławica odmienna) [243]. U większości osób ze skurczem naczyń wieńcowych w koronarografii obserwuje się jednak rozlany subtotalny skurcz naczyń, bardziej nasilony w dystalnej części łożyska naczyniowego, który zwykle manifestuje się obniżeniem odcinka ST.

Ta forma skurczu naczyń zwykle wiąże się ze skurczem naczyń mikrokrążenia i stwierdza się ją u pacjentów zgłaszających do lekarza z powodu dławicy mikronaczyniowej i spoczynkowej. U innych osób podczas wywołanego skurczu naczyń nie obserwuje się zmian odcinka ST [244, 245]. Ponieważ napady skurczu naczyń na ogół szybko ustępują, udokumentowanie zmian w 12-odprowadzeniowym EKG jest często trudne. Zmiany odcinka ST związane z objawami dławicowymi można niekiedy uchwycić u tych pacjentów podczas powtarzanego całodobowego monitorowania EKG.

6.7.2.3.2. Koronarografia. Mimo że wykazanie uniesienia odcinka ST podczas dławicy w połączeniu z prawidłowym obrazem tętnic wieńcowych w koronarografii powoduje, że rozpoznanie dławicy odmiennej staje się bardzo prawdopodobne, w gorzej udokumentowanych lub klinicznie mniej jednoznacznych przypadkach rozpoznanie dławicy naczynioskurczowej jest często niepewne.

Samoistny skurcz naczyń podczas koronarografii jest tylko niekiedy obserwowany u pacjentów z objawami sugerującymi dławicę naczynioskurczową. Dlatego też w celu wykazania obecności, a także określenia rodzaju skurczu naczyń wieńcowych często wykorzystuje się próby prowokacyjne. Hiperwentylacja i próba oziębienia charakteryzują się dość niewielką czułością wykrywania skurczu tętnic wieńcowych. Obecnie w większości ośrodków w celu wywołania skurczu naczyń wieńcowych wykorzystuje się więc dowieńcowe wstrzyknięcia acetylocholiny (tab. 24). Acetylocholinę podaje się w stopniowo zwiększanych dawkach do 200 μg , zachowując odstępy między kolejnymi dawkami [246]. Dowieńcowe wstrzyknięcia ergonowiny w stopniowo zwiększanych dawkach do 60 μg przynoszą podobne wyniki [246].

Skurcz tętnic wieńcowych może być ogniskowy lub rozlany. W piśmiennictwie jako skurcz definiuje się zmniejszenie światła naczynia o 75–99% w porównaniu ze średnicą naczynia po wstrzyknięciu nitrogliceryny [247], ale nasilony ból w klatce piersiowej z obniżeniem odcinka ST może wystąpić również bez skurczu nasierdziowych odcinków tętnic wieńcowych [248]. To ostatnie zjawisko, które określa się mianem skurczu naczyń mikrokrążenia, obserwuje się często u pacjentów z dławicą mikronaczyniową w wywiadach. W innych segmentach tętnic wieńcowych często obserwuje się zmniejszenie światła naczynia o < 30%, które może być „fizjologiczną” reakcją naczynioskurczową na próbę prowokacyjną z użyciem dużej dawki acetylocholiny lub ergonowiny.

Wywoływanie skurczu tętnic wieńcowych za pomocą acetylocholiny lub ergonowiny jest bezpieczne [249, 250] pod warunkiem, że substancje te podaje się selektywnie do lewej lub prawej tętnicy wieńcowej. Opisano również nieinwazyjną próbę prowokacyjną polegającą na dożylnym podaniu ergonowiny, a uzupełnienie monitorowania EKG o ocenę echokardiograficzną lub za pomocą scyntygrafii perfuzyjnej

Tabela 24. Diagnostyka w przypadku podejrzenia dławicy naczynioskurczowej

Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b
Podczas dławicy zaleca się wykonanie elektrokardiogramu, jeżeli jest to możliwe	I	C
U pacjentów z charakterystycznymi epizodami bólu w klatce piersiowej ze zmianami odcinka ST, które ustępują po podaniu azotanów i/lub antagonistów wapnia, zaleca się koronarografię w celu określenia rozległości choroby wieńcowej leżącej u podłoża tych epizodów	I	C
Należy rozważyć ambulatoryjne monitorowanie odcinka ST w celu wykrycia zmian odcinka ST w sytuacjach, w których nie dochodzi do przyspieszenia rytmu serca	Ila	C
Należy rozważyć dowieńcowe testy prowokacyjne w celu wykrycia skurczu naczyń wieńcowych u pacjentów z prawidłowym obrazem lub zmianami niezawężającymi światła tętnic wieńcowych w koronarografii, u których obraz kliniczny wskazuje na skurcz naczyń wieńcowych, w celu określenia umiejscowienia i charakterystyki tego skurczu	Ila	C

^aKlasa zaleceń

^bPoziom wiarygodności danych

mięśnia sercowego zwiększa czułość i swoistość tych testów [251]. Ponieważ jednak *dożylnie* wstrzyknięcia ergonowiny mogą się wiązać ze śmiertelnymi powikłaniami z powodu długotrwałego skurczu obejmującego wiele naczyń [252], preferowana jest dowieńcowa droga podawania. Nie zaleca się wykonywania próby prowokacyjnej polegającej na *dożylnym* podaniu ergonowiny u pacjentów z nieznaną anatomią zmian w tętnicach wieńcowych, a także u osób z istotnymi zwężeniami stwierdzonymi w koronarografii.

7. Modyfikacje stylu życia i farmakoterapia

7.1. CZYNNIKI RYZYKA I LECZENIE NIEDOKRWIENIA

7.1.1. Ogólne zasady terapii pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową

Do celów leczenia stabilnej CAD należą zmniejszenie objawów klinicznych i poprawa rokowania. Terapia pacjentów z CAD obejmuje modyfikację stylu życia, kontrolę czynników ryzyka CAD, farmakoterapię opartą na dowodach pochodzących z badań naukowych i edukację chorych. Zalecenia dotyczące stylu życia przedstawiono w niedawno opublikowanych wytycznych ESC [37, 62].

7.1.2. Modyfikacje stylu życia i kontrola czynników ryzyka

7.1.2.1. Palenie tytoniu

Palenie tytoniu jest silnym niezależnym czynnikiem ryzyka CVD i wszyscy pacjenci z CVD powinni unikać palenia w jakiegokolwiek postaci, w tym środowiskowej ekspozycji na dym tytoniowy [253]. Korzyści z rzucenia palenia tytoniu zostały dokładnie opisane [254], a zaprzestanie palenia jest potencjalnie najskuteczniejszym ze wszystkich środków prewencyjnych, który wiąże się ze zmniejszeniem umieralności po MI o 36% [255]. Klinicyści leczący pacjentów z CAD mogą wykorzystywać tę wyjątkową okoliczność i podkreślać, że ryzyko przyszłych incydentów CAD może zostać istotnie zmniejszone dzięki zaprzestaniu palenia. Należy więc systematycznie oceniać status pacjentów pod względem palenia tytoniu (włącznie z biernym paleniem), a wszystkim palaczom doradzać zaprzestanie palenia i oferować pomoc podczas rzucania palenia [37]. Rzucanie palenia jest złożonym procesem, ponieważ palenie jest bardzo uzależniające zarówno farmakologicznie, jak i psychologicznie. Uzyskano zgodne dane wskazujące, że poradnictwo, zachęcanie i stosowanie wspomagających środków farmakologicznych zwiększają szansę na zaprzestanie palenia. Nikotynowa terapia zastępcza jest bezpieczna u pacjentów z CAD i powinna być rutynowo oferowana [256, 257]. W niektórych badaniach stwierdzono bezpieczeństwo stosowania bupropionu i warenikliny [258–260], chociaż ostatnio w metaanalizie zakwestionowano bezpieczeństwo warenikliny [261], której przyjmowanie wiązało się z niewielkim, ale istotnym statystycznie wzrostem ryzyka CVD.

7.1.2.2. Żywnienie (tab. 25)

Zdrowy sposób odżywiania się zmniejsza ryzyko CVD. Podstawowe elementy zdrowego żywienia podsumowano poniżej. Wartość energetyczna pożywienia powinna być ograniczona do takiej podaży energii, która pozwala na utrzymanie (lub uzyskanie) prawidłowej masy ciała, tj. wskaźnika masy ciała poniżej 25 kg/m². Kiedy przestrzega się zasad zdrowego żywienia, zasadniczo nie ma potrzeby stosowania suplementów diety. Spożycie wielonienasyconych kwasów tłuszczowych z grupy omega-3, głównie pochodzących z olejów rybnych, potencjalnie wiąże się z korzystnym wpływem na czynniki ryzyka sercowego, zmniejszając zwłaszcza stężenie triglicerydów, ale nie we wszystkich randomizowanych, kontrolowanych próbach klinicznych wykazano zmniejszenie częstości występowania incydentów sercowo-naczyniowych [262–265]. Obecnie zaleca się więc, aby zwiększać spożycie wielonienasyconych kwasów tłuszczowych raczej poprzez spożywanie ryb, a nie stosowanie suplementów [37]. Ostatnio w największym kiedykolwiek przeprowadzonym badaniu z zastosowaniem tzw. diety śródziemnomorskiej, wzbogaconej o oliwę z oliwek z pierwszego tłoczenia lub orzechy, stwierdzono zmniejszenie częstości

Tabela 25. Zalecenia dietetyczne

• Nasycone kwasy tłuszczowe < 10% łącznej wartości energetycznej pożywienia, zastępowane przez wielonienasycone kwasy tłuszczowe
• Nienasycone kwasy tłuszczowe z grupy trans < 1% łącznej wartości energetycznej pożywienia
• Spożycie < 5 g soli dziennie
• 30–45 g błonnika dziennie, pochodzącego z produktów pełnoziarnistych, owoców i warzyw
• 200 g owoców dziennie (2–3 porcje)
• 200 g warzyw dziennie (2–3 porcje)
• Ryby co najmniej 2 razy w tygodniu, w tym raz tłuste ryby
• Spożycie napojów alkoholowych powinno być ograniczone do 2 jednostek dziennie (20 g alkoholu dziennie) u mężczyzn i 1 jednostki dziennie (10 g alkoholu dziennie) u kobiet niebędących w ciąży

występowania poważnych incydentów sercowo-naczyniowych u pacjentów z grupy dużego ryzyka sercowo-naczyniowego, ale bez wcześniejszej CVD [266].

7.1.2.3. Aktywność fizyczna

Systematyczna aktywność fizyczna wiąże się ze zmniejszeniem chorobowości i umieralności z przyczyn sercowo-naczyniowych u pacjentów z rozpoznaną CAD i dlatego też powinna ona być elementem codziennego życia. Pacjentom z rozpoznaną CAD należy polecać wykonywanie wysiłku aerobowego, zwykle w ramach usystematyzowanego programu rehabilitacji kardiologicznej, który wymaga oceny zarówno wydolności fizycznej, jak i ryzyka związanego z wysiłkiem. U pacjentów po przebytych MI, CABG, PCI, ze stabilną dławicą piersiową lub ze stabilną przewlekłą HF wskazany jest aerobowy trening wysiłkowy o umiarkowanej do znacznej aktywności, obejmujący 30-minutowe sesje ≥ 3 razy w tygodniu. Osoby prowadzące siedzący tryb życia należy zdecydowanie zachęcać do rozpoczęcia programu ćwiczeń o niewielkiej intensywności po uprzedniej odpowiedniej stratyfikacji ryzyka związanego z wysiłkiem [37]. U pacjentów z istotną CAD, którzy nie są kandydatami do rewaskularyzacji, trening wysiłkowy może być alternatywnym sposobem zmniejszenia objawów klinicznych i poprawy rokowania.

7.1.2.4. Aktywność seksualna

Aktywność seksualna wiąże się z obciążeniem do 6 MET (1 MET = zużycie ok. 3,5 ml tlenu/kg/min) w zależności od rodzaju aktywności. Nieodłącznym elementem pobudzenia seksualnego jest aktywacja układu współczulnego, a odpowiedź częstotliwości rytmu serca i ciśnienia tętniczego może być większa, niż można by przewidywać na podstawie intensywności wysiłku. Aktywność seksualna może więc wyzwać

niedokrwienie i przyjęcie nitrogliceryny przed stosunkiem płciowym może być pomocne, podobnie jak w przypadku innego rodzaju aktywności fizycznej.

Pacjenci z dławicą o niewielkim nasileniu, po skutecznej rewaskularyzacji wieńcowej oraz z HF w I klasie czynnościowej wg *New York Heart Association* (NYHA) zasadniczo nie wymagają swoistej oceny przed ponownym podjęciem aktywności seksualnej. U osób z bardziej objawową chorobą serca, w tym dławicą o umiarkowanym nasileniu, odpowiednich wskazówek może dostarczyć próba wysiłkowa, służąca zarówno do oceny ryzyka, jak i uspokojenia pacjenta. Należy zalecać trening wysiłkowy w celu poprawy wydolności fizycznej oraz zmniejszenia zużycia tlenu przez mięśnie sercowe podczas aktywności seksualnej.

Zaburzenia wzrodu wiążą się z czynnikami ryzyka sercowego i występują częściej u pacjentów z CAD. Wspólnym wyznacznikiem zaburzeń wzrodu i CAD jest dysfunkcja śródbłonna, a leki hipotensyjne, zwłaszcza beta-adrenolityki i tiazdy, zwiększają ryzyko zaburzeń wzrodu.

Modyfikacje stylu życia i interwencje farmakologiczne, w tym redukcja masy ciała, trening wysiłkowy, zaprzestanie palenia tytoniu i leczenie statyną, zmniejszają zaburzenia wzrodu [267]. Farmakoterapia za pomocą inhibitorów fosfodiesterazy typu 5 (PDE5) — sildenafilu, tadalafilu i wardenafilu — jest skuteczna, bezpieczna i dobrze tolerowana u mężczyzn ze stabilną CAD [268]. U chorych z grupy małego ryzyka zgodnie z definicją podaną powyżej inhibitory PDE5 można zwykle stosować bez wcześniejszej diagnostyki kardiologicznej. Przyjmowanie donorów tlenu azotu, tj. wszystkich preparatów nitrogliceryny, a także monoazotanu i diazotanu izosorbidu, stanowi jednak bezwzględne przeciwwskazanie do stosowania inhibitorów PDE5 ze względu na ryzyko synergistycznego działania rozszerzającego naczynia, które jest przyczyną nadmiernego spadku ciśnienia tętniczego i zapaści hemodynamicznej. Inhibitorów PDE5 nie zaleca się u pacjentów z niskim ciśnieniem tętniczym, ciężką HF (III–IV klasa wg NYHA), oporną na leczenie dławicą piersiową lub po niedawnym incydencie sercowo-naczyniowym [269, 270]. Chorych trzeba poinformować o potencjalnie szkodliwych interakcjach między inhibitorami PDE5 a azotanami. Jeżeli u pacjenta, który zastosował inhibitor PDE5, wystąpi ból w klatce piersiowej, nie należy podawać azotanów w ciągu pierwszych 24 h (sildenafil, wardenafil) do 48 h (tadalafil).

7.1.2.5. Kontrola masy ciała

Zarówno nadwaga, jak i otyłość wiążą się ze zwiększonym ryzykiem zgonu u pacjentów z CAD. Redukcję masy ciała u osób z nadwagą i otyłością zaleca się w celu uzyskania korzystnego wpływu na ciśnienie tętnicze, zaburzenia lipidowe i metabolizm glukozy [37]. Należy dokładnie oceniać występowanie objawów bezdechu sennego, zwłaszcza u otyłych pacjentów, ponieważ wiąże się on ze wzrostem

umieralności i chorobowości z przyczyn sercowo-naczyniowych [271].

7.1.2.6. Leczenie zaburzeń lipidowych

Leczenie zaburzeń lipidowych powinno być prowadzone zgodnie z odpowiednimi wytycznymi i obejmować farmakoterapię i interwencje dotyczące stylu życia [62]. Pacjentów z rozpoznaną CAD zalicza się do grupy bardzo dużego ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych i należy u nich rozważać leczenie statyną niezależnie od stężenia cholesterolu frakcji LDL. Celem terapii jest uzyskanie stężenia cholesterolu frakcji LDL < 1,8 mmol/l (< 70 mg/dl), a jeżeli nie udaje się tego osiągnąć, to wskazane jest zmniejszenie stężenia cholesterolu frakcji LDL o > 50%. U większości pacjentów udaje się uzyskać ten cel za pomocą monoterapii statyną. Inne leki (np. fibraty, żywice, kwas nikotynowy, ezetimib) mogą zmniejszać stężenie cholesterolu frakcji LDL, ale nie wykazano ich korzystnego wpływu na kliniczne wyniki terapii. Mimo że zwiększone stężenie triglicerydów i małe stężenie cholesterolu frakcji HDL wiążą się ze zwiększonym ryzykiem CVD, dowody z prób klinicznych są niewystarczające, aby można było określić cele leczenia, które w związku z tym należy traktować jako niewskazane.

U pacjentów poddawanych PCI z powodu stabilnej CAD wykazano, że duża dawka atorwastatyny zmniejsza częstość występowania MI w okresie około zabiegowym, zarówno u pacjentów, którzy nie otrzymywali wcześniej statyn, jak i osób przewlekłe leczonych statyną [62, 272]. Przed PCI można więc rozważyć zastosowanie intensywnej terapii statyną [62].

7.1.2.7. Nadciśnienie tętnicze

Szczególną uwagę należy zwracać na kontrolę podwyższonego ciśnienia tętniczego, ale wartości progowe definiujące nadciśnienie na podstawie całodobowego ambulatoryjnego monitorowania i pomiarów domowych różnią się od wartości w pomiarach dokonywanych w gabinecie lub w przychodni (patrz tab. 26). Podwyższone ciśnienie tętnicze jest ważnym czynnikiem ryzyka CAD, a także HF, choroby naczyniowo-mózgowej i niewydolności nerek. Uzyskano wystarczające dowody, aby u pacjentów ze stabilną CAD i nadciśnieniem tętniczym zalecać obniżanie ciśnienia skurczowego (SBP) < 140 mm Hg, a ciśnienia rozkurczowego (DBP) < 90 mm Hg. Na podstawie obecnie dostępnych danych rozsądne jest zalecanie obniżania SBP/DBP do wartości 130–139/80–85 mm Hg. Rekomendowana docelowa wartość ciśnienia tętniczego u chorych na cukrzycę wynosi < 140/85 mm Hg (patrz niżej) [37, 273].

7.1.2.8. Cukrzyca i inne choroby (patrz również część 9 i dodatek internetowy)

Cukrzyca jest silnym czynnikiem ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych, zwiększa ryzyko progresji CAD i po-

Tabela 26. Progowe wartości ciśnienia tętniczego upoważniające do rozpoznania nadciśnienia w zależności od sposobu pomiarów (zaadaptowane z: Umpierrez i wsp. 2012 [273])

	Ciśnienie skurczowe [mm Hg]	Ciśnienie rozkurczowe [mm Hg]
Ciśnienie tętnicze w pomiarach gabinetowych	140	90
Ciśnienie tętnicze w pomiarach domowych	135	85
Ambulatoryjne monitorowanie ciśnienia		
Średnie ciśnienie w ciągu doby	130	80
Średnie ciśnienie w ciągu dnia (lub czuwania)	135	85
Średnie ciśnienie w ciągu nocy (lub snu)	120	70

winna być starannie leczona, a jej dobrą kontrolę definiuje się jako wartość $HbA_{1c} < 7,0\%$ (53 mmol/mol) zasadniczo oraz $< 6,5\text{--}6,9\%$ (48–52 mmol/mol) w indywidualnych przypadkach. Kontrola glikemii powinna być indywidualizowana w zależności od charakterystyki pacjenta, w tym czynników, takich jak wiek, występowanie powikłań i czas trwania cukrzycy.

Podobnie jak w przypadku innych chorób zaleca się zwracanie odpowiedniej uwagi na kontrolę czynników ryzyka, w tym masy ciała i wysiłku fizycznego oraz leczenie statyną z docelowym stężeniem cholesterolu frakcji LDL $< 1,8$ mmol/l (< 70 mg/dl) u pacjentów z cukrzycą i koronarograficznie potwierdzoną CAD [62]. Tradycyjnie przyjmowany cel terapii hipotensyjnej w cukrzycy, tj. SBP < 130 mm Hg, nie został potwierdzony dowodami wskazującymi na poprawę klinicznych wyników leczenia w próbach klinicznych i jest trudny do uzyskania u większości pacjentów. Jako cel terapii u osób z CAD i cukrzycą przyjmuje się więc ciśnienie tętnicze $< 140/85$ mm Hg. Leczenie powinno zawsze obejmować stosowanie inhibitora enzymu konwertazy angiotensyny (ACE) lub antagonisty receptora angiotensynowego (ARB), ze względu na ochronne działanie tych leków na nerki [37, 274, 275].

Pacjenci z przewlekłą chorobą nerek należą do grupy dużego ryzyka, dlatego w przypadku tych osób trzeba zwracać szczególną uwagę na czynniki ryzyka i osiągnięcie docelowych wartości ciśnienia tętniczego oraz parametrów lipidowych. Statyny są zasadniczo dobrze tolerowane w przewlekłej chorobie nerek 1.–2. stopnia (filtracja kłębuszkowa $> 60\text{--}89$ ml/min/1,73 m²), natomiast u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek 3.–5. stopnia należy wybierać te statyny, które są w minimalnym stopniu wydalane przez nerki (atorwastatyna, fluwastatyna, pitawastatyna, rosuwastatyna) [62].

7.1.2.9. Czynniki psychospołeczne

Depresja, niepokój i dystres są częste u osób z CAD. Należy oceniać występowanie dystresu psychospołecznego u pacjentów i proponować im odpowiednie leczenie. Należy kierować chorych na psychoterapię, farmakoterapię lub leczenie skojarzone w przypadku klinicznie istotnych objawów depresji, niepokoju i wrogości. Takie podejście może zmniejszać objawy kliniczne i poprawiać jakość życia, chociaż brakuje jednoznacznych dowodów na korzystny wpływ takiego postępowania na sercowe punkty końcowe [37].

7.1.2.10. Rehabilitacja kardiologiczna

U pacjentów z CAD zaleca się wszechstronną strategię redukcji ryzyka, zintegrowaną z wszechstronną rehabilitacją kardiologiczną [37, 276]. Rehabilitację kardiologiczną często oferuje się po MI lub niedawnej interwencji wieńcowej, ale należy ją rozważyć u wszystkich pacjentów z CAD, w tym z przewlekłą dławicą. Wysiłkowa rehabilitacja kardiologiczna skutecznie zmniejsza umieralność ogólną, umieralność z przyczyn sercowo-naczyniowych i częstość hospitalizacji [276], natomiast wpływ na częstość MI i rewaskularyzacji (CABG lub PCI) jest mniej oczywisty, zwłaszcza w obserwacji długoterminowej [277, 278].

Dostępne dowody wskazują również na korzystny wpływ na jakość życia związaną ze zdrowiem. W wybranych podgrupach zamiast stacjonarnej rehabilitacji kardiologicznej można stosować rehabilitację domową, która nie jest gorsza. Udział pacjentów w rehabilitacji kardiologicznej pozostaje zdecydowanie zbyt mały, zwłaszcza wśród kobiet, osób w podeszłym wieku i osób znajdujących się w niekorzystnej sytuacji społeczno-ekonomicznej, które mogłyby odnieść korzyść z objęcia tą formą leczenia.

7.1.2.11. Szczepienia przeciw grypie

U pacjentów z CAD, zwłaszcza w podeszłym wieku, zaleca się coroczne szczepienie przeciw grypie [279, 280].

7.1.2.12. Hormonalna terapia zastępcza

Przez dekady na podstawie dowodów z badań epidemiologicznych i laboratoryjnych sądzono, że krążące estrogeny korzystnie wpływają na ryzyko CVD i to samo można odnosić do korzyści z hormonalnej terapii zastępczej (HRT). Nie potwierdziły tego jednak wyniki dużych randomizowanych prób klinicznych: wręcz przeciwnie, HRT zwiększa ryzyko CVD u kobiet w wieku > 60 lat [281].

Mechanizmy tego efektu są niejasne i jeżeli HRT rozpoczyna się w młodszym wieku (tj. w momencie menopauzy) u kobiet z zachowanym prawidłowym śródbrzońskim naczyniowym i niewieloma czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego, to efekty HRT są wciąż przedmiotem debat [282]. Obecnie jednak nie zaleca się HRT w celu pierwotnej lub wtórnej prewencji CVD.

7.1.3. Farmakoterapia u pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową

7.1.3.1. Cele leczenia

Dwoma celami farmakoterapii u pacjentów ze stabilną CAD są poprawa w zakresie objawów i zapobieganie incydemom sercowo-naczyniowym.

Łagodzenie objawów dławicowych. Szybko działające preparaty nitrogliceryny mogą natychmiast zmniejszać objawy dławicowe, zarówno kiedy dławica już wystąpiła, jak i wówczas, gdy pojawienie się tego objawu jest prawdopodobne (natychmiastowe leczenie lub prewencja dławicy). W długotrwałej minimalizacji lub eliminacji objawów (długoterminowa prewencja) oprócz leków przeciwdławicowych znaczenie mają także zmiana stylu życia, systematyczny trening wysiłkowy, edukacja pacjentów i rewaskularyzacja.

Zapobieganie incydemom sercowo-naczyniowym.

Działania mające na celu zapobieganie MI i zgonom w przebiegu CAD koncentrują się na redukcji częstości występowania ostrych incydemów zakrzepowych i ograniczaniu rozwoju dysfunkcji komory. Cele te osiąga się poprzez interwencje farmakologiczne i zmiany stylu życia, które: 1) zmniejszają progresję blaszek miażdżycowych; 2) stabilizują blaszki poprzez zmniejszanie zapalenia; 3) zapobiegają zakrzepicy w przypadku pęknięcia lub erozji blaszki. U pacjentów z nasilonymi zmianami w tętnicach wieńcowych, które zaopatrują duży obszar zagrożonego mięśnia sercowego, farmakoterapia w połączeniu z rewaskularyzacją stwarza dodatkowe możliwości poprawy rokowania poprzez poprawę perfuzji serca lub zapewnienie alternatywnych dróg perfuzji.

7.1.3.2. Leki

Dowody odnoszące się do OMT stabilnej CAD zostały omówione i przedstawione szczegółowo w innej publikacji [283], a poniżej zamieszczono ich podsumowanie. W tabeli 27 przedstawiono główne objawy uboczne, przeciwwskazania i główne interakcje lekowe dla każdej klasy leków. W tabeli 28 przedstawiono zalecenia dotyczące farmakoterapii.

7.1.3.3. Leki przeciwniedokrwienne

7.1.3.3.1. Azotany. Azotany rozszerzają tętniczki wieńcowe i żyły, co stanowi podstawę ich objawowego działania łagodzącego dławicę wysiłkową. Leki te działają za pośrednictwem ich aktywnego składnika, tlenu azotu, i zmniejszają obciążenie wstępne serca.

Krótko działające azotany w leczeniu ostrej dławicy wysiłkowej. Standardowym początkowym leczeniem dławicy wysiłkowej jest podjęzykowe podanie nitrogliceryny. Kiedy wystąpi dławica, pacjent powinien odpocząć w pozycji siedzącej (pozycja stojąca sprzyja omdleniom, natomiast pozycja leżąca zwiększa powrót żylny i pracę serca) i przyjmować nitroglicerynę podjęzykowo (0,3–0,6 mg) co 5 min aż do ustąpienia bólu lub przyjęcia dawki 1,2 mg w ciągu

15 min. Nitrogliceryna w aerozolu działa szybciej. Nitroglicerynę można stosować profilaktycznie w sytuacjach, w których można spodziewać się wystąpienia dławicy, np. podczas aktywności po posiłku, stresu emocjonalnego, aktywności seksualnej i podczas chłodniejszej pogody [283].

Diazotan izosorbidu (5 mg podjęzykowo) ułatwia zniesienie napadów dławicy przez ok. 1 h. Ponieważ diazotan wymaga wątrobowej konwersji do monoazotanu, początek działania przeciwdławicowego (w ciągu 3–4 min) jest wolniejszy niż w przypadku nitrogliceryny. Po podaniu doustnym działanie hemodynamiczne i przeciwdławicowe utrzymuje się przez kilka godzin, co zapewnia dłuższą ochronę przed dławicą niż w przypadku nitrogliceryny podawanej podjęzykowo [284].

Długo działające azotany w profilaktyce dławicy.

Długo działające azotany nie wykazują ciągłej skuteczności, jeżeli przyjmuje się je regularnie w ciągu długiego czasu bez trwającej ok. 8–10 h dziennie przerwy w działaniu azotanu lub okresu jego zmniejszonego dawkowania (tolerancja). Potencjalnym powikłaniem stosowania długo działających azotanów jest nasilenie dysfunkcji śródbłonna, dlatego też częsta praktyka rutynowego stosowania długo działających azotanów w ramach leczenia pierwszego rzutu u pacjentów z dławicą wysiłkową wymaga ponownej oceny [283].

Diazotan izosorbidu (w postaci preparatu doustnego) jest często stosowany w profilaktyce dławicy. W kluczowym badaniu kontrolowanym placebo czas trwania wysiłku istotnie się wydłużył w ciągu 6–8 h po przyjęciu pojedynczej doustnej dawki 15–120 mg diazotanu izosorbidu, natomiast tylko w ciągu 2 h, kiedy takie same dawki podawano 4 razy dziennie, mimo że w trakcie przewlekłego leczenia stężenie diazotanu izosorbidu w osoczu było znacznie większe niż podczas doraźnego podawania leku [284]. W dużym wieloosrodkowym badaniu, w którym oceniano preparat diazotanu izosorbidu o przedłużonym uwalnianiu podawany asymetrycznie 2 razy w ciągu dnia (40 mg rano i 7 h później), nie stwierdzono przewagi tego leczenia nad placebo [284]. Długotrwała terapia diazotanem izosorbidu nie jest więc oparta na dowodach pochodzących z badań naukowych.

Monoazotany są podobnie dawkowane i działają podobnie jak diazotan izosorbidu. Tolerancji azotanów — która również jest potencjalnym problemem — można zapobiegać poprzez zmiany dawek i pór ich podawania, a także poprzez stosowanie preparatów o powolnym uwalnianiu [285, 286]. Długotrwałe działanie przeciwdławicowe wywierają więc tylko preparaty o szybkim uwalnianiu, podawane 2 razy dziennie lub bardzo duże dawki monoazotanu izosorbidu w postaci preparatu o powolnym uwalnianiu, również podawane 2 razy dziennie.

Plastry z nitrogliceryną do stosowania przezskórnego nie działają przez całą dobę, jeżeli używa się ich długotrwałe. Nieciągłe stosowanie plastra w odstępach 12 h umożliwia uzyskanie efektu leku w ciągu kilku minut od przyklejenia

Tabela 27. Główne działania niepożądane, przeciwwskazania, interakcje lekowe i sytuacje wymagające ostrożności w przypadku stosowania różnych klas leków przeciwniedokrwiniennych (lista nie jest pełna: szczegółowe informacje można znaleźć w charakterystykach poszczególnych produktów leczniczych)

Klasa leków	Działania niepożądane ^a	Przeciwwskazania	Interakcje lekowe	Ostrożność
Krótko i długo działające azotany [329]	<ul style="list-style-type: none"> Bóle głowy Zaczerwienienie skóry Spadek ciśnienia tętniczego Omdlenia i hipotensja ortostatyczna Odruchowa tachykardia Methemoglobinemia 	<ul style="list-style-type: none"> Kardiomiopatia przerostowa z zawężeniem drogi odpływu 	<ul style="list-style-type: none"> Inhibitory PDE5 (sildenafil i podobne leki) Alfa-adrenolityki Antagoniści wapnia 	–
Beta-adrenolityki ^b [291, 293, 302]	<ul style="list-style-type: none"> Męczliwość, depresja [304] Bradykardia Blok przedsionkowo-komorowy Skurcz oskrzeli Skurcz naczyń obwodowych Hipotensja ortostatyczna Impotencja Hipoglikemia/maskowanie objawów hipoglikemii 	<ul style="list-style-type: none"> Wolna czynność serca lub zaburzenia przewodzenia Wstrząs kardiogeny Astma oskrzelowa Ostrożność w POChP: można stosować kardioselektywne beta-adrenolityki, jeżeli pacjenci są w pełni leczeni steroidami i długo działającymi agonistami receptorów beta-adrenergicznych [330] Ciężka choroba tętnic obwodowych Zdekompensowana niewydolność serca Dławica naczynioskurczowa 	<ul style="list-style-type: none"> Antagoniści wapnia zwalniający czynność serca Leki hamujące czynność węzła zatokowego lub przewodzenie przedsionkowo-komorowe 	<ul style="list-style-type: none"> Cukrzyca POChP [330]
Antagoniści wapnia: leki zwalniające czynność serca [303, 304, 331]	<ul style="list-style-type: none"> Bradykardia Zaburzenia przewodzenia Zmniejszenie frakcji wyrzutowej Zaparcie Rozrost dziąseł 	<ul style="list-style-type: none"> Wolna czynność serca lub zaburzenia rytmu serca Zespół chorego węzła zatokowego Zastoinowa niewydolność serca Niskie ciśnienie tętnicze 	<ul style="list-style-type: none"> Leki kardiodepresyjne (beta-adrenolityki, flekainid) Substraty CYP3A4 	–
Antagoniści wapnia: pochodne dihydropirydyny [27, 305, 331]	<ul style="list-style-type: none"> Bóle głowy Obrzęk kostek Męczliwość Zaczerwienienie skóry Odruchowa tachykardia 	<ul style="list-style-type: none"> Wstrząs kardiogeny Ciężka stenoza aortalna Kardiomiopatia przerostowa z zawężeniem drogi odpływu 	<ul style="list-style-type: none"> Substraty CYP3A4 	–
Iwabradyna [307]	<ul style="list-style-type: none"> Zaburzenia widzenia Bóle i zawroty głowy Bradykardia Migotanie przedsionków Blok przedsionkowo-komorowy 	<ul style="list-style-type: none"> Wolna czynność serca lub zaburzenia rytmu serca Uczulenie Ciężka choroba wątroby 	<ul style="list-style-type: none"> Leki wydłużające QTc Antybiotyki z grupy makrolidów Leki przeciwko zakażeniu HIV Leki przeciwgrzybicze 	<ul style="list-style-type: none"> Wiek > 75 lat Ciężka niewydolność nerek
Nikorandil [177]	<ul style="list-style-type: none"> Bóle głowy Zaczerwienienie skóry Zawroty głowy, osłabienie Nudności Spadek ciśnienia tętniczego Owrodzenia jamy ustnej, odbytnicy, przewodu pokarmowego 	<ul style="list-style-type: none"> Wstrząs kardiogeny Niewydolność serca Niskie ciśnienie tętnicze 	<ul style="list-style-type: none"> Inhibitory PDE5 (sildenafil i podobne leki) 	–

→

Tabela 27. (cd.) Główne działania niepożądane, przeciwwskazania, interakcje lekowe i sytuacje wymagające ostrożności w przypadku stosowania różnych klas leków przeciwniedokrwiennych (lista nie jest pełna: szczegółowe informacje można znaleźć w charakterystykach poszczególnych produktów leczniczych)

Klasa leków	Działania niepożądane ^a	Przeciwwskazania	Interakcje lekowe	Ostrożność
Trimetazidyna [315, 316]	<ul style="list-style-type: none"> Dyskomfort żołądkowy Nudności Bóle głowy Zaburzenia ruchowe 	<ul style="list-style-type: none"> Uczulenie Choroba Parkinsona Drżenie i zaburzenia ruchowe Ciężkie upośledzenie czynności nerek 	<ul style="list-style-type: none"> Nie opisywano 	<ul style="list-style-type: none"> Umiarkowane upośledzenie czynności nerek Podeszły wiek
Ranolazyna [218, 317, 318]	<ul style="list-style-type: none"> Zawroty głowy Zaparcie Nudności Wydłużenie odstępu QT 	<ul style="list-style-type: none"> Marskość wątroby 	<ul style="list-style-type: none"> Substraty CYP450 (digoksyna, simwastatyna, cyklosporyna) Leki wydłużające QTc 	–
Allopurinol [323]	<ul style="list-style-type: none"> Wysypka Dyskomfort żołądkowy 	<ul style="list-style-type: none"> Nadwrażliwość 	<ul style="list-style-type: none"> Merkaptopuryna/ /azatiopryna 	<ul style="list-style-type: none"> Ciężka niewydolność nerek

CYP3A4 — izoforma 3A4 cytochromu P450; CYP450 — cytochrom P450; HIV — ludzki wirus upośledzenia odporności; PDE5 — fosfodiesteraza typu 5; POChP — przewlekła obturacyjna choroba płuc; QTc — skorygowany odstęp QT

^aBardzo częste lub częste; mogą różnić się między poszczególnymi lekami w obrębie danej klasy

^bAtenolol, metoprolol o przedłużonym uwalnianiu, bisoprolol, karwedilol

Tabela 28. Farmakoterapia u pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową

Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b	Piśmiennictwo
Zalecenia ogólne			
Optymalne leczenie zachowawcze obejmuje co najmniej 1 lek przeciwdławicowy/przeciwniedokrwienny i leki stosowane w celu prewencji incydentów	I	C	–
Zaleca się prowadzenie edukacji pacjentów dotyczącej choroby, czynników ryzyka i strategii leczenia	I	C	–
Zaleca się, aby oceniać odpowiedź pacjentów na leczenie wkrótce po jego rozpoczęciu	I	C	–
Zwalczanie dławicy piersiowej^c			
Zaleca się krótko działające azotany	I	B	[3, 329]
W ramach terapii pierwszego rzutu zaleca się beta-adrenolityki i/lub antagonistów wapnia w celu kontroli częstotliwości rytmu serca i objawów klinicznych	I	A	[3, 331]
W ramach terapii drugiego rzutu zaleca się dołączanie długo działających azotanów lub iwabradyny lub nikorandilu lub ranolazyny, w zależności od częstotliwości rytmu serca, ciśnienia tętniczego i tolerancji	Ila	B	[3, 177, 199, 284, 286, 307, 308, 319–321, 328, 364]
W ramach terapii drugiego rzutu można rozważyć trimetazidynę	IIb	B	[313, 315]
W zależności od chorób współistniejących/tolerancji u wybranych pacjentów wskazane jest stosowanie wymienionych leków drugiego rzutu w ramach terapii pierwszego rzutu	I	C	–
U bezobjawowych pacjentów z dużym obszarem niedokrwienia (> 10%) należy rozważać beta-adrenolityki	Ila	C	–
U pacjentów z dławicą naczynioskurczową należy rozważać antagonistów wapnia i azotany, natomiast unikać stosowania beta-adrenolityków	Ila	B	[3, 365]
Prewencja incydentów			
U wszystkich pacjentów ze stabilną CAD zaleca się małą dawkę ASA	I	A	[333, 334, 366]
W przypadku nietolerancji ASA jako lek alternatywny wskazany jest klopidogrel	I	B	[335]
U wszystkich pacjentów ze stabilną CAD zaleca się statynę	I	A	[62]
Zaleca się stosowanie inhibitorów ACE (lub ARB) w przypadku występowania innych stanów (np. niewydolność serca, nadciśnienie tętnicze lub cukrzyca)	I	A	[348, 349, 351, 352]

ACE — enzym konwertazy angiotensyny; ARB — antagonist receptoru angiotensynowego; ASA — kwas acetylosalicylowy; CAD — choroba wieńcowa

^aKlasa zaleceń

^bPoziom wiarygodności danych

^cNie wykazano korzystnego wpływu na rokowanie

plastra oraz jego utrzymywanie się przez 3–5 h. Nie ma danych na temat skuteczności drugiej lub trzeciej dawki podczas przewlekłego podawania.

Działania niepożądane azotanów. Najpoważniejszym objawem ubocznym azotanów jest spadek ciśnienia tętniczego, a najczęstszym ból głowy. Bóle głowy [może je łagodzić kwas acetylosalicylowy (ASA)] mogą się przyczyniać do nieprzyjmowania zaleconego leku przez pacjentów, ale często przemijają.

Niepowodzenie leczenia. Oprócz nieprzestrzegania zaleceń terapeutycznych przez pacjentów do przyczyn niepowodzenia leczenia należą oporność na działanie tlenu azotu i tolerancja azotanów.

Interakcje lekowe azotanów. W wielu przypadkach mają charakter farmakodynamiczny, np. nasilanie naczyniorozkurczowego działania antagonistów wapnia. Należy pamiętać o możliwości wystąpienia znacznego spadku ciśnienia tętniczego w przypadku połączenia z inhibitorami PDE5 (sildenafil i inne) stosowanym w terapii zaburzeń wzrodu i nadciśnienia płucnego. Sildenafil obniża ciśnienie tętnicze o ok. 8,4/5,5 mm Hg, a w połączeniu z azotanami o wiele bardziej. W przypadku niezamierzonego jednoczesnego zastosowania inhibitora PDE5 i azotanu potrzebne może być doraźne podanie agonisty receptorów alfa-adrenergicznych lub nawet noradrenaliny. Azotanów nie należy stosować razem z antagonistami receptorów alfa-adrenergicznych. U mężczyzn z problemami ze strony gruczołu krokowego, którzy przyjmują tamsulozynę (antagonista receptorów alfa_{1A} i alfa_{1D}), można stosować azotany.

7.1.3.3.2. Beta-adrenolityki. Beta-adrenolityki działają bezpośrednio na serce, zmniejszając częstotliwość rytmu serca, kurczliwość mięśnia sercowego, przewodzenie przedsionkowo-komorowe i aktywność ekstopową. Mogą one również zwiększać perfuzję niedokrwionych obszarów poprzez wydłużanie rozkurczu i zwiększanie oporu naczyniowego w obszarach bez niedokrwienia. U pacjentów po MI beta-adrenolityki spowodowały redukcję ryzyka zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych i MI o 30% [287]. Beta-adrenolityki mogą więc również działać ochronnie u osób ze stabilną CAD, ale nie ma potwierdzających to dowodów z prób klinicznych kontrolowanych placebo. Z niedawnej retrospektywnej analizy danych z rejestru REACH wynika jednak, że u osób z tylko czynnikami ryzyka CAD, po przebytych MI lub z rozpoznaną CAD bez przebytego MI stosowanie beta-adrenolityków nie wiązało się z mniejszym ryzykiem incydentów sercowo-naczyniowych [288]. Mimo że w tej analizie dobrano pacjentów z wykorzystaniem skali skłonności („propensity score”), uzyskane dane nie mają takiej siły jak dowody z randomizowanego badania. Do innych ograniczeń należy to, że większość prób klinicznych z użyciem beta-adrenolityków u pacjentów po MI przeprowadzono przed wprowadzeniem innych leków stosowanych w prewencji wtórnej, takich

jak statyny i inhibitory ACE, co pozostawia niepewność dotyczącą skuteczności beta-adrenolityków w połączeniu ze współczesnymi metodami leczenia. Beta-adrenolityki są niewątpliwie skuteczne jako leki zmniejszające dławicę wywołaną wysiłkiem, zwiększające tolerancję wysiłku fizycznego oraz ograniczające zarówno objawowe, jak i bezobjawowe epizody niedokrwienia. Jeżeli chodzi o kontrolę dolegliwości dławicowych, beta-adrenolityki i antagoniści wapnia są podobnie skutecznymi lekami [289–292]. Beta-adrenolityki można łączyć z pochodnymi dihydropirydyny w celu kontrolowania dławicy [293–297]. Należy unikać kojarzenia beta-adrenolityków z werapamiem i diltiazemem ze względu na ryzyko bradykardii lub bloku przedsionkowo-komorowego (tab. 27).

Najczęściej stosowanymi beta-adrenolitykami w Europie są leki działające głównie na receptory beta₁-adrenergiczne, takie jak metoprolol [298], bisoprolol, atenolol lub nebiwolol. Wykorzystuje się również karwedilol, nieselektywnego antagonistę receptorów beta oraz alfa₁. Wszystkie te leki zmniejszają częstość występowania incydentów sercowych u pacjentów z HF [299–302]. Podsumowując, uzyskano dowody prognostycznych korzyści ze stosowania beta-adrenolityków u pacjentów po MI lub z HF. Na podstawie ekstrapolacji tych danych można sądzić, że beta-adrenolityki mogą być lekami przeciwdławicowymi pierwszego rzutu u pacjentów ze stabilną CAD bez przeciwwskazań. Nebiwolol i bisoprolol są częściowo wydalane przez nerki, natomiast karwedilol i metoprolol są metabolizowane w wątrobie, a więc są bezpieczniejsze u pacjentów z upośledzoną czynnością nerek.

7.1.3.3.3. Antagoniści wapnia. Antagoniści wapnia działają głównie poprzez rozkurcz naczyń i zmniejszanie obwodowego oporu naczyniowego. Stanowią niejednorodną grupę leków, którą można sklasyfikować na podstawie budowy chemicznej jako pochodne dihydropirydyny i leki nienależące do grupy pochodnych dihydropirydyny, a ich wspólną właściwością farmakologiczną jest selektywne hamowanie otwarcia kanałów wapniowych typu L w mięśniach gładkich naczyń oraz w mięśniu sercowym. Różnice między pochodnymi dihydropirydyny a lekami nienależącymi do grupy pochodnych dihydropirydyny znajdują odzwierciedlenie w różnych miejscach wiązania z kanałami wapniowymi oraz większej naczyniowej selektywności działania dihydropirydyn (amlodipina, nifedipina, felodipina).

Dzięki działaniu hamującemu czynność węzła zatokowego leki nienależące do grupy pochodnych dihydropirydyny (werapamil i diltiazem) zwalniają czynność serca, co tłumaczy ich właściwości przeciwdławicowe.

• **Antagoniści wapnia nienależący do grupy pochodnych dihydropirydyny (zwalniające czynność serca)**

Werapamil. Wśród antagonistów wapnia werapamil charakteryzuje się najszerszymi zarejestrowanymi wskazaniami, w tym w leczeniu wszystkich rodzajów dławicy

(wysiłkowa, naczynioskurczowa, niestabilna), tachyarytmii nadkomorowych i nadciśnienia tętniczego.

Pośrednie dane wskazują na bezpieczeństwo tego leku, chociaż jego stosowanie wiąże się z ryzykiem wystąpienia bloku przedsionkowo-komorowego, bradykardii i HF. W porównaniu z metoprololem aktywność przeciwdławicowa była podobna [298]. W porównaniu z atenolem stosowanie werapamilu u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i CAD wiązało się z mniejszą liczbą nowych przypadków cukrzycy, rzadszymi napadami dławicy [303] i mniejszą częstością psychologicznej depresji [304]. Nie zaleca się łączenia werapamilu z beta-adrenolitykami (ze względu na ryzyko bloku przedsionkowo-komorowego): zamiast niego razem z beta-adrenolitykami należy stosować pochodne dihydropirydyny.

Diltiazem. Ze względu na korzystny profil skutków ubocznych diltiazem ma zalety w leczeniu dławicy wysiłkowej w porównaniu z werapamilem [295]. Podobnie jak werapamil, lek ten działa poprzez rozkurcz naczyń obwodowych, zmniejszanie skurczu naczyń wieńcowych wywołwanego wysiłkiem, niewielkie ujemne działanie inotropowe i hamowanie czynności węzła zatokowego. Nie przeprowadzono badań z oceną klinicznych wyników terapii, w których porównano by diltiazem i werapamil. Podobnie jak w przypadku werapamilu nie zaleca się łączenia diltiazemu z beta-adrenolitykami, a także stosowania tego leku u pacjentów z CAD i dysfunkcją LV.

• Pochodne dihydropirydyny

Nifedipina w postaci preparatów długo działających.

Jest to silny lek rozszerzający tętnice, który wywołuje niewiele poważnych skutków ubocznych. Nifedipina w postaci długo działającego preparatu została szczególnie dobrze przebadana w połączeniu z blokadą receptorów beta-adrenergicznych u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i dławicą piersiową [27]. W dużej próbie klinicznej kontrolowanej placebo, badaniu *A Coronary Disease Trial Investigating Outcome with Nifedipine GITS (ACTION)*, długo działająca nifedipina okazała się bezpieczna i zmniejszała potrzebę koronarografii oraz interwencji sercowo-naczyniowych u pacjentów ze stabilną CAD [27]. Istnieje niewiele przeciwwskazań do stosowania nifedipiny (ciężka stenoza aortalna, kardiomiopatia przerostowa, HF), a uważne łączenie tego leku z beta-adrenolitykami jest zwykle możliwe i pożądane. Do naczyniorozkurczowych objawów ubocznych należą bóle głowy i obrzęki kostek.

Amlodipina. Bardzo długi czas półtrwania amlodipiny oraz jej dobra tolerancja powodują, że jest to skuteczny lek przeciwdławicowy i hipotensyjny, wyróżniający się na tle preparatów, które przyjmuje się 2 lub 3 razy dziennie. Działania niepożądane są nieliczne; głównie obserwuje się obrzęki kostek. U pacjentów z CAD i prawidłowym ciśnieniem tętniczym amlodipina zmniejszała częstość występowania incydentów sercowo-naczyniowych w 24-miesięcznej próbie klinicznej [305]. Niedokrwienie wywoływane przez

wysiłek jest bardziej skutecznie zmniejszane przez amlodipinę niż przez beta-adrenolityk atenolol, a połączenie tych leków jest nawet jeszcze lepsze [306].

Skojarzenie antagonisty wapnia i beta-adrenolityku jest jednak często niedostatecznie wykorzystywane, nawet w niektórych badaniach, w których opisywano „optymalnie leczoną” stabilną dławicę wysiłkową.

Inne leki. Felodipina, lacydipina i lerkandipina również wykazują standardowe właściwości innych długo działających pochodnych dihydropirydyny.

7.1.3.3.4. Iwabradyna. Iwabradyna jest lekiem zwalniającym czynność serca, który selektywnie hamuje prąd rozrusznika I₁ w węzle zatokowym i w ten sposób zmniejsza zapotrzebowanie mięśnia sercowego na tlen bez działania inotropowego ani wpływu na ciśnienie tętnicze [307]. Lek ten został zarejestrowany przez Europejską Agencję ds. Leków (EMA) do leczenia przewlekłej stabilnej dławicy piersiowej u pacjentów nietolerujących beta-adrenolityków lub z czynnością serca niedostatecznie kontrolowaną za pomocą beta-adrenolityków, u których częstotliwość rytmu serca przekracza 60 uderzeń na minutę (podczas rytmu zatokowego) [220, 307]. Iwabradyna była równie skuteczna jak atenolol lub amlodipina u pacjentów ze stabilną CAD, a dołączenie iwabradyny w dawce 7,5 mg 2 razy dziennie do terapii atenolem zapewniało lepszą kontrolę częstotliwości rytmu serca i objawów dławicowych [307–309]. W grupie 1507 pacjentów z dławicą, których włączono do badania *Morbidity-Mortality Evaluation of the I₁ Inhibitor Ivabradine in Patients With Coronary Artery Disease and Left Ventricular Dysfunction (BEAUTIFUL)*, iwabradyna spowodowała zmniejszenie częstości występowania złożonego pierwotnego punktu końcowego obejmującego zgony z przyczyn sercowo-naczyniowych, hospitalizacje z powodu MI i hospitalizacje z powodu HF, a także zmniejszała częstość hospitalizacji z powodu MI. Efekt leczenia był największy wśród pacjentów z częstotliwością rytmu serca ≥ 70 uderzeń na minutę [310]. Iwabradyna jest więc skutecznym lekiem przeciwdławicowym, zarówno stosowana osobno, jak i w połączeniu z beta-adrenolitykami.

7.1.3.3.5. Nikorandil. Nikorandil jest azotanową pochodną nikotynamidu, którą można stosować w prewencji i długoterminowym leczeniu dławicy [177] jako lek kolejnego rzutu po beta-adrenolitykach i antagonistach wapnia. Lek ten został zarejestrowany przez EMA, ale nie przez amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (FDA). Nikorandil rozszerza niasierdziejowe tętnice wieńcowe i pobudza kanały potasowe wrażliwe na adenozyntrifosforan (ATP) w mięśniach gładkich naczyń. W prospektywnym badaniu IONA stwierdzono zmniejszenie częstości występowania incydentów sercowo-naczyniowych o 14% w ciągu 1,6 roku u 5126 pacjentów ze stabilną CAD (ryzyko względne 0,86; $p = 0,027$). Nie przedstawiono jednak danych na temat poprawy w zakresie objawów [177]. Długoterminowe doustne stosowanie niko-

randilu może stabilizować blaszki miażdżycowe u pacjentów ze stabilną dławicą [311]. Do sporadycznie występujących działań niepożądanych należą owrzodzenia w jamie ustnej, jelicie i w okolicy odbytu.

7.1.3.3.6. Trimetazidyna. Trimetazidyna jest modulatorem metabolizmu o działaniu przeciwniedokrwiennym [312], o podobnej skuteczności przeciwdławicowej jak propranolol w dawce 20 mg 3 razy dziennie. W grupie leczonej trimetazydyną częstotliwość rytmu serca i iloczyn częstotliwości rytmu serca oraz SBP w spoczynku i podczas maksymalnego wysiłku pozostały niezmiennione, co dowodzi niemechanicznego działania przeciwniedokrwiennego [313, 314].

Jak wynika z przeglądu dokonanego przez EMA w czerwcu 2012 r. [315], trimetazidyna (w dawce 35 mg 2 razy dziennie) dołączana do blokady receptorów beta-adrenergicznych (atenololem) korzystnie wpływała na wysiłkowe niedokrwienie mięśnia sercowego i pozostaje przeciwwskazana w chorobie Parkinsona i innych zaburzeniach ruchowych (takich jak drżenie mięśniowe, choroby przebiegające ze sztywnością mięśni i zaburzeniami chodu oraz zespół niespokojnych nóg). U osób z cukrzycą trimetazidyna wywierała korzystny wpływ na stężenie HbA_{1c} i glikemię, a także wychwyt glukozy przez tkanki przedramienia [316]. Trimetazidyny nie poddano analizie w dużych badaniach z oceną klinicznych wyników leczenia u pacjentów ze stabilną CAD.

7.1.3.3.7. Ranolazyna. Ranolazyna jest selektywnym inhibitorem późnego prądu sodowego o właściwościach przeciwniedokrwiennych i metabolicznych [317, 318]. Dawki 500–2000 mg dziennie zmniejszały dławicę i zwiększały tolerancję wysiłku fizycznego bez zmian częstotliwości rytmu serca oraz ciśnienia tętniczego [318]. W 2009 r. EMA zarejestrowała ranolazynę w uzupełniającej terapii stabilnej dławicy piersiowej u pacjentów, u których leki pierwszego rzutu (beta-adrenolityki i/lub antagoniści wapnia) nie zapewniają odpowiedniej kontroli lub nie są tolerowane [310]. W badaniu *Metabolic Efficiency with Ranolazine for Less Ischemia in Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndromes: Thrombolysis in Myocardial Infarction 36* (MERLIN-TIMI 36) [319], w którym uczestniczyło 6560 pacjentów z ACS bez uniesienia odcinka ST, nie stwierdzono korzyści z leczenia ranolazyną w całej badanej populacji. U osób z wcześniejszą przewlekłą dławicą, których włączono do badania MERLIN, ranolazyna ograniczała nawroty niedokrwienia (hazard względny 0,78; $p = 0,002$) [320, 321]. Wśród pacjentów po ACS ranolazyna spowodowała redukcję częstości występowania nowego wzrostu stężenia HbA_{1c} o 32% [320]. W niedawno przeprowadzonym badaniu *Type 2 Diabetes Evaluation of Ranolazine in Subjects with Chronic Stable Angina* (TERISA) ranolazyna ograniczyła występowanie epizodów stabilnej dławicy w grupie 949 chorych na cukrzycę, którzy otrzymywali już 1 lub 2 leki przeciwdławicowe. Jej stosowanie wiązało się z mniejszym zużyciem nitrogliceryny

podawanej podjęzykowo, a korzyści z leczenia były bardziej wyrażone u osób z większym, a nie mniejszym stężeniem HbA_{1c}. Te wyniki pozwalają sądzić, że lek ten może być dołączany do innych preparatów przeciwdławicowych o uznanej wartości, zwłaszcza u pacjentów z większym stężeniem HbA_{1c}, u których również częściej stosuje się głównie leczenie zachowawcze [322].

Stężenie ranolazyny w osoczu jest zwiększane przez inhibitory izoform 3A cytochromu P450 (diltiazem, werapamil, antybiotyki z grupy makrolitów, sok grejpfrutowy). Klirens ranolazyny jest zmniejszony w przypadku upośledzenia czynności nerek lub wątroby [317]. Ranolazyna zwiększa skorygowany odstęp QT, dlatego też powinna być ostrożnie stosowana u pacjentów z wydłużeniem odstępu QT lub otrzymujących leki wydłużające odstęp QT [317].

7.1.3.3.8. Allopurinol. Allopurinol, inhibitor oksydazy ksantynowej, który zmniejsza stężenie kwasu moczowego u osób z dną moczanową, również wykazuje właściwości przeciwdławicowe. Istnieje niewiele dowodów z badań klinicznych, ale w randomizowanym krzyżowym badaniu u 65 pacjentów ze stabilną CAD allopurinol w dawce 600 mg dziennie wydłużał czas do obniżenia odcinka ST i wystąpienia bólu w klatce piersiowej [323]. W przypadku upośledzenia czynności nerek tak duże dawki mogą wywierać toksyczne skutki uboczne. U optymalnie leczonych osób ze stabilną CAD allopurinol zmniejszał stres oksydacyjny w naczyniach [206], natomiast u pacjentów z HF wywierał działanie oszczędzające ATP [324].

7.1.3.3.9. Molsidomina. Ten bezpośredni donor tlenu azotu wywiera podobne działanie przeciwniedokrwienne jak diazotan izosorbidu [325]. Preparat długo działający podawany raz dziennie w dawce 16 mg jest równie skuteczny jak dawka 8 mg 2 razy dziennie [325].

7.1.3.4. Pacjenci z niskim ciśnieniem tętniczym

Stosowanie leków przeciwdławicowych należy rozpocząć od bardzo małych dawek, preferencyjnie stosując leki niewpływające na ciśnienie tętnicze lub wywierające na nie niewielki wpływ, takie jak iwabradyna (u osób z rytmem zatokowym), ranolazyna lub trimetazidyna.

7.1.3.5. Pacjenci z wolną czynnością serca

W kilku badaniach wykazano, że zwiększona częstotliwość rytmu serca w spoczynku jest silnym niezależnym czynnikiem ryzyka niepomyślnego rokowania u pacjentów ze stabilną CAD. Stwierdzono liniową zależność między częstotliwością rytmu serca w spoczynku a występowaniem poważnych incydentów sercowo-naczyniowych, z utrzymującym się zmniejszeniem ryzyka sercowo-naczyniowego w przypadku wolniejszej czynności serca [43, 326–328]. Wykazano kliniczne korzyści ze zwalniania czynności serca za pomocą różnych leków. Mimo że zwolnienie częstotliwości rytmu serca < 60 uderzeń na minutę jest ważnym celem

leczenia stabilnej CAD, pacjenci, u których początkowo stwierdza się wolną czynność serca, powinni być leczeni w odmienny sposób. Należy unikać stosowania leków zwalniających czynność serca (beta-adrenolityki, iwabradyna, antagoniści wapnia zwalniający czynność serca) lub stosować je ostrożnie, w razie potrzeby rozpoczynając ich podawanie od bardzo małych dawek. Należy preferencyjnie wykorzystywać te leki przeciwdławicowe, które nie powodują zwolnienia czynności serca.

7.2. PREWENCJA INCYDENTÓW

7.2.1. Leki przeciwplatekcyjne

Leki przeciwplatekcyjne zmniejszają agregację płytek i mogą zapobiegać powstawaniu skrzepin w tętnicach wieńcowych. Ze względu na korzystny stosunek korzyści do ryzyka u osób ze stabilną CAD, a także mały koszt lekiem z wyboru w większości przypadków jest ASA w małej dawce, a u niektórych pacjentów można rozważyć kłopidogrel. Stosowanie leków przeciwplatekcyjnych wiąże się z większym ryzykiem krwawienia.

7.2.1.1. Kwas acetylosalicylowy w małej dawce

Kwas acetylosalicylowy stanowi podstawę farmakologicznej prewencji zakrzepicy tętniczej. Działa on poprzez nieodwracalne hamowanie płytkowej cyklooksygenazy typu 1, hamując w ten sposób wytwarzanie tromboksanu, a efekt ten jest na ogół całkowity podczas długotrwałego stosowania dawek ≥ 75 mg dziennie. W przeciwieństwie do działania przeciwplatekcyjnego, częstość występowania objawów ubocznych ze strony przewodu pokarmowego zwiększa się podczas przyjmowania większych dawek. Wydaje się, że optymalny stosunek korzyści do ryzyka uzyskuje się w przypadku dawki ASA wynoszącej 75–150 mg dziennie [332–334].

7.2.1.2. Inhibitory glikoproteiny P2Y₁₂

Inhibitory glikoproteiny P2Y₁₂, w tym pochodne tienopirydyny, działają jako antagoniści płytkowego receptora difosforanu adenozy, glikoproteiny P2Y₁₂, i hamują w ten sposób agregację płytek. Głównym badaniem, którego wyniki wskazywały na celowość stosowania pochodnych tienopirydyny u pacjentów ze stabilną CAD, jest *Clopidogrel versus Aspirin in Patients at Risk of Ischaemic Events* (CAPRIE). Wykazano w nim korzyści ze stosowania kłopidogrelu (a także korzystny profil bezpieczeństwa) w porównaniu z ASA pod względem zapobiegania incydentom sercowo-naczyniowym w populacji obejmującej trzy kategorie pacjentów: po przebytych MI, po przebytych udarach mózgu lub z chorobą tętnic obwodowych [335]. Korzyści z leczenia kłopidogrelem wynikały głównie z efektu uzyskanego u osób z chorobą tętnic obwodowych, a dawka ASA, z którą porównywano kłopidogrel (325 mg dziennie), może nie być najbezpieczniejsza. Kłopidogrel należy w związku z tym traktować jako

lek drugiego rzutu, zwłaszcza u pacjentów z CVD, którzy nie tolerują ASA. Prasugrel i tikagrelor są nowymi antagonistami receptora P2Y₁₂ wywołującymi większe zahamowanie czynności płytek w porównaniu z kłopidogrelem [336, 337]. Stwierdzono, że zarówno stosowanie prasugrelu, jak i tikagreloru wiązało się z istotnym zmniejszeniem częstości występowania incydentów sercowo-naczyniowych w porównaniu z kłopidogrelem u pacjentów z ACS [338, 339], ale nie przeprowadzono badań klinicznych w celu oceny korzyści z przyjmowania tych leków przez osoby ze stabilną CAD. Nie ma danych wskazujących na korzystny efekt większej intensywności hamowania czynności płytek, kiedy u pacjentów po incydencie niestabilnej dławicy piersiowej lub MI bez uniesienia odcinka ST uzyska się już stabilizację stanu klinicznego i zastosuje leczenie zachowawcze [340].

7.2.1.3. Skojarzone leczenie przeciwplatekcyjne

Podwójne leczenie przeciwplatekcyjne za pomocą ASA i pochodnej tienopirydyny jest standardem terapii pacjentów z ACS, w tym po ostrej fazie, kiedy stan chorego już się ustabilizował, a także u osób ze stabilną CAD poddawanych planowej PCI [1, 338, 339, 341, 342]. Natomiast w badaniu *Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischaemic Stabilization, Management, and Avoidance* (CHARISMA) [343] podwójne leczenie przeciwplatekcyjne nie przyniosło korzyści pacjentom ze stabilną chorobą układu naczyniowego lub z grupy ryzyka incydentów miażdżycowo-zakrzepowych, chociaż stwierdzono istotną korzyść w analizie *post-hoc* dotyczącej osób z udokumentowaną chorobą miażdżycowo-zakrzepową, a zwłaszcza u pacjentów z chorobą wieńcową i przebytych MI [344]. Skojarzoną terapię przeciwplatekową oceniono również ostatnio w badaniu, w którym zastosowano antagonistę receptora aktywowanego przez proteazy typu 1 [341]. Woraksapar dołączany do standardowego leczenia przeciwplatekcyjnego u pacjentów ze stabilną miażdżycą spowodował zmniejszenie częstości występowania głównego złożonego punktu końcowego w ocenie skuteczności terapii, obejmującego zgony z przyczyn sercowo-naczyniowych, MI i udary mózgu, a ta korzyść była szczególnie wyraźna wśród pacjentów po przebytych MI [345]. Leczenie woraksaparem zwiększało jednak ryzyko umiarkowanych i ciężkich krwawień, w tym krwawień wewnątrzczaszkowych. W sumie na podstawie tych analiz *post hoc* wydaje się, że skojarzona terapia przeciwplatekowa może być korzystna tylko u wybranych chorych z grupy dużego ryzyka incydentów niedokrwienne, ale nie można jej zalecać jako standardowego postępowania u pacjentów ze stabilną CAD.

7.2.1.4. Słaba odpowiedź na leki przeciwplatekcyjne

Ze względu na obserwowaną znaczną zmienność odpowiedzi na leczenie przeciwplatekcyjne duże zainteresowanie budzi ostatnio wykorzystywanie testów czynnościowych i/lub genetycznych jako wskazówek ułatwiających taką terapię.

Duża reaktywność płytek w trakcie leczenia ASA i/lub kłopidogrelem może wynikać z wielu czynników, w tym nieprzyjmowania zaleconych leków przez pacjentów, przyspieszonego obrotu płytek, interakcji lekowych, charakterystyki pacjentów (np. wiek, płeć, cukrzyca) oraz polimorfizmów pojedynczych nukleotydów [izofорма 2C19 cytochromu P450 (wariant CYP2C19*2) oraz gen ABCB1 (*ATP-binding cassette sub-family B member 1*, członek 1 podrodziny B przenośnika kasetowego wiążącego ATP) dla kłopidogrelu]. Wpływ wariantów genetycznych na odpowiedź na leczenie przeciwplatekowe, zwłaszcza kłopidogrelem, został dobrze wykazany u chorych z ACS lub poddanych planowej PCI, ale nie u osób ze stabilną CAD [346]. Obecnie nie zaleca się wykonywania testów genetycznych u pacjentów ze stabilną CAD. Testy czynności płytek u osób ze stabilną CAD poddawanych PCI również nie są rutynowo zalecane (patrz część 8) [347].

7.2.2. Leki hipolipemizujące (patrz również część 7.1.2.6)

Pacjentów z udokumentowaną CAD zalicza się do grupy dużego ryzyka i należy ich leczyć statynami zgodnie z zaleceniami zawartymi w wytycznych ESC i Europejskiego Towarzystwa Miażdżycy (*European Atherosclerosis Society*) dotyczących terapii zaburzeń lipidowych [62]. Docelowe stężenie cholesterolu frakcji LDL wynosi $< 1,8$ mmol/l (< 70 mg/dl), a jeżeli nie można osiągnąć tego celu, to zaleca się zmniejszenie stężenia cholesterolu frakcji LDL o $> 50\%$.

7.2.3. Inhibitory układu renina-angiotensyna-aldosteron

Inhibitory ACE zmniejszają umieralność ogólną i częstość występowania MI, udarów mózgu oraz HF w pewnych podgrupach pacjentów, w tym u osób z HF [348–350], uprzednio rozpoznaną chorobą układu naczyniowego [351–353] lub cukrzycą z grupy dużego ryzyka [354]. Dlatego też należy rozważyć podawanie inhibitorów ACE pacjentom ze stabilną CAD, zwłaszcza ze współistniejącym nadciśnieniem tętniczym, LVEF $\leq 40\%$, cukrzycą lub przewlekłą chorobą nerek, chyba że występują przeciwwskazania do stosowania tych leków.

Nie we wszystkich próbach klinicznych wykazano jednak, aby inhibitory ACE zmniejszały umieralność ogólną i umieralność z przyczyn sercowo-naczyniowych, a także częstość występowania nieprowadzących do zgonu MI, udarów mózgu i HF u pacjentów z miażdżycą i zachowaną czynnością LV [351, 352, 355]. U osób ze stabilną CAD i nadciśnieniem tętniczym preferowane jest leczenie skojarzone obejmujące inhibitor ACE i antagonistę wapnia z grupy pochodnych dihydropirydiny, takie jak połączenie perindoprilu i amlodipiny w badaniu *Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial* (ASCOT) oraz połączenie benazeprilu i amlodipiny w badaniu *Avoiding Cardiovascular*

Events Through Combination Therapy in Patients Living with Systolic Hypertension (ACCOMPLISH) [356, 357]. Ponadto stwierdzono, że dołączenie ARB do inhibitora ACE wiązało się z częstszym występowaniem działań niepożądanych, natomiast nie przynosiło dodatkowych korzyści [358, 359].

Użycie ARB może więc stanowić alternatywę u pacjentów ze stabilną CAD, jeżeli występują wskazania do stosowania inhibitora ACE, ale takie leczenie nie jest tolerowane. Nie ma jednak badań z oceną klinicznych wyników terapii, w których wykazano by korzystne efekty przyjmowania ARB przez pacjentów ze stabilną CAD.

Blokadę receptora aldosteronu za pomocą spironolaktonu lub eplerenonu zaleca się u pacjentów po MI bez istotnej dysfunkcji nerek ani hiperkaliemii, którzy otrzymują już terapeutyczne dawki inhibitora ACE i beta-adrenolityku, a także charakteryzują się LVEF $\leq 40\%$ oraz cukrzycą lub HF [360].

7.3. INNE LEKI

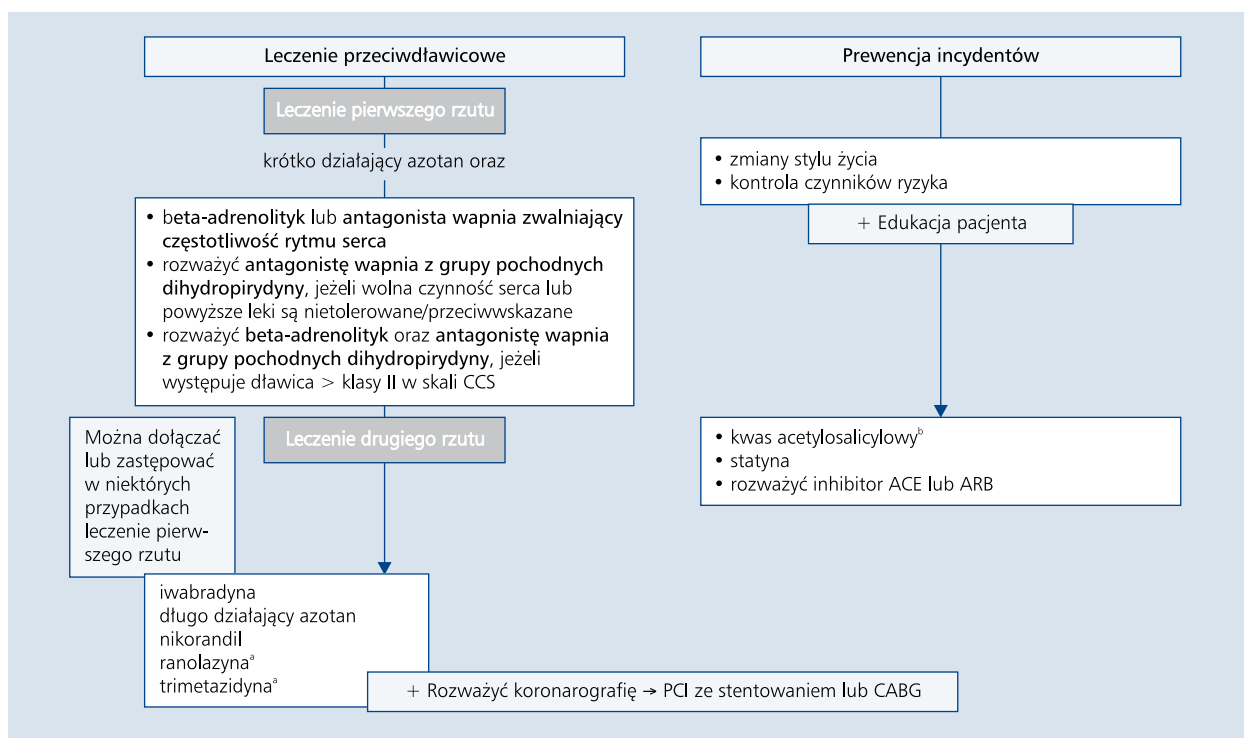
7.3.1. Leki przeciwbólowe

Stosowanie selektywnych inhibitorów cyklooksygenazy typu 2 i tradycyjnych nieselektywnych niesteroidowych leków przeciwzapalnych wiązało się ze zwiększonym ryzykiem incydentów sercowo-naczyniowych w niedawnych próbach klinicznych dotyczących zapaleń i choroby zwyrodnieniowej stawów oraz prewencji nowotworów, dlatego nie zaleca się podawania tych leków [361–363]. U pacjentów z grupy zwiększonego ryzyka sercowo-naczyniowego, którzy wymagają terapii przeciwbólowej, zaleca się w związku z tym rozpoczynanie jej od paracetamolu (acetaminofenu) lub ASA w najmniejszej skutecznej dawce, zwłaszcza w przypadku krótkoterminowej potrzeby leczenia.

Jeżeli uzyskanie odpowiedniego efektu przeciwbólowego wymaga stosowania niesteroidowych leków przeciwzapalnych, należy je podawać w jak najmniejszej dawce i przez jak najkrótszy czas. U pacjentów z miażdżycową chorobą naczyń, zwłaszcza ze stabilną CAD, leczenie za pomocą niesteroidowych leków przeciwzapalnych powinno być, jeżeli jest ono wskazane z innych przyczyn, łączone z małą dawką ASA w celu zapewnienia skutecznego hamowania czynności płytek.

7.4. STRATEGIA POSTĘPOWANIA

Na rycinie 4 podsumowano metody leczenia zachowawczego u osób ze stabilną CAD. Tę ogólną strategię można modyfikować w zależności od chorób współistniejących, przeciwwskazań do leczenia, osobistych preferencji oraz kosztu leków. Terapia zachowawcza obejmuje kombinację *co najmniej* 1 leku przeciwdławicowego i leków stosowanych w celu poprawy rokowania, a także stosowanie nitrogliceryny podjęzykowo w celu doraźnego zwalczania bólu w klatce piersiowej. Zaleca się, aby do krótko działającego azotanu dotaczać beta-adrenolityk lub antagonistę wapnia jako



Rycina 4. Leczenie zachowawcze u pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową; ACE — enzym konwertazy angiotensyny; ARB — antagonistę receptora angiotensynowego; CABG — pomostowanie tętnic wieńcowych; CCS — Kanadyjskie Towarzystwo Kardiologiczne; PCI — przezskórna interwencja wieńcowa

^aDane u chorych na cukrzycę

^bJeżeli nietolerancja, rozważyć klopidogrel

lek pierwszego rzutu w celu kontroli częstotliwości rytmu serca i objawów klinicznych. Jeżeli nie uzyskano kontroli objawów, wskazane jest, aby zamienić jeden z wybranych leków na drugi (beta-adrenolityk na antagonistę wapnia lub antagonistę wapnia na beta-adrenolityk) albo połączyć beta-adrenolityk z antagonistą wapnia z grupy pochodnych dihydropirydyny. Nie zaleca się łączenia antagonisty wapnia zwalniającego czynność serca z beta-adrenolitykiem. Inne leki przeciwdławicowe mogą być stosowane w ramach terapii drugiego rzutu, jeżeli objawy nie są dostatecznie kontrolowane. U wybranych pacjentów, którzy nie tolerują zarówno beta-adrenolityków, jak i antagonistów wapnia lub istnieją u nich przeciwwskazania do przyjmowania leków z obu tych klas, leki drugiego rzutu mogą być stosowane w ramach terapii pierwszego rzutu. Optymalnym sposobem prewencji incydentów jest stosowanie leków przeciwplatek i statyn. U wybranych pacjentów można rozważać podawanie inhibitorów ACE lub ARB.

7.5. LECZENIE SZCZEGÓLNYCH POSTACI STABILNEJ CHOROBY WIEŃCOWEJ

7.5.1. Dławica mikronaczyniowa

U wszystkich pacjentów z dławicą mikronaczyniową należy dążyć do uzyskania optymalnej kontroli czynników

ryzyka wieńcowego. Leczenie objawowe ma charakter empiryczny ze względu na ograniczoną wiedzę na temat przyczyn objawów klinicznych. Ponadto rezultatów dostępnych prób klinicznych dotyczących leczenia tego stanu nie można uznać za rozstrzygające ze względu na różnice doboru pacjentów, małą liczebność badanych grup, wady protokołów badań i niewykazanie klinicznej poprawy choroby mikronaczyniowej.

Pierwszym krokiem w leczeniu zachowawczym jest zastosowanie tradycyjnych leków przeciwniedokrwiennych [52]. W terapii napadów dławicy można wykorzystywać krótko działające azotany, ale często są one tylko częściowo skuteczne. Beta-adrenolityki wydają się racjonalnym wyborem, ponieważ dominującym objawem jest dławica wysiłkowa. W kilku badaniach rzeczywiście stwierdzono, że zmniejszają one objawy i powinny stanowić pierwszy wybór w leczeniu, zwłaszcza u pacjentów z cechami zwiększonej aktywności adrenergicznej (np. duża częstotliwość rytmu serca w spoczynku lub podczas wysiłku o małej intensywności).

Wyniki stosowania antagonistów wapnia i długo działających azotanów w próbach klinicznych są zmienne i leki te są bardziej pomocne, kiedy podaje się je w połączeniu z beta-adrenolitykami w przypadku niewystarczającej kontroli objawów. Antagoniści wapnia mogą być jednak

lekami pierwszego rzutu u pacjentów z istotną zmiennością prognozy dławicy wysiłkowej [367]. U chorych z objawami utrzymującymi się mimo optymalnej farmakoterapii przeciwniedokrwiennej proponuje się stosowanie kilku innych leków. Inhibitory ACE (oraz być może ARB) mogą poprawiać czynność naczyń mikrokrążenia poprzez przeciwdziałanie naczynioskurczowemu wpływowi angiotensyny II. W małych próbach klinicznych stwierdzono ich korzystny wpływ na objawy kliniczne oraz tolerancję wysiłku fizycznego i leki te mogą być pomocne, zwłaszcza u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym lub cukrzycą. Antagoniści receptorów alfa-adrenergicznych mogą zmniejszać skurcz naczyń zależny od aktywności adrenergicznej i można je rozważać w indywidualnych przypadkach, chociaż korzyści kliniczne zwykle są rozczarowujące. Poprawę wydolności fizycznej zaobserwowano w małej próbie klinicznej z użyciem nikorandilu [368]. Zmniejszenie objawów dławicowych, prawdopodobnie zależne głównie od poprawy czynności śródbłonna, opisywano podczas leczenia statynami i stosowania estrogenowej terapii zastępczej [369, 370]. Pacjentom z dławicą oporną na różne połączenia wyżej wymienionych leków można zaproponować inne sposoby leczenia. Do terapii przeciwniedokrwiennej można dołączać pochodne ksantyny (aminofilina, bamifilina), które zmniejszają dławicę poprzez blokowanie receptora adenyzy, będącej ważnym mediatorem bólu w niedokrwieniu serca (patrz tab. 29). U niektórych osób z dławicą mikronaczyniową stwierdzono dobre wyniki stosowania nowych leków przeciwniedokrwiennej, takich jak ranolazyna lub iwabradyna. W przypadku dławicy opornej na leczenie można wreszcie rozważać dodatkowe interwencje (patrz część 9.8).

U pacjentów z dławicą mikronaczyniową podatność objawów na terapię zachowawczą jest niezwykle zmienna i w celu uzyskania zadowalającej kontroli objawów konieczne jest eksperymentowanie z różnymi kombinacjami leków.

7.5.2. Dławica naczynioskurczowa

U wszystkich pacjentów z dławicą naczynioskurczową należy dążyć do uzyskania optymalnej kontroli czynników ryzyka wieńcowego, zwłaszcza poprzez zaprzestanie palenia tytoniu i stosowanie ASA. Trzeba systematycznie poszukiwać przyczyn związanych z lekami (np. kokaina lub amfetamina), a przypadku ich stwierdzenia zastosować odpowiednią terapię. Przewlekłe leczenie zapobiegające dławicy naczynioskurczowej opiera się głównie na przyjmowaniu antagonistów wapnia [376]. Średnie dawki tych leków (240–360 mg/d. werapamilu lub diltiazemu, 40–60 mg/d. nifedipiny) zwykle zapobiegają skurczowi tętnic wieńcowych u ok. 90% pacjentów. U niektórych osób w celu zwiększenia skuteczności leczenia można dołączać długo działające azotany, które powinny być dawkowane w taki sposób, aby czas ich działania obejmował tę porę dnia, podczas której najczęściej występują incydenty niedokrwienne. Należy

Tabela 29. Leczenie pacjentów z dławicą mikronaczyniową

Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b	Piśmienictwo
Zaleca się, aby wszyscy pacjenci otrzymywali leki stosowane w prewencji wtórnej, w tym ASA i statynę	I	B	[371]
W ramach leczenia pierwszego rzutu zaleca się beta-adrenolityki	I	B	[372]
Antagonistów wapnia zaleca się, jeżeli beta-adrenolityki nie pozwalają na uzyskanie wystarczających korzyści objawowych lub nie są tolerowane	I	B	[367]
U pacjentów z objawami opornymi na leczenie można rozważać inhibitory ACE lub nikorandil	IIb	B	[368]
U pacjentów z objawami opornymi na wyżej wymienione leki można rozważać pochodne ksantyny lub metody nefarmakologiczne, takie jak techniki neurostymulacji	IIb	B	[373–375]

ACE — enzym konwertazy angiotensyny; ASA — kwas acetylosalicylowy

^aKlasa zaleceń

^bPoziom wiarygodności danych

uniknąć beta-adrenolityków, ponieważ mogą one sprzyjać skurczowi naczyń w sytuacji, w której skurcz naczyń zależny od aktywacji receptorów alfa-adrenergicznych nie jest równoważony przez rozkurcz naczyń zależny od stymulacji receptorów beta-adrenergicznych.

W ok. 10% przypadków skurcz tętnic wieńcowych jest oporny na standardowe leczenie naczyniorozkurczowe, chociaż u większości pacjentów oporność na terapię jest zwykle ograniczona do krótkich okresów. Bardzo duże dawki antagonistów wapnia i azotanów zwykle zapobiegają incydentom przemijającego niedokrwienia w ciągu tego krytycznego czasu. U wyjątkowych pacjentów, u których nawet takie leczenie jest niewystarczające, pomocne może być dołączenie leków antyadrenergicznych, takich jak guanetydyna lub klonidyna [377]. Opisywano również leczenie polegające na PCI z implantacją stentu w miejscu skurczu (nawet w przypadku braku istotnego zwężenia) [378], a także chemiczną lub chirurgiczną sympatektomię [379], ale nie zaleca się takiego postępowania. Ze względu na dużą częstość występowania incydentów niemego niedokrwienia oraz możliwe zaburzenia rytmu serca w celu weryfikacji skuteczności terapii można wykorzystywać 24-godzinne ambulatoryjne monitorowanie EKG.

Implantacja automatycznego kardiowertera-defibrylatora lub stymulatora jest wskazana u pacjentów z zagraża-

jącymi życiu incydentami odpowiednio tachy- lub bradyarytmii związanej z niedokrwieniem, kiedy skurcz tętnic wieńcowych słabo lub niepewnie reaguje na zastosowane leczenie zachowawcze.

8. Rewaskularyzacja

8.1. PRZEZSKÓRNA INTERWENCJA WIĘNCOWA

Postęp w zakresie technik inwazyjnych, sprzętu, stentów i leczenia uzupełniającego spowodował, że PCI stały się rutynowymi i bezpiecznymi zabiegami u pacjentów ze stabilną CAD oraz odpowiednią anatomią zmian w tętnicach wieńcowych. Ryzyko zgonu związane z tymi zabiegami w stabilnej CAD jest mniejsze niż 0,5% [380–382]. Skuteczność PCI u osób ze stabilną CAD w porównaniu z leczeniem zachowawczym i CABG była przedmiotem szczegółowej oceny.

8.1.1. Rodzaj stentu i podwójne leczenie przeciwplatekcyjne

Stosowanie niepowlekaných stentów metalowych (BMS) wiąże się z 20–30-procentową częstością występowania angiograficznej restenozy w ciągu 6–9 miesięcy po implantacji. Wprowadzenie stentów uwalniających lek (DES) spowodowało zmniejszenie częstości występowania angiograficznej restenozy i wykonywania ponownych zabiegów rewaskularyzacyjnych w związku z niedokrwieniem. W przypadku DES pierwszej generacji korzyść tę wykazano wielokrotnie mimo nieco większej częstości występowania późnej i bardzo późnej zakrzepicy w stencie [383], która wiąże się z opóźnionym pokrywaniem się stentu śródbłonkiem, co wymaga stosowania podwójnego leczenia przeciwplatekcyjnego przez dłuższy czas w celu zapobiegania zakrzepicy w stencie. Stenty pierwszej generacji uwalniające sirolimus lub paklitaksel poddano wszechstronnej ocenie w bezpośrednich porównawczych randomizowanych, kontrolowanych próbach klinicznych. Lepsze wyniki angiograficzne uzyskano w przypadku stentów uwalniających sirolimus, co prowadziło też do istotnych różnic pod względem częstości ponownych zabiegów rewaskularyzacyjnych [384]. Najnowsze DES, zwane też stentami drugiej generacji (z cieńszymi rozpórkami, zbudowane z ulegających biodegradacji lub bardziej zgodnych biologicznie polimerów), pozwoliły na uzyskanie lepszych klinicznych wyników leczenia pod względem zarówno jego skuteczności, jak i bezpieczeństwa w porównaniu z DES pierwszej generacji [385]. Stosowanie DES drugiej generacji — zwłaszcza tych, które zostały zbadane w próbach klinicznych obejmujących nieselekcjonowane grupy pacjentów i porównane z innymi DES, dla których wykazano korzystne wyniki leczenia — jest więc zalecanym sposobem postępowania u osób ze stabilną CAD, u których nie ma przeciwwskazań do stosowania podwójnego leczenia przeciwplatekcyjnego (patrz tab. 30).

W niedawno przeprowadzonej metaanalizie potwierdzono, że wcześniejsze leczenie kłopidogrelem u stabilnych pacjentów poddawanych planowej PCI nie zmniejsza umieralności ani częstości występowania poważnych niepożądaných incydentów sercowych w porównaniu z podaniem kłopidogrelu dopiero w pracowni cewnikowania serca [386]. Na podstawie wyników kilku randomizowanych prób klinicznych i tej metaanalizy — natomiast wbrew powszechnie rozpowszechnionej praktyce — u osób ze stabilną CAD poddawanych koronarografii z możliwością wykonania PCI *ad hoc* (rewaskularyzacja podczas tego samego zabiegu) nie należy rozpoczynać terapii kłopidogrelem, zanim nie zostanie poznana anatomia zmian w tętnicach wieńcowych [249, 386–388]. Ryzyko krwawienia w związku z rutynowym podwójnym leczeniem przeciwplatekcyjnym stosowanym przed cewnikowaniem serca u pacjentów, którzy nie wymagają stentowania (bez istotnych zwężeń w tętnicach wieńcowych lub CAD wymagająca CABG), nie jest zrównoważone przez dającą się wykryć korzyść w postaci mniejszej częstości występowania incydentów niedokrwiennych u pacjentów poddawanych PCI. Mimo znacznej przewagi wykazanej u pacjentów z ACS, zwłaszcza u chorych na cukrzycę, nie można zalecać stosowania prasugrelu lub tikagreloru u osób ze stabilną CAD poddawanych planowej PCI, ponieważ nie przeprowadzono odpowiednich randomizowanych prób klinicznych. Stosowanie tych leków poza zarejestrowanymi wskazaniami (*off-label*) jest jednak częstą praktyką u niektórych pacjentów z grupy dużego ryzyka, zwłaszcza w przypadkach udokumentowanej zakrzepicy w stencie. Przedwczesne przerwanie leczenia przeciwplatekcyjnego po stentowaniu jest ważnym czynnikiem ryzyka zakrzepicy w stencie i należy tego unikać [389, 390].

W niniejszych wytycznych zaleca się, aby po implantacji DES pierwszej generacji stosować podwójne leczenie przeciwplatekcyjne przez 6–12 miesięcy [172]. Wykorzystanie DES nowej generacji wiąże się z mniejszą częstością występowania zakrzepicy w stencie [391, 392], a najnowsze dane z rejestrów i randomizowanych, kontrolowanych prób klinicznych pozwalają sądzić, że u pacjentów ze stabilną CAD wystarczający może być krótszy czas podwójnego leczenia przeciwplatekcyjnego [393–396]. Biorąc pod uwagę stosunek korzyści do ryzyka w związku z podwójnym leczeniem przeciwplatekcyjnym prowadzonym dłużej niż przez 6 miesięcy — i w oczekiwaniu na nowe informacje z trwających badań, w których ocenia się różne okresy trwania takiej terapii, w tym również leczenie dłuższe niż przez rok — rekomendujemy za obecnym zaleceniem ESC, aby stosować podwójne leczenie przeciwplatekcyjne przez 6–12 miesięcy u osób ze stabilną CAD poddawanych PCI z użyciem DES najnowszej generacji (patrz dalsze informacje i zalecenia w części 9.5) [172]. Stosowanie krótszego czasu terapii (1–3 miesiące) jest rozsądne u pacjentów z dużym ryzykiem krwawienia, wymagających operacji, której nie można odłożyć, a także otrzymujących

Tabela 30. Stentowanie i leczenie przeciwplatekowe w okresie okołozabiegowym u pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową

Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b	Piśmien- nictwo
Zaleca się stosowanie DES u pacjentów ze stabilną CAD poddawanych stentowaniu, jeżeli nie ma przeciwwskazań do długotrwałego podwójnego leczenia przeciwplatekowego	I	A	[172]
Zaleca się stosowanie ASA u pacjentów poddawanych planowemu stentowaniu	I	B	[172]
Zaleca się stosowanie klopidogrelu u pacjentów poddawanych planowemu stentowaniu	I	A	[172]
Stosowanie prasugrelu lub tikagreloru należy rozważyć u pacjentów z zakrzepicą w stencie, do której doszło podczas nieprzerwanego leczenia klopidogrelem	IIa	C	–
Stosowanie antagonistów receptora glikoproteinowego IIb/IIIa należy rozważać jedynie jako leczenie ratunkowe (<i>bailout</i>)	IIa	C	[172]
Badania czynności płytek lub badania genetyczne można rozważać w określonych przypadkach, w tym sytuacjach związanych z dużym ryzykiem (np. wcześniejsza zakrzepica w stencie, problemy z przestrzeganiem zaleceń terapeutycznych przez pacjenta, podejrzenie oporności na leczenie przeciwplatekowe, duże ryzyko krwawienia), jeżeli wyniki tych badań mogą zmienić strategię leczenia	IIb	C	–
Stosowanie prasugrelu lub tikagreloru u pacjentów poddawanych planowemu stentowaniu można rozważać w określonych przypadkach związanych z dużym ryzykiem (np. stentowanie pnia lewej tętnicy wieńcowej, duże ryzyko zakrzepicy w stencie, cukrzyca)	IIb	C	–
Nie zaleca się wcześniejszego podawania klopidogrelu (kiedy anatomia zmian w tętnicach wieńcowych nie jest znana)	III	A	[249, 386–388]
Nie zaleca się wykonywania rutynowych badań czynności płytek w celu modyfikacji leczenia przeciwplatekowego (klopidogrel i ASA) przed planowanym stentowaniem lub po nim	III	A	[347, 398]
Nie zaleca się stosowania prasugrelu lub tikagreloru u pacjentów poddawanych planowemu stentowaniu w sytuacjach związanych z małym ryzykiem	III	C	–

ASA — kwas acetylosalicylowy; CAD — choroba wieńcowa; DES — stent uwalniający lek

^aKlasa zaleceń

^bPoziom wiarygodności danych

jednocześnie leki przeciwzakrzepowe, ponieważ istotną korzyść z łączenia takiej terapii z podawaniem klopidogrelu wykazano tylko w jednej małej próbie klinicznej — badaniu *What is the Optimal Antiplatelet and Anticoagulant Therapy in Patients with Oral Anticoagulation and Coronary Stenting* (WOEST) [397].

8.1.2. Wewnątrzwieńcowa ocena ciężkości zwężenia (częstkowa rezerwa przepływu, ultrasonografia wewnątrznaczyniowa, optyczna koherentna tomografia) (patrz dodatek internetowy)

Kiedy nieinwazyjne badanie obciążeniowe jest przeciwwskazane, niediagnostyczne lub niedostępne, pomiar FFR podczas wlewu adenozyliny jest szczególnie pomocny w celu identyfikacji hemodynamicznie albo czynnościowo istotnego zwężenia, które wywołuje niedokrwienie, a więc uzasadnia rewaskularyzację (patrz tab. 31). Badania przeprowadzone w epoce stosowania BMS wykazały, że u pacjentów z FFR > 0,80 leczenie zachowawcze wiąże się z lepszymi wynikami terapii niż natychmiastowa rewaskularyzacja [110, 172, 399]. Dlatego też u pacjenta ze zwężeniem z FFR > 0,80 (dwa pomiary lub w trakcie wlewu adenozyliny) nie należy wykonywać rewaskularyzacji. W nie-

dawno przeprowadzonym badaniu *Fractional Flow Reserve versus Angiography for Multivessel Evaluation 2* (FAME 2) potwierdzono, że pacjenci ze stabilną CAD i zwężeniami z FFR ≤ 0,80 odnoszą korzyści z rewaskularyzacji za pomocą PCI w połączeniu z OMT, a korzyść ta wynikała wyłącznie ze zmniejszenia potrzeby pilnych rewaskularyzacji (z tego powodu badanie zostało przedwcześnie przerwane przez komitet monitorowania danych i bezpieczeństwa). U pacjentów bez niedokrwienia wyniki samego leczenia zachowawczego były doskonałe [400]. Mimo że to badanie miało istotne ograniczenia (otwarty charakter próby klinicznej mógł wpływać na decyzje o „pilnej” rewaskularyzacji; oceniano populację małego ryzyka), pomiary FFR mogą dostarczać wskazówek na temat potrzeby PCI w klinicznie efektywny sposób.

Mimo że FFR na ogół jest nie przydatna w przypadku bardzo ciasnych zwężeń (angiograficznie > 90%), w których FFR niemal zawsze wynosi ≤ 0,80, w wielu niejasnych sytuacjach klinicznych parametr ten może ułatwiać decyzję, czy wykonywać rewaskularyzację. Jednym z takich stanów jest „choroba wielonaczyniowa”, która występuje w bardzo niejednorodnej populacji. U takich pacjentów pomiar FFR może spowodować zmianę strategii rewaskularyzacji (PCI lub CABG), a także jej zakres w zależności od wyników oceny

Tabela 31. Wykorzystanie pomiarów FFR, IVUS i OCT w stabilnej chorobie wieńcowej

Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b	Piśmien- nictwo
Zaleca się pomiary FFR w celu wykrywania hemodynamicznie istotnych zwężeń tętnic wieńcowych, kiedy dane na temat niedokrwienia nie są dostępne	I	A	[399, 401, 405]
Zaleca się rewaskularyzację w przypadku zwężeń z FFR < 0,80 u pacjentów z objawami dławicowymi lub dodatnim wynikiem badania obciążeniowego	I	B	[400]
Można rozważyć wykorzystanie IVUS lub OCT do oceny charakterystyki zmian w tętnicach wieńcowych	IIb	B	[404, 406]
Można rozważyć wykorzystanie IVUS lub OCT w celu poprawy efektu stentowania	IIb	B	[288, 404]
Nie zaleca się rewaskularyzacji w przypadku angiograficznie pośrednich zwężeń niewywołujących niedokrwienia lub bez FFR < 0,80	III	B	[399, 405]

FFR — cząstkowa rezerwa przepływu; IVUS — ultrasonografia wewnątrznaczyniowa; OCT — optyczna koherentna tomografia

^aKlasa zaleceń

^bPoziom wiarygodności danych

czynnościowej istotności zwężeń w krytycznie zwężonych tętnicach. Inną szczególną sytuacją, jeżeli chodzi o rewaskularyzację, jest zwężenie pnia lewej tętnicy wieńcowej, ponieważ zwężenie w tym miejscu ma duże znaczenie prognostyczne i często przesądza o wyborze sposobu leczenia. W niedawno przeprowadzonym jednośrodkowym badaniu wykazano, że koronarografia nie zawsze pozwala wiarygodnie określić ciężkość zwężenia pnia lewej tętnicy wieńcowej, a odroczenie rewaskularyzacji w przypadku FFR > 0,80 może być bezpieczną strategią [401].

Inną sytuacją, w której pomiar FFR może być użyteczny, jest ocena u chorych po ACS. Kiedy zmiana odpowiedzialna za niedokrwienie zostanie poddana leczeniu, pacjenta można traktować jako chorego ze stabilną lub też ustabilizowaną CAD. Wykonanie nieinwazyjnego badania/obrazowania obciążeniowego bezpośrednio po ostrej fazie może być niemożliwe, przeciwwskazane lub ryzykowne. Zwężenia inne niż odpowiedzialne za niedokrwienie u pacjentów po niedawnym ACS można oceniać na podstawie pomiarów FFR albo podczas tego samego zabiegu bądź w trakcie kolejnego zabiegu wykonanego w drugim etapie [399, 402].

Zastosowanie ultrasonografii wewnątrznaczyniowej (IVUS) było dokładnie oceniane w stabilnej CAD w przypadku wielu różnych typów zmian (patrz tab. 31). W przeciwieństwie do FFR, IVUS jest metodą obrazowania i nie pozwala na ocenę czynnościowej istotności zwężenia. Wykazano, że uprzednio akceptowane progowe wartości pola powierzchni przekroju poprzecznego światła naczyń, wynoszące 3,5 lub 4,0 mm² dla zwężeń w nasierdziowych odcinkach dużych tętnic wieńcowych oraz 6,0 mm² dla zwężenia pnia lewej tętnicy wieńcowej [403], są niemiernodajne i słabo korelują z pomiarami FFR, a nieco lepsze wyniki uzyskano, kiedy bezwzględne pomiary za pomocą IVUS koryguje się względem referencyjnej wielkości naczyń. Kiedy ustalono wskazania do leczenia, ale potrzebnych jest więcej informacji, IVUS jest o wiele lepszą metodą niż pomiary FFR, ponieważ umożliwia ocenę anatomicznej charakterystyki zmian pod względem wielkości naczyń i budowy blaszek miażdżycowych, a także ocenę rozprężenia stentu i przylegania jego rozpórek. Ostatnio opracowano cewniki do optycznej koherentnej tomografii (OCT) jako nowego narzędzia obrazowania wewnątrzwieńcowego o lepszej rozdzielczości (< 10 μm), umożliwiającego szczegółową ocenę powierzchniowych elementów, w tym pomiary grubości otoczki włóknistej blaszek lipidowych [404]. Przydatność OCT u pacjentów ze stabilną CAD i niestabilnymi blaszkami miażdżycowymi nie została dobrze wykazana [404] i niewątpliwie nie zaleca się leczenia czynnościowo niekrytycznych zmian tylko na podstawie stwierdzenia obecności elementów niestabilności. Ułatwiona technika rejestracji obrazów umożliwia optymalizację rozprężenia i przylegania stentu, a także długoterminową ocenę gojenia się po implantacji stentu [404].

8.2. POMOSTOWANIE TĘTNIC WIĘNCOWYCH

8.2.1. Pomosty tętnicze vs. pomosty żyłne

Przez ostatnie 25 lat główną techniką CABG było wykonywanie pomostów z tętnicy piersiowej wewnętrznej (IMA) do gałęzi przedniej zstępującej, uzupełnione w razie potrzeby o dodatkowe pomosty żyłne. Było to następstwem przełomowej publikacji autorów z Cleveland Clinic w 1986 r., w której wykazano, że wykonywanie pomostów z IMA do gałęzi przedniej zstępującej zwiększa przeżywalność i zmniejsza częstość występowania MI, nawrotów dławicy i potrzeby powtórnej rewaskularyzacji w trakcie dalszej obserwacji [407].

Od tamtego czasu w kilku badaniach angiograficznych potwierdzono lepszą drożność pomostów z obu IMA w porównaniu z pomostami żyłnymi zarówno wcześniej, jak i późno po CABG [408, 409]. Co szczególnie ważne, wydaje się, że ta lepsza drożność pomostów wiąże się również z poprawą przeżywalności. W przeglądzie systematycznym z 2001 r., w którym porównano pomosty z jednej lub obu IMA, stwierdzono istotnie lepszą przeżywalność w przypadku pomostów z obu IMA (względny hazard zgonu 0,81) [410]. Na podstawie

wyników niedawno przeprowadzonych badań stwierdzono, że ta poprawa przeżywalności w przypadku pomostów z obu IMA obejmuje również drugą i trzecią dekadę obserwacji [411, 412], zwłaszcza u chorych na cukrzycę [169].

Wcześniejsze obawy, że wykonywanie pomostów z obu IMA może prowadzić do wzrostu umieralności i/lub chorobowości we wczesnym okresie pooperacyjnym, zostały rozwiane przez wyniki badania *Arterial Revascularization Trial* (ART), jednej z największych prób klinicznych przeprowadzonych w kardiologii, w której 3102 pacjentów przypisywano do wykonywania pomostów z jednej lub obu IMA, w razie potrzeby z dodatkowymi pomostami [413]. Mimo że głównym parametrem ocenianym w tej próbie klinicznej jest przeżywalność 10-letnia, na podstawie pośredniej analizy bezpieczeństwa po roku wykazano podobną śmiertelność w obu grupach, wynoszącą ok. 2%, bez różnicy częstości występowania MI, zgonów i udarów mózgu, ale z nieco większą częstością rekonstrukcji rany mostka w grupie pomostów z obu IMA (1,9% vs. 0,6%) [413]. Te dane są obecnie analizowane w celu określenia głównych czynników zależnych od pacjenta i zabiegu operacyjnego, które sprzyjają rozchodzeniu się rany mostka.

Proponowano również, aby jako drugi pomost tętniczy zamiast drugiej IMA wykorzystywać tętnicę promieniową. W 2 randomizowanych próbach klinicznych drożność pomostów z tętnicy promieniowej po roku opisano jako „lepszą” lub „równoważną” w porównaniu z pomostami żylnymi [414, 415]. W dodatkowej małej randomizowanej próbie klinicznej drożność pomostów z tętnicy promieniowej w 5-letniej obserwacji była istotnie lepsza niż drożność pomostów żylnych wszczepianych do gałęzi okalającej lewej tętnicy wieńcowej [416, 417].

Mimo angiograficznych i klinicznych dowodów potencjalnej przewagi pomostów tętniczych rzeczywistość jest jednak taka, że ogromną większość pomostów — z wyjątkiem pomostów z IMA do gałęzi przedniej zstępującej — stanowią pomosty z żyły odpiszczelowej. Najlepsze obecnie dostępne dowody wskazują na to, że drożność pomostów z żyły odpiszczelowej jest nieco mniejsza w przypadku operacji wykonywanych bez użycia krążenia pozaustrojowego, a także pomostów pobieranych technikami endoskopowymi, a nie otwartymi [418, 419].

8.2.2. Operacje z użyciem lub bez krążenia pozaustrojowego (patrz dodatek internetowy)

Operacje bez użycia krążenia pozaustrojowego zaproponowano po raz pierwszy niemal 30 lat temu [420]. W licznych randomizowanych próbach klinicznych i metaanalizach nie wykazano istotnego korzystnego wpływu na śmiertelność [421, 422], ale stwierdzono zmniejszenie częstości udarów mózgu, przetoczeń krwi i ponownych operacji z powodu krwawień w okresie okołoperacyjnym oraz powikłań pooperacyjnych, być może kosztem większej częstości ponownych rewaskula-

ryzacji w przypadku CABG bez użycia krążenia pozaustrojowego. W 2 największych randomizowanych próbach klinicznych — *Veterans Affairs Randomized On/Off Bypass* (ROOBY) (n = 2203) [419] i *Coronary Artery Bypass Grafting Off or On Pump Revascularization Study* (CORONARY) (n = 4752) [421], nie stwierdzono różnicy w częstości występowania głównego złożonego punktu końcowego po 30 dniach. W badaniu ROOBY zanotowano gorsze wyniki po roku w grupie leczonej bez użycia krążenia pozaustrojowego (częstość występowania złożonego punktu końcowego, obejmującego zgon i powikłania, 9,9% vs. 7,4%), natomiast wyniki badania CORONARY nie zostały ogłoszone do momentu przygotowania niniejszych wytycznych. W przeciwieństwie do randomizowanych prób klinicznych, w kilku dużych rejestrach z doбором pacjentów z wykorzystaniem skali skłonności [423–425], które na ogół obejmują pacjentów z grupy większego ryzyka, stwierdzono zmniejszenie śmiertelności wśród osób poddawanych CABG bez użycia krążenia pozaustrojowego, chociaż operacje bez użycia krążenia pozaustrojowego są wciąż wykonywane w mniejszości ośrodków.

8.3. REWASKULARYZACJA A LECZENIE ZACHOWAWCZE

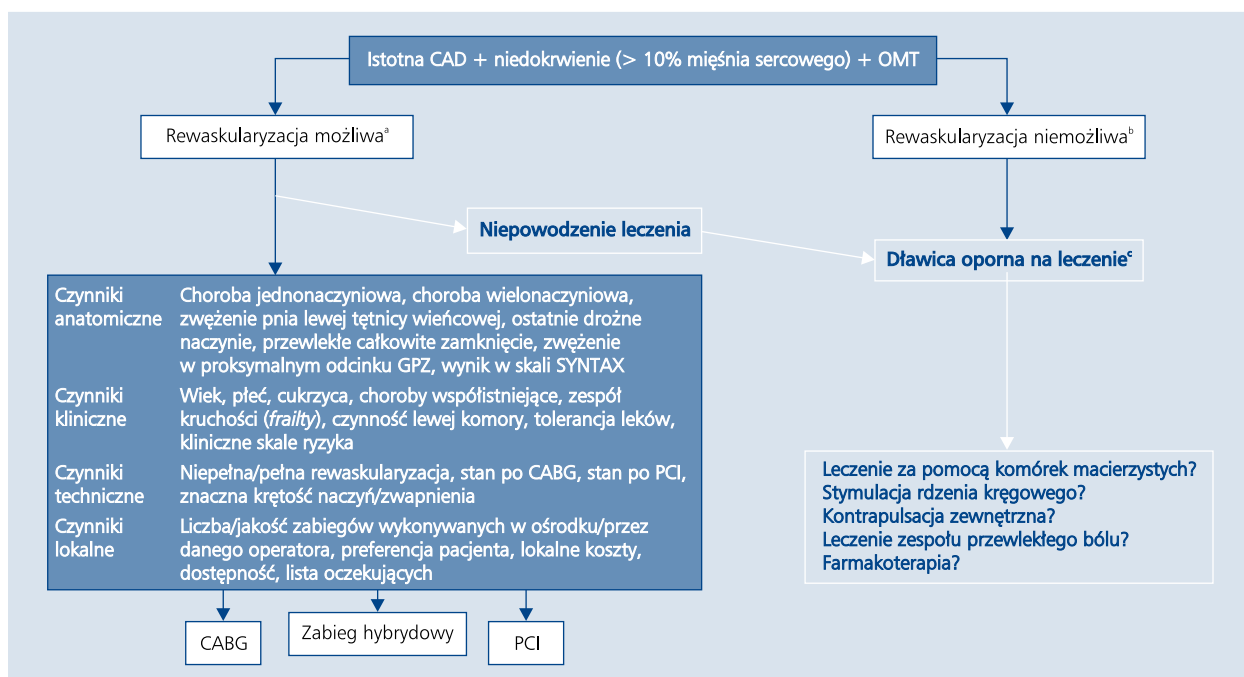
8.3.1. Ogólne zasady rewaskularyzacji (patrz dodatek internetowy)

Decyzja o przeprowadzeniu rewaskularyzacji u pacjenta powinna zależeć od obecności istotnych zwężeń tętnic wieńcowych, rozległości obszaru niedokrwienia związanego z tymi zwężeniami, a także przewidywanych korzyści dotyczących poprawy rokowania i/lub objawów klinicznych (ryc. 5). Oczekiwane korzyści z rewaskularyzacji zależą od wielu czynników klinicznych, anatomicznych, technicznych i środowiskowych (tab. 32, ryc. 5). Ogromna liczba możliwych kombinacji tych czynników powoduje, że trudno jest sformułować definitywne zalecenia odnoszące się do każdej sytuacji. Dlatego też u konkretnego pacjenta w konkretnym szpitalu należy dokonywać indywidualnej oceny klinicznej, opartej jednak raczej nie na indywidualnych decyzjach, ale wspólnej opinii zespołu składającego się z kardiologa klinicznego, kardiologa inwazyjnego i kardiochirurga (*Heart Team*), chociaż to również musi być indywidualizowane, ponieważ u wielu pacjentów preferowane podejście jest często dość jednoznaczne.

Kiedy jest to technicznie wykonalne, poziom ryzyka jest dopuszczalny, a przewidywana długość życia odpowiednio duża, rewaskularyzacja jest wskazana w przewlekłej dławicy odpornej na OMT. Można ją również rozważać jako leczenie pierwszego rzutu w sytuacjach omówionych poniżej.

8.3.1.1. Po zawale serca

W badaniu *Swiss Interventional Study on Silent Ischemia Type II* (SWISSI II), w którym uczestniczyło 201 osób po niedawno przeżytym MI z uniesieniem lub bez uniesienia



Rycina 5. Ogólna strategia interwencji u pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową i wykazaniem niedokrwieniem; CABG — pomostowanie tętnic wieńcowych; CAD — choroba wieńcowa; GPZ — gałąź przednia zstępująca; OMT — optymalne leczenie zachowawcze; PCI — przezskórna interwencja wieńcowa; SYNTAX — *SYNergy between percutaneous coronary intervention with TAXus and cardiac surgery*

^aWskazania do rewaskularyzacji w celu poprawy rokowania lub zmniejszenia objawów klinicznych (patrz tab. 32)

^bZ powodu charakterystyki anatomicznej lub stanu klinicznego

^cPatrz część 9

odcinka ST, oceniono, czy rewaskularyzacja za pomocą PCI była lepsza niż farmakoterapia u stabilnych pacjentów z niemyłym niedokrwieniem mięśnia sercowego (patrz opis niżej).

W trakcie długiej, 10-letniej obserwacji w grupie PCI stwierdzono istotnie lepsze wyniki pod względem występowania głównego punktu końcowego, obejmującego przeżycie bez zgonu sercowego, bez MI niezakończonego zgonem i bez potrzeby rewaskularyzacji.

Leczenie za pomocą PCI spowodowało również istotną redukcję częstości występowania zgonów z przyczyn sercowych, a także zgonów z dowolnej przyczyny oraz MI. W grupie poddanej rewaskularyzacji nastąpiło również zmniejszenie obiektywnych cech niedokrwienia [431].

W badaniu *Danish Trial in Acute Myocardial Infarction* (DANAMI) porównano opóźnioną strategię inwazyjną (PCI lub CABG) z terapią zachowawczą u 503 pacjentów z indukowanym niedokrwieniem mięśnia sercowego po leczeniu trombolitycznym z powodu pierwszego MI. Badanie obciążeniowe przeprowadzono w momencie wypisu ze szpitala, a u pacjentów losowo włączonych do strategii inwazyjnej koronarografię wykonywano w ciągu 2 tygodni od badania obciążeniowego. Z badania wyłączano chorych z niestabilną dławicą piersiową.

Dławicę i niedokrwienie w badaniu obciążeniowym stwierdzono u 25% osób, tylko dławicę u 16% pacjentów,

a nieme niedokrwienie u 57% chorych [432]. Po 2,5 roku obserwacji strategia inwazyjna wiązała się z mniejszą częstością ponownych MI i rzadszym występowaniem dławicy, co zanotowano u pacjentów zarówno z objawowym, jak i bezobjawowym niedokrwieniem [433].

Natomiast w badaniu *Occluded Artery Trial* (OAT) po zastosowaniu strategii rutynowej PCI po 3–28 dniach od ostrego MI nie stwierdzono korzyści w zakresie występowania zgonów, ponownych MI i HF po 4 latach obserwacji w grupie bezobjawowych i minimalnie objawowych pacjentów z niedrożną tętnicą odpowiedzialną za MI [434]. Wyników badania OAT nie należy jednak odnosić do wszystkich pacjentów z MI z uniesieniem odcinka ST, a jedynie do tych bez dławicy lub z tylko minimalną dławicą, u których od zamknięcia tętnicy upłynął długi czas. Dwa mniejsze badania — *The Open Artery Trial* (TOAT) i *Desobstruction Coraire en Post-Infarctus* (DECOPI) — dotyczyły podobnej populacji stabilnych pacjentów po MI z załamek Q bez rezydualnego niedokrwienia i z utrzymującym się całkowitym zamknięciem tętnicy związanej z MI. W tych badaniach nie wykazano żadnych korzyści klinicznych ze stentowania w porównaniu z leczeniem zachowawczym [435, 436].

Badania dotyczące rewaskularyzacji po leczeniu fibrynolitycznym. W starszych próbach klinicznych (któ-

Tabela 32. Wskazania do rewaskularyzacji u pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową poddanych optymalnej terapii zachowawczej (zaadaptowano z wytycznych ESC/EACTS z 2010 r. [172])

Wskazanie ^a	W celu poprawy rokowania:		W celu zmniejszenia objawów utrzymujących się w trakcie OMT:		Piśmiennictwo
	Klasa ^e	Poziom ^f	Klasa ^e	Poziom ^f	
Zaleca się, aby decyzje dotyczące rewaskularyzacji u pacjentów z niezabezpieczonym zwężeniem pnia lewej tętnicy wieńcowej, chorobą 2- lub 3-naczyniową, cukrzycą lub chorobami współistniejącymi były podejmowane przez wielodyscyplinarny zespół specjalistów (<i>Heart Team</i>) ^b	I	C	I	C	[266, 426–428]
Zwężenie pnia lewej tętnicy wieńcowej > 50% średnicy światła naczynia ^c	I	A	I	A	[172]
Zwężenie w proksymalnym odcinku GPZ > 50% średnicy światła naczynia ^c	I	A	I	A	[172]
Choroba 2- lub 3-naczyniowa z upośledzoną czynnością LV/HF	I	B	Ila	B	[172]
Jedyna pozostała tętnica (zwężenie > 50% średnicy światła naczynia ^c)	I	C	I	A	[172]
Wykazany duży obszar niedokrwienia (> 10% mięśnia LV ^d)	I	B	I	B	[172]
Dowolne istotne zwężenie z ograniczającymi objawami — brak efektu/nietolerancja OMT	b.d.	b.d.	I	A	[172]
Duszność/HF z obszarem niedokrwienia/żywności ^d zajmującym > 10% mięśnia sercowego zaopatrywanym przez naczynie ze zwężeniem > 50%	IIb	B [429, 430]	Ila	B	[172]
Bez ograniczających objawów podczas OMT i zwężenie innego naczynia niż pień lewej tętnicy wieńcowej, proksymalny odcinek GPZ lub jedyna pozostała tętnica, bądź zwężenie tętnicy zaopatrującej niedokrwiony obszar zajmujący < 10% mięśnia sercowego lub z FFR ≥ 0,80	III	A	III	C	[23, 25, 172, 400]

Piśmiennictwo odnoszące się do tych zaleceń można znaleźć w tabeli 8 oryginalnych wytycznych ESC dotyczących rewaskularyzacji mięśnia sercowego [172] b.d. — brak danych; EACTS — Europejskie Stowarzyszenie Kardio- i Torakochirurgów; ESC — Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne; FFR — frakcja rezerwa przepływu; GPZ — gałąź przednia zstępująca lewej tętnicy wieńcowej; HF — niewydolność serca; LV — lewa komora; MRI — rezonans magnetyczny; OMT — optymalne leczenie zachowawcze; SPECT — tomografia komputerowa emisji pojedynczych fotonów

^aU bezobjawowych pacjentów decyzja zależy od rozległości niedokrwienia w badaniu obciążeniowym

^bSkładający się z kardiologa klinicznego, kardiologa inwazyjnego i kardiochirurga — przyp. tłum.

^cZ udokumentowanym niedokrwieniem lub FFR < 0,80 w przypadku zwężeń o 50–90% średnicy światła naczynia w koronarografii

^dW ocenie za pomocą badania nieinwazyjnego (SPECT, MRI, echokardiografia obciążeniowa)

^eKlasa zaleceń

^fPoziom wiarygodności danych

re nie zostały tutaj omówione) porównujących strategię inwazyjną i zachowawczą po leczeniu fibrynolitycznym nie wykazano żadnych różnic w wynikach terapii, ale te badania przeprowadzono przed wprowadzeniem stentów i współczesnego leczenia przeciwplatekowego [437–439]. Natomiast w nowszych badaniach randomizowanych, w których porównywano systematyczną wczesną PCI ze strategią zachowawczą zależną od występowania niedokrwienia, stwierdzono trendy na korzyść wczesnej PCI, a także istotną redukcję częstości występowania zgonów i MI w metaanalizie [440, 441].

8.3.1.2. Zaburzenia czynności lewej komory

Zasadniczo rzecz biorąc, rewaskularyzacja poprawia przeżywalność u „cięższych chorych” pacjentów, zwłaszcza w przypadku występowania dysfunkcji LV [442–447]. Już od samego początku epoki wykonywania koronarografii było dobrze wiadomo, że jest to jeden z najsilniejszych wskaźni-

ków niekorzystnego rokowania [448]. Kiedy udoskonalono techniki rewaskularyzacji, dysfunkcja LV stała się jednym z głównych powodów — a nie przeciwwskazaniem — do rewaskularyzacji wieńcowej. W kilku starszych badaniach, w tym ich metaanalizie, uzyskano dane wskazujące na to, że CABG poprawia przeżywalność w porównaniu z leczeniem zachowawczym u pacjentów z niewielką lub umiarkowaną dysfunkcją skurczową [445, 449–452]. W badaniu CASS, randomizowanej próbie klinicznej, w której porównano CABG z leczeniem zachowawczym, nie stwierdzono różnic w zakresie przeżywalności, z wyjątkiem podgrupy pacjentów z chorobą trójnaczyniową i LVEF wynoszącą 35–49% [453]. W bardziej współczesnym badaniu *Surgical Treatment for Ischemic Heart Failure* (STICH) u pacjentów z większym upośledzeniem czynności LV (LVEF < 35%) nie wykazano różnicy w przeżywalności 5-letniej między CABG a OMT [430], chociaż w grupie poddanej CABG nastąpiło zmniejszenie śmiertelności z przyczyn sercowo-

-naczyniowych, a także częstości hospitalizacji z powodu poważnych incydentów sercowo-naczyniowych. Ponadto, biorąc pod uwagę dużą liczbę chorych, którzy przeszli z jednej do drugiej grupy, kiedy te dane przeanalizowano w zależności od faktycznie stosowanego leczenia, a także z uwzględnieniem tylko pacjentów leczonych zgodnie z protokołem, różnice w zakresie śmiertelności ogólnej osiągnęły istotność statystyczną na korzyść grupy poddanej CABG. Z tego względu tę próbę kliniczną można traktować jako dostarczającą umiarkowanych dowodów na korzyść leczenia chirurgicznego, co ma potencjalnie istotne skutki kliniczne. W podgrupie pacjentów, w której przeanalizowano efekty terapii w zależności od wyników oceny żywotności mięśnia sercowego, uzyskano niejednoznaczne wyniki [429].

8.3.1.3. Choroba wielonaczyniowa i/lub duży obszar niedokrwienia

Badania obserwacyjne przeprowadzone w ramach rejestru CASS i metaanaliza 7 randomizowanych prób klinicznych obejmujących łącznie 2649 pacjentów, w których porównywano CABG z terapią zachowawczą, wskazują na korzystny wpływ leczenia chirurgicznego u pacjentów z chorobą trójnaczyniową (lub chorobą pnia lewej tętnicy wieńcowej), natomiast nie stwierdzono różnicy między leczeniem chirurgicznym a zachowawczym u osób z chorobą jedno- lub dwunaczyniową, z wyjątkiem chorych ze zwężeniem w proksymalnym odcinku gałęzi przedniej zstępującej i zwężeniem jeszcze jednej dużej tętnicy wieńcowej [445, 454–458]. W tych badaniach wykazano ponadto większą skuteczność CABG w porównaniu z terapią zachowawczą pod względem poprawy w zakresie objawów, chociaż należy pamiętać, że metody leczenia zachowawczego i prewencji wtórnej stosowane w tych próbach klinicznych były przestarzałe w stosunku do obecnie obowiązujących standardów. W bardziej współczesnym badaniu *Medical, Angioplasty, or Surgery Study (MASS II)*, w którym porównywano CABG, PCI i leczenie zachowawcze, wśród pacjentów poddanych CABG stwierdzono większą przeżywalność i mniejszą częstość późniejszych MI oraz potrzeby dodatkowych zabiegów rewaskularyzacyjnych w ciągu 10-letniej obserwacji [459]. Znaczenie nasilenia objawów klinicznych podkreślono w dwóch badaniach z rejestru CASS, w których wykazano, że u osób z mało nasiloną dławicą i chorobą trójnaczyniową poprawa przeżywalności była ograniczona do pacjentów z niewielką lub umiarkowaną dysfunkcją LV. Natomiast wśród chorych z ciężką dławicą poprawa przeżywalności nie zależała od czynności LV. Ponadto, korzyść z leczenia chirurgicznego jest tym większa, im większa jest liczba proksymalnych zwężeń [456, 460]. Wyniki badań obserwacyjnych również wskazują na poprawę przeżywalności po CABG u pacjentów z chorobą dwunaczyniową w przypadku nasilonego lub rozległego niedokrwienia bądź ciężkiej dła-

wicy [197, 461–464]. Koncepcja korzyści z rewaskularyzacji u osób z rozległym niedokrwieniem jest obecnie oceniana w badaniu *International Study of Comparative Health Effectiveness with Medical and Invasive Approaches (ISCHEMIA)* [197, 214, 465].

8.3.1.4. Zwężenie pnia lewej tętnicy wieńcowej

Poprawy przeżywalności u pacjentów z ≥ 50 -procentowym zwężeniem pnia lewej tętnicy wieńcowej, leczonych CABG, dowiodła ogromna różnica wyników leczenia w podgrupie 113 osób w badaniu *Veterans Administration Cooperative Study* [466, 467], a później potwierdzono ją w metaanalizie [468] i w badaniach z rejestru CASS [469, 470]. Te wyniki wymagają obecnie ponownej interpretacji w świetle nowszych danych dotyczących oceny czynnościowej istotności zwężeń pnia i możliwości, że rewaskularyzacja może być bezpiecznie odraczana, jeżeli FFR $> 0,80$ [401].

Niezależnie od powyższego zwężenie pnia lewej tętnicy wieńcowej ($\geq 50\%$) pozostaje wskazaniem klasy I do rewaskularyzacji [172, 471]. Przeprowadzenie dalszych randomizowanych, kontrolowanych prób klinicznych porównujących CABG lub PCI z leczeniem zachowawczym u pacjentów ze zwężeniem pnia lewej tętnicy wieńcowej jest mało prawdopodobne.

8.3.2. Rewaskularyzacja w populacjach małego ryzyka

8.3.2.1. Badania randomizowane (patrz dodatek internetowy)

Starsze randomizowane badania, w których oceniano rewaskularyzację w porównaniu z OMT, podsumowano wybiórczo w dodatku internetowym [26, 41, 459, 461, 473–477]. Trzy najnowsze badania są również największymi i dostarczającymi najwięcej informacji, jeżeli chodzi o porównanie rewaskularyzacji z OMT.

W badaniu COURAGE porównano PCI w połączeniu z OMT oraz samo OMT u 2287 pacjentów ze stabilną CAD lub niedokrwieniem i zmianami w tętnicach wieńcowych nadającymi się do PCI. Docelową populację w badaniu COURAGE stanowili pacjenci z przewlekłą dławicą piersiową w I–III klasie wg CCS, stabilni chorzy po MI oraz bezobjawowi pacjenci z obiektywnymi cechami niedokrwienia mięśnia sercowego. U wszystkich pacjentów występowała koronarograficznie potwierdzona CAD z co najmniej jednym naczyniem spełniającym kryteria wskazania klasy I lub II do PCI zgodnie z wytycznymi *American Heart Association* i *American College of Cardiology (AHA/ACC)*. Do badania można było włączać chorych po wcześniejszym CABG. Pacjenci ze zwężeniem $> 80\%$ w jednej lub więcej tętnic zaopatrujących duży obszar mięśnia sercowego mogli zostać włączeni do badania nawet w przypadku braku obiektywnych cech niedokrwienia. W trakcie obserwacji trwającej średnio 4,6 roku

występowanie głównego punktu końcowego, obejmującego zgon z dowolnej przyczyny oraz MI nieprowadzące do zgonu, nie różniło się między dwoma grupami [23, 478]. Wśród osób leczonych inwazyjnie zanotowano jednak istotnie mniejszą częstość występowania dławicy w okresie do 3 lat obserwacji. W subanalizie stwierdzono większą częstość występowania zgonów oraz MI wśród pacjentów z niedokrwieniem obejmującym ponad 10% mięśnia sercowego w obciążeniowej scyntygrafii perfuzyjnej. Istotne zmniejszenie niedokrwienia uzyskano u większego odsetka pacjentów w grupie PCI i OMT (33% vs. 19%; $p = 0,0004$). Wśród osób, u których nastąpiło zmniejszenie niedokrwienia, zaobserwowano mniejsze nieskorygowane ryzyko zgonu lub MI, zwłaszcza jeżeli na początku obserwacji stwierdzono umiarkowane lub duże niedokrwienie [214].

W badaniu *Bypass Angioplasty Revascularization Investigation in Type 2 Diabetes* (BARI 2D) oceniano, czy PCI lub CABG (wybór metody pozostawiano do uznania lekarza leczącego) w połączeniu z OMT była lepsza niż samo OMT u pacjentów ze stabilną CAD i cukrzycą ($n = 2368$) [25]. Docelową populację stanowili pacjenci z rozpoznaniem cukrzycy typu 2 i koronarograficznie udokumentowaną CAD, którzy nie wymagali rewaskularyzacji w celu niezwłocznej kontroli ciężkiej lub niestabilnej dławicy. Do randomizacji kwalifikowali się pacjenci ze zwężeniem $> 70\%$ zgłaszający się do lekarza z powodu dolegliwości dławicowych, nawet bez udokumentowanego niedokrwienia. Z kolei ok. 30% badanych stanowili bezobjawowi pacjenci z dodatnim wynikiem badania obciążeniowego. Głównym punktem końcowym była śmiertelność ogólna w ciągu 5-letniej obserwacji, która nie różniła się między dwoma strategiami leczenia, podobnie jak częstość występowania MI lub udarów mózgu. Pacjenci z najbardziej nasiloną chorobą byli kwalifikowani raczej do CABG niż PCI i stanowili grupę większego ryzyka, która odniosła większą korzyść z wczesnej rewaskularyzacji (zmniejszenie częstości występowania MI w porównaniu z OMT).

W badaniu FAME 2 oceniono 888 osób ze stabilną CAD i czynnościowo istotnym zwężeniem ($FFR \leq 0,80$), których przypisywano losowo do PCI zależnie od wyników oceny FFR oraz OMT lub samego OMT [400]. Docelową populację stanowili chorzy z co najmniej jednym czynnościowo istotnym zwężeniem oraz na ogół dużym obszarem niedokrwienia mięśnia sercowego (średnia FFR 0,68), natomiast pacjenci z grupy małego ryzyka, u których pomiar FFR nie wskazywał na niedokrwienie, nie byli randomizowani, ale zostali objęci obserwacją w oddzielnym rejestrze. Badanie zostało przerwane przedwcześnie przez komitet monitorowania danych i bezpieczeństwa ze względu na bardzo istotne statystycznie zmniejszenie częstości ponownych hospitalizacji i pilnych rewaskularyzacji w grupie z $FFR \leq 0,80$ poddanej PCI w porównaniu z grupą z $FFR \leq 0,80$, w której zastosowano tylko OMT. Między dwoma strategiami leczenia

nie stwierdzono różnicy w zakresie częstości występowania MI lub zgonów. U osób bez niedokrwienia (objętych rejestrtem) wyniki OMT okazały się korzystniejsze.

W sumie w ciągu ostatnich 10 lat opublikowano wyniki 7 dużych ($n = 200$ lub więcej) randomizowanych prób klinicznych, w których porównano rewaskularyzację z leczeniem zachowawczym w przewlekłej CAD (tab. 33). Typowo populacje oceniane w tych badaniach były wybierane po wykonaniu koronarografii, w której wykazano co najmniej jedno istotne zwężenie w nasierdziowym odcinku tętnicy wieńcowej u pacjentów z typową lub podejrzaną dławicą — z udokumentowanym niedokrwieniem mięśnia sercowego lub bez niego — i obejmowały pacjentów z zasadniczo dobrą czynnością LV, bez chorób współistniejących i z wyłączeniem osób z grupy dużego ryzyka angiograficznego, chorych ze zwężeniem pnia lewej tętnicy wieńcowej, po CABG, z chorobą wielonaczyniową, lub też ze zmianami uznanymi za wymagające rewaskularyzacji, kiedy w ogóle nie brano pod uwagę możliwości terapii polegającej tylko na zastosowaniu OMT.

Wyniki tych badań, porównujących rewaskularyzację mięśnia sercowego z OMT, są dość zgodne, ponieważ potwierdzono w nich, że z wyjątkiem lepszej poprawy objawowej i mniejszej częstości pilnych zabiegów rewaskularyzacyjnych, rewaskularyzacja nie ma przewagi nad OMT pod względem zmniejszania śmiertelności wśród pacjentów ze stabilną CAD wybieranych na podstawie obrazu koronarograficznego, uwzględniając możliwość przejścia od leczenia zachowawczego do inwazyjnego w trakcie obserwacji. Mimo że w ciągu ostatnich 20 lat udoskonalono metody leczenia inwazyjnego i chirurgicznego, w tym samym czasie nastąpił też postęp w zakresie leczenia zachowawczego.

W rezultacie OMT może znacznie poprawić odległe wyniki terapii u pacjentów leczonych zachowawczo, ale również wśród chorych poddanych rewaskularyzacji, co zmniejsza wpływ samej rewaskularyzacji na przeżywalność wśród osób bez ACS.

8.3.2.2. Ograniczenia badań randomizowanych (patrz dodatek internetowy)

Wszystkie omawiane badania charakteryzują się pewnymi ograniczeniami, które mogą zmniejszać możliwość odnoszenia ich wyników do wszystkich pacjentów. Te ograniczenia omówiono w dodatku internetowym do niniejszych zaleceń. W skrócie:

- Niektóre podgrupy pacjentów częste w praktyce klinicznej były niedostatecznie reprezentowane i uzyskane dowody mogą wydawać się niedostateczne lub też nawet sprzeczne z innymi badaniami.
- Pacjenci byli kwalifikowani do udziału w tych badaniach dopiero po wykonaniu koronarografii, a więc wniosków z tych prób klinicznych nie można odnosić do osób z nieznaną anatomią zmian w tętnicach wieńcowych.

Tabela 33. Charakterystyka 7 najnowszych randomizowanych prób klinicznych

	TIME [475]	MASS II [479]	SWISSI II [431]	COURAGE [23]	BARI 2D [25]	JSAP [477]	FAME 2 [400]
Rekrutacja [lata]	1996–2000	1995–2000	1991–1997	1999–2004	2001–2005	2002–2004	2010–2012
Wielkość badania (n)	301	611	201	2287	2368	384	888
Średni wiek [lata]	80	60	55	61	62	64	64
Klasa wg CCS	II–IV	II–III	0	0–III	0–II	0–II	I–IV
Niedokrwienie w badaniu obciążeniowym (% pacjentów)	69	b.d.	100	b.d.	b.d.	b.d.	100
Przebyty MI (% pacjentów)	47	44	100	39	38	15	37
Średnia LVEF (%)	52	67	57	62	b.d.	65	16% z LVEF < 50%
Dobór na podstawie koronarografii	Nie	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak
Wymóg udokumentowania niedokrwienia	Nie	Nie	Tak	Nie	Nie	Nie	Tak
Rewaskularyzacja	PCI lub CABG	PCI lub CABG	PCI	PCI	PCI lub CABG	PCI	PCI
Główny punkt końcowy	Dławica	Zgon/MI/dławica oporna na leczenie	Zgon/MI/rewaskularyzacja	Zgon/MI	Zgon	Zgon/ACS	Zgon/MI/pilna rewaskularyzacja
Korzystny wpływ rewaskularyzacji na główny punkt końcowy	Tak	Nie po roku, tak po 5 latach (CABG)	Tak	Nie	Nie	Tak	Tak

ACS — ostry zespół wieńcowy; b.d. — brak danych; CABG — pomostowanie tętnic wieńcowych; CCS — Kanadyjskie Towarzystwo Kardiologiczne; LVEF — frakcja wyrzutowa lewej komory; MI — zawał serca; PCI — przeszczepna interwencja wieńcowa

- Odsetek pacjentów przechodzących z grup OMT do grup rewaskularyzacji był duży, znacznie większy od pierwotnie zakładanego, co oznacza, że rewaskularyzacja została w efekcie jedynie odroczone u 33–42% osób przypisanych losowo do leczenia zachowawczego.
- Udokumentowane niedokrwienie nie było wymogiem podczas rekrutacji pacjentów do badań COURAGE i BARI 2D. Z kolei wielu chorych z ciężkim niedokrwieniem — i w związku z tym zaliczających się do grupy większego ryzyka — nie zostało objętych randomizacją w tych badaniach.
- Szybka ewolucja metod rewaskularyzacji (np. stosowanie DES podczas PCI i wykonywanie pomostów tętniczych podczas CABG), a także leczenia przeciwplatekowego, przeciwzakrzepowego, hipolipemizującego i przeciwniedokrwienego powoduje, że wiele badań stało się przestarzałych, uwzględniając obecne standardy, lub trudnych do interpretacji (np. jako stenty stosowano głównie BMS).
- Jakość OMT w tych próbach klinicznych była szczególnie dobra (nieodzwierciedlająca obecnej zwykłej praktyki klinicznej), co podkreśla potrzebę edukacji lekarzy praktyków w zakresie potrzeby i zakresu OMT.
- W badaniach COURAGE i BARI 2D nie udało się osiągnąć statystycznego punktu końcowego wyższości leczenia inwazyjnego i w związku z tym należy je traktować jako

próby kliniczne z neutralnymi wynikami, w których nie wykazano, aby początkowo wybrane leczenie inwazyjne wpływało na MI izgony.

- W kilku metaanalizach randomizowanych badań uzyskano rozbieżne wyniki dotyczące twardych punktów końcowych, podobnie jak w rejestrach, w których dokonowano oceny z wykorzystaniem skali skłonności.

8.3.2.3. Ogólna interpretacja

U osób ze stabilną CAD z grupy małego ryzyka, po ocenie niedokrwienia i starannej selekcji na podstawie charakterystyki klinicznej oraz angiograficznej, strategia początkowego OMT jest bezpieczna i powinna być standardowym postępowaniem. Jeżeli OMT nie było stosowane przez odpowiednio długi czas, kardiologzy i kardiochirurdzy powinni ostrożniej podejmować decyzje dotyczące rewaskularyzacji, zwłaszcza w przypadku chorób współistniejących związanych z dużym ryzykiem, trudnej anatomii zmian w tętnicach wieńcowych, małego nasilenia objawów klinicznych, a także u pacjentów bez dużego obszaru indukowanego niedokrwienia. Wyniki prób klinicznych wykazały, że mimo częstego przechodzenia pacjentów do grupy rewaskularyzacji OMT pozostało jedyną terapią stosowaną u większości pacjentów przez cały czas trwania próby klinicznej.

Jeżeli początkowe OMT zawiodło i u chorego wciąż występują objawy lub też ryzyko związane z niedokrwieniem wydaje się istotne, należy przedyskutować różne metody terapii (modyfikacja OMT albo rewaskularyzacja). Zalety i ograniczenia możliwych sposobów leczenia, a także stanowisko wielodyscyplinarnego zespołu specjalistów (*Heart Team*) muszą zostać w pełni przedstawione w rozmowie z pacjentem.

Wczesne zagrożenia związane z rewaskularyzacją są dobrze znane: wczesny MI w okresie okołozabiegowym, zakrzepica w stencie lub późna restenoza po PCI; MI w okresie okołozabiegowym, udar mózgu, dysfunkcja poznawcza, zakażenie rany chirurgicznej, przedłużona hospitalizacja i rehabilitacja po CABG. Potencjalne zalety początkowej strategii rewaskularyzacji (PCI lub CABG) obejmują większą poprawę w zakresie objawów bez istotnego wzrostu ryzyka zgonu, mniejszą liczbę stosowanych leków, mniej pobytów w szpitalu i mniej zabiegów rewaskularyzacyjnych w ciągu pierwszego roku z globalną poprawą jakości życia. Przewaga rewaskularyzacji nad OMT pod względem poprawy w zakresie objawów zmniejsza się jednak w miarę upływu czasu. Optymalne leczenie zachowawcze jest bezpieczniejsze w krótkoterminowej obserwacji oraz równie bezpieczne jak rewaskularyzacja pod względem śmiertelności w okresie do 5 lat u pacjentów spełniających kryteria małego ryzyka zgodnie z kryteriami włączenia do omawianych prób klinicznych. Optymalne leczenie zachowawcze wymaga jednak stosowania większych dawek i liczby leków, co może bezpośrednio wpływać na przestrzeganie zaleceń terapeutycznych przez pacjentów, działania niepożądane, interakcje lekowe, jakość życia oraz długoterminowe koszty ponoszone przez pacjenta i innych płatników.

8.3.2.4. Trwające badania dotyczące leczenia pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową i udokumentowanym niedokrwieniem

Z kilku badań wynika, że pacjenci z bardziej nasilonym niedokrwieniem odnoszą korzyści z rewaskularyzacji, które mogą prowadzić do poprawy przeżywalności w długoterminowej obserwacji, jeżeli niedokrwienie jest nasilone, a jego zmniejszenie istotne. Ta hipoteza została jednak słabo zbadana w prospektywnych badaniach, chociaż korzystne wyniki randomizowanych prób klinicznych *Asymptomatic Cardiac Ischemia Pilot* (ACIP) i SWISSI II, a także analizy podgrupy pacjentów leczonych za pomocą CABG w badaniu BARI 2D oraz wyniki PCI w badaniu FAME 2 silnie wskazują na to, że niedokrwienie odgrywa ważną rolę w uzyskiwaniu korzyści z rewaskularyzacji [25, 431, 461, 480].

Strategia polegająca na podejmowaniu decyzji o leczeniu inwazyjnym *przed* koronarografią, a nie po niej (jak w badaniach COURAGE i BARI 2D) — na podstawie udokumentowanego klinicznie istotnego niedokrwienia w badaniu obciążeniowym lub hemodynamicznej oceny istotności

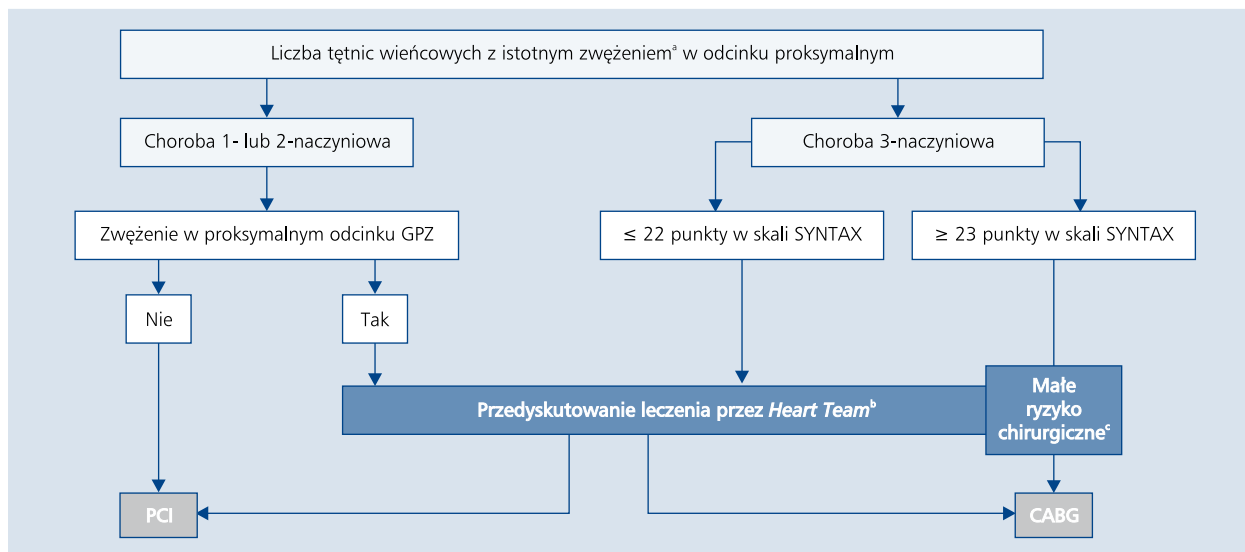
związków stwierdzonych podczas koronarografii — niewątpliwie wymaga ponownej oceny. Ta hipoteza jest obecnie analizowana w randomizowanych próbach klinicznych: w trwającym badaniu ISCHEMIA pacjenci są przypisywani losowo — przed koronarografią — do OMT lub strategii inwazyjnej, kiedy udokumentowano u nich niedokrwienie mięśnia sercowego, a główny oceniany punkt końcowy obejmuje MI i zgon.

8.4. PRZEZSKÓRNA INTERWENCJA WIEŃCOWA A POMOSTOWANIE TĘNIC WIEŃCOWYCH (PATRZ DODATEK INTERNETOWY)

8.4.1. Najnowsze dane i zalecenia

Względne wskazania do PCI i CABG u pacjentów ze stabilną CAD zostały jednoznacznie zdefiniowane w niedawno opublikowanych wytycznych [172, 217, 481, 482]. W coraz większym stopniu uznaje się rolę wielodyscyplinarnego zespołu specjalistów (*Heart Team*) określającego, czy, kiedy i jak przeprowadzić rewaskularyzację. Na rycinach 6 i 7 przedstawiono proponowane algorytmy, które mają uprościć proces podejmowania decyzji oraz być może pozwolić na uniknięcie potrzeby systematycznego omawiania postępowania u każdego pacjenta w ramach lokalnie uzgodnionych protokołów (patrz odpowiednie zalecenia ESC dotyczące rewaskularyzacji mięśnia sercowego, w których przedstawiono klasę zaleceń i poziom wiarygodności danych dla poszczególnych wskazań do PCI i CABG) [172]. W niniejszych wytycznych podkreślono znaczenie OMT u wszystkich pacjentów oraz niezależnie od wybranej metody rewaskularyzacji, a także kluczową rolę wielodyscyplinarnego zespołu specjalistów w podejmowaniu większości decyzji dotyczących rewaskularyzacji u osób z chorobą wielonaczyniową lub zwężeniem pnia lewej tętnicy wieńcowej. Dotyczy to zwłaszcza pacjentów z chorobą trójnaczyniową i wynikiem ≥ 22 punktów w skali SYNTAX lub kiedy jedna ze strategii leczenia inwazyjnego nie pozwala na pełną rewaskularyzację, lub też kiedy współistnieje cukrzyca. U tych pacjentów preferowane powinno być najczęściej CABG.

W badaniu SYNTAX 1800 pacjentów z chorobą trójnaczyniową lub zwężeniem pnia lewej tętnicy wieńcowej losowo przypisano do CABG lub PCI. Publikacja 5-letnich wyników badania SYNTAX potwierdziła początkowe rezultaty, które wskazywały na większą częstość występowania poważnych niepożądanych incydentów sercowych i naczyniowo-mózgowych po 12 miesiącach w grupie PCI, w znacznym stopniu ze względu na większą częstość ponownych zabiegów rewaskularyzacyjnych [427, 483, 484]. Po 5 latach częstość zgonów z wszystkich przyczyn wyniosła 13,9% w grupie PCI w porównaniu z 11,4% w grupie CABG ($p = 0,10$), natomiast częstość występowania zgonów z przyczyn sercowych była równa 9,0% w porównaniu z 5,3% ($p = 0,003$) na korzyść CABG. W grupie CABG stwierdzono

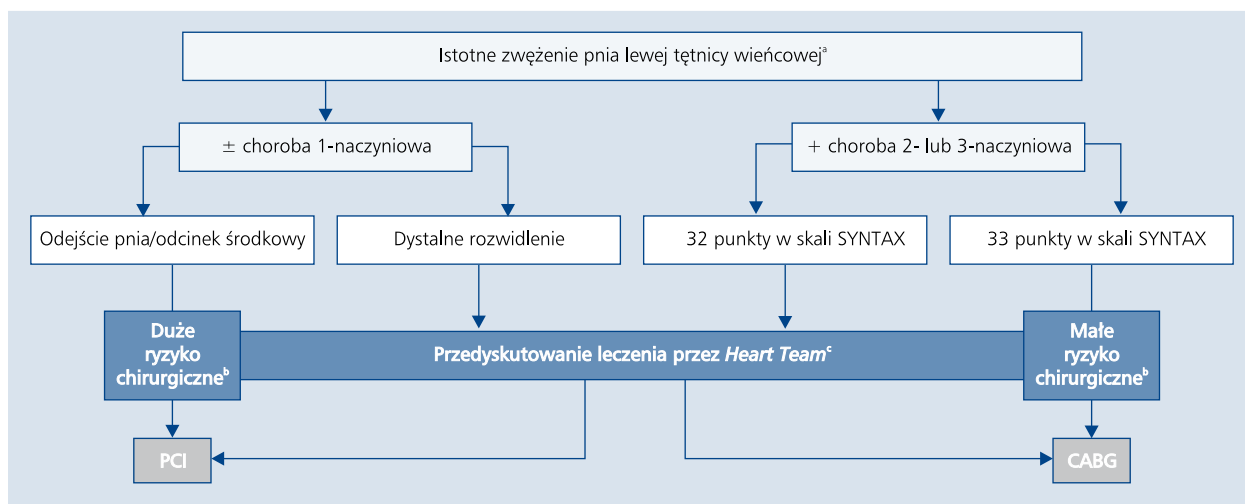


Rycina 6. Przeszkórna interwencja wieńcowa (PCI) lub pomostowanie tętnic wieńcowych (CABG) w stabilnej chorobie wieńcowej bez zajęcia pnia lewej tętnicy wieńcowej; EACTS — Europejskie Stowarzyszenie Kardio- i Torakochirurgów; ESC — Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne; FFR — cząstkowa rezerwa przepływu; GPZ — gałąź przednia zstępująca; SYNTAX — *SYNergy between percutaneous coronary intervention with TAXus and cardiac surgery*

^aZwężenie > 50% i wykazane niedokrwienie, zwężenie > 90% w dwóch projekcjach koronarograficznych lub FFR ≤ 0,80

^bWielodyscyplinarny zespół specjalistów składający się z kardiologa klinicznego, kardiologa inwazyjnego i kardi chirurga — przyp. tłum.

^cCABG jest preferowanym sposobem leczenia u większości pacjentów, chyba że choroby współistniejące lub inne elementy charakterystyki pacjenta wymagają przedyskutowania w gronie wielodyscyplinarnego zespołu specjalistów. W zależności od lokalnej praktyki (ograniczenia czasowe, obciążenie pracą) tych pacjentów z grupy małego ryzyka można kierować bezpośrednio na CABG, kiedy nie ma potrzeby formalnej dyskusji w gronie wielodyscyplinarnego zespołu specjalistów (zaadaptowano z wytycznych ESC/EACTS z 2010 r. dotyczących rewaskularyzacji mięśnia sercowego)



Rycina 7. Przeszkórna interwencja wieńcowa (PCI) lub pomostowanie tętnic wieńcowych (CABG) w stabilnej chorobie wieńcowej z zajęciem pnia lewej tętnicy wieńcowej; EACTS — Europejskie Stowarzyszenie Kardio- i Torakochirurgów; ESC — Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne; FFR — cząstkowa rezerwa przepływu; SYNTAX — *SYNergy between percutaneous coronary intervention with TAXus and cardiac surgery*

^aZwężenie > 50% i wykazane niedokrwienie, zwężenie > 70% w dwóch projekcjach koronarograficznych lub FFR ≤ 0,80

^bWskazana metoda rewaskularyzacji jest zasadniczo preferowana. W zależności od lokalnej praktyki (ograniczenia czasowe, obciążenie pracą) decyzja o wyborze metody rewaskularyzacji może być podejmowana bez formalnej dyskusji w gronie wielodyscyplinarnego zespołu specjalistów, ale najlepiej w ramach lokalnie uzgodnionych protokołów (zaadaptowano z wytycznych ESC/EACTS z 2010 r. dotyczących rewaskularyzacji mięśnia sercowego)

^cWielodyscyplinarny zespół specjalistów składający się z kardiologa klinicznego, kardiologa inwazyjnego i kardi chirurga — przyp. tłum.

również istotnie mniejszą częstość występowania poważnych niepożądanych incydentów sercowych [484].

Warto podkreślić, że te korzyści z CABG uzyskano w dwóch górnych tercylach wyniku w skali SYNTAX. Rezultaty dotyczące PCI i CABG u chorych z wynikiem ≤ 22 punktów w skali SYNTAX były równie dobre pod względem wszystkich punktów końcowych, natomiast po 5 latach stwierdzono wyraźne korzyści z CABG u pacjentów z większą liczbą punktów w skali SYNTAX, a zwłaszcza wśród osób, które uzyskały ≥ 33 punktów. Wśród pacjentów z pośrednią lub dużą liczbą punktów w skali SYNTAX częstość występowania poważnych niepożądanych incydentów sercowych była istotnie większa w grupie PCI (pośrednia liczba punktów: 25,8% w grupie CABG vs. 36,0% w grupie PCI, $p = 0,008$; duża liczba punktów: 26,8% vs. 44,0%, $p < 0,0001$).

Te wyniki są zgodne z korzystnym wpływem CABG na przeżywalność stwierdzonym w kilku dużych rejestrach z dobozem pacjentów z wykorzystaniem skali skłonności, w których porównano wyniki PCI i CABG [485–487]. W ostatnio opublikowanej analizie 7235 par pacjentów, dobranych pod względem licznych elementów początkowej charakterystyki, łączna przeżywalność 8-letnia wyniosła 78,0% w grupie CABG i 71,2% w grupie poddanej stentowaniu (hazard względny 0,68; 95% przedział ufności 0,64–0,74; $p < 0,001$). W podgrupach wyróżnionych w zależności od anatomicznej charakterystyki zmian w tętnicach wieńcowych wartości hazardu względnego wyniosły od 0,53 ($p < 0,001$) wśród pacjentów z chorobą trójnaczyńową ze zwężeniem w proksymalnym odcinku gałęzi przedniej zstępującej do 0,78 ($p = 0,05$) wśród osób z chorobą dwunaczyńową bez zwężenia gałęzi przedniej zstępującej. Mniejsze ryzyko zgonu w przypadku CABG zaobserwowano we wszystkich podgrupach stratyfikowanych w zależności od liczby czynników ryzyka na początku obserwacji [487]. Ostatnio w badaniu *Asymptomatic Atrial Fibrillation and Stroke Evaluation in Pacemaker Patients and the Atrial Fibrillation Reduction Atrial Pacing Trial* (ASSERT) przedstawiono dane na temat przeżywalności w populacji pacjentów z chorobą dwu- lub trójnaczyńową, dobranych z wykorzystaniem skali skłonności obejmującej 86 244 chorych leczonych za pomocą CABG oraz 103 549 pacjentów poddanych PCI. Po 4 latach obserwacji stwierdzono większą śmiertelność w grupie PCI w porównaniu z CABG. Mimo odpowiednich korekt statystycznych w tym ogromnym rejestrze nie można było wyeliminować wpływu czynników zakłócających, a także tego, że u cięższych chorych osób preferowane mogło być leczenie za pomocą PCI [488].

W badaniu SYNTAX rezultaty uzyskane u 705 pacjentów ze zwężeniem pnia lewej tętnicy wieńcowej różniły się od wyników osiągniętych u pozostałych osób z chorobą trójnaczyńową. U tych pacjentów nie stwierdzono różnicy

między grupami CABG i PCI pod względem częstości występowania zgonów (8,4% w grupie CABG vs. 7,3% w grupie PCI; $p = 0,64$) i MI (4,1% vs. 6,9%; $p = 0,14$), natomiast częstość występowania udarów mózgu była większa w grupie CABG (4% vs. 1,2%; $p = 0,02$). Zaletą CABG była mniejsza częstość ponownych rewaskularyzacji: 12% vs. 20% w grupie poddanej stentowaniu ($p = 0,004$).

W badaniu *Premier of Randomized Comparison of Bypass Surgery versus Angioplasty Using Sirolimus-Eluting Stent in Patients with Left Main Coronary Artery Disease* (PRECOMBAT), innej randomizowanej próbie klinicznej przeprowadzonej u 600 pacjentów ze zwężeniem pnia lewej tętnicy wieńcowej, częstość występowania złożonego punktu końcowego obejmującego zgon, incydenty naczyniowo-mózgowe i MI wyniosła 4,7% w grupie CABG oraz 4,4% w grupie PCI [489]. W tym badaniu częstość występowania udarów mózgu była znacznie mniejsza niż w badaniu SYNTAX i podobna w grupach PCI (0,4%) oraz CABG (0,7%). Należy pamiętać, że chorych ze zwężeniem pnia lewej tętnicy wieńcowej w badaniu SYNTAX oceniano w ramach analizy podgrup, natomiast badanie PRECOMBAT nie miało wystarczającej mocy statystycznej, aby wykryć różnicę częstości występowania twardych klinicznych punktów końcowych. W związku z tym w celu określenia optymalnego sposobu rewaskularyzacji zwężenia pnia lewej tętnicy wieńcowej potrzebne są dalsze duże randomizowane, kontrolowane próby kliniczne, np. trwające badanie *Evaluation of XIENCE PRIME or XIENCE V Versus Coronary Artery Bypass Surgery for Effectiveness of Left Main Revascularization* (EXCEL).

Do czasu uzyskania takich danych główne znaczenie dla wyboru między PCI a CABG będzie miała angiograficzna charakterystyka zwężenia pnia (zwapnienia, umiejscowienie ostialne/w środkowym segmencie/dystalne, wielkość pnia, inne dystalne zmiany itd.), a przynajmniej w przypadku zwężeń pnia lewej tętnicy wieńcowej o mniejszym stopniu ciężkości PCI pozwala na osiągnięcie równoważnych — jeżeli nie lepszych — wyników w porównaniu z CABG.

Wyniki badania *Design of the Future Revascularization Evaluation in Patients with Diabetes Mellitus: Optimal Management of Multivessel Disease* (FREEDOM) (patrz szczegóły w części 9.2), w którym po 5 latach wykazano istotnie mniejszą częstość występowania głównego niedokrwinnego punktu końcowego u pacjentów leczonych za pomocą CABG w porównaniu z grupą PCI, pozwalają sądzić — uwzględniając również wcześniejsze próby kliniczne — że u pacjentów z cukrzycą i chorobą wielonaczyńową CABG wiąże się z istotnie mniejszą umieralnością niż PCI, jeżeli oba sposoby rewaskularyzacji są technicznie możliwe [426], chociaż korzyść tę uzyskuje się za cenę zwiększonego ryzyka udarów mózgu nieprowadzących do zgonu.

Rola hybrydowych rewaskularyzacji wieńcowych (ryc. 5), obejmujących wykonanie pomostu z lewej IMA

do gałęzi przedniej zstępującej oraz PCI co najmniej jednej tętnicy wieńcowej poza gałęzią przednią zstępującą, ewoluuje i jest to obecnie nowa możliwość leczenia pacjentów z chorobą wielonaczyniową i trudnościami technicznymi z użyciem jednej lub drugiej metody rewaskularyzacji, chorobami współistniejącymi lub po wcześniejszej rewaskularyzacji i w związku z tym z ograniczeniami dotyczącymi dostępności naczyń do wykonania pomostów lub dostępu do PCI (np. całkowite zamknięcie tętnicy). Takie podejście umożliwi pełną rewaskularyzację z wykorzystaniem zalet obu jej metod. Dotychczas nie opublikowano żadnego randomizowanego badania dotyczącego tego sposobu terapii, a przedstawiane wyniki leczenia małych grup chorych nie pozwalają na sformułowanie jednoznacznych zaleceń.

8.4.2. Docelowe populacje w badaniach randomizowanych (patrz dodatek internetowy)

W ciągu ostatnich 20 lat przeprowadzono ok. 20 prób klinicznych porównujących PCI z CABG, w których zgodnie nie stwierdzono różnicy łącznej przeżywalności między tymi dwoma metodami leczenia inwazyjnego, co być może wiązało się z małym ryzykiem w badanych populacjach [490].

Natomiast w kilku rejestrach, w których pacjentów dobierano z użyciem zaawansowanych testów parowania osób o podobnym profilu wyjściowego ryzyka („*propensity-matched*”) koherentnie wykazano przewagę CABG nad leczeniem inwazyjnym, wyrażającą się lepszą przeżywalnością, a także znacznie mniejszą częstością występowania potrzeby ponownej interwencji, chociaż takie analizy wciąż mogą być podatne na wpływ czynników zakłócających [485–487].

8.5. SKALE RYZYKA I DECYZJE (PATRZ DODATEK INTERNETOWY)

8.5.1. Skale ryzyka (patrz dodatek internetowy)

W celu oceny ryzyka związanego z różnymi metodami rewaskularyzacji opracowano skale odnoszące się do leczenia inwazyjnego i chirurgicznego [428, 491]. Mimo że nie nastąpiła prospektywna weryfikacja tych skal w randomizowanych badaniach porównujących CABG z PCI, zalecenia — a obecnie również praktyka kliniczna — opierają się w znacznym stopniu na tych skalach jako narzędziach służących do podejmowania decyzji u poszczególnych pacjentów.

8.5.2. Właściwe wykorzystywanie rewaskularyzacji (patrz dodatek internetowy)

Na podstawie uzgodnień między ekspertami opracowano kryteria dotyczące tego, kiedy zabieg rewaskularyzacyjny jest właściwy [492]. Jest to ważne i złożone zagadnienie, ponieważ koszty obrazowania i rewaskularyzacji stają się przedmiotem coraz większej, ale uzasadnionej krytycznej oceny.

9. Szczególne grupy pacjentów lub problemy wymagające rozważenia

9.1. KOBIETY (PATRZ DODATEK INTERNETOWY)

Choroba wieńcowa rozwija się u kobiet średnio 5–10 lat później niż u mężczyzn. Wyniki najnowszych badań wskazują, że obserwowane zmniejszanie się umieralności z powodu CAD nie obejmuje młodszych kobiet, wśród których umieralność z tego powodu utrzymuje się na stałym poziomie [493]. Zalecenia dotyczące leczenia CVD zasadniczo opierają się na wynikach badań przeprowadzonych głównie u mężczyzn, a średni udział kobiet wśród pacjentów włączonych do prób klinicznych od 2006 r. wynosi 30% [494]. Czynniki ryzyka CVD u kobiet i mężczyzn są takie same, chociaż ich rozkład różni się w czasie i między różnymi obszarami geograficznymi. Stabilna dławica piersiowa to najczęstszy początkowy obraz kliniczny CAD u kobiet [495]. Powszechnie przyjmuje się, że kobiety z CAD zgłaszają się do lekarza z powodu objawów, które są inne niż u mężczyzn. Częściowo wynika to z faktu, że u kobiet choroba ujawnia się w starszym wieku, a wraz z wiekiem objawy stają się mniej swoiste. Kilka badań wskazywało na zależne od płci różnice w terapii zarówno ostrej, jak i przewlekłej CAD, częściowo związane z różnicami obrazu klinicznego i patofizjologii. W porównaniu z mężczyznami u kobiet obserwuje się większą częstość występowania powikłań leczenia zabiegowego, w tym zgonów, udarów mózgu i powikłań naczyniowych. U kobiet częściej występują także powikłania CABG, ale ponieważ liczba kobiet włączanych do prób klinicznych jest mała, w badaniach nie stwierdzono różnic w zakresie wyników leczenia zależnych od płci [496, 497]. Mimo to rozsądnym podejściem może być zajmowanie bardziej ostrożnego stanowiska w kwestii wykonywania PCI i CABG u kobiet.

Być może najważniejszą różnicą między kobietami a mężczyznami dotyczącą CAD jest to, że chociaż kobiety trafiają do lekarza z powodu MI lub dławicy dwukrotnie częściej niż mężczyźni, to często nie stwierdza się u nich istotnych zwężeń w tętnicach wieńcowych (patrz część 6.7.1) [23, 480, 498]. Pogląd, że u tych kobiet tętnice wieńcowe są „prawidłowe”, wymaga jednak ponownego rozważenia, biorąc pod uwagę ocenę dokonaną za pomocą IVUS w ramach badania *Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE)*, która wykazała, że w grupie 100 takich kobiet u ok. 80% występuje miażdżycza tętnic wieńcowych, która była zamaskowana przez dodatnią przebudowę tych naczyń [499]. Do czasu uzyskania odpowiednich dowodów z prób klinicznych u kobiet z bólem w klatce piersiowej, u których nie stwierdza się istotnych zwężeń w tętnicach wieńcowych, należy przesiewowo poszukiwać czynników

ryzyka CVD oraz prowadzić terapię zależną od wyników stratyfikacji ryzyka, zgodnie z wytycznymi dotyczącymi prewencji CVD [37], uzupełnione o indywidualizowane objawowe leczenie dławicy (patrz części 7.5.1 i 7.5.2). Obecnie nie zaleca się stosowania HRT w ramach pierwotnej lub wtórnej prewencji CVD.

9.2. PACJENCI Z CUKRZYCĄ (PATRZ DODATEK INTERNETOWY)

Śmiertelność z powodu CVD wśród mężczyzn z cukrzycą jest zwiększona trzykrotnie, a wśród kobiet z cukrzycą dwu- do pięciokrotnie w porównaniu z dobranymi pod względem wieku i płci osobami bez cukrzycy. W najnowszych europejskich wytycznych dotyczących prewencji CVD zalecono docelowe stężenie HbA_{1c} < 7% (< 53 mmol/mol) oraz docelowe ciśnienie tętnicze < 140/85 mm Hg. Duża częstość występowania istotnej CAD i bardzo duża umieralność z przyczyn sercowo-naczyniowych w tej grupie mogą wskazywać na użyteczność rutynowych badań przesiewowych wykonywanych również u pacjentów bez objawów. Ta strategia nie jest jednak zalecana ze względu na brak prób klinicznych, w których potwierdzono by kliniczne korzyści z takiego postępowania. Rewaskularyzacja wieńcowa u chorych na cukrzycę pozostaje poważnym problemem. Decyzja o wyborze PCI lub CABG jako preferowanej metody rewaskularyzacji powinna być oparta na czynnikach anatomicznych w połączeniu z czynnikami klinicznymi oraz innymi uwarunkowaniami logistycznymi lub lokalnymi (patrz część 8 i ryc. 6). Zasadniczo rzecz ujmując, u pacjentów z cukrzycą i chorobą jednonaczyniową zaleca się PCI. Z kolei ze względu na wyniki badania FREEDOM u pacjentów z cukrzycą i chorobą wielonaczyniową zaleca się CABG, po uprzednim przedyskutowaniu różnych możliwości leczenia przez wielodyscyplinarny zespół specjalistów (*Heart Team*).

9.3. PACJENCI Z PRZEWLEKŁĄ CHOROBA NEREK (PATRZ DODATEK INTERNETOWY)

Przewlekła choroba nerek jest czynnikiem ryzyka CAD, ściśle się z nią wiąże, a także istotnie wpływa na wyniki leczenia i decyzje terapeutyczne. Stosowanie niektórych leków i jodowych środków kontrastowych naraża pacjentów na większe ryzyko powikłań. Jest to również populacja słabo zbadana w próbach klinicznych i w związku z tym odnosi się do niej niewiele silnych dowodów z badań naukowych.

9.4. PACJENCI W PODESZŁYM WIEKU (PATRZ DODATEK INTERNETOWY)

Ta populacja jest szczególnie z wielu różnych względów:

1. Charakteryzuje się większą częstością występowania chorób współistniejących;
2. Jest zwykle niedostatecznie leczona i niedostatecznie reprezentowana w próbach klinicznych;

3. Rozpoznanie w tej grupie jest trudne do ustalenia z powodu nietypowych objawów i trudności z wykonywaniem badań obciążeniowych;
4. Pacjenci z tej grupy są częściej kierowani na PCI niż CABG, ale wiek nie powinien być jedynym kryterium wyboru metody rewaskularyzacji;
5. Ryzyko powikłań w trakcie rewaskularyzacji wieńcowej oraz po tych zabiegach jest większe.

9.5. PACJENCI PO REWASKULARYZACJI (PATRZ DODATEK INTERNETOWY)

Leczenie i prewencję wtórną należy rozpoczynać podczas hospitalizacji, kiedy pacjentów cechuje duża motywacja. Strategie dalszej kontroli powinny koncentrować się na ocenie objawów występujących u pacjentów, ich stanu czynnościowego i prewencji wtórnej, a nie tylko na wykrywaniu restenozy lub zamknięcia się pomostu. Zalecenia przedstawiono w tabeli 34.

9.6. PONOWNA REWASKULARYZACJA U PACJENTA PO POMOSTOWANIU TĘTNIC WIEŃCOWYCH (PATRZ DODATEK INTERNETOWY)

Ponowna rewaskularyzacja u pacjenta po CABG jest istotnym problemem klinicznym [506–508]. Do czynników, które należy uwzględnić, wybierając metodę rewaskularyzacji, należą: wiek pacjenta, obecność chorób współistniejących, rozsiany charakter zmian w tętnicach wieńcowych, a także możliwość uszkodzenia drożnych pomostów, zatorowości w obrębie pomostów z żyły odpiszczelowej, braku odpowiednich naczyń tętniczych i żylnych do wykonania pomostów oraz niestabilność krążenia pozbawionego zaopatrzenia przez pomost. PCI może być preferowaną metodą u pacjentów z dobrze odgraniczonymi zmianami w obrębie pomostów i zachowaną czynnością LV lub też ze zmianami we własnych tętnicach pacjenta nadającymi się do takiej interwencji. Ponowna operacja pomostowania może być preferowana w sytuacji, w której zmiany w naczyniach nie nadają się do leczenia za pomocą PCI, a także są dostępne odpowiednie dystalne odcinki naczyń, do których można wszczepić pomosty.

Podczas interwencji w obrębie pomostów z żyły odpiszczelowej zaleca się stosowanie dystalnych urządzeń chroniących przed zatorowością. Każda strategia rewaskularyzacji musi być połączona z OMT, obejmującym stosowanie leków przeciwdławicowych i redukcję czynników ryzyka.

9.7. PRZEWLEKŁE CAŁKOWITE ZAMKNIĘCIE NACZYNIA (PATRZ DODATEK INTERNETOWY)

Przewlekłe całkowite zamknięcie naczynia, którego obecność wiąże się z gorszym rokowaniem, stwierdza się u 15–30% wszystkich pacjentów kierowanych na korona-

Tabela 34. Dalsza obserwacja pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową po rewaskularyzacji

Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b	Písmien- nictwo
Zalecenia ogólne			
Zaleca się, aby u wszystkich pacjentów poddanych rewaskularyzacji zastosować metody prewencji wtórnej i wyznaczyć termin wizyty kontrolnej	I	A	[500]
Zaleca się, aby przed wypisem ze szpitala instruować pacjentów w kwestii powrotu do pracy i pełnej aktywności. Należy zalecać pacjentom, aby niezwłocznie kontaktowali się z lekarzem/systemem opieki medycznej w przypadku (ponownego) wystąpienia objawów klinicznych	I	C	–
Leczenie przeciwplatek			
Zaleca się bezterminowe pojedyncze leczenie przeciwplatekowe, zwykle za pomocą ASA	I	A	[172, 333, 501–503]
Zaleca się podwójne leczenie przeciwplatekowe przez co najmniej miesiąc po wszczęciu BMS	I	A	[501, 502, 504, 505]
Zaleca się podwójne leczenie przeciwplatekowe przez 6–12 miesięcy po wszczęciu DES drugiej generacji	I	B	
Podwójne leczenie przeciwplatekowe może być stosowane przez dłużej niż rok u pacjentów z grupy dużego ryzyka niedokrwienia (np. przebyte zakrzepica w stencie, ponowny ACS w trakcie podwójnego leczenia przeciwplatekowego, po MI/rozszania CAD) i małego ryzyka krwawienia	IIb	B	[334, 504, 505]
Podwójne leczenie przeciwplatekowe może być stosowane przez 1–3 miesiące u pacjentów z grupy dużego ryzyka krwawienia, wymagających operacji, której nie można odroczyć, lub jednocześnie otrzymujących leki przeciwzakrzepowe	IIb	C	–
Badania obrazowe			
U pacjentów z objawami klinicznymi wskazane jest raczej obrazowanie obciążeniowe (echokardiografia obciążeniowa, MRI lub MPI) niż elektrokardiograficzna próba wysiłkowa	I	C	–
U pacjentów, u których wynik badania obciążeniowego wskazuje na niedokrwienie związane z małym ryzykiem (< 5% mięśnia sercowego), zaleca się optymalne leczenie zachowawcze	I	C	–
U pacjentów, u których wynik badania obciążeniowego wskazuje na niedokrwienie związane z dużym ryzykiem (> 10% mięśnia sercowego), zaleca się koronarografię	I	C	–
Można rozważyć późne (po 6 miesiącach) obrazowanie obciążeniowe po rewaskularyzacji niezależnie od objawów klinicznych w celu identyfikacji pacjentów z restenozą po stentowaniu lub zamknięciem pomostu po CABG ^c	IIb	C	–
Po PCI związanej z dużym ryzykiem (np. z powodu zwężenia pnia lewej tętnicy wieńcowej) można rozważyć późną (po 3–12 miesiącach) kontrolną koronarografię niezależnie od objawów klinicznych	IIb	C	–
Nie zaleca się systematycznego wykonywania wczesnej lub późnej kontrolnej koronarografii po PCI	III	C	–

ASA — kwas acetylosalicylowy; ACS — ostry zespół wieńcowy; BMS — niepowlekany stent metalowy; CAD — choroba wieńcowa; CABG — pomostowanie tętnic wieńcowych; DES — stent uwalniający lek; MPI — scyntygrafia perfuzyjna mięśnia sercowego; MI — zawał serca; MRI — rezonans magnetyczny; PCI — przeszczepna interwencja wieńcowa

^aKlasa zaleceń

^bPoziom wiarygodności danych

^cSzczególne podgrupy osób, u których wskazane jest wczesne kontrolne badanie obciążeniowe:

- pacjenci wykonujący zawody, w których bezpieczeństwo ma krytyczne znaczenie (np. piloci, kierowcy, nurkowie), a także wyczynowi sportowcy;
- pacjenci, którzy chcieliby podjąć aktywność wymagającą dużego zużycia tlenu

rografię. U osób z objawami wynikającymi z zamknięcia naczynia lub z dużym obszarem niedokrwienia należy rozważyć rewaskularyzację. Leczenie przewlekłego całkowitego zamknięcia naczynia za pomocą PCI jest trudne i wymaga zaznajomienia z zaawansowanymi technikami i wyspecjalizowanym sprzętem. Możliwym sposobem terapii wymagającym przedyskutowania jest również leczenie chirurgiczne polegające na wszczęciu pomostu dystalnie w stosunku do miejsca zamknięcia naczynia.

9.8. DŁAWICA OPORNA NA LECZENIE (PATRZ DODATEK INTERNETOWY)

Pojęcie „dławicy odpornej na leczenie” definiuje się jako „przewlekły stan wynikający z występowania wykazanego klinicznie odwracalnego niedokrwienia mięśnia sercowego u osób z CAD, którego nie można odpowiednio opanować poprzez zastosowanie właściwego skojarzenia leczenia zachowawczego, angioplastyki i pomostowania tętnic wieńcowych”. W tej grupie pacjentów pojawiły się pewne nowe

Tabela 35. Metody postępowania w dławicy odpornej na leczenie

Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b	Piśmien- nictwo
Należy rozważyć kontrapulsację zewnętrzną w celu zmniejszenia objawów klinicznych u pacjentów z dławicą będącą przyczyną istotnego inwalidztwa, która jest oporna na OMT i rewaskularyzację	IIa	B	[509, 510]
Można rozważyć przeskórną stymulację elektryczną nerwów w celu zmniejszenia objawów klinicznych u pacjentów z dławicą będącą przyczyną istotnego inwalidztwa, która jest oporna na OMT i rewaskularyzację	IIb	C	–
Można rozważyć stymulację rdzenia kręgowego w celu zmniejszenia objawów klinicznych i poprawy jakości życia u pacjentów z dławicą będącą przyczyną istotnego inwalidztwa, która jest oporna na OMT i rewaskularyzację	IIb	B	[511–513]
Rewaskularyzacja przezmięśniowa nie jest wskazana u pacjentów z dławicą będącą przyczyną istotnego inwalidztwa, która jest oporna na OMT i rewaskularyzację	III	A	[514]

OMT — optymalne leczenie zachowawcze

^aKlasa zaleceń

^bPoziom wiarygodności danych

możliwości leczenia, w tym nowe środki farmakologiczne (patrz część 7.1.3.2) i metody nefarmakologiczne (patrz tab. 35). Wykazano, że spośród metod nefarmakologicznych kontrapulsacja zewnętrzna (*enhanced external counterpulsation*) oraz metody neurostymulacji mogą zmniejszać objawy kliniczne i poprawiać jakość życia, chociaż wciąż brakuje przekonujących dowodów na zmniejszanie przez nie niedokrwienia i śmiertelność. Z kolei chirurgiczna i przeszkońska rewaskularyzacja przezmięśniowa (*transmyocardial revascularization*) zostały zarzucone, ponieważ tego typu zabiegi są nieskuteczne.

9.9. PODSTAWOWA OPIEKA ZDROWOTNA (PATRZ DODATEK INTERNETOWY)

Lekarze podstawowej opieki zdrowotnej odgrywają ważną rolę w identyfikacji i leczeniu pacjentów ze stabilną CAD. Ich rola polega w szczególności na:

- identyfikacji pacjentów trafiających do nich z objawami mogącymi wynikać ze stabilnej CAD, którzy wymagają dalszej oceny i diagnostyki;
- identyfikacji pacjentów zagrożonych wystąpieniem stabilnej CAD i zapewnianiu im aktywnego leczenia czynników

ryzyka poddających się modyfikacji, obejmującego zmiany stylu życia i inne interwencje terapeutyczne, w celu zmniejszenia przyszłego ryzyka;

- uświadomieniu pacjentom ze stabilną CAD korzyści z OMT, zarówno w zakresie kontroli objawów klinicznych, jak i poprawy rokowania, a w odpowiednich przypadkach również korzyści z leczenia przeszkońskiego lub chirurgicznego;
- objęciu pacjentów ze stabilną CAD systematycznym nadzorem, aby można było w odpowiednich odstępach czasu dokonywać ponownej oceny objawów klinicznych występujących u pacjenta, stosowanych leków i czynników ryzyka.

9.10. LUKI W DOWODACH (PATRZ DODATEK INTERNETOWY)

Niniejsze wytyczne mają ograniczenia wynikające z niedoskonałości dostępnych dowodów, niepewności dotyczących najlepszych metod obrazowania, a także braku pewności w kwestii współcześnie najlepszej farmakoterapii i rzeczywistych korzyści z rewaskularyzacji mięśnia sercowego.

Tekst „Wytyczne ESC dotyczące postępowania w stabilnej chorobie wieńcowej w 2013 roku” uzyskał akredytację Europejskiej Rady ds. Akredytacji w Kardiologii (EBAC, *European Board for Accreditation in Cardiology*) jako materiał programu kształcenia ustawicznego (podyplomowego) w medycynie (CME, *Continuing Medical Education*). EBAC działa zgodnie ze standardami jakości Europejskiej Rady Akredytacyjnej ds. Kształcenia Ustawicznego w Medycynie (EACCME, *European Accreditation Council for Continuing Medical Education*), będącej instytucją Europejskiej Unii Lekarzy Specjalistów (UEMS, *European Union of Medical Specialists*). Zgodnie z wytycznymi EBAC/EACCME wszyscy autorzy uczestniczący w tym programie ujawnili potencjalne konflikty interesów, które mogłyby wpłynąć na ich nastawienie do niniejszej publikacji. Komitet Organizacyjny (*Organizing Committee*) jest odpowiedzialny za to, aby wszystkie potencjalne konflikty interesów odnoszące się do programu zostały ujawnione uczestnikom przed podjęciem działań w ramach programu CME.

Pytania sprawdzające do tego artykułu, które umożliwiają uzyskanie punktów programu CME, są dostępne na stronach internetowych czasopisma *European Heart Journal* (<http://www.oxforde-learning.com/eurheartj>) oraz ESC (<http://www.escardio.org/guidelines>).

Piśmiennictwo

1. Hamm CW, Bassand JP, Agewall S et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*, 2011; 32: 2999–3054.
2. Greenland P, Alpert JS, Beller GA et al. 2010 ACCF/AHA guideline for assessment of cardiovascular risk in asymptomatic adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*, 2010; 56: e50–e103.
3. Fox K, Garcia MA, Ardissino D et al. Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary: The Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*, 2006; 27: 1341–1381.
4. Gibbons RJ, Chatterjee K, Daley J et al. ACC/AHA/ACP-ASIM guidelines for the management of patients with chronic stable angina: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Patients With Chronic Stable Angina). *J Am Coll Cardiol*, 1999; 33: 2092–2197.
5. Campeau L. The Canadian Cardiovascular Society grading of angina pectoris revisited 30 years later. *Can J Cardiol*, 2002; 18: 371–379.
6. Anderson JL, Adams CD, Antman EM et al. ACC/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non-ST-Elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction) developed in collaboration with the American College of Emergency Physicians, the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and the Society of Thoracic Surgeons endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation and the Society for Academic Emergency Medicine. *J Am Coll Cardiol*, 2007; 50: e1–e157.
7. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS et al. Third universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J*, 2012; 33: 2551–2567.
8. Ndrepepa G, Braun S, Mehilli J et al. Prognostic value of sensitive troponin T in patients with stable and unstable angina and undetectable conventional troponin. *Am Heart J*, 2011; 161: 68–75.
9. Omland T, de Lemos JA, Sabatine MS et al. A sensitive cardiac troponin T assay in stable coronary artery disease. *N Engl J Med*, 2009; 361: 2538–2547.
10. Crea F. Chronic ischaemic heart disease. In: ESC textbook of cardiology. Oxford University Press, Oxford 2010.
11. Crea F, Pupita G, Galassi AR et al. Role of adenosine in pathogenesis of anginal pain. *Circulation*, 1990; 81: 164–172.
12. Rose GA, Blackburn H. Cardiovascular survey methods. Monogr Ser World Health Organ, 1968; 56: 1–188.
13. National Institutes of Health NH, Lung, and Blood Institute. Morbidity & Mortality: 2012 Chart Book on Cardiovascular, Lung, and Blood Diseases. National Heart, Lung, and Blood Institute, Bethesda, MD 2012.
14. Reis SE, Holubkov R, Conrad Smith AJ et al. Coronary microvascular dysfunction is highly prevalent in women with chest pain in the absence of coronary artery disease: results from the NHLBIWISE study. *Am Heart J*, 2001; 141: 735–741.
15. Han SH, Bae JH, Holmes DR Jr et al. Sex differences in atheroma burden and endothelial function in patients with early coronary atherosclerosis. *Eur Heart J*, 2008; 29: 1359–1369.
16. Hemingway H, McCallum A, Shipley M et al. Incidence and prognostic implications of stable angina pectoris among women and men. *JAMA*, 2006; 295: 1404–1411.
17. Ducimetiere P, Ruidavets JB, Montaye M et al. Five-year incidence of angina pectoris and other forms of coronary heart disease in healthy men aged 50–59 in France and Northern Ireland: the Prospective Epidemiological Study of Myocardial Infarction (PRIME) Study. *Int J Epidemiol*, 2001; 30: 1057–1062.
18. Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM et al. Heart disease and stroke statistics: 2012 update: a report from the American heart association. *Circulation*, 2012; 125: e2–e220.
19. Ong P, Athanasiadis A, Borgulya G et al. High prevalence of a pathological response to acetylcholine testing in patients with stable angina pectoris and unobstructed coronary arteries. The ACOVA Study (Abnormal COronary VAse motion in patients with stable angina and unobstructed coronary arteries). *J Am Coll Cardiol*, 2012; 59: 655–662.
20. Kitta Y, Obata JE, Nakamura T et al. Persistent impairment of endothelial vasomotor function has a negative impact on outcome in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*, 2009; 53: 323–330.
21. Gulati M, Cooper-DeHoff RM, McClure C et al. Adverse cardiovascular outcomes in women with nonobstructive coronary artery disease: a report from the Women's Ischemia Syndrome Evaluation Study and the St James Women Take Heart Project. *Arch Intern Med*, 2009; 169: 843–850.
22. Jespersen L, Hvelplund A, Abildstrom SZ et al. Stable angina pectoris with no obstructive coronary artery disease is associated with increased risks of major adverse cardiovascular events. *Eur Heart J*, 2012; 33: 734–744.
23. Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK et al. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med*, 2007; 356: 1503–1516.
24. Chung SC, Hlatky MA, Faxon D et al. The effect of age on clinical outcomes and health status BARI 2D (Bypass Angioplasty Revascularization Investigation in Type 2 Diabetes). *J Am Coll Cardiol*, 2011; 58: 810–819.
25. Frye RL, August P, Brooks MM et al. A randomized trial of therapies for type 2 diabetes and coronary artery disease. *N Engl J Med*, 2009; 360: 2503–2515.
26. Henderson RA, Pocock SJ, Clayton TC et al. Seven-year outcome in the RITA-2 trial: coronary angioplasty versus medical therapy. *J Am Coll Cardiol*, 2003; 42: 1161–1170.
27. Poole-Wilson PA, Lubsen J, Kirwan BA et al. Effect of long-acting nifedipine on mortality and cardiovascular morbidity in patients with stable angina requiring treatment (ACTION trial): randomised controlled trial. *Lancet*, 2004; 364: 849–857.
28. Steg PG, Greenlaw N, Tardif JC et al. Women and men with stable coronary artery disease have similar clinical outcomes: insights from the international prospective CLARIFY registry. *Eur Heart J*, 2012; 33: 2831–2840.
29. Daly CA, De Stavola B, Sendon JL et al. Predicting prognosis in stable angina: results from the Euro heart survey of stable angina: prospective observational study. *BMJ*, 2006; 332: 262–267.
30. Steg PG, Bhatt DL, Wilson PW et al. One-year cardiovascular event rates in outpatients with atherothrombosis. *JAMA*, 2007; 297: 1197–1206.
31. Bayturan O, Kapadia S, Nicholls SJ et al. Clinical predictors of plaque progression despite very low levels of low-density lipoprotein cholesterol. *J Am Coll Cardiol*, 2010; 55: 2736–2742.
32. Chhatrivala AK, Nicholls SJ, Wang TH et al. Low levels of low-density lipoprotein cholesterol and blood pressure and progression of coronary atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol*, 2009; 53: 1110–1115.
33. Kronmal RA, McClelland RL, Detrano R et al. Risk factors for the progression of coronary artery calcification in asymptomatic subjects: results from the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Circulation*, 2007; 115: 2722–2730.
34. Nicholls SJ, Hsu A, Wolski K et al. Intravascular ultrasound-derived measures of coronary atherosclerotic plaque burden and clinical outcome. *J Am Coll Cardiol*, 2010; 55: 2399–2407.
35. Pekkanen J, Linn S, Heiss G et al. Ten-year mortality from cardiovascular disease in relation to cholesterol level among men with and without preexisting cardiovascular disease. *N Engl J Med*, 1990; 322: 1700–1707.
36. Bayturan O, Tuzcu EM, Uno K et al. Comparison of rates of progression of coronary atherosclerosis in patients with diabetes mellitus versus those with the metabolic syndrome. *Am J Cardiol*, 2010; 105: 1735–1739.
37. Perk J, De Backer G, Gohlke H et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012): The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). Developed with the special contribution of the

- European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J*, 2012; 33: 1635–1701.
38. Frey P, Waters DD, DeMicco DA et al. Impact of smoking on cardiovascular events in patients with coronary disease receiving contemporary medical therapy (from the Treating to New Targets [TNT] and the Incremental Decrease in End Points Through Aggressive Lipid Lowering [IDEAL] trials). *Am J Cardiol*, 2011; 107: 145–150.
 39. Otaki Y, Gransar H, Berman DS et al. Impact of family history of coronary artery disease in young individuals (from the CONFIRM registry). *Am J Cardiol*, 2013; 111: 1081–1086.
 40. Nicholls SJ, Ballantyne CM, Barter PJ et al. Effect of two intensive statin regimens on progression of coronary disease. *N Eng J Med*, 2011; 365: 2078–2087.
 41. Mock MB, Ringqvist I, Fisher LD et al. Survival of medically treated patients in the coronary artery surgery study (CASS) registry. *Circulation*, 1982; 66: 562–568.
 42. Harris PJ, Harrell FE Jr., Lee KL et al. Survival in medically treated coronary artery disease. *Circulation*, 1979; 60: 1259–1269.
 43. Diaz A, Bourassa MG, Guertin MC, Tardif JC. Long-term prognostic value of resting heart rate in patients with suspected or proven coronary artery disease. *Eur Heart J*, 2005; 26: 967–974.
 44. Califf RM, Armstrong PW, Carver JR et al. 27th Bethesda Conference: matching the intensity of risk factor management with the hazard for coronary disease events. Task Force 5. Stratification of patients into high, medium and low risk subgroups for purposes of risk factor management. *J Am Coll Cardiol*, 1996; 27: 1007–1019.
 45. Califf RM, Mark DB, Harrell FE Jr. et al. Importance of clinical measures of ischemia in the prognosis of patients with documented coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*, 1988; 11: 20–26.
 46. Ladwig KH, Rollig B, Breithardt G et al. Post-infarction depression and incomplete recovery 6 months after acute myocardial infarction. *Lancet*, 1994; 343: 20–23.
 47. Frasure-Smith N, Lesperance F, Talajic M. Depression following myocardial infarction. Impact on 6-month survival. *JAMA*, 1993; 270: 1819–1825.
 48. Amsterdam EA, Kirk JD, Bluemke DA et al. Testing of low-risk patients presenting to the emergency department with chest pain: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*, 2010; 122: 1756–1776.
 49. Lockie TP, Rolandi MC, Guilcher A et al. Synergistic adaptations to exercise in the systemic and coronary circulations that underlie the warm-up angina phenomenon. *Circulation*, 2012; 126: 2565–2574.
 50. Diamond GA. A clinically relevant classification of chest discomfort. *J Am Coll Cardiol*, 1983; 1: 574–575.
 51. Lanza GA, Sestito A, Sgueglia GA et al. Current clinical features, diagnostic assessment and prognostic determinants of patients with variant angina. *Int J Cardiol*, 2007; 118: 41–47.
 52. Lanza GA, Crea F. Primary coronary microvascular dysfunction: clinical presentation, pathophysiology, and management. *Circulation*, 2010; 121: 2317–2325.
 53. Campeau L. Letter: Grading of angina pectoris. *Circulation*, 1976; 54: 522–523.
 54. Boesner S, Haasenritter J, Becker A et al. Ruling out coronary artery disease in primary care: development and validation of a simple prediction rule. *CMAJ*, 2010; 182: 1295–1300.
 55. Boesner S, Becker A, Abu Hani M et al. Accuracy of symptoms and signs for coronary heart disease assessed in primary care. *Br J Gen Pract*, 2010; 60: e246–e257.
 56. Madjid M, Fatemi O. Components of the complete blood count as risk predictors for coronary heart disease: in-depth review and update. *Tex Heart Inst J*, 2013; 40: 17–29.
 57. Ryden L. ESC Guideline diabetes 2013. *Eur Heart J*, 2013.
 58. Bartnik M, Ryden L, Malmberg K et al. Oral glucose tolerance test is needed for appropriate classification of glucose regulation in patients with coronary artery disease: a report from the Euro Heart Survey on Diabetes and the Heart. *Heart*, 2007; 93: 72–77.
 59. Lenzen M, Ryden L, Ohrvik J et al. Diabetes known or newly detected, but not impaired glucose regulation, has a negative influence on 1-year outcome in patients with coronary artery disease: a report from the Euro Heart Survey on diabetes and the heart. *Eur Heart J*, 2006; 27: 2969–2974.
 60. Selvin E, Steffes MW, Zhu H et al. Glycated hemoglobin, diabetes, and cardiovascular risk in nondiabetic adults. *N Eng J Med*, 2010; 362: 800–811.
 61. Gerstein HC, Islam S, Anand S et al. Dysglycaemia and the risk of acute myocardial infarction in multiple ethnic groups: an analysis of 15,780 patients from the INTERHEART study. *Diabetologia*, 2010; 53: 2509–2517.
 62. Reiner Z, Catapano AL, De Backer G et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J*, 2011; 32: 1769–1818.
 63. Sedlis SP, Jurkovic CT, Hartigan PM et al. Optimal medical therapy with or without percutaneous coronary intervention for patients with stable coronary artery disease and chronic kidney disease. *Am J Cardiol*, 2009; 104: 1647–1653.
 64. Reddan DN, Szczech LA, Tuttle RH et al. Chronic kidney disease, mortality, and treatment strategies among patients with clinically significant coronary artery disease. *J Am Soc Nephrol*, 2003; 14: 2373–2380.
 65. Di Angelantonio E, Chowdhury R, Sarwar N et al. Chronic kidney disease and risk of major cardiovascular disease and non-vascular mortality: prospective population based cohort study. *BMJ*, 2010; 341: c4986.
 66. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron*, 1976; 16: 31–41.
 67. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB et al. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med*, 1999; 130: 461–470.
 68. Inker LA, Schmid CH, Tighiouart H et al.; Investigators C-E. Estimating glomerular filtration rate from serum creatinine and cystatin C. *N Eng J Med*, 2012; 367: 20–29.
 69. Hemingway H, Philipson P, Chen R et al. Evaluating the quality of research into a single prognostic biomarker: a systematic review and meta-analysis of 83 studies of C-reactive protein in stable coronary artery disease. *PLoS Med*, 2010; 7: e1000286.
 70. Sabatine MS, Morrow DA, de Lemos JA et al. Evaluation of multiple biomarkers of cardiovascular stress for risk prediction and guiding medical therapy in patients with stable coronary disease. *Circulation*, 2012; 125: 233–240.
 71. Sutaria S, Philipson P, Fitzpatrick NK et al. Translational phases of evidence in a prognostic biomarker: a systematic review and meta-analysis of natriuretic peptides and the prognosis of stable coronary disease. *Heart*, 2012; 98: 615–622.
 72. Humphries SE, Drenos F, Ken-Dror G, Talmud PJ. Coronary heart disease risk prediction in the era of genome-wide association studies: current status and what the future holds. *Circulation*, 2010; 121: 2235–2248.
 73. Reichlin T, Hochholzer W, Bassetti S et al. Early diagnosis of myocardial infarction with sensitive cardiac troponin assays. *N Eng J Med*, 2009; 361: 858–867.
 74. Keller T, Zeller T, Peetz D et al. Sensitive troponin I assay in early diagnosis of acute myocardial infarction. *N Eng J Med*, 2009; 361: 868–877.
 75. da Silveira AD, Ribeiro RA, Rossini AP et al. Association of anemia with clinical outcomes in stable coronary artery disease. *Coron Artery Dis*, 2008; 19: 21–26.
 76. Schwarz PE, Li J, Lindstrom J, Tuomilehto J. Tools for predicting the risk of type 2 diabetes in daily practice. *Horm Metab Res*, 2009; 41: 86–97.
 77. Di Angelantonio E, Danesh J, Eiriksdottir G, Gudnason V. Renal function and risk of coronary heart disease in general populations: new prospective study and systematic review. *PLoS Med*, 2007; 4: e270.
 78. Androulakis A, Aznaouridis KA, Aggeli CJ et al. Transient ST-segment depression during paroxysms of atrial fibrillation in otherwise normal individuals: relation with underlying coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*, 2007; 50: 1909–1911.
 79. Daly C, Norrie J, Murdoch DL et al. The value of routine non-invasive tests to predict clinical outcome in stable angina. *Eur Heart J*, 2003; 24: 532–540.
 80. Douglas PS, Garcia MJ, Haines DE et al. ACCF/AHA/ASNC/HFSA/HRS/SCAI/SCCM/SCCT/SCMR 2011 Appropriate Use Criteria for Echocardiography. A Report of the American College of Cardiology Foundation Appropriate Use Criteria Task Force, American Society of Echocardiography, American Heart Association, American

- Society of Nuclear Cardiology, Heart Failure Society of America, Heart Rhythm Society, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Critical Care Medicine, Society of Cardiovascular Computed Tomography, and Society for Cardiovascular Magnetic Resonance Endorsed by the American College of Chest Physicians. *J Am Coll Cardiol*, 2011; 57: 1126–1166.
81. Korcarz CE, Hirsch AT, Bruce C et al. Carotid intima-media thickness testing by non-sonographer clinicians: the office practice assessment of carotid atherosclerosis study. *J Am Soc Echocardiogr*, 2008; 21: 117–122.
 82. Stein JH, Korcarz CE, Hurst RT et al. American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force. Use of carotid ultrasound to identify subclinical vascular disease and evaluate cardiovascular disease risk: a consensus statement from the American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force. Endorsed by the Society for Vascular Medicine. *J Am Soc Echocardiogr*, 2008; 21: 93–111.
 83. Plichart M, Celermajer DS, Zureik M et al. Carotid intima-media thickness in plaque-free site, carotid plaques and coronary heart disease risk prediction in older adults. The Three-City Study. *Atherosclerosis*, 2011; 219: 917–924.
 84. O'Mahony MS, Sim MF, Ho SF et al. Diastolic heart failure in older people. *Age Ageing*, 2003; 32: 519–524.
 85. Aroesty JM, McKay RG, Heller GV et al. Simultaneous assessment of left ventricular systolic and diastolic dysfunction during pacing-induced ischemia. *Circulation*, 1985; 71: 889–900.
 86. Shaw LJ, Bugiardini R, Merz CN. Women and ischemic heart disease: evolving knowledge. *J Am Coll Cardiol*, 2009; 54: 1561–1575.
 87. Hendel RC, Patel MR, Kramer CM et al. ACCF/ACR/SCCT/SCMR/ASNC/NASCI/SCAI/SIR 2006 appropriateness criteria for cardiac computed tomography and cardiac magnetic resonance imaging: a report of the American College of Cardiology Foundation Quality Strategic Directions Committee Appropriateness Criteria Working Group, American College of Radiology, Society of Cardiovascular Computed Tomography, Society for Cardiovascular Magnetic Resonance, American Society of Nuclear Cardiology, North American Society for Cardiac Imaging, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Interventional Radiology. *J Am Coll Cardiol*, 2006; 48: 1475–1497.
 88. Cohn PF, Fox KM, Daly C. Silent myocardial ischemia. *Circulation*, 2003; 108: 1263–1277.
 89. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*, 2012; 33: 1787–1847.
 90. Diamond GA, Forrester JS. Analysis of probability as an aid in the clinical diagnosis of coronary artery disease. *N Eng J Med*, 1979; 300: 1350–1358.
 91. Gibbons RJ, Abrams J, Chatterjee K et al. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with chronic stable angina: summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients With Chronic Stable Angina). *Circulation*, 2003; 107: 149–158.
 92. Diamond GA, Kaul S. Gone fishing!: on the “real-world” accuracy of computed tomographic coronary angiography: Comment on the “Ontario multidetector computed tomographic coronary angiography study”. *Arch Intern Med*, 2011; 171: 1029–1031.
 93. Mark DB, Hlatky MA, Harrell FE Jr et al. Exercise treadmill score for predicting prognosis in coronary artery disease. *Ann Intern Med*, 1987; 106: 793–800.
 94. Froelicher VF, Lehmann KG, Thomas R et al. The electrocardiographic exercise test in a population with reduced workup bias: diagnostic performance, computerized interpretation, and multivariable prediction. Veterans Affairs Cooperative Study in Health Services #016 (QUEXTA) Study Group. *Quantitative Exercise Testing and Angiography*. *Ann Intern Med*, 1998; 128: 965–974.
 95. Morise AP, Diamond GA. Comparison of the sensitivity and specificity of exercise electrocardiography in biased and unbiased populations of men and women. *Am Heart J*, 1995; 130: 741–747.
 96. Heijenbroek-Kal MH, Fleischmann KE, Hunink MG. Stress echocardiography, stress single-photon-emission computed tomography and electron beam computed tomography for the assessment of coronary artery disease: a meta-analysis of diagnostic performance. *Am Heart J*, 2007; 154: 415–423.
 97. Mc Ardle BA, Dowsley TF, deKemp RA et al. Does rubidium-82 PET have superior accuracy to SPECT perfusion imaging for the diagnosis of obstructive coronary disease?: A systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*, 2012; 60: 1828–1837.
 98. de Jong MC, Genders TS, van Geuns RJ et al. Diagnostic performance of stress myocardial perfusion imaging for coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur Radiol*, 2012; 22: 1881–1895.
 99. Higgins JP, Williams G, Nagel JS, Higgins JA. Left bundle-branch block artifact on single photon emission computed tomography with technetium Tc 99m (Tc-99m) agents: mechanisms and a method to decrease false-positive interpretations. *Am Heart J*, 2006; 152: 619–626.
 100. Nandalur KR, Dwamena BA, Choudhri AF et al. Diagnostic performance of stress cardiac magnetic resonance imaging in the detection of coronary artery disease: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*, 2007; 50: 1343–1353.
 101. Hamon M, Fau G, Nee G et al. Meta-analysis of the diagnostic performance of stress perfusion cardiovascular magnetic resonance for detection of coronary artery disease. *J Cardiovasc Magn Reson*, 2010; 12: 29.
 102. Schwitzer J, Wacker CM, Wilke N et al. MR-IMPACT II: Magnetic Resonance Imaging for Myocardial Perfusion Assessment in Coronary artery disease Trial: perfusion-cardiac magnetic resonance vs. single-photon emission computed tomography for the detection of coronary artery disease: a comparative multicentre, multivendor trial. *Eur Heart J*, 2012; 34: 775–781.
 103. Budoff MJ, Dowe D, Jollis JG et al. Diagnostic performance of 64-multidetector row coronary computed tomographic angiography for evaluation of coronary artery stenosis in individuals without known coronary artery disease: results from the prospective multicenter ACCURACY (Assessment by Coronary Computed Tomographic Angiography of Individuals Undergoing Invasive Coronary Angiography) trial. *J Am Coll Cardiol*, 2008; 52: 1724–1732.
 104. Miller JM, Rochitte CE, Dewey M et al. Diagnostic performance of coronary angiography by 64-row CT. *N Eng J Med*, 2008; 359: 2324–2336.
 105. Meijboom WB, Meijs MF, Schuijf JD et al. Diagnostic accuracy of 64-slice computed tomography coronary angiography: a prospective, multicenter, multivendor study. *J Am Coll Cardiol*, 2008; 52: 2135–2144.
 106. Jaarsma C, Leiner T, Bekkers SC et al. Diagnostic performance of noninvasive myocardial perfusion imaging using single-photon emission computed tomography, cardiac magnetic resonance, and positron emission tomography imaging for the detection of obstructive coronary artery disease: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*, 2012; 59: 1719–1728.
 107. National Institute for Health and Clinical Excellence. (2010) Chest pain of recent onset. (Clinical guideline 95.). <http://guidance.nice.org.uk/CG95>., <http://www.nice.org.uk/guidance/CG95> (7 August 2013).
 108. Genders TS, Steyerberg EW, Alkadhi H et al. A clinical prediction rule for the diagnosis of coronary artery disease: validation, updating, and extension. *Eur Heart J*, 2011; 32: 1316–1330.
 109. Miller TD, Roger VL, Hodge DO, Gibbons RJ. A simple clinical score accurately predicts outcome in a community-based population undergoing stress testing. *Am J Med*, 2005; 118: 866–872.
 110. Tonino PA, De Bruyne B, Pijls NH et al. Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention. *N Eng J Med*, 2009; 360: 213–224.
 111. Abbara S, Arbab-Zadeh A, Callister TQ et al. SCCT guidelines for performance of coronary computed tomographic angiography: a report of the Society of Cardiovascular Computed Tomography Guidelines Committee. *J Cardiovasc Comput Tomogr*, 2009; 3: 190–204.
 112. Genders TS, Meijboom WB, Meijs MF et al. CT coronary angiography in patients suspected of having coronary artery disease: decision making from various perspectives in the face of uncertainty. *Radiology*, 2009; 253: 734–744.
 113. Belardinelli R, Lacialaprice F, Carle F et al. Exercise-induced myocardial ischaemia detected by cardiopulmonary exercise testing. *Eur Heart J*, 2003; 24: 1304–1313.

114. Pradhan R, Chaudhary A, Donato AA. Predictive accuracy of ST depression during rapid atrial fibrillation on the presence of obstructive coronary artery disease. *Am J Emerg Med*, 2012; 30: 1042–1047.
115. Shaw LJ, Mieres JH, Hendel RH et al. Comparative effectiveness of exercise electrocardiography with or without myocardial perfusion single photon emission computed tomography in women with suspected coronary artery disease: results from the What Is the Optimal Method for Ischemia Evaluation in Women (WOMEN) trial. *Circulation*, 2011; 124: 1239–1249.
116. Gianrossi R, Detrano R, Mulvihill D et al. Exercise-induced ST depression in the diagnosis of coronary artery disease. A meta-analysis. *Circulation* 1989; 80: 87–98.
117. Fleischmann KE, Hunink MG, Kuntz KM, Douglas PS. Exercise echocardiography or exercise SPECT imaging? A meta-analysis of diagnostic test performance. *JAMA*, 1998; 280: 913–920.
118. Chelliah R, Anantharam B, Burden L et al. Independent and incremental value of stress echocardiography over clinical and stress electrocardiographic parameters for the prediction of hard cardiac events in new-onset suspected angina with no history of coronary artery disease. *Eur J Echocardiogr*, 2010; 11: 875–882.
119. Marwick TH, Shaw L, Case C et al. Clinical and economic impact of exercise electrocardiography and exercise echocardiography in clinical practice. *Eur Heart J*, 2003; 24: 1153–1163.
120. Mattered JA, Arain SA, Sinusas AJ et al. Exercise testing with myocardial perfusion imaging in patients with normal baseline electrocardiograms: cost savings with a stepwise diagnostic strategy. *J Nucl Cardiol*, 1998; 5: 498–506.
121. Sicari R, Nihoyannopoulos P, Evangelista A et al. Stress echocardiography expert consensus statement: European Association of Echocardiography (EAE) (a registered branch of the ESC). *Eur J Echocardiogr*, 2008; 9: 415–437.
122. Senior R, Becher H, Monaghan M et al. Contrast echocardiography: evidence-based recommendations by European Association of Echocardiography. *Eur J Echocardiogr*, 2009; 10: 194–212.
123. Senior R, Moreo A, Gaibazzi N et al. Comparison of Sulfur Hexafluoride Microbubble (SonoVue)-Enhanced Myocardial Echocardiography to gated Single Photon Emission Computerized Tomography for the Detection of Significant Coronary Artery Disease: A Large European Multicentre Study. *J Am Coll Cardiol*, 2013; pii: S0735-1097 (13) 02262-6. doi: 10.1016/j.jacc.2013.04.082. [Epub ahead of print].
124. Plana JC, Mikati IA, Dokainish H et al. A randomized cross-over study for evaluation of the effect of image optimization with contrast on the diagnostic accuracy of dobutamine echocardiography in coronary artery disease The OPTIMIZE Trial. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2008; 1: 145–152.
125. Voigt JU, Exner B, Schmiedehausen K et al. Strain-rate imaging during dobutamine stress echocardiography provides objective evidence of inducible ischemia. *Circulation*, 2003; 107: 2120–2126.
126. Imbert L, Poussier S, Franken PR et al. Compared performance of high-sensitivity cameras dedicated to myocardial perfusion SPECT: a comprehensive analysis of phantom and human images. *J Nucl Med*, 2012; 53: 1897–1903.
127. Ritchie JL, Bateman TM, Bonow RO et al. Guidelines for clinical use of cardiac radionuclide imaging. Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Assessment of Diagnostic and Therapeutic Cardiovascular Procedures (Committee on Radionuclide Imaging), developed in collaboration with the American Society of Nuclear Cardiology. *J Am Coll Cardiol*, 1995; 25: 521–547.
128. Al Jaroudi W, Iskandrian AE. Regadenoson: a new myocardial stress agent. *J Am Coll Cardiol*, 2009; 54: 1123–1130.
129. Bateman TM, Heller GV, McGhie AI et al. Diagnostic accuracy of rest/stress ECG-gated Rb-82 myocardial perfusion PET: comparison with ECG-gated Tc-99m sestamibi SPECT. *J Nucl Cardiol*, 2006; 13: 24–33.
130. Di Carli MF, Hachamovitch R. New technology for noninvasive evaluation of coronary artery disease. *Circulation*, 2007; 115: 1464–1480.
131. Kajander S, Joutsiniemi E, Saraste M et al. Cardiac positron emission tomography/computed tomography imaging accurately detects anatomically and functionally significant coronary artery disease. *Circulation*, 2010; 122: 603–613.
132. Nagel E, Lehmkuhl HB, Bocksch W et al. Noninvasive diagnosis of ischemia-induced wall motion abnormalities with the use of high-dose dobutamine stress MRI: comparison with dobutamine stress echocardiography. *Circulation*, 1999; 99: 763–770.
133. Wahl A, Paetsch I, Gollesch A et al. 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.
134. Secknus MA, Marwick TH. Evolution of dobutamine echocardiography protocols and indications: safety and side effects in 3,011 studies over 5 years. *J Am Coll Cardiol*, 1997; 29: 1234–1240.
135. Hundley WG, Hamilton CA, Thomas MS et al. Utility of fast cine magnetic resonance imaging and display for the detection of myocardial ischemia in patients not well suited for second harmonic stress echocardiography. *Circulation*, 1999; 100: 1697–1702.
136. Greenwood JP, Maredia N, Younger JF et al. Cardiovascular magnetic resonance and single-photon emission computed tomography for diagnosis of coronary heart disease (CE-MARC): a prospective trial. *Lancet*, 2012; 379: 453–460.
137. Heydari B, Jerosch-Herold M, Kwong RY. Assessment of myocardial ischemia with cardiovascular magnetic resonance. *Prog Cardiovasc Dis*, 2011; 54: 191–203.
138. Lockie T, Ishida M, Perera D et al. High-resolution magnetic resonance myocardial perfusion imaging at 3.0-Tesla to detect hemodynamically significant coronary stenoses as determined by fractional flow reserve. *J Am Coll Cardiol*, 2011; 57: 70–75.
139. Cheng AS, Pegg TJ, Karamitsos TD et al. Cardiovascular magnetic resonance perfusion imaging at 3-tesla for the detection of coronary artery disease: a comparison with 1.5-tesla. *J Am Coll Cardiol*, 2007; 49: 2440–2449.
140. Bernhardt P, Walcher T, Rottbauer W, Wohrle J. Quantification of myocardial perfusion reserve at 1.5 and 3.0 Tesla: a comparison to fractional flow reserve. *Int J Cardiovasc Imaging*, 2012; 28: 2049–2056.
141. Gaemperli O, Bengel FM, Kaufmann PA. Cardiac hybrid imaging. *Eur Heart J*, 2011; 32: 2100–2108.
142. Pazhenkottil AP, Nkoulou RN, Ghadri JR et al. Prognostic value of cardiac hybrid imaging integrating single-photon emission computed tomography with coronary computed tomography angiography. *Eur Heart J*, 2011; 32: 1465–1471.
143. Sabharwal NK, Stoykova B, Taneja AK, Lahiri A. A randomized trial of exercise treadmill ECG versus stress SPECT myocardial perfusion imaging as an initial diagnostic strategy in stable patients with chest pain and suspected CAD: cost analysis. *J Nucl Cardiol*, 2007; 14: 174–186.
144. Underwood SR, Anagnostopoulos C, Cerqueira M et al. Myocardial perfusion scintigraphy: the evidence. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2004; 31: 261–291.
145. Garber AM, Solomon NA. Cost-effectiveness of alternative test strategies for the diagnosis of coronary artery disease. *Ann Intern Med*, 1999; 130: 719–728.
146. Yao SS, Qureshi E, Sherrid MV, Chaudhry FA. Practical applications in stress echocardiography: risk stratification and prognosis in patients with known or suspected ischemic heart disease. *J Am Coll Cardiol*, 2003; 42: 1084–1090.
147. Berman DS, Hachamovitch R, Kiat H et al. Incremental value of prognostic testing in patients with known or suspected ischemic heart disease: a basis for optimal utilization of exercise technetium-99m sestamibi myocardial perfusion single-photon emission computed tomography. *J Am Coll Cardiol*, 1995; 26: 639–647.
148. Doesch C, Seeger A, Doering J et al. Risk stratification by adenosine stress cardiac magnetic resonance in patients with coronary artery stenoses of intermediate angiographic severity. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2009; 2: 424–433.
149. Yao SS, Bangalore S, Chaudhry FA. Prognostic implications of stress echocardiography and impact on patient outcomes: an effective gatekeeper for coronary angiography and revascularization. *J Am Soc Echocardiogr*, 2010; 23: 832–839.
150. Halliburton S, Arbab-Zadeh A, Dey D et al. State-of-the-art in CT hardware and scan modes for cardiovascular CT. *J Cardiovasc Comput Tomogr*, 2012; 6: 154–163.
151. Hausleiter J, Martinoff S, Hadamitzky M et al. Image quality and radiation exposure with a low tube voltage protocol for coronary CT angiography results of the PROTECTION II Trial. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2010; 3: 1113–1123.

152. Agatston AS, Janowitz WR, Hildner FJ et al. Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography. *J Am Coll Cardiol*, 1990; 15: 827–832.
153. O'Rourke RA, Brundage BH, Froelicher VF et al. American College of Cardiology/American Heart Association Expert Consensus document on electron-beam computed tomography for the diagnosis and prognosis of coronary artery disease. *Circulation*, 2000; 102: 126–140.
154. Marwan M, Ropers D, Pflederer T et al. Clinical characteristics of patients with obstructive coronary lesions in the absence of coronary calcification: an evaluation by coronary CT angiography. *Heart*, 2009; 95: 1056–1060.
155. Brodoefel H, Burgstahler C, Tsiflikas I et al. Dual-source CT: effect of heart rate, heart rate variability, and calcification on image quality and diagnostic accuracy. *Radiology*, 2008; 247: 346–355.
156. Chen CC, Chen CC, Hsieh IC et al. The effect of calcium score on the diagnostic accuracy of coronary computed tomography angiography. *Int J Cardiovasc Imaging*, 2011; 27 (suppl. 1): 37–42.
157. van Werkhoven JM, de Boer SM, Schuijff JD et al. Impact of clinical presentation and pretest likelihood on the relation between calcium score and computed tomographic coronary angiography. *Am J Cardiol*, 2010; 106: 1675–1679.
158. Meijns MF, Meijboom WB, Prokop M et al. Is there a role for CT coronary angiography in patients with symptomatic angina? Effect of coronary calcium score on identification of stenosis. *Int J Cardiovasc Imaging*, 2009; 25: 847–854.
159. Vavere AL, Arbab-Zadeh A, Rochitte CE et al. Coronary artery stenoses: accuracy of 64-detector row CT angiography in segments with mild, moderate, or severe calcification: a subanalysis of the CORE-64 trial. *Radiology*, 2011; 261: 100–108.
160. Alkadhi H, Scheffel H, Desbiolles L et al. Dual-source computed tomography coronary angiography: influence of obesity, calcium load, and heart rate on diagnostic accuracy. *Eur Heart J*, 2008; 29: 766–776.
161. Westwood ME, Raatz HD, Misso K et al. Systematic review of the accuracy of dual-source cardiac CT for detection of arterial stenosis in difficult to image patient groups. *Radiology*, 2013; 267: 387–95.
162. Paech DC, Weston AR. A systematic review of the clinical effectiveness of 64-slice or higher computed tomography angiography as an alternative to invasive coronary angiography in the investigation of suspected coronary artery disease. *BMC Cardiovasc Disord*, 2011; 11: 32.
163. Ropers D, Pohle FK, Kuettner A et al. Diagnostic accuracy of non-invasive coronary angiography in patients after bypass surgery using 64-slice spiral computed tomography with 330-ms gantry rotation. *Circulation*, 2006; 114: 2334–2341.
164. Weustink AC, Nieman K, Pugliese F et al. Diagnostic accuracy of computed tomography angiography in patients after bypass grafting: comparison with invasive coronary angiography. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2009; 2: 816–824.
165. Min JK, Dunning A, Lin FY et al. Age- and sex-related differences in all-cause mortality risk based on coronary computed tomography angiography findings: results from the International Multicenter CONFIRM (Coronary CT Angiography Evaluation for Clinical Outcomes: An International Multicenter Registry) of 23,854 patients without known coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*, 2011; 58: 849–860.
166. Hadamitzky M, Freissmuth B, Meyer T et al. Prognostic value of coronary computed tomographic angiography for prediction of cardiac events in patients with suspected coronary artery disease. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2009; 2: 404–411.
167. Chow BJ, Small G, Yam Y et al. Incremental prognostic value of cardiac computed tomography in coronary artery disease using CONFIRM: COroNary computed tomography angiography evaluation for clinical outcomes: an International Multicenter registry. *Circ Cardiovasc Imaging*, 2011; 4: 463–472.
168. Meijboom WB, van Mieghem CA, Mollet NR et al. 64-slice computed tomography coronary angiography in patients with high, intermediate, or low pretest probability of significant coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*, 2007; 50: 1469–1475.
169. Min JK, Leipsic J, Pencina MJ et al. Diagnostic accuracy of fractional flow reserve from anatomic CT angiography. *JAMA*, 2012; 308: 1237–1245.
170. Kato S, Kitagawa K, Ishida N et al. Assessment of coronary artery disease using magnetic resonance coronary angiography: a national multi-center trial. *J Am Coll Cardiol*, 2010; 56: 983–991.
171. Sakuma H. Coronary CT versus MR angiography: the role of MR angiography. *Radiology*, 2011; 258: 340–349.
172. Wijns W, Kolh P, Danchin N et al. Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J*, 2010; 31: 2501–2555.
173. Jolly SS, Amlani S, Hamon M et al. Radial versus femoral access for coronary angiography or intervention and the impact on major bleeding and ischemic events: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Am Heart J*, 2009; 157: 132–140.
174. Arora N, Matheny ME, Sepke C, Resnic FS. A propensity analysis of the risk of vascular complications after cardiac catheterization procedures with the use of vascular closure devices. *Am Heart J*, 2007; 153: 606–611.
175. Noto TJ Jr., Johnson LW, Krone R et al. Cardiac catheterization 1990: a report of the Registry of the Society for Cardiac Angiography and Interventions (SCA&I). *Cathet Cardiovasc Diagn*, 1991; 24: 75–83.
176. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *Lancet*, 2000; 355: 253–259.
177. Effect of nicorandil on coronary events in patients with stable angina: the Impact Of Nicorandil in Angina (IONA) randomised trial. *Lancet*, 2002; 359: 1269–1275.
178. Hjemdahl P, Eriksson SV, Held C et al. Favourable long term prognosis in stable angina pectoris: an extended follow up of the angina prognosis study in Stockholm (APSIS). *Heart*, 2006; 92: 177–182.
179. Wilson PW, D'Agostino R Sr., Bhatt DL et al. An international model to predict recurrent cardiovascular disease. *Am J Med*, 2012; 125: 695–703.
180. Weiner DA, Ryan TJ, McCabe CH et al. Prognostic importance of a clinical profile and exercise test in medically treated patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*, 1984; 3: 772–779.
181. Hammermeister KE, DeRouen TA, Dodge HT. Variables predictive of survival in patients with coronary disease. Selection by univariate and multivariate analyses from the clinical, electrocardiographic, exercise, arteriographic, and quantitative angiographic evaluations. *Circulation*, 1979; 59: 421–430.
182. Pryor DB, Shaw L, McCants CB et al. Value of the history and physical in identifying patients at increased risk for coronary artery disease. *Ann Intern Med*, 1993; 118: 81–90.
183. Emond M, Mock MB, Davis KB et al. Long-term survival of medically treated patients in the Coronary Artery Surgery Study (CASS) Registry. *Circulation*, 1994; 90: 2645–2657.
184. Mahmarian JJ, Dakik HA, Filipchuk NG et al. An initial strategy of intensive medical therapy is comparable to that of coronary revascularization for suppression of scintigraphic ischemia in high-risk but stable survivors of acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*, 2006; 48: 2458–2467.
185. Hachamovitch R, Rozanski A, Shaw LJ et al. Impact of ischaemia and scar on the therapeutic benefit derived from myocardial revascularization vs. medical therapy among patients undergoing stress-rest myocardial perfusion scintigraphy. *Eur Heart J*, 2011; 32: 1012–1024.
186. Rihal CS, Davis KB, Kennedy JW, Gersh BJ. The utility of clinical, electrocardiographic, and roentgenographic variables in the prediction of left ventricular function. *Am J Cardiol*, 1995; 75: 220–223.
187. Raymond I, Pedersen F, Steensgaard-Hansen F et al. Prevalence of impaired left ventricular systolic function and heart failure in a middle aged and elderly urban population segment of Copenhagen. *Heart*, 2003; 89: 1422–1449.
188. Ashley EA, Myers J, Froelicher V. Exercise testing in clinical medicine. *Lancet*, 2000; 356: 1592–1597.
189. Mark DB, Shaw L, Harrell FE Jr et al. Prognostic value of a treadmill exercise score in outpatients with suspected coronary artery disease. *N Eng J Med*, 1991; 325: 849–853.
190. Schinkel AF, Bax JJ, Geleijnse ML et al. Noninvasive evaluation of ischaemic heart disease: myocardial perfusion imaging or stress echocardiography? *Eur Heart J*, 2003; 24: 789–800.
191. Marwick TH, Mehta R, Arheart K, Lauer MS. Use of exercise echocardiography for prognostic evaluation of patients with known or suspected coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*, 1997; 30: 83–90.

192. Olmos LI, Dakik H, Gordon R et al. Long-term prognostic value of exercise echocardiography compared with exercise 201Tl, ECG, and clinical variables in patients evaluated for coronary artery disease. *Circulation*, 1998; 98: 2679–2686.
193. Marwick TH, Case C, Vasey C et al. Prediction of mortality by exercise echocardiography: a strategy for combination with the duke treadmill score. *Circulation*, 2001; 103: 2566–2571.
194. Impact of an Automated Multimodality Point-of-Order Decision Support Tool on Rates of Appropriate Testing and Clinical Decision-Making for Individuals With Suspected Coronary Artery Disease: A Prospective Multicenter Study. Lin FY, Dunning AM, Narula J et al. *Am Coll Cardiol*, 2013; 62: 308–316.
195. Brown KA. Prognostic value of thallium-201 myocardial perfusion imaging. A diagnostic tool comes of age. *Circulation*, 1991; 83: 363–381.
196. Hachamovitch R, Berman DS, Shaw LJ et al. Incremental prognostic value of myocardial perfusion single photon emission computed tomography for the prediction of cardiac death: differential stratification for risk of cardiac death and myocardial infarction. *Circulation*, 1998; 97: 535–543.
197. Hachamovitch R, Hayes SW, Friedman JD et al. Comparison of the short-term survival benefit associated with revascularization compared with medical therapy in patients with no prior coronary artery disease undergoing stress myocardial perfusion single photon emission computed tomography. *Circulation*, 2003; 107: 2900–2907.
198. Dorbala S, Di Carli MF, Beanlands RS et al. Prognostic value of stress myocardial perfusion positron emission tomography: results from a multicenter observational registry. *J Am Coll Cardiol*, 2013; 61: 176–184.
199. Murthy VL, Naya M, Foster CR et al. Association between coronary vascular dysfunction and cardiac mortality in patients with and without diabetes mellitus. *Circulation*, 2012; 126: 1858–1868.
200. Korosoglou G, Elhmidi Y, Steen H et al. Prognostic value of high-dose dobutamine stress magnetic resonance imaging in 1,493 consecutive patients: assessment of myocardial wall motion and perfusion. *J Am Coll Cardiol*, 2010; 56: 1225–1234.
201. Jahnke C, Nagel E, Gebker R et al. Prognostic value of cardiac magnetic resonance stress tests: adenosine stress perfusion and dobutamine stress wall motion imaging. *Circulation*, 2007; 115: 1769–1776.
202. Motoyama S, Sarai M, Harigaya H et al. Computed tomographic angiography characteristics of atherosclerotic plaques subsequently resulting in acute coronary syndrome. *J Am Coll Cardiol*, 2009; 54: 49–57.
203. Ostrom MP, Gopal A, Ahmadi N et al. Mortality incidence and the severity of coronary atherosclerosis assessed by computed tomography angiography. *J Am Coll Cardiol*, 2008; 52: 1335–1343.
204. Hulten EA, Carbonaro S, Petrillo SP et al. Prognostic value of cardiac computed tomography angiography: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*, 2011; 57: 1237–1247.
205. Mark DB, Nelson CL, Califf RM et al. Continuing evolution of the therapy for coronary artery disease. Initial results from the era of coronary angioplasty. *Circulation*, 1994; 89: 2015–2025.
206. Christian TF, Miller TD, Bailey KR, Gibbons RJ. Exercise tomographic thallium-201 imaging in patients with severe coronary artery disease and normal electrocardiograms. *Ann Intern Med*, 1994; 121: 825–832.
207. Hachamovitch R, Berman DS, Kiat H et al. Value of stress myocardial perfusion single photon emission computed tomography in patients with normal resting electrocardiograms: an evaluation of incremental prognostic value and cost-effectiveness. *Circulation*, 2002; 105: 823–829.
208. Daugherty SL, Magid DJ, Kikla JR et al. Gender differences in the prognostic value of exercise treadmill test characteristics. *Am Heart J*, 2011; 161: 908–914.
209. Coelho-Filho OR, Seabra LF, Mongeon FP et al. Stress myocardial perfusion imaging by CMR provides strong prognostic value to cardiac events regardless of patient's sex. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2011; 4: 850–861.
210. Metz LD, Beattie M, Hom R et al. The prognostic value of normal exercise myocardial perfusion imaging and exercise echocardiography: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*, 2007; 49: 227–237.
211. Nallamothu N, Ghods M, Heo J, Iskandrian AS. Comparison of thallium-201 single-photon emission computed tomography and electrocardiographic response during exercise in patients with normal rest electrocardiographic results. *J Am Coll Cardiol*, 1995; 25: 830–836.
212. Mahajan N, Polavaram L, Vankayala H et al. Diagnostic accuracy of myocardial perfusion imaging and stress echocardiography for the diagnosis of left main and triple vessel coronary artery disease: a comparative meta-analysis. *Heart*, 2010; 96: 956–966.
213. Shaw LJ, Cerqueira MD, Brooks MM et al. Impact of left ventricular function and the extent of ischemia and scar by stress myocardial perfusion imaging on prognosis and therapeutic risk reduction in diabetic patients with coronary artery disease: results from the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes (BARI 2D) trial. *J Nucl Cardiol*, 2012; 19: 658–669.
214. Shaw LJ, Berman DS, Maron DJ et al. Optimal medical therapy with or without percutaneous coronary intervention to reduce ischemic burden: results from the Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation (COURAGE) trial nuclear substudy. *Circulation*, 2008; 117: 1283–1291.
215. Shaw LJ, Hachamovitch R, Heller GV et al. Noninvasive strategies for the estimation of cardiac risk in stable chest pain patients. The Economics of Noninvasive Diagnosis (END) Study Group. *Am J Cardiol*, 2000; 86: 1–7.
216. America YG, Bax JJ, Boersma E et al. Prognostic value of gated SPECT in patients with left bundle branch block. *J Nucl Cardiol*, 2007; 14: 75–81.
217. Tandogan I, Yetkin E, Yanik A et al. Comparison of thallium-201 exercise SPECT and dobutamine stress echocardiography for diagnosis of coronary artery disease in patients with left bundle branch block. *Int J Cardiovasc Imaging*, 2001; 17: 339–345.
218. Biagini E, Shaw LJ, Poldermans D et al. Accuracy of non-invasive techniques for diagnosis of coronary artery disease and prediction of cardiac events in patients with left bundle branch block: a meta-analysis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2006; 33: 1442–1451.
219. Biagini E, Schinkel AF, Elhendy A et al. Pacemaker stress echocardiography predicts cardiac events in patients with permanent pacemaker. *Am J Med*, 2005; 118: 1381–1386.
220. Picano E, Alaimo A, Chubuchny V et al. Noninvasive pacemaker stress echocardiography for diagnosis of coronary artery disease: a multicenter study. *J Am Coll Cardiol*, 2002; 40: 1305–1310.
221. Fowkes FG, Murray GD, Butcher I et al. Ankle brachial index combined with Framingham Risk Score to predict cardiovascular events and mortality: a meta-analysis. *JAMA*, 2008; 300: 197–208.
222. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA et al. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. *N Eng J Med*, 1999; 340: 14–22.
223. Greenland P, LaBree L, Azen SP et al. Coronary artery calcium score combined with Framingham score for risk prediction in asymptomatic individuals. *JAMA*, 2004; 291: 210–215.
224. Detrano R, Guerci AD, Carr JJ et al. Coronary calcium as a predictor of coronary events in four racial or ethnic groups. *N Eng J Med*, 2008; 358: 1336–1345.
225. Belcaro G, Nicolaidis AN, Ramaswami G et al. Carotid and femoral ultrasound morphology screening and cardiovascular events in low risk subjects: a 10-year follow-up study (the CAFES-CAVE study(1)). *Atherosclerosis*, 2001; 156: 379–387.
226. Anand DV, Lim E, Hopkins D et al. Risk stratification in uncomplicated type 2 diabetes: prospective evaluation of the combined use of coronary artery calcium imaging and selective myocardial perfusion scintigraphy. *Eur Heart J*, 2006; 27: 713–721.
227. Elkeles RS, Godsland IF, Feher MD et al. Coronary calcium measurement improves prediction of cardiovascular events in asymptomatic patients with type 2 diabetes: the PREDICT study. *Eur Heart J*, 2008; 29: 2244–2251.
228. Gulati M, Pandey DK, Arnsdorf MF et al. Exercise capacity and the risk of death in women: the St James Women Take Heart Project. *Circulation*, 2003; 108: 1554–1559.
229. Wei M, Kampert JB, Barlow CE et al. Relationship between low cardiorespiratory fitness and mortality in normal-weight, overweight, and obese men. *JAMA*, 1999; 282: 1547–1553.
230. Zellweger MJ, Hachamovitch R, Kang X et al. Threshold, incidence, and predictors of prognostically high-risk silent ischemia in asymptomatic patients without prior diagnosis of coronary artery disease. *J Nucl Cardiol*, 2009; 16: 193–200.

231. Steg G. ESC guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J*, 2012.
232. Harb SC, Cook T, Jaber WA, Marwick TH. Exercise testing in asymptomatic patients after revascularization: are outcomes altered? *Arch Intern Med*, 2012; 172: 854–861.
233. Hachamovitch R, Hayes S, Friedman JD et al. Determinants of risk and its temporal variation in patients with normal stress myocardial perfusion scans: what is the warranty period of a normal scan? *J Am Coll Cardiol*, 2003; 41: 1329–1340.
234. Carryer DJ, Askew JW, Hodge DO et al. The timing and impact of follow-up studies after normal stress single-photon emission computed tomography sestamibi studies. *Circ Cardiovasc Imaging*, 2010; 3: 520–526.
235. Proudfit WL, Shirey EK, Sonnes FM Jr. Selective cine coronary arteriography. Correlation with clinical findings in 1,000 patients. *Circulation*, 1966; 33: 901–910.
236. Patel MR, Peterson ED, Dai D et al. Low diagnostic yield of elective coronary angiography. *N Eng J Med*, 2010; 362: 886–895.
237. Holubkov R, Laskey WK, Haviland A et al. Angina 1 year after percutaneous coronary intervention: a report from the NHLBI Dynamic Registry. *Am Heart J*, 2002; 144: 826–833.
238. Venkitachalam L, Kip KE, Mulukutla SR et al. Temporal trends in patient-reported angina at 1 year after percutaneous coronary revascularization in the stent era: a report from the National Heart, Lung, and Blood Institute-sponsored 1997–2006 dynamic registry. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*, 2009; 2: 607–615.
239. Camici PG, Crea F. Coronary microvascular dysfunction. *N Eng J Med*, 2007; 356: 830–840.
240. Panza JA, Laurienzo JM, Curiel RV et al. Investigation of the mechanism of chest pain in patients with angiographically normal coronary arteries using transesophageal dobutamine stress echocardiography. *J Am Coll Cardiol*, 1997; 29: 293–301.
241. Ong P, Athanasiadis A, Mahrholdt H et al. Increased coronary vasoconstrictor response to acetylcholine in women with chest pain and normal coronary arteriograms (cardiac syndrome X). *Clin Res Cardiol*, 2012; 101: 673–681.
242. Yilmaz A, Hill S, Schaufele T et al. Exercise-induced spastic coronary artery occlusion at the site of a moderate stenosis: neither Prinzmetal's angina nor cardiac syndrome X but "Prinzmetal X". *Circulation*, 2010; 122: e570–e574.
243. Prinzmetal M, Kennamer R, Merliss R et al. Angina pectoris. I. A variant form of angina pectoris; preliminary report. *Am J Med*, 1959; 27: 375–388.
244. Sueda S, Kohno H, Fukuda H et al. Clinical and angiographical characteristics of acetylcholine-induced spasm: relationship to dose of intracoronary injection of acetylcholine. *Coron Artery Dis*, 2002; 13: 231–236.
245. Matsubara T, Tamura Y, Yamazoe M et al. Correlation between arteriographic and electrocardiographic features during spasm in the left anterior descending coronary artery. *Coron Artery Dis*, 1997; 8: 525–535.
246. Guidelines for diagnosis and treatment of patients with vasospastic angina (coronary spastic angina) (JCS 2008): digest version. *Circ J*, 2010; 74: 1745–1762.
247. Maseri A, Davies G, Hackett D, Kaski JC. Coronary artery spasm and vasoconstriction. The case for a distinction. *Circulation*, 1990; 81: 1983–1991.
248. Mohri M, Koyanagi M, Egashira K et al. Angina pectoris caused by coronary microvascular spasm. *Lancet*, 1998; 351: 1165–1169.
249. Takagi Y, Yasuda S, Takahashi J et al. Japanese Coronary Spasm Association. Clinical implications of provocation tests for coronary artery spasm: safety, arrhythmic complications, and prognostic impact: multicentre registry study of the Japanese Coronary Spasm Association. *Eur Heart J*, 2013; 34: 258–267.
250. Sueda S, Saeki H, Otani T et al. Major complications during spasm provocation tests with an intracoronary injection of acetylcholine. *Am J Cardiol*, 2000; 85: 391–394, A10.
251. Morales MA, Lombardi M, Distanti A et al. Ergonovine-echo test to assess the significance of chest pain at rest without ECG changes. *Eur Heart J*, 1995; 16: 1361–1366.
252. Buxton A, Goldberg S, Hirschfeld JW et al. Refractory ergonovine-induced coronary vasospasm: importance of intracoronary nitroglycerin. *Am J Cardiol*, 1980; 46: 329–334.
253. Meyers DG, Neuberger JS, He J. Cardiovascular effect of bans on smoking in public places: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*, 2009; 54: 1249–1255.
254. Lam Tea. IARC Handbooks of Cancer Prevention, Tobacco Control, Vol. 11: Reversal of Risk After Quitting Smoking. IARC, World Health Organization, 2007, 366.
255. Critchley J, Capewell S. Smoking cessation for the secondary prevention of coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev*, 2004; CD003041.
256. Hubbard R, Lewis S, Smith C et al. Use of nicotine replacement therapy and the risk of acute myocardial infarction, stroke, and death. *Tob Control*, 2005; 14: 416–421.
257. Ludvig J, Miner B, Eisenberg MJ. Smoking cessation in patients with coronary artery disease. *Am Heart J*, 2005; 149: 565–572.
258. Rigotti NA, Thorndike AN, Regan S et al. Bupropion for smokers hospitalized with acute cardiovascular disease. *Am J Med*, 2006; 119: 1080–1087.
259. Tonstad S, Farsang C, Klaene G et al. Bupropion SR for smoking cessation in smokers with cardiovascular disease: a multicentre, randomised study. *Eur Heart J*, 2003; 24: 946–955.
260. Rigotti NA, Pipe AL, Benowitz NL et al. Efficacy and safety of varenicline for smoking cessation in patients with cardiovascular disease: a randomized trial. *Circulation*, 2010; 121: 221–229.
261. Singh S, Loke YK, Spangler JG, Furberg CD. Risk of serious adverse cardiovascular events associated with varenicline: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ*, 2011; 183: 1359–1366.
262. Filion KB, ElKhoury F, Bielinski M et al. Omega-3 fatty acids in high-risk cardiovascular patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Cardiovasc Disord*, 2010; 10: 24.
263. Mozaffarian D, Wu JH. Omega-3 fatty acids and cardiovascular disease: effects on risk factors, molecular pathways, and clinical events. *J Am Coll Cardiol*, 2011; 58: 2047–2067.
264. Kwak SM, Myung SK, Lee YJ, Seo HG. Efficacy of Omega-3 Fatty Acid Supplements (Eicosapentaenoic Acid and Docosahexaenoic Acid) in the Secondary Prevention of Cardiovascular Disease: A Meta-analysis of Randomized, Double-blind, Placebo-Controlled Trials. *Arch Intern Med*, 2012; 172: 686–694.
265. Frishman WH. Carvedilol. *Indian Heart J*, 1999; 51: 325–332.
266. Estruch R, Ros E, Salas-Salvado J et al. the PSL. Primary Prevention of Cardiovascular Disease with a Mediterranean Diet. *N Eng J Med*, 2013; 368: 1279–1290.
267. Gupta BP, Murad MH, Clifton MM et al. The effect of lifestyle modification and cardiovascular risk factor reduction on erectile dysfunction: a systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med*, 2011; 171: 1797–1803.
268. Kloner R, Padma-Nathan H. Erectile dysfunction in patients with coronary artery disease. *Int J Impot Res*, 2005; 17: 209–215.
269. Russell ST, Khandheria BK, Nehra A. Erectile dysfunction and cardiovascular disease. *Mayo Clin Proc*, 2004; 79: 782–794.
270. Kostis JB, Jackson G, Rosen R et al. Sexual dysfunction and cardiac risk (the Second Princeton Consensus Conference). *Am J Cardiol*, 2005; 96: 85M–93M.
271. Kohler M, Stradling JR. Mechanisms of vascular damage in obstructive sleep apnea. *Nat Rev Cardiol*, 2010; 7: 677–685.
272. Pasceri V, Patti G, Nusca A et al. Randomized trial of atorvastatin for reduction of myocardial damage during coronary intervention: results from the ARMYDA (Atorvastatin for Reduction of Myocardial Damage during Angioplasty) study. *Circulation*, 2004; 110: 674–678.
273. Umierrez GE, Hellman R, Korytkowski MT et al. Management of hyperglycemia in hospitalized patients in non-critical care setting: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012; 97: 16–38.
274. Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E et al. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *J Hypertens*, 2009; 27: 2121–2158.
275. Mancia GFR, Narkiewicz K, Redon J et al.; ESH Scientific Council, Redon J, Dominiczak A, Narkiewicz K et al.; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG), Zamorano JL, Achenbach S, Baumgartner H et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*, 2013 [Epub ahead of print]. No abstract available.

276. Piepoli MF, Corra U, Benzer W et al. Secondary prevention through cardiac rehabilitation: from knowledge to implementation. A position paper from the Cardiac Rehabilitation Section of the European Association of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*, 2010; 17: 1–17.
277. Heran BS, Chen JM, Ebrahim S et al. Exercise-based cardiac rehabilitation for coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev*, 2011; CD001800.
278. Lawler PR, Filion KB, Eisenberg MJ. Efficacy of exercise-based cardiac rehabilitation post-myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am Heart J*, 2011; 162: 571–584e2.
279. Nichol KL, Nordin J, Mullooly J et al. Influenza vaccination and reduction in hospitalizations for cardiac disease and stroke among the elderly. *N Eng J Med*, 2003; 348: 1322–1332.
280. Ciszewski A, Bilinska ZT, Brydak LB et al. Influenza vaccination in secondary prevention from coronary ischaemic events in coronary artery disease: FLUCAD study. *Eur Heart J*, 2008; 29: 1350–1358.
281. Manson JE, Hsia J, Johnson KC et al. Estrogen plus progestin and the risk of coronary heart disease. *N Eng J Med*, 2003; 349: 523–534.
282. Rossouw JE, Prentice RL, Manson JE et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. *JAMA*, 2007; 297: 1465–1477.
283. Henderson RA, O'Flynn N. Management of stable angina: summary of NICE guidance. *Heart*, 2012; 98: 500–507.
284. Thadani U, Fung HL, Darke AC, Parker JO. Oral isosorbide dinitrate in angina pectoris: comparison of duration of action and dose-response relation during acute and sustained therapy. *Am J Cardiol*, 1982; 49: 411–419.
285. Parker JO. Eccentric dosing with isosorbide-5-mononitrate in angina pectoris. *Am J Cardiol*, 1993; 72: 871–876.
286. Chrysant SG, Glasser SP, Bittar N et al. Efficacy and safety of extended-release isosorbide mononitrate for stable effort angina pectoris. *Am J Cardiol*, 1993; 72: 1249–1256.
287. Yusuf S, Wittes J, Friedman L. Overview of results of randomized clinical trials in heart disease. I. Treatments following myocardial infarction. *JAMA*, 1988; 260: 2088–2093.
288. Bangalore S, Steg G, Deedwania P et al. Investigators RR. Beta-blocker use and clinical outcomes in stable outpatients with and without coronary artery disease. *JAMA*, 2012; 308: 1340–1349.
289. Wallace WA, Wellington KL, Chess MA, Liang CS. Comparison of nifedipine gastrointestinal therapeutic system and atenolol on antianginal efficacies and exercise hemodynamic responses in stable angina pectoris. *Am J Cardiol*, 1994; 73: 23–28.
290. de Vries RJ, van den Heuvel AF, Lok DJ et al. Nifedipine gastrointestinal therapeutic system versus atenolol in stable angina pectoris. The Netherlands Working Group on Cardiovascular Research (WCN). *Int J Cardiol*, 1996; 57: 143–150.
291. Fox KM, Mulcahy D, Findlay I et al. The Total Ischaemic Burden European Trial (TIBET). Effects of atenolol, nifedipine SR and their combination on the exercise test and the total ischaemic burden in 608 patients with stable angina. The TIBET Study Group. *Eur Heart J*, 1996; 17: 96–103.
292. van de Ven LL, Vermeulen A, Tans JG et al. Which drug to choose for stable angina pectoris: a comparative study between bisoprolol and nitrates. *Int J Cardiol*, 1995; 47: 217–223.
293. Kawanishi DT, Reid CL, Morrison EC, Rahimtoola SH. Response of angina and ischemia to long-term treatment in patients with chronic stable angina: a double-blind randomized individualized dosing trial of nifedipine, propranolol and their combination. *J Am Coll Cardiol*, 1992; 19: 409–417.
294. Meyer TE, Adnams C, Commerford P. Comparison of the efficacy of atenolol and its combination with slow-release nifedipine in chronic stable angina. *Cardiovasc Drugs Ther*, 1993; 7: 909–913.
295. Steffensen R, Grande P, Pedersen F, Haunso S. Effects of atenolol and diltiazem on exercise tolerance and ambulatory ischaemia. *Int J Cardiol*, 1993; 40: 143–153.
296. Parameshwar J, Keegan J, Mulcahy D et al. Atenolol or nicardipine alone is as efficacious in stable angina as their combination: a double blind randomised trial. *Int J Cardiol*, 1993; 40: 135–141.
297. Foale RA. Atenolol versus the fixed combination of atenolol and nifedipine in stable angina pectoris. *Eur Heart J*, 1993; 14: 1369–1374.
298. Rehnqvist N, Hjemdahl P, Billing E et al. Effects of metoprolol vs verapamil in patients with stable angina pectoris. The Angina Prognosis Study in Stockholm (APSYS). *Eur Heart J*, 1996; 17: 76–81.
299. Hjalmarson A, Goldstein S, Fagerberg B et al. Effects of controlled-release metoprolol on total mortality, hospitalizations, and well-being in patients with heart failure: the Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in congestive heart failure (MERIT-HF). MERIT-HF Study Group. *JAMA*, 2000; 283: 1295–1302.
300. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet*, 1999; 353: 9–13.
301. Packer M, Bristow MR, Cohn JN et al. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. U.S. Carvedilol Heart Failure Study Group. *N Eng J Med*, 1996; 334: 1349–1355.
302. Flather MD, Shibata MC, Coats AJ et al. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *Eur Heart J*, 2005; 26: 215–225.
303. Pepine CJ, Handberg EM, Cooper-DeHoff RM et al. A calcium antagonist vs a non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease. The International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST): a randomized controlled trial. *JAMA*, 2003; 290: 2805–2816.
304. Ried LD, Tueth MJ, Handberg E et al. A Study of Antihypertensive Drugs and Depressive Symptoms (SADD-Sx) in patients treated with a calcium antagonist versus an atenolol hypertension Treatment Strategy in the International Verapamil SR-Trandolapril Study (INVEST). *Psychosom Med*, 2005; 67: 398–406.
305. Nissen SE, Tuzcu EM, Libby P et al. Effect of antihypertensive agents on cardiovascular events in patients with coronary disease and normal blood pressure: the CAMELOT study: a randomized controlled trial. *JAMA*, 2004; 292: 2217–2225.
306. Haasenritter J, Bosner S, Vaucher P et al. Ruling out coronary heart disease in primary care: external validation of a clinical prediction rule. *Br J Gen Pract*, 2012; 62: e415–e421.
307. Tardif JC, Ford I, Tendera M et al. Efficacy of ivabradine, a new selective I(f) inhibitor, compared with atenolol in patients with chronic stable angina. *Eur Heart J*, 2005; 26: 2529–2536.
308. Tardif JC, Ponikowski P, Kahan T. Efficacy of the I(f) current inhibitor ivabradine in patients with chronic stable angina receiving beta-blocker therapy: a 4-month, randomized, placebo-controlled trial. *Eur Heart J*, 2009; 30: 540–548.
309. Viswanathan S, Frishman LJ, Robson JG et al. The photopic negative response of the macaque electroretinogram: reduction by experimental glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1999; 40: 1124–1136.
310. Ranexa (Ranolazine). http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000805/WC500045940.pdf (23 August 2013).
311. Izumiya Y, Kojima S, Kojima S et al. Long-term use of oral nicorandil stabilizes coronary plaque in patients with stable angina pectoris. *Atherosclerosis*, 2011; 214: 415–421.
312. Tuunanen H, Engblom E, Naum A et al. Trimetazidine, a metabolic modulator, has cardiac and extracardiac benefits in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Circulation*, 2008; 118: 1250–1258.
313. Detry JM, Sellier P, Pennaforte S et al. Trimetazidine: a new concept in the treatment of angina. Comparison with propranolol in patients with stable angina. Trimetazidine European Multicenter Study Group. *Br J Clin Pharmacol*, 1994; 37: 279–288.
314. El-Kady T, El-Sabban K, Gabaly M et al. Effects of trimetazidine on myocardial perfusion and the contractile response of chronically dysfunctional myocardium in ischemic cardiomyopathy: a 24-month study. *Am J Cardiovasc Drugs*, 2005; 5: 271–278.
315. Questions and answers on the review of medicines containing trimetazidine (20 mg tablets, 35 mg modified release tablet and 20 mg/ml oral solution). http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Trimetazidine_31/WC500129195.pdf (9 March 2012).
316. Fragasso G, Piatti Md PM, Monti L et al. Short- and long-term beneficial effects of trimetazidine in patients with diabetes and ischemic cardiomyopathy. *Am Heart J*, 2003; 146: e18.
317. Jerling M. Clinical pharmacokinetics of ranolazine. *Clin Pharmacokinet*, 2006; 45: 469–491.

318. Timmis AD, Chaitman BR, Crager M. Effects of ranolazine on exercise tolerance and HbA1c in patients with chronic angina and diabetes. *Eur Heart J*, 2006; 27: 42–48.
319. Morrow DA, Scirica BM, Karwowska-Prokopczuk E et al. Effects of ranolazine on recurrent cardiovascular events in patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes: the MERLIN-TIMI 36 randomized trial. *JAMA*, 2007; 297: 1775–1783.
320. Morrow DA, Scirica BM, Chaitman BR et al. Evaluation of the glycometabolic effects of ranolazine in patients with and without diabetes mellitus in the MERLIN-TIMI 36 randomized controlled trial. *Circulation*, 2009; 119: 2032–2039.
321. Wilson SR, Scirica BM, Braunwald E et al. Efficacy of ranolazine in patients with chronic angina observations from the randomized, double-blind, placebo-controlled MERLIN-TIMI (Metabolic Efficiency With Ranolazine for Less Ischemia in Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes) 36 Trial. *J Am Coll Cardiol*, 2009; 53: 1510–1516.
322. Kosiborod M, Arnold SV, Spertus JA et al. Evaluation of ranolazine in patients with type 2 diabetes mellitus and chronic stable angina. Results from the TERISA randomized clinical trial. *J Am Coll Cardiol*, 2013; 61: 2038–2045.
323. Noman A, Ang DS, Ogston S et al. Effect of high-dose allopurinol on exercise in patients with chronic stable angina: a randomised, placebo controlled crossover trial. *Lancet*, 2010; 375: 2161–2167.
324. Opie LH. Allopurinol for heart failure: novel mechanisms. *J Am Coll Cardiol*, 2012; 59: 809–812.
325. Wagner F, Gohlke-Barwolf C, Trenk D et al. Differences in the antiischaemic effects of molsidomine and isosorbide dinitrate (ISDN) during acute and short-term administration in stable angina pectoris. *Eur Heart J*, 1991; 12: 994–999.
326. Young LH, Wackers FJ, Chyun DA et al. Cardiac outcomes after screening for asymptomatic coronary artery disease in patients with type 2 diabetes: the DIAD study: a randomized controlled trial. *JAMA*, 2009; 301: 1547–1555.
327. Kolloch R, Legler UF, Champion A et al. Impact of resting heart rate on outcomes in hypertensive patients with coronary artery disease: findings from the International VErapamil-SR/trandolapril Study (INVEST). *Eur Heart J*, 2008; 29: 1327–1334.
328. Fox K, Ford I, Steg PG et al. Investigators B. Heart rate as a prognostic risk factor in patients with coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a subgroup analysis of a randomized controlled trial. *Lancet*, 2008; 372: 817–821.
329. Opie LH, Horowitz JD. Nitrates and newer anti-anginals. In: *Drugs for the Heart*. 8th Ed: Elsevier, 2012.
330. Short PM, Lipworth SI, Elder DH et al. Effect of beta blockers in treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a retrospective cohort study. *BMJ*, 2011; 342: d2549.
331. Lieve MM, Moulin P, Thivolet C et al. Investigators D. Detection of silent myocardial ischemia in asymptomatic patients with diabetes: results of a randomized trial and meta-analysis assessing the effectiveness of systematic screening. *Trials*, 2011; 12: 23.
332. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy: I: Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *Antiplatelet Trialists' Collaboration*. *BMJ*, 1994; 308: 81–106.
333. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ*, 2002; 324: 71–86.
334. Juul-Moller S, Edvardsson N, Jahnmatz B et al. Double-blind trial of aspirin in primary prevention of myocardial infarction in patients with stable chronic angina pectoris. The Swedish Angina Pectoris Aspirin Trial (SAPAT) Group. *Lancet*, 1992; 340: 1421–1425.
335. Arandomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. *Lancet*, 1996; 348: 1329–1339.
336. Gurbel PA, Bliden KP, Butler K et al. Randomized double-blind assessment of the ONSET and OFFSET of the antiplatelet effects of ticagrelor versus clopidogrel in patients with stable coronary artery disease: the ONSET/OFFSET study. *Circulation*, 2009; 120: 2577–2585.
337. Jernberg T, Payne CD, Winters KJ et al. Prasugrel achieves greater inhibition of platelet aggregation and a lower rate of non-responders compared with clopidogrel in aspirin-treated patients with stable coronary artery disease. *Eur Heart J*, 2006; 27: 1166–1173.
338. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Eng J Med*, 2007; 357: 2001–2015.
339. Cannon CP, Harrington RA, James S et al. Comparison of ticagrelor with clopidogrel in patients with a planned invasive strategy for acute coronary syndromes (PLATO): a randomised double-blind study. *Lancet*, 2010; 375: 283–293.
340. Roe MT, Armstrong PW, Fox KA et al. Prasugrel versus clopidogrel for acute coronary syndromes without revascularization. *N Eng J Med*, 2012; 367: 1297–1309.
341. Morrow DA, Braunwald E, Bonaca MP et al. Vorapaxar in the secondary prevention of atherothrombotic events. *N Eng J Med*, 2012; 366: 1404–1413.
342. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR et al. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Eng J Med*, 2001; 345: 494–502.
343. Bhatt DL, Fox KA, Hacke W et al. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Eng J Med*, 2006; 354: 1706–1717.
344. Bhatt DL, Flather MD, Hacke W et al. Patients with prior myocardial infarction, stroke, or symptomatic peripheral arterial disease in the CHARISMA trial. *J Am Coll Cardiol*, 2007; 49: 1982–1988.
345. Larson DM, Menssen KM, Sharkey SW et al. “False-positive” cardiac catheterization laboratory activation among patients with suspected ST-segment elevation myocardial infarction. *JAMA*, 2007; 298: 2754–2760.
346. Mega JL, Simon T, Collet JP et al. Reduced-function CYP2C19 genotype and risk of adverse clinical outcomes among patients treated with clopidogrel predominantly for PCI: a meta-analysis. *JAMA*, 2010; 304: 1821–1830.
347. Collet JP, Cuisset T, Range G et al. Investigators A. Bedside monitoring to adjust antiplatelet therapy for coronary stenting. *N Eng J Med*, 2012; 367: 2100–2109.
348. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. The SOLVD Investigators. *N Eng J Med*, 1991; 325: 293–302.
349. Pfeffer MA, Braunwald E, Moye LA et al. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the survival and ventricular enlargement trial. The SAVE Investigators. *N Eng J Med*, 1992; 327: 669–677.
350. Flather MD, Yusuf S, Kober L et al. Long-term ACE-inhibitor therapy in patients with heart failure or left-ventricular dysfunction: a systematic overview of data from individual patients. ACE-Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. *Lancet*, 2000; 355: 1575–1581.
351. Yusuf S, Sleight P, Pogue J et al. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Eng J Med*, 2000; 342: 145–153.
352. Fox KM. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet*, 2003; 362: 782–788.
353. Dagenais GR, Pogue J, Fox K et al. Angiotensin-converting-enzyme inhibitors in stable vascular disease without left ventricular systolic dysfunction or heart failure: a combined analysis of three trials. *Lancet*, 2006; 368: 581–588.
354. Patel A, MacMahon S, Chalmers J et al. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet*, 2007; 370: 829–840.
355. Braunwald E, Domanski MJ, Fowler SE et al. Investigators PT. Angiotensin-converting-enzyme inhibition in stable coronary artery disease. *N Eng J Med*, 2004; 351: 2058–2068.
356. Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*, 2005; 366: 895–906.
357. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL et al. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Eng J Med*, 2008; 359: 2417–2428.

358. Yusuf S, Teo KK, Pogue J, Dyal L et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Eng J Med*, 2008; 358: 1547–1559.
359. Mann JF, Schmieder RE, McQueen M et al. Renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both, in people at high vascular risk (theONTARGET study): a multicentre, randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet*, 2008; 372: 547–553.
360. Pitt B, RemmeW, Zannad F et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Eng J Med*, 2003; 348: 1309–1321.
361. Mukherjee D, Nissen SE, Topol EJ. Risk of cardiovascular events associated with selective COX-2 inhibitors. *JAMA*, 2001; 286: 954–959.
362. Bresalier RS, Sandler RS, Quan H et al. Cardiovascular events associated with rofecoxib in a colorectal adenoma chemoprevention trial. *N Eng J Med*, 2005; 352: 1092–1102.
363. Solomon SD, McMurray JJ, Pfeffer MA et al. Cardiovascular risk associated with celecoxib in a clinical trial for colorectal adenoma prevention. *N Eng J Med*, 2005; 352: 1071–1080.
364. Salisbury AC, Kosiborod M. Hospital-acquired anemia in patient with cardiovascular disease: incidence, outcomes, and opportunities for prevention. *Rev Cardiovasc Med*, 2012; 13: e150–e160.
365. Goyal A, Spertus JA, Gosch K et al. Serum potassium levels and mortality in acute myocardial infarction. *JAMA*, 2012; 307: 157–164.
366. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy: III: Reduction in venous thrombosis and pulmonary embolism by antiplatelet prophylaxis among surgical and medical patients. Antiplatelet Trialists' Collaboration. *BMJ*, 1994; 308: 235–246.
367. Cannon RO 3rd, Watson RM, Rosing DR, Epstein SE. Efficacy of calcium channel blocker therapy for angina pectoris resulting from small-vessel coronary artery disease and abnormal vasodilator reserve. *Am J Cardiol*, 1985; 56: 242–246.
368. Chen JW, Lee WL, Hsu NW et al. Effects of short-term treatment of nicorandil on exercise-induced myocardial ischemia and abnormal cardiac autonomic activity in microvascular angina. *Am J Cardiol*, 1997; 80: 32–38.
369. Albertsson PA, Emanuelsson H, Milsom I. Beneficial effect of treatment with transdermal estradiol-17-beta on exercise-induced angina and ST-segment depression in syndrome X. *Int J Cardiol*, 1996; 54: 13–20.
370. Amin AP, Salisbury AC, McCullough PA et al. Trends in the incidence of acute kidney injury in patients hospitalized with acute myocardial infarction. *Arch Intern Med*, 2012; 172: 246–253.
371. Fabian E, Varga A, Picano E et al. Effect of simvastatin on endothelial function in cardiac syndrome X patients. *Am J Cardiol*, 2004; 94: 652–655.
372. Lanza GA, Colonna G, Pasceri V, Maseri A. Atenolol versus amlodipine versus isosorbide-5-mononitrate on anginal symptoms in syndrome X. *Am J Cardiol*, 1999; 84: 854–856, A8.
373. Emdin M, Picano E, Lattanzi F, L'Abbate A. Improved exercise capacity with acute aminophylline administration in patients with syndrome X. *J Am Coll Cardiol*, 1989; 14: 1450–1453.
374. Cannon RO 3rd, Quyyumi AA, Mincemoyer R et al. Imipramine in patients with chest pain despite normal coronary angiograms. *N Eng J Med*, 1994; 330: 1411–1417.
375. Sgueglia GA, Sestito A, Spinelli A et al. Long-term follow-up of patients with cardiac syndrome X treated by spinal cord stimulation. *Heart*, 2007; 93: 591–597.
376. Yasue H, Takizawa A, Nagao M et al. Long-term prognosis for patients with variant angina and influential factors. *Circulation*, 1988; 78: 1–9.
377. Frenneaux M, Kaski JC, Brown M, Maseri A. Refractory variant angina relieved by guanethidine and clonidine. *Am J Cardiol*, 1988; 62: 832–833.
378. Gaspardone A, Tomai F, Versaci F et al. Coronary artery stent placement in patients with variant angina refractory to medical treatment. *Am J Cardiol*, 1999; 84: 96–98, A8.
379. Abbate A, Hamza M, Cassano AD et al. Sympathectomy as a treatment for refractory coronary artery spasm. *Int J Cardiol*, 2012; 161: e7–e9.
380. Montalescot G, White HD, Gallo R et al. Enoxaparin versus unfractionated heparin in elective percutaneous coronary intervention. *N Eng J Med*, 2006; 355: 1006–1017.
381. Lincoff AM, Bittl JA, Harrington RA et al. Bivalirudin and provisional glycoprotein IIb/IIIa blockade compared with heparin and planned glycoprotein IIb/IIIa blockade during percutaneous coronary intervention: REPLACE-2 randomized trial. *JAMA*, 2003; 289: 853–863.
382. Singh M, Gersh BJ, Lennon RJ et al. Outcomes of a system-wide protocol for elective and nonelective coronary angioplasty at sites without on-site surgery: the Mayo Clinic experience. *Mayo Clin Proc*, 2009; 84: 501–508.
383. Stettler C, Wandel S, Allemann S et al. Outcomes associated with drug-eluting and bare-metal stents: a collaborative network meta-analysis. *Lancet*, 2007; 370: 937–948.
384. Schomig A, Dibra A, Windecker S et al. A meta-analysis of 16 randomized trials of sirolimus-eluting stents versus paclitaxel-eluting stents in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*, 2007; 50: 1373–1380.
385. Sarno G, Lagerqvist B, Frobert O et al. Lower risk of stent thrombosis and restenosis with unrestricted use of 'new-generation' drug-eluting stents: a report from the nationwide Swedish Coronary Angiography and Angioplasty Registry (SCAAR). *Eur Heart J*, 2012; 33: 606–613.
386. Bellemain-Appaix A, O'Connor SA, Silvain J et al. Group A. Association of clopidogrel pretreatment with mortality, cardiovascular events, and major bleeding among patients undergoing percutaneous coronary intervention: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*, 2012; 308: 2507–2516.
387. Hung MJ, Cherg WJ, Yang NI et al. Relation of high-sensitivity C-reactive protein level with coronary vasospastic angina pectoris in patients without hemodynamically significant coronary artery disease. *Am J Cardiol*, 2005; 96: 1484–1490.
388. Mori F, Uchida T, Byun T et al. [Cardiac events in vasospastic angina: site and morphology of coronary artery spasm is related to the long-term prognosis of vasospastic angina]. *J Cardiol*, 1999; 33: 191–199.
389. Iakovou I, Schmidt T, Bonizzi E et al. Incidence, predictors, and outcome of thrombosis after successful implantation of drug-eluting stents. *JAMA*, 2005; 293: 2126–2130.
390. Eisenberg MJ, Richard PR, Libersan D, Filion KB. Safety of short-term discontinuation of antiplatelet therapy in patients with drug-eluting stents. *Circulation*, 2009; 119: 1634–1642.
391. Stefanini GG, Kalesan B, Serruys PW et al. Long-term clinical outcomes of biodegradable polymer biolimus-eluting stents versus durable polymer sirolimus-eluting stents in patients with coronary artery disease (LEADERS): 4 year follow-up of a randomised non-inferiority trial. *Lancet*, 2011; 378: 1940–1948.
392. Baber U, Mehran R, Sharma SK et al. Impact of the everolimus-eluting stent on stent thrombosis: a meta-analysis of 13 randomized trials. *J Am Coll Cardiol*, 2011; 58: 1569–1577.
393. Airolidi F, Colombo A, Morici N et al. Incidence and predictors of drug-eluting stent thrombosis during and after discontinuation of thienopyridine treatment. *Circulation*, 2007; 116: 745–754.
394. Schulz S, Schuster T, Mehilli J et al. Stent thrombosis after drug-eluting stent implantation: incidence, timing, and relation to discontinuation of clopidogrel therapy over a 4-year period. *Eur Heart J*, 2009; 30: 2714–2721.
395. Valgimigli M, Campo G, Monti M et al. Short- versus long-term duration of dual-antiplatelet therapy after coronary stenting: a randomized multicenter trial. *Circulation*, 2012; 125: 2015–2026.
396. Gwon HC, Hahn JY, Park KW et al. Six-month versus 12-month dual antiplatelet therapy after implantation of drug-eluting stents: the Efficacy of Xience/Promus Versus Cypher to Reduce Late Loss After Stenting (EXCELLENT) randomized, multicenter study. *Circulation*, 2012; 125: 505–513.
397. Dewilde WJ, Oirbans T, Verheugt FW et al. Investigators WS. Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anticoagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention: an open-label, randomised, controlled trial. *Lancet*, 2013; 381: 1107–1115.
398. Lindstrom J, Tuomilehto J. The diabetes risk score: a practical tool to predict type 2 diabetes risk. *Diabetes Care*, 2003; 26: 725–731.
399. Pijls NH, Fearon WF, Tonino PA et al. Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention in patients with multivessel coronary artery disease: 2-year follow-up

- of the FAME (Fractional Flow Reserve Versus Angiography for Multivessel Evaluation) study. *J Am Coll Cardiol*, 2010; 56: 177–184.
400. de Bruyne B, Pijls NH, Kalesan B et al. Fractional flow reserve-guided PCI versus medical therapy in stable coronary disease. *N Eng J Med*, 2012; 367: 991–1001.
 401. Hamilos M, Muller O, Cuisset T et al. Long-term clinical outcome after fractional flow reserve-guided treatment in patients with angiographically equivocal left main coronary artery stenosis. *Circulation*, 2009; 120: 1505–1512.
 402. Ntalianis A, Sels JW, Davidavicius G et al. Fractional flow reserve for the assessment of nonculprit coronary artery stenoses in patients with acute myocardial infarction. *JACC Cardiovasc Interv*, 2010; 3: 1274–1281.
 403. Jasti V, Ivan E, Yalamanchili V et al. Correlations between fractional flow reserve and intravascular ultrasound in patients with an ambiguous left main coronary artery stenosis. *Circulation*, 2004; 110: 2831–2836.
 404. Barlis P, Schmitt JM. Current and future developments in intracoronary optical coherence tomography imaging. *EuroIntervention*, 2009; 4: 529–533.
 405. Pijls NH, van Schaardenburgh P, Manoharan G et al. Percutaneous coronary intervention of functionally nonsignificant stenosis: 5-year follow-up of the DEFER Study. *J Am Coll Cardiol*, 2007; 49: 2105–2111.
 406. Prati F, Regar E, Mintz GS et al. Expert review document on methodology, terminology, and clinical applications of optical coherence tomography: physical principles, methodology of image acquisition, and clinical application for assessment of coronary arteries and atherosclerosis. *Eur Heart J*, 2010; 31: 401–415.
 407. Loop FD, Lytle BW, Cosgrove DM et al. Influence of the internal-mammary-artery graft on 10-year survival and other cardiac events. *N Eng J Med*, 1986; 314: 1–6.
 408. Endo M, Nishida H, Tomizawa Y, Kasanuki H. Benefit of bilateral over single internal mammary artery grafts for multiple coronary artery bypass grafting. *Circulation*, 2001; 104: 2164–2170.
 409. Dion R, Glineur D, Derouck D et al. Long-term clinical and angiographic follow-up of sequential internal thoracic artery grafting. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2000; 17: 407–414.
 410. Taggart DP, D'Amico R, Altman DG. Effect of arterial revascularisation on survival: a systematic review of studies comparing bilateral and single internal mammary arteries. *Lancet*, 2001; 358: 870–875.
 411. Grau JB, Ferrari G, Mak AW et al. Propensity matched analysis of bilateral internal mammary artery versus single left internal mammary artery grafting at 17-year follow-up: validation of a contemporary surgical experience. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2012; 41: 770–775; discussion 776.
 412. Kurlansky PA, Traad EA, Dorman MJ et al. Thirty-year follow-up defines survival benefit for second internal mammary artery in propensity-matched groups. *Ann Thorac Surg*, 2010; 90: 101–108.
 413. Taggart DP, Altman DG, Gray AM et al. Randomized trial to compare bilateral vs. single internal mammary coronary artery bypass grafting: 1-year results of the Arterial Revascularisation Trial (ART). *Eur Heart J*, 2010; 31: 2470–2481.
 414. Athanasiou T, Saso S, Rao C et al. Radial artery versus saphenous vein conduits for coronary artery bypass surgery: forty years of competition: which conduit offers better patency? A systematic review and meta-analysis. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2011; 40: 208–220.
 415. Benedetto U, Angeloni E, Refice S, Sinatra R. Radial artery versus saphenous vein graft patency: meta-analysis of randomized controlled trials. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2010; 139: 229–231.
 416. Collins P, Webb CM, Chong CF, Moat NE. Radial artery versus saphenous vein patency randomized trial: five-year angiographic follow-up. *Circulation*, 2008; 117: 2859–2864.
 417. Deb S, Cohen EA, Singh SK, Une D et al. Radial artery and saphenous vein patency more than 5 years after coronary artery bypass surgery: results from RAPS (Radial Artery Patency Study). *J Am Coll Cardiol*, 2012; 60: 28–35.
 418. Takagi H, Tanabashi T, Kawai N et al. Off-pump coronary artery bypass sacrifices graft patency: meta-analysis of randomized trials. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2007; 133: e2–e3.
 419. Shroyer AL, Grover FL, Hattler B et al. On-pump versus off-pump coronary-artery bypass surgery. *N Eng J Med*, 2009; 361: 1827–1837.
 420. Buffolo E, Andrade JC, Succi JE et al. [Direct revascularization of the myocardium without extracorporeal circulation. Description of the technic and preliminary results]. *Arq Bras Cardiol*, 1982; 38: 365–373.
 421. Lamy A, Devereaux PJ, Prabhakaran D et al. Off-pump or on-pump coronary-artery bypass grafting at 30 days. *N Eng J Med*, 2012; 366: 1489–1497.
 422. Afilalo J, Rasti M, Ohayon SM et al. Off-pump vs. on-pump coronary artery bypass surgery: an updated meta-analysis and meta-regression of randomized trials. *Eur Heart J*, 2012; 33: 1257–1267.
 423. Hannan EL, Wu C, Smith CR et al. Off-pump versus on-pump coronary artery bypass graft surgery: differences in short-term outcomes and in long-term mortality and need for subsequent revascularization. *Circulation*, 2007; 116: 1145–1152.
 424. Puskas JD, Thourani VH, Kilgo P et al. Off-pump coronary artery bypass disproportionately benefits high-risk patients. *Ann Thorac Surg*, 2009; 88: 1142–1147.
 425. Kuss O, von Salviati B, Borgermann J. Off-pump versus on-pump coronary artery bypass grafting: a systematic review and meta-analysis of propensity score analyses. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2010; 140: 829–835; 835 e1–e13.
 426. Chatterjee S, Chaudhuri D, Vedanthan R et al. Early intravenous beta-blockers in patients with acute coronary syndrome. A meta-analysis of randomized trials. *Int J Cardiol*, 2012.
 427. Serruys PW, Morice MC, Kappetein AP et al. Percutaneous coronary intervention versus coronary-artery bypass grafting for severe coronary artery disease. *N Eng J Med*, 2009; 360: 961–972.
 428. Serruys PW, Onuma Y, Garg S et al. Assessment of the SYNTAX score in the Syntax study. *EuroIntervention*, 2009; 5: 50–56.
 429. Bonow RO, Maurer G, Lee KL et al. Myocardial viability and survival in ischemic left ventricular dysfunction. *N Eng J Med*, 2011; 364: 1617–1625.
 430. Velazquez EJ, Lee KL, Deja MA et al. Coronary artery bypass surgery in patients with left ventricular dysfunction. *N Eng J Med*, 2011; 364: 1607–1616.
 431. Erne P, Schoenenberger AW, Burckhardt D et al. Effects of percutaneous coronary interventions in silent ischemia after myocardial infarction: the SWISSI II randomized controlled trial. *JAMA*, 2007; 297: 1985–1991.
 432. Madsen JK, Grande P, Saunamaki K et al. Danish multicenter randomized study of invasive versus conservative treatment in patients with inducible ischemia after thrombolysis in acute myocardial infarction (DANAMI). DANISH trial in Acute Myocardial Infarction. *Circulation*, 1997; 96: 748–755.
 433. Madsen JK, Nielsen TT, Grande P et al. Revascularization compared to medical treatment in patients with silent vs. symptomatic residual ischemia after thrombolysed myocardial infarction: the DANAMI study. *Cardiology*, 2007; 108: 243–251.
 434. Hochman JS, Lamas GA, Buller CE et al. Coronary intervention for persistent occlusion after myocardial infarction. *N Eng J Med*, 2006; 355: 2395–2407.
 435. Yousef ZR, Redwood SR, Bucknall CA et al. Late intervention after anterior myocardial infarction: effects on left ventricular size, function, quality of life, and exercise tolerance: results of the Open Artery Trial (TOAT Study). *J Am Coll Cardiol*, 2002; 40: 869–876.
 436. Steg PG, Thuair C, Himbert D et al. DECOPI (DESobstruction COronaire en Post-Infarctus): a randomized multi-centre trial of occluded artery angioplasty after acute myocardial infarction. *Eur Heart J*, 2004; 25: 2187–2194.
 437. Thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) phase II trial. *N Eng J Med*, 1989; 321: 612.
 438. SWIFT trial of delayed elective intervention v conservative treatment after thrombolysis with anistreplase in acute myocardial infarction. SWIFT (Should We Intervene Following Thrombolysis?) Trial Study Group. *BMJ*, 1991; 302: 555–560.
 439. Barbash GI, Roth A, Hod H et al. Randomized controlled trial of late in-hospital angiography and angioplasty versus conservative management after treatment with recombinant tissue-type plasminogen activator in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*, 1990; 66: 538–545.
 440. Verheugt FW. Lyse now, stent later: the grace of GRACIA. *Lancet*, 2004; 364: 1014–1015.
 441. Collet JP, Montalescot G, Le May M et al. Percutaneous coronary intervention after fibrinolysis: a multiple meta-analyses approach according to the type of strategy. *J Am Coll Cardiol*, 2006; 48: 1326–1335.

442. Pfisterer ME, Zellweger MJ, Gersh BJ. Management of stable coronary artery disease. *Lancet*, 2010; 375: 763–772.
443. Cassar A, Holmes DR Jr., Rihal CS, Gersh BJ. Chronic coronary artery disease: diagnosis and management. *Mayo Clin Proc*, 2009; 84: 1130–1146.
444. Kaiser GC, Davis KB, Fisher LD et al. Survival following coronary artery bypass grafting in patients with severe angina pectoris (CASS). An observational study. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1985; 89: 513–524.
445. Yusuf S, Zucker D, Chalmers TC. Ten-year results of the randomized control trials of coronary artery bypass graft surgery: tabular data compiled by the collaborative effort of the original trial investigators. Part 1 of 2. *Online J Curr Clin Trials*, 1994; Doc No 145.
446. Jones RH, Kesler K, Phillips HR 3rd et al. Long-term survival benefits of coronary artery bypass grafting and percutaneous transluminal angioplasty in patients with coronary artery disease. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1996; 111: 1013–1125.
447. Rihal CS, Raco DL, Gersh BJ, Yusuf S. Indications for coronary artery bypass surgery and percutaneous coronary intervention in chronic stable angina: review of the evidence and methodological considerations. *Circulation*, 2003; 108: 2439–2445.
448. Vlietstra RE, Assad-Morell JL, Frye RL et al. Survival predictors in coronary artery disease. Medical and surgical comparisons. *Mayo Clin Proc*, 1977; 52: 85–90.
449. Alderman EL, Fisher LD, Litwin P et al. Results of coronary artery surgery in patients with poor left ventricular function (CASS). *Circulation*, 1983; 68: 785–795.
450. O'Connor CM, Velazquez EJ, Gardner LH et al. Comparison of coronary artery bypass grafting versus medical therapy on long-term outcome in patients with ischemic cardiomyopathy (a 25-year experience from the Duke Cardiovascular Disease Databank). *Am J Cardiol*, 2002; 90: 101–107.
451. Tarakji KG, Brunken R, McCarthy PM et al. Myocardial viability testing and the effect of early intervention in patients with advanced left ventricular systolic dysfunction. *Circulation*, 2006; 113: 230–237.
452. Tsuyuki RT, Shrive FM, Galbraith PD et al. Revascularization in patients with heart failure. *CMAJ*, 2006; 175: 361–365.
453. Passamani E, Davis KB, Gillespie MJ, Killip T. A randomized trial of coronary artery bypass surgery. Survival of patients with a low ejection fraction. *N Eng J Med*, 1985; 312: 1665–1671.
454. Dzavik V, Ghali WA, Norris C et al. Long-term survival in 11,661 patients with multivessel coronary artery disease in the era of stenting: a report from the Alberta Provincial Project for Outcome Assessment in Coronary Heart Disease (APPROACH) Investigators. *Am Heart J*, 2001; 142: 119–126.
455. Jones EL, Weintraub WS. The importance of completeness of revascularization during long-term follow-up after coronary artery operations. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1996; 112: 227–237.
456. Myers WO, Schaff HV, Gersh BJ et al. Improved survival of surgically treated patients with triple vessel coronary artery disease and severe angina pectoris. A report from the Coronary Artery Surgery Study (CASS) registry. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1989; 97: 487–495.
457. Smith PK, Califf RM, Tuttle RH et al. Selection of surgical or percutaneous coronary intervention provides differential longevity benefit. *Ann Thorac Surg*, 2006; 82: 1420–1428; discussion 1428–1429.
458. Varnauskas E. Twelve-year follow-up of survival in the randomized European Coronary Surgery Study. *N Eng J Med*, 1988; 319: 332–337.
459. Hueb W, Lopes N, Gersh BJ et al. Ten-year follow-up survival of the Medicine, Angioplasty, or Surgery Study (MASS II): a randomized controlled clinical trial of 3 therapeutic strategies for multivessel coronary artery disease. *Circulation*, 2010; 122: 949–957.
460. Myers WO, Gersh BJ, Fisher LD et al. Medical versus early surgical therapy in patients with triple-vessel disease and mild angina pectoris: a CASS registry study of survival. *Ann Thorac Surg*, 1987; 44: 471–486.
461. Davies RF, Goldberg AD, Forman S et al. Asymptomatic Cardiac Ischemia Pilot (ACIP) study two-year follow-up: outcomes of patients randomized to initial strategies of medical therapy versus revascularization. *Circulation*, 1997; 95: 2037–2043.
462. Di Carli MF, Maddahi J, Rokhsar S et al. Long-term survival of patients with coronary artery disease and left ventricular dysfunction: implications for the role of myocardial viability assessment in management decisions. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1998; 116: 997–1004.
463. Sorajja P, Chareonthaitawee P, Rajagopalan N et al. Improved survival in asymptomatic diabetic patients with high-risk SPECT imaging treated with coronary artery bypass grafting. *Circulation* 2005; 112: I311–I316.
464. Hlatky MA, Cotugno HE, Mark DB et al. Trends in physician management of uncomplicated acute myocardial infarction, 1970 to 1987. *Am J Cardiol*, 1988; 61: 515–518.
465. Shaw LJ, Weintraub WS, Maron DJ et al. Baseline stress myocardial perfusion imaging results and outcomes in patients with stable ischemic heart disease randomized to optimal medical therapy with or without percutaneous coronary intervention. *Am Heart J*, 2012; 164: 243–250.
466. Takaro T, Hultgren HN, Lipton MJ, Detre KM. The VA cooperative randomized study of surgery for coronary arterial occlusive disease II. Subgroup with significant left main lesions. *Circulation*, 1976; 54: III107–III117.
467. Takaro T, Hultgren HN, Detre KM, Peduzzi P. The Veterans Administration Cooperative Study of stable angina: current status. *Circulation*, 1982; 65: 60–67.
468. Yusuf S, Zucker D, Peduzzi P et al. Effect of coronary artery bypass graft surgery on survival: overview of 10-year results from randomized trials by the Coronary Artery Bypass Graft Surgery Trialists Collaboration. *Lancet*, 1994; 344: 563–570.
469. Taylor HA, Deumite NJ, Chaitman BR et al. Asymptomatic left main coronary artery disease in the Coronary Artery Surgery Study (CASS) registry. *Circulation*, 1989; 79: 1171–1179.
470. Caracciolo EA, Davis KB, Sopko G et al. Comparison of surgical and medical group survival in patients with left main equivalent coronary artery disease. Long-term CASS experience. *Circulation*, 1995; 91: 2335–2344.
471. Patel MR, Dehmer GJ, Hirshfeld JW et al. ACCF/SCAI/STS/AATS/AHA/ASNC/HFSA/SCCT 2012 Appropriate use criteria for coronary revascularization focused update: a report of the American College of Cardiology Foundation Appropriate Use Criteria Task Force, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Thoracic Surgeons, American Association for Thoracic Surgery, American Heart Association, American Society of Nuclear Cardiology, and the Society of Cardiovascular Computed Tomography. *J Am Coll Cardiol*, 2012; 59: 857–881.
472. Parisi AF, Folland ED, Hartigan P. A comparison of angioplasty with medical therapy in the treatment of single-vessel coronary artery disease. Veterans Affairs ACME Investigators. *N Eng J Med*, 1992; 326: 10–16.
473. Pitt B, Waters D, Brown WV et al. Aggressive lipid-lowering therapy compared with angioplasty in stable coronary artery disease. Atorvastatin versus Revascularization Treatment Investigators. *N Eng J Med*, 1999; 341: 70–76.
474. Coronary angioplasty versus medical therapy for angina: the second Randomised Intervention Treatment of Angina (RITA-2) trial. RITA-2 trial participants. *Lancet*, 1997; 350: 461–468.
475. Trial of invasive versus medical therapy in elderly patients with chronic symptomatic coronary-artery disease (TIME): a randomised trial. *Lancet*, 2001; 358: 951–957.
476. Pfisterer M. Long-term outcome in elderly patients with chronic angina managed invasively versus by optimized medical therapy: four-year follow-up of the randomized Trial of Invasive versus Medical therapy in Elderly patients (TIME). *Circulation*, 2004; 110: 1213–1218.
477. Nishigaki K, Yamazaki T, Kitabatake A et al. Percutaneous coronary intervention plus medical therapy reduces the incidence of acute coronary syndrome more effectively than initial medical therapy only among patients with low-risk coronary artery disease: a randomized, comparative, multicenter study. *JACC Cardiovasc Interv*, 2008; 1: 469–479.
478. Dagenais GR, Lu J, Faxon DP et al. Effects of optimal medical treatment with or without coronary revascularization on angina and subsequent revascularizations in patients with type 2 diabetes mellitus and stable ischemic heart disease. *Circulation*, 2011; 123: 1492–1500.
479. Hueb W, Lopes NH, Gersh BJ et al. Five-year follow-up of the Medicine, Angioplasty, or Surgery Study (MASS II): a randomized

- controlled clinical trial of 3 therapeutic strategies for multi-vessel coronary artery disease. *Circulation*, 2007; 115: 1082–1089.
480. Bugiardini R, Bairey Merz CN. Angina with “normal” coronary arteries: a changing philosophy. *JAMA*, 2005; 293: 477–484.
 481. Taggart DP, Boyle R, de Belder MA, Fox KA. The 2010 ESC/EACTS guidelines on myocardial revascularisation. *Heart*, 2011; 97: 445–446.
 482. Kolh P, Wijns W, Danchin N et al. Guidelines on myocardial revascularization. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2010; 38 (suppl): S1–S52.
 483. Kappetein AP, Feldman TE, Mack MJ et al. Comparison of coronary bypass surgery with drug-eluting stenting for the treatment of left main and/or three-vessel disease: 3-year follow-up of the SYNTAX trial. *Eur Heart J*, 2011; 32: 2125–2134.
 484. Mohr FW, Morice MC, Kappetein AP et al. Coronary artery bypass graft surgery versus percutaneous coronary intervention in patients with three-vessel disease and left main coronary disease: 5-year follow-up of the randomised, clinical SYNTAX trial. *Lancet*, 2013; 381: 629–638.
 485. Hannan EL, Racz MJ, Walford G et al. Long-term outcomes of coronary-artery bypass grafting versus stent implantation. *N Engl J Med*, 2005; 352: 2174–2183.
 486. Malenka DJ, Leavitt BJ, Hearne MJ et al. Comparing long-term survival of patients with multivessel coronary disease after CABG or PCI: analysis of BARI-like patients in northern New England. *Circulation*, 2005; 112: I371–376.
 487. Wu C, Zhao S, Wechsler AS et al. Long-term mortality of coronary artery bypass grafting and bare-metal stenting. *Ann Thorac Surg*, 2011; 92: 2132–2138.
 488. Weintraub WS, Grau-Sepulveda MV, Weiss JM et al. Comparative effectiveness of revascularization strategies. *N Engl J Med*, 2012; 366: 1467–1476.
 489. Park SJ, Kim YH, Park DW et al. Randomized trial of stents versus bypass surgery for left main coronary artery disease. *N Engl J Med*, 2011; 364: 1718–1727.
 490. Taggart DP, Thomas B, Ferguson Lecture. Coronary artery bypass grafting is still the best treatment for multivessel and left main disease, but patients need to know. *Ann Thorac Surg*, 2006; 82: 1966–1975.
 491. Frishman WH. Silent myocardial ischemia: is it a clinical entity that requires therapy? *Heart Dis*, 1999; 1: 263.
 492. Chan PS, Patel MR, Klein LW et al. Appropriateness of percutaneous coronary intervention. *JAMA*, 2011; 306: 53–61.
 493. Allender S, Scarborough P, O’Flaherty M, Capewell S. Patterns of coronary heart disease mortality over the 20th century in England and Wales: Possible plateaus in the rate of decline. *BMC Public Health*, 2008; 8: 148.
 494. Maas AH, van der Schouw YT, Regitz-Zagrosek V et al. Red alert for women’s heart: the urgent need for more research and knowledge on cardiovascular disease in women: proceedings of the workshop held in Brussels on gender differences in cardiovascular disease, 29 September 2010. *Eur Heart J*, 2011; 32: 1362–1368.
 495. Hemingway H, Langenberg C, Damant J et al. Prevalence of angina in women versus men: a systematic review and meta-analysis of international variations across 31 countries. *Circulation*, 2008; 117: 1526–1536.
 496. Jacobs AK, Kelsey SF, Brooks MM et al. Better outcome for women compared with men undergoing coronary revascularization: a report from the bypass angioplasty revascularization investigation (BARI). *Circulation*, 1998; 98: 1279–1285.
 497. Boden WE, O’Rourke RA, Teo KK et al. Impact of optimal medical therapy with or without percutaneous coronary intervention on long-term cardiovascular end points in patients with stable coronary artery disease (from the COURAGE Trial). *Am J Cardiol*, 2009; 104: 1–4.
 498. Bugiardini R, Pozzati A, Ottani F et al. Vasotonic angina: a spectrum of ischemic syndromes involving functional abnormalities of the epicardial and microvascular coronary circulation. *J Am Coll Cardiol*, 1993; 22: 417–425.
 499. Khuddus MA, Pepine CJ, Handberg EM et al. An intravascular ultrasound analysis in women experiencing chest pain in the absence of obstructive coronary artery disease: a substudy from the National Heart, Lung and Blood Institute-Sponsored Women’s Ischemia Syndrome Evaluation (WISE). *J Interv Cardiol*, 2010; 23: 511–519.
 500. Piepoli MF, Corra U, Benzer W et al. Secondary prevention through cardiac rehabilitation: from knowledge to implementation. A position paper from the Cardiac Rehabilitation Section of the European Association of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*, 2010; 17: 1–17.
 501. Hillis LD, Smith PK, Anderson JL et al. 2011 ACCF/AHA Guideline for Coronary Artery Bypass Graft Surgery. A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Developed in collaboration with the American Association for Thoracic Surgery, Society of Cardiovascular Anesthesiologists, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol*, 2011; 58: e123–e210.
 502. Levine GN, Bates ER, Blankenship JC et al. 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2011.
 503. Baigent C, Blackwell L, Collins R et al. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet*, 2009; 373: 1849–1860.
 504. Schomig A, Neumann FJ, Kastrati A et al. A randomized comparison of antiplatelet and anticoagulant therapy after the placement of coronary-artery stents. *N Engl J Med*, 1996; 334: 1084–1089.
 505. Pfisterer M, Kaiser C, Jeger R. No one-size-fits-all: A tailored approach to antithrombotic therapy after stent implantation. *Circulation*, 2012; 125: 471–473.
 506. Goldman S, Zadina K, Moritz T et al. Long-term patency of saphenous vein and left internal mammary artery grafts after coronary artery bypass surgery: results from Department of Veterans Affairs Cooperative Study. *J Am Coll Cardiol*, 2004; 44: 2149–2156.
 507. Fitzgibbon GM, Kafka HP, Leach AJ et al. Coronary bypass graft fate and patient outcome: angiographic follow-up of 5,065 grafts related to survival and reoperation in 1,388 patients during 25 years. *J Am Coll Cardiol*, 1996; 28: 616–626.
 508. Riley RF, Don CW, Powell W et al. Trends in coronary revascularization in the United States from 2001 to 2009: recent declines in percutaneous coronary intervention volumes. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*, 2011; 4: 193–197.
 509. Arora RR, Chou TM, Jain D et al. The multicenter study of enhanced external counterpulsation (MUST-EECP): effect of EECP on exercise-induced myocardial ischemia and anginal episodes. *J Am Coll Cardiol*, 1999; 33: 1833–1840.
 510. Warshafsky S, Packard D, Marks SJ et al. Efficacy of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors for prevention of stroke. *J Gen Intern Med*, 1999; 14: 763–774.
 511. Andrell P, Yu W, Gersbach P et al. Long-term effects of spinal cord stimulation on angina symptoms and quality of life in patients with refractory angina pectoris: results from the European Angina Registry Link Study (EARL). *Heart*, 2010; 96: 1132–1136.
 512. Taylor RS, De Vries J, Buchser E, Dejongste MJ. Spinal cord stimulation in the treatment of refractory angina: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMC Cardiovasc Disord*, 2009; 9: 13.
 513. Fox K, Ford I, Steg PG et al. Ivabradine for patients with stable coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*, 2008; 372: 807–816.
 514. Frishman WH. Recent advances in cardiovascular pharmacology. *Heart Dis*, 1999; 1: 68–90.

