

Wytyczne ESC dotyczące postępowania w stabilnej chorobie wieńcowej w 2013 roku: dodatek internetowy

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 Jędrusiak; 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

Dodatek internetowy

Dodatek internetowy do wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) z 2013 roku dotyczących postępowania w stabilnej chorobie wieńcowej (CAD) zawiera materiały, które można wykorzystywać w celu uzyskania dodatkowych wyjaśnień, kiedy czyta się dokument główny. Numeracja rozdziałów w niniejszym dokumencie internetowym odpowiada numeracji rozdziałów w głównym tekście wytycznych.

3. Patofizjologia

3.1. KORELACJA MIĘDZY OBJAWAMI KLINICZNYMI A LEŻĄCYM U ICH PODŁOŻA SUBSTRATEM ANATOMICZNYM I CZYNNOŚCIOWYM

Do głównych objawowych prezentacji klinicznych stabilnej CAD należą: 1) klasyczna przewlekła stabilna dławica piersiowa wywołana przez zwężenie w nasierdziowym odcinku tętnicy wieńcowej; 2) dławica wywołana przez dysfunkcję naczyń mikrokrążenia (dławica mikronaczyniowa); 3) dławica wywołana przez skurcz naczyń (dławica naczynioskurczowa); oraz 4) objawowa kardiomiopatia niedokrwienne (*patrz niżej*). Razem z dławicą lub zamiast niej mogą występować duszność, męczliwość, kołatanie serca lub omdlenie (ekwiwalenty dławicy). Dławica mikronaczyniowa (*patrz część 6.7.1 głównego tekstu*) może być trudna do odróżnienia od klasycznej dławicy (*patrz część 6.1 głównego tekstu*), ponieważ obie są przede wszystkim związane z wysiłkiem. Czysta dławica naczynioskurczowa, w przeciwieństwie do dławicy klasycznej i mikronaczyniowej, charakteryzuje się występowaniem dławicy w spoczynku z zachowaną tolerancją wysiłku fizycznego. Ponieważ objawy nie odzwierciedlają nasilenia choroby leżącej u ich podłoża, pacjenci ze stabilną CAD mogą być również całkowicie bezobjawowi mimo występującego u nich niedokrwienia, lub też występuje u nich zarówno objawowe, jak i bezobjawowe niedokrwienie, lub objawy ustępują po okresie objawowym — samoistnie, w wyniku leczenia zachowawczego bądź po udanej rewaskularyzacji [1]. W takiej sytuacji badanie obciążeniowe ułatwia rozróżnienie między rzeczywistym brakiem niedokrwienia a wywołanym niemym niedokrwieniem.

Relatywnie stabilne zmiany strukturalne i/lub czynnościowe w naczyniach nasierdziowych i/lub mikrokrążeniu wieńcowym, które występują w stabilnej CAD, wiążą się z dość stałą charakterystyką objawów w czasie. U niektórych pacjentów próg dolegliwości wieńcowych może jednak ule-

gać znacznym zmianom z dnia na dzień — a nawet w ciągu tego samego dnia — ze względu na zmienny stopień skurcz naczyń w miejscu występowania zwężenia w odcinku nasierdziowym (dynamiczne zwężenie) bądź w obrębie dystalnych naczyń wieńcowych lub naczyń krążenia obocznego, lub też z powodu fluktuacji czynników określających zapotrzebowanie mięśnia sercowego na tlen. Rolę mogą odgrywać takie czynniki, jak temperatura otoczenia, stres psychiczny i wpływ czynników neurohormonalnych [2]. U stabilnych pacjentów z CAD ból w klatce piersiowej może więc niekiedy wystąpić nawet w spoczynku [3], niezależnie od tego, czy jest on pochodzenia nasierdziowego, czy mikronaczyniowego. Trudno może być odróżnić taką stabilną, mieszaną charakterystykę dławicy wysiłkowej i czynnościowej dławicy spoczynkowej od ostrego zespołu wieńcowego (ACS) spowodowanego miażdżycowo-zakrzepowymi powikłaniami CAD, chociaż typowy wzrost, a następnie spadek stężenia troponiny pozwala zwykle zidentyfikować ten drugi mechanizm [4, 5].

3.2. HISTOLOGICZNA CHARAKTERYSTYKA ZMIAN W NASIERDZIOWYCH ODCINKACH TĘTNIC WIEŃCOWYCH W STABILNEJ CHOROBY WIEŃCOWEJ I OSTRYM ZESPOLE WIEŃCOWYM

Pod względem histologicznym zmiany miażdżycowe w nasierdziowych odcinkach tętnic wieńcowych u pacjentów ze stabilną CAD rzadziej wykazują erozję lub pęknięcie śródbłonna wyściełającego naczynie w porównaniu ze zmianami stwierdzanymi u pacjentów z ACS; te zmiany są zwykle włókniste, ubogokomórkowe, zawierają małe jądro martwicze, są otoczone grubą czapczką włóknistą i zazwyczaj przylega do nich jedynie niewielka skrzeplina lub w ogóle nie stwierdza się skrzepliny [6]. Natomiast zmiany odpowiedzialne za niedokrwienie u pacjentów z ACS typowo charakteryzują się pęknięciem lub rozdarciem cienkiej otoczki włóknistej, co powoduje kontakt ze światłem naczynia materiału znajdującego się w obrębie dużego, miękkiego, prozakrzepowego jądra martwiczego (zawierającego makrofagi, kryształy cholesterolu, rozpadłe resztki komórkowe, nacieki z monocytów i granulocytów obojętnochłonnych, nowo powstałe naczynia i ogniska krwawienia w obrębie blaszki miażdżycowej), który może wyzwać zakrzepicę powodującą całkowite lub prawie całkowite zamknięcie światła naczynia [7].

3.3. PATOGENEZA SKURCZU NACZYŃ

Nasilony ogniskowy skurcz prawidłowego lub miażdżycowo zmienionego nasierdziowego odcinka tętnicy wień-

cowej jest wyznacznikiem dławicy naczynioskurczowej [8]. Skurcz może być też wieloogniskowy lub rozlany, a w tym drugim przypadku jest najsilniej wyrażony w dystalnych odcinkach tętnic wieńcowych [9]. Jest on głównie wywołany przez bodźce naczynioskurczowe działające na nadreaktywne komórki mięśni gładkich naczyń, chociaż pewną rolę może odgrywać dysfunkcja śródbłonna [10]. Nie jest obecnie jasne, czy częściej występująca postać rozlanego skurczu dystalnych odcinków naczyń ma taki sam, czy też inny mechanizm [10]. Przyczyny nadreaktywności komórek mięśni gładkich są nieznane, ale zaproponowano kilka możliwych przyczyniających się do tego czynników, w tym zwiększoną komórkową aktywność kinazy Rho oraz nieprawidłowości dotyczące kanałów potasowych wrażliwych na trifosforan adenozyiny i/lub błonowego przeciwtransportu sodowo-wodorowego [10]. Innymi przyczyniającymi się czynnikami mogą być zaburzenia aktywności autonomicznego układu nerwowego, zwiększone wewnątrzwieńcowe stężenie substancji o działaniu naczynioskurczowym, takich jak endotelina, a także zmiany hormonalne, np. po usunięciu jajników [10]. Podczas gdy ogniskowy skurcz powodujący często zamknięcie naczynia wiąże się typowo z uniesieniem odcinka ST (dławica odmienna lub Prinzmetal) — które w przeciwieństwie do uniesienia odcinka ST spowodowanego zamknięciem nasierdziowego odcinka tętnicy wieńcowej przez skrzeplinę jest przemijające i/lub szybko ustępuje po podjęzykowym podaniu azotanu [8] — skurcz naczyń dystalnych rzadko powoduje ich całkowite zamknięcie i zwykle prowadzi do obniżenia odcinka ST [9]. Tę rozlaną, dystalną reakcję skurczową stwierdza się zwykle u pacjentów z obrazem klinicznym dławicy mikronaczyniowej [9], natomiast ogniskowy skurcz typowo występuje u osób z dławicą odmienną [8]. Zaobserwowano, że skurcz naczyń wieńcowych, zwłaszcza w ogniskowej postaci powodującej całkowite zamknięcie naczynia, może być niekiedy przyczyną zawału serca (MI) [8].

3.4. KARDIOMIOPATIA NIEDOKRWIENNA

W obrazie klinicznym stabilnej CAD mogą dominować objawy podmiotowe i przedmiotowe dysfunkcji komory, co określa się mianem kardiomiopatii niedokrwiennej. Odpowiada ona za znaczną część przypadków „kardiomiopatii rozstrzeniowej” w krajach uprzemysłowionych, występujących w następstwie przebytego pojedynczego dużego zawału (obejmującego zwykle > 20% masy mięśnia sercowego) lub kilku małych zawałów. W miarę upływu lat może się rozwinąć postępująca rozstrzeń komory i dysfunkcja skurczowa (niekorzystna przebudowa). Przyczyny leżące u podłoża rozwoju takiej przebudowy u niektórych, ale nie wszystkich, pacjentów — mimo podobnej rozległości martwicy — pozostają przedmiotem dyskusji. U niektórych osób dysfunkcja jest następstwem hibernacji mięśnia sercowego [11], która z kolei może wynikać z wielokrotnych,

powtarzających się epizodów ogłuszenia [11]. Kardiomiopatia niedokrwienna została omówiona w wytycznych ESC dotyczących niewydolności serca (HF) [12] i nie będzie szczegółowo rozważana w niniejszych wytycznych.

3.5. DYSFUNKCJA NACZYŃ MIKROKRĄŻENIA

U podłoża dławicy mikronaczyniowej leży pierwotna dysfunkcja małych tętnic wieńcowych o średnicy poniżej 500 μm . W takim przypadku rezerwa przepływu wieńcowego (CFR) jest zmniejszona mimo braku upośledzenia drożności nasierdziowego odcinka tętnicy wieńcowej ze względu na niejednorodny metaboliczny rozkurcz naczyń, który może sprzyjać zjawisku podkradania, z powodu nieodpowiedniego skurczu prearterioli/tętniczek, lub też z powodu innych przyczyn zmian powierzchni przekroju poprzecznego światła naczyń [13]. Takie stany jak przerost komory, niedokrwienie mięśnia sercowego, nadciśnienie tętnicze i cukrzyca również mogą wpływać na mikrokrążenie i zmniejszać CFR mimo braku zwężeń w nasierdziowych odcinkach tętnic wieńcowych [14].

3.6. OCENA STOPNIA CIĘŻKOŚCI ZWĘŻEŃ NA PODSTAWIE REZERWY PRZEPIYU WIEŃCOWEGO I CZĄSTKOWEJ REZERWY PRZEPIYU

Patofizjologiczną konsekwencją krytycznego zwężenia w nasierdziowym odcinku tętnicy wieńcowej jest redukcja CFR. Ten ostatni parametr jest stosunkiem bezwzględego przepływu wieńcowego — podczas maksymalnego rozkurczu naczyń — do przepływu w spoczynku i stanowi zintegrowaną miarę maksymalnego przepływu przez zarówno duże tętnice nasierdziejowe, jak i naczynia mikrokrążenia. Uwolnienie metabolitów powstających podczas niedokrwienia, takich jak adenozyina, z niedostatecznie perfundowanego mięśnia sercowego zaopatrywanego przez zwężoną tętnicę powoduje rozszerzenie dystalnych prearterioli i tętniczek. Sprzyja to lokalnej poprawie perfuzji, ale za cenę „zużycia” części normalnie dostępnej rezerwy przepływu. U zdrowych osób bezwzględna CFR wynosi 3,5–5 [15], natomiast u pacjentów z istotnym zwężeniem w nasierdziowym odcinku tętnicy wieńcowej CFR wynosi poniżej 2–2,5 [16]. U pacjentów z CFR poniżej 2 mimo braku zwężenia w nasierdziowym odcinku tętnicy wieńcowej, co wskazuje na ciężką chorobę naczyń mikrokrążenia, rokowanie jest niekorzystne [17]. Wartości CFR 2,5–3,5 są trudne do interpretacji, ale mogą wskazywać na mniejszego stopnia dysfunkcję mikrokrążenia wieńcowego, związaną lub niezwiązaną z chorobą nasierdziowych odcinków tętnic wieńcowych.

Błazka miażdżycowa wystająca do światła nasierdziejowej tętnicy wieńcowej może nie tylko prowadzić do zmniejszenia CFR, ale również wywoływać spadek ciśnienia przez zwężenie, między proksymalnie położoną aortalą a dystalnym odcinkiem tętnicy wieńcowej za zwężeniem. Kiedy

stosunek ciśnienia w dystalnym odcinku tętnicy wieńcowej do ciśnienia w aorcie podczas maksymalnego rozkurczu łożyska wieńcowego — określane jako cząstkowa rezerwa przepływu (FFR) — zmniejszy się do $\leq 0,8$ [18], perfuzja za zwężeniem jest ograniczona i może się stać niedostateczna, kiedy nastąpi zwiększenie zapotrzebowania mięśnia sercowego na tlen. Głównymi wyznacznikami zapotrzebowania mięśnia sercowego na tlen są ciśnienie tętnicze, częstotliwość rytmu serca, kurczliwość mięśnia i obciążenie komory. Angiograficzna ciężkość zwężenia, które powoduje krytyczne zmniejszenie FFR, może być różna. Zależy to od konfiguracji i długości zwężenia, obszaru oraz żywotności mięśnia sercowego zaopatrywanego przez dane naczynia, sprawności krążenia obocznego, a także występowania dysfunkcji naczyń mikrokrążenia. Typową wartością progową jest zwężenie średnicy naczynia o ponad 50%, chociaż tylko jedna trzecia wszystkich zwężeń średnicy naczynia o 50–70% powoduje zmniejszenie FFR do $\leq 0,80$ [19]. Skurcz naczynia nasierdziowego może czasowo zmodyfikować hemodynamiczną ciężkość ekscentrycznego zwężenia, zmniejszając w ten sposób próg niedokrwienia/dławicy, co jest powodem, dla którego FFR ocenia się po dowieńcowym wstrzyknięciu azotanu w celu uzyskania maksymalnego rozszerzenia zwężonego naczynia. Zagadnienie FFR omówiono bardziej szczegółowo w głównym tekście w części 8.1.2 w kontekście rewaskularyzacji.

6. Rozpoznanie i ocena

6.1. OBJAWY PODMIOTOWE I PRZEDMIOTOWE

6.1.1. Rozróżnienie między objawami wynikającymi z nasierdziowej lub czynnościowej choroby wieńcowej

Kategoryzacja typów dławicy, którą przedstawiono w tabeli 4 głównego tekstu, jest klinicznie użyteczna i stanowi jedną z podstaw szacowania prawdopodobieństwa nasierdziowej CAD przed testem. Należy jednak pamiętać, że charakterystyka bólu w klatce piersiowej jest tak zmienna — nawet u pojedynczego pacjenta — że niemożliwe jest wystarczająco pewne rozróżnienie między objawami wynikającymi ze zwężenia w odcinku nasierdziowym a objawami wynikającymi z czynnościowej choroby na poziomie mikrokrążenia lub skurczu naczyniowego. Często nie można więc uniknąć opierania się na badaniach służących do wykrywania niedokrwienia lub oceny anatomii zmian w tętnicach wieńcowych. Trudności związane z rozróżnianiem między czynnościową a anatomiczną CAD mogą tłumaczyć, dlaczego nawet w początkowym okresie wykonywania koronarografii, kiedy wskazania do tego badania mogły być ustalane bardziej rygorystycznie niż w dzisiejszych czasach, prawidłowy lub prawie prawidłowy obraz angiograficzny tętnic wieńcowych stwierdzano u prawie 40% pacjentów [20], a więc u podobnego odsetka osób jak obecnie [21].

6.1.2. Stabilna i niestabilna dławica piersiowa

Kiedy zbiera się wywiady, ważne jest rozróżnienie między stabilną a niestabilną dławicą piersiową. Ta ostatnia wiąże się z istotnie zwiększonym ryzykiem ostrego incydentu wieńcowego w krótkoterminowej obserwacji. Charakterystykę niestabilnej dławicy piersiowej przedstawiono w niedawnych wytycznych ESC dotyczących postępowania w ACS u pacjentów bez przetrwałego uniesienia odcinka ST [4]. Niestabilna dławica może się manifestować na jeden z trzech sposobów: 1) jako dławica spoczynkowa, tj. ból o typowym charakterze i umiejscowieniu, ale występujący w spoczynku i utrzymujący się przez dłuższy czas, trwający do 20 min; 2) dławica *de novo*, czyli umiarkowana lub nasiloną (II lub III klasa czynnościowa wg Kanadyjskiego Towarzystwa Kardiologicznego (CCS)) o niedawnym początku; lub 3) dławica o szybko zwiększającym się nasileniu (*crescendo*), tj. wcześniejsza stabilna CAD o narastającej ciężkości i intensywności oraz występująca przy mniejszym progu (co najmniej III klasa wg CCS), która uległa nasileniu w ciągu krótkiego okresu, trwającego 4 tygodnie lub krócej. Diagnostykę i leczenie dławicy spełniającej te kryteria omówiono w wytycznych dotyczących postępowania w ACS [4].

Dławicę *de novo* uważa się zasadniczo za dławicę niestabilną. Jeżeli jednak dławica wystąpiła po raz pierwszy podczas znacznego wysiłku, takiego jak długotrwały lub szybki bieg (I klasa wg CCS), to pacjent z taką dławicą *de novo* zalicza się do kategorii stabilnej, a nie niestabilnej dławicy piersiowej [4].

Ponadto wśród osób z niestabilną dławicą należy rozróżnić pacjentów z grupy dużego, umiarkowanego i małego ryzyka [4, 22]. U chorych z niestabilną dławicą, którzy zostaną przypisani do grupy małego ryzyka, zaleca się, aby po ustąpieniu okresu niestabilności stosować algorytmy diagnostyki i oceny rokowania przedstawione w głównym tekście wytycznych dotyczących stabilnej CAD [4]. Pacjenci z niestabilną dławicą z grupy małego ryzyka charakteryzują się [4]:

- niewystępowaniem nawrotów spoczynkowego bólu w klatce piersiowej;
- niewystępowaniem objawów przedmiotowych HF;
- niewystępowaniem nieprawidłowości w początkowym elektrokardiogramie (EKG) lub powtórnie zarejestrowanym EKG (po 6–9 h);
- niewystępowaniem wzrostu stężenia troponiny (przy przyjęciu i po 6–9 h).

Małe ryzyko definiuje się jako ≤ 108 punktów w skali GRACE (*Global Registry of Acute Cardiac Events*) lub 0–2 punkty w skali TIMI (*Thrombolysis in Myocardial Infarction*).

Przyjmując powyższą definicję, wielu pacjentów ze stabilną CAD przechodzi w którymś momencie przez okres niestabilnej dławicy, a ponadto występuje wyraźne nakładanie się między klasyfikacjami stabilnej i niestabilnej dławicy. Na

przykład, pacjenci z problemem dotyczącym mikrokrążenia często zgłaszają współwystępowanie duszności wysiłkowej i występujących niekiedy napadów spoczynkowej dławicy. Takie napady dławicy w spoczynku nie powinny być błędnie interpretowane jako niestabilna dławica, ale — zwłaszcza jeżeli występują w godzinach wczesnoporannych w momencie przebudzenia lub wkrótce po przebudzeniu — są częścią obrazu klinicznego stabilnej CAD [3].

Często trudne jest, lub wręcz niemożliwe, odróżnienie stabilnej CAD — z nałożonymi na nią napadami skurczu naczyniowego będącymi przyczyną spoczynkowego bólu w klatce piersiowej — a prawdziwą niestabilną dławicą piersiową, zwłaszcza jeżeli w spoczynkowym EKG występują zmiany odcinka ST. Rozróżnienie między tymi dwoma postaciami jest jeszcze trudniejsze w sytuacji natłoku pacjentów w szpitalnej izbie przyjęć. Prowadzi to czasem do wykonywania pilnych koronarografii, w których stwierdza się prawidłowe tętnice wieńcowe lub zmiany niepowodujące istotnych zwężeń światła tych tętnic. Zostało to dobrze udokumentowane we wczesnym okresie wykonywania koronarografii [23], a ta sytuacja nie zmieniła się aż do dnia dzisiejszego [24, 25].

6.2.1. Nieinwazyjne badania serca

6.2.1.1. Badania biochemiczne

Zwiększone stężenie peptydów natriuretycznych wiąże się ze zwiększonym ryzykiem niepomyślnych incydentów sercowych u pacjentów ze stabilną CAD. W badaniu *Prevention of Events with Angiotensin-Converting Enzyme Inhibition* (PEACE) zwiększone osoczowe stężenia środkowego fragmentu propeptydu przedsionkowego peptydu natriuretycznego, środkowego fragmentu proadrenomeduliny oraz C-końcowego fragmentu proendoteliny-1 były niezależnie związane ze zwiększonym ryzykiem zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych lub HF u osób ze stabilną CAD i zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory (LV) [26]. Leczenie inhibitorem enzymu konwertazy angiotensyny (ACE) istotnie zmniejszało ryzyko zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych lub HF u pacjentów ze zwiększonym stężeniem dwóch lub więcej biomarkerów. Oznaczanie kombinacji biomarkerów może być więc pomocne w identyfikowaniu tych pacjentów ze stabilną CAD, którzy odniosą największe korzyści z terapii inhibitorem ACE. Pozostaje jednak niejasne, czy zwiększone ryzyko związane ze zwiększonym stężeniem peptydów natriuretycznych jest wystarczające do zmiany postępowania lub poprawy klinicznych wyników leczenia bądź jego efektywności kosztowej [27]. Obecnie nie istnieją zatem wystarczające dowody, aby zalecać rutynowe wykorzystywanie oznaczeń peptydów natriuretycznych w leczeniu pacjentów ze stabilną CAD.

Na razie nie ma odpowiednich informacji dotyczących tego, w jaki sposób modyfikacja dodatkowych wskaźników biochemicznych mogłaby istotnie usprawnić obecne stra-

tegie leczenia, aby można było zalecić wykorzystywanie tych wskaźników u wszystkich pacjentów. Te oznaczenia mogą jednak odgrywać pewną rolę u wybranych osób, np. wykonywanie badań w kierunku zaburzeń hemostazy u pacjentów po przebytych MI, u których nie stwierdza się konwencjonalnych czynników ryzyka ani silnie obciążających wywiadów rodzinnych w kierunku CAD.

Ostrożne podejście jest również obecnie uzasadnione, jeżeli chodzi o wykonywanie badań genetycznych w celu poprawy oceny ryzyka w CAD. Obecnie trwają badania w celu określenia wpływu, jaki wywierają na ryzyko CAD znane oraz nowe polimorfizmy pojedynczych nukleotydów wykryte w badaniach asocjacji w obrębie całego genomu, a także oszacowania wielkości tego wpływu wykraczającej poza oddziaływanie standardowych czynników ryzyka wieńcowego [28].

6.2.3. Zasady badań diagnostycznych

Inwazyjna koronarografia pozostaje referencyjną metodą oceny CAD w nasierdziowych odcinkach tętnic wieńcowych. Metoda ta dostarcza jednak informacji tylko na temat światła naczyń, a nie samych blaszek miażdżycowych. U większości pacjentów koronarografia nie pozwala ocenić zaburzeń czynnościowych w nasierdziowych odcinkach tętnic wieńcowych lub naczyniach mikrokrążenia. Anatomie zmian w tętnicach wieńcowych można również obrazować za pomocą angiotomografii komputerowej (CTA) lub angiografii rezonansu magnetycznego (MRI). Obie te metody dostarczają dodatkowych informacji na temat blaszek miażdżycowych dookoła światła naczynia, ale nie pozwalają na ocenę czynności nasierdziowych odcinków tętnic wieńcowych ani stanu naczyń mikrokrążenia.

Za rozpoznaniem stabilnej CAD może również (klasycznie) przemawiać wynik badania czynnościowego (elektrokardiograficznej próby wysiłkowej lub obrazowania obciążeniowego). Te metody dostarczają ważnych informacji na temat zależności przyczynowej między niedokrwieniem a występowaniem objawów u pacjenta. Trudno jest jednak odróżnić, czy przyczyną niedokrwienia są zmiany w nasierdziowych odcinkach tętnic wieńcowych, czy dysfunkcja mikrokrążenia.

Wybór między różnymi metodami diagnostycznymi opisano w głównym tekście, ale niektóre ważne aspekty zaproponowanych tam zasad postępowania diagnostycznego objaśniono poniżej.

W wytycznych dotyczących diagnostyki bólu w klatce piersiowej zwykle zaleca się postępowanie, którego celem jest optymalizacja procesu diagnostycznego (tj. minimalizacja liczby wyników fałszywie dodatnich i fałszywie ujemnych) [29–31]. Te zalecenia opierają się w znacznym stopniu na szacunkowych danych dotyczących częstości występowania CAD w populacjach w zależności od płci, wieku i objawów klinicznych. Takie szacunkowe dane, które uzyskali w latach

70. XX wieku Diamond i Forrester [32], wykorzystane we wcześniejszej wersji tych wytycznych [31], mogą już nie odnosić się wystarczająco dokładnie do współczesnych populacji. Zmniejszająca się umieralność z powodu CAD może świadczyć o tym, że obecnie następuje zmniejszenie swoistej dla wieku częstości występowania stabilnej CAD [33, 34]. Na taką możliwość wskazuje również zmniejszająca się częstość występowania typowych czynników ryzyka sercowego [34]. Najnowsze szacunkowe dane oparte na rejestrach CTA tętnic wieńcowych [35] wskazują na znacznie mniejszą częstość występowania CAD z istotnymi zwężeniami w nasierdziowych odcinkach tętnic wieńcowych u pacjentów z typową lub nietypową dławicą, niż oszacowali to w 1979 roku Diamond i Forrester. Natomiast wśród osób z niedławicowym bólem w klatce piersiowej częstość występowania CAD z istotnymi zwężeniami, oceniana za pomocą CTA tętnic wieńcowych, może być większa, niż uprzednio sądzono. W istocie te dane uzyskane na podstawie CTA tętnic wieńcowych wskazują, że różnice w częstości występowania CAD z istotnymi zwężeniami tętnic między tymi trzema grupami pacjentów z bólem w klatce piersiowej mogą być niewielkie [36]. Doprowadziło to do pewnej krytyki tych danych [37]. Te rejestry CTA tętnic wieńcowych wciąż jednak wskazują na większą częstość występowania choroby wśród mężczyzn niż wśród kobiet, a także znaczny wzrost częstości jej występowania wraz z wiekiem. Niezależnie od rzeczywistego zmniejszania się zapadalności na CAD jako możliwe wytłumaczenia braku korelacji między objawami a istotnymi zwężeniami w nasierdziowych odcinkach tętnic wieńcowych uwidocznionymi za pomocą CTA tętnic wieńcowych wymieniano błąd doboru oraz suboptymalne zbieranie wywiadów [37]. Posługiwanie się prawdopodobieństwem choroby przed testem obliczonym na podstawie rejestrów obejmujących pacjentów kierowanych na diagnostykę może prowadzić do zawyżenia rzeczywistego prawdopodobieństwa choroby przed testem wśród pacjentów trafiających do lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej.

W niedawnym badaniu opartym na rejestrach koronarografii potwierdzono znacznie mniejszą częstość występowania CAD z istotnym zwężeniem stwierdzoną w rejestrze CTA tętnic wieńcowych u kobiet [36], natomiast wśród mężczyzn zanotowano częstość występowania podobną do tej, jaką oszacowali Diamond i Forrester [38]. Co ciekawe, podobnie jak w badaniu wykorzystującym CTA tętnic wieńcowych [36], w badaniu opartym na danych koronarograficznych również stwierdzono większą częstość występowania CAD wśród pacjentów z nietypową dławicą [38] niż można było oczekiwać na podstawie szacunkowych danych, które przedstawili Diamond i Forrester [32].

Wcześniejsza wersja tych wytycznych [31] zawierała algorytm łączący diagnostyczne i prognostyczne aspekty badań nieinwazyjnych w celu sformułowania zaleceń dotyczących postępowania u pacjentów. W skrócie, u każdego pacjenta

z dyskomfortem w klatce piersiowej i/lub dusznością wysiłkową, których nie można było przypisać przyczynom pozasercowym, takim jak choroba płuc, wskazana była ocena niedokrwienia za pomocą elektrokardiograficznej próby wysiłkowej lub — jeżeli ta metoda nie była odpowiednia — wysiłkowego albo farmakologicznego obrazowania obciążeniowego. Po przeprowadzeniu badania służącego do oceny niedokrwienia należało ponownie ocenić prawdopodobieństwo występowania pozasercowej przyczyny bólu w klatce piersiowej. U pacjentów, u których rozpoznanie CAD wydawało się prawdopodobne, postępowano następnie w zależności od oszacowanego ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, które opierało się w znaczym stopniu na wskaźniku Duke (*Duke Treadmill Score*). U chorych z grupy dużego ryzyka zalecano koronarografię, natomiast u pacjentów z grupy pośredniego ryzyka za właściwą uważano próbę leczenia zachowawczego, ale w przypadku nasilonych objawów dopuszczano wykonanie koronarografii. U osób z grupy małego ryzyka zalecano leczenie zachowawcze. Jak przedstawiono szczegółowo w głównym tekście niniejszych wytycznych, Grupa Robocza postanowiła rozdzielić kroki ustalania rozpoznania i szacunkowej oceny ryzyka u pacjentów z bólem w klatce piersiowej. To podejście jest zbliżone do przyjętego w niedawnych wytycznych brytyjskiego *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) oraz wytycznych *American Heart Association* (AHA) i *American College of Cardiology* (ACC) [22, 29].

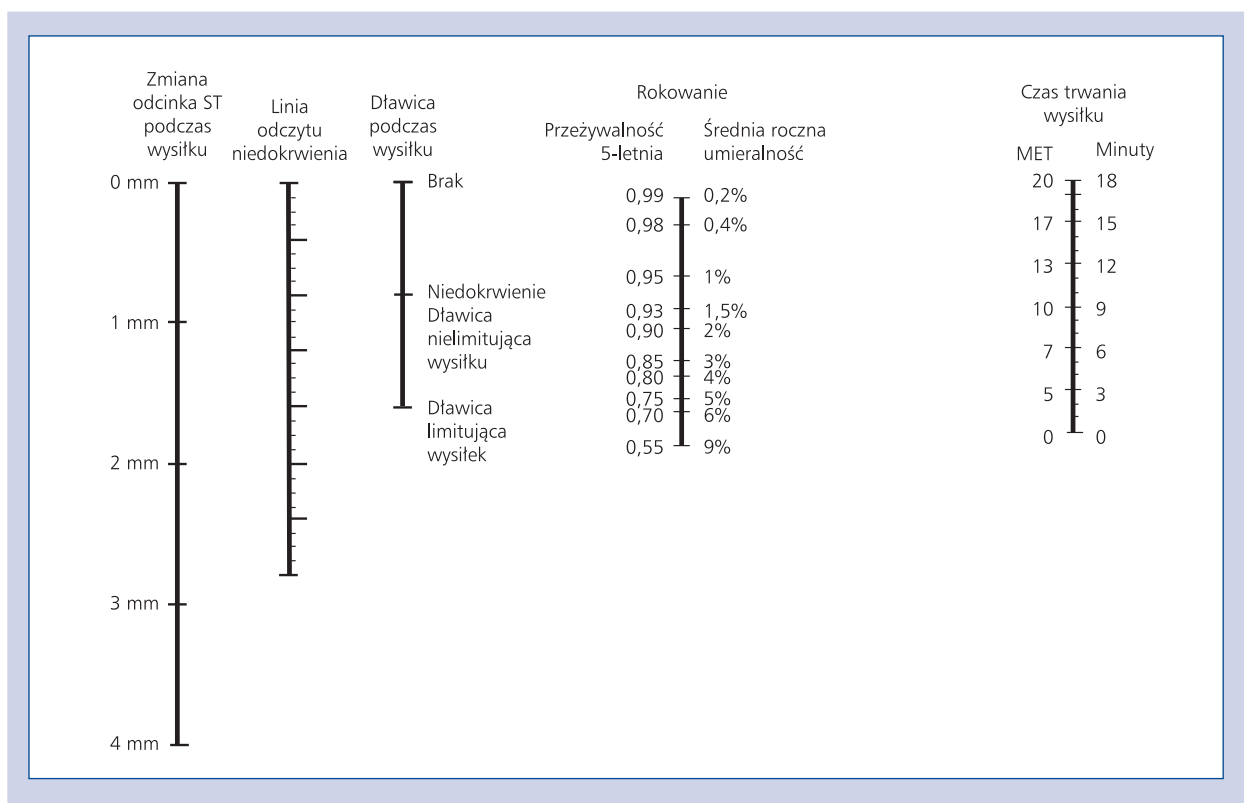
Jeżeli chodzi o elektrokardiograficzną próbę wysiłkową — całkowicie nieinwazyjną, powszechnie dostępną i tanią metodę, która dobrze się spisuje w przypadku pośredniego prawdopodobieństwa choroby przed testem w przedziale 15–65% u pacjentów z prawidłowym spoczynkowym EKG (bez zmian ST-T) — Grupa Robocza postanowiła utrzymać tę uznaną i uświęconą przez czas metodę diagnostyczną w algorytmie, mimo jej mniejszej wartości w porównaniu ze współczesnymi technikami obrazowania obciążeniowego. Większa skuteczność diagnostyczna nieinwazyjnego obrazowania obciążeniowego była jednak silnym argumentem za zaleceniem preferencyjnego wykorzystywania tych metod u wszystkich pacjentów, jeżeli pozwalają na to lokalne doświadczenie i dostępność. Z kolei trzeba jednak przyznać, że nie ma danych z prospektywnych, randomizowanych badań, które wykazałyby, że ta większa skuteczność diagnostyczna prowadzi do lepszych wyników leczenia [39]. U pacjentów, którzy nie są w stanie wykonać odpowiedniego wysiłku fizycznego, badanie obrazowe w warunkach obciążenia farmakologicznego jest najlepszym rozwiązaniem w przedziale prawdopodobieństwa choroby przed testem 15–85%. U osób z prawdopodobieństwem choroby przed testem w przedziale 65–85% do diagnostyki należy wykorzystywać obrazowanie obciążeniowe. Oprócz prawdopodobieństwa choroby przed testem, wybór początkowej metody diagnostycznej powinien

zależać od spoczynkowego obrazu EKG u pacjenta, jego fizycznej zdolności do wykonania wysiłku, miejscowego doświadczenia, a także dostępnych metod (ryc. 2 w dokumencie głównym).

6.2.4.1. Elektrokardiograficzna próba wysiłkowa

Wskaźnik *Duke* pozwala oszacować rokowanie, mierzone jako roczna umieralność z przyczyn sercowo-naczyniowych, na podstawie czasu trwania wysiłku w minutach, zmiany odcinka ST podczas wysiłku lub po jego zakończeniu w milimetrach, a także objawów klinicznych występujących u pacjenta (bez dławicy, dowolna dławica lub dławica będąca przyczyną przerwania badania) (ryc. W1). W pracy, w której pierwotnie opisano ten wskaźnik, dotyczącej populacji z podejrzeniem CAD, u dwóch trzecich pacjentów

uzyskano wynik wskazujący na małe ryzyko [40]. U tych osób 4-letnia przeżywalność w trakcie leczenia zachowawczego wyniosła 99% (średnia roczna umieralność 0,25%). Natomiast wśród 4% pacjentów, u których uzyskano wynik wskazujący na duże ryzyko, 4-letnia przeżywalność wyniosła tylko 79% (średnia roczna umieralność 5%). Aby można było sklasyfikować chorych z roczną umieralnością powyżej 3%, identyfikującą tych pacjentów, u których rokowanie można poprawić, wykonując koronarografię, a następnie rewaskularyzację, konieczne jest wprowadzenie wartości maksymalnego obniżenia odcinka ST, uzyskanego obciążenia w równoważnikach metabolicznych (MET) oraz objawów klinicznych do nomogramu przedstawionego na rycinie W1 lub programu dostępnego w internecie pod adresem <http://www.cardiology.org/tools/medcalc/duke/>.



Rycina W1. Wykorzystanie wskaźnika *Duke* (*Duke Treadmill Score*) do stratyfikacji ryzyka u pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową [40]. Nomogram przedstawiający zależności prognostyczne wyrażane przez wskaźnik *Duke*. Określenie rokowania następuje w 5 krokach. Najpierw na pierwszej linii od lewej strony, oznaczonej jako „zmiana odcinka ST podczas wysiłku”, zaznacza się zaobserwowaną zmianę odcinka ST wywołaną przez wysiłek fizyczny (największe uniesienie lub obniżenie odcinka ST po odjęciu zmian obecnych w spoczynkowym elektrokardiogramie). Następnie na trzeciej linii od lewej strony, oznaczonej jako „dławica podczas wysiłku”, zaznacza się zaobserwowane nasilenie dławicy podczas wysiłku. Potem łączy się linią prostą zaznaczone punkty na liniach zmiany odcinka ST i nasilenia dławicy, odczytując punkt przecięcia się tej linii z linią odczytu niedokrwienia. Czwartym krokiem jest zaznaczenie na linii czasu trwania wysiłku (pierwsza linia od prawej strony) łącznego czasu trwania wysiłku w minutach podczas próby wysiłkowej wg protokołu Bruce’a [lub alternatywnie obciążenia w równoważnikach metabolicznych (MET), jeżeli stosuje się inny protokół badania obciążeniowego]. W miejscach, w których stosuje się cykloergometr rowerowy, można przyjąć następujące przybliżone przeliczniki: 3 MET = ok. 25 W, 5 MET = ok. 75 W, 6–7 MET = ok. 100 W, 9 MET = ok. 150 W, 13 MET = ok. 200 W. Piątym krokiem jest połączenie linią prostą zaznaczonych punktów na liniach odczytu niedokrwienia i czasu trwania wysiłku. Punkt, w którym ta ostatnia linia przecina się z linią odczytu rokowania, wskazuje 5-letnią przeżywalność oraz średnią roczną umieralność wśród pacjentów o takiej charakterystyce

Wynikiem obliczenia jest oszacowana roczna umieralność, dzięki czemu można łatwiej podjąć decyzję, czy pacjent należy do grupy dużego ryzyka (roczna umieralność > 3%), czy też nie. Można to wykorzystywać do podejmowania decyzji zgodnie z ryciną 3 znajdującą się w dokumencie głównym.

6.2.4.2. Obrazowanie obciążeniowe czy elektrokardiograficzna próba wysiłkowa?

Jaki rodzaj obrazowania obciążeniowego?

Metody obrazowania obciążeniowego mają kilka zalet w porównaniu z konwencjonalną elektrokardiograficzną próbą wysiłkową, w tym lepszą skuteczność diagnostyczną (tab. 12 w dokumencie głównym) pod względem wykrywania CAD z istotnymi zwężeniami, zdolność ilościowej oceny i lokalizacji obszarów niedokrwienia, a także możliwość dostarczania informacji diagnostycznych w przypadku występowania nieprawidłowości w spoczynkowym EKG. Ponadto obrazowanie obciążeniowe może być również wykorzystywane w połączeniu z testami farmakologicznymi u pacjentów, którzy nie są w stanie wykonać odpowiedniego wysiłku. Metody obrazowania obciążeniowego są również preferowane w stosunku do elektrokardiograficznej próby wysiłkowej u pacjentów po wcześniejszej przeszłonej interwencji wieńcowej (PCI) lub pomostowaniu tętnic wieńcowych (CABG), u których w EKG często występują już nieprawidłowości, a rozpoznanie CAD zostało już ustalone. Lepsza zdolność lokalizacji oraz ilościowej oceny niedokrwienia za pomocą obrazowania obciążeniowego w porównaniu z elektrokardiograficzną próbą wysiłkową może również prowadzić do bardziej efektywnej stratyfikacji ryzyka, dzięki czemu można uniknąć niepotrzebnych zabiegów inwazyjnych [41]. U pacjentów z koronarograficznie potwierdzonymi zmianami o pośrednim stopniu ciężkości wykazanie niedokrwienia o anatomicznie odpowiedniej lokalizacji może pozwalać na przewidywanie przyszłych incydentów, natomiast negatywny (prawidłowy) wynik badania obciążeniowego można wykorzystywać do identyfikacji — oraz uspokajania — pacjentów z grupy małego ryzyka sercowego [42]. Wydaje się, że pomiary FFR stanowią użyteczne uzupełnienie metod obrazowania, kiedy przed wykonaniem koronarografii nie uzyskano dowodów niedokrwienia, ale ich względna rola jest wciąż przedmiotem dyskusji [43]. Wskazania do wykonywania badań obciążeniowych u pacjentów z podejrzeniem stabilnej CAD uległy ostatnio rozszerzeniu, gdy eksperci NICE zalecili, aby u osób z pośrednim prawdopodobieństwem choroby wykorzystywać obrazowanie obciążeniowe, a nie elektrokardiograficzną próbę wysiłkową, jeżeli wskazana jest diagnostyka w celu wykrycia niedokrwienia mięśnia sercowego [29]. W tabeli W1 podsumowano zalety i wady różnych metod obrazowania obciążeniowego oraz CTA tętnic wieńcowych.

W porównaniu z obciążeniem farmakologicznym próba wysiłkowa lepiej odzwierciedla wydolność fizyczną pacjenta. U wielu osób można osiągnąć wyższy poziom obciążenia, kiedy w celu wywołania niedokrwienia wykorzystuje się wysiłek fizyczny. Można również uzyskać lepszy wgląd w intensywność wysiłku wywołującą dławicę w codziennym życiu, a także dodatkowe informacje z EKG, które zawsze jest równoległe rejestrowane podczas badania. Próba wysiłkowa w połączeniu z obrazowaniem jest więc preferowana w stosunku do farmakologicznego badania obciążeniowego, chociaż podawane wartości czułości i swoistości są podobne (patrz tab. 12 w dokumencie głównym).

6.3. WYKORZYSTANIE ULTRASONOGRAFII WEWNĄTRZNACZYNIOWEJ I TOMOGRAFII OPTYCZNEJ DO DIAGNOSTYCZNEJ OCENY ANATOMII ZMIAN W TĘTNICACH WIEŃCOWYCH

Ultrasonografia wewnątrznacyniowa (IVUS) i tomografia optyczna (OCT) wymagają wprowadzenia do tętnicy małego cewnika za pomocą przewodnika 6 F, a dodatkowo w przypadku OCT konieczne jest wstrzyknięcie środka kontrastowego w ciągu 3 s akwizycji obrazu. Badanie metodą IVUS uwiadcza pełną grubość blaszki miażdżycowej, a jedynym wyjątkiem jest sytuacja, w której są obecne nasilone zwapnienia pod błoną wewnętrzną, natomiast rozdzielczość IVUS jest niewystarczająca do pomiaru grubości otoczki blaszki. Ocena charakterystyki blaszek opiera się na stosowaniu tzw. wirtualnej oceny histologicznej (*virtual histology*), techniki, która wciąż nie została zbyt dokładnie zweryfikowana klinicznie i jest obciążona ograniczeniami metodologicznymi. Penetracja OCT jest znacznie mniejsza (1 mm), ale większa rozdzielczość tej metody umożliwia wiarygodną identyfikację blaszek lipidowych znajdujących się pod błoną wewnętrzną, a także dokładne pomiary grubości otoczki włóknistej, a więc możliwa jest ocena dwóch głównych elementów charakteryzujących niestabilne blaszki. Obie metody znacznie zwiększyły wiedzę na temat historii naturalnej miażdżycy tętnic wieńcowych. Ostatnio w badaniu z zastosowaniem IVUS, w którym przeanalizowano skład blaszek z wykorzystaniem techniki wirtualnej oceny histologicznej u 697 pacjentów, wykazano, że blaszki włóknisto-miażdżycowe z cienką otoczką włóknistą i segmenty z dużym nasileniem zmian miażdżycowych w naczyniach bez krytycznego zwężenia w momencie wykonywania PCI wiążą się z większym ryzykiem incydentów [44]. Mimo że te wyniki są obiecujące, ich wartość praktyczna jest jednak ograniczona ze względu na brak bezpiecznych metod terapeutycznych, które mogłyby być stosowane miejscowo w momencie wykrycia takich zmian za pomocą IVUS oraz OCT w celu zmniejszenia ryzyka destabilizacji i pęknięcia blaszki. Techniki te wciąż stosuje się zatem w ściśle określonych sytuacjach klinicznych oraz w celach badawczych, a nie

Tabela W1. Zalety i wady metod obrazowania obciążeniowego i angiotomografii komputerowej tętnic wieńcowych

Metoda	Zalety	Wady
Echokardiografia	Powszechna dostępność Przenośność Brak napromieniowania Mały koszt	Potrzeba zastosowania kontrastu echokardiograficznego u pacjentów ze słabymi warunkami obrazowania Zależność od umiejętności operatora
SPECT	Powszechna dostępność Wiele danych	Napromieniowanie
PET	Ilościowa ocena przepływu	Napromieniowanie Ograniczona dostępność Duży koszt
MRI serca	Duży kontrast obrazów tkanek miękkich, w tym dokładne obrazowanie blizny w mięśniu sercowym Brak napromieniowania	Ograniczona dostępność w kardiologii Przeciwwskazania Analiza czynnościowa ograniczona w przypadku zaburzeń rytmu serca Ograniczona trójwymiarowa ilościowa ocena niedokrwienia Duży koszt
CTA tętnic wieńcowych	Duża ujemna wartość prognostyczna u pacjentów z małym prawdopodobieństwem choroby przed testem	Ograniczona dostępność Napromieniowanie Możliwości oceny ograniczone w przypadku nasilonych zwąpień w tętnicach wieńcowych lub wcześniejszej implantacji stentu Jakość obrazów ograniczona w przypadku zaburzeń rytmu lub dużej częstotliwości rytmu serca, której nie można zwolnić poniżej 60–65 uderzeń na minutę Mała ujemna wartość prognostyczna u pacjentów z dużym prawdopodobieństwem choroby przed testem

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

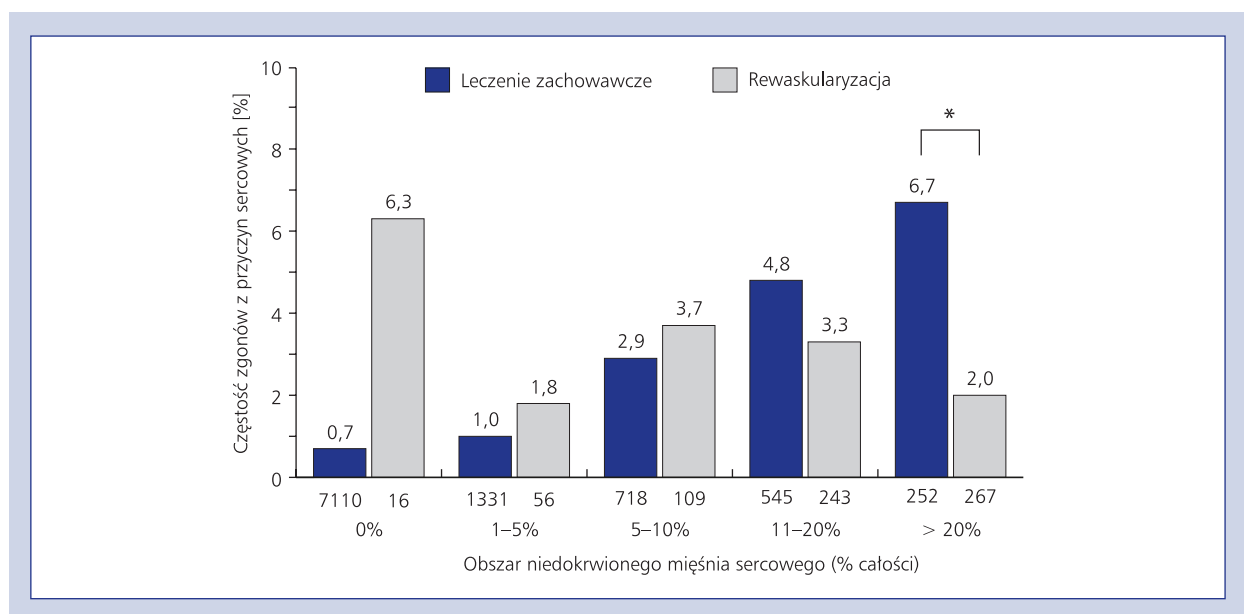
jako metody pierwszego rzutu dla potrzeb diagnostycznych i prognostycznych u pacjentów z CAD.

6.4. STRATYFIKACJA RYZYKA INCYDENTÓW

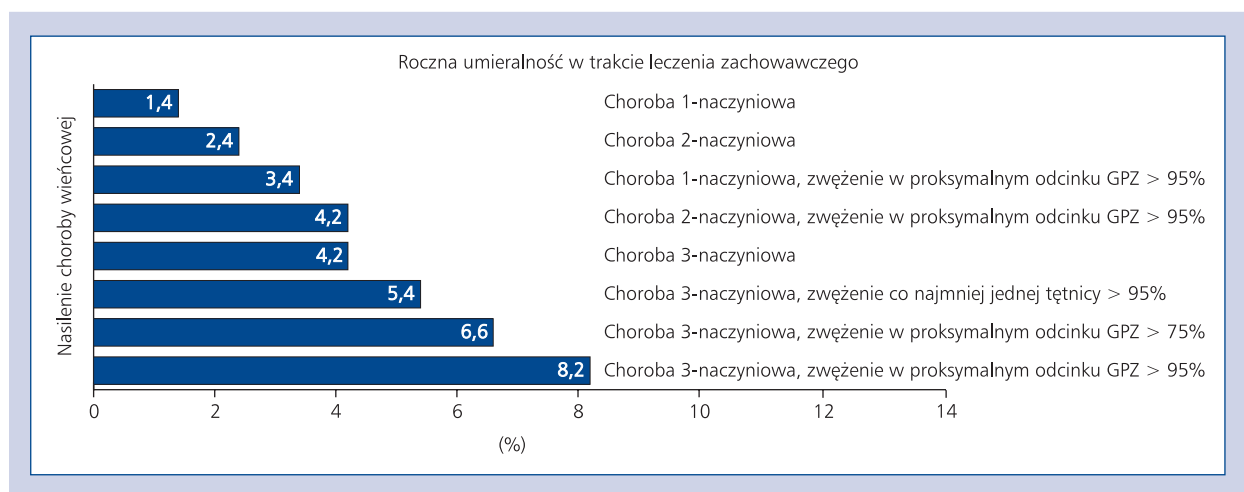
Kilka niezależnie uzyskanych rodzajów dowodów wskazuje na to, że rewaskularyzacja poprawia rokowanie tylko u pacjentów z grupy dużego ryzyka. Mimo że nie ma dowodów z randomizowanych badań, na podstawie dużych rejestrów wiadomo, że tylko u pacjentów z udokumentowanym niedokrwieniem obejmującym ponad 10% mięśnia sercowego LV następuje zmniejszenie umieralności z przyczyn sercowo-naczyniowych i umieralności ogólnej, kiedy przeprowadzi się rewaskularyzację [42, 45]. Rewaskularyzacja może natomiast zwiększać ryzyko zgonu wśród pacjentów z niedokrwieniem obejmującym mniej niż 10% mięśnia sercowego (ryc. W2). U leczonych zachowawczo osób z obszarem niedokrwienia obejmującym ponad 10% mięśnia sercowego LV roczne ryzyko zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych przekracza 2% [45], a ryzyko zgonu z dowolnej przyczyny przekracza 3% [42], podczas gdy to ryzyko u pacjentów z mniej rozległym niedokrwieniem jest mniejsze niż 3% [42, 45]. Pacjenci z grupy dużego ryzyka charakteryzują się więc dużym obszarem niedokrwienia w badaniu obrazowym i roczną umieralnością ogólną wynoszącą ponad 3%.

Innego rodzaju dowody pochodzą z dużego prospektywnego rejestru koronarograficznego obejmującego ponad 9000 pacjentów [46]. W badaniu tym u pacjentów z angiograficznymi zmianami dużego ryzyka, takimi jak zwężenie pnia lewej tętnicy wieńcowej (LTW), zwężenie w początkowym odcinku gałęzi przedniej zstępującej (GPZ) oraz choroba trójnaczyniowa z proksymalnym zwężeniami, roczna częstość zgonów w trakcie leczenia zachowawczego przekraczała 3% (ryc. W3). U pacjentów z roczną umieralnością w trakcie terapii zachowawczej poniżej 3% występowały zmiany w tętnicach wieńcowych związane z mniejszym ryzykiem, a rewaskularyzacja nie poprawiała u nich rokowania.

Nieinwazyjna stratyfikacja ryzyka skupia się przede wszystkim na późniejszej umieralności, a celem jest identyfikacja tych pacjentów, u których koronarografia i późniejsza rewaskularyzacja mogą zmniejszyć umieralność, czyli pacjentów z chorobą trójnaczyniową, zwężeniem pnia LTW i zwężeniem w początkowym odcinku GPZ. Trudności z właściwą oceną hemodynamicznego znaczenia choroby na podstawie koronarografii [47] pozwalają jednak sądzić, że dodatkowa ocena czynnościowa za pomocą pomiarów FFR może być użyteczna, nawet u tych osób, które mają być skierowane na CABG na podstawie stwierdzonego obrazu koronarograficznego [48].



Rycina W2. Związek między rozległością niedokrwienia mięśnia sercowego a umieralnością z przyczyn sercowych w zależności od rodzaju leczenia [45]. Wartości liczbowe poniżej słupków wskazują liczbę pacjentów w poszczególnych grupach; * $p < 0,02$



Rycina W3. Częstość zgonów z przyczyn sercowych wśród pacjentów z różnym nasileniem choroby wieńcowej w ocenie koronarograficznej leczonych zachowawczo [46]; GPZ — gałąź przednia zstępująca

6.4.5. Inwazyjna ocena czynnościowej ciężkości zmian w tętnicach wieńcowych

Koronarografia ma ograniczoną wartość w zakresie określania czynnościowej istotności zwężenia. Najważniejszym czynnikiem związanym z rokowaniem jest obecność i rozległość indukowanego niedokrwienia [49]. To właśnie — a także chęć zmniejszenia objawów dławicowych wywołanych przez istotne zwężenie — stanowi uzasadnienie rewaskularyzacji takich zmian. Z kolei, jeżeli zwężenie nie ogranicza przepływu, to nie będzie ono powodowało dławicy i rokowanie bez interwencji wieńcowej jest doskonałe,

ponieważ częstość występowania „twardych” incydentów wynosi mniej niż 1% rocznie [50]. Mimo że nieinwazyjna ocena niedokrwienia jest bardzo dokładnym sposobem określania czynnościowych skutków choroby jednonaczyniowej, staje się to trudniejsze i bardziej złożone w chorobie wielonaczyniowej. W takich okolicznościach nieinwazyjna ocena niedokrwienia z wykorzystaniem metod obrazowych może więc dostarczać suboptymalnych wskazówek dotyczących celowości leczenia inwazyjnego [43].

Czynnościową ciężkość zmian w tętnicach wieńcowych stwierdzonych w koronarografii można oceniać inwazyjnie,

wykorzystując do tego pomiary prędkości przepływu (CFR) lub ciśnienia (FFR) w tętnicach wieńcowych. CFR jest stosunkiem prędkości przepływu w warunkach przekrwienia do prędkości przepływu w warunkach podstawowych i odzwierciedla opór przepływu przez tętnicę nasierdziową i zaopatrywane przez nią łożysko naczyniowe w mięśniu sercowym. Pomiary zależą od stanu mikrokrążenia, a także stopnia ciężkości zmiany w nasierdziowym odcinku naczyń. Ze względów praktycznych i metodologicznych pomiary CFR nie są obecnie powszechnie wykonywane w pracowniach cewnikowania serca, dlatego też metoda ta nie odgrywa żadnej roli w postępowaniu u pacjentów.

Natomiast pomiary FFR uważa się obecnie za referencyjną technikę inwazyjnej oceny patofizjologicznej istotności zwężen i niezastąpione narzędzie ułatwiające podejmowanie decyzji dotyczących rewaskularyzacji wieńcowej [50, 51]. Pomiary FFR dostarczają klinicyście wskazówek w sytuacjach, w których nie jest jasne, czy zmiana o pośredniej ciężkości w ocenie angiograficznej jest przyczyną niedokrwienia. Takie sytuacje spotyka się w praktyce wtedy, gdy przed cewnikowaniem serca nie wykonano nieinwazyjnego badania oceniającego niedokrwienie lub też gdy podczas koronarografii stwierdza się chorobę wielonaczyniową. Pomiary FFR w pracowni cewnikowania serca umożliwiają dokładne ustalenie, które zmiany powinny być rewaskularyzowane, ponieważ powoduje to poprawę rokowania w większości planowych sytuacji klinicznych i angiograficznych w porównaniu z sytuacją, w której decyzje dotyczące rewaskularyzacji są podejmowane jedynie na podstawie angiograficznego obrazu stwierdzanych zmian. Wykorzystywanie FFR uzyskało ostatnio rangę zalecenia klasy IA w przypadku PCI w leczeniu choroby wielonaczyniowej w wytycznych ESC dotyczących rewaskularyzacji wieńcowej [18].

Częstkową rezerwę przepływu oblicza się jako stosunek ciśnienia w dystalnym odcinku tętnicy wieńcowej do ciśnienia w aorcie w warunkach maksymalnego przekrwienia. Prawidłowa wartość FFR wynosi 1,0 niezależnie od stanu mikrokrążenia, a zwężenia z FFR powyżej 0,80 prawie nigdy nie wiążą się z niedokrwieniem wywołanym przez wysiłek [50].

6.5. ASPEKTY DIAGNOSTYKI U BEZOBJAWOWYCH OSÓB BEZ ROZPOZNANEJ CHOROBY WIEŃCOWEJ

Poniżej przedstawiono listę głównych przesłań z niedawnych wytycznych ESC dotyczących prewencji chorób układu sercowo-naczyniowego (CVD) [52], które trzeba brać pod uwagę u bezobjawowych osób wymagających oszacowania ryzyka występowania niemej klinicznie CAD. Na podstawie wyników takiej oceny dalsze badania diagnostyczne mogą być wskazane lub nie (lista zaleceń znajduje się w głównym tekście wytycznych).

U pozornie zdrowych osób ryzyko jest najczęściej wypadkową wielu czynników ryzyka wchodzących we wzajemne interakcje.

System szacowania tego ryzyka, taki jak skala *Systematic Coronary Risk Evaluation* (SCORE), może ułatwić podejmowanie logicznych decyzji terapeutycznych i unikanie zarówno niedostatecznego, jak i nadmiernego leczenia (www.heartscore.org).

U niektórych osób nie ma potrzeby obliczania ryzyka za pomocą odpowiedniej skali, ponieważ można od razu stwierdzić duże ryzyko CVD i konieczna jest natychmiastowa interwencja dotycząca wszystkich czynników ryzyka. Do tej grupy należą pacjenci z cukrzycą, zwłaszcza z objawami powikłań narządowych i co najmniej jednym dodatkowym czynnikiem ryzyka sercowo-naczyniowego, pacjenci z przewlekłą chorobą nerek (współczynnik przesączania kłębuszkowego < 60 ml/min), a także osoby z pojedynczym czynnikiem ryzyka o znacznym nasileniu, takim jak rodzinna dyslipidemia lub ciężkie nadciśnienie tętnicze.

U młodszych osób małe ryzyko bezwzględne może ukrywać bardzo duże ryzyko względne i posłużenie się skalą ryzyka względnego lub „wiekiem ryzyka” (*risk age*) może ułatwić doradzanie pacjentom w kwestii potrzeby intensywnej modyfikacji stylu życia.

Mimo że wydaje się, iż u kobiet ryzyko CVD jest mniejsze niż u mężczyzn, jest to mylące, ponieważ ryzyko jest tylko opóźnione o 10 lat, a nie rzeczywiście mniejsze.

Wszystkie systemy szacowania ryzyka są stosunkowo mało dokładne i wymagają zwracania uwagi na definicje poszczególnych uwzględnionych parametrów.

Dodatkowe czynniki wpływające na ryzyko mogą zostać uwzględnione w elektronicznych systemach szacowania ryzyka, takich jak HeartScore (www.heartscore.org).

Wczesne wystąpienie CVD lub głównych czynników ryzyka (nadciśnienie tętnicze, cukrzyca lub hiperlipidemia) u członka rodziny uzasadnia poradnictwo u jego najbliższych krewnych.

Niski status społeczno-ekonomiczny, brak wsparcia społecznego, stres w pracy i życiu rodzinnym, depresja, lęk, wrogość oraz osobowość typu D przyczyniają się zarówno do ryzyka wystąpienia CVD, jak i pogorszenia przebiegu klinicznego i rokowania w CVD.

Te czynniki działają jak przeszkody utrudniające przestrzeganie zaleceń terapeutycznych przez pacjentów i wprowadzanie modyfikacji stylu życia, a także promowanie zdrowia i dobrostanu u poszczególnych pacjentów i w całych populacjach.

Nowe biomarkery mają jedynie ograniczoną dodatkową wartość w stosunku do oceny ryzyka CVD za pomocą algorytmu SCORE.

U pacjentów z grupy umiarkowanego ryzyka CVD można wykorzystywać oznaczenia białka C-reaktywnego metodą o wysokiej czułości oraz homocysteiny.

Metody obrazowania, takie jak ultrasonografia tętnic szyjnych lub ocena uwapnienia tętnic wieńcowych za pomocą tomografii komputerowej, mogą odgrywać rolę w ocenie

ryzyka CVD u osób z grupy pośredniego ryzyka, pozwalając na ich reklasyfikację do grupy dużego lub małego ryzyka. W tej grupie pacjentów należy również rozważyć pomiar wskaźnika kostkowo-ramiennego, a także można rozważyć elektrokardiograficzną próbę wysiłkową, zwłaszcza jeżeli zwraca się uwagę na parametry inne niż EKG, takie jak wydolność fizyczna.

6.7. SZCZEGÓLNE ROZWAŻANIA DIAGNOSTYCZNE: DŁAWICA Z „PRAWIDŁOWYMI” TĘTNICAMI WIEŃCOWYMI

Kliniczno-patologiczna korelacja między objawami a anatomią zmian w tętnicach wieńcowych jest bardzo zróżnicowana, od typowych objawów dławicowych spowodowanych obecnością istotnych zmian w tętnicach wieńcowych, które wywołują przemijające niedokrwienie, kiedy nastąpi zwiększenie zapotrzebowania mięśnia sercowego na tlen, do niewątpliwie pozasercowego bólu w klatce piersiowej w sytuacji, w której tętnice wieńcowe są prawidłowe. Między tymi biegunami znajdują się różne inne sytuacje kliniczno-patologiczne, które w większym lub mniejszym stopniu mogą nakładać się na siebie, od nietypowych objawów dławicowych w przypadku istotnego zwężenia tętnicy wieńcowej, co można zaliczyć do kategorii konwencjonalnego rozpoznania dławicy piersiowej, do typowych objawów dławicowych w połączeniu z angiograficznie prawidłowymi tętnicami wieńcowymi, co odpowiada obrazowi klinicznemu dławicy mikronaczyniowej [53]. Dławica naczynioskurczowa — wywołana przez dynamiczne upośledzenie drożności tętnic wieńcowych, które koronarograficznie mogą być prawidłowe lub wykazywać rozlane zmiany chorobowe bez istotnych zwężeń lub nawet w połączeniu z istotnym zwężeniem — stanowi kolejną sytuację, którą należy uwzględniać podczas interpretacji objawów.

6.7.1. Dławica mikronaczyniowa

6.7.1.1. Obraz kliniczny

Chorobowość wśród pacjentów z dławicą mikronaczyniową pozostaje duża, a stan ten często wiąże się z utrzymującymi się epizodami bólu w klatce piersiowej i ponownymi hospitalizacjami [54, 55]. Ponieważ u wielu pacjentów z chorobą naczyń mikrokrążenia wieńcowego występują czynniki ryzyka miażdżycy, nie jest zaskakujące, że później w przebiegu choroby mogą się u nich rozwinąć zmiany miażdżycowe w nasierdziowych odcinkach tętnic wieńcowych [56].

Część zamieszania związanego z przejawami klinicznymi i konsekwencjami choroby naczyń mikrokrążenia wieńcowego może wynikać z tego, że uprzednio badano różne grupy pacjentów, uznając, że u wszystkich występuje stan nazywany dawniej „kardiologicznym zespołem X”. Definicja zespołu X różniła się jednak między poszczególnymi

badaniami [57], co może tłumaczyć różne wyniki uzyskiwane w wielu z nich. Mimo że nie u wszystkich pacjentów, których uprzednio zaliczano do kategorii zespołu X, można potwierdzić chorobę naczyń mikrokrążenia wieńcowego i niedokrwienie, obecnie przyjmuje się, że choroba naczyń mikrokrążenia wieńcowego jest unifikującym mechanizmem patogenetycznym u większości wyżej wspomnianych osób.

U pacjentów z dławicą mikronaczyniową ból w klatce piersiowej występuje często i jest zwykle w stabilny sposób wywoływany przez wysiłek. Dławica mikronaczyniowa przypomina więc bardzo „klasyczną” przewlekłą stabilną CAD spowodowaną przez znaczne zwężenie w nasierdziowym odcinku tętnicy wieńcowej. Choroba naczyń mikrokrążenia wieńcowego jest jednak bardziej prawdopodobna, jeżeli ból w klatce piersiowej utrzymuje się przez kilka-kilkanaście minut po zaprzestaniu wysiłku i/lub słabo bądź powoli reaguje na nitroglicerynę [13]. Obraz kliniczny u pacjentów z chorobą naczyń mikrokrążenia wieńcowego jest bardzo zmienny i często oprócz bólu w klatce piersiowej wywołwanego przez wysiłek obserwuje się również dławicę spoczynkową [58]. Te napady dławicy w spoczynku wskazują, że u niektórych pacjentów z chorobą naczyń mikrokrążenia wieńcowego występuje również komponent skurczu naczyniowego [59]. Nasilone napady spoczynkowej dławicy mogą być powodem wielokrotnych wizyt na oddziałach pomocy doraźnej oraz hospitalizacji ze względu na przypuszczenie, że u pacjenta występuje niestabilna dławica piersiowa spowodowana niestabilną blaszką miażdżycową, co prowadzi do niepotrzebnych zabiegów diagnostycznych i terapeutycznych.

6.7.1.2. Patogeneza i rokowanie

Mechanizm bólu w klatce piersiowej u pacjentów z chorobą naczyń mikrokrążenia wieńcowego jest wciąż przedmiotem dyskusji. Jako potencjalne mechanizmy bólu w klatce piersiowej oraz wyglądającego jak niedokrwienne obniżenia odcinka ST podczas wysiłku rozważano zaburzenia czynnościowe w naczyniach mikrokrążenia wieńcowego podczas stresu, w tym nieprawidłowe reakcje rozkurczowe i wygórowaną odpowiedź na czynniki naczynioskurczowe. Dysfunkcja śródbłonna jest najprawdopodobniej tylko jednym z czynników składowych [13]. Jako wyjaśnienie dławicy (czasami bardzo nasilonej) występującej mimo jedynie niewielkich obiektywnych cech lub nawet braku niedokrwienia mięśnia sercowego zaproponowano zwiększoną percepcję bólu sercowego w połączeniu z niewielkim zmniejszeniem CFR [13].

We wcześniejszych badaniach małych serii dobrze scharakteryzowanych pacjentów z dławicą mikronaczyniową rokowanie w tej grupie było dobre, z wyjątkiem ponownych hospitalizacji z powodu dławicy [60]. W niedawnym dużym badaniu stwierdzono jednak, że łączna częstość występowania incydentów sercowo-naczyniowych (zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, MI, udary mózgu lub HF oraz umieralność ogólna) była większa wśród pacjentów ze

stabilną CAD i prawidłowymi tętnicami wieńcowymi [hazard względny (HR) 1,52] lub rozlaną CAD bez istotnych zwężeń (HR 1,85) niż w referencyjnej populacji osób bez CAD [5-letnia częstość występowania incydentów 2% u kobiet (0,4% rocznie) i 6% u mężczyzn (1,2% rocznie)] [61].

6.7.1.3. Rozpoznanie i leczenie choroby naczyń mikrokrążenia wieńcowego

Inwazyjne pomiary CFR za pomocą cewnika z głowicą dopplerowską są złożone, czasochłonne i wiążą się z niewielkim ryzykiem. Obiektywne dowody choroby naczyń mikrokrążenia można więc alternatywnie uzyskiwać, mierząc przepływ rozkurczowy w GPZ w warunkach maksymalnego rozkurczu naczyń (po dożylnym podaniu adenozyiny) oraz w warunkach spoczynkowych, wykorzystując do tego przekłatkową echokardiografię dopplerowską [62]. Wartość CFR poniżej 2,0 silnie wskazuje na chorobę naczyń mikrokrążenia wieńcowego. CFR może być jednak zachowana w mniej nasilonych postaciach choroby naczyń mikrokrążenia wieńcowego. Pozytonowa tomografia emisyjna (PET) również pozwala na pomiary CFR i wykrywanie nieprawidłowości naczynioruchowych w łożysku wieńcowym wynikających z choroby naczyń mikrokrążenia [17, 63]. Dostępność PET jest jednak ograniczona. Nie ma zgodności, czy kontrastowa echokardiografia obciążeniowa lub MRI serca umożliwiają wiarygodną ilościową ocenę zaburzeń perfuzji wynikających z choroby naczyń mikrokrążenia wieńcowego. U pacjentów z rozlanymi zmianami w tętnicach nasierdżiowych, ale bez istotnych proksymalnych zwężeń można znaleźć inne wytłumaczenie dławicy niż choroba naczyń mikrokrążenia. U takich osób, u których nieinwazyjne obrazowanie może ukazywać cechy niedokrwienia, pomiar FFR po umieszczeniu cewnika w dystalnej części łożyska wieńcowego może rzeczywiście wykazać wartości wskazujące na niedokrwienie, natomiast umieszczenie cewnika w proksymalnej części naczynia może wskazywać na brak istotnej choroby [64]. Oznacza to, że wykluczenie hemodynamicznej istotności oczywistych blaszek miażdżycowych — ale bez cech zwężenia — za pomocą FFR może być pomocne u wybranych pacjentów, zanim ustali się u nich rozpoznanie choroby naczyń mikrokrążenia jako przyczyny objawów występujących u danego pacjenta.

6.7.2. Dławica naczynioskurczowa

6.7.2.2. Patogeneza i rokowanie

Patogeneza skurczu naczyniowego nie jest całkowicie jasna (dalsze informacje: patrz część 3.3 niniejszego dokumentu). Może on występować w odpowiedzi na palenie tytoniu, zaburzenia elektrolitowe (potas, magnez), stosowanie kokainy, stymulację zimnem, choroby autoimmunologiczne, hiperwentylację lub oporność na insulinę. Wiąże się z hiperreaktywnością komórek mięśni gładkich, prawdopodobnie z powodu zmian mechanizmów wewnątrzkomórkowych prowadzących do przeladowania wapniem lub zwiększonej

wrażliwości miozyny na wapń [10]. Rokowanie w dławicy naczynioskurczowej zależy od rozległości współistniejącej CAD. Zgony oraz MI nie są częste wśród pacjentów bez istotnych zmian w ocenie angiograficznej [65], natomiast rokowanie jest istotnie gorsze wśród chorych, u których skurcz nakłada się na zmiany będące przyczyną zwężenia naczynia [66], a także u osób z ogniskowym skurczem powodującym całkowite zamknięcie naczynia [67]. Rokowanie zależy również od aktywności choroby (częstotliwość i czas trwania epizodów skurczu), obszaru zagrożonego mięśnia sercowego, a także występowania podczas niedokrwienia poważnych tachyarytmii komorowych lub zaawansowanego bloku przedsionkowo-komorowego.

8.2. POMOSTOWANIE TĘTNIC WIĘNCOWYCH

8.2.2. Operacje z użyciem lub bez krążenia pozaustrojowego

Operacje bez użycia krążenia pozaustrojowego zaproponowano już prawie trzy dekady temu [67]. Mimo wyrażanego przez niektórych sceptycyzmu dotyczącego technicznych możliwości przeprowadzenia optymalnej rewaskularyzacji pod względem liczby i jakości pomostów, to podejście było propagowane przez tych, którzy argumentowali, że uniknięcie krążenia pozaustrojowego może istotnie ograniczyć niekorzystne konsekwencje kliniczne związane ze stosowaniem tej metody podtrzymywania krążenia podczas operacji. Te spolaryzowane poglądy pozostały zasadniczo niezmiennione zarówno w Europie, jak i w Stanach Zjednoczonych, a odsetek CABG wykonywanych bez użycia krążenia pozustrojowego osiągnął *plateau* na poziomie ok. 20% wszystkich operacji CABG. Należy jednak zdawać sobie sprawę z tego, że ta statystyka wynika z praktyki stosunkowo małej liczby chirurgów, którzy wykonują niemal wszystkie operacje CABG bez użycia krążenia pozaustrojowego, podczas gdy większość chirurgów rzadko wykorzystuje tę metodę. Kontrastuje to również zdecydowanie z sytuacją w krajach azjatyckich, w których zabiegi przeprowadzane bez użycia krążenia pozaustrojowego stanowią 60–100% wszystkich operacji CABG. Liczne randomizowane próby kliniczne i ich metaanalizy potwierdziły, że operacje bez użycia krążenia pozaustrojowego nie wiążą się ze zwiększeniem śmiertelności operacyjnej i prowadzą do ograniczenia wielu aspektów chorobowości pooperacyjnej, a zwłaszcza rzadszego występowania udaru mózgu. W niedawnej metaanalizie, obejmującej prawie 9000 pacjentów w 59 randomizowanych próbach klinicznych [68], stwierdzono nieistotnie mniejszą śmiertelność pooperacyjną (1,6% vs. 1,9%) i częstość występowania MI (3,4% vs. 3,9%) w grupie leczonej bez użycia krążenia pozaustrojowego, natomiast częstość występowania udarów mózgu zmniejszyła się w klinicznie i statystycznie istotny sposób o jedną trzecią — z 2,1% w grupie operowanej z użyciem krążenia pozaustrojowego do 1,4% w grupie operowanej bez użycia krążenia poza-

ustrojowego [ryzyko względne 0,7; 95% przedział ufności (CI) 0,49–0,99].

W niedawnej dużej randomizowanej próbie klinicznej nie stwierdzono istotnej różnicy między CABG bez użycia i z użyciem krążenia pozaustrojowego pod względem 30-dniowej częstości występowania zgonów, MI, udarów mózgu i niewydolności nerek wymagającej dializ. Wykonywanie CABG bez użycia krążenia pozaustrojowego wiązało się z mniejszą częstością przetoczeń krwi, ponownych operacji z powodu krwawienia w okresie okołooperacyjnym, powikłań oddechowych oraz ostrej niewydolności nerek, ale również spowodowało zwiększenie ryzyka wczesnej ponownej rewaskularyzacji z 0,2% w grupie leczonej z użyciem krążenia pozaustrojowego do 0,7% w grupie leczonej bez użycia krążenia pozaustrojowego [69].

W kilku rejestrach obejmujących dziesiątki tysięcy pacjentów dobranych z wykorzystaniem skali skłonności (*propensity score*), odzwierciedlających szersze spektrum praktyki klinicznej i często obejmujących pacjentów z grupy większego ryzyka, zgodnie stwierdzono istotne zmniejszenie umieralności, występowania udarów mózgu i wszystkich głównych aspektów chorobowości pooperacyjnej [70–72]. W zapewne najsilniejszym pojedynczym badaniu, w którym oceniono to zagadnienie u ponad 120 000 pacjentów dobranych z wykorzystaniem skali skłonności, Kuss i wsp. stwierdzili istotny klinicznie i statystycznie korzystny wpływ na umieralność [iloraz szans (OR) 0,69; 95% CI 0,60–0,75] i występowanie udaru mózgu (OR 0,42; 95% CI 0,33–0,54), a także istotne zmniejszenie częstości występowania niewydolności nerek, konieczności długotrwałej wentylacji mechanicznej, stosowania kontrapulsacji wewnątrzortralnej i wspomaganie inotropowego ($p = 0,05$), zakażeń ran ($p < 0,001$) i przetoczeń krwinek czerwonych ($p < 0,0001$) wśród pacjentów operowanych bez użycia krążenia pozaustrojowego [72].

Jak jednak wspomniano, operacje bez użycia krążenia pozaustrojowego mogą prowadzić zarówno do wykonywania mniejszej liczby pomostów (przynajmniej w fazie „krzywej uczenia się”), jak i zmniejszenia drożności pomostów żylnych, być może — przynajmniej częściowo — z powodu utraty „ochronnego” przeciwpłytkowego działania krążenia pozaustrojowego [73]. W niektórych badaniach prowadziło to do późnego wzrostu potrzeby ponownych rewaskularyzacji i utraty wczesnego korzystnego wpływu na umieralność wśród pacjentów operowanych bez użycia krążenia pozaustrojowego.

8.2.3. Ogólne zasady rewaskularyzacji

Decyzja o rewaskularyzacji u pacjenta wynikająca ze względów prognostycznych powinna zależeć od obecności istotnych zwężeń w tętnicach wieńcowych oraz obszaru niedokrwienia wywoływanego przez zwężenie (ryc. 9 w do-

kumencie głównym). Istnieje kilka sytuacji anatomicznych, które same mogą wskazywać na potrzebę rewaskularyzacji w celu poprawy rokowania niezależnie od występowania objawów, np. 1) istotne zwężenie pnia LTW, z istotnymi zwężeniami lub bez istotnych zwężeń w trzech pozostałych głównych tętnicach wieńcowych; 2) zwężenie ostatniej pozostałej tętnicy; oraz 3) choroba trójnaczyńniowa z dysfunkcją LV. Obecność dużego obszaru niedokrwienia [np. $> 10\%$ w ocenie za pomocą tomografii komputerowej emisji pojedynczych fotonów (SPECT)] w obszarze zaopatrywanym przez zwężoną tętnicę lub $FFR \leq 0,80$ również wskazują na potrzebę rewaskularyzacji (tab. 11 w dokumencie głównym). Kiedy zostaną ustalone wskazania do rewaskularyzacji, należy rozważyć techniczne możliwości takiego leczenia. Stwierdzenie technicznych możliwości leczenia nie powinno wyprzedzać ani zastępować ustalenia definitywnego wskazania do rewaskularyzacji.

Jeżeli nie można przewidywać prognostycznych korzyści z rewaskularyzacji (niedokrwienie obejmujące $< 10\%$ LV) lub rewaskularyzacja jest technicznie niemożliwa bądź potencjalnie trudna albo wiązałaby się z dużym ryzykiem, u pacjenta należy kontynuować optymalne leczenie zachowawcze (OMT). W zależności od utrzymywania się objawów lub obecności dużego niedokrwienia można stosować dodatkowe metody terapii (patrz część 9.7 dotycząca dławicy opornej na leczenie) [74].

Jeżeli można przewidywać korzyści z rewaskularyzacji i jest ona technicznie możliwa (ryc. 9 w dokumencie głównym), można przeprowadzić rewaskularyzację w celu zmniejszenia bólu i niesprawności lub wydłużenia bądź uratowania życia. Jak przedstawiono na rycinie 9, proces decyzyjny powinien zależeć od zasadniczej sytuacji anatomicznej (np. choroba jednonaczyńniowa, choroba wielonaczyńniowa lub zwężenie pnia LTW), a następnie od kilku dodatkowych czynników anatomicznych (np. przewlekłe całkowite zamknięcie tętnicy w porównaniu z niewystępowaniem takiego zamknięcia, zwężenie ostialne lub nie w obrębie ostium, obejmujące rozwidlenie lub nie, wynik w skali angiograficznej itd.), stanów i czynników klinicznych (cukrzyca, mała lub prawidłowa frakcja wyrzutowa, upośledzenie czynności nerek, choroby współistniejące, wiek, płeć, wcześniejsza rewaskularyzacja, inne jednocześnie stosowane leki itd.), czynników związanych z operatorem lub ośrodkiem, a także czynników logistycznych (dostępność, koszt zabiegu itd.). Ogromna liczba możliwych kombinacji tych czynników sprawia, że trudno jest sformułować bezwzględne zalecenia, które miałyby obowiązywać w każdej sytuacji. Dlatego też u konkretnego pacjenta w danym szpitalu powinna przeważać ocena kliniczna ze wspólnym, a nie indywidualnym podejmowaniem decyzji (co najmniej przez zespół składający się z kardiologa klinicznego, kardiologa inwazyjnego i kardiochirurga — *Heart Team*).

8.3. REWASKULARYZACJA A LECZENIE ZACHOWAWCZE

8.3.2.1. Badania randomizowane

Poniżej omówiono selektywnie kilka spośród starszych badań, w których oceniano rewaskularyzację w porównaniu z OMT.

W badaniu *Angioplasty Compared to Medicine (ACME)* (n = 328) po 6 miesiącach obserwacji wykazano lepszą kontrolę objawów i tolerancję wysiłku fizycznego wśród pacjentów leczonych przezskórną śródnaczyniową angioplastyką wieńcową w porównaniu z OMT. Częstość występowania zgonów i MI była podobna w obu grupach. Wyniki potwierdzono po 2 latach [75].

W badaniu *Atorvastatin Versus Revascularization Treatment (AVERT)* pacjentów ze stabilną CAD (n = 341), prawidłową czynnością LV i dławicą w I-II klasie wg CCS przypisywano losowo do PCI i standardowego leczenia zachowawczego lub OMT z użyciem dużej dawki atorwastatyny. W ciągu 18 miesięcy obserwacji incydenty niedokrwienne wystąpiły u 13% osób w grupie leczonej zachowawczo w porównaniu z 21% chorych w grupie PCI (p = 0,048). Zmniejszenie stopnia nasilenia dławicy było większe wśród pacjentów poddanych PCI [76].

W badaniu *Asymptomatic Cardiac Ischemia Pilot (ACIP)* (n = 558) porównano rewaskularyzację za pomocą PCI lub CABG ze strategią farmakoterapii zależnej od dławicy lub farmakoterapii zależnej od dławicy i niedokrwienia u pacjentów z udokumentowaną CAD oraz bezobjawowym niedokrwieniem wykrytym za pomocą badania obciążeniowego i ambulatoryjnego monitorowania EKG. W ciągu 2-letniej obserwacji zgon lub MI wystąpiły u 4,7% pacjentów w grupie rewaskularyzacji w porównaniu z 8,8% chorych w grupie farmakoterapii zależnej od niedokrwienia i 12,1% osób w grupie farmakoterapii zależnej od dławicy (p < 0,01 na korzyść grupy rewaskularyzacji). Te korzyści były ograniczone niemal wyłącznie do pacjentów poddanych CABG, w przeciwieństwie do tych leczonych za pomocą PCI. Wyniki badania ACIP wskazują, że u pacjentów z grupy większego ryzyka, którzy są bezobjawowi, ale występuje u nich dające się wykazać niedokrwienie oraz istotna CAD, wyniki rewaskularyzacji mogą być lepsze niż wyniki samego OMT [77].

W badaniu *Medical, Angioplasty, or Surgery Study (MASS)* (n = 611) pacjentów ze stabilną CAD i izolowanym zwężeniem GPZ przypisywano losowo do leczenia zachowawczego, PCI lub CABG. W ciągu 5 lat główny złożony punkt końcowy obejmujący zgon z przyczyn sercowych, MI i dławicę oporną na leczenie wymagającą ponownej rewaskularyzacji wystąpił u 21,2% pacjentów poddanych CABG w porównaniu z 32,7% chorych leczonych za pomocą PCI i 36% osób stosujących tylko leczenie zachowawcze (p = 0,0026). Nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic w umieralności ogólnej między tymi trzema grupami. Przeżywalność 10-letnia wyniosła 74,9% w grupie CABG, 75,1%

w grupie PCI oraz 69% w grupie leczenia zachowawczego (p = 0,089), natomiast 10-letnia częstość występowania MI wyniosła 10,3% w grupie CABG, 13,3% w grupie PCI oraz 20,7% w grupie leczenia zachowawczego (p < 0,010) [78].

W badaniu *Second Randomised Intervention Treatment of Angina (RITA-2)* (n = 1018) wykazano, że leczenie za pomocą PCI powodowało lepszą kontrolę objawów niedokrwienia i poprawiało tolerancję wysiłku fizycznego w porównaniu z OMT, ale po 2,7 roku obserwacji wiązało się również z większą częstością występowania złożonego punktu końcowego obejmującego zgon i MI (6,3% vs. 3,3%; p = 0,02), a różnica ta wynikała z występowania MI w okresie okołozabiegowym. W trakcie tej początkowej obserwacji 23% pacjentów przypisanych do OMT wymagało wykonania zabiegu rewaskularyzacyjnego. Odsetek ten zwiększył się po 7 latach obserwacji do 43% i w tym okresie nie było już różnicy w częstości występowania zgonów i MI między grupami (14,5% w grupie PCI vs. 12,3% w grupie OMT; p = NS) [79, 80].

W badaniu *Trial of Invasive Versus Medical Therapy (TIME)* (n = 301) porównano strategię natychmiastowego leczenia inwazyjnego z kontynuacją OMT u pacjentów w podeszłym wieku (> 75 lat) z ciężką dławicą. Spośród pacjentów przypisanych losowo do leczenia inwazyjnego PCI wykonano u 52%, a CABG u 21% chorych. Terapia inwazyjna wiązała się z istotnym zmniejszeniem objawów po 6 miesiącach, ale ta różnica nie utrzymała się po roku, częściowo ze względu na opóźnioną rewaskularyzację u 48% pacjentów w grupie OMT. Częstość występowania zgonów i MI nie różniła się istotnie między dwoma strategiami terapii. Po 4 latach obserwacji stwierdzono jednak, że wśród pacjentów poddanych rewaskularyzacji w ciągu pierwszego roku badania przeżywalność była istotnie lepsza niż wśród pacjentów stosujących leczenie zachowawcze (76% vs. 46%; p = 0,0027) [81, 82].

W badaniu *Japanese Stable Angina Pectoris (JSAP)* japońskich pacjentów ze stabilną CAD oraz chorobą trójnaczyńową u jednej trzeciej badanej populacji przypisano losowo do PCI w połączeniu z OMT (n = 192) lub samego OMT (n = 192). W ciągu 3,3 roku obserwacji nie stwierdzono istotnej różnicy łącznej częstości zgonów między grupą PCI w połączeniu z OMT (2,9%) a grupą samego OMT (3,9%). Łączne ryzyko zgonu lub ACS było jednak istotnie mniejsze w grupie PCI w połączeniu z OMT, co spowodowało przedwczesne przerwanie obserwacji w tym badaniu [83].

8.3.2.2. Ograniczenia badań randomizowanych

Pewne ograniczenia odnoszą się bezpośrednio do protokołów badań i badanych populacji, jak przedstawiono w tabeli W2 dla dwóch większych i najnowszych prób klinicznych: *Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation (COURAGE)* oraz *Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes (BARI*

Tabela W2. Sytuacje kliniczne nieodpowiadające populacjom ocenianym w badaniach COURAGE i BARI 2D

	Kryteria wyłączenia z badania COURAGE	Kryteria wyłączenia z badania BARI 2D	Sprzeczne lub niewystarczające dowody
SYTUACJE KLINICZNE			
Ostre zespoły wieńcowe		✓	
Dławica po MI lub nieme niedokrwienie, lub zastoinowa HF	✓		✓
Dławica w IV klasie wg CCS lub wyraźnie dodatni wynik badania obciążeniowego	✓	✓	
Umiarkowane lub ciężkie niedokrwienie			✓
Duży obszar żywego i zagrożonego mięśnia sercowego z dysfunkcją LV			✓
Oporna na leczenie HF lub wstrząs, lub EF < 30%	✓	✓	
EF 30–50%			✓
Niekontrolowane nadciśnienie tętnicze (200/100 mm Hg)	✓		
Stężenie kreatyniny > 177 mmol/l		✓	
Aktywność ALAT > 2 × powyżej górnej granicy normy		✓	
Komorowe zaburzenia rytmu	✓	✓	
Współistniejąca wada zastawkowa prawdopodobnie wymagająca operacji	✓		
Potrzeba jednoczesnej dużej operacji naczyniowej		✓	
Ograniczona przewidywana długość życia	✓	✓	
PO KORONAROGRAFII			
Brak dostępnego koronarogramu	✓	✓	
Rewaskularyzacja zależna od pomiarów FFR	✓		✓
Wielonaczyniowa choroba wieńcowa			✓
Zwężenie pnia lewej tętnicy wieńcowej > 50%	✓	✓	
Rewaskularyzacja w ciągu poprzedzających 6/12 miesięcy	✓	✓	
Definitywna potrzeba inwazyjnej interwencji wieńcowej	✓	✓	

ALAT — aminotransferaza alaninowa; CCS — Kanadyjskie Towarzystwo Kardiologiczne; EF — frakcja wyrzutowa; FFR — cząstkowa rezerwa przepływu; LV — lewa komora; HF — niewydolność serca; MI — zawał serca

2D). Randomizacja dotyczyła w rzeczywistości tylko niewielkiego odsetka pacjentów objętych przesiewową oceną, co podaje w wątpliwość chęć uogólniania uzyskanych wyników. Niektóre z często spotykanych zespołów klinicznych również były słabo reprezentowane w tych badaniach, a uzyskane dowody mogą wydawać się niewystarczające lub nawet sprzeczne z innymi badaniami, co również przedstawiono w tabeli W2 [84, 85].

Inne ograniczenia odnoszą się do samych wyników, np. kiedy obliczano liczebność populacji, która miała być oceniana w badaniu COURAGE, przyjęto, że wśród osób przypisanych losowo do OMT w ciągu 5 lat do drugiej grupy leczenia przejdzie 5% chorych, natomiast w rzeczywistości ten odsetek wyniósł 33% [86]. Taką dużą częstość wykonywania rewaskularyzacji wśród pacjentów przypisanych do OMT stwierdzono również w innych próbach klinicznych (42% chorych w badaniu BARI 2D), co wskazuje na to, że rewaskularyzacja została jedynie odroczone u 33–42% pacjentów przypisanych do leczenia zachowawczego. Subana-

liza w badaniu COURAGE, w której posłużono się metodami medycyny nuklearnej, wykazała, że osoby z umiarkowanym lub ciężkim niedokrwieniem odniosły więcej korzyści z PCI niż z OMT [87]. Mając to na uwadze, warto wspomnieć, że udokumentowane niedokrwienie nie było warunkiem włączenia do badań COURAGE i BARI 2D, a z kolei u wielu pacjentów z niedokrwieniem z grupy dużego ryzyka zdecydowano się na PCI *ad hoc* w celu rewaskularyzacji od razu po wykonaniu koronarografii, pozbawiając ich tym samym szansy na losowe przypisanie do grupy, w której stosowano tylko OMT. Najczęściej wykorzystywano niepowlekanne stenty metalowe (BMS), ponieważ stenty uwalniające lek (DES) nie były jeszcze dostępne, kiedy rozpoczynano te badania, chociaż kwestia rodzaju stentu mogłaby prawdopodobnie wpłynąć na objawy, ale nie na występowanie zgonów i MI. Optymalne leczenie zachowawcze było prowadzone szczególnie dobrze i obejmowało intensywny nadzór nad terapią przez pielęgniarki, zmiany stylu życia i bezpłatne dostarczanie pacjentom większości leków — była to więc

korzystna strategia, która może nie odzwierciedlać obecnej praktyki w wielu miejscach, chociaż takie zasady postępowania powinny być propagowane.

Istnieją wreszcie pewne ograniczenia dotyczące interpretacji badań [88, 89]. Najbardziej dyskutowana interpretacja dotyczy dwóch badań, w których uzyskano neutralne wyniki: COURAGE i BARI 2D. W tych badaniach nie potwierdzono statystycznych hipotez wyższości jednej strategii leczenia nad drugą, uzyskując dane wskazujące na to, że rewaskularyzacja nie wywarła wpływu na „twarde” wyniki leczenia u pacjentów ze stabilną CAD. Jednak w innych mniejszych badaniach i metaanalizach również oceniano rolę rewaskularyzacji (PCI lub CABG) w porównaniu z leczeniem zachowawczym u pacjentów ze stabilną CAD i sformułowano nieco odmienne wnioski. W metaanalizie 17 randomizowanych prób klinicznych, w której porównano strategię terapii opartą na PCI z leczeniem zachowawczym u 7513 pacjentów z przewlekłą stabilną dławicą piersiową, uzyskano dane wskazujące na to, że strategia oparta na PCI może zwiększać długoterminową przeżywalność [90]. Ta metaanaliza była krytykowana za niejednorodność, ponieważ obejmowała grupy pacjentów po niedawno przebyłym MI, a stosowane metody leczenia zachowawczego były różne. Podobne wnioski uzyskano w innej metaanalizie 28 prób klinicznych przeprowadzonych w ciągu 30 lat, w których porównywano rewaskularyzację z leczeniem zachowawczym i z których wykluczano pacjentów z ACS [91]. Wyniki te są oczywiście rozbieżne z rezultatami większości poszczególnych prób klinicznych, z wyjątkiem badań TIME, *Swiss Interventional Study on Silent Ischemia Type II* (SWISSI II) oraz ACIP, które wskazywały na zmniejszenie umieralności w przypadku rewaskularyzacji. Wymienione badania były akurat tymi, które zostały przeprowadzone w populacjach osób z większym ryzykiem niedokrwiennym. Żadne z badań, z wyjątkiem BARI 2D, nie miało jednak wystarczającej mocy statystycznej do oceny umieralności, co ogranicza ważność poszczególnych badań w odniesieniu do tego punktu końcowego. W niedawnej metaanalizie **uwzględniono** jedynie współczesne badania, w tym badania obejmujące pacjentów po przebyłym MI z załamek Q bez resztkowej dławicy ani niedokrwienia, natomiast **wykluczono** badania obejmujące pacjentów z ostrymi stanami i chorych rewaskularyzowanych za pomocą CABG: w tej metaanalizie nie stwierdzono korzyści z PCI [92]. Innym ograniczeniem badań i metaanaliz jest szybka ewolucja technik rewaskularyzacji (np. stosowanie DES podczas PCI i wykonywanie pomostów tętniczych podczas CABG) oraz stosowanych leków przeciwpłytkowych, przeciwzkrzepowych, hipolipemizujących i przeciwniedokrwiennych, która powoduje, że wiele badań stało się przestarzałych i trudnych do interpretacji we współczesnych warunkach. Należy wreszcie zauważyć, że wnioski wynikające z tych prób klinicznych są oparte na ograniczonych liczebnie wysoce wyselekcjonowanych

grupach pacjentów poddawanych koronarografii, wśród których stwierdza się kliniczną równoważność różnych strategii postępowania [93].

Ograniczenia randomizowanych badań wynikają nie tylko z doboru pacjentów, ale też rodzaju interwencji podejmowanej w wybranej populacji. Nie należy bagatelizować trudności z wprowadzaniem OMT i zmian stylu życia w codziennej praktyce w sposób analogiczny do zastosowanego w badaniu COURAGE. Potrzeba ogromnych starań, poświęceń, zmian kulturowych i zaangażowania, aby można było oczekiwać, że korzyści obserwowane w randomizowanych próbach klinicznych ujawnią się w „rzeczywistej” praktyce. Niedawnym przykładem jest praca opublikowana przez Hannana i wsp. [94]. Oceniano w niej pacjentów ze stabilną CAD, którzy po koronarografii byli kandydatami do PCI. Autorzy zestawili 933 pary osób poddanych rutynowemu leczeniu zachowawczemu dobranych z wykorzystaniem skali skłonności, w których jednego pacjenta poddanego PCI porównano z drugim, u którego kontynuowano rutynowe leczenie zachowawcze, a doboru dokonywano z uwzględnieniem długiej listy potencjalnych czynników zakłócających. Leczenie zachowawcze nie było optymalne, ale odpowiadało rutynowej praktyce pod względem przepisywania leków oraz interwencji dotyczących stylu życia, a PCI wykonano w 71% przypadków z użyciem DES, co stanowi kolejną ważną różnicę w porównaniu z badaniem COURAGE. Po 3 latach obserwacji wyniki terapii, w tym umieralność, były istotnie lepsze wśród chorych poddanych PCI. Ten odmienny wynik nierandomizowanego badania ilustruje lukę między „optymalną” a „rzeczywistą” praktyką, podkreślając problemy z wprowadzaniem leczenia na poziomie działań lekarskich, a także przestrzeganiem tych zaleceń terapeutycznych przez pacjentów.

8.3.2.2.1. Możliwości odnoszenia wyników badań do rzeczywistej praktyki klinicznej. Kardiolodzy i chirurdzy powinni zajmować bardziej zachowawcze stanowisko, jeżeli chodzi o decyzje dotyczące rewaskularyzacji u pacjentów ze stabilną CAD, zwłaszcza w przypadku trudności technicznych lub u osób z mało nasilonymi objawami, a także chorych bez rozległego wywołanego niedokrwienia, jeżeli przez odpowiednio długi czas nie zastosowano OMT. Z kolei OMT nie powinno być traktowane jako podejście alternatywne wobec rewaskularyzacji, ale jako leczenie synergistyczne z rewaskularyzacją. U pacjentów ze stabilną CAD z grupy małego ryzyka, po ich uważnym doborze klinicznym i angiograficznym, strategia odrzucania PCI jest bezpieczna i odnosi się to prawdopodobnie do 50–60% pacjentów. To, że istotny odsetek pacjentów zostanie później poddany rewaskularyzacji, nie zmienia faktu, iż większość chorych nie potrzebuje rewaskularyzacji. Główną korzyścią z rewaskularyzacji jest zmniejszenie objawów klinicznych, a u osób z grupy małego ryzyka ceną, którą trzeba zapłacić za początkową strategię zachowawczą, nie jest ryzyko zgonu lub MI. Preferencje

Tabela W3. Podejmowanie decyzji w zależności od nasilenia objawów/niedokrwienia

Ciężkie: dławica w III–IV klasie wg CCS lub niedokrwienie > 10% → pracownia cewnikowania serca
Umiarkowane do ciężkiego: dławica w II klasie wg CCS lub niedokrwienie 5–10% → tylko OMT* lub pracownia cewnikowania serca
Niewielkie do umiarkowanego: dławica w I klasie wg CCS lub niedokrwienie < 5% → najpierw OMT*, odroczyć skierowanie do pracowni cewnikowania serca

CCS – Kanadyjskie Towarzystwo Kardiologiczne; OMT — optymalne leczenie zachowawcze

*Jeżeli objawy i/lub niedokrwienie zmniejszą się istotnie/ustąpią po zastosowaniu OMT, to taką terapię można kontynuować; jeżeli nie, to należy wykonać cewnikowanie serca

pacjenta i kolektywna ocena (w miarę możliwości z zaangażowaniem wielodyscyplinarnego zespołu specjalistów — *Heart Team*) są ważnymi czynnikami przy podejmowaniu początkowych decyzji terapeutycznych. Taka strategia jest nie tylko rozsądna medycznie, ale również efektywna kosztowo [95]. Początkowa strategia OMT nie wyklucza systematycznej ponownej oceny pacjenta i późniejszej zmiany sposobu postępowania w zależności od występowania objawów, działań niepożądanych leków lub ograniczonej jakości życia. Należy podkreślić, że powodzenie — lub jego brak — początkowej próby wdrożenia OMT powinno zostać ocenione w ciągu stosunkowo krótkiego czasu, aby można było uniknąć długotrwałego okresu leczenia, w którym leki są nieskuteczne lub źle tolerowane. W ramach współczesnego postępowania w stabilnej CAD rewaskularyzacja jest integralnym elementem składowym strategii obejmujących farmakoterapię w celu kontroli objawów klinicznych i czynników ryzyka, a także intensywną modyfikację stylu życia.

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

Na podstawie kilku badań można sądzić, że pacjenci z bardziej rozległym niedokrwieniem odnoszą korzyści z rewaskularyzacji, a te korzyści mogą prowadzić do długoterminowej poprawy przeżywalności, jeżeli niedokrwienie jest nasilone, a jego zmniejszenie istotne. Ta hipoteza została słabo zbadana w prospektywnych badaniach, chociaż korzystne wyniki randomizowanych prób klinicznych ACIP i SWISSI II silnie wskazują na to, że niedokrwienie odgrywa ważną rolę w uzyskiwaniu korzyści z rewaskularyzacji [96, 97]. Koncepcja dokonywania wyboru leczenia inwazyjnego przed koronarografią — a nie po niej, jak w badaniach COURAGE i BARI 2D — na podstawie udokumentowanego klinicznie istotnego niedokrwienia podczas badania obciążeniowego niewątpliwie wymaga ponownej oceny. Ta hipoteza jest obecnie oceniana w randomizowanych próbach klinicznych, np. *International Study of Comparative Health Effectiveness with Medical and Invasive Approaches* (ISCHEMIA). Badanie *Fractional Flow Reserve versus Angiography for Multivessel Evaluation 2* (FAME 2) jest pierwszym podejściem do strategii rewaskularyzacji wybieranej u pacjentów z udokumentowanym czynnościowo istotnym zwężeniem

(patrz główny tekst wytycznych) [98]. Częstość występowania głównego punktu końcowego uległa znamiennej redukcji, natomiast nie stwierdzono istotnego wpływu na zgony lub MI. W trwającym badaniu ISCHEMIA pacjenci są losowo przypisywani przed koronarografią do strategii OMT lub strategii leczenia inwazyjnego, jeżeli udokumentowano u nich niedokrwienie mięśnia sercowego, a główny punkt końcowy obejmuje zgony i MI.

W oczekiwaniu na więcej informacji decyzje o kierowaniu pacjentów do pracowni cewnikowania serca będą zależeć głównie od dokładnej oceny ryzyka, obecności i nasilenia objawów klinicznych, a także rozległości niedokrwienia (tab. W3). W pewnych sytuacjach przeważająca powinna być preferencja pacjenta, a zasięgnięcie opinii innych lekarzy, którzy nie są bezpośrednio zaangażowani w proces terapeutyczny (idealnie wspólne stanowisko wielodyscyplinarnego zespołu ekspertów — *Heart Team*), może ułatwić podjęcie decyzji.

8.4. PRZEZSKÓRNA INTERWENCJA WIEŃCOWA A POMOSTOWANIE TĘNIC WIEŃCOWYCH

8.4.1. Docelowe populacje

w badaniach randomizowanych

W ciągu ostatnich dwóch dekad przeprowadzono ok. 20 prób klinicznych, w których porównano PCI z CABG i zgodnie nie stwierdzono różnic łącznej przeżywalności między tymi dwoma metodami leczenia inwazyjnego, natomiast zaobserwowano mniejszą potrzebę ponownych zabiegów rewaskularyzacyjnych w przypadku CABG. Te próby kliniczne były jednak krytykowane za to, że często włączano do nich jedynie niewielką część populacji potencjalnie kwalifikującej się do udziału w badaniu, często mniej niż 10% pacjentów, a ponadto oceniano w nich głównie osoby z chorobą jedno- lub dwunaczyniową oraz prawidłową czynnością LV, a więc populację, w której można przewidywać brak korzystnego wpływu CABG na przeżywalność.

Natomiast w kilku rejestrach, w których pacjentów dobierano z wykorzystaniem skali skłonności, zgodnie wykazano poprawę przeżywalności po CABG, wynoszącą ok. 5 punktów procentowych po 3–5 latach od interwencji i połączoną ze znacznym zmniejszeniem potrzeby ponownych interwencji [99–101]. Mimo dobierania pacjentów na podstawie ich indywidualnej charakterystyki rejestry wciąż

jednak mogą być podatne na błędy wynikające z wpływu zarówno znanych, jak i nieznanymi czynników zakłócających. W badaniu *SYNergy Between Percutaneous Coronary Intervention with TAXus and Cardiac Surgery* (SYNTAX) uzyskano po 3 latach wyniki podobne jak w rejestrach z doborem pacjentów z wykorzystaniem skali skłonności, najprawdopodobniej dlatego, że była to próba kliniczna, do której włączano relatywnie nieselekcjonowanych chorych. Te wyniki wskazują, że oba rodzaje badań mają pewne silne i słabe strony i należy je wykorzystywać w uzupełniający się sposób.

8.5. SKALE RYZYKA I DECYZJE

8.5.1. Skale ryzyka

Skala SYNTAX jest wskaźnikiem anatomicznej ciężkości CAD [102, 103], którą arbitralnie klasyfikuje się jako małą (0–22 punkty w skali SYNTAX), pośrednią (23–32 punkty w skali SYNTAX) lub dużą (> 32 punkty w skali SYNTAX), uzyskując trzy grupy pacjentów o podobnej liczebności. W przypadku trójnaczyniowej CAD z małą ciężkością choroby w skali SYNTAX nie stwierdzono różnicy w częstości występowania poważnych niepożądanych incydentów sercowych i naczyniowo-mózgowych między CABG a PCI, natomiast w grupach pośredniej i dużej ciężkości choroby wyniki CABG były znacznie lepsze (pośrednie ryzyko w skali SYNTAX: 17% vs. 29%; $p = 0,003$; duże ryzyko w skali SYNTAX: 18% vs. 31%; $p = 0,004$).

U osób z chorobą pnia LTW stwierdzono większą śmiertelność po CABG niż PCI zarówno w grupie małego ryzyka w skali SYNTAX (6% vs. 2,6%; $p = 0,21$), jak i w grupie pośredniego ryzyka (12,4% vs. 4,9%; $p = 0,06$), natomiast w grupie z największą liczbą punktów w skali SYNTAX śmiertelność wyniosła 13,4% w grupie PCI i 7,6% w grupie CABG ($p = 0,10$), z trzykrotnie większą częstością ponownych rewaskularyzacji w grupie PCI (28% vs. 9%; $p = 0,001$).

Te wyniki wskazują zasadniczo na to, że wraz ze wzrostem anatomicznej złożoności CAD rewaskularyzacja za pomocą CABG wiąże się z poprawą przeżywalności i znacznym zmniejszeniem częstości występowania poważnych niepożądanych incydentów sercowych i naczyniowo-mózgowych, co głównie wynika z mniejszej częstości MI i ponownych rewaskularyzacji. Zarówno badanie SYNTAX, jak i *Premier of Randomized Comparison of Bypass Surgery versus Angioplasty Using Sirolimus-Eluting Stent in Patients with Left Main Coronary Artery Disease* (PRECOMBAT) [104] wskazują jednak na to, że w chorobie pnia LTW w grupach małego i pośredniego ryzyka PCI jest metodą co najmniej równoważną CABG. Tacy pacjenci z chorobą pnia LTW i wynikiem poniżej 33 punktów w skali SYNTAX są obecnie oceniani w badaniu *Evaluation of XIENCE PRIME or XIENCE V versus Coronary Artery Bypass Surgery for Effectiveness of Left Main Revascularization* (EXCEL), w którym trwa rekrutacja 2600 pacjentów do randomizowanej próby klinicznej oraz

1000 osób do równoległe prowadzonego rejestru w celu definitywnego ustalenia, jaki jest optymalny sposób rewaskularyzacji w tej postaci choroby [105].

Chirurgiczna skala EuroSCORE [106] (nowa wersja EuroSCORE II oczekuje na ostateczną weryfikację i publikację) oraz skala SYNTAX mogą obecnie zostać połączone w ramach klasyfikacji *Global Risk Classification* [102, 107]. Ostatnio klasyfikacja *Global Risk Classification* została zreweryfikowana w kontekście rewaskularyzacji pnia LTW [108]. Klasy zaleceń i poziomy wiarygodności danych zostały przedstawione we wcześniejszych zaleceniach ESC dotyczących rewaskularyzacji [18]. Aby odnieść opublikowane dowody do możliwych sytuacji klinicznych, w tabeli W4 przedstawiono podsumowanie zaleceń, które obejmuje różne stany wywierające zasadniczy wpływ na wybór metody rewaskularyzacji. Ogólnie rzecz ujmując, PCI zaleca się początkowo u pacjentów z chorobą jednonaczyniową (z cukrzycą lub bez cukrzycy), a także u osób z chorobą wielonaczyniową i małym ryzykiem w skali SYNTAX (< 22 punkty) oraz dużym ryzykiem operacji (> 6 punktów w skali EuroSCORE). Ponadto PCI zaleca się również początkowo w tych sytuacjach, w których operacja może być przeciwwskazana lub wiązać się z dużym ryzykiem (ciężkie upośledzenie czynności płuc, obustronne zwężenie tętnic szyjnych, wcześniejsze napromienianie śródpiersia, wcześniejsze CABG z drożnym pomostem z lewej tętnicy piersiowej wewnętrznej, wcześniejsza operacja serca inna niż CABG, wiek > 80 lat lub zespół kruchości). Występowanie zespołu kruchości powinno być dokładnie oceniane za pomocą obecnie dostępnych wskaźników [109–111]. Z kolei CABG zaleca się początkowo w chorobie wielonaczyniowej (zwłaszcza jeżeli występuje również cukrzyca) u pacjentów z ponad 22 punktami w skali SYNTAX, a także w zwężeniu pnia LTW u chorych z ≥ 33 punktami w skali SYNTAX. Innymi czynnikami, które przeważają szalę na korzyść CABG, są nietolerancja lub nieprzestrzeganie przez pacjenta zaleceń dotyczących podwójnego leczenia przeciwplatekowego, nawracająca restenoza w stencie w proksymalnym odcinku GPZ, a także współistniejące nieprawidłowości strukturalne lub wady zastawkowe, które wymagają leczenia chirurgicznego. „Szara strefa” w kontekście wyboru preferowanej metody rewaskularyzacji (PCI, CABG lub leczenie hybrydowe) wciąż obejmuje następujące sytuacje: choroba wielonaczyniowa u pacjentów z mniej niż 22 punktami w skali SYNTAX i mniej niż 6 punktami w skali EuroSCORE, choroba pnia LTW u pacjentów z mniej niż 33 punktami w skali SYNTAX, upośledzona czynność LV, ciężka niewydolność nerek lub dializoterapia, a także choroba naczyń obwodowych. W tych sytuacjach każdy ze sposobów terapii może być zalecany. Dodatkowe czynniki wiążą się z doświadczeniem i wynikami ośrodka, preferencjami pacjenta/operatora/lekarza prowadzącego, dostępnością metod, a także kosztami zabiegów (ryc. 5 i tab. W4). Należy wreszcie zauważyć,

Tabela W4. Wskazania do pomostowania tętnic wieńcowych lub przeszskórnej interwencji wieńcowej w stabilnej chorobie wieńcowej

Sytuacja kliniczna	Preferowany rodzaj rewaskularyzacji ^a
Choroba jednonaczyniowa, bez proksymalnego zwężenia GPZ, z cukrzycą lub bez cukrzycy	PCI
Choroba wielonaczyniowa, < 22 punkty w skali SYNTAX i duże ryzyko chirurgiczne (np. > 6 punktów w skali EuroSCORE)	PCI
Rewaskularyzacja u pacjenta z przeciwwskazaniami do leczenia chirurgicznego (znaczne upośledzenie czynności płuc, wcześniejsze napromienienie śródpiersia, wcześniejsze CABG lub inna operacja serca, obustronne zwężenie tętnic szyjnych)	PCI
Pacjent w podeszłym wieku (> 80 lat) z chorobami współistniejącymi lub zespołem kruchości ^b	PCI
Choroba pnia lewej tętnicy wieńcowej, ≥ 33 punkty w skali SYNTAX	CABG
Choroba wielonaczyniowa (z cukrzycą lub bez cukrzycy) z zajęciem GPZ i > 22 punkty w skali SYNTAX	CABG
Nawracająca restenoza w stencie po implantacji DES do początkowego lub środkowego odcinka GPZ	CABG
Rewaskularyzacja u pacjentów ze współistniejącą istotną strukturalną chorobą serca, która również wymaga leczenia chirurgicznego	CABG
Choroba wielonaczyniowa lub choroba pnia lewej tętnicy wieńcowej, < 22 punkty w skali SYNTAX i małe ryzyko chirurgiczne (np. < 6 punktów w skali EuroSCORE)	CABG lub PCI
Choroba pnia lewej tętnicy wieńcowej, < 33 punkty w skali SYNTAX	CABG lub PCI
Upośledzona czynność lewej komory	CABG lub PCI
Niewydolność nerek lub dializoterapia	CABG lub PCI

CABG — pomostowanie tętnic wieńcowych; DES — stent uwalniający lek; GPZ — gałąź przednia zstępująca; PCI — przeszskórna interwencja wieńcowa

^aDecyzja powinna być podejmowana podczas spotkania wielodyscyplinarnego zespołu specjalistów (*Heart Team*)

^bKruchość definiowana za pomocą zweryfikowanych wskaźników i skal (wskaźnik Charlson, wskaźnik Barthel, skala kruchości [10–12])

że opracowano nowe wersje skal EuroSCORE i SYNTAX (EuroSCORE II i SYNTAX II), które obecnie zasługują na perspektywną weryfikację.

8.5.2. Właściwe wykorzystywanie rewaskularyzacji

Określenie „optymalnego” wykorzystania metod terapii jest trudne, zarówno w przypadku rewaskularyzacji, jak i innych zabiegów. Kryteria zasadności leczenia są oparte na uzgodnionej opinii ekspertów dotyczącej tego, kiedy dana procedura jest właściwa, ale w ogóle nie odnoszą się do kwestii niedostatecznego wykorzystywania danej terapii [112]. Jest to jednak ważne i złożone zagadnienie, ponieważ koszty badań obrazowych i rewaskularyzacji stają się przedmiotem coraz uważniejszej, ale zasadnej oceny [113, 114].

W kilku badaniach oceniano zasadność operacji CABG i na przykład w analizie bazy danych *Northern New England* uznano, że 98,6% zabiegów było właściwych [115]. Jeżeli chodzi o PCI w Stanach Zjednoczonych, Chan i wsp. [112] wykazali duży odsetek zasadnych zabiegów z ostrych wskazań, natomiast mniej zabiegów uznano za zasadne w sytuacjach nienagłych. We wnioskach z rejestru *Euro Heart Survey on Coronary Revascularization* stwierdzono, że decyzje terapeutyczne u pacjentów ze stabilną CAD były zasadniczo zgodne z wytycznymi i zależne od wielu czynników [116]. Z kolei w badaniu dotyczącym Państwowej Służby Zdrowia (*National Health Service*) w Wielkiej Brytanii,

a obejmującym 1375 pacjentów z podejrzeniem stabilnej dławicy piersiowej, wykazano znaczne nierówności w dostępie do koronarografii, którego ważnymi wyznacznikami były rasa, dochody i płeć [117].

Kilka badań przeprowadzonych w Stanach Zjednoczonych i Europie zwraca uwagę na znaczną geograficzną zmienność wykorzystywania koronarografii i zabiegów rewaskularyzacyjnych, która w niektórych badaniach była niezależna od wieku, płci i dochodów [118–122]. Ponadto w badaniu *Euro Heart Survey* w grupie 3779 pacjentów uzyskano dane wskazujące na to, że na częstość rewaskularyzacji istotnie wpływały nie tylko czynniki kliniczne, ale również czynniki pozakliniczne [119].

Stopień, w jakim ta zmienność wynika z nadmiernego, a w jakim z niedostatecznego wykorzystywania metod rewaskularyzacji, jest nieznan, ale powszechnie uważa się, że leczenie za pomocą PCI jest nadużywane u pacjentów z przewlekłą stabilną CAD. Przyczyny leżące u podłoża tego stanu mają wieloczynnikowy charakter i obejmują dostępność kardiologów i ośrodków wykonujących cewnikowanie serca, częstość wykonywania koronarografii, brak zespołowego (*Heart Team*) podejmowania decyzji dotyczących rewaskularyzacji, względy finansowe, a także uprawianie medycyny defensywnej [123]. Niezależnie od tych czynników, odpowiedzialność w tej kwestii spoczywa na barkach lekarzy zajmujących się pacjentami z CVD, a właściwe wykorzystywanie dostępnych metod leczenia

jest ważną kwestią mającą istotne implikacje społeczne i ekonomiczne. Trzeba oceniać, czy wykorzystanie tych metod jest właściwe (a jeżeli nie, to dlaczego?), a także zadbać o to, aby medycyna oparta na dowodach naukowych dominowała w praktyce klinicznej. To, w jaki sposób my, kardiolodzy, będziemy wykorzystywać koronarografię i rewaskularyzację, ma również zasadnicze znaczenie dla wiarygodności naszej profesji.

9. Szczególne grupy pacjentów lub problemy wymagające rozważenia

9.1. KOBIETY

9.1.1. Wprowadzenie

Choroba wieńcowa rozwija się u kobiet 5–10 lat później niż u mężczyzn. Choroby układu sercowo-naczyniowego są jednak odpowiedzialne za 42% przedwczesnych zgonów wśród kobiet w wieku poniżej 75 lat, a także za duży odsetek utraconych lat życia skorygowanych o inwalidztwo, zwłaszcza w krajach o małych i dość małych dochodach [124]. Najnowsze wyniki badań wskazują, że zmniejszenie umieralności z powodu CAD nie obejmuje młodszych kobiet, wśród których umieralność z tego powodu utrzymuje się na stałym poziomie [125]. Wytyczne dotyczące CVD są zasadniczo oparte na badaniach naukowych przeprowadzonych głównie u mężczyzn, ponieważ średni odsetek kobiet wśród pacjentów włączonych do prób klinicznych od 2006 r. wynosił 30% [124].

Problem CAD u kobiet był zaniedbanym zagadnieniem aż do ok. dwóch dziesięcioleci temu, kiedy zaczęto publikować doniesienia o mniejszej świadomości i mniej intensywnej terapii CAD u kobiet [126–131]. Te dane wskazują, że u kobiet stabilna dławica piersiowa pozostaje niedostatecznie diagnozowana i leczona.

9.1.2. Czynniki ryzyka

Znaczna redukcja umieralności z powodu CAD, która nastąpiła w ostatnich latach, wynika głównie z populacyjnego ograniczenia czynników ryzyka, a także poprawy w zakresie prewencji pierwotnej i wtórnej [132–134].

Czynniki ryzyka CAD u kobiet i mężczyzn są takie same, chociaż ich rozkład różni się w czasie oraz między regionami. Wydaje się, że u kobiet palenie tytoniu wiąże się z większym ryzykiem względnym [135, 136], a skurczowe ciśnienie tętnicze zwiększa się z wiekiem bardziej u kobiet, co prowadzi do większej częstości występowania udarów mózgu, przerostu LV i rozkurczowej HF. Hipertriglicydemia jest ważniejszym czynnikiem ryzyka CAD u kobiet [137], a cukrzyca typu 2 wiąże się z większym ryzykiem CAD u kobiet niż u mężczyzn [138]. U kobiet, u których podczas ciąży rozwija się nadciśnienie tętnicze lub nieprawidłowa

tolerancja glukozy/cukrzyca, istnieje większe ryzyko późniejszego wystąpienia CAD.

Przez całe dekady ze względu na dane z badań epidemiologicznych i laboratoryjnych sądzono, że krążące estrogeny korzystnie wpływają na ryzyko CAD. Nie potwierdziły tego jednak wyniki dużych randomizowanych prób klinicznych; stwierdzono nawet, że hormonalna terapia zastępcza (HRT) powodowała wzrost ryzyka CAD wśród kobiet w wieku powyżej 60 lat [139]. Mechanizmy tego efektu są niejasne i istnieje możliwość, że HRT mogłaby być korzystna, gdyby rozpoczynać ją w młodszym wieku, tj. w momencie menopauzy, u kobiet z zachowanym prawidłowym śródbłonkiem naczyń i niewieloma czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego [140, 141]. Obecnie jednak nie zaleca się HRT w celu pierwotnej lub wtórnej prewencji CVD.

9.1.3. Obraz kliniczny

Stabilna dławica piersiowa jest najczęstszym początkowym obrazem klinicznym CAD u kobiet, występującym częściej niż u mężczyzn [142]. Powszechnie przyjmuje się, że kobiety z CAD zgłaszają się do lekarza z innymi objawami niż mężczyźni. Częściowo wynika to z faktu, że kobiety trafiają do lekarza z powodu CAD w starszym wieku, a wraz z wiekiem objawy podmiotowe stają się mniej swoiste. Ważne jest więc, aby lekarze prowadzili odpowiednią diagnostykę u kobiet zgłaszających się z objawami wskazującymi na niedokrwienie serca, a nie bagatelizowali je jako będące pochodzenia pozasercowego [143–145].

9.1.3.1. Dławica z istotnymi zwężeniami tętnic wieńcowych

U kobiet i mężczyzn w każdym wieku, którzy zgłaszają się z powodu stabilnej dławicy piersiowej, umieralność z przyczyn wieńcowych jest zwiększona w porównaniu z populacją ogólną [146]. Wśród kobiet z dławicą w wieku poniżej 75 lat standaryzowana względna umieralność z powodu CAD była jednak większa niż wśród mężczyzn, np. wśród osób w wieku 55–64 lat wynosiła 4,7 wśród kobiet i 2,4 wśród mężczyzn [147]. Współczesne rokowanie u pacjentów ze stabilną dławicą piersiową nie jest więc jednorodnie korzystne. Te różnice między płciami są ważne, ponieważ mogą odzwierciedlać patofizjologiczne różnice rozwoju CAD między mężczyznami a kobietami.

Kilka badań wskazuje na związane z płcią różnice w leczeniu zarówno ostrej, jak i przewlekłej CAD. W badaniu *Euro Heart Survey of Stable Angina* stwierdzono, że u kobiet rzadziej wykonywano elektrokardiograficzną próbę wysiłkową lub koronarografię, a u kobiet z potwierdzoną CAD rzadziej przeprowadzano rewaskularyzację, rzadziej stosowano leczenie przeciwplatekcyjne i statyny, a także rzadziej obserwowano ustąpienie objawów klinicznych w trakcie dalszej obserwacji [130]. Część z tych różnic wynikała z bardziej zaawansowanego wieku i większego nasilenia

chorób współistniejących. Po uwzględnieniu wpływu wieku ogólne rokowanie u kobiet i mężczyzn było podobne [148], ale wśród kobiet z potwierdzoną CAD przeżywalność skorygowana względem wielu czynników w analizie wielozmiennej była gorsza — w rocznej obserwacji ryzyko zgonu lub MI nieprowadzącego do zgonu było u kobiet dwukrotnie większe niż u mężczyzn. Różnice w częstości wykonywania rewaskularyzacji i stosowania farmakoterapii w ramach prewencji wtórnej nie tłumaczyły tego zwiększonego ryzyka u kobiet, co wskazuje na to, że potencjalne różnice w leczeniu nie mogą być jedyną przyczyną większego ryzyka u kobiet z potwierdzoną CAD.

9.1.3.2. Dławica bez istotnych zwężeń tętnic wieńcowych

U ponad połowy kobiet, u których wykonuje się koronarografię z powodu stabilnej dławicy piersiowej, nie stwierdza się zmian miażdżycowych lub jedynie mniej niż 50% zwężenia tętnic wieńcowych [61, 149]. Ten stan, występujący w niejednorodnej grupie pacjentów obejmującej osoby z „zespołem X”, chorobą naczyń mikrokrążenia i dławicą naczynioskurczową [150–152] (patrz części 6.7.1 i 6.7.2), jest znacznie częstszy wśród kobiet niż wśród mężczyzn [153]. U wielu takich kobiet mimo optymalnego leczenia przeciwniedokrwiennego wciąż występuje nawracający ból w klatce piersiowej, ich zwykła aktywność życiowa jest znacznie ograniczona i generują one znaczne koszty dla systemu opieki zdrowotnej [154]. Co szczególnie ważne, rokowanie u tych kobiet nie jest tak korzystne, jak dawniej sądzono, ponieważ ryzyko CVD jest w tej grupie znacznie większe niż w populacji referencyjnej [55, 155, 156]. Ponadto pogląd, iż u tych kobiet tętnice wieńcowe są „prawidłowe”, wymaga ponownego rozważenia w świetle wyników subanalizy przeprowadzonej z wykorzystaniem IVUS w badaniu *Women's Ischemia Syndrome Evaluation* (WISE), która wykazała, że w grupie 100 takich kobiet u ok. 80% występowała niewątpliwa miażdżycza tętnic wieńcowych zamaskowana przez dodatknią przebudowę naczyń [157]. Co więcej, u osób z dławicą bez istotnych zwężeń tętnic wieńcowych, u których stwierdza się niedokrwienie mięśnia sercowego lub zmniejszenie CFR, rokowanie jest bardzo złe [55, 158]. Rozpoznanie CAD u kobiet wiąże się więc ze szczególnymi wyzwaniem. Przyszłe badania w celu oceny wyników leczenia powinny obejmować dobrze scharakteryzowane grupy, w których dokładnie zbadane zostaną mechanizmy dławicy mikronaczyniowej. W warunkach klinicznych do oceny etiologicznych mechanizmów bólu w klatce piersiowej wymagane są dodatkowe badania inwazyjne w celu określenia rodzaju dysfunkcji wieńcowej, np. próby z acetylocholiną lub adenozyzną podczas koronarografii. Trzeba przeprowadzić dalsze badania w celu określenia właściwych strategii terapeutycznych, ale do czasu uzyskania odpowiednich dowodów z prób klinicz-

nych u kobiet z bólem w klatce piersiowej bez istotnych zwężeń w tętnicach wieńcowych należy przesiewowo wykrywać czynniki ryzyka CVD i prowadzić leczenie zgodnie z zasadami stratyfikacji ryzyka opisanymi w wytycznych dotyczących prewencji CVD [52], uzupełnione o indywidualizowane objawowe leczenie dławicy piersiowej (patrz części 7.5.1 i 7.5.2). W przyszłości obiektywne wykazanie choroby naczyń mikrokrążenia może pozwolić na identyfikację grupy zwiększonego ryzyka, która będzie wymagać bardziej intensywnej farmakoterapii w celu poprawy rokowania.

9.1.4. Postępowanie kliniczne

9.1.4.1. Strategie diagnostyczne

Dokładność diagnostyczna elektrokardiografii wysiłkowej u kobiet jest mniejsza (czułość i swoistość 60–70%) niż u mężczyzn (ok. 80%) [159], co częściowo wiąże się z ograniczeniami czynnościowymi, które uniemożliwiają wykonanie adekwatnej próby wysiłkowej u kobiet [160]. Do dodatkowych przyczyn zmniejszonej dokładności elektrokardiograficznej próby wysiłkowej u kobiet należą nieprawidłowości odcinka ST związane z cyklami miesięcznymi lub innymi zmianami hormonalnymi, takimi jak zaburzenia w okresie okołomenopauzalnym, a także mniejsza amplituda zespołów QRS [161–163].

Metodą medycyny nuklearnej wykorzystywaną najczęściej w diagnostyce u kobiet z dławicą jest SPECT [164]. Dokładność diagnostyczna tej techniki jest większa niż w przypadku elektrokardiograficznej próby wysiłkowej: czułość osiąga 85%, a swoistość 70% [154, 160]. Dokładność jest jednak mniejsza u kobiet z ograniczoną wydolnością fizyczną. Z tego względu często zaleca się obciążenie farmakologiczne za pomocą adenozyzny lub dipirydamolu. Ponadto w celu ograniczenia artefaktów wynikających z tłumienia przez tkanki miękkie (z powodu obfitej tkanki sutków lub otyłości) u kobiet preferuje się charakteryzujący się większą energią radioizotop technetu ($Tc-99m$) [165]. Znaczne zwiększenie dokładności diagnostycznej tej metody u kobiet z bólami w klatce piersiowej umożliwiły też komputerowe algorytmy korekcji tłumienia na obrazach SPECT. Innym problemem dotyczącym obrazowania za pomocą SPECT u kobiet jest ich mniejsza wielkość serca i w rezultacie potencjalnie mniejsze rozmiary obszarów mięśnia sercowego o zmniejszonej perfuzji, które mogą zostać przeoczone przez obecnie dostępne aparaty do SPECT o ograniczonej rozdzielczości przestrzennej.

Echokardiografia wysiłkowa jest bardzo dokładną metodą wykrywania CAD o czułości i swoistości wynoszących odpowiednio 85% i 75% [160, 165], ale u kobiet metoda ta może być suboptymalna ze względu na gorszą tolerancję wysiłku fizycznego, a także otyłość i choroby płuc, które pogarszają jakość obrazowania echokardiograficznego. U kobiet ze zmniejszoną wydolnością fizyczną może być

preferowane stosowanie obciążenia farmakologicznego (za pomocą dobutaminy lub dipirydamolu).

Wykorzystywanie MRI serca do wykrywania niedokrwienia opisano szczegółowo w innym miejscu. Dokładność wykrywania niedokrwienia jest większa w porównaniu z obrazowaniem metodą SPECT, natomiast możliwości wykrywania żywności mięśnia sercowego są podobne jak w przypadku obrazowania za pomocą PET [166]. Ostatnio zastosowano MRI serca do wykazania hipoperfuzji w warstwie podwierzdziowej po dożylnym podaniu adenozyliny u kobiet z bólem w klatce piersiowej bez istotnych zwężeń w tętnicach wieńcowych [167]. Badanie MRI serca charakteryzuje się więc potencjałem identyfikacji pewnych podgrup pacjentów z zespołem X, u których występuje niedokrwienie podwierzdziowe [168].

Testy czynnościowe wykonane podczas koronarografii mogą pozwolić na lepsze poznanie mechanizmów odpowiedzialnych za ból w klatce piersiowej u pacjentów z prawidłowym lub prawie prawidłowym obrazem koronarograficznym [144, 145, 153, 169]. Czynność tętnic wieńcowych ocenia się najczęściej za pomocą dowieńcowego wlewu acetylocholino, który może zostać bezpiecznie wykonany [9]. Objawami dysfunkcji tętnic wieńcowych są zmniejszona odpowiedź naczyniorozkurczowa mikrokrążenia wieńcowego i/lub paradoksalny skurcz nasierdziowych odcinków tętnic wieńcowych. Rozpoznanie dysfunkcji tętnic wieńcowych ma dużą wartość zarówno dla pacjenta, jak i dla lekarza.

9.1.4.2. Strategie leczenia

Zalecenia dotyczące farmakoterapii u mężczyzn i kobiet są podobne. Czynniki psychospołeczne i społeczno-ekonomiczne są coraz częściej uznawane za wskaźniki zwiększonego ryzyka CAD. Kobiety dwukrotnie częściej zgłaszają depresję i lęk oraz charakteryzują się gorszym statusem społeczno-ekonomicznym, który może negatywnie wpływać na ich styl życia oraz przestrzeganie zaleceń lekarskich. W małych badaniach dotyczących interwencji medycznych i behawioralnych uzyskano zmienne wyniki i nie można sformułować jednoznacznych wniosków w kwestii poprawy rokowania w CAD w następstwie leczenia lęku i depresji. Ograniczone dowody wskazują, że programy interwencji grupowych mogą zwiększać przeżywalność kobiet z CAD, ale musi to zostać potwierdzone w przyszłych badaniach [170]. Obecnie zaleca się więc, aby przesiewowo wykrywać depresję i lęk oraz kierować takie pacjentki na specjalistyczną terapię.

Kobiety na ogół rzadziej uczestniczą w rehabilitacji kardiologicznej niż mężczyźni, zapewne z powodu wieku, chorób współistniejących i częstszego braku odpowiedniego systemowego wsparcia lub wsparcia ze strony zdrowego partnera — a wszystkie te czynniki odgrywają ważną rolę, jeżeli chodzi o podejmowanie terapii. Te czynniki powinno się uwzględniać w celu zapewnienia odpowiedniego

uczestnictwa pacjentów z wszystkich grup w rehabilitacji kardiologicznej. Rehabilitacja kardiologiczna w warunkach domowych może być preferowanym rozwiązaniem u kobiet, które nie mogą lub nie chcą podjąć konwencjonalnej rehabilitacji kardiologicznej w trybie ambulatoryjnym.

9.1.4.3. Zabiegi rewaskularyzacyjne

U kobiet obserwuje się większą częstość występowania powikłań leczenia zabiegowego, w tym zgonów, udarów mózgu i powikłań naczyniowych [171–174]. Ta różnica wynika częściowo z bardziej zaawansowanego wieku i większej częstości występowania chorób współistniejących, takich jak cukrzyca i nadciśnienie tętnicze, ale większe ryzyko wiąże się również z mniejszymi rozmiarami ciała: skorygowanie wyników względem powierzchni ciała niemal wyeliminowało różnice zależne od płci w niektórych [175], ale nie we wszystkich badaniach [176, 177], co podkreśla znaczenie innych, na razie nieznanymi czynników [178]. Wydaje się, że zależne od płci różnice częstości występowania powikłań są największe wśród młodszych kobiet [176].

Dane z prób klinicznych wskazują, że łączne korzyści z rewaskularyzacji są podobne u mężczyzn i kobiet. W badaniu *Bypass Angioplasty Revascularization Investigation* (BARI) [179] nie stwierdzono związanych z płcią różnic wczesnej ani późnej śmiertelności po PCI i CABG. W innych niedawno przeprowadzonych badaniach, które dotyczyły nowszych strategii leczenia [180–182], takich jak stosowanie DES, stwierdzono poprawę rokowania u kobiet, co pozwoliło na uzyskanie podobnych wyników jak u mężczyzn. W badaniu COURAGE zaobserwowano trend w kierunku interakcji z płcią, wskazujący na lepsze wyniki PCI u kobiet [183], ale kobiety stanowiły w tym badaniu tylko 15% ocenianej populacji i ze względu na niedostateczną moc statystyczną nie można było sformułować jednoznacznych wniosków. Mimo to rozsądne może być, aby przyjmować bardziej zachowawcze podejście do wykonywania PCI i CABG u kobiet.

9.2. PACJENCI Z CUKRZYCĄ

Wśród mężczyzn z cukrzycą umieralność z powodu CVD jest zwiększona trzykrotnie, a wśród kobiet dwu- do pięciokrotnie w porównaniu z dobranymi pod względem wieku i płci osobami bez cukrzycy [184]. Wydaje się, że kontrola czynników ryzyka sercowo-naczyniowego skutecznie zapobiega CVD lub spowalnia ich rozwój u chorych na cukrzycę. Kiedy globalnie przeciwdziała się licznym czynnikom ryzyka, obserwuje się duże korzyści [185, 186]. Jeżeli chodzi o prewencję kliniczną, w najnowszych zaleceniach europejskich dotyczących prewencji CVD [187] uznano, że sama obecność cukrzycy pozwala włączyć pacjenta do grupy dużego ryzyka. Ponadto, jeżeli cukrzyca towarzyszą inne czynniki ryzyka wieńcowego lub powikłania narządowe, pacjenta należy zaliczyć do grupy bardzo dużego ryzyka. W takich sytuacjach trzeba stosować metody prewencji CVD. Musi

to obejmować docelowe stężenie hemoglobiny glikowanej poniżej 7% (< 53 mmol/l) oraz docelowe ciśnienie tętnicze poniżej 140/80 mm Hg. W celu kontroli ciśnienia tętniczego zaleca się stosowanie inhibitorów ACE lub antagonistów receptora angiotensynowego. Metformina powinna być stosowana w ramach leczenia pierwszego rzutu, jeżeli jest tolerowana i nie jest przeciwwskazana, a w celu zmniejszenia ryzyka sercowo-naczyniowego w cukrzycy zaleca się podawanie statyn. Należy unikać hipoglikemii i przyrostu masy ciała, natomiast leczenie przeciwplatek kwasem acetylosalicylowym (ASA) nie jest zalecane u osób z cukrzycą, u których nie stwierdza się klinicznych cech choroby o etiologii miażdżycowej. Z kolei zarówno w ostrej, jak i w przewlekłej fazie ACS (> 12 miesięcy) zaleca się stosowanie ASA w ramach prewencji wtórnej. Kłopidogrel i ASA są obecnie standardowymi lekami przeciwplatekowymi u pacjentów z cukrzycą i stabilną CAD, ponieważ stosowanie nowych inhibitorów receptora glikoproteinowego P2Y₁₂ nie zostało jeszcze zbadane w tej sytuacji klinicznej. Korzystne wyniki w 15-miesięcznej obserwacji uzyskano, stosując prasugrel u pacjentów z ACS poddanych stentowaniu tętnic wieńcowych [188]. Ewentualne stosowanie prasugrelu lub tikagreloru u pacjentów z cukrzycą i stabilną CAD byłoby jednak leczeniem prowadzonym poza wskazania rejestracyjnymi (*off-label*), ponieważ w tej populacji nie przeprowadzono dotychczas żadnej próby klinicznej z użyciem tych leków.

Przejawy kliniczne CVD u chorych na cukrzycę są podobne jak u pacjentów bez cukrzycy. Należą do nich w szczególności: dławica piersiowa, MI i HF, które często występują w młodszym wieku niż u osób bez cukrzycy. Ocena kardiologiczna w przypadku objawowego niedokrwienia u chorych na cukrzycę powinna być prowadzona zgodnie z takimi samymi zasadami jak u pacjentów bez cukrzycy. Uważa się, że częstość występowania niemeo niedokrwienia jest większa wśród osób z cukrzycą. Rutynowe przesiewowe wykrywanie CVD u bezobjawowych pacjentów nie jest jednak zalecane, ponieważ nie poprawia to rokowania, jeżeli prowadzi się leczenie czynników ryzyka CVD [189]. To stwierdzenie opiera się na różnych przesłankach. Po pierwsze, intensywne leczenie zachowawcze może pozwolić na uzyskanie takich samych wyników leczenia jak inwazyjna rewaskularyzacja [183, 190]. Uzyskano również dowody wskazujące na to, że niemeo niedokrwienie mięśnia sercowego może z czasem ulec zmianie [191]. Wreszcie wyniki niedawnego randomizowanego, obserwacyjnego badania *Detection of Ischaemia in Asymptomatic Diabetes* (DIAD) wykazały brak korzyści klinicznych z rutynowej przesiewowej oceny u bezobjawowych pacjentów z cukrzycą typu 2 i prawidłowym EKG [192]. W kilku badaniach oceniano rolę nowych nieinwazyjnych metod przesiewowego wykrywania CAD, takich jak CTA tętnic wieńcowych, u bezobjawowych chorych na cukrzycę [193–195]. Rola tych metod poza stratyfikacją ryzyka nie jest jasna. Rutynowe

wykonywanie takich badań prowadzi do ekspozycji na promieniowanie i może być przyczyną niepotrzebnych badań inwazyjnych, takich jak koronarografia i zabiegi rewaskularyzacyjne. Ostateczny bilans korzyści, kosztów i ryzyka w związku z takim podejściem u bezobjawowych pacjentów pozostaje kontrowersyjny, zwłaszcza w kontekście optymalnego leczenia cukrzycy i czynników ryzyka wieńcowego [183, 186, 191].

Rewaskularyzacja wieńcowa u chorych na cukrzycę pozostaje problemem, ponieważ chorobowość i śmiertelność wśród pacjentów z cukrzycą poddawanych PCI lub CABG jest zwiększona w porównaniu z osobami bez cukrzycy [196, 197]. Kiedy podejmuje się decyzje o potrzebie rewaskularyzacji w stabilnej CAD, należy pamiętać o badaniu BARI 2D (*patrz wyżej*) [191], które przyniosło podobne wyniki leczenia zachowawczego i rewaskularyzacji (PCI lub CABG). U pacjentów leczonych za pomocą CABG nasilenie miażdżycy i liczba istotnych zmian były znacznie większe niż w grupie leczonej za pomocą PCI. W porównaniu z OMT niezwłoczna rewaskularyzacja istotnie zmniejszyła częstość występowania poważnych niepożądanych incydentów sercowych u pacjentów poddanych CABG, przede wszystkim ze względu na zmniejszenie częstości występowania MI, natomiast nie stwierdzono tego wśród osób leczonych za pomocą PCI. W badaniu *Design of the Future Revascularization Evaluation in Patients with Diabetes Mellitus: Optimal Management of Multivessel Disease* (FREEDOM) [198] w populacji 1900 pacjentów z chorobą wielonaczyniową (choroba trójnaczyniowa u 87% osób) po 5 latach wykazano istotne zmniejszenie częstości występowania głównego punktu końcowego obejmującego zgon, MI nieprowadzące do zgonu i udary mózgu wśród pacjentów poddanych CABG w porównaniu z grupą leczoną za pomocą PCI (18,7% vs. 26,6%; $p = 0,005$). Wynikało to głównie ze zmniejszenia częstości występowania MI i zgonów z dowolnej przyczyny ($p = 0,049$), podczas gdy częstość występowania udarów mózgu była większa w grupie CABG (5-letnia częstość 5,2% vs. 2,4%; $p = 0,03$). Korzyści z CABG w porównaniu z PCI zaobserwowano niezależnie od wyniku w skali SYNTAX, który nie pozwalał preferencyjnie kwalifikować pacjentów do jednej lub drugiej metody rewaskularyzacji.

Jeżeli wziąć pod uwagę rezultaty badania BARI 2D [191], wyniki w podgrupie chorych na cukrzycę w badaniu SYNTAX oraz analizy podgrup pacjentów obciążonych większym ryzykiem w badaniu BARI 2D, obecnie dostępne są jednoznaczne dowody na to, że u pacjentów z cukrzycą i złożoną chorobą wielonaczyniową — zwłaszcza chorobą trójnaczyniową — CABG wiąże się z istotnym zmniejszeniem śmiertelności w porównaniu z PCI, a także z redukcją częstości MI niezakończonych zgonem, natomiast częstość występowania udarów mózgu nieprowadzących do zgonu, mimo że stosunkowo mała w obu grupach, jest dwukrotnie większa w populacji leczonej za pomocą CABG.

Decyzja o wyborze PCI lub CABG jako preferowanej metody rewaskularyzacji powinna być oparta na czynnikach anatomicznych (patrz wyżej) w połączeniu z czynnikami klinicznymi oraz innymi czynnikami logistycznymi lub lokalnymi (ryc. 10). Ogólnie rzecz ujmując, PCI zaleca się u pacjentów z cukrzycą i chorobą jednonaczyniową. Z kolei CABG należy wykonywać u osób z cukrzycą i chorobą wielonaczyniową, ale obie te strategie mogą być wykorzystywane, zawsze po przedyskutowaniu problemu podczas spotkania wielodyscyplinarnego zespołu specjalistów, zwłaszcza u pacjentów z chorobą dwunaczyniową lub bez zajęcia GPZ, ponieważ w tych grupach badanie FREEDOM nie pozwoliło na sformułowanie definitywnych wniosków [199–201]. Jeżeli podejmie się decyzję o wykonaniu PCI, należy pamiętać, że stosowanie DES jest bardziej skutecznym sposobem zapobiegania restenozie w porównaniu z BMS [202, 203]. Kiedy wykonuje się PCI u chorego na cukrzycę, trzeba też uwzględnić pewne dodatkowe kwestie. Już sama cukrzyca stwarza duże ryzyko nefropatii pokontrastowej i należy oceniać to zagrożenie u pacjentów, podejmując odpowiednie środki zapobiegawcze przed podaniem środka kontrastowego (nawodnienie, przerwanie podawania metforminy, wybór środka kontrastowego itd.).

9.3. PACJENCI Z PRZEWLEKŁĄ CHOROBA NEREK

Przewlekła choroba nerek jest czynnikiem ryzyka CAD, jest ściśle z nią związana i istotnie wpływa na wyniki leczenia i decyzje terapeutyczne. Wśród pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek umieralność z powodu CVD jest zwiększona pięciokrotnie i nawet u osób bez cukrzycy upośledzona czynność nerek stanowi niezależny wskaźnik predykcyjny CAD [204, 205]. Pacjenci z przewlekłą chorobą nerek powinni być więc uważnie monitorowani w poszukiwaniu objawów wskazujących na CAD. Mimo że obrazowanie perfuzji mięśnia sercowego ma wartość prognostyczną u osób ze schyłkową niewydolnością nerek bez objawów CAD [206] nie ma danych dowodzących klinicznych korzyści z „przesiewowego” obrazowania perfuzji, a następnie wykonywania rewaskularyzacji u takich chorych [207, 208].

Diagnostyka w przypadku podejrzenia CAD u objawowych pacjentów z chorobą nerek jest prowadzona zgodnie z takimi samymi zasadami jak u osób z prawidłową czynnością nerek. Dwie kwestie zasługują na rozważenie: obecność upośledzonej czynności nerek zwiększa prawdopodobieństwo CAD przed testem u pacjentów zgłaszających ból w klatce piersiowej i w związku z tym wyniki badań nieinwazyjnych powinny być odpowiednio interpretowane. Również stosowanie jodowych środków kontrastowych powinno być minimalizowane u osób z przedschyłkową niewydolnością nerek oraz u dializowanych pacjentów z zachowaną diurezą w celu zapobiegania dalszemu pogorszeniu czynności nerek. Decyzje dotyczące metod diagnostycznych powinny być podejmowane z uwzględnieniem tych kwestii.

Szczególną uwagę należy również zwracać na leki, które są wydalane przez nerki i mogą wymagać zmniejszenia dawki lub zastąpienia innymi środkami.

Po wykazaniu CAD u pacjentów z niewydolnością nerek dostępne są te same możliwości leczenia, co u osób z prawidłową czynnością nerek. Należy stosować intensywne leczenie zachowawcze w celu modyfikacji ryzyka [209]. Możliwości rewaskularyzacji obejmują PCI oraz CABG. Dane dotyczące wyboru jednej lub drugiej z tych metod u pacjentów z niewydolnością nerek są sprzeczne. Zasadniczo rzecz ujmując, CABG wiąże się z większą śmiertelnością zabiegową i większym prawdopodobieństwem konieczności hemodializ po rewaskularyzacji u pacjentów, którzy nie są zależni od hemodializ [210], ale dostępne badania wskazują na trend w kierunku lepszej długoterminowej przeżywalności w porównaniu z PCI [211].

9.4. PACJENCI W PODESZŁYM WIEKU

Liczebność populacji osób w podeszłym wieku ze stabilną CAD, w której następuje skumulowanie wyżej omówionych problemów i zagrożeń (płeć, cukrzyca, niewydolność nerek), ulega zwiększeniu. Ta populacja była też zdecydowanie niedostatecznie reprezentowana w najnowszych randomizowanych próbach klinicznych dotyczących stabilnej CAD. Wśród osób w podeszłym wieku częstość występowania CAD jest taka sama u mężczyzn i kobiet [212], a CAD w tej populacji ma szczególną charakterystykę, ponieważ zmiany mają bardziej rozsznany charakter i większe nasilenie, w tym częściej występuje zwężenie pnia LTW, choroba wielonaczyniowa i upośledzenie czynności LV. Ocena zespołów bólu w klatce piersiowej jest również trudniejsza ze względu na to, że nietypowe dolegliwości lub sytuacje związane ze współistniejącymi stanami chorobowymi mogą utrudniać ukierunkowanie rozumowania i diagnostyki na dławicę piersiową [213].

W stabilnej CAD obrazowanie obciążeniowe, a także elektrokardiograficzna próba wysiłkowa mogą stwarzać problemy u osób w podeszłym wieku, których wydolność fizyczna jest często zmniejszona z powodu osłabienia mięśni i innych zmian zależnych od wieku. Większa częstość występowania choroby oznacza, że próba wysiłkowa częściej daje wyniki fałszywie ujemne [214]. Wyniki fałszywie dodatnie również mogą być częstsze ze względu na większą częstość występowania czynników zakłócających, takich jak przebyty MI lub przerost LV. Liczbę wyników fałszywie dodatnich można ograniczyć poprzez wykluczanie pacjentów z granicznym lub nienadającym się do interpretacji spoczynkowym EKG. Mimo tych różnic próba wysiłkowa jest nadal ważnym narzędziem diagnostycznym u osób w podeszłym wieku i powinna pozostać początkowym testem w ocenie pacjentów w podeszłym wieku z podejrzeniem CAD, chyba że pacjent nie jest w stanie wykonać odpowiedniego wysiłku fizycznego, kiedy to próbę

wysiłkową można zastąpić obrazowaniem w warunkach obciążenia farmakologicznego. Jeżeli badanie obciążeniowe jest możliwe (co dotyczy ok. 50% osób), dostarcza ono ważnych informacji o charakterze prognostycznym: ujemny wynik badania w trakcie leczenia zachowawczego wskazuje na dobre rokowanie roczne i tacy chorzy mogą być dalej leczeni zachowawczo [215]. Pacjenci w podeszłym wieku z obiektywnymi cechami istotnego niedokrwienia w badaniu nieinwazyjnym powinni mieć zapewniony taki sam dostęp do OMT i koronarografii jak młodszy pacjenci. Częstszymi problemami (w porównaniu z młodszymi pacjentami) są jednak działania niepożądane, nietolerancja i przedawkowanie leków [216], podobnie jak powikłania związane z zabiegami, w tym krwawienia z miejsca dostępu naczyniowego i nefropatia pokontrastowa [217, 218]. Dlatego też należy zachęcać do wykorzystywania dostępu przez tętnicę promieniową u pacjentów w podeszłym wieku poddawanych planowej koronarografii w doświadczonych ośrodkach, a także podejmować odpowiednie środki w celu zapobiegania nefropatii pokontrastowej [219]. Po wypisie ze szpitala u tych pacjentów istnieje większe przewlekłe ryzyko krwawienia w trakcie długotrwałego podwójnego leczenia przeciwplatekowego, częściej występują u nich dodatkowe wskazania do leczenia przeciwzakrzepowego (np. migotanie przedsionków), a także istnieje u nich większe ryzyko niedostatecznego przestrzegania zaleceń terapeutycznych.

Decyzje dotyczące rewaskularyzacji u pacjentów w podeszłym wieku również stwarzają więcej problemów. U osób z chorobą wielonaczyniową i/lub zwężeniem pnia LTW wiek chorego może znacząco wpływać na to, czy wybiera się PCI, czy CABG. Opisane wcześniej skale ryzyka nie uwzględniają kruchości typowej dla pacjentów w podeszłym wieku, którą w niektórych przypadkach można ocenić, zlecając specjalistyczną konsultację geriatryczną. Mimo większego ryzyka w ocenie przy uzyciu tych skal pacjenci w podeszłym wieku są częściej kierowani na rewaskularyzację za pomocą PCI. Również wybór rodzaju stentu jest przedmiotem dyskusji, ponieważ pacjenci w podeszłym wieku mogą w rzeczywistości odnosić korzyści ze stosowania DES, które pozwalają uniknąć ponownych hospitalizacji lub rewaskularyzacji związanej z restenozą. Jednocześnie u tych pacjentów występuje jednak również większe ryzyko krwawienia w trakcie długotrwałego podwójnego leczenia przeciwplatekowego, częściej istnieją u nich wskazania do leczenia przeciwzakrzepowego (np. migotanie przedsionków), a prawdopodobieństwo innego inwazyjnego zabiegu w ciągu pierwszych miesięcy po implantacji stentu jest u nich większe, podobnie jak ryzyko słabego przestrzegania zaleceń terapeutycznych. Decyzja o wyborze rodzaju stentu powinna więc być podejmowana indywidualnie, a DES nowej generacji, które umożliwiają prowadzenie podwójnego leczenia przeciwplatekowego przez krótszy czas, mogą spowodować zwiększenie wykorzystania DES w tej populacji pacjentów.

Badanie TIME, w którym pacjentów ze stabilną CAD poddanych standardowemu leczeniu przypisywano losowo do strategii terapii inwazyjnej lub OMT, wykazało, że pacjenci w wieku ≥ 75 lat (średnio 80 lat) odnosili korzyści z rewaskularyzacji w porównaniu z OMT, wyrażające się szybszym ustępowaniem objawów klinicznych i lepszą jakością życia [81]. Leczenie inwazyjne stwarza pewne wczesne ryzyko interwencji, natomiast leczenie zachowawcze wiąże się z niemal 50-procentowym prawdopodobieństwem późniejszych hospitalizacji i rewaskularyzacji z powodu narastających lub opornych na leczenie objawów klinicznych. W rezultacie umieralność, nasilenie objawów klinicznych i jakość życia były po roku podobne w obu grupach [220], natomiast po 4 latach stwierdzono, że incydenty nieprowadzące do zgonu wystąpiły częściej u osób poddanych OMT, a przeżywalność była lepsza wśród pacjentów, którzy przeszli rewaskularyzację w ciągu pierwszego roku leczenia [82]. Kobiety w podeszłym wieku różniły się od mężczyzn pod względem początkowych objawów choroby, jej postrzegania i wyników leczenia — mimo podobnego początkowego nasilenia dławicy oraz mniejszej ciężkości choroby stwierdzono u nich gorszą jakość życia i gorszą przeżywalność [221].

9.5. PACJENCI PO REWASKULARYZACJI

Prewencja wtórna i rehabilitacja kardiologiczna są niezbędnymi elementami składowymi długoterminowego postępowania po rewaskularyzacji, ponieważ zmniejszają przyszlą chorobowość i umieralność [18, 222–224].

Leczenie i prewencja wtórna powinny być rozpoczynane podczas hospitalizacji, kiedy pacjenci są do tego silnie zmotywowani. Rehabilitacja kardiologiczna obejmuje wszechstronną edukację pacjentów w połączeniu z usystematyzowanymi programami rehabilitacji i ćwiczeń fizycznych w zróżnicowanych warunkach instytucjonalnych i ambulatoryjnych. Przestrzeganie zaleceń dotyczących modyfikacji stylu życia i czynników ryzyka wymaga indywidualizowanej edukacji behawioralnej, którą można prowadzić podczas wysiłkowej rehabilitacji kardiologicznej. Edukacja powinna być interaktywna, z pełnym udziałem personelu opiekującego się pacjentem, który objaśnia każdą interwencję, natomiast wczesne uruchamianie i ćwiczenia poprawiające wydolność fizyczną muszą być zróżnicowane i dostosowane od indywidualnego stanu klinicznego pacjenta [222, 225, 226].

Strategie dalszej kontroli powinny koncentrować się na ocenie objawów występujących u pacjenta, jego stanu czynnościowego i działań podejmowanych w ramach prewencji wtórnej, a nie tylko na wykrywaniu restenozy lub zamknięciu pomostu. Mimo że częstość występowania restenozy uległa pewnemu zmniejszeniu w epoce stosowania DES, znaczny odsetek pacjentów jest wciąż leczony za pomocą BMS lub angioplastyki balonowej, a takie leczenie wiąże się z większą częstością występowania nawrotów zwężeń. Trwałość wyni-

ków CABG również zwiększyła się wraz z wprowadzeniem pomostów tętniczych, a niedokrwienie wynika głównie z zużycia się pomostów z żyły odpiszczelowej i/lub progresji CAD w natywnych tętnicach. Wyniki najnowszych badań podkreśliły znaczenie progresji CAD w nawet 50% naczyń niepoddanych rewaskularyzacji w ciągu 3–5 lat obserwacji, manifestującej się nagłymi zgonami sercowymi, MI, ACS, stabilną CAD lub niemym niedokrwieniem (nieme klinicznie ubytki perfuzji u 70% nieselekcjonowanych pacjentów w 5-letnich badaniach scyntygraficznych) [227, 228].

Angiotomografia komputerowa tętnic wieńcowych umożliwia wykrywanie zamkniętych i zwężonych pomostów z bardzo dużą dokładnością diagnostyczną [229, 230]. Diagnostyka ta nie powinna być jednak ograniczona tylko do oceny drożności pomostów, ale również obejmować ocenę natywnych tętnic wieńcowych. Często będzie to trudne ze względu na zaawansowaną CAD i nasilone zwapnienia w tętnicach wieńcowych. Ponadto trzeba zauważyć, że obrazowanie anatomiczne za pomocą CTA nie pozwala na ocenę niedokrwienia, która wciąż ma zasadnicze znaczenie dla podejmowania decyzji terapeutycznych. Za pomocą CTA można również wykrywać restenozę w stencie, zależnie od typu i średnicy stentu, ale powyższe ograniczenia w takim samym stopniu dotyczą też tego rodzaju oceny. U pacjentów poddanych PCI niezabezpieczonego pnia LTW można planować rutynowe kontrolne obrazowanie za pomocą CTA lub inwazyjnej koronarografii w ciągu 3–12 miesięcy. W innych sytuacjach nie zaleca się rutynowego wykonywania kontrolnej koronarografii.

9.6. PONOWNA REWASKULARYZACJA U PACJENTA PO POMOSTOWANIU TĘTNIC WIEŃCOWYCH

Ponowna rewaskularyzacja u pacjenta po wcześniejszym CABG stwarza wyzwania kliniczne. Duża liczba pacjentów poddanych wcześniej operacjom pomostowania w krajach rozwiniętych, starzenie się populacji, a także duża częstość zużycia się pomostów z żyły odpiszczelowej powodują, że wzrasta liczba takich pacjentów, którzy wymagają leczenia nawrotu dławicy [231–233].

Wskazania do ponownej rewaskularyzacji są zasadniczo oparte na podobnych zasadach, jak w przypadku ustalania wskazań do pierwotnego zabiegu. Muszą one być jednak dostosowane do tego, czy nawrót objawów wynika z restenozy, czy też progresji choroby w natywnych tętnicach lub pomostach, a także uwzględniać nasilenie dysfunkcji LV oraz dostępność docelowych naczyń i materiału, z którego można by wykonać nowe pomosty. Rozważając preferowaną metodę rewaskularyzacji, trzeba uwzględnić wiek pacjenta, choroby współistniejące i rozsiany charakter CAD, a także potencjał uszkodzenia drożnych pomostów, możliwość embolizacji w obrębie światła pomostów z żyły odpiszczelowej, brak odpowiednich nowych pomostów tętniczych i żylnych

oraz niestabilność krążenia pozbawionego zaopatrzenia pomostem. Jeżeli chodzi o przeżywalność, krytycznym czynnikiem jest drożność układu GPZ. U osób ze zmianami w obrębie pomostów zaopatrujących łożyska naczyniowe prawej tętnicy wieńcowej i gałęzi okalającej celem rewaskularyzacji jest złagodzenie objawów klinicznych [234–236].

Przejskórna interwencja wieńcowa może być preferowanym sposobem terapii u pacjentów z dobrze odgraniczonymi zmianami w pomostach i zachowaną czynnością LV, chorobą natywnych tętnic, zmianami w pomostach z żyły odpiszczelowej po upływie ponad 3 lat od CABG, a także u osób pozbawionych naczyń, z których można by wykonać nowe pomosty podczas CABG. Ponowna operacja pomostowania może być preferowana, kiedy zmiany w naczyniach nie nadają się do PCI, w przypadku dużej liczby zmienionych chorobowo pomostów lub przewlekle zamkniętych natywnych tętnic, a także kiedy dostępne są dobre dystalne naczynia docelowe do wszycia pomostów i materiał, z którego można wykonać pomosty. Nie zaleca się PCI w przypadku przewlekłego całkowitego zamknięcia pomostu żylnego, konieczności leczenia wielu zmian u osób z chorobą wielonaczyniową, chorobą licznych pomostów z żyły odpiszczelowej, a także u pacjentów z ciężką dysfunkcją LV, chyba że ponowne CABG stwarza nadmierne ryzyko z powodu ciężkich chorób współistniejących i nieodpowiednich dystalnych naczyń docelowych [237]. W przypadku interwencji w obrębie pomostów z żyły odpiszczelowej zdecydowanie zaleca się stosowanie dystalnych urządzeń chroniących przed zatorowością, chociaż często takie urządzenia nie są wykorzystywane. Każdej strategii rewaskularyzacji musi towarzyszyć optymalizacja leczenia zachowawczego z zastosowaniem leków przeciwdławicowych i leków redukujących czynniki ryzyka.

9.7. PRZEWLEKŁE CAŁKOWITE ZAMKNIĘCIE NACZYNIA

Przewlekle całkowite zamknięcie tętnicy stwierdza się u 15–30% wszystkich pacjentów kierowanych na koronarografię [238–240]. Teoretycznie wskazania do rewaskularyzacji w przypadku przewlekłego całkowitego zamknięcia tętnicy powinny być takie same jak w przypadku ciasnego zwężenia, pod warunkiem, że występują: żywotny mięsień sercowy, niedokrwienie obejmujące wystarczająco duży obszar i/lub objawy dławicowe [241]. W rzeczywistości jednak tylko niewielki odsetek całkowicie zamkniętych naczyń jest poddawany leczeniu przezskórnemu lub za pomocą CABG, a wytyczne przyczyniły się w niewłaściwy sposób do tej nieuzasadnionej dyskryminacji poprzez ekstrapolację wyników badania *Occluded Artery Trial* (OAT) [242], przeprowadzonego u pacjentów z podostrym i często subtotałnym zamknięciem naczynia po MI z uniesieniem odcinka ST (STEMI).

Mimo że ta próba kliniczna pozwoliła odrzucić „hipotezę otwartej tętnicy”, dotyczącą celowości udrażniania

zamkniętej tętnicy odpowiedzialnej za MI z załamkiem Q również wtedy, gdy nie stwierdza się żywotności ani niedokrwienia mięśnia sercowego, wyników tego badania nie można odnosić do omawianego tu problemu przewlekłego całkowitego zamknięcia tętnicy, które w 60% przypadków nie jest poprzedzone wystąpieniem STEMI i z definicji musi się wiązać z wykazaniem żywotności lub niedokrwienia bądź jest przyczyną objawów opornych na leczenie zachowawcze [243–246]. W rzeczywistości pacjenci z przewlekłym całkowitym zamknięciem tętnicy stanowią jedną z nielicznych podgrup chorych ze stabilną dławicą piersiową, dla których uzyskano silne pośrednie dowody, że korzystny wynik leczenia może prowadzić do redukcji umieralności [247–251]. Porównanie rejestrów chirurgicznych i rejestrów PCI wskazuje na obecność utrzymującego się zamknięcia jednej lub więcej tętnic w grupie PCI jako jeden z najsilniejszych wskaźników predykcyjnych gorszych wyników terapii w porównaniu z pełną rewaskularyzacją chirurgiczną [99, 252]. Również wśród pacjentów leczonych za pomocą PCI niepowodzenie rekanalizacji zamkniętego naczynia jest silnym wskaźnikiem predykcyjnym zwiększonej umieralności i późniejszej potrzeby dalszej rewaskularyzacji. We wcześniejszych badaniach kohortowych dość zgodnie stwierdzano poprawę przeżywalności w przypadku udanej PCI przewlekłego całkowitego zamknięcia tętnicy w porównaniu z niepowodzeniem takiego zabiegu [253–257]. W niedawnej metaanalizie dotyczącej umieralności w przypadku udanej lub nieudanej PCI przewlekłego całkowitego zamknięcia tętnicy, obejmującej 13 nierandomizowanych badań kohortowych, wykazano istotne zmniejszenie umieralności o 44% w przypadku udanej PCI przewlekłego całkowitego zamknięcia tętnicy [258]. Może to przynajmniej częściowo wynikać z mniej korzystnego profilu klinicznego pacjentów, u których odnotowano niepowodzenie PCI, a nie korzystnego wpływu samej rekanalizacji przewlekłego całkowitego zamknięcia tętnicy, i w celu weryfikacji tej hipotezy zaplanowano dwie randomizowane próby kliniczne. Mechanizm korzystnego wpływu na umieralność jest prawdopodobnie wieloczynnikowy, a pewną rolę odgrywa poprawa regionalnej czynności skurczowej zahibernowanych segmentów [259–261]. Największe znaczenie dla gorszego rokowania stwierdzanego u osób z izolowanym przewlekłym całkowitym zamknięciem tętnicy w porównaniu z innymi pacjentami z chorobą jednoliczną mają prawdopodobnie niepożądane następstwa progresji CAD u takich chorych. Obecność przewlekłego całkowitego zamknięcia tętnicy niezwiązanej z zawałem jest niezależnym wskaźnikiem predykcyjnym śmiertelności po STEMI i obecnie trwa wieloośrodkowa, randomizowana próba kliniczna mająca na celu ocenę kliniczną korzyści z otwierania przewlekłego całkowitego zamknięcia tętnicy niezwiązanej z zawałem w ciągu tygodnia od wystąpienia ostrego STEMI [262–264].

Przezskórna interwencja wieńcowa w celu otwarcia przewlekłego całkowitego zamknięcia tętnicy jest technicznie trudna i wymaga znajomości zaawansowanych technik i użycia specjalistycznego sprzętu. O złożoności przezskórnego leczenia przewlekłego całkowitego zamknięcia tętnicy świadczy stosunkowo mała częstość powodzenia takich zabiegów (60–85%) w porównaniu z leczeniem subtotalnych zwężeń (> 98%) [253, 265, 266]. Szeroki zakres częstości powodzenia tych zabiegów wynika ze zróżnicowanego doświadczenia operatorów i znajomości takich technik, jak obustronne wstrzyknięcie środka kontrastowego w celu uwidocznienia dystalnego odcinka tętnicy poprzez naczynia krążenia oboczne odchodzące od innej tętnicy, zakotwiczenie cewnika prowadzącego, przedłużanie prowadnika z wykorzystaniem teleskopowych prowadników-córek, standardowe stosowanie techniki *over-the-wire*, często z użyciem dedykowanych mikrocewników (Corsair, Tornus, Finecross itp.), unieruchamianie za pomocą balonu (*balloon trapping*), wprowadzenie prowadnika lub identyfikacja miejsca wprowadzenia prowadnika pod kontrolą IVUS w przypadku zamknięcia tętnicy bez pozostałego kikuta, dostęp wsteczny, zawinięcie końcówki cewnika w celu ułatwienia sforsowania miejsca niedrożności (*wire knuckling*), wyprowadzenie prowadnika na zewnątrz po sforsowaniu miejsca niedrożności (*wire externalization*) itd. [267–287]. Znajomość tych technik wpływa nie tylko na częstość powodzenia zabiegów, ale również złożoność przypadków przewlekłego całkowitego zamknięcia tętnicy, których leczenia podejmują się kardiolodzy inwazyjni. Udokumentowano, że w dużych ośrodkach próbę przeprowadzenia PCI podejmuje się w mniej niż 2% wszystkich ocenianych przypadków przewlekłego całkowitego zamknięcia tętnicy. Zaniechanie leczenia w połączeniu z unikaniem kierowania takich pacjentów do wyspecjalizowanych ośrodków i operatorów wydaje się szczególnie niewłaściwe u objawowych pacjentów, u których w następstwie udanego zabiegu uzyskuje się znaczne zmniejszenie objawów klinicznych i poprawę jakości życia [288]. Długoterminowa skuteczność przezskórnej rekanalizacji przewlekłego całkowitego zamknięcia tętnicy wzrosła wraz z wprowadzeniem DES, które spowodowały znaczną redukcję częstości występowania restenozy w porównaniu ze stosowaniem BMS [289–294]. Wyniki niedawnej metaanalizy wykazały, że wykorzystywanie DES do rekanalizacji przewlekłego całkowitego zamknięcia tętnicy wiąże się z mniejszą częstością ponownych rewaskularyzacji tego samego naczynia [294–303].

Zabieg chirurgiczny polegający na dystalnym wszczępieniu pomostu omijającego stanowi pełnoprawne alternatywne leczenie, zwłaszcza w przypadku pomostu z lewej tętnicy piersiowej wewnętrznej do GPZ [91, 304], które jest też technicznie łatwiejsze niż PCI. Istnieją pewne problemy związane z niecałkowitym wypełnianiem się dystalnych

naczyń, co może spowodować ukrycie rozszanych zmian lub zwożeń zlokalizowanych za miejscem zespolenia. Najnowsze badania wskazują, że pomosty są wszczepiane w ok. dwóch trzecich przypadków planowanego leczenia przewlekłego całkowitego zamknięcia tętnicy. Wskazania do CABG w przypadku przewlekłego całkowitego zamknięcia pojedynczej tętnicy innej niż GPZ oczywiście są ograniczone i takie leczenie może nie być możliwe ze względu na choroby współistniejące, a także u często spotykanych pacjentów po wcześniejszym CABG, u których doszło do późnego zamknięcia pomostów z żyły odpiszczelowej do niedrożnej prawej tętnicy wieńcowej/gałęzi okalającej w sytuacji, w której pomost z lewej tętnicy piersiowej wewnętrznej jest wciąż drożny.

9.8. DŁAWICA OPORNA NA LECZENIE

Pojęcie „dławicy odpornej na leczenie” definiuje się jako „przewlekły stan wynikający z występowania wykazanego klinicznie odwracalnego niedokrwienia mięśnia sercowego u pacjenta z chorobą wieńcową, którego nie można odpowiednio opanować poprzez zastosowanie odpowiedniej kombinacji leczenia zachowawczego, angioplastyki i pomostowania tętnic wieńcowych” [74]. W tej grupie pacjentów pojawiły się pewne nowe możliwości terapii, w tym nowe środki farmakologiczne (patrz omówienie leków w części 7.1.3.2) oraz metody nefarmakologiczne, takie jak kontrapulsacja zewnętrzna (EECP), metody neurostymulacji [przezskórna elektryczna stymulacja nerwów (TENS), stymulacja rdzenia kręgowego (SCS)] oraz angiogeneza z wykorzystaniem technik nieinwazyjnych (leczenie zewnątrzustrojową falą uderzeniową) lub inwazyjnych, takich jak przezmięśniowa rewaskularyzacja laserowa (TMR), przezskórna laserowa rewaskularyzacja mięśnia sercowego (PMR) lub terapia z użyciem komórek macierzystych/terapia genowa (w fazie przedklinicznej lub eksperymentalnej).

Kontrapulsacja zewnętrzna polega na założeniu trzech par mankietów pneumatycznych na kończyny dolne na wysokości łydek oraz dolnej i górnej części ud. Napętnianie i opróżnianie mankietów jest zsynchronizowane z EKG. Sekwencyjne napętnianie i opróżnianie mankietów bramkowane EKG powoduje zwiększenie powrotu żylnego i (analogicznie do kontrapulsacji wewnątrzortalnej) zmniejszenie obciążenia następczego. Ciśnienie wczesnorozkurczowe zwiększa się powyżej wartości ciśnienia skurczowego, co prowadzi do hiperperfuzji łożyska wieńcowego, mózgowego i innych proksymalnych łożysk naczyniowych. Typowy cykl leczenia składa się z 35 godzinnych sesji w ciągu 7 tygodni. Do przeciwwskazań należą tętniak aorty brzusznej o średnicy powyżej 5 cm, niekontrolowane nadciśnienie tętnicze, ciężka niedomykalność aortalna i ciężka choroba tętnic obwodowych.

Dowody skuteczności EECP pochodzą z nierandomizowanych badań i międzynarodowych rejestrów obejmujących

ok. 15 000 pacjentów, a także kilku małych randomizowanych kontrolowanych prób klinicznych [305–307]. W randomizowanej próbie klinicznej *Multicenter Study of Enhanced Counterpulsation (MUST-EECP)* [308] ($n = 139$) wykazano zwiększenie czasu do wystąpienia obniżenia odcinka ST o 1 mm o 15%, a także zmniejszenie tygodniowej liczby epizodów dławicy o 25%. W ramach prospektywnej oceny EECP w próbie klinicznej dotyczącej HF [309] 187 pacjentów z przewlekłą HF (w 70% przypadków o etiologii niedokrwiennej) zostało przypisanych losowo do terapii konwencjonalnej lub leczenia za pomocą EECP, które spowodowało poprawę tolerancji wysiłku fizycznego, jakości życia i klasy czynnościowej wg klasyfikacji *New York Heart Association (NYHA)*. Możliwe mechanizmy działania obejmują poprawę napętniania rozkurczowego LV, poprawę czynności śródbłonna, zwiększenie liczby naczyń krążenia obocznego, zmiany dotyczące neurohormonów i cytokin, a także efekt treningu obwodowego. Te mechanizmy zostały zidentyfikowane w małych badaniach randomizowanych [310–315]. Wpływ EECP na inwazyjnie oceniany rozwój krążenia obocznego zbadano w dwóch randomizowanych próbach klinicznych. Gloekler i wsp. [310] przypisali losowo 20 pacjentów ze stabilną CAD do 30 sesji aktywnej EECP lub leczenia pozorowanego. Wewnątrzwieńcowej oceny hemodynamicznej dokonano w łącznie 34 naczyniach, w których wcześniej nie przeprowadzono interwencji wieńcowej. Inwazyjnie oceniany wskaźnik przepływu przez naczynia krążenia obocznego uległ zmianie z 0,125 na początku obserwacji do 0,174 w grupie EECP ($p = 0,006$) oraz z 0,129 (0,122) do 0,111 (0,125) w grupie leczenia pozorowanego ($p = 0,14$), natomiast przepływ przez naczynia krążenia obocznego (w ml/min/100 mm Hg) zmienił się z 0,365 do 0,568 w grupie EECP ($p = 0,072$) oraz z 0,229 do 0,305 w grupie leczenia pozorowanego ($p = 0,45$). Wpływ EECP na czynność obocznego krążenia wieńcowego zbadali również Buschmann i wsp. [311], którzy przypisali losowo 23 pacjentów ze stabilną CAD w stosunku 2:1 do stosowania EECP lub grupy kontrolnej, dokonując inwazyjnych pomiarów hemodynamicznych w krążeniu wieńcowym na początku obserwacji oraz po 35 sesjach EECP. Wskaźnik przepływu przez naczynia krążenia obocznego zwiększył się istotnie w grupie EECP z $0,08 \pm 0,01$ do $0,15 \pm 0,02$ ($p < 0,001$), natomiast FFR wzrosła z $0,68 \pm 0,03$ do $0,79 \pm 0,03$ ($p = 0,001$), podczas gdy w grupie kontrolnej nie stwierdzono istotnych zmian tych parametrów. W niedawnych randomizowanych badaniach oceniano również wpływ EECP na właściwości dużych i małych tętnic. Casey i wsp. [312] przypisali losowo (w stosunku 2:1) 42 pacjentów do aktywnej EECP lub leczenia pozorowanego, oceniając sztywność tętnic i odbicie fali aortalnej. W grupie EECP wskaźnik wzmocnienia obniżył się z $29,1 \pm 2,3\%$ do $23,3 \pm 2,7\%$ ($p < 0,01$), a prędkość fali tętna zmniejszyła się z $11,5 \pm 0,5$ m/s do

10,2 ± 0,4 m/s ($p < 0,01$), natomiast w grupie leczenia pozorowanego te parametry nie uległy istotnym zmianom. Autorzy ci mierzyli również wydolność fizyczną i maksymalne zużycie tlenu ($VO_2\max$, w ml/kg/min), które w grupie EECP zwiększyło się z 17,0 ± 1,3 do 19,4 ± 1,5, podczas gdy w grupie leczenia pozorowanego pozostało niezmiennione (16,5 ± 1,3, a następnie 16,6 ± 1,4; $p < 0,05$). Levenson i wsp. [313] przypisali losowo 30 pacjentów ze stabilną CAD do 35 pozorowanych lub rzeczywistych sesji EECP i stwierdzili istotne zmniejszenie wskaźnika sztywności β i oporu naczyń szyjnych w grupie EECP w ocenie za pomocą ultrasonografii tętnic szyjnych. Wpływ leczenia przy użyciu EECP na czynność śródbłonna oraz uwalnianie substancji naczynioaktywnych i cytokin zbadano w kilku niedawnych randomizowanych próbach klinicznych. Braith i wsp. [314] przypisali losowo 48 pacjentów w stosunku 2:1 do rzeczywistej lub pozorowanej EECP i wykazali, że EECP istotnie zwiększyła rozkurcz naczyń zależny od przepływu w tętnicy ramiennej (+51% vs. +2%) i tętnicy udowej (+30% vs. +3%), wywołała zmniejszenie stężenia endoteliny-1 (-25% vs. +5%) i asymetrycznej dimetyloargininy (-28% vs. +0,2%), a także spowodowała zmniejszenie objawów dławicowych. W badaniu, które przeprowadzili Casey i wsp. [315], 30 pacjentów ze stabilną CAD zostało przypisanych losowo w stosunku 2:1 do pełnych, 35-godzinnych sesji aktywnej lub pozorowanej EECP. W grupie EECP stwierdzono istotne zmniejszenie stężenia czynnika martwicy nowotworów typu α (TNF- α ; 6,9 ± 2,7 pg/ml vs. 4,9 ± 2,5 pg/ml; $p < 0,01$) i białka chemotaktycznego dla monocytów typu 1 (MCP-1; 254,9 ± 55,9 pg/ml vs. 190,4 ± 47,6 pg/ml; $p < 0,01$). Levenson i wsp. [316] ocenili również wpływ pojedynczej godzinnej sesji leczenia za pomocą EECP na stężenie cyklicznego monofosforanu guanozyny (cGMP) w osoczu i płytkach w randomizowanym badaniu klinicznym z grupą kontrolną pozorowanego leczenia, obejmującym 55 osób (30 chorych z udokumentowaną stabilną CAD i 25 bezobjawowych pacjentów z grupy dużego ryzyka CVD). Wzrost stężenia cGMP wywołany przez kontrapulsację był dwukrotnie większy wśród osób poddawanych aktywnemu leczeniu za pomocą EECP niż wśród tych, które posłużyły jako grupa kontrolna pozorowanego leczenia. Kontrapulsacja zewnętrzna spowodowała zwiększenie zawartości cGMP w płytkach, co wskazuje na aktywację syntazy tlenu azotu. W metaanalizie obejmującej 949 pacjentów nasilenie dławicy zmniejszyło się o jedną klasę wg CCS u 86% badanych [317]. Starsze rejestry również wskazywały na podobną poprawę czynnościową [318]. Wyniki tych badań, w których dowiedziono słuszności koncepcji leczenia za pomocą EECP i wykazano jego kliniczne efekty, doprowadziły do sformułowania zalecenia, aby rozważać stosowanie EECP w terapii objawowej u pacjentów z powodującą inwalidztwo dławicą oporną na leczenie. W celu dokładnego określenia roli EECP należy

przeprowadzić większe randomizowane, kontrolowane próby kliniczne z oceną silniejszych klinicznych punktów końcowych.

Przezsłonna elektryczna stymulacja nerwów polega na aplikacji prądu elektrycznego o małym napięciu przez elektrody przyłożone do skóry w miejscu odczuwania bólu. Technika ta opiera się głównie na bramkowej teorii bólu. Stymulacja włókien aferentnych o dużej średnicy hamuje napływ impulsów z włókien o małej średnicy do istoty galaretowatej rdzenia kręgowego [319]. Pewną rolę może również odgrywać aktywacja endogennego szlaku opioidów lub zwiększenie stężenia endorfin we krwi i płynie mózgowo-rdzeniowym [320]. Ta metoda może wywoływać mało nasilone wtórne efekty, takie jak podrażnienie skóry, parestezje oraz interakcje z funkcjonowaniem stymulatora. W nielicznej grupie pacjentów z dławicą wywołaną przez stymulację [321] TENS powodowała zwiększenie tolerancji stymulacji, poprawę metabolizmu mleczanów i zmniejszenie obserwowanego obniżenia odcinka ST. Nie przedstawiono żadnych danych na temat długoterminowej skuteczności tej metody. Korzyści z TENS polegają na tym, że jest to pasywna, nieinwazyjna, niezależniająca metoda pozbawiona potencjalnie szkodliwych działań niepożądanych. Można ją wykorzystywać jako metodę testową przed planowaną implantacją urządzenia do SNS w celu określenia, czy niedokrwienie mięśnia sercowego rzeczywiście jest przyczyną bólu występującego u pacjenta, a także oceny, czy chory wystarczająco dobrze przestrzega zaleceń terapeutycznych, aby być odpowiednim kandydatem do zastosowania stymulatora rdzenia kręgowego [322]. Przezsłonna elektryczna stymulacja nerwów wydaje się więc nieszkodliwą techniką, którą można wykorzystywać do łagodzenia objawów klinicznych, chociaż jej długoterminowa skuteczność jest nieznana.

Stymulacja rdzenia kręgowego polega na antydromowej aktywacji włókien sznurów grzbietowych, które aktywują hamujące interneurony w obrębie rogów tylnych, poprzez umieszczenie elektrody nadtwardówkowo na poziomie między kręgami C7 i Th1. Implantację urządzenia do SCS przeprowadza się w znieczuleniu miejscowym. Elektroda zostaje wprowadzona poprzez nakłucie przestrzeni nadtwardówkowej na wysokości Th6–Th7, co powoduje wystąpienie parestezji w obszarze promieniowania bólu dławicowego. Pacjent nosi generator impulsów w kieszonce podskórnej pod lewym łukiem żebrowym. Generator impulsów jest połączony z elektrodą nadtwardówkową przewodem poprowadzonym podskórnie. Za skutecznością SCS przemawiają wyniki kilku randomizowanych prób klinicznych i małych badań kontrolowanych. W niedawnej metaanalizie siedmiu randomizowanych prób klinicznych [323], obejmującej 270 pacjentów z dławicą oporną na leczenie, wykazano, że SCS poprawiała wyniki terapii (stwierdzono poprawę wydolności fizycznej i jakości życia związanej ze zdrowiem, a także trend w kierunku zmniejszenia obciążenia niedokrwieniem)

w porównaniu z brakiem stymulacji. Donoszono o jedynie nielicznych zdarzeniach niepożądanych, które obejmowały zakazanie (1%) i przemieszczenie się/złamanie elektrody (7,8%). W niedawnym wieloośrodkowym rejestrze europejskim obejmującym 235 pacjentów, wśród których SCS zastosowano ostatecznie u 110 pacjentów, u osób z wszczepionym urządzeniem zaobserwowano zmniejszenie liczby napadów dławicy i zużycia nitrogliceryny, poprawę klasy czynnościowej wg CCS, a także poprawę jakości życia we wszystkich wymiarach kwestionariuszy *Short Form-36* i *Seattle Angina Questionnaire* w okresie do roku obserwacji [322]. Przeprowadzono kilka małych randomizowanych badań klinicznych [324]. Niewątpliwie potrzebne są większe randomizowane próby kliniczne z dłuższym czasem obserwacji. Stymulacja rdzenia kręgowego jest więc rozsądną alternatywną metodą leczenia u pacjentów z dławicą piersiową oporną na leczenie, umożliwiającą zmniejszenie objawów klinicznych i poprawę jakości życia. Obecnie nie ma dowodów odnoszących się do redukcji obciążenia niedokrwieniem oraz umieralności.

Metody TMR i PMR były oceniane przez ekspertów NICE [325]. Ocena TMR objęła 10 randomizowanych, kontrolowanych prób klinicznych z udziałem łącznie 1359 pacjentów. W siedmiu z nich TMR porównano z kontynuacją leczenia zachowawczego, natomiast w dwóch skonfrontowano CABG ze stosowaniem TMR w połączeniu z CABG. Wykazano, że mimo poprawy bardziej subiektywnych wyników terapii (w tym tolerancji wysiłku fizycznego, nasilenia dławicy i jakości życia) te korzyści zostały zrównoważone przez większe ryzyko zgonu i chorobowości w okresie pooperacyjnym (w tym MI, HF, incydentów zakrzepowozatorowych, zapalenia osierdzia, ostrej niedomykalności mitralnej i incydentów neurologicznych). Analogiczna ocena PMR objęła pięć randomizowanych prób klinicznych. Nie stwierdzono wzrostu umieralności ogólnej, ale PMR również wpływała na wzrost chorobowości (MI, perforacja ściany komory i tamponada, incydenty naczyniowo-mózgowe oraz powikłania naczyniowe). Obecne dowody dotyczące efektów zarówno TMR, jak i PMR w opornej na leczenie dławicy piersiowej wskazują więc na brak skuteczności, a jednocześnie niemożliwe do zaakceptowania zagrożenia związane z tymi zabiegami. Nie należy zatem stosować tych metod terapeutycznych.

Rewaskularyzacja mięśnia sercowego poprzez leczenie zewnątrzustrojową falą uderzeniową jest obecnie przedmiotem badań. W tej metodzie wykorzystuje się fale uderzeniowe o małej intensywności (o jednej dziesiątej siły fal stosowanych w litotrypsji), które aplikuje się do niedokrwionej tkanki mięśnia sercowego. Są one wytwarzane przez specjalny generator, a następnie skupiane przez odpowiednie urządzenie do ich aplikacji. Leczenie prowadzi się pod kontrolą standardowego sprzętu echokardiograficznego. Fale uderzeniowe aplikuje się w sposób zsynchronizowany

z załamkami R pacjenta, aby uniknąć wystąpienia zaburzeń rytmu serca. Najpierw u chorego wykonuje się obciążeniowe obrazowanie metodą SPECT w celu określenia obszarów niedokrwienia. Następnie ten sam obszar jest lokalizowany za pomocą aparatu ultrasonograficznego i fale uderzeniowe zostają skupione w niedokrwionej okolicy. W celu uzyskania optymalnych wyników trzeba przeprowadzić kilka sesji leczenia. W małym badaniu (u 9 pacjentów) stwierdzono poprawę pod względem objawów klinicznych i klasy czynnościowej [326]. Potrzeba więcej danych na ten temat, aby można było sformułować potencjalne zalecenie.

9.9. PODSTAWOWA OPIEKA ZDROWOTNA

Cele leczenia stabilnej CAD obejmują poprawę w zakresie:

- objawów występujących u pacjenta, a w rezultacie również jego jakości życia;
- rokowania poprzez zapobieganie MI i zgonom.

Lekarze podstawowej opieki zdrowotnej odgrywają ważną rolę w procesie terapeutycznym i powinni troszczyć się o to, aby pacjenci rozumieli korzyści z leczenia zachowawczego oraz innych potencjalnych interwencji, a także dokonywać okresowej oceny i optymalizacji stosowanych leków oraz modyfikacji stylu życia w celu uzyskania poprawy wyników terapii [327].

Aby można było osiągnąć te cele, konieczne są odpowiednie systemy umożliwiające systematyczny nadzór i dokonywanie w odpowiednich odstępach czasu oceny leczenia prowadzonego u pacjenta, wraz z ponowną oceną czynników ryzyka oraz ewentualnych zmian stanu klinicznego.

W celu poprawy rokowania lekarze muszą zadbać o to, aby wszyscy pacjenci byli objęci odpowiednim leczeniem przeciwkrzepliwym. U wszystkich osób z rozpozną CAD wskazane jest długoterminowe stosowanie jednego leku przeciwplatekowego (ASA lub klopidogrelu) [328, 329]. Podwójne leczenie przeciwplatekowe jest wskazane przez okres do roku u chorych poddanych PCI z zastosowaniem DES. Po wszczępieniu BMS zaleca się podwójne leczenie przeciwplatekowe przez 4 tygodnie [330, 331].

Wszyscy pacjenci z CAD wymagają leczenia modyfikującego parametry lipidowe zgodnie z obecnymi wytycznymi i celami terapii. U pacjentów z cukrzycą, po MI, z dysfunkcją skurczową LV, chorobą naczyń nerkowych i nadciśnieniem tętniczym wskazane jest również przepisywanie inhibitorów ACE w celu poprawy rokowania długoterminowego.

Szczególną uwagę należy zwracać na optymalną kontrolę i leczenie chorób współistniejących, w tym nadciśnienia tętniczego, cukrzycy, zaburzeń lipidowych oraz chorób naczyń nerkowych. Intensyfikacja terapii tych stanów, wraz z przeciwdziałaniem niekorzystnym czynnikiem związanym ze stylem życia (w tym zwalczanie palenia tytoniu), odgrywa ważną rolę w modyfikacji miażdżycowego procesu chorobowego.

Pacjenci, u których stwierdza się objawy wskazujące na utrzymywanie się niedokrwienia mięśnia sercowego, mimo OMT i modyfikacji stylu życia, stanowią grupę dużego ryzyka, w której chorobowość i umieralność są zwiększone. Wymagają oni wczesnej ponownej oceny i rozważenia skierowania na dalszą diagnostykę specjalistyczną w celu wykluczenia zmian w tętnicach wieńcowych związanych z dużym ryzykiem, które mogłyby się nadawać do rewaskularyzacji.

9.10. LUKI W DOWODACH

Słabą stroną niniejszych wytycznych jest brak jednoznacznych dowodów odnoszących się do wielu sformułowanych zaleceń, o czym świadczy duża liczba rekomendacji z poziomem dowodów C. Stratyfikacja ryzyka jest obciążona problemami małej liczebności istniejących rejestrów oraz zmienności kryteriów włączenia, co spowodowało, że oceniane populacje składały się głównie z pacjentów z grupy dużego ryzyka leczonych w akademickich ośrodkach trzeciego stopnia referencyjności. Częstość występowania stabilnej CAD wśród osób w podeszłym wieku, często nieposzukujących pomocy lekarskiej lub ocenianych tylko przez lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej, jest prawdopodobnie niedoszacowana. Mimo że przewodnim motywem niniejszych wytycznych jest przestrzeganie przez nadmiernym wykorzystywaniem dublujących się testów diagnostycznych i niepotrzebnych interwencji, trzeba też ostrzec, że stabilne zespoły wieńcowe są wciąż niedostatecznie rozpoznawane i leczone, zwłaszcza jeżeli chodzi o prewencję wtórną. Dowody przemawiające za stosowaniem poszczególnych metod obrazowania często pochodzą z małych, niekontrolowanych, jednoośrodkowych badań obserwacyjnych. Wyjaśnia to, dlaczego autorzy tych wytycznych podeszli ostrożnie do zachęcania do stosowania drogich i wyszukanych metod obrazowania, których dostępność jest wciąż ograniczona, kładąc natomiast duży nacisk na objawy kliniczne i czynniki ryzyka. Postęp techniczny, który umożliwił wysokiej jakości obrazowanie tętnic wieńcowych za pomocą wielorzędowej tomografii komputerowej, ma implikacje kliniczne, które nie zostały na razie wyjaśnione w prospektywnych badaniach. Koncepcja charakteryzowania blaszek miażdżycowych i oceny ich niestabilności pozostaje wyzwaniem przyszłości. Współczesna farmakoterapia i szybka rewaskularyzacja mięśnia sercowego są uznanymi metodami leczenia ACS, ale z większości prób klinicznych

dotyczących nowych leków przeciwplatek i przeciwzakrzepowych wyłączano pacjentów ze stabilną CAD, a tylko nieliczne próby kliniczne dotyczące farmakoterapii lub rewaskularyzacji koncentrowały się na stabilnej CAD — albo ulegającej progresji, albo oczekiwanej [332–335]. Wskazania do rewaskularyzacji mięśnia sercowego w stabilnej CAD pochodzą z bardzo starych badań, a powszechne stosowanie statyn, β -adrenolityków i inhibitorów ACE — jak również ważne zmiany epidemiologiczne, które nastąpiły w ostatnich dwóch dziesięcioleciach (ograniczenie nałogu palenia tytoniu, zwrócenie uwagi na zdrowy sposób odżywiania się) — mogły spowodować poprawę wyników leczenia zachowawczego. Techniki rewaskularyzacji również uległy znacznej poprawie, a zastosowanie pomostów z tętnicy piersiowej wewnętrznej w kardiochirurgii i DES w kardiologii interwencyjnej pozwoliło na uzyskanie lepszych długoterminowych wyników terapii. Wypadkowego efektu tych wszystkich zmian nie można ocenić bez dużych, powtarzanych randomizowanych prób klinicznych dotyczących współczesnego leczenia zachowawczego i rewaskularyzacji. Dotychczasowe próby kliniczne przeprowadzono w wyselekcjonowanych angiograficznie populacjach małego ryzyka, a ich wyniki są zafałszowane przez duży odsetek pacjentów przechodzących z grup leczenia zachowawczego do grup angioplastyki. Stosowanie BMS i wizualna ocena ciężkości zmian w tętnicach wieńcowych doprowadziły do sformułowania odmiennych wniosków niż te w badaniu FAME 2, w którym powszechnie dokonywano pomiarów FFR i stosowano DES, ale różnica wynika jedynie z odmiennego doboru punktów końcowych, natomiast ani w jednych, ani w drugich próbach klinicznych nie stwierdzono zmian „twardych” punktów końcowych, takich jak śmiertelność. Jedyne pośrednie dowody, iż angioplastyka może przynosić korzyści prognostyczne u pacjentów ze stabilną CAD, pochodzą z badań porównawczych z leczeniem chirurgicznym w chorobie trójnaczyńowej i chorobie pnia LTW. W przypadku DES pierwszej generacji leczenie chirurgiczne ma wciąż przewagę w przypadku złożonych zmian oraz u pacjentów z cukrzycą [336]. Równoważność wykazana w bardziej homogennych grupach chorych, w tym u osób ze zwężeniem pnia LTW, jest przedmiotem oceny w nowych próbach klinicznych, w których analizuje się zmniejszenie częstości występowania restenozy i zakrzepicy w stencie dzięki stosowaniu DES drugiej generacji oraz nowych leków przeciwplatekowych.

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

- Cohn PF, Fox KM, Daly C. Silent myocardial ischemia. *Circulation*, 2003; 108: 1263–1277.
- Pupita G, Maseri A, Kaski JC et al. Myocardial ischemia caused by distal coronary-artery constriction in stable angina pectoris. *N Engl J Med*, 1990; 323: 514–520.
- Campeau L. The Canadian Cardiovascular Society grading of angina pectoris revisited 30 years later. *Can J Cardiol*, 2002; 18: 371–379.
- 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.
- Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS et al. Third universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J*, 2012; 33: 2551–2567.
- Depre C, Wijns W, Robert AM et al. Pathology of unstable plaque: correlation with the clinical severity of acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol*, 1997; 30: 694–702.
- Crea F, Andreotti F. The unstable plaque: a broken balance. *Eur Heart J*, 2009; 30: 1821–1823.
- Maseri A, Chierchia S. Coronary artery spasm: demonstration, definition, diagnosis, and consequences. *Prog Cardiovasc Dis*, 1982; 25: 169–192.
- 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 Vasomotion in patients with stable angina and unobstructed coronary arteries). *J Am Coll Cardiol*, 2012; 59: 655–662.
- Lanza GA, Careri G, Crea F. Mechanisms of coronary artery spasm. *Circulation*, 2011; 124: 1774–1782.
- Vanoverschelde JL, Wijns W, Borgers M et al. Chronic myocardial hibernation in humans. From bedside to bench. *Circulation*, 1997; 95: 1961–1971.
- 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.
- Lanza GA, Crea F. Primary coronary microvascular dysfunction: clinical presentation, pathophysiology, and management. *Circulation*, 2010; 121: 2317–2325.
- Kern MJ, Lerman A, Bech JW et al. Physiological assessment of coronary artery disease in the cardiac catheterization laboratory: a scientific statement from the American Heart Association Committee on Diagnostic and Interventional Cardiac Catheterization, Council on Clinical Cardiology. *Circulation*, 2006; 114: 1321–1341.
- Windecker S, Allemann Y, Billinger M et al. Effect of endurance training on coronary artery size and function in healthy men: an invasive followup study. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2002; 282: H2216–H2223.
- Kern MJ, Bach RG, Mechem CJ et al. Variations in normal coronary vasodilatory reserve stratified by artery, gender heart transplantation and coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*, 1996; 28: 1154–1160.
- Ziadi MC, Dekemp RA, Williams KA et al. Impaired myocardial flow reserve on rubidium-82 positron emission tomography imaging predicts adverse outcomes in patients assessed for myocardial ischemia. *J Am Coll Cardiol*, 2011; 58: 740–748.
- Wijns W, Kolh P, Danchin N et al. Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J*, 2010; 31: 2501–2555.
- Tonino PA, Fearon WF, De Bruyne B et al. Angiographic versus functional severity of coronary artery stenoses in the FAME study fractional flow reserve versus angiography in multivessel evaluation. *J Am Coll Cardiol*, 2010; 55: 2816–2821.
- Proudfit WL, Shirey EK, Sones FM Jr. Selective cine coronary arteriography. Correlation with clinical findings in 1,000 patients. *Circulation*, 1966; 33: 901–910.
- Patel MR, Peterson ED, Dai D et al. Low diagnostic yield of elective coronary angiography. *N Engl J Med*, 2010; 362: 886–895.
- Fihn SD, Gardin JM, Abrams J et al. 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS Guideline for the Diagnosis and Management of Patients With Stable Ischemic Heart Disease. *J Am Coll Cardiol*, 2012.
- Likoff W, Segal BL, Kasparian H. Paradox of normal selective coronary arteriograms in patients considered to have unmistakable coronary heart disease. *N Engl J Med*, 1967; 276: 1063–1066.
- Hochman JS, Tamis JE, Thompson TD et al. Sex, clinical presentation outcome in patients with acute coronary syndromes. Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries in Acute Coronary Syndromes IIb Investigators. *N Engl J Med*, 1999; 341: 226–232.
- Ong P, Athanasiadis A, Hill S et al. Coronary artery spasm as a frequent cause of acute coronary syndrome: The CASPAR (Coronary Artery Spasm in Patients With Acute Coronary Syndrome) Study. *J Am Coll Cardiol*, 2008; 52: 523–527.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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> (23 August 2013).
- Gibbons RJ, Balady GJ, Bricker JT et al. ACC/AHA 2002 guideline update for exercise testing: summary article. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1997 Exercise Testing Guidelines). *J Am Coll Cardiol*, 2002; 40: 1531–1540.
- 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.
- Diamond GA, Forrester JS. Analysis of probability as an aid in the clinical diagnosis of coronary-artery disease. *N Engl J Med*, 1979; 300: 1350–1358.
- Fox CS, Evans JC, Larson MG et al. Temporal trends in coronary heart disease mortality and sudden cardiac death from 1950 to 1999: the Framingham Heart Study. *Circulation*, 2004; 110: 522–527.

34. 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.
35. Cheng VY, Berman DS, Rozanski A et al. Performance of the traditional age, sex, and angina typicality-based approach for estimating pretest probability of angiographically significant coronary artery disease in patients undergoing coronary computed tomographic angiography: results from the multinational coronary CT angiography evaluation for clinical outcomes: an international multicenter registry (CONFIRM). *Circulation*, 2011; 124: 2423–2432, 1–8.
36. Cheng VY, Berman DS, Rozanski A et al. Performance of the Traditional Age, Sex, and Angina Typicality-Based Approach for Estimating Pretest Probability of Angiographically Significant Coronary Artery Disease in Patients Undergoing Coronary Computed Tomographic Angiography: results from the Multinational Coronary CT Angiography Evaluation for Clinical Outcomes: an International Multicenter Registry (CONFIRM). *Circulation*, 2011.
37. Diamond GA. Right answer, wrong question: on the clinical relevance of the cardiovascular history. *Circulation*, 2011; 124: 2377–2379.
38. 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.
39. 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.
40. Mark DB, Shaw L, Harrell FE Jr et al. Prognostic value of a treadmill exercise score in outpatients with suspected coronary artery disease. *N Engl J Med*, 1991; 325: 849–853.
41. 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.
42. 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.
43. Melikian N, De Bondt P, Tonino P et al. Fractional flow reserve and myocardial perfusion imaging in patients with angiographic multivessel coronary artery disease. *JACC Cardiovasc Interv*, 2010; 3: 307–314.
44. Stone GW, Maehara A, Lansky AJ et al. A prospective natural-history study of coronary atherosclerosis. *N Engl J Med*, 2011; 364: 226–235.
45. 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.
46. Mark DB, Nelson CL, Califf RM et al. Continuing evolution of therapy for coronary artery disease. Initial results from the era of coronary angioplasty. *Circulation*, 1994; 89: 2015–2025.
47. 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.
48. Botman CJ, Schonberger J, Koolen S et al. Does stenosis severity of native vessels influence bypass graft patency? A prospective fractional flow reserve-guided study. *Ann Thorac Surg*, 2007; 83: 2093–2097.
49. Califf RM, Armstrong PW, Carver JR et al. 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.
50. 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.
51. Pijls NH, Sels JW. Functional measurement of coronary stenosis. *J Am Coll Cardiol*, 2012; 59: 1045–1057.
52. 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 & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J*, 2012; 33: 1635–1701.
53. Camici PG, Crea F. Coronary microvascular dysfunction. *N Engl J Med*, 2007; 356: 830–840.
54. Olson MB, Kelsey SF, Matthews K et al. Symptoms, myocardial ischaemia and quality of life in women: results from the NHLBI-sponsored WISE Study. *Eur Heart J*, 2003; 24: 1506–1514.
55. Johnson BD, Shaw LJ, Buchthal SD et al. Prognosis in women with myocardial ischemia in the absence of obstructive coronary disease: results from the National Institutes of Health-National Heart, Lung, and Blood Institute-Sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE). *Circulation*, 2004; 109: 2993–2999.
56. Bugiardini R, Manfrini O, Pizzi C et al. Endothelial function predicts future development of coronary artery disease: a study of women with chest pain and normal coronary angiograms. *Circulation*, 2004; 109: 2518–2523.
57. Vermeltoort IA, Raijmakers PG, Riphagen II et al. Definitions and incidence of cardiac syndrome X: review and analysis of clinical data. *Clin Res Cardiol*, 2010; 99: 475–481.
58. Cosin-Sales J, Pizzi C, Brown S, Kaski JC. C-reactive protein, clinical presentation, and ischemic activity in patients with chest pain and normal coronary angiograms. *J Am Coll Cardiol*, 2003; 41: 1468–1474.
59. 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.
60. Kaski JC, Elliott PM. Angina pectoris and normal coronary arteriograms: clinical presentation and hemodynamic characteristics. *Am J Cardiol*, 1995; 76: 35D–42D.
61. 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.
62. Lanza GA, Buffon A, Sestito A et al. Relation between stress-induced myocardial perfusion defects on cardiovascular magnetic resonance and coronary microvascular dysfunction in patients with cardiac syndrome X. *J Am Coll Cardiol*, 2008; 51: 466–472.
63. Schelbert HR. Positron emission tomography measurements of myocardial blood flow: assessing coronary circulatory function and clinical implications. *Heart*, 2012; 98: 592–600.
64. Rodes-Cabau J, Gutierrez M, Courtis J et al. Importance of diffuse atherosclerosis in the functional evaluation of coronary stenosis in the proximal-mid segment of a coronary artery by myocardial fractional flow reserve measurements. *Am J Cardiol*, 2011; 108: 483–490.
65. Figueras J, Cortadellas J, Barrabes J et al. Long-term cardiac events in men and women with angina at rest and transient ST segment elevation. *Heart*, 2007; 93: 379–380.
66. Yasue H, Takizawa A, Nagao M et al. Long-term prognosis for patients with variant angina and influential factors. *Circulation*, 1988; 78: 1–9.
67. 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.
68. 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.
69. Lamy A, Devereaux PJ, Prabhakaran D et al. Off-pump or on-pump coronary-artery bypass grafting at 30 days. *N Engl J Med*, 2012; 366: 1489–1497.
70. 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.

71. 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.
72. 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: 829–35, 835 e1–e13.
73. 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.
74. Mannheimer C, Camici P, Chester MR et al. The problem of chronic refractory angina; report from the ESC Joint Study Group on the Treatment of Refractory Angina. *Eur Heart J*, 2002; 23: 355–370.
75. 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 Engl J Med*, 1992; 326: 10–16.
76. 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 Engl J Med*, 1999; 341: 70–76.
77. 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.
78. 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.
79. 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.
80. 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.
81. Trial of invasive versus medical therapy in elderly patients with chronic symptomatic coronary-artery disease (TIME): a randomised trial. *Lancet*, 2001; 358: 951–957.
82. 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.
83. 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.
84. Pfisterer ME, Zellweger MJ, Gersh BJ. Management of stable coronary artery disease. *Lancet*, 2010; 375: 763–772.
85. Kones R. Recent advances in the management of chronic stable angina II. Antiischemic therapy, options for refractory angina, risk factor reduction, and revascularization. *Vasc Health Risk Manag*, 2010; 6: 749–774.
86. Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK et al. investigators Ctc, study c. Design and rationale of the Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation (COURAGE) trial Veterans Affairs Cooperative Studies Program no. 424. *Am Heart J*, 2006; 151: 1173–1179.
87. 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.
88. Peterson ED, Rumsfeld JS. Finding the courage to reconsider medical therapy for stable angina. *N Engl J Med*, 2008; 359: 751–753.
89. Kereiakes DJ, Teirstein PS, Sarembock IJ et al. The truth and consequences of the COURAGE trial. *J Am Coll Cardiol*, 2007; 50: 1598–1603.
90. Schomig A, Mehilli J, deWaha A et al. A meta-analysis of 17 randomized trials of a percutaneous coronary intervention-based strategy in patients with stable coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*, 2008; 52: 894–904.
91. Jeremias A, Kaul S, Rosengart TK et al. The impact of revascularization on mortality in patients with nonacute coronary artery disease. *Am J Med*, 2009; 122: 152–161.
92. Stergiopoulos K, Brown DL. Initial coronary stent implantation with medical therapy vs medical therapy alone for stable coronary artery disease: meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med*, 2012; 172: 312–319.
93. Brown ML, Gersh BJ, Holmes DR et al. From randomized trials to registry studies: translating data into clinical information. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*, 2008; 5: 613–620.
94. Hannan EL 3rd, Samadashvili Z, Cozzens K et al. Comparative outcomes for patients who do and do not undergo percutaneous coronary intervention for stable coronary artery disease in New York. *Circulation*, 2012; 125: 1870–1879.
95. Weintraub WS, Boden WE, Zhang Z et al. Department of Veterans Affairs Cooperative Studies Program No I, Study C. Cost-effectiveness of percutaneous coronary intervention in optimally treated stable coronary patients. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*, 2008; 1: 12–20.
96. Rogers WJ, Bourassa MG, Andrews TC et al. ACIP Investigators. Asymptomatic Cardiac Ischemia Pilot (ACIP) study: outcome at 1 year for patients with asymptomatic cardiac ischemia randomized to medical therapy or revascularization. The ACIP Investigators. *J Am Coll Cardiol*, 1995; 26: 594–605.
97. 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.
98. De Bruyne B, Pijls NH, Kalesan B et al. Fractional flow reserve-guided PCI versus medical therapy in stable coronary disease. *N Engl J Med*, 2012; 367: 991–1001.
99. 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.
100. 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: 1371–376.
101. 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.
102. Sianos G, Morel MA, Kappetein AP et al. The SYNTAX Score: an angiographic tool grading the complexity of coronary artery disease. *EuroIntervention*, 2005; 1: 219–227.
103. Serruys PW, Onuma Y, Garg S et al. Assessment of the SYNTAX score in the Syntax study. *EuroIntervention*, 2009; 5: 50–56.
104. 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.
105. 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.
106. Roques F, Nashef SA, Michel P et al. Risk factors and outcome in European cardiac surgery: analysis of the EuroSCORE multinational database of 19030 patients. *Eur J Cardiothorac Surg*, 1999; 15: 816–822; discussion 822–823.
107. Capodanno D, Miano M, Cincotta G et al. EuroSCORE refines the predictive ability of SYNTAX score in patients undergoing left main percutaneous coronary intervention. *Am Heart J*, 2010; 159: 103–109.
108. Capodanno D, Caggigi A, Miano M et al. Global risk classification and clinical SYNTAX (synergy between percutaneous coronary intervention with TAXUS and cardiac surgery) score in patients undergoing percutaneous or surgical left main revascularization. *JACC Cardiovasc Interv*, 2011; 4: 287–297.
109. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *3J Chronic Dis*, 1987; 40: 373–383.

110. Mahoney FI, Barthel DW. Functional evaluation: the Barthel Index. *Md State Med J*, 1965; 14: 61–65.
111. Makary MA, Segev DL, Pronovost PJ et al. Frailty as a predictor of surgical outcomes in older patients. *J Am Coll Surg*, 2010; 210: 901–908.
112. Chan PS, Patel MR, Klein LW et al. Appropriateness of percutaneous coronary intervention. *JAMA*, 2011; 306: 53–61.
113. Bonow RO. Is appropriateness appropriate? *J Am Coll Cardiol*, 2008; 51: 1290–1291.
114. Vaitkus PT. Can we appropriately measure appropriateness? *J Am Coll Cardiol*, 2011; 57: 1554–1556.
115. O'Connor GT, Olmstead EM, Nugent WC et al. Appropriateness of coronary artery bypass graft surgery performed in northern New England. *J Am Coll Cardiol*, 2008; 51: 2323–2328.
116. Breeman A, Hordijk-Trion M, Lenzen M et al. Treatment decisions in stable coronary artery disease: insights from the Euro Heart Survey on Coronary Revascularization. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2006; 132: 1001–1009.
117. Sekhri N, Timmis A, Chen R et al. Inequity of access to investigation and effect on clinical outcomes: prognostic study of coronary angiography for suspected stable angina pectoris. *BMJ*, 2008; 336: 1058–1061.
118. Lenzen MJ, Boersma E, Reimer WJ et al. Under-utilization of evidence-based drug treatment in patients with heart failure is only partially explained by dissimilarity to patients enrolled in landmark trials: a report from the Euro Heart Survey on Heart Failure. *Eur Heart J*, 2005; 26: 2706–2713.
119. Daly CA, Clemens F, Sendon JL et al. The initial management of stable angina in Europe, from the Euro Heart Survey: a description of pharmacological management and revascularization strategies initiated within the first month of presentation to a cardiologist in the Euro Heart Survey of Stable Angina. *Eur Heart J*, 2005; 26: 1011–1022.
120. Hannan EL, Wu C, Chassin MR. Differences in per capita rates of revascularization and in choice of revascularization procedure for eleven states. *BMC Health Serv Res*, 2006; 6: 35.
121. Pilote L, Califf RM, Sapp S et al. Regional variation across the United States in the management of acute myocardial infarction. GUSTO-1 Investigators. *Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen Activator for Occluded Coronary Arteries*. *N Engl J Med*, 1995; 333: 565–572.
122. Wennberg JE. Dartmouth Atlas of Health Care. <http://www.dartmouthatlas.org/> (23 August 2013).
123. Holmes DR Jr, Gersh BJ, Whitlow P et al. Percutaneous coronary intervention for chronic stable angina: a reassessment. *JACC Cardiovasc Interv*, 2008; 1: 34–43.
124. 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.
125. 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.
126. Mosca L, Mochari-Greenberger H, Dolor RJ et al. Twelve-year follow-up of American women's awareness of cardiovascular disease risk and barriers to heart health. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*, 2010; 3: 120–127.
127. Steingart RM, Packer M, Hamm P et al. the Survival and Ventricular Enlargement Investigators. Sex differences in the management of coronary artery disease. *Survival and Ventricular Enlargement Investigators*. *N Engl J Med*, 1991; 325: 226–230.
128. Ayanian JZ, Epstein AM. Differences in the use of procedures between women and men hospitalized for coronary heart disease. *N Engl J Med*, 1991; 325: 221–225.
129. Tobin JN, Wassertheil-Smoller S, Wexler JP et al. Sex bias in considering coronary bypass surgery. *Ann Intern Med*, 1987; 107: 19–25.
130. Daly C, Clemens F, Lopez Sendon JL et al. Gender differences in the management and clinical outcome of stable angina. *Circulation*, 2006; 113: 490–498.
131. Crilly M, Bundred P, Hu X et al. Gender differences in the Clinical management of patients with angina pectoris: a cross-sectional survey in primary care. *BMC Health Serv Res*, 2007; 7: 142.
132. Hardoon SL, Whincup PH, Wannamethee SG et al. Assessing the impact of medication use on trends in major coronary risk factors in older British men: a cohort study. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*, 2010; 17: 502–508.
133. Wijeyesundera HC, Machado M, Farahati F et al. Association of temporal trends in risk factors and treatment uptake with coronary heart disease mortality, 1994–2005. *JAMA*, 2010; 303: 1841–1847.
134. Young F, Capewell S, Ford ES, Critchley JA. Coronary mortality declines in the U.S. between 1980 and 2000 quantifying the contributions from primary and secondary prevention. *Am J Prev Med*, 2010; 39: 228–234.
135. Njolstad I, Arnesen E, Lund-Larsen PG. Smoking, serum lipids, blood pressure, and sex differences in myocardial infarction. A 12-year follow-up of the Finnmark Study. *Circulation*, 1996; 93: 450–456.
136. Prescott E, Hippe M, Schnohr P et al. Smoking and risk of myocardial infarction in women and men: longitudinal population study. *BMJ*, 1998; 316: 1043–1047.
137. Schnohr P, Jensen JS, Scharling H, Nordestgaard BG. Coronary heart disease risk factors ranked by importance for the individual and community. A 21 year followup of 12 000 men and women from The Copenhagen City Heart Study. *Eur Heart J*, 2002; 23: 620–626.
138. Huxley R, Barzi F, Woodward M. Excess risk of fatal coronary heart disease associated with diabetes in men and women: meta-analysis of 37 prospective cohort studies. *BMJ*, 2006; 332: 73–78.
139. Manson JE, Hsia J, Johnson KC et al. Estrogen plus progestin and the risk of coronary heart disease. *N Engl J Med*, 2003; 349: 523–534.
140. 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.
141. Schierbeck LL, Rejnmark L, Tofteng CL et al. Effect of hormone replacement therapy on cardiovascular events in recently postmenopausal women: randomised trial. *BMJ*, 2012; 345: e6409.
142. 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.
143. Bugiardini R. Normal coronary arteries: clinical implications and further classification. *Herz*, 2005; 30: 3–7.
144. Bugiardini R, Badimon L, Collins P et al. Angina, “normal” coronary angiography, and vascular dysfunction: risk assessment strategies. *PLoS Med*, 2007; 4: e12.
145. Shaw LJ, Bugiardini R, Merz CN. Women and ischemic heart disease: evolving knowledge. *J Am Coll Cardiol*, 2009; 54: 1561–1575.
146. Andrikopoulos GK, Tzeis SE, Pipilis AG et al. Investigators of the Hellenic Study of AMI. Younger age potentiates post myocardial infarction survival disadvantage of women. *Int J Cardiol*, 2006; 108: 320–325.
147. 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.
148. 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.
149. Merz CN, Kelsey SF, Pepine CJ et al. The Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) study: protocol design, methodology and feasibility report. *J Am Coll Cardiol*, 1999; 33: 1453–1461.
150. 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.
151. Crea F, Lanza GA. Angina pectoris and normal coronary arteries: cardiac syndrome X. *Heart*, 2004; 90: 457–463.
152. Maseri A, Crea F, Kaski JC, Crake T. Mechanisms of angina pectoris in syndrome X. *J Am Coll Cardiol*, 1991; 17: 499–506.
153. Bugiardini R, Bairey Merz CN. Angina with “normal” coronary arteries: a changing philosophy. *JAMA*, 2005; 293: 477–484.
154. Shaw LJ, Bairey Merz CN, Pepine CJ et al. Investigators W. Insights from the NHLBI-Sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) Study: Part I: gender differences in traditional and novel risk factors, symptom evaluation, and gender-optimized diagnostic strategies. *J Am Coll Cardiol*, 2006; 47: S4–S20.
155. 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*, 2011.
156. 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.
 157. 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.
 158. Sicari R, Rigo F, Cortigiani L et al. Additive prognostic value of coronary flow reserve in patients with chest pain syndrome and normal or near-normal coronary arteries. *Am J Cardiol*, 2009; 103: 626–631.
 159. Gibbons RJ, Balady GJ, Beasley JW et al. ACC/AHA guidelines for exercise testing: executive summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Exercise Testing). *Circulation*, 1997; 96: 345–354.
 160. Shaw LJ, Olson MB, Kip K et al. The value of estimated functional capacity in estimating outcome: results from the NHBLI-Sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) Study. *J Am Coll Cardiol*, 2006; 47: S36–S43.
 161. Waters DD, Gordon D, Rossouw JE et al. Women's Ischemic Syndrome Evaluation: current status and future research directions: report of the National Heart, Lung and Blood Institute workshop: October 2–4, 2002: Section 4: lessons from hormone replacement trials. *Circulation*, 2004; 109: e53–e55.
 162. Waters DD, Alderman EL, Hsia J et al. Effects of hormone replacement therapy and antioxidant vitamin supplements on coronary atherosclerosis in postmenopausal women: a randomized controlled trial. *JAMA*, 2002; 288: 2432–2440.
 163. Grzybowski A, Puchalski W, Zieba B et al. How to improve non-invasive coronary artery disease diagnostics in premenopausal women? The influence of menstrual cycle on ST depression, left ventricle contractility, and chest pain observed during exercise echocardiography in women with angina and normal coronary angiogram. *Am Heart J*, 2008; 156: 964 e1–e964 e5.
 164. Mieres JH, Shaw LJ, Hendel RC et al. Writing Group on Perfusion Imaging in W. American Society of Nuclear Cardiology consensus statement: Task Force on Women and Coronary Artery Disease: the role of myocardial perfusion imaging in the clinical evaluation of coronary artery disease in women [correction]. *J Nucl Cardiol*, 2003; 10: 95–101.
 165. Klocke FJ, Baird MG, Lorell BH et al. American College of Cardiology, American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, American Society for Nuclear Cardiology. ACC/AHA/ASNC guidelines for the clinical use of cardiac radionuclide imaging: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/ASNC Committee to Revise the 1995 Guidelines for the Clinical Use of Cardiac Radionuclide Imaging). *Circulation*, 2003; 108: 1404–1418.
 166. Schwitzer J, Wacker CM, Wilke N et al. MR-IMPACTII: Magnetic Resonance Imaging for Myocardial Perfusion Assessment in Coronary artery disease Trial: perfusion-cardiac magnetic resonance vs. single-photon emission computed tomography for the detection of coronary artery disease: a comparative multicentre, multivendor trial. *Eur Heart J*, 2012.
 167. Schwitzer J, DeMarco T, Kneifel S et al. Magnetic resonance based assessment of global coronary flow and flow reserve and its relation to left ventricular functional parameters: a comparison with positron emission tomography. *Circulation*, 2000; 101: 2696–2702.
 168. Panting JR, Gatehouse PD, Yang GZ et al. Abnormal subendocardial perfusion in cardiac syndrome X detected by cardiovascular magnetic resonance imaging. *N Engl J Med*, 2002; 346: 1948–1953.
 169. Pries AR, Habazettl H, Ambrosio G et al. A review of methods for assessment of coronary microvascular disease in both clinical and experimental settings. *Cardiovasc Res*, 2008; 80: 165–174.
 170. Orth-Gomer K, Schneiderman N, Wang HX et al. Stress reduction prolongs life in women with coronary disease: the Stockholm Women's Intervention Trial for Coronary Heart Disease (SWITCHD). *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*, 2009; 2: 25–32.
 171. Aldea GS, Gaudiani JM, Shapira OM et al. Effect of gender on postoperative outcomes and hospital stays after coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg*, 1999; 67: 1097–1103.
 172. Edwards FH, Carey JS, Grover FL et al. Impact of gender on coronary bypass operative mortality. *Ann Thorac Surg*, 1998; 66: 125–131.
 173. O'Connor GT, Morton JR, Diehl MJ et al. Differences between men and women in hospital mortality associated with coronary artery bypass graft surgery. The Northern New England Cardiovascular Disease Study Group. *Circulation*, 1993; 88: 2104–2110.
 174. Weintraub WS, Wenger NK, Jones EL et al. Changing clinical characteristics of coronary surgery patients. Differences between men and women. *Circulation*, 1993; 88: II79–II86.
 175. Peterson ED, Lansky AJ, Kramer J et al. Effect of gender on the outcomes of contemporary percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol*, 2001; 88: 359–364.
 176. Argulian E, Patel AD, Abramson JL et al. Gender differences in short-term cardiovascular outcomes after percutaneous coronary interventions. *Am J Cardiol*, 2006; 98: 48–53.
 177. Kim C, Redberg RF, Pavlic T, Eagle KA. A systematic review of gender differences in mortality after coronary artery bypass graft surgery and percutaneous coronary interventions. *Clin Cardiol*, 2007; 30: 491–495.
 178. Dickerson JA, Nagaraja HN, Raman SV. Gender-related differences in coronary artery dimensions: a volumetric analysis. *Clin Cardiol*, 2010; 33: e44–e49.
 179. 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.
 180. Thompson CA, Kaplan AV, Friedman BJ et al. Gender-based differences of percutaneous coronary intervention in the drug-eluting stent era. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2006; 67: 25–31.
 181. Onuma Y, Kukreja N, Daemen J et al. Interventional Cardiologists of T. Impact of sex on 3-year outcome after percutaneous coronary intervention using bare-metal and drug-eluting stents in previously untreated coronary artery disease: insights from the RESEARCH (Rapamycin-Eluting Stent Evaluated at Rotterdam Cardiology Hospital) and T-SEARCH (Taxus-Stent Evaluated at Rotterdam Cardiology Hospital) Registries. *JACC Cardiovasc Interv*, 2009; 2: 603–610.
 182. Abbott JD, Vlachos HA, Selzer F et al. Blood Institute Dynamic R. Gender-based outcomes in percutaneous coronary intervention with drug-eluting stents (from the National Heart, Lung, and Blood Institute Dynamic Registry). *Am J Cardiol*, 2007; 99: 626–631.
 183. 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.
 184. Haffner SM. Coronary heart disease in patients with diabetes. *N Engl J Med*, 2000; 342: 1040–1042.
 185. Buse JB, Ginsberg HN, Bakris GL et al. Primary prevention of cardiovascular diseases in people with diabetes mellitus: a scientific statement from the American Heart Association and the American Diabetes Association. *Circulation*, 2007; 115: 114–126.
 186. Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, Pedersen O. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2008; 358: 580–591.
 187. 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 & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J*, 2012; 33: 1635–1701.
 188. Wiviott SD, Braunwald E, Angiolillo DJ et al. Greater clinical benefit of more intensive oral antiplatelet therapy with prasugrel in patients with diabetes mellitus in the trial to assess improvement in therapeutic outcomes by optimizing platelet inhibition with prasugrel-Thrombolysis in Myocardial Infarction 38. *Circulation*, 2008; 118: 1626–1636.
 189. Standards of medical care in diabetes: 2011. *Diabetes Care*, 2011; 34 Suppl. 1: S11–S61.

190. Scognamiglio R, Negut C, Ramondo A et al. Detection of coronary artery disease in asymptomatic patients with type 2 diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol*, 2006; 47: 65–71.
191. 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.
192. Wackers FJ, Chyun DA, Young LH et al. Resolution of asymptomatic myocardial ischemia in patients with type 2 diabetes in the Detection of Ischemia in Asymptomatic Diabetics (DIAD) study. *Diabetes Care*, 2007; 30: 2892–2898.
193. 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.
194. Hadamitzky M, Hein F, Meyer T et al. Prognostic value of coronary computed tomographic angiography in diabetic patients without known coronary artery disease. *Diabetes Care*, 2010; 33: 1358–1363.
195. Choi EK, Chun EJ, Choi SI et al. Assessment of subclinical coronary atherosclerosis in asymptomatic patients with type 2 diabetes mellitus with single photon emission computed tomography and coronary computed tomography angiography. *Am J Cardiol*, 2009; 104: 890–896.
196. Herlitz J, Wognsen GB, Karlson BW et al. Mortality, mode of death and risk indicators for death during 5 years after coronary artery bypass grafting among patients with and without a history of diabetes mellitus. *Coron Artery Dis*, 2000; 11: 339–346.
197. Thourani VH, Weintraub WS, Stein B et al. Influence of diabetes mellitus on early and late outcome after coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg*, 1999; 67: 1045–1052.
198. Farkouh ME, Domanski M, Sleeper LA et al. Investigators FT. Strategies for multivessel revascularization in patients with diabetes. *N Engl J Med*, 2012; 367: 2375–2384.
199. Kapur A, Hall RJ, Malik IS et al. Randomized comparison of percutaneous coronary intervention with coronary artery bypass grafting in diabetic patients. 1-year results of the CARDia (Coronary Artery Revascularization in Diabetes) trial. *J Am Coll Cardiol*, 2010; 55: 432–440.
200. Banning AP, Westaby S, Morice MC et al. Diabetic and nondiabetic patients with left main and/or 3-vessel coronary artery disease: comparison of outcomes with cardiac surgery and paclitaxel-eluting stents. *J Am Coll Cardiol*, 2010; 55: 1067–1075.
201. Hannan EL, Wu C, Walford G et al. Drug-eluting stents vs. coronary-artery bypass grafting in multivessel coronary disease. *N Engl J Med*, 2008; 358: 331–341.
202. Sabate M, Jimenez-Quevedo P, Angiolillo DJ et al. Randomized comparison of sirolimus-eluting stent versus standard stent for percutaneous coronary revascularization in diabetic patients: the diabetes and sirolimus-eluting stent (DIABETES) trial. *Circulation*, 2005; 112: 2175–2183.
203. Stettler C, Allemann S, Wandel S et al. Drug eluting and bare metal stents in people with and without diabetes: collaborative network meta-analysis. *BMJ*, 2008; 337: a1331.
204. 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.
205. Manjunath G, Tighiouart H, Ibrahim H et al. Level of kidney function as a risk factor for atherosclerotic cardiovascular outcomes in the community. *J Am Coll Cardiol*, 2003; 41: 47–55.
206. De Vriese AS, De Bacquer DA, Verbeke FH et al. Comparison of the prognostic value of dipyridamole and dobutamine myocardial perfusion scintigraphy in hemodialysis patients. *Kidney Int*, 2009; 76: 428–436.
207. Black C, Sharma P, Scotland G et al. Early referral strategies for management of people with markers of renal disease: a systematic review of the evidence of clinical effectiveness, cost-effectiveness and economic analysis. *Health Technol Assess*, 2010; 14: 1–184.
208. DeVriese AS, Vandecasteele SJ, Van den Bergh B, DeGeeter FW. Should we screen for coronary artery disease in asymptomatic chronic dialysis patients? *Kidney Int*, 2011.
209. Baigent C, Landray MJ, Reith C et al. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*, 2011; 377: 2181–2192.
210. Ashrith G, Lee VV, Elayda MA et al. Short- and long-term outcomes of coronary artery bypass grafting or drug-eluting stent implantation for multivessel coronary artery disease in patients with chronic kidney disease. *Am J Cardiol*, 2010; 106: 348–353.
211. Ashrith G, Elayda MA, Wilson JM. Revascularization options in patients with chronic kidney disease. *Tex Heart Inst J*, 2010; 37: 9–18.
212. Lernfelt B, Landahl S, Svanborg A. Coronary heart disease at 70, 75 and 79 years of age: a longitudinal study with special reference to sex differences and mortality. *Age Ageing*, 1990; 19: 297–303.
213. Kurita A, Takase B, Uehata A et al. Painless myocardial ischemia in elderly patients compared with middle-aged patients and its relation to treadmill testing and coronary hemodynamics. *Clin Cardiol*, 1991; 14: 886–890.
214. Kasser IS, Bruce RA. Comparative effects of aging and coronary heart disease on submaximal and maximal exercise. *Circulation*, 1969; 39: 759–774.
215. Jeger RV, Zellweger MJ, Kaiser C et al. Prognostic value of stress testing in patients over 75 years of age with chronic angina. *Chest*, 2004; 125: 1124–1131.
216. Montamat SC, Cusack BJ, Vestal RE. Management of drug therapy in the elderly. *N Engl J Med*, 1989; 321: 303–309.
217. Moscucci M, Fox KA, Cannon CP et al. Predictors of major bleeding in acute coronary syndromes: the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Eur Heart J*, 2003; 24: 1815–1823.
218. Mehran R, Aymong ED, Nikolsky E et al. A simple risk score for prediction of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention: development and initial validation. *J Am Coll Cardiol*, 2004; 44: 1393–1399.
219. Louvard Y, Benamer H, Garot P et al. Comparison of transradial and transfemoral approaches for coronary angiography and angioplasty in octogenarians (the OCTOPLUS study). *Am J Cardiol*, 2004; 94: 1177–1180.
220. Pfisterer M, Buser P, Osswald S et al. Outcome of elderly patients with chronic symptomatic coronary artery disease with an invasive vs optimized medical treatment strategy: one-year results of the randomized TIME trial. *JAMA*, 2003; 289: 1117–1123.
221. Kuster GM, Buser P, Osswald S et al. Comparison of presentation, perception, and six-month outcome between women and men over 75 years of age with angina pectoris. *Am J Cardiol*, 2003; 91: 436–439.
222. 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.
223. 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.
224. 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. *Circulation*, 2011; 124: e574–e651.
225. Goel K, Lennon RJ, Tilbury RT et al. Impact of cardiac rehabilitation on mortality and cardiovascular events after percutaneous coronary intervention in the community. *Circulation*, 2011; 123: 2344–2352.
226. Taylor RS, Brown A, Ebrahim S et al. Exercise-based rehabilitation for patients with coronary heart disease: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Med*, 2004; 116: 682–692.
227. Stone C, Lawlor PG, Nolan B, Kenny RA. A prospective study of the incidence of falls in patients with advanced cancer. *J Pain Symptom Manage*, 2011; 42: 535–540.
228. Zellweger MJ, Kaiser C, Jeger R et al. Coronary artery disease progression late after successful stent implantation. *J Am Coll Cardiol*, 2012; 59: 793–799.
229. Bluemke DA, Achenbach S, Budoff M et al. Noninvasive coronary artery ESC imaging: magnetic resonance angiography and multi-detector computed tomography angiography: a scientific statement

- from the American Heart Association Committee on cardiovascular imaging and intervention of the council on cardiovascular radiology and intervention, and the councils on clinical cardiology and cardiovascular disease in the young. *Circulation*, 2008; 118: 586–606.
230. Schroeder S, Achenbach S, Bengel F et al. Cardiac computed tomography: indications, applications, limitations, and training requirements: report of a Writing Group deployed by the Working Group Nuclear Cardiology and Cardiac CT of the European Society of Cardiology and the European Council of Nuclear Cardiology. *Eur Heart J*, 2008; 29: 531–556.
 231. 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 a Department of Veterans Affairs Cooperative Study. *J Am Coll Cardiol*, 2004; 44: 2149–2156.
 232. 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.
 233. 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.
 234. Subramanian S, Sabik JF 3rd, Houghtaling PL et al. Decision-making for patients with patent left internal thoracic artery grafts to left anterior descending. *Ann Thorac Surg*, 2009; 87: 1392–1398, discussion 1400.
 235. Brener SJ, Lytle BW, Casserly IP et al. Predictors of revascularization method and long-term outcome of percutaneous coronary intervention or repeat coronary bypass surgery in patients with multivessel coronary disease and previous coronary bypass surgery. *Eur Heart J*, 2006; 27: 413–418.
 236. Brilakis ES, Rao SV, Banerjee S et al. Percutaneous coronary intervention in native arteries versus bypass grafts in prior coronary artery bypass grafting patients: a report from the National Cardiovascular Data Registry. *JACC Cardiovasc Interv*, 2011; 4: 844–850.
 237. King SB 3rd, Smith SC Jr, Hirshfeld JW Jr et al. 2007 Focused Update of the ACC/AHA/SCAI 2005 Guideline Update for Percutaneous Coronary Intervention: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: 2007 Writing Group to Review New Evidence and Update the ACC/AHA/SCAI 2005 Guideline Update for Percutaneous Coronary Intervention, Writing on Behalf of the 2005 Writing Committee. *Circulation*, 2008; 117: 261–295.
 238. Christofferson RD, Lehmann KG, Martin GV et al. Effect of chronic total coronary occlusion on treatment strategy. *Am J Cardiol*, 2005; 95: 1088–1091.
 239. Kahn JK. Angiographic suitability for catheter revascularization of total coronary occlusions in patients from a community hospital setting. *Am Heart J*, 1993; 126: 561–564.
 240. Fefer P, Knudtson ML, Cheema AN et al. Current perspectives on coronary chronic total occlusions: the Canadian Multicenter Chronic Total Occlusions Registry. *J Am Coll Cardiol*, 2012; 59: 991–997.
 241. Sianos G, Werner GS, Galassi AR et al. Euro CTOC. Recanalisation of chronic total coronary occlusions: 2012 consensus document from the EuroCTO club. *EuroIntervention*, 2012; 8: 39–145.
 242. Hochman JS, Lamas GA, Buller CE et al. Occluded Artery Trial I. Coronary intervention for persistent occlusion after myocardial infarction. *N Engl J Med*, 2006; 355: 2395–2407.
 243. Galassi AR, Tomasello SD, Reifart N et al. In-hospital outcomes of percutaneous coronary intervention in patients with chronic total occlusion: insights from the ERCTO (European Registry of Chronic Total Occlusion) registry. *EuroIntervention*, 2011; 7: 472–479.
 244. Grantham JA, Marso SP, Spertus J et al. Chronic total occlusion angioplasty in the United States. *JACC Cardiovasc Interv*, 2009; 2: 479–486.
 245. Morino Y, Kimura T, Hayashi Y et al. Investigators JCR. In-hospital outcomes of contemporary percutaneous coronary intervention in patients with chronic total occlusion insights from the J-CTO Registry (Multicenter CTO Registry in Japan). *JACC Cardiovasc Interv*, 2010; 3: 143–151.
 246. Claessen BE, Chieffo A, Dangas GD et al. Multinational CTOR. Gender differences in long-term clinical outcomes after percutaneous coronary intervention of chronic total occlusions. *J Invasive Cardiol*, 2012; 24: 484–488.
 247. Jones DA, Weerackody R, Rathod K et al. Successful recanalization of chronic total occlusions is associated with improved long-term survival. *JACC Cardiovasc Interv*, 2012; 5: 380–388.
 248. Grantham JA, Jones PG, Cannon L, Spertus JA. Quantifying the early health status benefits of successful chronic total occlusion recanalization: results from the Flow-Cardia's Approach to Chronic Total Occlusion Recanalization (FACTOR) Trial. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*, 2010; 3: 284–290.
 249. Suero JA, Marso SP, Jones PG et al. Procedural outcomes and long-term survival among patients undergoing percutaneous coronary intervention of a chronic total occlusion in native coronary arteries: a 20-year experience. *J Am Coll Cardiol*, 2001; 38: 409–414.
 250. Olivari Z, Rubartelli P, Piscione F et al. Investigators T-G. Immediate results and one-year clinical outcome after percutaneous coronary interventions in chronic total occlusions: data from a multicenter, prospective, observational study (TOAST-GISE). *J Am Coll Cardiol*, 2003; 41: 1672–1678.
 251. Mehran R, Claessen BE, Godino C et al. Multinational Chronic Total Occlusion R. Long-term outcome of percutaneous coronary intervention for chronic total occlusions. *JACC Cardiovasc Interv*, 2011; 4: 952–961.
 252. Hannan EL, Racz M, Holmes DR et al. Impact of completeness of percutaneous coronary intervention revascularization on long-term outcomes in the stent era. *Circulation*, 2006; 113: 2406–2412.
 253. Prasad A, Rihal CS, Lennon RJ et al. Trends in outcomes after percutaneous coronary intervention for chronic total occlusions: a 25-year experience from the Mayo Clinic. *J Am Coll Cardiol*, 2007; 49: 1611–1618.
 254. Hoye A, van Domburg RT, Sonnenschein K, Serruys PW. Percutaneous coronary intervention for chronic total occlusions: the Thoraxcenter experience 1992–2002. *Eur Heart J*, 2005; 26: 2630–2636.
 255. Aziz S, Stables RH, Grayson AD et al. Percutaneous coronary intervention for chronic total occlusions: improved survival for patients with successful revascularization compared to a failed procedure. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2007; 70: 15–20.
 256. de Labriolle A, Bonello L, Roy P et al. Comparison of safety, efficacy, and outcome of successful versus unsuccessful percutaneous coronary intervention in “true” chronic total occlusions. *Am J Cardiol*, 2008; 102: 1175–1181.
 257. Lee SW, Lee JY, Park DW et al. Long-term clinical outcomes of successful versus unsuccessful revascularization with drug-eluting stents for true chronic total occlusion. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2011; 78: 346–353.
 258. Joyal D, Afilalo J, Rinfret S. Effectiveness of recanalization of chronic total occlusions: a systematic review and meta-analysis. *Am Heart J*, 2010; 160: 179–187.
 259. Sirnes PA, Myreng Y, Molstad P et al. Improvement in left ventricular ejection fraction and wall motion after successful recanalization of chronic coronary occlusions. *Eur Heart J*, 1998; 19: 273–281.
 260. Kirschbaum SW, Baks T, van den Ent M et al. Evaluation of left ventricular function three years after percutaneous recanalization of chronic total coronary occlusions. *Am J Cardiol*, 2008; 101: 179–185.
 261. Werner GS, Surber R, Kuethe F et al. Collaterals and the recovery of left ventricular function after recanalization of a chronic total coronary occlusion. *Am Heart J*, 2005; 149: 129–137.
 262. Claessen BE, van der Schaaf RJ, Verouden NJ et al. Evaluation of the effect of a concurrent chronic total occlusion on long-term mortality and left ventricular function in patients after primary percutaneous coronary intervention. *JACC Cardiovasc Interv*, 2009; 2: 1128–1134.
 263. van der Schaaf RJ, Claessen BE, Vis MM et al. Effect of multivessel coronary disease with or without concurrent chronic total occlusion on one-year mortality in patients treated with primary percutaneous coronary intervention for cardiogenic shock. *Am J Cardiol*, 2010; 105: 955–959.
 264. Claessen BE, Dangas GD, Weisz G et al. Prognostic impact of a chronic total occlusion in a non-infarct-related artery in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: 3-year results from the HORIZONS-AMI trial. *Eur Heart J*, 2012; 33: 768–775.
 265. Rathore S, Matsuo H, Terashima M et al. ATProcedural and in-hospital outcomes after percutaneous coronary intervention for chronic total occlusions of coronary arteries 2002 to 2008: impact of novel guidewire techniques. *JACC Cardiovasc Interv*, 2009; 2: 489–497.

266. Stone GW, Rutherford BD, McConahay DR et al. Procedural outcome of angioplasty for total coronary artery occlusion: an analysis of 971 lesions in 905 patients. *J Am Coll Cardiol*, 1990; 15: 849–856.
267. Fujita S, Tamai H, Kyo E et al. New technique for superior guiding catheter support during advancement of a balloon in coronary angioplasty: the anchor technique. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2003; 59: 482–488.
268. Di Mario C, Ramasami N. Techniques to enhance guide catheter support. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2008; 72: 505–512.
269. Kumar S, Gorog DA, Secco GG et al. The GuideLiner “child” catheter for percutaneous coronary intervention — early clinical experience. *J Invasive Cardiol*, 2010; 22: 495–498.
270. Mitsudo K, Yamashita T, Asakura Y et al. Recanalization strategy for chronic total occlusions with tapered stiff-tip guidewire. The results of CTO new techniQUE for STandard procedure (CONQUEST) trial. *J Invasive Cardiol*, 2008; 20: 571–577.
271. Takahashi S, Saito S, Tanaka S et al. New method to increase a backup support of a 6 French guiding coronary catheter. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2004; 63: 452–456.
272. Obata JE, Nakamura T, Kitta Y et al. Usefulness of a collateral channel dilator for antegrade treatment of chronic total occlusion of a coronary artery. *J Interv Cardiol*, 2012; 25: 533–539.
273. Reifart N, Enayat D, Giokoglu K. A novel penetration catheter (Torus) as bail-out device after balloon failure to recanalise long, old calcified chronic occlusions. *EuroIntervention*, 2008; 3: 617–621.
274. Aranzulla TC, Sangiorgi GM, Bartorelli A et al. Use of the Venture wire control catheter to access complex coronary lesions: how to turn procedural failure into success. *EuroIntervention*, 2008; 4: 277–284.
275. Sumitsuji S, Inoue K, Ochiai M et al. Fundamental wire technique and current standard strategy of percutaneous intervention for chronic total occlusion with histopathological insights. *JACC Cardiovasc Interv*, 2011; 4: 941–951.
276. Tsuchikane E, Katoh O, Kimura M et al. The first clinical experience with a novel catheter for collateral channel tracking in retrograde approach for chronic coronary total occlusions. *JACC Cardiovasc Interv*, 2010; 3: 165–171.
277. Schryver TE, Popma JJ, Kent KM et al. Use of intracoronary ultrasound to identify the “true” coronary lumen in chronic coronary dissection treated with intracoronary stenting. *Am J Cardiol*, 1992; 69: 1107–1108.
278. Ito S, Suzuki T, Ito T et al. Novel technique using intravascular ultrasound-guided guidewire cross in coronary intervention for uncrossable chronic total occlusions. *Circ J*, 2004; 68: 1088–1092.
279. Rathore S, Katoh O, Tsuchikane E et al. A novel modification of the retrograde approach for the recanalization of chronic total occlusion of the coronary arteries intravascular ultrasound-guided reverse controlled antegrade and retrograde tracking. *JACC Cardiovasc Interv*, 2010; 3: 155–164.
280. Werner GS, Schofer J, Sievert H et al. Multicentre experience with the BridgePoint devices to facilitate recanalisation of chronic total coronary occlusions through controlled subintimal re-entry. *EuroIntervention*, 2011; 7: 192–200.
281. Whitlow PL, Burke MN, Lombardi WL et al. Investigators FA-CT. Use of a novel crossing and re-entry system in coronary chronic total occlusions that have failed standard crossing techniques: results of the FAST-CTOs (Facilitated Antegrade Steering Technique in Chronic Total Occlusions) trial. *JACC Cardiovasc Interv*, 2012; 5: 393–401.
282. Kimura M, Katoh O, Tsuchikane E et al. The efficacy of a bilateral approach for treating lesions with chronic total occlusions the CART (controlled antegrade and retrograde subintimal tracking) registry. *JACC Cardiovasc Interv*, 2009; 2: 1135–1141.
283. Nijjer S, Di Mario C. Reverse STAR for retrograde recanalisation in a chronic total coronary artery occlusion present for 21 years. *BMJ Case Rep*, 2010; 2010.
284. Barlis P, Di Mario C. Retrograde approach to recanalising coronary chronic total occlusions immediately following a failed conventional attempt. *Int J Cardiol*, 2009; 133: e14–e17.
285. Joyal D, Thompson CA, Grantham JA et al. The retrograde technique for recanalization of chronic total occlusions: a step-by-step approach. *JACC Cardiovasc Interv*, 2012; 5: 1–11.
286. Brilakis ES, Badhey N, Banerjee S. „Bilateral knuckle” technique and Stingray re-entry system for retrograde chronic total occlusion intervention. *J Invasive Cardiol*, 2011; 23: e37–e39.
287. Brilakis ES, Grantham JA, Rinfret S et al. A percutaneous treatment algorithm for crossing coronary chronic total occlusions. *JACC Cardiovasc Interv*, 2012; 5: 367–379.
288. Borgia F, Viceconte N, Ali O et al. Improved cardiac survival, freedom from mace and angina-related quality of life after successful percutaneous recanalization of coronary artery chronic total occlusions. *Int J Cardiol*, 2012; 161: 31–38.
289. Han YL, Zhang J, Li Y et al. Long-term outcomes of drug-eluting versus bare-metal stent implantation in patients with chronic total coronary artery occlusions. *Chin Med J (Engl)*, 2009; 122: 643–647.
290. Patel MR, Marso SP, Dai D et al. Comparative effectiveness of drug-eluting versus bare-metal stents in elderly patients undergoing revascularization of chronic total coronary occlusions: results from the National Cardiovascular Data Registry, 2005–2008. *JACC Cardiovasc Interv*, 2012; 5: 1054–1061.
291. Rubartelli P, Petronio AS, Guiducci V et al. Gruppo Italiano di Studio sullo Stent nelle Occlusioni Coronariche IIGI. Comparison of sirolimus-eluting and bare metal stent for treatment of patients with total coronary occlusions: results of the GISSOC II-GISE multicentre randomized trial. *Eur Heart J*, 2010; 31: 2014–2020.
292. Rahel BM, Laarman GJ, Kelder JC et al. Three-year clinical outcome after primary stenting of totally occluded native coronary arteries: a randomized comparison of bare-metal stent implantation with sirolimus-eluting stent implantation for the treatment of total coronary occlusions (Primary Stenting of Totally Occluded Native Coronary Arteries [PRISON] II study). *Am Heart J*, 2009; 157: 149–155.
293. Van den Branden BJ, Rahel BM, Laarman GJ et al. Five-year clinical outcome after primary stenting of totally occluded native coronary arteries: a randomised comparison of bare metal stent implantation with sirolimus-eluting stent implantation for the treatment of total coronary occlusions (PRISON II study). *EuroIntervention*, 2012; 7: 1189–1196.
294. Reifart N, Hauptmann KE, Rabe A et al. Short and long term comparison (24 months) of an alternative sirolimus-coated stent with bioabsorbable polymer and a bare metal stent of similar design in chronic coronary occlusions: the CORACTO trial. *EuroIntervention*, 2010; 6: 356–360.
295. De Felice F, Fiorilli R, Parma A et al. 3-year clinical outcome of patients with chronic total occlusion treated with drug-eluting stents. *JACC Cardiovasc Interv*, 2009; 2: 1260–1265.
296. Colmenarez HJ, Escaned J, Fernandez C et al. Efficacy and safety of drug-eluting stents in chronic total coronary occlusion recanalization: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*, 2010; 55: 1854–1866.
297. Galassi AR, Tomasello SD, Costanzo L et al. Long-term clinical and angiographic results of Sirolimus-Eluting Stent in Complex Coronary Chronic Total Occlusion Revascularization: the SECTOR registry. *J Interv Cardiol*, 2011; 24: 426–436.
298. Kandzari DE, Rao SV, Moses JW et al. Investigators AT-. Clinical and angiographic outcomes with sirolimus-eluting stents in total coronary occlusions: the ACROSS/TOSCA-4 (Approaches to Chronic Occlusions With Sirolimus-Eluting Stents/Total Occlusion Study of Coronary Arteries-4) trial. *JACC Cardiovasc Interv*, 2009; 2: 97–106.
299. Valenti R, Vergara R, Migliorini A et al. Comparison of everolimus-eluting stent with paclitaxel-eluting stent in long chronic total occlusions. *Am J Cardiol*, 2011; 107: 1768–1771.
300. Lee SP, Kim SY, Park KW et al. Long-term clinical outcome of chronic total occlusive lesions treated with drug-eluting stents: comparison of sirolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents. *Circ J*, 2010; 74: 693–700.
301. Hoyer A, Ong AT, Aoki J et al. Drug-eluting stent implantation for chronic total occlusions: comparison between the Sirolimus- and Paclitaxel-eluting stent. *EuroIntervention*, 2005; 1: 193–197.
302. Werner GS, Krack A, Schwarz G et al. Prevention of lesion recurrence in chronic total coronary occlusions by paclitaxel-eluting stents. *J Am Coll Cardiol*, 2004; 44: 2301–2306.
303. Niccoli G, De Felice F, Belloni F et al. Late (3 years) follow-up of successful versus unsuccessful revascularization in chronic total coronary occlusions treated by drug eluting stent. *Am J Cardiol*, 2012; 110: 948–953.

304. Aziz O, Rao C, Panesar SS et al. Meta-analysis of minimally invasive internal thoracic artery bypass versus percutaneous revascularisation for isolated lesions of the left anterior descending artery. *BMJ*, 2007; 334: 617.
305. Soran O, Kennard ED, Kfoury AG, Kelsey SF, Investigators I. Two-year clinical outcomes after enhanced external counterpulsation (EECP) therapy in patients with refractory angina pectoris and left ventricular dysfunction (report from The International EECP Patient Registry). *Am J Cardiol*, 2006; 97: 17–20.
306. Soran O, Kennard ED, Bart BA, Kelsey SF, Investigators I. Impact of external counterpulsation treatment on emergency department visits and hospitalizations in refractory angina patients with left ventricular dysfunction. *Congest Heart Fail*, 2007; 13: 36–40.
307. Loh PH, Cleland JG, Louis AA et al. Enhanced external counterpulsation in the treatment of chronic refractory angina: a long-term follow-up outcome from the International Enhanced External Counterpulsation Patient Registry. *Clin Cardiol*, 2008; 31: 159–164.
308. 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.
309. Feldman AM, Silver MA, Francis GS et al. Enhanced external counterpulsation improves exercise tolerance in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*, 2006; 48: 1198–1205.
310. Gloekler S, Meier P, de Marchi SF et al. Coronary collateral growth by external counterpulsation: a randomised controlled trial. *Heart*, 2010; 96: 202–207.
311. Buschmann EE, Utz W, Pagonas N et al. Improvement of fractional flow reserve and collateral flow by treatment with external counterpulsation (Art.Net.-2 Trial). *Eur J Clin Invest*, 2009; 39: 866–875.
312. Casey DP, Beck DT, Nichols WW et al. Effects of enhanced external counterpulsation on arterial stiffness and myocardial oxygen demand in patients with chronic angina pectoris. *Am J Cardiol*, 2011; 107: 1466–1472.
313. Levenson J, Simon A, Megnien JL et al. Effects of enhanced external counterpulsation on carotid circulation in patients with coronary artery disease. *Cardiology*, 2007; 108: 104–110.
314. Braith RW, Conti CR, Nichols WW et al. Enhanced external counterpulsation improves peripheral artery flow-mediated dilation in patients with chronic angina: a randomized sham-controlled study. *Circulation*, 2010; 122: 1612–1620.
315. Casey DP, Conti CR, Nichols WW et al. Effect of enhanced external counterpulsation on inflammatory cytokines and adhesion molecules in patients with angina pectoris and angiographic coronary artery disease. *Am J Cardiol*, 2008; 101: 300–302.
316. Levenson J, Pernollet MG, Iliou MC et al. Cyclic GMP release by acute enhanced external counterpulsation. *Am J Hypertens*, 2006; 19: 867–872.
317. Shah SA, Shapiro RJ, Mehta R, Snyder JA. Impact of enhanced external counterpulsation on Canadian Cardiovascular Society angina class in patients with chronic stable angina: a meta-analysis. *Pharmacotherapy*, 2010; 30: 639–645.
318. Barsness G, Feldman AM, Holmes DR Jr et al. International EPRI. The International EECP Patient Registry (IEPR): design, methods, baseline characteristics, and acute results. *Clin Cardiol*, 2001; 24: 435–442.
319. Melzack R, Wall PD. Pain mechanisms: a new theory. *Science*, 1965; 150: 971–979.
320. Sjolund BH, Eriksson MB. The influence of naloxone on analgesia produced by peripheral conditioning stimulation. *Brain Res*, 1979; 173: 295–301.
321. Mannheimer C, Carlsson CA, Emanuelsson H et al. The effects of transcutaneous electrical nerve stimulation in patients with severe angina pectoris. *Circulation*, 1985; 71: 308–316.
322. 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.
323. 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.
324. Mannheimer C, Eliasson T, Augustinsson LE et al. Electrical stimulation versus coronary artery bypass surgery in severe angina pectoris: the ESBY study. *Circulation*, 1998; 97: 1157–1163.
325. Schofield PM, McNab D. NICE evaluation of transmyocardial laser revascularisation and percutaneous laser revascularisation for refractory angina. *Heart*, 2010; 96: 312–313.
326. Fukumoto Y, Ito A, Uwatoku T et al. Extracorporeal cardiac shock wave therapy ameliorates myocardial ischemia in patients with severe coronary artery disease. *Coron Artery Dis*, 2006; 17: 63–70.
327. Maron DJ, Boden WE, O'Rourke RA et al. Intensive multifactorial intervention for stable coronary artery disease: optimal medical therapy in the COURAGE (Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation) trial. *J Am Coll Cardiol*, 2010; 55: 1348–1358.
328. 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.
329. 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.
330. Park SJ, Park DW, Kim YH et al. Duration of dual antiplatelet therapy after implantation of drug-eluting stents. *N Engl J Med*, 2010; 362: 1374–1382.
331. Steinhubl SR, Berger PB, Mann JT 3rd et al. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA*, 2002; 288: 2411–2420.
332. Preobrazhenskii DV. [Prasugrel versus Clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. Results of the TRITON-TIMI 38 trial]. *Kardiologia*, 2008; 48: 72–73.
333. Wallentin L, Becker RC, Budaj A et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*, 2009; 361: 1045–1057.
334. Stone GW, Lansky AJ, Pocock SJ et al. Paclitaxel-eluting stents versus bare-metal stents in acute myocardial infarction. *N Engl J Med*, 2009; 360: 1946–1959.
335. Roe MT, Armstrong PW, Fox KA et al. Prasugrel versus clopidogrel for acute coronary syndromes without revascularization. *N Engl J Med*, 2012.
336. Farkouh ME, Dangas G, Leon MB et al. Design of the Future Revascularization Evaluation in patients with Diabetes mellitus: Optimal management of Multivessel disease (FREEDOM) Trial. *Am Heart J*, 2008; 155: 215–223.