

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕЧЕНИЮ СТАБИЛЬНОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА. ESC 2013

Рабочая группа по лечению стабильной ишемической болезни сердца Европейского общества кардиологов (ESC).

Авторы/члены рабочей группы: Gilles Montalescot* (Председатель) (Франция), Udo Sechtem* (Председатель) (Германия), Stephan Achenbach (Германия), Felicità Andreotti (Италия), Chris Arden (Великобритания), Andrzej Budaj (Польша), Raffaele Bugiardini (Италия), Filippo Crea (Италия), Thomas Cuisset (Франция), Carlo Di Mario (Великобритания), J. Rafael Ferreira (Португалия), Bernard J. Gersh (США), Anselm K. Gitt (Германия), Jean-Sebastien Hulot (Франция), Nikolaus Marx (Германия), Lionel H. Opie (Южная Африка), Matthias Pfisterer (Швейцария), Eva Prescott (Дания), Frank Ruschitzka (Швейцария), Manel Sabaté (Испания), Roxy Senior (Великобритания), David Paul Taggart (Великобритания), Ernst E. van der Wall (Нидерланды), Christiaan J. M. Vrints (Бельгия).

Комитет ESC по подготовке рекомендаций: Jose Luis Zamorano (Председатель) (Испания), Stephan Achenbach (Германия), Helmut Baumgartner (Германия), Jeroen J. Van (Нидерланды), Héctor Bueno (Испания), Veronica Dean (Франция), Christi Deaton (Великобритания), Cetin Erol (Турция), Robert Fagard (Бельгия), Roberto Ferrari (Италия), David Hasdai (Израиль), Arno W. Hoes (Нидерланды), Paulus Kirchhof (Германия/Великобритания), Juhani Knuuti (Финляндия), Philippe Kolh (Бельгия), Patrizio Lancellotti (Бельгия), Ales Linhart (Чешская республика), Petros Nihoyannopoulos (Великобритания), Massimo F. Piepoli (Италия), Piotr Ponikowski (Польша), Per Anton Sirnes (Норвегия), Juan Luis Tamargo (Испания), Michal Tendera (Польша), Adam Torbicki (Польша), William Wijns (Бельгия), Stephan Windecker (Швейцария).

Рецензенты: Juhani Knuuti (Координатор рецензирования Комитета CPG) (Финляндия), Marco Valgimigli (Координатор рецензирования) (Италия), Héctor Bueno (Испания), Marc J. Claeys (Бельгия), Norbert Donner-Banzhoff (Германия), Cetin Erol (Турция), Herbert Frank (Австрия), Christian Funck-Brentano (Франция), Oliver Gaemperli (Швейцария), José R. Gonzalez-Juanatey (Испания), Michalis Hamilos (Греция), David Hasdai (Израиль), Steen Husted (Дания), Stefan K. James (Швеция), Kari Kervinen (Финляндия), Philippe Kolh (Бельгия), Steen Dalby Kristensen (Дания), Patrizio Lancellotti (Бельгия), Aldo Pietro Maggioni (Италия), Massimo F. Piepoli (Италия), Axel R. Pries (Германия), Francesco Romeo (Италия), Lars Rydén (Швеция), Maarten L. Simoons (Нидерланды), Per Anton Sirnes (Норвегия), Ph. Gabriel Steg (Франция), Adam Timmis (Великобритания), William Wijns (Бельгия), Stephan Windecker (Швейцария), Aylin Yildirim (Турция), Jose Luis Zamorano (Испания).

Формы раскрытия конфликта интересов авторов и рецензентов доступны на сайте ESC www.escardio.org/guidelines

*Оба председателя приняли равное участие в подготовке документа.

Адрес для переписки: Председатель, Франция: Professor Gilles Montalescot, Institut de Cardiologie, Pitie-Salpetriere University Hospital, Bureau 2-236,47-83, Boulevard de l'Hopital, 75013 Paris, France. Tel: +33 142163006, Fax: +33 142162931, E-mail: gilles.montalescot@psl.aphp.fr. Председатель, Германия: Professor Udo Sechtem, Abteilung für Kardiologie, Robert Bosch Krankenhaus, Auerbachstr. 110, DE-70376 Stuttgart, Germany. Tel: +49 711 81013456, Fax: +49 711 8101 3795, E-mail: udo.sechtem@rbk.de

В подготовке данных рекомендаций приняли участие следующие подразделения ESC:

Ассоциации ESC: Ассоциация специалистов по острой сердечно-сосудистой помощи (Acute Cardiovascular Care Association; ACCA), Европейская ассоциация специалистов по методам визуализации сердечно-сосудистой системы (European Association of Cardiovascular Imaging; EACVI), Европейская ассоциация специалистов по сердечно-сосудистой профилактике и реабилитации (European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation; EACPR), Европейская ассоциация специалистов по чрескожным сердечно-сосудистым вмешательствам (European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions; EAPCI), Ассоциация специалистов по сердечной недостаточности (Heart Failure Association; HFA).

Рабочие группы ESC: Сердечно-сосудистая фармакология и медикаментозная терапия, Сердечно-сосудистая хирургия, Коронарная патофизиология и микроциркуляция, Ядерная кардиология и КТ сердца, Тромбоз, Магнитная резонансная томография сердечно-сосудистой системы.

Советы ESC: Кардиологическая практика, Первичная сердечно-сосудистая помощь.

Содержание данных рекомендаций, подготовленных Европейским Обществом Кардиологов (European Society of Cardiology, ESC) опубликовано исклю-

чительно для использования в личных и образовательных целях. Не допускается коммерческое использование содержания рекомендаций. Рекомендации ESC не могут быть переведены на другие языки либо воспроизведены, полностью или частично, без письменного согласия ESC. Для получения данного согласия письменная заявка должна быть направлена в Oxford University Press — организацию, издающую European Heart Journal и официально уполномоченную ESC, рассматривать подобные заявки.

Отказ от ответственности. Рекомендации ESC отражают взгляды ESH и основаны на тщательном анализе научных данных, доступных во время подготовки данных рекомендаций. Медицинским работникам следует придерживаться данных рекомендаций в процессе принятия клинических решений. В то же время, рекомендации не могут заменить личную ответственность медицинских работников при принятии клинических решений с учетом индивидуальных особенностей и предпочтений пациентов и, при необходимости, предпочтений их опекунов и попечителей. Медицинские работники также несут ответственность в отношении дополнительной проверки всех надлежащих требований и правил перед назначением лекарственных средств и использованием медицинского оборудования.

© Европейское Общество Кардиологов (European Society of Cardiology, ESC). Заявки на перевод и воспроизведение содержания рекомендаций следует направлять по электронной почте: journals.permissions@oup.com.

Российский кардиологический журнал 2014, 7 (111): 7–79

Ключевые слова: рекомендации, стенокардия, ишемия миокарда, стабильная ишемическая болезнь сердца, факторы риска, антиишемические препараты, реваскуляризация миокарда.

Оригинальная публикация: European Heart Journal (2013) 34, 2949–3003, doi:10.1093/eurheartj/ehi296, Online publish-ahead-of-print 30 August 2013

2013 ESC GUIDELINES ON THE MANAGEMENT OF STABLE CORONARY ARTERY DISEASE

The Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology.

Russ J Cardiol 2014, 7 (111): 7–79

Key words: Guidelines, Angina pectoris, Myocardial ischaemia, Stable coronary artery disease, Risk factors, anti-ischaemic drugs, Coronary revascularization.

Оглавление

Список таблиц.....	10
Сокращения и условные обозначения.....	11
1. Предисловие.....	13
2. Введение.....	14
3. Определения и патофизиология.....	15
4. Эпидемиология.....	16
5. Естественное течение и прогноз.....	16
6. Диагноз и обследование.....	17
6.1. Симптомы и признаки.....	17
6.2. Неинвазивные методы исследования сердца.....	19
6.2.1. Базовое обследование.....	19
6.2.1.1. Биохимические анализы.....	20
6.2.1.2. Электрокардиография в покое.....	21
6.2.1.3. Эхокардиография в покое.....	22
6.2.1.4. Магнитно-резонансная томография сердца в покое.....	22
6.2.1.5. Амбулаторное мониторирование ЭКГ.....	22
6.2.1.6. Рентгенография грудной клетки.....	22
6.2.2. Три основных этапа в процессе принятия решения.....	22
6.2.3. Принципы диагностического обследования.....	23
6.2.4. Нагрузочные пробы для диагностики ишемии.....	26
6.2.4.1. Стресс-ЭКГ.....	26
6.2.4.2. Методы визуализации при нагрузке.....	27
6.2.5. Неинвазивные методы оценки анатомии коронарных артерий.....	29
6.2.5.1. Компьютерная томография.....	29
6.2.5.2. МР-ангиография коронарных артерий.....	31
6.3. Инвазивная коронарография.....	31
6.4. Стратификация риска событий.....	31
6.4.1. Стратификация риска событий по данным клинического обследования.....	33
6.4.2. Стратификация риска событий по данным оценки функции левого желудочка.....	33
6.4.3. Стратификация риска событий на основании результатов нагрузочных проб.....	34
6.4.3.1. ЭКГ при нагрузке.....	34
6.4.3.2. Стресс-эхокардиография.....	35
6.4.3.3. Перфузионная сцинтиграфия миокарда с нагрузкой (однофотонная эмиссионная компьютерная томография и позитронная эмиссионная томография).....	35
6.4.3.4. Стресс-МРТ сердца.....	35
6.4.4. Стратификация риска событий по данным изучения коронарной анатомии.....	35
6.4.4.1. КТ-ангиография коронарных артерий.....	35
6.4.4.2. Инвазивная коронарная ангиография.....	36
6.5. Аспекты диагностики у бессимптомного индивидуума без установленной ИБС.....	37
6.6. Аспекты лечения пациента с установленной ИБС.....	38
6.7. Особые ситуации в диагностике: стенокардия при “нормальных” коронарных артериях.....	38
6.7.1. Микрососудистая стенокардия.....	39
6.7.1.1. Клиническая картина.....	39
6.7.1.2. Патогенез и прогноз.....	39
6.7.1.3. Диагноз и ведение при коронарном микрососудистом заболевании.....	39
6.7.2. Вазоспастическая стенокардия.....	40
6.7.2.1. Клиническая картина.....	40
6.7.2.2. Патогенез и прогноз.....	40
6.7.2.3. Диагностика вазоспастической стенокардии.....	40
7. Изменение образа жизни и фармакологическое лечение.....	41
7.1. Факторы риска и устранение ишемии.....	41
7.1.1. Общие принципы ведения пациентов со стабильной ИБС.....	41
7.1.2. Изменение образа жизни и контроль факторов риска.....	41
7.1.2.1. Курение.....	41
7.1.2.2. Диета.....	41

7.1.2.3. Физическая активность.....	42
7.1.2.4. Сексуальная активность.....	42
7.1.2.5. Контроль массы тела.....	43
7.1.2.6. Контроль липидов крови.....	43
7.1.2.7. Артериальная гипертензия.....	43
7.1.2.8. Сахарный диабет и другие расстройства.....	43
7.1.2.9. Психосоциальные факторы.....	44
7.1.2.10. Кардиологическая реабилитация.....	44
7.1.2.11. Вакцинация против гриппа.....	44
7.1.2.12. Заместительная гормональная терапия.....	44
7.1.3. Фармакологическое лечение пациентов со стабильной ИБС.....	44
7.1.3.1. Цели лечения.....	44
7.1.3.2. Препараты.....	45
7.1.3.3. Антиишемические средства.....	45
7.1.3.4. Пациенты с низким артериальным давлением.....	50
7.1.3.5. Пациенты с низкой частотой сердечных сокращений.....	50
7.2. Профилактика событий.....	50
7.2.1. Антитромбоцитарные средства.....	50
7.2.1.1. Аспирин в низкой дозе.....	50
7.2.1.2. Ингибиторы рецепторов P2Y12.....	50
7.2.1.3. Комбинация антитромбоцитарных средств.....	51
7.2.1.4. Недостаточный ответ на антитромбоцитарные средства.....	51
7.2.2. Гиполипидемические средства.....	51
7.2.3. Блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы.....	52
7.3. Другие препараты.....	52
7.3.1. Анальгетики.....	52
7.4. Стратегия.....	53
7.5. Лечение особых форм СИБС.....	53
7.5.1. Микрососудистая стенокардия.....	53
7.5.2. Лечение вазоспастической стенокардии.....	54
8. Реваскуляризация.....	54
8.1. Чрескожное коронарное вмешательство.....	54
8.1.1. Тип стента и двойная антитромбоцитарная терапия.....	54
8.1.2. Внутрикоронарная оценка тяжести стеноза (фракционный резерв кровотока, внутрисосудистое ультразвуковое исследование и оптическая когерентная томография).....	56
8.2. Коронарное шунтирование.....	57
8.2.1. Сравнение артериальных и венозных шунтов.....	57
8.2.2. Операция в условиях искусственного кровообращения или без него.....	58
8.3. Сравнение реваскуляризации с медикаментозной терапией.....	58
8.3.1. Общие принципы реваскуляризации.....	58
8.3.1.1. Перенесенный инфаркт миокарда.....	59
8.3.1.2. Дисфункция левого желудочка.....	60
8.3.1.3. Многососудистое поражение и/или большая территория ишемии.....	60
8.3.1.4. Поражение ствола левой коронарной артерии.....	61
8.3.2. Реваскуляризация в популяциях низкого риска.....	61
8.3.2.1. Рандомизированные исследования.....	61
8.3.2.2. Ограничения рандомизированных исследований.....	63
8.3.2.3. Общая интерпретация.....	63
8.3.2.4. Проводящиеся исследования по ведению пациентов со стабильной ИБС и доказанной ишемией.....	64
8.4. Сравнение чрескожного коронарного вмешательства с коронарным шунтированием.....	64
8.4.1. Новые данные и рекомендации.....	64
8.4.2. Целевые популяции для рандомизированных исследований.....	66
8.5. Шкалы и решения.....	66
8.5.1. Шкалы.....	66
8.5.2. Адекватное использование реваскуляризации.....	66
9. Особые группы или ситуации.....	66
9.1. Женщины.....	66
9.2. Пациенты с сахарным диабетом.....	67
9.3. Пациенты с хронической болезнью почек.....	67
9.4. Пациенты пожилого возраста.....	67
9.5. Пациенты после реваскуляризации.....	67
9.6. Повторная реваскуляризация у пациентов с предыдущим коронарным шунтированием.....	67
9.7. Хронические тотальные окклюзии.....	68
9.8. Рефрактерная стенокардия.....	69
9.9. Первичная помощь.....	69
9.10. Пробелы в доказательствах.....	69
Литература.....	70

Список таблиц

Таблица 1. Классы рекомендаций.....	13
Таблица 2. Уровни доказательств.....	13
Таблица 3. Основные характеристики стабильной ИБС.....	15
Таблица 4. Традиционная клиническая классификация боли в грудной клетке.....	18
Таблица 5. Классификация степени тяжести стенокардии, предложенная Канадским сердечно-сосудистым обществом (Canadian Cardiovascular Society).....	18
Таблица 6. Анализы крови при обследовании пациентов с известной или подозреваемой стабильной ИБС для оптимизации медикаментозной терапии.....	19
Таблица 7. Анализы крови при плановом повторном обследовании у пациентов с хронической стабильной ИБС.....	20
Таблица 8. Электрокардиография в покое при первичном диагностическом обследовании с целью выявления стабильной ИБС.....	20
Таблица 9. Эхокардиография.....	20
Таблица 10. Амбулаторное мониторирование ЭКГ при первичном диагностическом обследовании в связи со стабильной ИБС.....	21
Таблица 11. Рентгенография грудной клетки при первичном диагностическом обследовании в связи со стабильной ИБС.....	21
Таблица 12. Характеристики методов, широко используемых для диагностики ИБС.....	23
Таблица 13. Клинические предгестовые вероятности у пациентов со стабильными симптомами боли в грудной клетке.....	24
Таблица 14. Стресс-ЭКГ с физической нагрузкой при первичном диагностическом обследовании в связи стенокардией или для оценки симптомов.....	27
Таблица 15. Стресс-методы исследований с физической или фармакологической нагрузкой в сочетании с методами визуализации.....	28
Таблица 16. Компьютерная томографическая ангиография коронарных артерий в диагностике стабильной ИБС.....	30
Таблица 17. Определения риска для разных диагностических методов.....	32
Таблица 18. Стратификация риска по данным оценки функции желудочков с помощью ЭхоКГ в покое при стабильной ИБС.....	33
Таблица 19. Стратификация риска по данным исследований, выявляющих ишемию.....	34
Таблица 20. Стратификация риска с помощью инвазивной или неинвазивной коронарной ангиографии у пациентов со стабильной ИБС.....	36
Таблица 21. Обследование бессимптомных лиц с высоким риском с целью выявления стабильной ИБС.....	37
Таблица 22. Повторное обследование у пациентов со стабильной ИБС.....	38
Таблица 23. Обследование пациентов с подозрением на коронарное микрососудистое заболевание.....	40
Таблица 24. Диагностические тесты при подозрении на вазоспастическую стенокардию.....	40
Таблица 25. Рекомендуемая диета.....	42
Таблица 26. Пороговые уровни артериального давления для диагностики артериальной гипертензии разными методами измерения АД.....	43
Таблица 27. Основные побочные эффекты, противопоказания, лекарственные взаимодействия и меры предосторожности для антиишемических средств.....	46
Таблица 28. Фармакологическое лечение пациентов со стабильной ИБС.....	47
Таблица 29. Лечение пациентов с микрососудистой стенокардией.....	54
Таблица 30. Стентирование и стратегии перипроцедурной антитромбоцитарной терапии у пациентов со стабильной ИБС.....	55
Таблица 31. Использование фракционного резерва кровотока, внутрисосудистого ультразвукового исследования и оптической когерентной томографии при СИБС.....	56
Таблица 32. Оптимальная медикаментозная терапия у пациентов со стабильной ИБС.....	59
Таблица 33. Характеристики семи новейших рандомизированных исследований.....	62
Таблица 34. Наблюдение за пациентами со стабильной ИБС, прошедшими реваскуляризацию.....	68
Таблица 35. Возможности лечения рефрактерной стенокардии.....	69

Список рисунков

Рисунок 1. Начальный алгоритм диагностики у пациентов с подозрением на стабильную ИБС.....	25
Рисунок 2. Неинвазивные исследования у пациентов с подозрением на СИБС и промежуточной предгестовой вероятностью.....	26
Рисунок 3. Алгоритм ведения на основании определения риска для оценки прогноза у пациентов с болью в грудной клетке и подозрением на стабильную ИБС.....	33
Рисунок 4. Медикаментозная терапия у пациентов со стабильной ИБС.....	52
Рисунок 5. Глобальная стратегия вмешательства у пациентов со стабильной ИБС и доказанной ишемией.....	58
Рисунок 6. Чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) или коронарное шунтирование (КШ) у пациентов со стабильной стенокардией без поражения ствола левой коронарной артерии.....	64
Рисунок 7. Чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) или коронарное шунтирование (КШ) у пациентов со стабильной стенокардией и поражением ствола левой коронарной артерии.....	64

Сокращения и условные обозначения

²⁰¹Tl — таллий-201

^{99m}Tc — технеций-99m

АД — артериальное давление

АДФ — аденозиндифосфат

АК — антагонист кальция (блокатор кальциевых каналов)

АПФ — ангиотензин-превращающий фермент

БЛНПГ — блокада левой ножки пучка Гиса

ВГА — внутренняя грудная артерия

ВСУЗИ — внутрисосудистое ультразвуковое исследование

вч-СРБ — высокочувствительный С-реактивный белок

ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка

ДАД — диастолическое артериальное давление

ДАТ — двойная антитромбоцитарная терапия

ДГП — дигидропиридин

ДИ — доверительный интервал

ЕОК — Европейское общество кардиологов (European Society of Cardiology)

ЗГТ — заместительная гормональная терапия

ЗПА — заболевание периферических артерий

ИБС — ишемическая болезнь сердца

ИКА — инвазивная коронарная ангиография

ИМ — инфаркт миокарда

ИМТ — индекс массы тела

КЖ — качество жизни

КТА — компьютерная томографическая ангиография

КФК — креатинфосфокиназа

КШ — коронарное шунтирование

ЛВГА — левая внутренняя грудная артерия

ЛВП — липопротеин высокой плотности

ЛЖ — left ventricular

ЛНП — липопротеины низкой плотности

ЛПИ — лодыжечно-плечевой индекс

ЛПНПГ — блокада правой ножки пучка Гиса

МРВ — магнитно-резонансная визуализация

МРТ — магнитно-резонансная томография

НМС — непокрытый металлический стент

НПВС — нестероидные противовоспалительные средства

ОАТ — одиночная антитромбоцитарная терапия

ОКС — острый коронарный синдром

ОКСБПСТ — острый коронарный синдром без подъема сегмента ST

ОКТ — оптическая когерентная томография

ОМТ — оптимальная медикаментозная терапия

ОНСС — основные неблагоприятные сердечные события (MACE; major adverse cardiac events)

ОР — относительный риск

ОФЭКТ — однофотонная эмиссионная компьютерная томография

ПЖ — предсердно-желудочковый стент

ПМЖВ — передняя межжелудочковая ветвь

ПНЖК — полиненасыщенная жирная кислота

ПТВ — предтестовая вероятность

ПТТГ — пероральный тест на толерантность к глюкозе

ПЭТ — позитронная эмиссионная томография

РГК — рентгенография грудной клетки

РКИ — рандомизированные контролируемые исследования

РКК — резерв коронарного кровотока

САД — систолическое артериальное давление

СИБС — стабильная ишемическая болезнь сердца

СКФ — скорость клубочковой фильтрации

СЛКА — ствол левой коронарной артерии

СЛП — стент с лекарственным покрытием

СПП — стент, покрытый паклитакселом

СПС — стент, покрытый сиролимусом

ССЗ — сердечно-сосудистое заболевание

ССМ — стимуляция спинного мозга

ТМЛР — трансмиокардиальная лазерная реваскуляризация

уд/мин — ударов в минуту

УНКП — усиленная наружная контрпульсация

ФВ — фракция выброса

ФВЛЖ — фракция выброса левого желудочка

ФДЭ-5 — фосфодиэстераза 5 типа

ФРК — фракционный резерв кровотока

ХБП — хроническая болезнь почек

ХС-ЛВП — холестерин липопротеинов высокой плотности

ХС-ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности

ЦОГ-1 — циклооксигеназа-1

ЦОГ-2 — циклооксигеназа-2

ЧКА — чрескожная коронарная ангиопластика

ЧСС — частота сердечных сокращений

ЧЭСН — чрескожная электрическая стимуляция нервов

ЭД — эректильная дисфункция

ЭКГ — электрокардиография

Эхо-КГ — эхокардиография

АВСВ1-1-й член подсемейства В АТФ-связывающих кассетных белков

АСС — Американский колледж кардиологов (American College of Cardiology)

ACCF — Фонд Американского колледжа кардиологов (American College of Cardiology Foundation)

ACCOMPLISH — исследование "Avoiding Cardiovascular Events Through Combination Therapy in Patients Living With Systolic Hypertension"

ACIP — исследование "Asymptomatic Cardiac Ischaemia Pilot"

ADA — Американская диабетологическая ассоциация (American Diabetes Association)

AHA — Американская ассоциация сердца (American Heart Association)

ARB — антагонист рецепторов ангиотензина II

ART — исследование "Arterial Revascularization Trial"

ASCOT — исследование "Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial"

ASSERT — исследование "Asymptomatic atrial fibrillation and Stroke Evaluation in pacemaker patients and the atrial fibrillation Reduction atrial pacing Trial"

BARI 2D — исследование "Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes"

BEAUTIFUL — исследование "Morbidity-Mortality Evaluation of the If Inhibitor Ivabradine in Patients With Coronary Artery Disease and Left Ventricular Dysfunction"

BIMA — билатеральная трансплантация внутренней грудной артерии

BNP — натрийуретический пептид В-типа

CAPRIE — исследование "Clopidogrel vs. Aspirin in Patients at Risk of Ischaemic Events"

CASS — исследование "Coronary Artery Surgery Study"

CCS — Канадское сердечно-сосудистое общество (Canadian Cardiovascular Society)

CHARISMA — исследование "Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischaemic Stabilization, Management and Avoidance"

CKD-EPI — исследование "Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration"

CORONARY — исследование "The CABG Off or On Pump Revascularization Study"

COURAGE — исследование "Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation"

CPG — Комитет по разработке практических рекомендаций (Committee for Practice Guidelines)

CYP2C19*2 — цитохром P450 2C19

CYP3A — цитохром P3A

CYP3A4 — цитохром P450 3A4

CYP450 — цитохром P450

- DANAMI — исследование “Danish trial in Acute Myocardial Infarction”
- DECOPI — исследование “Desobstruction Coronaire en Post-Infarctus”
- EACTS — Европейская ассоциация кардиоторакальных хирургов (European Association for Cardiothoracic Surgery)
- EASD — Европейская ассоциация по изучению диабета (European Association for the Study of Diabetes)
- EMA — Европейское агентство по лекарственным средствам (European Medicines Agency)
- ESC — Европейское общество кардиологов (European Society of Cardiology)
- EXCEL — исследование “Evaluation of XIENCE PRIME or XIENCE V vs. Coronary Artery Bypass Surgery for Effectiveness of Left Main Revascularization”
- FAME — исследование “Fractional Flow Reserve vs. Angiography for Multivessel Evaluation”
- FDA — Управление по контролю за пищевыми продуктами и лекарствами (Food & Drug Administration) США
- FREEDOM — исследование “Design of the Future Revascularization Evaluation in patients with Diabetes mellitus: Optimal management of Multivessel disease”
- HbA_{1c} — гликированный гемоглобин
- HU — единицы по шкале Хаунсфильда
- IONA — исследование “Impact Of Nicorandil in Angina”
- ISCHEMIA — исследование “International Study of Comparative Health Effectiveness with Medical and Invasive Approaches”
- JSAP — исследование “Japanese Stable Angina Pectoris”
- K_{ATP} — АТФ-чувствительные калиевые каналы
- MASS — исследование “Medical, Angioplasty, or Surgery Study”
- MDRD — исследование “Modification of Diet in Renal Disease”
- MERLIN — исследование “Metabolic Efficiency with Ranolazine for Less Ischaemia in Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndromes”
- MERLIN-TIMI 36 — исследование “Metabolic Efficiency with Ranolazine for Less Ischemia in Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndromes: Thrombolysis In Myocardial Infarction MET metabolic equivalents”
- MICRO-HOPE — исследование “Microalbuminuria, cardiovascular and renal sub-study of the Heart Outcomes Prevention Evaluation study”
- NO — оксид азота
- NYHA — Нью-йоркская ассоциация сердца (New York Heart Association)
- OAT — Исследование “Occluded Artery Trial”
- PAR-1 — активируемый протеазой рецептор типа 1
- PRECOMBAT — исследование “Premier of Randomized Comparison of Bypass Surgery vs. Angioplasty Using Sirolimus-Eluting Stent in Patients with Left Main Coronary Artery Disease”
- REACH — исследование “Reduction of Atherothrombosis for Continued Health”
- RITA-2 — исследование “Second Randomized Intervention Treatment of Angina”
- ROOBY — исследование “Veterans Affairs Randomized On/Off Bypass”
- SCORE — шкала систематической оценки коронарного риска (Systematic Coronary Risk Evaluation)
- SIMA — трансплантация одной внутренней грудной артерии
- STICH — исследование “Surgical Treatment for Ischaemic Heart Failure”
- SWISSI II — исследование “Swiss Interventional Study on Silent Ischaemia Type II”
- SYNTAX — исследование “SYNergy between percutaneous coronary intervention with TAXus and cardiac surgery TC total cholesterol”
- TERISA — исследование “Type 2 Diabetes Evaluation of Ranolazine in Subjects With Chronic Stable Angina”
- TIME — исследование “Trial of Invasive vs. Medical therapy in Elderly Patients”
- TIMI — исследование “Thrombolysis In Myocardial Infarction”
- TOAT — исследование “The Open Artery Trial”
- WOEST — исследование “What is the Optimal antiplatelet and anticoagulant therapy in patients with oral anticoagulation and coronary Stenting”

1. Предисловие

В рекомендациях обобщаются и оцениваются все полученные к моменту их написания данные по определенному вопросу для того, чтобы помочь врачам в выборе наилучших стратегий ведения конкретного пациента с определенным состоянием, принимая во внимание влияние на прогноз, а также отношение риска и пользы для отдельных методов диагностических или терапевтических. Рекомендации не заменяют собой, а дополняют учебные пособия и охватывают программу основного курса ЕОК (ESC Core Curriculum). Руководства и рекомендации призваны помочь врачам в принятии решений в своей повседневной практике, однако окончательные решения, касающиеся отдельного пациента, должны приниматься ответственными врачами.

За последние годы Европейским обществом кардиологов (European Society of Cardiology; ESC), а также другими обществами и организациями было издано большое число руководств. В связи с их влиянием на клиническую практику были установлены качественные критерии, применяемые при разработке рекомендаций, для того, чтобы сделать все решения прозрачными для пользователя. С рекомендациями по формулированию и выпуску руководств ESC можно ознакомиться на web-сайте ESC (<http://www.escardio.org/guidelines-surveys/esc-guidelines/about/Pages/rules-writing.aspx>). Рекомендации ЕОК представляют собой официальную позицию ЕОК по данной проблеме и регулярно обновляются.

Члены этой Рабочей группы были отобраны ЕОК таким образом, чтобы они представляли специалистов, участвующих в оказании медицинской помощи пациентам с данной патологией. Отдельные эксперты в этой области провели всесторонний обзор опубликованных доказательств по диагностике, лече-

нию и/или профилактике данного состояния в соответствии с Комитетом ЕОК по разработке практических рекомендаций (CPG). Была проведена критическая оценка диагностических и лечебных методов, в том числе оценка отношения риска и пользы. При наличии данных также были включены оценки ожидаемых исходов для здоровья в больших группах населения.

Уровень доказательности и силе рекомендации конкретных вариантов лечения были взвешены и дифференцируются в зависимости от predetermined масштабов, как указано в таблицах 1 и 2.

Уровень доказательств и сила рекомендаций для конкретных методов лечения были взвешены и ранжированы в соответствии с предустановленными шкалами, как отмечается в таблицах 1 и 2.

Эксперты комиссий по написанию и рецензированию рекомендаций заполнили формы Декларации интересов, необходимые для прояснения реальных или потенциальных источников конфликтов интересов. Эти формы собраны в одном файле, и с ними можно ознакомиться на web-сайте ЕОК (<http://www.escardio.org/guidelines>). В случае любых изменений в декларациях интересов, возникших в периоде написания рекомендаций, требовалось сообщить об этом в ЕОК и обновить свои данные. Рабочая группа получала финансовую поддержку исключительно от ЕОК, без какого-либо участия медицинской промышленности.

Комитет ЕОК по разработке практических рекомендаций (CPG) контролирует и координирует подготовку новых Рекомендаций, разрабатываемых Рабочими группами, группами экспертов или консенсусными комитетами. Этот комитет также отвечает за процесс одобрения данных Рекомендаций. Рекомендации ЕОК проходят тщательное рецензиро-

Таблица 1

Классы рекомендаций

Классы рекомендаций	Определение	Предлагаемая формулировка
Класс I	Данные и/или всеобщее согласие, что конкретный метод лечения или процедура полезны, эффективны, имеют преимущества.	Рекомендуется / показан
Класс II	Противоречивые данные и/или расхождение мнений о пользе/эффективности конкретного метода лечения или процедуры.	
Класс IIa	<i>Большинство данных/мнений говорит о пользе/ эффективности.</i>	Целесообразно применять
Класс IIb	<i>Данные/мнения не столь убедительно говорят о пользе/эффективности.</i>	Можно применять
Класс III	Данные и/или всеобщее согласие, что конкретный метод лечения или процедура не являются полезной или эффективной, а в некоторых случаях могут приносить вред.	Не рекомендуется

Таблица 2

Уровни доказательности

Уровень доказательности A	Данные многочисленных рандомизированных клинических исследований или мета-анализов.
Уровень доказательности B	Данные одного рандомизированного клинического исследования или крупных нерандомизированных исследований.
Уровень доказательности C	Согласованное мнение экспертов и/или небольшие исследования, ретроспективные исследования, регистры.

вание Комитетом СРГ и внешними экспертами. После соответствующих правок Рекомендации одобряются всеми экспертами, входящими в Рабочую группу. Финальный документ одобряется Комитетом СРГ для публикации в журнале *European Heart Journal*.

В задачу разработки Рекомендаций ЕОК входит не только интеграция новейших исследований, но и создание учебных пособий и программ по внедрению рекомендаций. Для целей внедрения этих рекомендаций выпускаются компактные карманные издания, сводные слайды, буклеты с самыми важными сообщениями, электронные версии для цифровых устройств (смартфоны и т.д.). Эти версии сокращенные и, таким образом, в случае необходимости всегда следует обращаться к полнотекстовой версии, которая находится в свободном доступе на web-сайте ЕОК. Национальным обществам в составе ЕОК предлагается одобрить, перевести и внедрять эти Рекомендации ЕОК. Программы по внедрению необходимы, поскольку было показано, что при тщательном соблюдении клинических рекомендаций можно благоприятно на исход болезни.

Необходимы опросные исследования и регистры для подтверждения того, что реальная повседневная практика соответствует тому, что предлагается в рекомендациях, и, таким образом, замыкания цепи между клиническим исследованием, написанием рекомендаций и их внедрением в клиническую практику.

Тем не менее, эти Рекомендации не исключают индивидуальной ответственности медицинских работников за принятие адекватных решений с учетом особенностей каждого пациента, в ходе консультации с пациентом и, где это уместно и необходимо, с защитником или опекуном пациента. Также в сферу ответственности медицинских работников входит проверка правил и норм, применяемых к препаратам и устройствам на момент их назначения.

2. Введение

Эти рекомендации следует применять к пациентам с известной или подозреваемой стабильной ишемической болезнью сердца (СИБС). Данное состояние охватывает несколько групп пациентов: 1) пациентов со стабильной стенокардией или другими симптомами, возможно связанными с ишемической болезнью сердца (ИБС), например с одышкой; 2) пациентов с симптомами подтвержденной ИБС с обструкцией коронарных артерий или без нее, у которых симптомы в настоящее время отсутствуют в связи с лечением, и которые нуждаются в регулярном наблюдении; 3) пациентов, которые впервые сообщают о симптомах и которые расцениваются как уже имеющие хроническое стабильное заболевание (к примеру, когда при сборе анамнеза выясняется, что

похожие симптомы имеются в течение нескольких месяцев). Таким образом, СИБС охватывает разные этапы эволюции ИБС, кроме ситуаций, когда в клинической картине преобладают признаки тромбоза коронарной артерии (т.е. кроме острых коронарных синдромов).

Однако, лечение пациентов с первым проявлением или рецидивирующим течением стенокардии, которые можно классифицировать как имеющих низкий риск развития острого коронарного синдрома (ОКС), согласно современным Рекомендациям ЕОК по лечению ОКС (т.е. без рецидивов боли в грудной клетке, признаков сердечной недостаточности, отклонений при электрокардиографии (ЭКГ) в покое, повышения уровней маркеров некроза миокарда (в первую очередь, тропонина); которые, в связи с этим, не являются кандидатами для проведения незамедлительного вмешательства) [1], также следует проводить в соответствии с алгоритмами, представленными в этих Рекомендациях. Хотя плановый скрининг бессимптомных пациентов не поощряется [2], эти рекомендации также можно применять к бессимптомным пациентам, поступившим для углубленного обследования в связи с патологическим результатами какого-либо метода. Таким образом, сфера действия настоящих Рекомендаций распространяется от бессимптомных лиц до пациентов, состояние которых было стабилизировано после ОКС.

В традиционном понимании, СИБС — это заболевание, которое проявляется симптомами в грудной клетке, индуцируемыми физической нагрузкой или стрессом, связанными со стенозом ствола левой коронарной артерии (СЛКА) $\geq 50\%$ и одной или нескольких крупных коронарных артерий $\geq 70\%$. В отличие от предыдущей версии Рекомендаций [3], в настоящей версии в алгоритмах диагностики и оценки прогноза принимаются во внимание не только такие атеросклеротические стенозы, но и микрососудистая дисфункция и спазм коронарных артерий. В настоящих Рекомендациях также проводится различие между диагностическим обследованием и оценкой прогноза и придается больше значения предстеновой вероятности (ПТВ) заболевания, которая в сильной степени влияет на алгоритмы диагностики. Кроме того, в Рекомендациях принимаются во внимание последние достижения в технологии, важность физиологической оценки ИБС в лаборатории катетеризации и накапливающиеся доказательства того, что польза реваскуляризации в улучшении прогноза может быть меньше, чем изначально предполагалось.

Для того чтобы уменьшить объем печатного текста, мы вынесли дополнительную информацию, таблицы, рисунки и ссылки на источники в web-приложение на сайте ЕОК (www.escardio.org).

3. Определения и патофизиология (см. web-приложение)

Стабильная ишемическая болезнь сердца в целом характеризуется эпизодами обратимого несоответствия между потребностями миокарда и их обеспечением, в связи с ишемией или гипоксией, которые обычно индуцируются физической нагрузкой, эмоциональным или иным стрессом, а также воспроизводятся, хотя могут возникать и спонтанно. Такие эпизоды ишемии/гипоксии часто сопровождаются преходящим дискомфортом в грудной клетке (стенокардия). К стабильной ИБС также относят фазы стабильного, бессимптомного состояния после ОКС.

Поскольку переход от нестабильных к стабильным синдромам представляет собой континуум без четких границ, стенокардия покоя, вызванная спазмом коронарных артерий, также может рассматриваться в рамках СИБС [3–5], как, например, в настоящем документе, или наоборот, в рамках ОКС, как в некоторых [6], но не во всех [1], рекомендациях по ОКС. Недавнее внедрение в практику сверхчувствительных тропониновых тестов показало, что у пациентов со стабильной ИБС часто возникают эпизоды небольшого высвобождения тропонина, ниже порога диагностики острого инфаркта миокарда, и было показано, что это имеет прогностическое значение [7–9], что также подтверждает наличие континуума подгрупп ИБС.

Разнообразие клинических проявлений СИБС (см. также раздел 6.1) связано с разными подлежащими механизмами, которые в основном включают: 1) связанную с бляшкой обструкцию эпикардиальных артерий; 2) локальный или диффузный спазм нормальных или пораженных бляшкой артерий; 3) микрососудистую дисфункцию и 4) дисфункцию левого желудочка в связи с перенесенным некрозом миокарда и/или гибернацией (т.е. ишемической кардиомиопатией) (табл. 3). Эти механизмы могут действовать в отдельности или в комбинации. Тем не менее, стабильные коронарные бляшки, в области которых ранее проводилась реваскуляризация и без нее, также могут клинически совершенно никак не проявляться. Дополнительную информацию о связи между симптомами и подлежащими патогенетическими механизмами, гистологической картине поражений эпикардиальных артерий, определения и описание патогенеза вазоспазма, определение микрососудистой дисфункции и ишемической кардиомиопатии можно найти в разделах 3.1–3.5 web-приложения.

Ишемия и гипоксия миокарда при СИБС возникают в результате преходящего дисбаланса между доставкой крови и метаболическими потребностями сердца. Последствия ишемии возникают в предсказуемой временной последовательности, которая включает:

Таблица 3

Основные характеристики стабильной ИБС

Патогенез
Стабильные анатомические атеросклеротические поражения и/или функциональные нарушения в эпикардиальных артериях и/или на уровне микроциркуляции
Естественное течение
Стабильные симптоматические или бессимптомные фазы, которые могут прерываться развитием ОКС
Механизмы развития ишемии миокарда
Фиксированные или динамические стенозы эпикардиальных коронарных артерий;
Микрососудистая дисфункция;
Локальный или диффузный спазм эпикардиальных коронарных артерий;
Указанные выше механизмы могут сочетаться у одного и того же пациента и меняться со временем.
Клинические проявления
<i>Стенокардия напряжения</i> возникает в результате:
• стенозов эпикардиальных артерий;
• микрососудистой дисфункции;
• вазоконстрикции в месте динамического стеноза;
• сочетания указанных выше факторов.
<i>Стенокардия покоя</i> возникает в результате:
• Вазоспазма (локального или диффузного)
• эпикардиального локального;
• эпикардиального диффузного;
• микрососудистого;
• сочетания указанных выше факторов.
<i>Бессимптомное лечение:</i>
• в связи с отсутствием ишемии и/или дисфункции ЛЖ;
• несмотря на ишемию и/или дисфункцию ЛЖ.
<i>Ишемическая кардиомиопатия</i>

Сокращения: ОКС – острый коронарный синдром, ЛЖ – левый желудочек, СИБС – стабильная ишемическая болезнь сердца.

- 1) повышение концентраций H^+ и K^+ в венозной крови, оттекающей от ишемизированной территории;
- 2) появление желудочковой диастолической, а затем систолической дисфункции с региональными нарушениями движения стенок миокарда;
- 3) появление изменений комплекса ST-T на ЭКГ;
- 4) боль в сердце ишемического генеза (стенокардия) [10].

Эта последовательность объясняет, почему методы визуализации, основанные на оценке перфузии, метаболизма или движения стенок миокарда, более чувствительны, чем ЭКГ или симптомы, в обнаружении ишемии. Стенокардия, в конечном счете, возникает в результате высвобождения ишемических метаболитов, таких как аденозин, которые стимулируют чувствительные нервные окончания, хотя даже при тяжелой ишемии стенокардия может отсутствовать по причине, к примеру, нарушения передачи болевого сигнала в кору головного мозга и других, пока еще не установленных потенциальных механизмов [11].

Функциональную тяжесть коронарных поражений можно оценить путем измерения резерва коронарного кровотока (РКК) и уровней давления внутри коронарной артерии (фракционный резерв кровотока, ФРК). Более подробные описания можно найти в web-приложении.

4. Эпидемиология

Поскольку стабильная ИБС является столь многоплановой, ее распространенность и первичную заболеваемость сложно оценить, и эти показатели варьируют между исследованиями в зависимости от используемого определения. Для эпидемиологических целей, стабильная стенокардия — это исключительно диагноз, основанный на данных анамнеза, и, таким образом, он основывается на клиническом суждении. Опросник Роуза (Rose) для выявления больных стенокардией обладает специфичностью порядка 80–95% [12], однако его специфичность существенно варьирует от 20% до 80%, по сравнению с клиническим диагнозом, результатами ЭКГ и данными коронарной ангиографии.

Распространенность стенокардии в популяционных исследованиях увеличивается с возрастом у лиц обоего пола: с 5–7% у женщин в возрасте 45–64 лет до 10–12% у женщин в возрасте 65–84 лет, и с 4–7% у мужчин в возрасте 45–64 лет до 12–14% у мужчин в возрасте 65–84 лет [13]. Интересно отметить, что в среднем возрасте стенокардия более распространена среди женщин, чем среди мужчин, вероятно в связи с более высокой распространенностью среди женщин функциональной ИБС, например, микрососудистой стенокардии [14, 15], тогда как для старших возрастов верно обратное.

Доступные данные показывают, что ежегодная заболеваемость неосложненной стенокардией составляет около 1,0% у мужчин в западных популяциях в возрасте 45–65 лет, при этом заболеваемость среди женщин в возрасте до 65 лет несколько выше [13, 16]. С возрастом заболеваемость резко увеличивается и достигает среди мужчин и женщин в возрасте 75–84 лет почти 4% [16]. Заболеваемость стенокардией изменяется параллельно с наблюдаемыми международными колебаниями уровней смертности от ИБС [16, 17].

Временные тенденции свидетельствуют о снижении ежегодной смертности в связи с ИБС [18]. Однако распространенность наличия диагностированной ИБС в анамнезе, очевидно, не изменилась, что позволяет утверждать, что прогноз у пациентов с выявленной ИБС улучшается. Повышение чувствительности методов диагностики также может вносить вклад в современную высокую распространенность диагностированной ИБС.

Эпидемиологические данные по микрососудистой стенокардии и вазоспастической стенокардии

отсутствуют. Тем не менее, недавно полученные клинические данные свидетельствуют о том, что у двух третей пациентов, страдающих стабильной стенокардией, но без признаков коронарных стенозов по данным ангиографии, имеются нарушения моторики коронарных артерий [19].

5. Естественное течение и прогноз

У многих пациентов ранними проявлениями САД являются эндотелиальная дисфункция и микрососудистое заболевание. Оба этих состояния ассоциируются с повышенным риском развития осложнений ИБС [20–22].

Современные данные относительно прогноза можно получить из клинических исследований антиангинальной и профилактической терапии и/или методов реваскуляризации, хотя эти данные подвержены систематическим ошибкам в связи с различиями по характеристикам изучаемых популяций. В этих исследованиях оценки ежегодной смертности варьируют от 1,2% до 2,4% [23–28], при этом ежегодная частота смерти от заболевания сердца составляет от 0,6% до 1,4%, а частота развития нефатального инфаркта миокарда (ИМ) составляет от 0,6% (в исследовании RITA-2 (Second Randomized Intervention Treatment of Angina)) [26] до 2,7% (в исследовании COURAGE (Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation)) [23]. Эти оценки согласуются с данными из наблюдательных регистров [13, 29].

Тем не менее, в популяции пациентов со стабильной ИБС индивидуальный прогноз может существенно варьировать в зависимости от исходных клинических, функциональных и анатомических характеристик. Примером тому являются данные из регистра REACH (Reduction of Atherothrombosis for Continued Health) [30], в который включали пациентов с крайне высоким риском, у многих из которых имелось заболевание периферических артерий или перенесенный ИМ и почти у 50% из которых имелся сахарный диабет. Как следствие, ежегодный уровень смертности в той популяции был высоким — 3,8% [30], тогда как среди пациентов с необструктивными бляшками в коронарных артериях ежегодная смертность составляет всего 0,63%.

Оценка прогноза является важной частью программы ведения пациентов с СИБС. С одной стороны, важно с большой надежностью выявлять пациентов с более тяжелыми формами заболевания, у которых можно улучшить прогноз путем более тщательного обследования и, потенциально, более интенсивного лечения, в том числе с проведением реваскуляризации. С другой стороны, важно также выявлять пациентов с менее тяжелой формой заболевания и хорошим прогнозом, что позволяет избежать

ненужных инвазивных и неинвазивных исследований и процедур реваскуляризации.

Традиционные факторы риска развития ИБС [31–33] — артериальная гипертензия [34], гиперхолестеринемия [35], сахарный диабет [36], малоподвижный образ жизни [37], ожирение [37], курение [34, 38] и отягощенный семейный анамнез [39] — неблагоприятно влияют на прогноз у лиц с установленным заболеванием, главным образом посредством своего влияния на прогрессирование процессов атеросклеротического заболевания. Тем не менее, адекватное лечение способно снизить эти риски [40–42]. Повышенная частота сердечных сокращений в покое также является индикатором худшего прогноза у лиц с подозреваемой или подтвержденной ИБС [43]. В целом, прогноз хуже у пациентов со сниженной фракцией выброса левого желудочка (ФВЛЖ) и сердечной недостаточностью, поражением большего числа сосудов, более проксимальной локализацией коронарных стенозов, более тяжелыми поражениями, более распространенной ишемией, более нарушенной функциональной способностью, старшим возрастом, выраженной депрессией и более тяжелой стенокардией [44–47].

6. Диагноз и обследование (см. web-приложение)

Диагностика и оценка СИБС включает проведение клинического обследования, в том числе с выявлением значимой дислипидемии, гипергликемии и других биохимических факторов риска, и специальные методы исследования сердца, такие как нагрузочные пробы или методы визуализации коронарного русла. Эти исследования можно использовать для подтверждения диагноза ишемии у пациентов с подозрением на СИБС, для выявления или исключения сопутствующих состояний или провоцирующих факторов, для помощи в стратификации риска, ассоциированного с заболеванием, и для оценки эффективности лечения. На практике диагностические и прогностические оценки проводят одновременно, а не отдельно, и многие методы исследования, используемые в диагностике, также предоставляют прогностическую информацию. Тем не менее, с целью большей ясности, в этом тексте процессы получения диагностической и прогностической информации рассматриваются отдельно.

6.1. Симптомы и признаки (см. web-приложение)

Краеугольным камнем в диагностике боли в грудной клетке остается тщательный сбор анамнеза. В большинстве случаев диагноз можно с уверенностью поставить на основании только анамнестических данных, хотя физикальное обследование и объективные методы часто требуются для подтверждения

диагноза, исключения альтернативных диагнозов [48] и оценки тяжести подлежащего заболевания.

Характеристики дискомфорта в связи с ишемией миокарда (стенокардией) можно разделить на 4 категории: локализация, характер, длительность и связь с нагрузкой и другими усугубляющими или облегчающими факторами. Дискомфорт, связанный с ишемией миокарда, обычно локализуется в грудной клетке, возле грудины, но может ощущаться в любой области — от эпигастрия до нижней челюсти или зубов, между лопатками или в любой из рук до запястья и пальцев.

Такой дискомфорт обычно описывают как давление, сжатие или тяжесть, иногда — сдавление, стягивание или жжение. Может оказаться полезным прямо спросить пациента о наличии “дискомфорта”, поскольку многие не ощущают “боли” или “давления” в грудной клетке. Стенокардия может сопровождаться одышкой, и дискомфорт в грудной клетке также может сопровождаться менее специфичными симптомами, такими как утомляемость, предобморочное состояние, тошнота, изжога, двигательное беспокойство или чувство надвигающейся смерти. Одышка может быть единственным симптомом СИБС, и может оказаться сложным дифференцировать ее от одышки, связанной с бронхолегочным заболеванием.

Длительность дискомфорта небольшая, не более 10 минут в большинстве случаев, обычно несколько минут или меньше, однако боль в грудной клетке длительностью несколько секунд вряд ли связана со стенокардией. Одной из важных характеристик является связь с нагрузкой, конкретными видами деятельности или эмоциональным стрессом. Классически симптомы возникают или становятся более тяжелыми при увеличении уровня нагрузки — например, при ходьбе в горку или против ветра или в холодную погоду — и быстро прекращаются в течение нескольких минут после устранения этих провоцирующих факторов. Также классическими чертами стенокардии является ухудшение симптомов после обильной еды или после вставания утром. Стенокардия может уменьшиться при продолжении нагрузки (феномен “перехаживания”) или при втором подходе (феномен “разминки”) [49]. Прием нитратов буккально или сублингвально быстро устраняет стенокардию. Порог развития стенокардии и, соответственно, появления симптомов, может значительно варьировать день ото дня и даже в течение одного и того же дня.

Определения типичной и атипичной стенокардии уже были опубликованы ранее и суммарно приводятся в таблице 4 [50]. Атипичная стенокардия — это чаще всего боль в грудной клетке, напоминающая таковую при типичной стенокардии по локализации и характеру, купируемая нитратами, но возникающая без каких-либо провоцирующих факторов. Часто ее

Таблица 4

Традиционная клиническая классификация боли в грудной клетке

Типичная стенокардия (определенная)	Соответствует всем трем следующим характеристикам: • дискомфорт за грудиной характерного качества и длительности; • провоцируется нагрузкой или эмоциональным стрессом; • проходит в покое и/или через несколько минут после приема нитратов.
Атипичная стенокардия (вероятная)	Соответствует двум из этих характеристик.
Неангинозная боль в грудной клетке	Соответствует только одной из этих характеристик или не соответствует им вообще.

Таблица 5

Классификация степени тяжести стенокардии, предложенная Канадским сердечно-сосудистым обществом (Canadian Cardiovascular Society)

Class I	Обычная физическая нагрузка, такая как ходьба или подъем по лестнице, не вызывает приступа стенокардии. Приступ стенокардии развивается в результате интенсивной, или быстрой, или длительной нагрузки во время работы или отдыха.
Class II	Небольшое ограничение повседневной активности. Приступы стенокардии возникают при быстрой ходьбе или подъеме по лестнице, ходьбе или подъеме по лестнице после еды, либо в холодную или ветреную погоду или при эмоциональном стрессе, либо только в течение нескольких часов после пробуждения. Ходьба более двух кварталов по ровной местности и подъем более чем на 1 пролет по обычным ступенькам в среднем темпе и в нормальных условиях.
Class III	Выраженное ограничение обычной физической активности. Приступы стенокардии возникают при ходьбе в нормальном темпе по ровному месту на расстояние одного-двух кварталов ^a или подъеме на 1 пролет.
Class IV	Невозможность выполнить какую-либо физическую деятельность без дискомфорта. Синдром стенокардии может иметься в покое.

Примечание: ^a – эквивалентно 100-200 м.

описывают как возникающую в покое боль с низким уровнем интенсивности, которая постепенно усиливается и достигает максимума в течение периода до 15 минут, а затем медленно уменьшается по интенсивности. Это характерное описание должно натолкнуть клинициста на мысль о возможном наличии коронарного вазоспазма [51]. Другим атипичным проявлением является боль ангинозного характера по локализации и качественным признакам, которая запускается нагрузкой, но возникает некоторое время спустя после нагрузки и может плохо поддаваться купированию нитратами. Такая картина обычно наблюдается у пациентов с микрососудистой стенокардией [52].

Неангинозная боль не имеет описанных выше характерных качественных признаков, может отмечаться только в небольшой части левой или правой половины грудной клетки, длится несколько часов или даже дней. Она обычно не купируется нитроглицерином (хотя это может быть не так в случае спазма пищевода) и может провоцироваться при пальпации. В подобных случаях необходимо искать несердечные причины боли [48].

Классификация Канадского сердечно-сосудистого общества (Canadian Cardiovascular Society) широко используется в качестве системы градации стабильной стенокардии [53], для количественного определения порога, при котором возникают симптомы в связи с физической активностью (табл. 5). Тем не менее, важно иметь в виду, что в этой системе градации явно признается, что боль в покое может возникнуть на любой стадии как проявление сопут-

ствующего и дополнительного коронарного вазоспазма [5]. Важно также помнить, что присвоенный класс указывает на максимальное ограничение, и что у пациента переносимость нагрузки в другие дни может быть лучше.

Пациенты с болью в грудной клетке часто встречаются в общей практике. Применение хорошо валидизированного правила предсказания вероятности заболевания, содержащего 5 детерминант (таких как возраст/пол (мужской ≥ 55 лет, женский ≥ 65 лет); известное сосудистое заболевание; пациент считает, что боль имеет сердечное происхождение; боль ухудшается при нагрузке; и боль не воспроизводится при пальпации; по 1 баллу за каждый признак) позволяет с высокой точностью исключить ИБС со специфичностью 81% (≤ 2 баллов) и чувствительностью 87% (3–5 баллов) [54]. Это правило следует использовать в контексте другой клинической информации, как например, наличия кашля или острой жгучей боли (что делает диагноз ИБС менее вероятным). И наоборот, такие признаки, как иррадиация боли в левую руку, известная сердечная недостаточность и сахарный диабет делают диагноз ИБС более вероятным [55].

Физикальное обследование пациента с (подозреваемой) стенокардией играет большую роль в выявлении таких нарушений, как анемия, артериальная гипертензия, порок клапанов сердца, гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия и аритмия. Врачам также рекомендуется определять индекс массы тела (ИМТ) и выявлять признаки возможного коронарного поражения сосудов, которое может проте-

Таблица 6

Анализы крови при обследовании пациентов с известной или подозреваемой стабильной ИБС для оптимизации медикаментозной терапии

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b	Ссылки ^c
Если данные обследования свидетельствуют о клинической нестабильности состояния или наличии ОКС, для исключения некроза миокарда, связанного с ОКС рекомендуется проводить повторные измерения уровней тропонина, преимущественно с помощью высоко- или сверхчувствительных методов.	I	A	73, 74
У всех пациентов рекомендуется проводить общий анализ крови с измерением уровней гемоглобина и лейкоцитов.	I	B	75
У пациентов с подозреваемой или установленной СИБС скрининг на потенциальный СД 2 типа рекомендуется начинать с измерения уровней HbA _{1c} и глюкозы плазмы натощак, и если результаты их оценки неубедительные, следует дополнительно провести ПТТГ.	I	B	57, 58, 76
У всех пациентов рекомендуется проводить измерение уровня креатинина сыворотки и оценку функции почек (по клиренсу креатинина).	I	B	77
У всех пациентов рекомендуется провести анализ липидного спектра крови натощак (включая оценку уровня ЛНП). ^d	I	C	-
Если показано в связи с клиническим подозрением на заболевание щитовидной железы, рекомендуется провести оценку функции щитовидной железы.	I	C	-
Вскоре после начала терапии статином у пациентов рекомендуется провести печеночные функциональные тесты.	I	C	-
У пациентов, принимающих статины и жалующихся на симптомы, указывающие на миопатию, рекомендуется измерить уровень креатинфосфокиназы.	I	C	-
У пациентов с подозрением на сердечную недостаточность следует изменить уровни BNP/NT-proBNP.	IIa	C	-

Примечание: ^a – класс рекомендаций, ^b – уровень доказательности, ^c – ссылки, поддерживающие уровень доказательности классов I (A + B) и IIa + IIb (A + B), ^d – подробнее см. в рекомендациях по коррекции дислипидемии [62].

Сокращения: ОКС – острый коронарный синдром, BNP – мозговой натрийуретический пептид (В-типа), HbA_{1c} – гликированный гемоглобин, ЛНП – липопротеины низкой плотности, NT-proBNP – N-терминальный фрагмент мозгового натрийуретического пептида, СИБС – стабильная ишемическая болезнь сердца, СД – сахарный диабет.

кать бессимптомно (обследование включает пальпацию пульса на периферических артериях, аускультацию сонных и бедренных артерий, а также измерение лопаточно-плечевого индекса (ЛПИ)), и другие признаки сопутствующей патологии, в том числе заболевания щитовидной железы, заболевания почек или сахарного диабета. Следует попытаться воспроизвести симптомы путем пальпации (положительный результат делает диагноз СИБС менее вероятным: см. выше) [54]. И все же, специфические признаки стенокардии отсутствуют. Во время или сразу же после эпизода ишемии миокарда при аускультации может выслушиваться третий или четвертый тон сердца, а во время ишемии также может возникать митральная недостаточность. Однако такие признаки недоказанные и неспецифические.

6.2. Неинвазивные методы исследования сердца

Хотя для облегчения установления диагноза СИБС можно использовать множество неинвазивных методов исследования сердца, оптимальное использование ресурсов достигается только если вначале принимаются во внимание предтестовые вероятности, основанные на простых клинических признаках. После установления диагноза СИБС дальнейшие решения по поводу ведения пациента зависят в значительной степени от тяжести симптомов, риска развития неблагоприятных сердечных событий у пациента и предпочтений пациента. Выбор стоит между использованием только профилактического

медикаментозного лечения плюс симптоматического медикаментозного лечения, либо, дополнительно, проведения также реваскуляризации, и в последнем случае необходимо определить тип реваскуляризации. Эти решения по поводу ведения пациента будут рассматриваться в отдельных главах. Поскольку лишь в нескольких рандомизированных исследованиях изучали клинические исходы в зависимости от данных диагностических методов, доступные доказательства мы ранжировали в соответствии с тем, где были получены доказательства — в нерандомизированных исследованиях или при мета-анализах этих исследований.

6.2.1. Базовое обследование

Прежде чем рассматривать проведение какого-либо исследования, необходимо оценить общее состояние здоровья, наличие сопутствующих заболеваний и качество жизни (КЖ) пациента. Если такая оценка свидетельствует о том, что реваскуляризация вряд ли будет приемлемым вариантом, дальнейшее обследование можно сократить до клинически показанного минимума и назначить адекватное лечение, которое может включать пробное лечение антиангинальным препаратом, даже если диагноз СИБС не был полностью подтвержден.

Базовое (первой линии) обследование у пациентов с подозрением на СИБС включает стандартные биохимические анализы (табл. 6), регистрацию ЭКГ (табл. 8), возможно, проведение амбулаторного мониторинга ЭКГ (если имеется клиническое

Таблица 7
Анализ крови при плановом повторном обследовании у пациентов с хронической стабильной ИБС

Рекомендации	Класс ^а	Уровень ^б	Ссылки ^с
У всех пациентов с известной СИБС рекомендуется проводить ежегодный контроль уровней липидов, креатинина и метаболизма глюкозы (см. рекомендацию №3 в таблице 6).	I	C	-

Примечание: ^а – класс рекомендаций, ^б – уровень доказательности, ^с – ссылки, поддерживающие уровень доказательности классов I (A + B) и IIa + IIb (A + B).

Сокращение: СИБС – стабильная ишемическая болезнь сердца.

Таблица 8
Электрокардиография в покое при первичном диагностическом обследовании с целью выявления стабильной ИБС

Рекомендации	Класс ^а	Уровень ^б	Ссылки ^с
У всех пациентов при обращении рекомендуется проводить ЭКГ в покое.	I	C	-
У всех пациентов во время или сразу же после приступа боли в грудной клетке, позволяющего подозревать клиническую нестабильность ИБС, рекомендуется проводить ЭКГ в покое.	I	C	-

Примечание: ^а – класс рекомендаций, ^б – уровень доказательности, ^с – ссылки, поддерживающие уровень доказательности классов I (A + B) и IIa + IIb (A + B).

Сокращения: ЭКГ – электрокардиограмма, СИБС – стабильная ишемическая болезнь сердца.

Таблица 9
Эхокардиография

Рекомендации	Класс ^а	Уровень ^б	Ссылки ^с
Трансторакальная эхокардиография в покое рекомендуется у всех пациентов для: а) исключения других причин боли в грудной клетке; б) выявления региональных нарушений движения стенки желудочка, свидетельствующих об ИБС; с) измерения ФВЛЖ для целей стратификации риска; д) оценки диастолической функции.	I	B	27, 79, 80
Ультразвуковое исследование сонных артерий следует рассматривать как проведение должным образом обученными клиницистами для выявления увеличения ТИМ и/или бляшки у пациентов с подозрением на СИБС без установленного атеросклеротического заболевания.	IIa	C	-

Примечание: ^а – класс рекомендаций, ^б – уровень доказательности, ^с – ссылки, поддерживающие уровень доказательности классов I (A + B) и IIa + IIb (A + B).

Сокращения: ИБС – ишемическая болезнь сердца, ТИМ – толщина комплекса интима-медиа, ФВЛЖ – фракция выброса левого желудочка, СИБС – стабильная ишемическая болезнь сердца.

подозрение, что симптомы связаны с пароксизмальной аритмией) (табл. 10), эхокардиографию в покое (табл. 9) и, у избранных пациентов, рентгенографию грудной клетки (РГК) (табл. 11). Такое обследование можно провести в амбулаторных условиях.

6.2.1.1. Биохимические анализы (см. web-приложение)

Лабораторные исследования проводят с целью установления возможных причин ишемии, выявления факторов сердечно-сосудистого риска и сопутствующих состояний, и определения прогноза.

Измерение уровней гемоглобина, как часть общего анализа крови, и гормонов щитовидной железы (при клиническом подозрении на заболевание щитовидной железы) позволяет получить информацию, касающуюся возможных причин ишемии. Общий анализ крови, с определением концентрации лейкоцитов, а также уровня гемоглобина, также может дать дополнительную прогностическую информацию [56].

У каждого пациента с подозрением на ИБС необходимо измерять уровни глюкозы в плазме натощак и гликированного гемоглобина (HbA_{1c}). Если оба результата неубедительные, рекомендуется провести пероральный тест на толерантность к глюкозе (ПТТГ) [57, 58]. Знать статус метаболизма глюкозы важно, учитывая хорошо известную связь между сахарным диабетом и неблагоприятным сердечно-сосудистым прогнозом. Кроме того, было показано, что увеличение уровней гликемии натощак или после углеводной нагрузки предсказывает неблагоприятный исход при СИБС независимо от традиционных факторов риска [59]. Наконец, уровень гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) позволяет предсказать исход у пациентов с диабетом, а также лиц без диабета [60, 61]. Пациентов с диабетом необходимо лечить в соответствии с Рекомендациями ЕОК/Европейской ассоциации по изучению диабета (EASD) [57].

Также у всех пациентов с подозреваемой или установленной ишемической болезнью, в том числе стабильной стенокардией, с целью определения профиля риска и потребностей в лечении рекомендуется определять липидный профиль крови натощак, включая уровни общего холестерина (ОХ), холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛВП), холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛНП) и триглицеридов [62].

Липидный профиль крови и гликемический статус следует периодически оценивать повторно для определения эффективности лечения и, у пациентов без диабета, для выявления новых случаев диабета (табл. 7). Какие-либо доказательства в поддержку рекомендаций по частоте повторной оценки этих факторов риска отсутствуют. Имеется согласованное мнение по поводу ежегодных измерений [62].

Почечная дисфункция может возникнуть в связи с артериальной гипертензией, сахарным диабетом или реноваскулярным заболеванием и оказывает

неблагоприятное влияние на прогноз у пациентов со стабильной стенокардией [63–65]. В связи с этим, необходима оценка исходной функции почек с определением скорости клубочковой фильтрации (СКФ) путем расчетов, включающих уровень креатинина (или цистатина С), например, по формулам Кокрофта-Голта (Cockcroft-Gault) [66], из исследования MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) [67] или исследования CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) [68].

При клиническом подозрении на нестабильность ИБС, необходимо измерить уровни биохимических маркеров повреждения миокарда, таких как тропонин Т или тропонин I, желателно с помощью высоко- или сверхчувствительных методов. Если уровень тропонина повышен, дальнейшее ведение пациента следует осуществлять в соответствии с рекомендациями по лечению острого коронарного синдрома без подъема сегмента ST (ОКСБПСТ) [1]. Поскольку тропонины играют центральную роль в выявлении пациентов в нестабильном состоянии [1, 7], рекомендуется измерять их у каждого пациента, госпитализированного в связи с симптоматической СИБС.

У многих пациентов с СИБС при использовании высокочувствительных тестов можно обнаружить тропонин в очень низкой концентрации. Эта концентрация обычно ниже уровней, считающихся порогом повышения данного показателя. Хотя обнаружение небольшого количества тропонина у стабильных пациентов имеет некоторое прогностическое значение [8, 9], тропонин не имеет достаточной независимой прогностической силы, чтобы его можно было бы рекомендовать для систематического измерения у амбулаторных пациентов с СИБС.

Также сообщалось о том, что у пациентов с СИБС высокие уровни высокочувствительного С-реактивного белка (вчСРБ) ассоциируются с повышенным риском событий. Тем не менее, недавно проведенный анализ 83 исследований выявил множество типов ошибок к сообщению данных и публикациях, что делает величину любой независимой связи между вчСРБ и прогнозом у пациентов с СИБС недостаточно определенной, в связи с чем данный показатель не может быть рекомендован для планового измерения [69].

Хотя другие биомаркеры также могут обладать некоторым дополнительным прогностическим значением, недостаточно доказательств, чтобы рекомендовать для планового использования натрийуретические пептиды, маркеры гемостаза или генетическое тестирование в лечении пациентов с СИБС (дополнительную информацию см. в web-приложении) [70–72].

6.2.1.2. Электрокардиография в покое

У всех пациентов с подозрением на ИБС должна быть проведена ЭКГ в покое в 12-ти отведениях. Нере-

Таблица 10
Амбулаторное мониторирование ЭКГ при первичном диагностическом обследовании в связи со стабильной ИБС

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b	Ссылки ^c
Амбулаторное мониторирование ЭКГ рекомендуется у пациентов с СИБС и подозрением на аритмию.	I	C	-
Амбулаторное мониторирование ЭКГ необходимо рассматривать к проведению у пациентов с подозрением на вазоспастическую стенокардию.	IIa	C	-

Примечание: ^a – класс рекомендаций, ^b – уровень доказательности, ^c – ссылки, поддерживающие уровень доказательности классов I (A + B) и IIa + IIb (A + B).

Сокращения: ЭКГ – электрокардиография, СИБС – стабильная ишемическая болезнь сердца.

Таблица 11
Рентгенография грудной клетки при первичном диагностическом обследовании в связи со стабильной ИБС

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b	Ссылки ^c
РКГ рекомендуется проводить у пациентов с атипичными проявлениями или подозрением на заболевание легких.	I	C	-
РКГ следует рассматривать к проведению у пациентов с подозрением на сердечную недостаточность.	IIa	C	-

Примечание: ^a – класс рекомендаций, ^b – уровень доказательности, ^c – ссылки, поддерживающие уровень доказательности классов I (A + B) и IIa + IIb (A + B).

Сокращение: РКГ – рентгенография грудной клетки.

дко результаты ЭКГ в покое нормальные, даже у пациентов с тяжелой стенокардией, однако это не исключает диагноза ишемии. Тем не менее, на ЭКГ в покое могут выявляться признаки ИБС, такие как перенесенный ИМ или нарушения реполяризации. Эти данные ЭКГ также послужат для целей будущих сравнений.

Электрокардиография может помочь в дифференциальной диагностике, если она проведена на фоне боли, поскольку при этом могут выявляться динамические изменения сегмента ST в присутствии ишемии. Регистрация ЭКГ во время боли в грудной клетке или сразу же после нее всегда полезна и может быть значимой в диагностике у пациентов с вазоспазмом, поскольку изменения сегмента ST имеют тенденцию лишь к частичной обратимости после прекращения спазма. На ЭКГ могут также выявляться другие нарушения, такие как гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ), блокада левой или правой ножки пучка Гиса (БЛНПГ, БПНПГ), синдром преждевременного возбуждения желудочков, аритмии или другие нарушения проводимости. Такая информация может быть полезной в выяснении механизмов развития боли в грудной клетке (фибриляция предсердий может сопровождаться дискомфортом в грудной клетке при отсут-

ствии поражений эпикардиальных коронарных артерий) [78], выборе целесообразных дальнейших исследований или подборе лечения с учетом характеристик пациента. Данные ЭКГ в покое также важны в стратификации риска, как будет отмечено далее.

6.2.1.3. Эхокардиография в покое (см. web-приложение)

Двухмерная или доплеровская трансторакальная эхокардиография (ЭхоКГ) в покое позволяет получить информацию о структуре и функции сердца. Хотя у таких пациентов функция левого желудочка (ЛЖ) часто нормальная, могут быть выявлены региональные нарушения движения стенки миокарда, которые повышают вероятность наличия ИБС. Кроме того, можно исключить другие причины симптомов, такие как пороки клапанов сердца (например, аортальный стеноз) и гипертрофическая кардиомиопатия.

Наконец, можно измерить глобальную функцию желудочка, один из важных прогностических показателей у пациентов с СИБС [29, 79]. ЭхоКГ особенно полезна у пациентов с шумами в сердце [80], перенесенным ИМ или симптомами/признаками сердечной недостаточности.

После выполнения ЭхоКГ, с помощью специального датчика может быть дополнительно проведено ультразвуковое исследование сонных артерий клиницистами, обученными этому методу исследования [81, 82]. Выявление повышенной толщины комплекса интима-медиа сонных артерий и/или бляшек указывает на наличие атеросклеротического заболевания, что имеет практическое значение в плане обсуждения дальнейшей профилактической терапии [37], и увеличивает предтестовую вероятность выявления ИБС с помощью последующих диагностических методов [83].

Тканевая доплер-эхокардиография, в том числе в режиме измерения скорости деформации, также может быть полезной в выявлении сердечной недостаточности при сохранной фракции выброса (ФВ) и объяснять появление симптомов в связи с физической нагрузкой [84]. Нарушение диастолического наполнения является первым признаком активной ишемии и может указывать на наличие микрососудистой дисфункции у пациентов, предъявляющих жалобы на одышку как возможный эквивалент стенокардии [85, 86].

Хотя диагностическая мощьность ЭхоКГ в основном концентрируется на особых подгруппах, оценка функции желудочков важна у всех пациентов для стратификации риска (см. раздел 6.4). Следовательно, ЭхоКГ (или другие методы оценки функции желудочков, если качество ЭхоКГ недостаточное) необходимо проводить у всех пациентов при первом обращении с симптомами СИБС.

У пациентов с неосложненной СИБС при отсутствии изменения клинического статуса показания

для повторного проведения ЭхоКГ в покое на регулярной основе отсутствуют.

6.2.1.4. Магнитно-резонансная томография сердца в покое

Магнитно-резонансную томографию (МРТ) сердца также можно использовать для выявления структурных нарушений сердца и оценки функции желудочков [87]. Проведение МРТ сердца рекомендуется у пациентов, у которых, несмотря на использование эхоконтрастных веществ, трансторакальная ЭхоКГ не позволяет ответить на клинический вопрос (обычно в связи с недостаточным акустическим окном), при отсутствии противопоказаний к МРТ сердца.

6.2.1.5. Амбулаторное мониторирование ЭКГ

Амбулаторное (холтеровское) мониторирование ЭКГ позволяет выявить признаки ишемии миокарда в ходе обычной повседневной деятельности, но при СИБС этот метод редко дает важную диагностическую информацию в дополнение и сверх той, которую можно получить при нагрузочной пробе [88]. Также нет и весомых доказательств в обоснование планового проведения амбулаторного мониторирования ЭКГ как инструмента для прояснения прогноза.

Тем не менее, амбулаторное мониторирование ЭКГ играет определенную роль в диагностике у пациентов с подозрением на аритмию или вазоспастическую стенокардию (необходимо программное обеспечение для оценки сегмента ST).

6.2.1.6. Рентгенография грудной клетки

Рентгенографию грудной клетки (РГК) часто проводят при обследовании пациентов с приступами боли в грудной клетке, однако при СИБС этот метод не позволяет получить специфической информации для установления диагноза или стратификации риска событий. В ряде случаев РГК может быть полезной при обследовании пациентов с подозрением на сердечную недостаточность [89]. Также РГК может быть полезной у пациентов с легочными проблемами, часто сопровождающимися СИБС, или для исключения другой причины боли в грудной клетке при атипичной ее картине.

6.2.2. Три основных этапа в процессе принятия решения

В настоящем руководстве рекомендуется пошаговый подход к принятию решений у пациентов с подозрением на СИБС. Этот процесс начинается с клинической оценки вероятности наличия СИБС у конкретного пациента (определение предтестовой вероятности; Шаг 1) (см. далее). За Шагом 1 следует неинвазивное обследование для установления диагноза СИБС или необструктивного атеросклероза (обычно путем проведения ультразвукового исследо-

Таблица 12

Характеристики методов, широко используемых для диагностики ИБС

	Диагноз ИБС	
	Чувствительность (%)	Специфичность (%)
Стресс-ЭКГ с физической нагрузкой [91, 94, 95] ^a	45-50	85-90
Стресс-ЭхоКГ с физической нагрузкой [96]	80-85	80-88
Стресс-ОФЭКТ с физической нагрузкой [96-99]	73-92	63-87
Стресс-ЭхоКГ с добутамином [96]	79-83	82-86
Стресс-МРТ с добутамином [100] ^b	79-88	81-91
Стресс-ЭхоКГ с вазодилататором [96]	72-79	92-95
Стресс-ОФЭКТ с вазодилататором [96, 99]	90-91	75-84
Стресс-МРТ с вазодилататором [98, 100-102] ^b	67-94	61-85
КТА коронарных артерий [103-105] ^c	95-99	64-83
Стресс-ПЭТ с вазодилататором [97, 99, 106]	81-97	74-91

Примечание: ^a – класс рекомендаций, ^b – уровень доказательности, ^c – ссылки, поддерживающие уровень доказательности классов I (A + B) и IIa + IIb (A + B).

Сокращения: ИБС – ишемическая болезнь сердца, КТА – компьютерная томографическая ангиография, ЭКГ – электрокардиография, МРТ – магнитно-резонансная томография, ПЭТ – позитронная эмиссионная томография, ОФЭКТ – однофотонная эмиссионная компьютерная томография.

вания сонных артерий) у пациентов с промежуточной вероятностью болезни (Шаг 2). Как только диагноз СИБС установлен, назначается оптимальная медикаментозная терапия (ОМТ) и проводится стратификация риска последующих событий (описывается как “риск события” далее по тексту (Шаг 3), обычно на основании доступных данных неинвазивных методов, с целью отбора пациентов, которые могут получить пользу от инвазивных методов исследования и реваскуляризации. В зависимости от тяжести симптомов, в обход неинвазивных методов исследования на Шагах 2 и 3 может быть проведена ранняя инвазивная коронарная ангиография (ИКА) для инвазивного подтверждения значимости стеноза (измерение ФРК) и последующей реваскуляризации.

6.2.3. Принципы диагностического обследования

Интерпретация данных неинвазивных методов исследования сердца требует применения байесовского подхода к принятию решений по поводу диагноза. При этом подходе используются предтестовые оценки клиницистов по поводу вероятности наличия заболевания (используется термин “предтестовая вероятность”, ПТВ), наряду с результатами диагностических методов, для получения индивидуальных посттестовых вероятностей наличия заболевания у конкретного пациента. На ПТВ влияет распространенность заболевания в изучаемой популяции, а также клинические особенности (в том числе наличие факторов сердечно-сосудистого риска) у отдельного человека [90]. Основными детерминантами ПТВ являются возраст, пол и природа симптомов [90].

Для описания точности конкретного диагностического метода часто используют критерии чувствительности и специфичности, однако они не позволяют полностью определить, как метод будет работать в клинических условиях. Во-первых, некоторые

диагностические методы могут работать лучше у одних пациентов и хуже у других. Например, компьютерная томографическая ангиография (КТА) коронарных артерий, результаты которой чувствительны к сердечному ритму, массе тела и наличию кальциноза. Во-вторых, хотя чувствительность и специфичность математически не зависят от ПТВ, в клинической практике многие методы работают лучше в популяциях лиц с низким риском. Так, в приведенном выше примере результаты КТА коронарных артерий будут более точными в популяциях лиц с низкой вероятностью наличия заболевания (более молодого возраста, с меньшим кальцинозом коронарных артерий).

В связи с взаимосвязью между ПТВ (клиническая вероятность того, что у данного пациента будет выявлена ИБС) и рабочими характеристиками доступных диагностических методов (вероятность того, что у данного пациента имеется заболевание, если результаты диагностического метода положительные, и нет заболевания, если они отрицательные), необходимо учитывать ПТВ при выполнении рекомендаций по диагностическому обследованию. Исследование может принести вред, если число ложных результатов будет выше, чем число правильных результатов. Для неинвазивных, основанных на визуализации методов диагностики ИБС типичные уровни чувствительности и специфичности составляют приблизительно 85% (табл. 12). Следовательно, в 15% случаев результаты любого диагностического метода могут быть ложными, и, как следствие, отсутствие проведения каких-либо исследований вообще приведет к меньшему числу неправильных диагнозов у пациентов с ПТВ менее 15% (при условии, что все пациенты здоровые) или ПТВ более 85% (при условии, что у всех пациентов имеется заболевание). В этих ситуациях исследование должно проводиться только при

Таблица 13

Клинические предтестовые вероятности^a у пациентов со стабильными симптомами боли в грудной клетке [108]

Возраст	Типичная стенокардия		Атипичная стенокардия		Неангинозная боль	
	Мужчины	Женщины	Мужчины	Женщины	Мужчины	Женщины
30-39	59	28	29	10	18	5
40-49	69	37	38	14	25	8
50-59	77	47	49	20	34	12
60-69	84	58	59	28	44	17
70-79	89	68	69	37	54	24
>80	93	76	78	47	65	32

Примечание:^a – вероятности наличия обструктивного атеросклероза коронарных артерий отражают оценки для пациентов в возрасте 35, 45, 55, 65, 75 и 85 лет.

- В группах в белых ячейках ПТВ составляет <15%, в связи с чем их необходимо вести без дальнейшего обследования.
- В группах в голубых ячейках ПТВ составляет 15-65%. Им может быть проведена стресс-ЭКГ с физической нагрузкой, по возможности в качестве первого метода. Тем не менее, если локальное знание метода и его доступность позволяют провести неинвазивный метод визуализации для подтверждения ишемии, это было бы предпочтительным, учитывая превосходные диагностические возможности таких методов. У молодых пациентов следует учитывать опасения по поводу воздействия излучения.
- В группах в серых ячейках ПТВ составляет 66-85%, в связи с чем у них должен быть проведен неинвазивный метод визуализации для функциональной оценки с целью установления диагноза СИБС.
- В группах в синих ячейках ПТВ составляет >85%, можно считать, что у пациента имеется СИБС. У таких пациентов необходимо провести только стратификацию риска.

Сокращения: ЭКГ – электрокардиография, ПТВ – предтестовая вероятность, СИБС – стабильная ишемическая болезнь сердца.

наличии убедительных причин. Именно на этом основании Рабочая группа не рекомендует проведения исследований у пациентов: 1) с низкой ПТВ <15% и 2) с высокой ПТВ >85%. У таких пациентов безопаснее сделать вывод, что у них: 1) нет обструктивной ИБС или 2) имеется обструктивная ИБС, соответственно.

Низкая чувствительность стресс-ЭКГ с физической нагрузкой, всего 50% (несмотря на превосходную специфичность порядка 90%; оценки получены в исследованиях с исключением ошибки верификации) [91], является причиной того, почему число ложных результатов теста будет больше, чем число правильных результатов в популяциях с ПТВ >65% [92]. Таким образом, Рабочая группа рекомендует не проводить стресс-ЭКГ с физической нагрузкой в таких популяциях лиц высокого риска для целей *диагностики*. Тем не менее, данный метод может предоставить ценную *прогностическую* информацию в таких популяциях [93].

В этой новой версии Рекомендаций придается больше веса исследованиям, систематически основанным на учете предтестовых вероятностей [107]. Рабочая группа выбрала самые последние оценки уровней распространенности ИБС как основу для клинического алгоритма в настоящих Рекомендациях [108], что обсуждается в web-приложении и показано в таблице 13. В web-приложении также содержится больше информации об изменениях в сравнении с предыдущими Рекомендациями ЕОК по стабильной стенокардии, а также приводятся причины, почему стресс-ЭКГ с физической нагрузкой была оставлена в этом алгоритме.

Если боль определенно является неангинозной, могут быть показаны другие методы диагностики для выявления желудочно-кишечных, легочных и мышечно-скелетных причин боли в грудной клетке (рис. 1). Тем не менее, у этих пациентов также необходимо проводить модификацию факторов риска, на основании широко применяемых шкал, таких как SCORE (<http://www.heartscore.org/Pages/welcome.aspx>) или Фрамингемская шкала риска (<http://hp2010.nhlbihin.net/atpiii/calculator.asp>). Пациенты с подозрением на СИБС, у которых в связи с сопутствующими заболеваниями проведение реваскуляризации не может быть рекомендовано, должны получать медикаментозное лечение, однако стресс-методов визуализации с фармакологической нагрузкой могут быть вариантом, если они оказываются необходимыми для верификации диагноза. Пациенты со сниженной фракцией выброса левого желудочка (ФВЛЖ) <50% и типичной стенокардией подвергаются высокому риску развития сердечно-сосудистых событий (см. далее в тексте), и им должно быть предложено проведение ИКА без предшествующих исследований (рис. 1).

У пациентов, у которых ангинозная боль может быть возможной, но имеется очень низкая вероятность наличия значимой ИБС <15%, необходимо исключить другие сердечные причины боли в грудной клетке и скорректировать факторы сердечно-сосудистого риска на основании оценки по шкале риска [37]. Никаких специальных неинвазивных методов при нагрузке проводить нет необходимости [92]. У пациентов с повторными, не провоцируемыми приступами боли в грудной клетке только

в покое, следует предположить и провести диагностику вазоспастической стенокардии и назначить соответствующее лечение (см. далее). У пациентов с промежуточной ПТВ 15–85% необходимо продолжить проведение неинвазивных исследований. У пациентов с клинической ПТВ >85% диагноз ИБС должен быть поставлен клинически, и дальнейшие исследования не улучшат его точности. Тем не менее, дальнейшие исследования могут быть показаны для стратификации риска событий, особенно если невозможно достичь удовлетворительного контроля симптомов на фоне начальной медикаментозной терапии (рис. 1). У пациентов с тяжелой стенокардией при низком уровне физической нагрузки и пациентов с совокупностью клинических симптомов, указывающей на высокий риск событий [109], целесообразным решением представляется переход сразу к проведению ИКА. В таких условиях показание для реваскуляризации должно зависеть от результата измерения фракционного резерва кровотока (ФРК) во время процедуры, если к тому имеются показания [110].

Очень высокое прогностическое значение отрицательного результата КТА коронарных артерий, без видимых признаков стеноза, может убедить пациентов и направивших их врачей в том, что хорошей стратегией является назначение медикаментозной терапии и *исключение* дальнейших исследований или инвазивных методов лечения. В связи с этим данный метод потенциально полезен, особенно у пациентов с низкой или промежуточной ПТВ (рис. 2). Следует помнить о возможности гипердиагностики стенозов у пациентов с кальциевым индексом по методу Агатстона >400 [104, 105], и представляется предусмотрительным считать результаты КТА коронарных артерий “неясными”, если тяжелый фокальный или диффузный кальциноз препятствует однозначной идентификации просвета сосуда (рис. 2). Для получения оптимальных результатов следует тщательно соблюдать опубликованные профессиональные стандарты [111]. С учетом этих предостережений, КТА коронарных артерий можно рассматривать в качестве альтернативы исследованиям с выявлением ишемии, особенно у пациентов

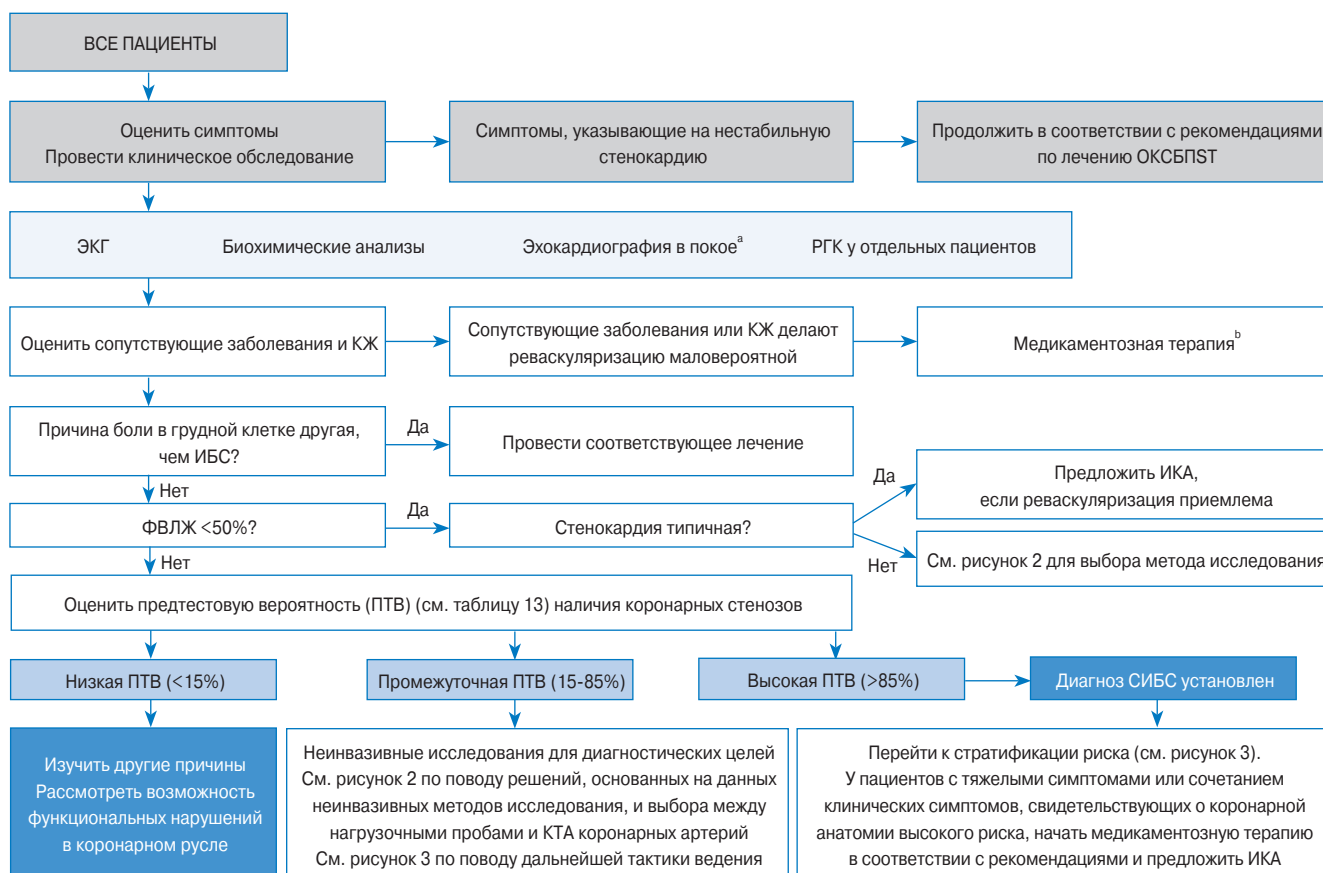


Рис. 1. Начальный алгоритм диагностики у пациентов с подозрением на стабильную ИБС.

Примечание: ^а – можно пропустить у очень молодых и здоровых лиц с высоким подозрением на внесердечную причину боли в грудной клетке и пациентов с множеством заболеваний, у которых результаты эхокардиографии не влияют на дальнейшее ведение пациента, ^б – если диагноз СИБС сомнительный, перед началом лечения может быть целесообразным уточнение диагноза с помощью стресс-методов визуализации с фармакологической нагрузкой.

Сокращения: ИБС – ишемическая болезнь сердца, КТА – компьютерная томографическая ангиография, РГК – рентгенография грудной клетки, ЭКГ – электрокардиография, ИКА – инвазивная коронарная ангиография, ФВЛЖ – фракция выброса левого желудочка, ПТВ – предтестовая вероятность, СИБС – стабильная ишемическая болезнь сердца.

с симптомами боли в грудной клетке и промежуточной ПТВ менее <50% [112].

6.2.4. Нагрузочные пробы для диагностики ишемии

6.2.4.1. Стресс-ЭКГ

В связи с простотой проведения и широкой доступностью, проба с физической нагрузкой на беговой дорожке (тредмиле) или велоэргометре, под контролем ЭКГ в 12-ти отведениях, остается полезным вариантом (табл. 14) в диагностике у пациентов с подозрением на СИБС, имеющих ПТВ (15–65%), при которой данный метод хорошо работает (см. выше). Подробное описание процедуры нагрузочной пробы, ее интерпретации, влияния препаратов и других факторов на проведение пробы, а также рабочие характеристики пробы в особых группах можно найти в предыдущей версии этих Рекомендаций на web-сайте ЕОК [3].

Основные диагностически значимые отклонения при ЭКГ с физической нагрузкой заключаются

в горизонтальной или косонисходящей депрессии сегмента ST $\geq 0,1$ мВ, сохраняющейся в течение не менее 0,06–0,08 сек после точки J, в одном или нескольких отведениях. Следует отметить, что приблизительно у 15% пациентов диагностически значимые изменения сегмента ST возникают только в фазе восстановления. Данный метод также позволяет получить дополнительную информацию, в частности, оценить реакцию ЧСС и АД, симптомы и достигнутый уровень рабочей нагрузки, что имеет как диагностическое, так и прогностическое значение.

Чтобы получить максимальную диагностическую информацию от ЭКГ с физической нагрузкой, данный метод должен быть остановлен по симптому или признаку и проводиться без влияния антиишемических препаратов. Существует множество обзоров и мета-анализов по характеристикам ЭКГ с физической нагрузкой в плане диагностики ИБС, которые демонстрируют разную диагностическую мощьность в зависимости от выбранного порога для установле-

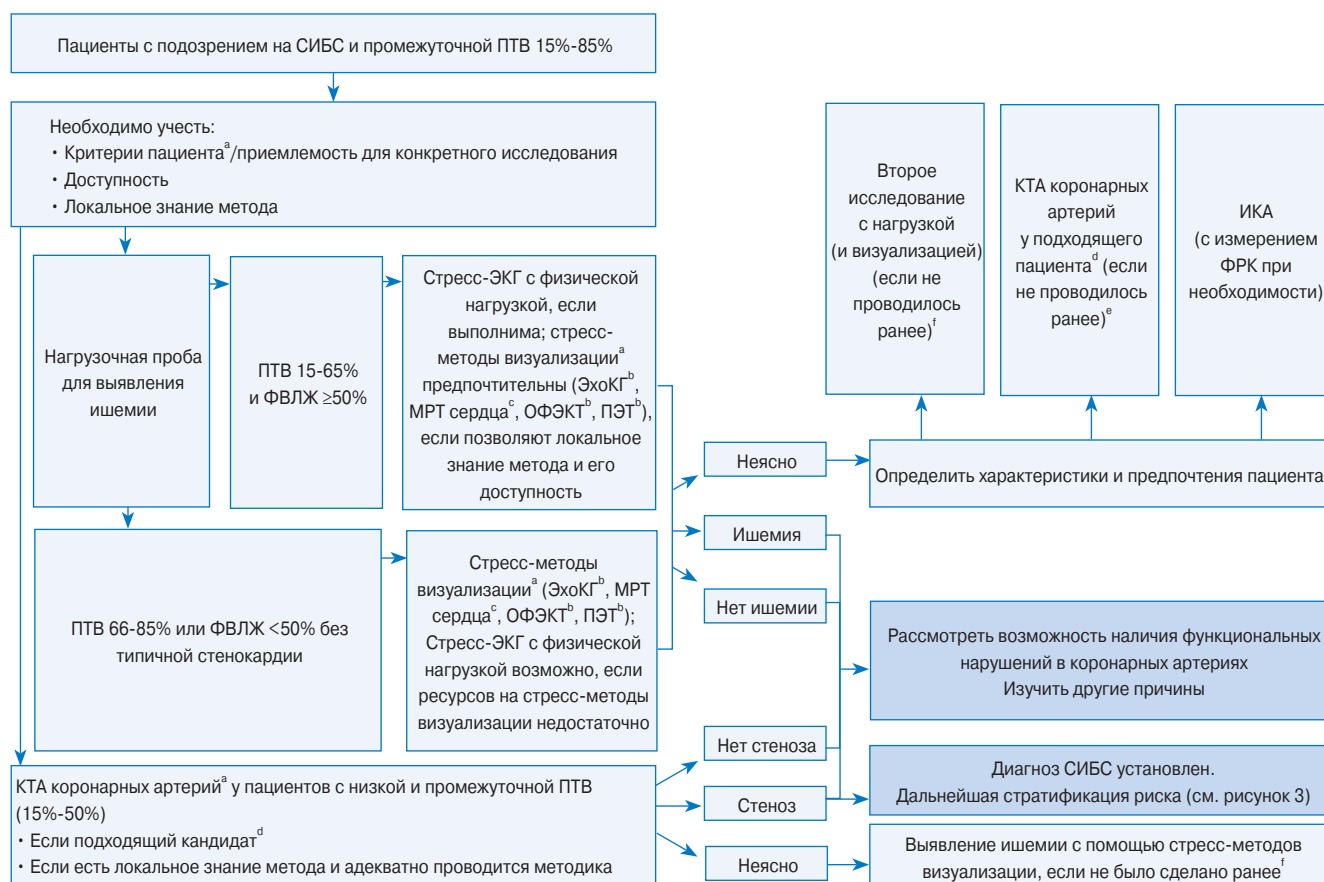


Рис. 2. Неинвазивные исследования у пациентов с подозрением на СИБС и промежуточной предтестовой вероятностью.

Примечание: ^a – следует соотносить риск воздействия изучения с возрастом пациента, ^b – у пациентов, неспособных выполнить пробу с физической нагрузкой, вместо нее следует провести Эхо-КГ или ОФЭКТ/ПЭТ с фармакологической нагрузкой, ^c – МРТ сердца проводится только с использованием фармакологической нагрузки, ^d – характеристики пациента должны быть такими, чтобы результаты выявления стеноза при полной диагностической КТА коронарных артерий были высоко вероятными (см. раздел 6.2.5.1.2); результат следует считать неясным у пациентов с тяжелым диффузным или локальным кальцинозом, ^e – продолжить как указано в рамке для КТА внизу слева, ^f – продолжить как указано в рамке для стресс-методов выявления ишемии.

Сокращения: ИБС – ишемическая болезнь сердца, КТА – компьютерная томографическая ангиография, МРТ – магнитно-резонансная томография, ЭКГ – электрокардиография, ИКА – инвазивная коронарная ангиография, ФВЛЖ – фракция выброса левого желудочка, ПЭТ – позитронная эмиссионная томография, ПТВ – предтестовая вероятность, СИБС – стабильная ишемическая болезнь сердца, ОФЭКТ – однофотонная эмиссионная компьютерная томография.

ния диагноза. Если считать пробу положительной при выявлении депрессии ST при физической нагрузке $\geq 0,1$ мВ или ≥ 1 мм, то сообщаемые уровни чувствительности и специфичности в обнаружении значимой ИБС (обычно наличие стенозов диаметром $\geq 50\%$) варьируют от 23% до 100% (среднее 68%) и от 17 до 100% (среднее 77%), соответственно [91]. При включении в анализ только исследований, спланированных таким образом, чтобы избежать ошибки верификации, опубликованные уровни чувствительности составляют 45–50%, а специфичности — 85–90% (табл. 12) [94, 95]. Дополнительное проведение исследования с сердечно-легочной физической нагрузкой может существенно увеличить чувствительность [113], однако такая комбинация исследований широко не используется.

Важно помнить, что эти значения верны только для пациентов без значимых отклонений на ЭКГ на исходном этапе. Стресс-ЭКГ с физической нагрузкой не имеет диагностической ценности при наличии БЛНПГ, навязанном ритме сердца и синдроме Вольфа-Паркинсона-Уайта — в этих случаях изменения на ЭКГ нельзя интерпретировать корректно. Кроме того, ложноположительные результаты чаще встречаются у пациентов с отклонениями на ЭКГ в покое при наличии ГЛЖ, электролитного дисбаланса, нарушений внутрижелудочковой проводимости, фибрилляции предсердий [78, 114], а также при использовании сердечных гликозидов.

Стресс-ЭКГ с физической нагрузкой также менее чувствительна и специфична у женщин [95]. Тем не менее, в недавно проведенном рандомизированном исследовании, в котором начальный диагностический алгоритм с радиоизотопной перфузионной сцинтиграфией миокарда при нагрузке сравнивали со стандартной нагрузочной пробой на тредмиле у симптоматических женщин с подозрением на ИБС, сохранной функциональной способностью и возможностью проведения пробы, не было выявлено добавочной пользы более дорогостоящей стратегии со сцинтиграфией в отношении клинических исходов [115].

У ряда пациентов результаты стресс-ЭКГ с физической нагрузкой неубедительные; например, если уровень 85% от максимальной ЧСС не достигается, несмотря на отсутствие симптомов или признаков ишемии; если физическая нагрузка ограничена в связи с ортопедическими или другими несердечными проблемами; либо если изменения на ЭКГ неоднозначные. У таких пациентов необходимо сделать выбор в пользу альтернативных неинвазивных методов визуализации с фармакологической нагрузкой (рис. 2). У адекватно подобранных пациентов (рис. 2) еще одним вариантом является КТА коронарных артерий. Более того, “нормальные” результаты стресс-ЭКГ у пациентов, принимающих антишеми-

Таблица 14

Стресс-ЭКГ с физической нагрузкой при первичном диагностическом обследовании в связи стенокардией или для оценки симптомов

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b	Ссылка ^c
Стресс-ЭКГ с физической нагрузкой рекомендуется в качестве начального метода для установления диагноза СИБС у пациентов с симптомами стенокардии и промежуточной ПТВ выявления ИБС (15-65%) (табл. 13), не принимающих антиишемические препараты, кроме случаев, когда пациент не может выполнить физическую нагрузку, либо если изменения на ЭКГ делают ее оценку невозможной.	I	B	115, 116
Стресс-метод визуализации рекомендуется в качестве варианта начального метода диагностики, если позволяют локальное знание метода и его доступность.	I	B	117-120
Стресс-ЭКГ с физической нагрузкой следует рассматривать к проведению у пациентов, получающих лечение, для оценки контроля симптомов и ишемии.	Ila	C	-
Стресс-ЭКГ с физической нагрузкой у пациентов с депрессией сегмента ST $\geq 0,1$ мВ на ЭКГ в покое или принимающих сердечные гликозиды не рекомендуется проводить с диагностическими целями.	III	C	-

Примечание: ^a – класс рекомендации, ^b – уровень доказательств, ^c – источники, поддерживающие уровни доказательств.

Сокращения: ИБС – ишемическая болезнь сердца, ЭКГ – электрокардиография, ПТВ – предстеновая вероятность, СИБС – стабильная ишемическая болезнь сердца.

ческие препараты, не исключают наличия значимых поражений коронарных артерий.

Пробы с физической нагрузкой могут также быть полезными для оценки эффективности медикаментозного лечения или после реваскуляризации, либо как вспомогательный метод при назначении режима физических упражнений после достижения контроля симптомов. По этим показаниям пробы с физической нагрузкой следует проводить на фоне лечения с целью оценки контроля ишемии или переносимости нагрузки. Влияние плановых периодических проб с физической нагрузкой на исходы у пациентов формально не оценивали.

6.2.4.2. Методы визуализации при нагрузке (см. web-приложение)

6.2.4.2.1. Стресс-эхокардиография. Стресс-ЭхоКГ проводят на фоне физической нагрузки (на тредмиле или велоэргометре), либо введения лекарственных средств [121]. Физические упражнения обеспечивают более физиологические условия, чем фармакологические методы, и дают дополнительную информацию о физиологии, например, о времени длительности выполнения пробы и рабочей нагрузке, а также об изменениях ЧСС, АД и ЭКГ. Таким образом, при

Таблица 15
Стресс-методы исследований с физической
или фармакологической нагрузкой
в сочетании с методами визуализации

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b	Ссылка ^c
Стресс-метод визуализации рекомендуется в качестве начального метода для диагностики СИБС, если ПТВ составляет 66-85% или если ФВЛЖ <50% у пациентов, не имеющих типичной стенокардии.	I	B	143, 144
Стресс-метод визуализации рекомендуется у пациентов с особенностями ЭКГ, препятствующими точной интерпретации отклонений на ЭКГ во время нагрузки.	I	B	117, 145
По возможности, следует отдавать предпочтение методам с физической нагрузкой, а не методам с фармакологической нагрузкой.	I	C	-
Стресс-метод визуализации следует рассматривать к проведению у симптоматических пациентов с проведенной ранее реваскуляризацией (ЧКВ или КШ).	Ila	B	146, 147
Стресс-метод визуализации следует рассматривать к проведению для оценки функциональной тяжести промежуточных поражений по данным коронарной ангиографии.	Ila	B	148, 149

Примечание: ^a – класс рекомендации, ^b – уровень доказательств, ^c – источники, поддерживающие уровни доказательств.

Сокращения: КШ – коронарное шунтирование, ЭКГ – электрокардиография, ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство, ПТВ – предстеновая вероятность, СИБС – стабильная ишемическая болезнь сердца.

наличии возможности проба с физической нагрузкой является методом выбора (табл. 15).

С другой стороны, фармакологический метод предпочтителен, если уже имеется значительное нарушение движения стенки (введение добутамин для оценки жизнеспособности) и/или если пациент не может адекватно выполнить режим физической нагрузки. До недавнего времени стресс-ЭхоКГ основывалась на выявлении индуцируемых нарушений утолщения стенки как одного из маркеров ишемии (несоответствие между доставкой и потребностью). Поскольку большинство данных по диагностической точности были получены с использованием этого стандарта, нужно предостеречь в том, что значения чувствительности и специфичности, учитываемые в этих рекомендациях (табл. 12), в огромной степени основываются на старых исследованиях, проведенных в то время, когда контрастные препараты широко не использовались в клинической практике.

Фармакологическим препаратом выбора для индукции несоответствия между доставкой и потребностью является добутамин. Контрастная эхокардиография миокарда, при которой используются микропузырьки, позволяет оценить перфузию миокарда,

что позволяет получить дополнительную информацию вдобавок к оценке утолщения стенки во время стресс-ЭхоКГ как с введением вазодилататора, так и с инотропной нагрузкой [122, 123]. Такой подход, однако, широко не используется клинически.

Контрастные средства необходимо использовать у всех пациентов, проходящих любые формы стресс-ЭхоКГ, если два или более соседних сегмента (модель ЛЖ с 17 сегментами) хорошо не визуализируется в покое [122]. Использование контраста во время стресс-ЭхоКГ не только увеличивает качество изображения, но и повышает уверенность интерпретатора и повышает точность выявления ИБС [122, 124]. Тканевая доплер-эхокардиография, в том числе в режиме измерения скорости деформации, также способна улучшить диагностические параметры стресс-ЭхоКГ за счет улучшения способности ЭхоКГ выявлять ишемию помимо оценки движения стенки [125].

6.2.4.2.2. Перфузионная сцинтиграфия миокарда (однофотонная эмиссионная компьютерная томография и позитронная эмиссионная томография). Радиофармацевтические препараты технеция-99m (^{99m}Tc) — наиболее широко используемые индикаторы, применяемые при однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ) в сочетании с симптом-лимитирующей пробой с физической нагрузкой на велоэргометре или тредмиле (табл. 15). Таллий-201 (²⁰¹Tl) ассоциируется с большим излучением, и на сегодняшний день его используют реже. Новые гамма-камеры для ОФЭКТ позволяют значительно уменьшить уровень излучения и/или время получения изображения [126].

Вне связи с используемым радиофармпрепаратом или гамма-камерой, перфузионную сцинтиграфию с помощью ОФЭКТ проводят для получения изображений регионального захвата изотопа, которые позволяют наблюдать относительный региональный кровоток в миокарде. При использовании данного метода гипоперфузия миокарда характеризуется снижением захвата изотопа во время нагрузки, по сравнению с его захватом в покое. Повышенный захват вещества для оценки перфузии миокарда в легочных полях означает индуцированную стрессом дисфункцию желудочков у пациентов с тяжелой или протяженной ИБС [127]. Как и при использовании любых стресс-методов визуализации, перфузионная ОФЭКТ миокарда также позволяет сделать более чувствительный прогноз наличия ИБС, чем ЭКГ с физической нагрузкой (табл. 12).

Важными неперфузионными предикторами тяжелой ИБС являются транзиторная ишемическая дилатация и снижение фракции выброса после нагрузки.

Фармакологическая нагрузочная проба с перфузионной сцинтиграфией показана у пациентов, которые не могут адекватно выполнить режим физиче-

ской нагрузки, либо может быть проведена в качестве альтернативы нагрузочной пробе. Аденозин может провоцировать бронхоспазм у пациентов с бронхиальной астмой за счет активации аденозиновых рецепторов A_1 , A_{2B} и A_3 , помимо активации аденозиновых рецепторов A_{2A} , что приводит к гиперемии. Это ограничение существует несмотря на используемый метод визуализации, однако в таких случаях в качестве альтернативного вещества для индукции стресса можно использовать добутамин или регаденосон [128], селективный агонист рецепторов A_{2A} .

Визуализация перфузии с помощью позитронной эмиссионной томографии (ПЭТ) лучше, чем ОФЭКТ, в выявлении СИБС с точки зрения качества изображения, определенности интерпретации и диагностической точности [129]. Тем не менее, сканеры для ОФЭКТ и индикаторы для методов визуализации более широко доступны и менее дорогостоящие, чем ПЭТ-сканеры и позитронно-эмиссионные радиоактивные индикаторы (такие как ^{82}Rb , ^{13}N -аммоний) [130]. Таким образом, по сравнению с другими методами визуализации, ПЭТ менее широко используется в диагностике СИБС. ПЭТ обладает уникальной способностью количественной оценки кровотока в мл/мин/г миокарда, что позволяет выявить микрососудистое заболевание [131].

6.2.4.2.3. Стресс-МРТ сердца. Магнитно-резонансную томографию (МРТ) сердца с фармакологической нагрузкой путем инфузии добутамина можно использовать для выявления нарушений движения стенок, вызванных ишемией [132]. Было показано, что данный метод характеризуется такими же характеристиками безопасности, что и стресс-ЭхоКГ с добутамином [133, 134]. Стресс-МРТ сердца с добутамином может быть полезной у пациентов с недостаточно оптимальным акустическим окном [132, 135], особенно если им противопоказана фармакологическая визуализация перфузии с использованием аденозина (табл. 15).

Перфузионная МРТ сердца используется более широко, чем стресс-МРТ сердца с добутамином. Недавно проведенные исследования подтвердили высокую диагностическую точность визуализации перфузии с помощью МРТ сердца при мощности магнитного поля 1,5 Тесла (Т), по сравнению с радиоизотопной перфузионной скинтиграфией миокарда [102, 136].

Недавно были пересмотрены детали протоколов нагрузки и визуализации [137]. Анализ проводится либо визуально, с целью выявления областей сниженной перфузии с низким сигналом, либо с компьютерным обеспечением для определения наклона кривой увеличения сигнала от миокарда во время первого прохождения. Количественные измерения при перфузионной МРТ сердца демонстрируют хорошую корреляцию с измерениями ФРК [138]. Использование высокомошных магнитов при 3,0 Т, хотя они

не столь широко доступны, обеспечивает более высокую диагностическую точность, по сравнению со сканерами мощностью 1,5 Т [139, 140].

6.2.4.2.4. Гибридные методы. В настоящее время в ряде центров применяются гибридные методы визуализации, такие как ОФЭКТ/ТК, ПЭТ/ПТ и ПЭТ/МРТ сердца. Гибридные методы визуализации — это новый подход, объединяющий функциональные и анатомические аспекты, что открывает большие перспективы для клинического применения в будущем. Малочисленные данные, полученные к настоящему времени, указывают на более высокую диагностическую точность, по сравнению с каждым из методов по отдельности [141]. В первых сообщениях также обращается внимание на прогностическое значение результатов гибридных методов визуализации [142].

6.2.5. Неинвазивные методы оценки анатомии коронарных артерий

6.2.5.1. Компьютерная томография

Пространственное и временное разрешение, а также охват объема современных мультidetекторных (мультирезовых) КТ-систем достаточны для того, чтобы получить отчетливое изображение коронарных артерий у многих пациентов [150]. Одним из опасений является доза излучения, в связи с чем необходимо предпринимать особые меры, чтобы избежать ненужно высоких доз излучения при использовании КТ с целью визуализации коронарных артерий [151]. КТ-визуализацию коронарных артерий можно проводить без введения контраста (для определения индекса коронарного кальция) или после внутривенной инъекции йодированного контраста (КТА коронарных артерий).

6.2.5.1.1. Индекс коронарного кальция. Мультidetекторная КТ позволяет выявить кальциноз коронарных артерий в усиленных без помощи контраста наборах данных. По соглашению, пиксели с плотностью больше порогового значения 130 единиц по шкале Хаунсфильда (НУ) считают за коронарный кальций. Кальцинированные поражения обычно количественно описывают с помощью “индекса Агатстона” [152].

За исключением пациентов с почечной недостаточностью, у которых может иметься кальциноз средней оболочки артерии (медиакальциноз), коронарный кальций является исключительно следствием коронарного атеросклероза. Количество кальция коррелирует грубо с общим объемом атеросклероза в коронарных артериях [153], однако его корреляция со степенью сужения просвета очень низкая. Даже при тяжелом кальцинозе вовсе не обязательно имеется стеноз просвета, а “нулевой” индекс коронарного кальция не исключает стенозов коронарных артерий у лиц с симптомами (табл. 16), особенно у молодых лиц и при острых симптомах [154].

Таблица 16
Компьютерная томографическая ангиография
коронарных артерий в диагностике стабильной ИБС

Рекомендации	Класс ^а	Уровень ^б
КТА коронарных артерий следует рассматривать как альтернативу стресс-методам визуализации в плане исключения СИБС у пациентов с низкой или промежуточной ПТВ выявления СИБС, у которых можно ожидать хорошего качества изображения.	IIa	C
КТА коронарных артерий следует рассматривать к проведению у пациентов с низкой или промежуточной ПТВ выявления СИБС после получения неубедительного результата ЭКГ с физической нагрузкой или стресс-метода визуализации, либо у пациентов с противопоказаниями к нагрузочным пробам, с целью избежать, ненужной инвазивной коронарной ангиографии, если можно ожидать полностью качественного диагностического изображения при КТА коронарных артерий.	IIa	C
При наличии коронарного кальция по данным КТ не рекомендуется выявлять лиц со стенозами коронарных артерий.	III	C
КТА коронарных артерий не рекомендуется проводить у пациентов с реваскуляризацией миокарда в анамнезе.	III	C
КТА коронарных артерий не рекомендуется в качестве "скринингового" метода у бессимптомных лиц без клинического подозрения на наличие ИБС.	III	C

Примечание: ^а – класс рекомендации, ^б – уровень доказательств.

Сокращения: КТА – компьютерная томографическая ангиография, ЭКГ – электрокардиография, ПТВ – предстесовая вероятность, СИБС – стабильная ишемическая болезнь сердца.

6.2.5.1.2. КТ-ангиография коронарных артерий.

После внутривенной инъекции контрастного вещества КТ позволяет визуализировать просвет коронарных артерий. Необходимыми условиями является адекватный выбор технологии (как минимум 64-срезовый КТ) и пациентов, а также тщательная подготовка пациентов. Согласно заключению экспертов, проведение КТА коронарных артерий следует рассматривать только у пациентов с адекватной способностью задерживать дыхание, без тяжелого ожирения, с благоприятным индексом кальция (т.е. <400 по шкале Агатстона) и его распределением, имеющих синусовый ритм сердца с ЧСС 65 ударов в минуту (уд/мин) или меньше (желательно 60 уд/мин или меньше) [111]. При необходимости, рекомендуется использовать короткодействующие β-адреноблокаторы или другие брадикардитические препараты.

Учитывая, что специфичность КТА коронарных артерий уменьшается при увеличении количества коронарного кальция [103, 155, 156], и было обнаружено, что у симптоматических пациентов с индексом Агатстона >400 широко встречаются стенозы коронарных артерий [157], целесообразно не переходить к КТА коронарных артерий, если индекс коронарного кальция >400 [158]. Тем не менее, на уровне

пациента посегментная оценка кальциноза оказывает более сильное влияние на диагностическую точность, чем общее содержание кальция [159], причем влияние кальция на точность КТА коронарных артерий менее выражено при меньших значениях ЧСС и при использовании современных КТ-систем [160, 161]. В случае, если индекс коронарного кальция не определялся и кальциноз наблюдается только по завершении КТ-ангиографического сканирования, может быть благоразумным воздержаться от количественной оценки стеноза в областях распространенного кальциноза и признать результаты исследования "неясными" (рис. 2).

У пациентов с подозрением на ИБС, многоцентровые исследования с использованием 64-срезовой КТ продемонстрировали уровни чувствительности метода 95–99% и его специфичности 64–83% (табл. 12), а также прогностическое значение отрицательного результата на уровне 97–99% при выявлении лиц со стенозом как минимум одной коронарной артерии по данным ИКА [103, 105]. Мета-анализы менее крупных исследований подтверждают высокую чувствительность (98–99%) и прогностическое значение отрицательного результата (99–100%), в сочетании с более низкой специфичностью (82–89%) и прогностическим значением положительного результата (91–93%) [162]. В многоцентровом исследовании с участием пациентов с ранее диагностированной ИБС, прошедших ЧКВ и перенесших ИМ, диагностическая точность была меньше (чувствительность 85% и специфичность 90%) [104]. Тяжелый кальциноз коронарных артерий отрицательно влияет на точность КТА коронарных артерий [155, 159]. Кроме того, КТА коронарных артерий остается менее надежным методом у пациентов с коронарными стентами, в связи с артефактами, вызванными наличием металла и небольшим пространственным разрешением КТ. Оценка шунтов к коронарным артериям в высшей степени точна, тогда как оценка неизменных коронарных сосудов у пациентов после шунтирования затруднена и склонна приводить к ложноположительным результатам [163, 164].

Хотя в настоящее время отсутствуют проспективные исследования с рандомизацией пациентов в группы с проведением КТА коронарных артерий или без нее и оценкой жестких клинических конечных точек у пациентов со стабильными приступами боли в грудной клетке (так же, как и для других методов визуализации), данные из регистров подтверждают превосходный прогноз, если при КТА выявляется отсутствие стенозов коронарных артерий [165–167]. Показания к проведению КТА коронарных артерий суммарно приводятся на рисунке 2.

Диагностические характеристики КТА коронарных артерий лучше всего у лиц с низкой или промежуточной ПТВ выявления заболевания [162, 168].

Так, КТА коронарных артерий может быть полезной в исключении коронарных стенозов у таких пациентов, если, на основании характеристик пациента, можно ожидать хорошего качества изображения и приемлемо низкого уровня излучения, и если имеется адекватное оборудование и знание метода. При тех же самых условиях КТА коронарных артерий также должна рассматриваться к проведению у пациентов, у которых результаты нагрузочной пробы противоречат клиническому суждению (например, при положительном результате нагрузочной пробы, когда клиническое суждение свидетельствует об отсутствии тяжелого стеноза), когда иначе следовало бы выбрать ИКА для исключения ИБС (табл. 16).

Учитывая частоту ложноположительных результатов нагрузочных проб в некоторых популяциях, как, например, у пациентов с ГЛЖ, КТА коронарных артерий может служить методом первой линии у отдельных лиц. Тем не менее, КТА коронарных артерий не может исключить функциональных нарушений в коронарных артериях у таких пациентов. Отсутствуют данные в поддержку “скрининговой” КТА коронарных артерий у бессимптомных пациентов, и КТА нельзя использовать для этой цели [2]. Новые разработки в области КТА коронарных артерий, такие как КТ-ФРК, требуют дальнейшей валидации [169].

6.2.5.2. МР-ангиография коронарных артерий

Магнитно-резонансная (МР) ангиография коронарных артерий обеспечивает неинвазивную визуализацию коронарных артерий при отсутствии воздействия ионизирующего излучения на пациента. Недавно проведенное небольшое многоцентровое исследование показало, что при анализе, основанном на пациентах, уровни чувствительности, специфичности, а также прогностические значения положительного и отрицательного результата составляют, соответственно, 88, 72, 71 и 88% [170]. Тем не менее, основными ограничениями остаются длительное время получения изображения, более низкое пространственное разрешение и зависимость от оператора [171]. Преимущества данного метода включают общую оценку анатомии и функции сердца в рамках одного исследования. Тем не менее, на данный момент МР-ангиография коронарных артерий все еще должна рассматриваться как исследовательский инструмент и не рекомендуется для рутинной клинической практики при диагностической оценке СИБС.

6.3. Инвазивная коронарография (см. web-приложение)

Неинвазивные исследования позволяют установить вероятность наличия обструктивного поражения коронарных артерий с приемлемой степенью определенности. Таким образом, ИКА будет лишь

в редких случаях необходимой у стабильных пациентов с подозрением на ИБС, для единственной цели — установления или исключения диагноза. Такие ситуации могут возникнуть у пациентов, не способных пройти стресс-методы визуализации [172], пациентов со сниженной ФВЛЖ <50% и типичной стенокардией (рис. 1) или лиц определенных профессий, таких как пилоты, в связи с регуляторными вопросами. Тем не менее, ИКА может быть показана после неинвазивной стратификации риска с целью определения возможностей проведения реваскуляризации. У пациентов с высокой ПТВ и тяжелыми симптомами, либо сочетанием клинических признаков, указывающих на высокий риск событий, ранняя ИКА без предыдущей неинвазивной стратификации риска может быть хорошей стратегией идентификации поражений, потенциально подходящих для реваскуляризации (рис. 1). Измерение ФРК показано, если его проведение уместно [172].

Методы проведения ИКА существенно улучшились за последнее время, что привело к уменьшению частоты осложнений и раннему вставанию после процедуры. Это особенно справедливо для ИКА, проводимой через лучевую артерию [173]. Совокупная частота основных осложнений, связанных с рутинной бедренной диагностической катетеризацией (в основном кровотечение, требующее переливания крови), все еще остается в пределах 0,5–2% [174]. Совокупная частота смерти, развития ИМ или инсульта составляет порядка 0,1–0,2% [175].

ИКА нельзя проводить у пациентов со стенокардией, которые отказываются от инвазивных процедур, предпочитают избегать реваскуляризации, которые не являются кандидатами для ЧКВ или КШ, или у которых предполагается, что реваскуляризация не приведет к улучшению функционального статуса или качества жизни.

Внутрикоронарные методы диагностической оценки коронарной анатомии вкратце упомянуты в web-приложении к этому документу.

6.4. Стратификация риска событий

Долгосрочный прогноз СИБС зависит от многих факторов, таких как клинические и демографические показатели, функция ЛЖ, результаты нагрузочной пробы и оценки коронарной анатомии по данным ангиографических методов.

При обсуждении стратификации риска с пациентами со стабильной ИБС, риск события (осложнения) означает, главным образом, риск сердечно-сосудистой смерти или развития ИМ, хотя в некоторых исследованиях сердечно-сосудистые конечные точки включали более широкий ряд событий. Поскольку такой исход как смерть от любой причины определяется точнее, чем другие, более слабые конечные точки, включая ИМ, в настоящих Рекомендациях

Таблица 17

Определения риска для разных диагностических методов^a

Стресс-ЭКГ с физической нагрузкой ^b	Высокий риск	Смертность от ССЗ >3% в год.
	Промежуточный риск	Смертность от ССЗ от 1 до 3% в год.
	Низкий риск	Смертность от ССЗ <1% в год.
Методы визуализации ишемии	Высокий риск	Площадь ишемии >10% (>10% для ОФЭКТ; малочисленные количественные данные для МРТ сердца, вероятно ≥2/16 сегментов с новыми дефектами перфузии или ≥3 сегментов с дисфункцией, вызванной добутамином; ≥3 сегментов ЛЖ по данным стресс-ЭхоКГ).
	Промежуточный риск	Площадь ишемии от 1 до 10% или любая ишемия, менее выраженная, чем при высоком риске, по данным МРТ сердца или стресс-ЭхоКГ.
	Низкий риск	Нет ишемии.
КТА коронарных артерий ^c	Высокий риск	Значимые поражения из категории высокого риска (трехсосудистое поражение с проксимальными стенозами, стеноз СЛКА и проксимальный стеноз ПМЖВ).
	Промежуточный риск	Одно или несколько значимых поражений в одной или нескольких коронарных артериях (крупные артерии или в проксимальных отделах), но не из категории высокого риска.
	Низкий риск	Нормальные коронарные артерии или только бляшки.

Примечание: ^a – подробное объяснение обоснования схемы стратификации риска см. в web-приложении, ^b – взято с номограммы (см. web-приложение, рисунок W1) или <http://www.cardiology.org/tools/medcalc/duke/>, ^c – см. рисунок 2, учесть возможную переоценку наличия значимого многососудистого поражения по данным КТА коронарных артерий у пациентов с высокой или промежуточной ПТВ (=50%) и/или тяжелым диффузным или локальным кальцинозом коронарных артерий, а также рассмотреть проведение дополнительной нагрузочной пробы у пациентов без тяжелых симптомов, перед проведением ИКА.

Сокращения: ИБС – ишемическая болезнь сердца, МРТ – магнитно-резонансная томография, КТА – компьютерная томографическая ангиография, ССЗ – сердечно-сосудистое заболевание, ЭКГ – электрокардиография, ИКА – инвазивная коронарная ангиография, СЛКА – ствол левой коронарной артерии, ПТВ – предтестовая вероятность, ОФЭКТ – однофотонная эмиссионная компьютерная томография.

риск события классифицируют по отношению к этой жесткой конечной точке. Процесс стратификации риска служит целям выявления пациентов с высоким риском событий, которые получают пользу от реваскуляризации помимо улучшения симптомов.

Определение группы высокого риска событий, включающей пациентов, которые получают пользу от реваскуляризации, изменилось в сравнении с предыдущей версией этих Рекомендаций. Ранее идентификация высокого риска событий основывалась исключительно на индексе Дьюка для тредмил-теста, и ежегодный риск сердечно-сосудистой смерти >2% считали порогом, выше которого рекомендовалось проведение коронарной ангиографии для выявления потребности в реваскуляризации [3]. Это значение было основано на уровне сердечно-сосудистой смертности в группах плацебо в исследованиях популяций “высокого риска”, таких как MICRO-HOPE (Microalbuminuria, cardiovascular, and renal sub-study of the Heart Outcomes Prevention Evaluation study) у пациентов с диабетом [176] и IONA (Impact Of Nicorandil in Angina) [177], в которых ежегодные уровни сердечно-сосудистой смертности составили >2%.

В настоящих Рекомендациях пациентами с высоким риском событий считаются пациенты с ежегодной смертностью >3%. Как показано в web-приложении, показатели, ориентированные как на ишемию, так и на анатомию, приводят к похожим заключениям при выявлении того, у каких пациентов с таким высоким риском событий на фоне только медикаментозного лечения процедуры реваскуляризации

становятся благоприятными с точки зрения влияния на прогноз. В связи с этим, в этих Рекомендациях целью является предложение управляемой риском событий стратегии диагностики для выявления пациентов с ежегодной смертностью >3%.

Для целей настоящих Рекомендаций пациентами с низким риском событий считаются пациенты с ежегодной смертностью <1%, что похоже на определение, выбранное в предыдущей версии документа [3]. В группе с промежуточным риском событий ежегодная смертность составляет >1%, но <3% (табл. 17).

Последовательность оценки риска можно описать следующим образом:

- 1) Стратификация риска по данным клинического обследования
- 2) Стратификация риска по данным оценки функции ЛЖ
- 3) Стратификация риска по данным оценки реакции на нагрузочную пробу
- 4) Стратификация риска по данным изучения коронарной анатомии.

Стратификация риска событий в целом похожа на пирамидальную структуру, в которой все пациенты со стратификацией риска по данным клинического обследования составляют самое базовое требование, далее идут пациенты с оценкой функции ЛЖ по данным ЭхоКГ в покое и, в большинстве случаев, с неинвазивной оценкой ишемии или коронарной анатомии (которая обычно проводится в процессе установления диагноза СИБС, как обсуждалось выше). Проведение ИКА для стратификации риска требуется только в отдельной подгруппе пациентов.

6.4.1. Стратификация риска событий по данным клинического обследования

Сбор клинического анамнеза и физикальное обследование могут предоставить ценную прогностическую информацию. В стратификацию риска событий на этом уровне может быть гармонично включено проведение ЭКГ, а результаты лабораторных методов исследования, изучавшихся в предыдущем разделе, могут еще больше модифицировать оценку риска событий. Было показано, что сахарный диабет, артериальная гипертензия, курение в настоящее время и высокий уровень общего холестерина (без лечения или несмотря на лечение) являются предикторами неблагоприятного исхода у пациентов с СИБС и в других популяциях с установленным поражением коронарных артерий [178]. Среди факторов, которые необходимо учитывать — увеличение возраста, ввиду частого наличия хронического заболевания почек или заболевания периферических артерий [65, 179], перенесенного ИМ [180], симптомов и признаков сердечной недостаточности [180, 181], паттерн возникновения (недавнее появление или прогрессирование) и тяжесть стенокардии, особенно если она резистентна к терапии [45, 182]. Тем не менее, такая информация слишком сложна, чтобы ее разместить в виде клинически полезной шкалы риска событий у пациентов с СИБС, в связи с чем рекомендация заключается в использовании данных, особенно о тяжести стенокардии, чтобы модифицировать решения, принятые на основании ПТВ и результатов неинвазивной оценки ишемии/анатомии для определения прогноза (рис. 3).

Таблица 18

Стратификация риска по данным оценки функции желудочков с помощью ЭхоКГ в покое при стабильной ИБС

Рекомендации	Класс ^а	Уровень ^б
У всех пациентов с подозрением на СИБС рекомендуется проведение ЭхоКГ в покое для количественной оценки функции ЛЖ.	I	C

Примечание: ^а – класс рекомендации, ^б – уровень доказательств.

Сокращения: ЛЖ – левый желудочек, СИБС – стабильная ишемическая болезнь сердца.

6.4.2. Стратификация риска событий по данным оценки функции левого желудочка

Наиболее сильным предиктором долгосрочной выживаемости является функция ЛЖ. У пациентов с СИБС по мере снижения ФВЛЖ смертность возрастает. По данным регистра CASS (Coronary Artery Surgery Study), уровни 12-летней выживаемости у пациентов с ФВ $\geq 50\%$, 35–49% и $< 35\%$ составили 73, 54 и 21%, соответственно ($p < 0,0001$) [183]. Таким образом, пациент с ФВЛЖ $< 50\%$ уже подвергается высокому риску сердечно-сосудистой смерти (ежегодная смертность $> 3\%$), даже без учета дополнительных факторов риска событий, таких как протяженность ишемии. Поскольку сниженная ФВЛЖ $< 50\%$ приводит к такому значимому увеличению риска событий, представляется важным не пропустить сосудов с обструкцией, вызывающей ишемию у таких пациентов [184, 185]. В связи с этим, необходимо использовать стресс-методы визуализации вместо ЭКГ с физической нагрузкой (рис. 2).

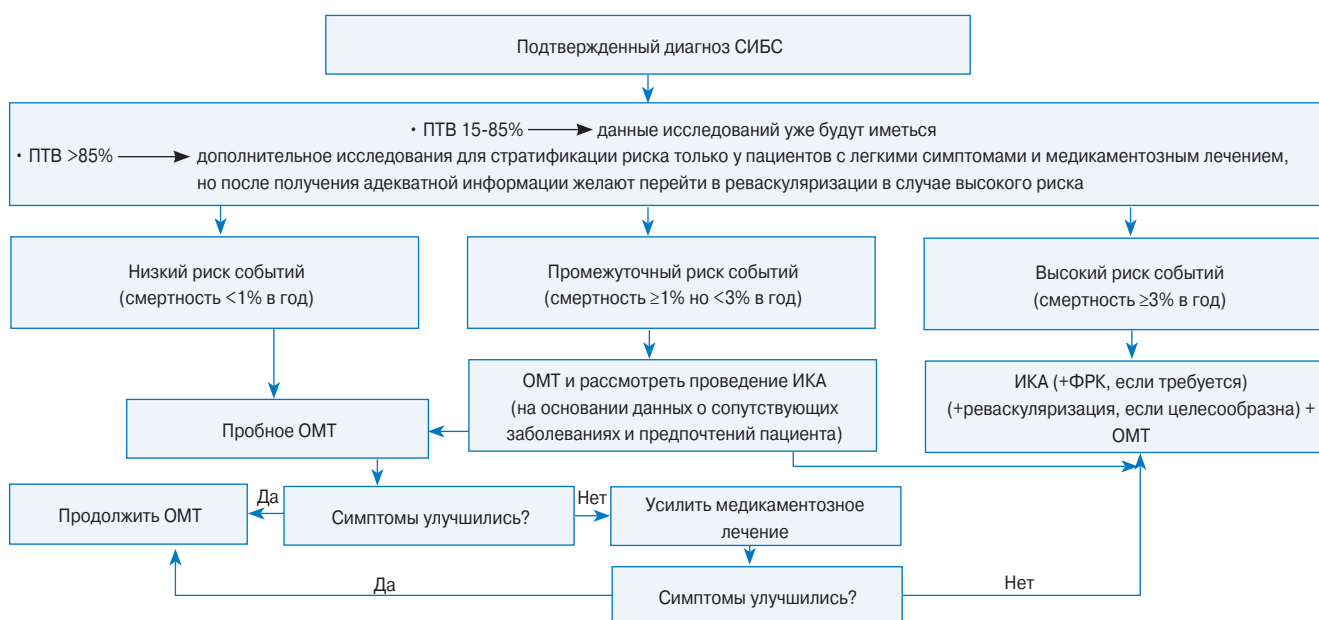


Рис. 3. Алгоритм ведения на основании определения риска для оценки прогноза у пациентов с болью в грудной клетке и подозрением на стабильную ИБС (выбор исследований – см. рисунок 2, определения риска событий – см. таблицу 17).
Сокращения: ИКА – инвазивная коронарная ангиография, ОМТ – оптимальная медикаментозная терапия, ПТВ – предтестовая вероятность, СИБС – стабильная ишемическая болезнь сердца.

Таблица 19

Стратификация риска по данным исследований, выявляющих ишемию

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b	Ссылка ^c
Стратификация риска рекомендуется на основании клинического обследования и результата нагрузочной пробы, первоначально проводившейся для установления диагноза СИБС.	I	B	109, 206-209
Стресс-метод визуализации для стратификации риска рекомендуется у пациентов с неубедительными результатами стресс-ЭКГ с физической нагрузкой. ^d	I	B	210
Стратификация риска с использованием стресс-ЭКГ (кроме случаев, когда пациенты не могут выполнить протокол нагрузки или у них на ЭКГ имеются изменения, которые делают интерпретацию ЭКГ невозможной) или, предпочтительно, стресс-метода визуализации, если позволяет локальное знание метода и его доступность, рекомендуются у пациентов со стабильной ИБС после существенного изменения уровня симптомов.	I	B	210-212
Стресс-метод визуализации рекомендуется для стратификации риска у пациентов с известной СИБС и ухудшением симптомов, если локализация и протяженность ишемии могут повлиять на принятие клинического решения.	I	B	146, 213-215
У пациентов с БЛНПГ следует рассматривать к проведению Эхо-КГ или ОФЭКТ с фармакологической нагрузкой.	Ila	B	216-218
У пациентов с навязанным ритмом сердца следует рассматривать к проведению стресс-ЭхоКГ или ОФЭКТ.	Ila	B	219, 220

Примечание: ^a – класс рекомендации, ^b – уровень доказательств, ^c – источники, поддерживающие уровни доказательств, ^d – у большинства таких пациентов стресс-методы визуализации проводят для установления диагноза СИБС.

Сокращения: ЭКГ – электрокардиография, БЛНПГ – блокада левой ножки пучка Гиса, СИБС – стабильная ишемическая болезнь сердца, ОФЭКТ – однофотонная эмиссионная компьютерная томография.

Хотя вероятность сохранной систолической функции ЛЖ высокая у пациентов с нормальной ЭКГ, отсутствием отклонений при РГК и перенесенного ИМ в анамнезе [186], бессимптомная дисфункция ЛЖ встречается довольно часто [187]. Таким образом, как уже обсуждалось выше, у всех пациентов с подозрением на СИБС рекомендуется проведение ЭхоКГ в покое (табл. 18).

6.4.3. Стратификация риска событий на основании результатов нагрузочных проб

У симптоматических пациентов с подозреваемой или известной ИБС необходимо проведение нагрузочной пробы для стратификации риска событий и ее использования в качестве основы для принятия терапевтических решений, если такие пациенты являются кандидатами на реваскуляризацию миокарда (табл. 19). Тем не менее, отсутствуют опубликованные рандомизированные исследования, демонстрирующие лучший исход у пациентов, рандомизированных на стратификацию риска событий по данным нагрузочной пробы, по сравнению с теми, кто не проходил такой стратификации, в связи с чем доказательная база состоит только из наблюдательных исследований. Поскольку большинство пациентов в любом случае будет проходить по одной и той же схеме диагностического обследования, эти результаты также можно использовать для стратификации риска событий. Пациенты с высокой ПТВ >85%, которые не нуждаются в диагностическом обследовании, должны пройти стресс-метод визуализации для целей стратификации риска событий, и у них следует обсудить показание для реваскуляризации с учетом риска событий у пациента, в соответствующих случаях (рис. 3). Если у пациентов с ПТВ >85% была проведена ранняя ИКА в связи с симптомами, может потребоваться дополнительно измерить

ФРК для стратификации риска событий, в соответствующих случаях (рис. 3). Чтобы получить руководство в проведении стресс-методов визуализации для идентификации жизнеспособности миокарда, мы ссылаемся на Рекомендации ЕОК по сердечной недостаточности [89].

6.4.3.1. ЭКГ при нагрузке

У пациентов с нормальной ЭКГ с физической нагрузкой и низким клиническим риском тяжелой ИБС прогноз исключительно благоприятный [109]. В одном из исследований, в котором 37% амбулаторных пациентов, направленных на неинвазивное обследование, удовлетворяли критериям низкого риска событий [182], и менее чем у 1% имелся стеноз ствола ЛКА или они умерли в течение 3-х лет. В связи с этим необходимо, по возможности, использовать менее затратные варианты, такие как проба на тредмиле, для начальной стратификации риска событий, при этом лица с высоким риском событий должны быть направлены на коронарную ангиографию.

Прогностические маркеры пробы с физической нагрузкой включают толерантность к физической нагрузке, реакцию АД и индуцированную нагрузкой ишемию (клиническую и по ЭКГ). Максимальная толерантность к физической нагрузке — один из стабильных прогностических маркеров, и на нее как минимум частично влияет протяженность дисфункции ЛЖ в покое и объем дальнейшей дисфункции ЛЖ, вызванной упражнением [188]. Однако на толерантность к физической нагрузке также влияют и возраст, общее физическое состояние, сопутствующие заболевания и психологический статус. Толерантность к физической нагрузке можно измерить по максимальной длительности нагрузки, достигнутому максимальному числу метаболических эквива-

лентов (МЕТ), достигнутой максимальной рабочей нагрузке (в Ваттах), максимальным значениям ЧСС и двойного произведения (ЧСС*АД). Этот специфический показатель, используемый для измерения толерантности к физической нагрузке, менее важен, чем включение данного маркера в оценку.

Индекс Дьюка для пробы на тредмиле хорошо валидизирован и объединяет время физической нагрузки, отклонения ST на ЭКГ и появление стенокардии при нагрузке для вычисления риска событий у пациента (дополнительную информацию, а также онлайн-приложение для вычисления индекса Дьюка для пробы на тредмиле можно найти в web-приложении) [189]. Пациенты с высоким риском событий и ежегодной смертностью >3% также могут быть выявлены с помощью калькулятора риска Дьюка (<http://www.cardiology.org/tools/medcalc/duke/>).

6.4.3.2. Стресс-эхокардиография

Стресс-ЭхоКГ — эффективный метод стратификации пациентов с соответствии с их риском последующих сердечно-сосудистых событий [190, 191]. Подобным же образом, он обладает превосходным прогностическим значением отрицательного результата у пациентов с отрицательными результатами (т.е. без индуцируемых нарушений движения стенки) [192], у которых частота серьезных событий (смерть или ИМ) составляет <0,5% в год. У пациентов с нормальной функцией ЛЖ на исходном этапе риск будущих событий увеличивается с ростом протяженности и тяжести индуцируемых нарушений движения стенки миокарда. Пациентов с индуцируемыми нарушениями движения стенки миокарда в ≥ 3 из 17 сегментов по стандартной модели ЛЖ следует считать имеющими высокий риск событий (соответствующий ежегодной смертности >3%), и у них следует рассмотреть проведение коронарной ангиографии [118, 193, 194].

6.4.3.3. Перфузионная сцинтиграфия миокарда с нагрузкой (однофотонная эмиссионная компьютерная томография и позитронная эмиссионная томография)

Визуализация перфузии миокарда с помощью однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ) — ценный метод неинвазивной стратификации риска, с легкостью выявляющий таких пациентов с наибольшим риском последующей смерти или развития ИМ. В крупных исследованиях было обнаружено, что нормальные результаты оценки перфузии при нагрузке ассоциируются с последующим риском сердечно-сосудистой смерти и развития ИМ <1% в год, который почти такой же низкий, как и в общей популяции [195]. В отличие от этого, крупные дефекты перфузии, индуцированные нагрузкой, дефекты в бассейнах нескольких коронарных артерий, преходящая пост-стрессовая ишемическая дилатация ЛЖ и увеличение захвата изотопа ^{201}Tl легкими на изображениях

после прекращения нагрузки — все эти изменения являются индикаторами неблагоприятного прогноза [196]. Пациенты с обратимым дефицитом перфузии, индуцированным нагрузкой и охватывающим >10% всего миокарда ЛЖ (≥ 2 из 17 сегментов) представляют собой подгруппу высокого риска [194, 197]. У таких пациентов следует рассмотреть проведение ранней коронарной ангиографии.

Протяженность и тяжесть ишемии или наличие рубца по данным перфузионной ПЭТ у пациентов с известной или подозреваемой ИБС также вносит дополнительный вклад в оценку риска сердечно-сосудистой смерти и смерти от любой причины, по сравнению с традиционными факторами коронарного риска [198]. Кроме того, дисфункция коронарной вазодилатации, выявленная с помощью ПЭТ, независимо коррелирует с сердечно-сосудистой смертностью как у пациентов с диабетом, так и лиц без этого заболевания [199].

6.4.3.4. Стресс-MPT сердца

Существует независимая связь между неблагоприятными сердечно-сосудистыми исходами при многофакторном анализе у пациентов с положительным результатом МРТ сердца с добутамином и бессобытийной выживаемостью >99% у пациентов без признаков ишемии на протяжении 36-месячного периода наблюдения [200]. Имеются подобные данные по перфузионной МРТ сердца с аденозиновой нагрузкой [201]. При условии, что биологические принципы для стресс-ЭхоКГ и стресс-ОФЭКТ такие же, как и для МРТ сердца, индуцированные стрессом новые нарушения движения стенки (≥ 3 сегментов в 17 сегментной модели) или обратимые дефекты перфузии >10% (≥ 2 сегментов) миокарда ЛЖ следует считать указывающими на ситуацию высокого риска событий [194]. Тем не менее, до сих пор не получено убедительных доказательств того, что такое различие можно провести с помощью МРТ сердца тем же путем, что и при ОФЭКТ. По сути, при МРТ сердца оценки протяженности дефицита перфузии как процента от всего ЛЖ неточные, по сравнению с таковыми при ОФЭКТ, поскольку в настоящее время с помощью стандартных МРТ-сканеров изучается всего три среза ЛЖ.

6.4.4. Стратификация риска событий по данным изучения коронарной анатомии

6.4.4.1. КТ-ангиография коронарных артерий

В одном из исследований у пациентов с коронарными сегментами с положительным ремоделированием и низким ослаблением в области бляшки по данным КТА коронарных артерий риск ОКС был выше, чем у пациентов только с поражениями без таких характеристик [202]. Число коронарных артерий, пораженных необструктивными бляшками, как

Таблица 20

Стратификация риска с помощью инвазивной или неинвазивной коронарной ангиографии у пациентов со стабильной ИБС

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b
ИКА (с измерением ФРК, если необходимо) рекомендуется для стратификации риска у пациентов с тяжелой стабильной стенокардией (класс III по классификации CCS) или с клиническими характеристиками, указывающими на высокий риск событий, особенно если симптомы неадекватно реагируют на медикаментозное лечение.	I	C
ИКА (с измерением ФРК, если необходимо) рекомендуется к проведению у пациентов с легкими симптомами или без симптомов, получающими медикаментозное лечение, у которых неинвазивная стратификация риска указывает на высокий риск событий, и обсуждается проведение реваскуляризации для улучшения прогноза.	I	C
ИКА (с измерением ФРК, если необходимо) следует рассматривать к проведению для стратификации риска событий у пациентов с неуверительным диагнозом по данным неинвазивных методов исследования, либо противоречивыми результатами разных неинвазивных методов исследования.	Ila	C
Если КТА коронарных артерий доступна для стратификации риска событий, необходимо учитывать возможную переоценку тяжести стеноза в сегментах с тяжелым кальцинозом, особенно у пациентов с высокой или промежуточной ПТВ. Дополнительный стресс-метод визуализации может потребоваться провести перед направлением на ИКА пациента с легкими симптомами или без симптомов.	Ila	C

Примечание: ^a – класс рекомендации, ^b – уровень доказательств.

Сокращения: CCS – Канадское сердечно-сосудистое общество, КТА – компьютерная томографическая ангиография, ФРК – фракционный резерв кровотока, ИКА – инвазивная коронарная ангиография, ПТВ – предтестовая вероятность, СИБС – стабильная ишемическая болезнь сердца.

оказалось, имеет прогностическое значение, и бляшки во всех трех основных коронарных артериях, визуализируемые при КТА, ассоциируются с повышенной смертностью (отношение рисков 1,77, по сравнению с лицами без каких-либо выявляемых бляшек) [203]. Тем не менее, реальная клиническая пригодность КТА коронарных артерий в визуализации стенок при стратификации риска событий, помимо выявления значимого коронарного стеноза, в настоящее время остается неопределенной.

В крупных проспективных исследованиях было установлено прогностическое значение КТА коронарных артерий в отношении как наличия, так и протяженности стенозирующих просвет бляшек коронарных артерий, а также наличия необструктивной коронарной атеросклеротической бляшки. Было продемонстрировано мощное прогностическое значение, не зависящее от традиционных факторов риска, в отношении смертности и развития основных сердечно-сосудистых событий [165–167, 203, 204]. Важно отметить, что при отсутствии какой-либо бляшки уровни событий очень низкие (0,22–0,28% в расчете на среднегодовую смертность) [165]. У пациентов с коронарной бляшкой, не вызывающей стеноза просвета, смертность выше, но все равно остается ниже 0,5%, что подтверждает превосходный прогноз, обусловленный отсутствием коронарных стенозов по данным КТ-сканирования. В отличие от этого, у пациентов со стенозом ствола ЛКА или проксимальными стенозами в трех сосудах, по данным однофакторного анализа относительный риск смерти от любой причины составляет 10,52, что свидетельствует о том, что ежегодная смертность при выявленных с помощью КТА стенозах такая же, как было обнаружено в исследованиях с ИКА [44, 165].

Смертность при поражениях одного или двух сосудов также находится в диапазоне, предполагаемом, исходя из исследований с ИКА [44, 165].

В связи с возможностью гипердиагностики обструктивной ИБС при использовании КТА коронарных артерий [105, 168], представляется благоразумным провести дополнительное исследование для выявления ишемии перед тем, как направлять на ИКА пациента, у которого симптомы не очень сильно выражены, но имеется высокий риск событий на основании оценки анатомии путем ее визуализации с помощью только КТА коронарных артерий (табл. 20).

6.4.4.2. Инвазивная коронарная ангиография

Несмотря на признанные недостатки ИКА в выявлении уязвимых (нестабильных) бляшек, протяженность и тяжесть обструкции просвета и расположение бляшек по данным коронарной ангиографии, как было убедительно продемонстрировано, являются важными прогностическими индикаторами у пациентов со стенокардией (табл. 20) [41, 181, 205].

Было проверено несколько прогностических индикаторов в попытке связать тяжесть заболевания с риском последующих сердечно-сосудистых событий; из них самым простым и наиболее широко используемым является классификация заболевания с учетом поражения на однососудистое, двухсосудистое, трехсосудистое или поражение ствола ЛКА. По данным регистра CASS для пациентов, получавших медикаментозное лечение, 12-летний уровень выживаемости пациентов с нормальными коронарными артериями составил 91%, по сравнению с 74%, 59% и 50% у пациентов с одно-, двух- и трехсосудистым поражением ($p < 0,001$) [183]. У пациентов с тяжелым стенозом ствола ЛКА при медикаментозном лечении прогноз был неблагоприятным. Наличие тяжелого прокси-

Таблица 21

Обследование бессимптомных лиц с высоким риском с целью выявления стабильной ИБС

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b	Ссылка ^c
У бессимптомных взрослых с артериальной гипертонией или сахарным диабетом следует рассмотреть проведение ЭКГ в покое для оценки сердечно-сосудистого риска.	IIa	C	-
У бессимптомных взрослых с промежуточным риском (см. определение промежуточного риска в описании шкалы SCORE – www.heartscore.org) для оценки сердечно-сосудистого риска следует рассмотреть проведение измерения толщины комплекса интима-медиа сонных артерий со скринингом на атеросклеротические бляшки с помощью ультразвукового исследования сонных артерий, измерения лодыжечно-плечевого индекса или измерения индекса коронарного кальция с помощью КТ.	IIa	B	221-225
У бессимптомных взрослых с сахарным диабетом в возрасте 40 лет и старше можно рассматривать к проведению измерение индекса коронарного кальция с помощью КТ для оценки сердечно-сосудистого риска.	IIb	B	226, 227
У бессимптомных взрослых без артериальной гипертонии или сахарного диабета можно рассмотреть проведение ЭКГ в покое.	IIb	C	-
У бессимптомных взрослых с промежуточным риском (см. определение промежуточного риска в описании шкалы SCORE – www.heartscore.org) (включая взрослых, ведущих малоподвижный образ жизни и учитывая начало программы интенсивных тренировок), можно рассматривать к проведению ЭКГ с физической нагрузкой с целью оценки сердечно-сосудистого риска, особенно если уделяется внимание не-ЭКГ маркерам, таким как толерантность к физической нагрузке.	IIb	B	228, 229
У бессимптомных взрослых с сахарным диабетом или бессимптомных взрослых с сильно отягощенным семейным анамнезом ИБС, либо если предыдущая оценка риска свидетельствует о высоком риске ИБС, как например при индексе коронарного кальция ≥ 400 , можно рассматривать к проведению стресс-методы визуализации (МРТ, стресс-ЭхоКГ, перфузионная МРТ сердца) для продвинутой оценки сердечно-сосудистого риска.	IIb	C	-
У бессимптомных взрослых с низким или промежуточным риском (по шкале SCORE) проведение стресс-методов визуализации для дальнейшей оценки сердечно-сосудистого риска не показано.	III	C	-

Примечание: ^a – класс рекомендации, ^b – уровень доказательств, ^c – источники, поддерживающие уровни доказательств.

Сокращения: ИБС – ишемическая болезнь сердца, МРТ – магнитно-резонансная томография, КТ – компьютерная томография, SCORE – шкала систематической оценки коронарного риска.

мального поражения в ПМЖВ ЛКА также существенно снижает уровень выживаемости. Пятилетний уровень выживаемости при трехсосудистом поражении и проксимальном стенозе ПМЖВ $>95\%$, по сообщениям, составляет 59%, по сравнению с 79% при трехсосудистом поражении без стеноза ПМЖВ [44]. Тем не менее, следует признать, что в этих “более старых” исследованиях профилактическая терапия не была на уровне современных рекомендаций, что касается как образа жизни, так и лекарственной терапии. В связи с этим, абсолютные оценки риска событий, полученные из таких исследований, вероятно, приведут к переоценке риска будущих событий. Ежегодные уровни смертности, соответствующие некоторым ангиографическим сценариям, можно найти в web-приложении на рисунке W3.

Дополнительную информацию по стратификации риска событий с помощью внутрисосудистого ультразвукового исследования (ВСУЗИ) или оптической когерентной томографии (ОКТ) и инвазивного измерения функциональной тяжести коронарных поражений можно найти в web-приложении к данному документу.

6.5. Аспекты диагностики у бессимптомного индивидуума без установленной ИБС (см. web-приложение)

В попытке снизить высокое бремя смертей от ИБС среди бессимптомных взрослых, в качестве скринин-

говых методов исследования часто проводят многочисленные оценки факторов риска и маркеров риска, а также нагрузочные пробы. Подробную информацию о ценности разных подходов к достижению этой цели можно найти в новых Европейских Рекомендациях по профилактике [37]. Ключевые сообщения в настоящих Рекомендациях, касающиеся обследования бессимптомных лиц без установленной ИБС суммарно представлены в web-приложении к этому документу. В недавно вышедших Рекомендациях Фонда Американского колледжа кардиологов/Американской ассоциации сердца (ACCF/АНА) по оценке сердечно-сосудистого риска у бессимптомных взрослых рекомендуются меры, практически идентичные таковым в новых Европейских Рекомендациях [2, 37]. Эти рекомендуемые меры были адаптированы для целей настоящих Рекомендаций (табл. 21).

Помимо рекомендаций, перечисленных в настоящем документе, отсутствуют данные по поводу того, как вести бессимптомных пациентов, у которых при нагрузочной пробе обнаруживается положительный результат. Тем не менее, принципы стратификации риска, как описано выше для симптоматических пациентов, также применимы к этим индивидуумам [230]. Так, пациенты с низким и промежуточным риском должны получать профилактическое лечение, как подчеркивается в Европейских Рекомендациях

Таблица 22

Повторное обследование у пациентов со стабильной ИБС

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b
Контрольные визиты рекомендуются каждые 4-6 месяцев на первом году от начала лечения в связи с СИБС, которое может быть продолжено еще на 1 год. Визиты должны быть к врачу общей практики, который может направить пациента к кардиологу в случае неопределенности. Эти визиты должны включать тщательный сбор анамнеза и биохимические исследования, в соответствии с клинической целесообразностью.	I	C
Рекомендуется проводить ежегодно ЭКГ в покое и дополнительную ЭКГ, если возникли изменения в статусе стенокардии, либо появились симптомы, свидетельствующие об аритмии, либо было изменено медикаментозное лечение, что могло повлиять на электрическую проводимость.	I	C
ЭКГ с физической нагрузкой или стресс-метод визуализации, если уместен, рекомендуется проводить при наличии рецидива или появлении новых симптомов, после исключения нестабильности состояния.	I	C
Повторная оценка прогноза с помощью нагрузочных проб может рассматриваться у бессимптомных пациентов по истечению периода валидности результатов предыдущего исследования ("гарантийный период").	IIb	C
Повторение ЭКГ с физической нагрузкой может рассматриваться лишь спустя как минимум 2 года от последнего теста (кроме случаев, когда имеются изменения в клинической картине).	IIb	C

Примечание: ^a – класс рекомендации, ^b – уровень доказательств.

Сокращения: ЭКГ – электрокардиография; СИБС – стабильная ишемическая болезнь сердца.

по профилактике ССЗ в клинической практике [37]. Только пациенты с высоким риском событий, по результатам нагрузочной пробы, проведенной без должного показания (см. определения в таблице 17), должны рассматриваться в качестве кандидатов на ИКА. Важно помнить о том, что данные, демонстрирующие улучшение диагноза после адекватного лечения, все еще отсутствуют.

Люди, у которых профессии влияют на общественную безопасность (например, пилоты самолетов, водители грузовиков или автобусов), либо которые являются профессиональными или высокого уровня спортсменами, не так уж и редко проходят периодическую нагрузочную пробу для оценки толерантности к физической нагрузке и оценки возможного заболевания сердца, в том числе ИБС. Хотя имеется недостаточно данных, чтобы обосновать такой подход, эти исследования проводят в некоторых случаях по судебно-медицинским причинам. Пороговый уровень решения о добавлении метода визуализации к стандартной ЭКГ с физической нагрузкой у таких пациентов может быть существенно ниже, чем у среднестатистического пациента. С другой стороны, к этим индивидуумам применимы

те же самые соображения, что приводились для других бессимптомных лиц.

6.6. Аспекты лечения пациента с установленной ИБС

Клиническое течение заболевания у пациентов с установленной СИБС может продолжать оставаться стабильным или осложниться фазами нестабильности, развития ИМ и сердечной недостаточности. На некотором этапе течения заболевания может возникнуть необходимость в проведении реваскуляризации. Рекомендации по лечению пациентов в этих клинических ситуациях приводятся в соответствующих руководствах [1, 89, 172, 231].

К настоящему времени не проводилось рандомизированных исследований с изучением влияния различных стратегий ведения пациентов с СИБС на прогноз. В частности, нет данных, свидетельствующих о том, что контрольные нагрузочные пробы в какой-либо форме улучшают исход у бессимптомных пациентов [232]. Тем не менее переоценка прогноза, после начального обследования, выявившего статус низкого риска событий (рис. 3), может быть целесообразной по истечению периода валидности результатов теста, и прогноз у пациента становится менее хорошо установленным и, возможно, менее благоприятным (табл. 22). В предыдущих рекомендациях предлагался период 3 года [91], хотя средний период валидности обычной ОФЭКТ с оценкой перфузии миокарда даже больше у пациентов без установленной ИБС (приблизительно 5,5 лет) [233, 234]. В отличие от этого, период валидности у пациентов с установленной ИБС короче, и на него неблагоприятно влияют клинические факторы риска, такие как возраст, женский пол и наличие сахарного диабета [233]. Таким образом, необходимо клиническое суждение для определения потребности в повторной нагрузочной пробе, которая должна быть выполнена по тем же методам и протоколам нагрузки и визуализации [91].

По общему соглашению были выработаны следующие рекомендации.

6.7. Особые ситуации в диагностике: стенокардия при “нормальных” коронарных артериях (см. web-приложение)

После внедрения ИКА в практику стало известно, что у многих пациентов, особенно женщин, которым проводится эта процедура в связи с симптомами боли в грудной клетке и одышки при нагрузке, сверх обычной при оценке пациентом и/или врачом, отсутствуют значимые обструктивные поражения коронарных артерий [235, 236]. Такие пациенты часто поступают с одним из следующих типов боли в грудной клетке, каждый из которых ассоциируется с различной патологией:

1) Стенокардия с типичными, по большей части, признаками (хотя ее длительность может быть больше и связь с нагрузкой немного несогласованная), которая часто сочетается с патологическими результатами нагрузочных проб и часто представляет собой стенокардию в связи с микрососудистым заболеванием (микрососудистая, или микроваскулярная стенокардия).

2) Боль с типичными ангинозными признаками, что касается локализации и длительности, но возникающая преимущественно в покое (атипичная стенокардия), которая может быть обусловлена коронарным спазмом (вазоспастическая стенокардия).

3) Боль, охватывающая лишь небольшую часть левой половины грудной клетки, длительностью от нескольких часов до нескольких дней, не купируемая нитроглицерином, которая может провоцироваться пальпацией (неангинозная боль, часто мышечно-скелетного происхождения).

По поводу клинико-патологической корреляции между симптомами и поражением коронарного русла, пожалуйста, обратитесь к web-приложению к настоящему документу. У пациентов с микрососудистой стенокардией часто имеется атипичное сочетание классических факторов риска атеросклероза, и представляют собой большую группу пациентов, у которых с намерением дальнейшей реваскуляризации проводятся самые разные неинвазивные нагрузочные пробы и даже повторная ИКА. Микрососудистое заболевание может также сосуществовать у пациентов с ангиографически значимыми стенозами ($\geq 70\%$). Эти пациенты, вероятно, принадлежат к группе из приблизительно 20% пациентов, у которых симптомы оставались без изменений или отмечалось лишь небольшое их уменьшение после успешной реваскуляризации [237, 238].

В отличие от этого, пациенты с вазоспастической стенокардией преимущественно страдают стенокардией покоя, которая также может приводить к экстренной коронарной ангиографии. Обоснование ангиографии заключается в том, чтобы не пропустить потенциально устранимую полную или почти полную окклюзию у этих пациентов, которые могут поступать с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST, инфарктом миокарда без подъема ST или нестабильной стенокардией.

Конечно, боль в грудной клетке также может быть связана с гастроэзофагальным рефлюксом, мышечно-скелетными проблемами, заболеваниями аорты или перикарда. Подробное обсуждение ведения пациентов этой группы с неангинозной болью не входит в задачи настоящих Рекомендаций.

6.7.1. Микрососудистая стенокардия

6.7.1.1. Клиническая картина (см. web-приложение)

Первичное коронарное микрососудистое заболевание следует подозревать после исключения других

причин у пациентов с достаточно типичной болью в грудной клетке, у которых, несмотря на отклонения на ЭКГ и/или результаты нагрузочной пробы, указывающие на ишемию миокарда, при коронарной ангиографии не удается выявить фиксированные или динамические обструкции в эпикардиальных коронарных артериях [52]. Микрососудистое заболевание также может возникать при некоторых заболеваниях [239], таких как гипертрофическая кардиомиопатия или аортальный стеноз; в таком случае ее определяют как вторичное коронарное микрососудистое заболевание (в данных Рекомендациях не рассматривается).

Артериальная гипертензия, как с сопутствующей гипертрофией ЛЖ, так и без нее, часто встречается в популяции лиц с болями в грудной клетке и “нормальными” коронарными артериями. Следствием коронарного микрососудистого заболевания, которое все еще часто называют “гипертонической болезнью сердца”, но которая столь же часто встречается у пациентов с сахарным диабетом и отягощенным семейным анамнезом сосудистого заболевания, является снижение резерва коронарного кровотока (РКК), с последующим интерстициальным и периваскулярным фиброзом, приводящим к диастолической дисфункции [86]. Позднее в ходе течения заболевания могут возникнуть эпикардиальные бляшки и стенозы, которые, в конечном счете, будут доминировать в клинической картине [86].

6.7.1.2. Патогенез и прогноз (см. web-приложение)

Боле подробно клиническая картина, патогенез и прогноз коронарного микрососудистого заболевания обсуждается в web-приложении к этим Рекомендациям.

6.7.1.3. Диагноз и ведение при коронарном микрососудистом заболевании (см. web-приложение)

Установления диагноза и ведение пациентов с микрососудистой стенокардией представляет собой сложную задачу. Диагноз может быть установлен, если у пациента со стенокардией напряжения имеются нормальные или не облитерированные коронарные артерии по данным артериографии (КТА коронарных артерий или ИКА), однако при МРТ выявляются объективные признаки ишемии, индуцированной нагрузкой (депрессия сегмента ST при ЭКГ с физической нагрузкой, характерные для ишемии изменения). При ДСЭ обычно нарушения движения стенки миокарда не индуцируются (табл. 23) [240]. Такую боль следует дифференцировать от некардиальной боли в грудной клетке. Диффузный спазм, выраженный в дистальных отделах эпикардиальных коронарных артерий и, вероятно, распространяющийся на мелкие сосуды, может быть спровоцирован внутрикоронарной инъекцией ацетилхолина у значительной части пациентов с типичным коро-

Таблица 23

Обследование пациентов с подозрением на коронарное микрососудистое заболевание

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b
Стресс-ЭхоКГ с физической нагрузкой или добутамином необходимо рассмотреть к проведению с целью установления того, возникает ли региональное нарушение движения стенки миокарда вместе со стенокардией и изменениями ST.	IIa	C
Трансторакальная доплер-ЭхоКГ для оценки ПМЖВ с измерением диастолического коронарного кровотока после внутривенной инъекции аденозина и в покое может рассматриваться к проведению с целью неинвазивного измерения резерва коронарного кровотока.	IIb	C
Внутрикоронарное введение ацетилхолина и аденозина в сочетании с доплеровскими измерениями может быть проведено во время коронарной ангиографии, если визуально на ней отсутствуют изменения, для оценки эндотелий-зависимого и эндотелий-независимого резерва коронарного кровотока и обнаружения вазоспазма эпикардиальных артерий и мелких сосудов.	IIb	C

Примечание: ^a – класс рекомендации, ^b – уровень доказательств.

Сокращение: ПМЖВ – передняя межжелудочковая ветвь.

нарным микрососудистым заболеванием [241]. Клиническая картина у пациентов с микрососудистым заболеванием отличается от таковой при исключительно вазоспастической стенокардии: в первом случае обычно имеются симптомы, связанные с физической нагрузкой, в дополнение к симптомам в покое.

Инвазивные и неинвазивные методы, подтверждающие диагноз микрососудистого заболевания, (а также поддерживающие некоторые рекомендации, приводимые ниже), обсуждаются в web-приложении к данному документу.

6.7.2. Вазоспастическая стенокардия

6.7.2.1. Клиническая картина

Пациенты с вазоспастической стенокардией обращаются с типичной по локализации ангинозной болью, которая возникает в покое, но не при нагрузке (или редко при нагрузке). Такая боль обычно возникает ночью или в ранние утренние часы. Если боль в грудной клетке тяжелая, это может привести к госпитализации пациента. Нитраты обычно купируют боль в течение нескольких минут. Стенокардия в покое, вызванная спазмом, обычно наблюдается у пациентов со стабильным в иных отношениях обструктивным атеросклерозом, тогда как индуцированная спазмом стенокардия напряжения редко возникает у пациентов с необструктивным атеросклерозом [242].

6.7.2.2. Патогенез и прогноз (см. web-приложение)

Эти аспекты вазоспастической стенокардии обсуждаются в web-приложении к данному документу.

Таблица 24

Диагностические тесты при подозрении на вазоспастическую стенокардию

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b
Во время приступа стенокардии рекомендуется, по возможности, проведение ЭКГ.	I	C
Коронарная ангиография рекомендуется у пациентов с характерными эпизодами боли в грудной клетке в покое и изменениями сегмента ST, которые купируются нитратами и/или антагонистами кальция, для определения протяженности поражений коронарных артерий.	I	C
Амбулаторное мониторирование сегмента ST необходимо обсудить к проведению с целью выявления отклонений ST при отсутствии увеличения ЧСС.	IIa	C
Внутрикоронарные пробы необходимо рассматривать к проведению с целью выявления коронарного спазма у пациентов с нормальными результатами или необструктивными поражениями по данным коронарной ангиографии и с клинической картиной коронарного спазма для установления локализации и механизма спазма.	IIa	C

Примечание: ^a – класс рекомендации, ^b – уровень доказательств.

Сокращение: ЭКГ – электрокардиография.

6.7.2.3. Диагностика вазоспастической стенокардии

6.7.2.3.1. Электрокардиография. На ЭКГ во время вазоспазма выявляется классическая картина подъема сегмента ST. Ангиографически у этих пациентов обычно отмечается локальный окклюзирующий спазм (стенокардия Принцметала или вариантная стенокардия) [243]. Тем не менее, у большинства пациентов с коронарным вазоспазмом при ангиографии обнаруживается выраженный в дистальных отделах артерий субтотальный вазоспазм, который обычно сопровождается депрессией сегмента ST. Такая форма спазма обычно характеризуется спазмом мелких артерий и выявляется у пациентов, обращающихся в связи с микрососудистой стенокардией или стенокардией покоя. У других пациентов во время спровоцированного вазоспазма смещения сегмента ST не наблюдается [244, 245]. Поскольку приступы вазоспазма склонны быстро разрешаться самостоятельно, документальное подтверждение вазоспазма с помощью ЭКГ в 12 отведениях получить часто невозможно. Повторное 24-часовое мониторирование ЭКГ может позволить зафиксировать сдвиги сегмента ST, связанные с приступами стенокардии у этих пациентов.

6.7.2.3.2. Коронарная ангиография. Хотя подтверждение подъема сегмента ST по время приступа стенокардии и нормальные результаты коронарной ангиографии делают диагноз вариантной стенокардии высоко вероятным, часто имеется неопределенность по поводу диагноза в менее хорошо документированных или клинически менее однородных случаях.

Спонтанный спазм во время коронарной ангиографии возникает крайне редко у пациентов с симптомами, свидетельствующими о вазоспастической стенокардии. В связи с этим, обычно проводят провокационные пробы, чтобы продемонстрировать наличие, а также тип коронарного вазоспазма. Проба с гипервентиляцией и холодовая прессорная проба имеют крайне низкую чувствительность при выявлении коронарного спазма. Таким образом, на сегодняшний день в большинстве центров для провокации коронарного спазма используют инъекции ацетилхолина в коронарную артерию (табл. 24). Ацетилхолин вводят в постепенно возрастающих дозах до 200 мкг, разделенных интервалами [246]. Провокация с внутрикоронарным введением эргоновина в возрастающих дозах до 60 мкг приводит к похожим результатам [246].

Коронарный спазм может быть локальным или диффузным. В литературе спазм определяют как уменьшение диаметра просвета от 75% до 99%, по сравнению с диаметром после инъекции нитроглицерина [247], однако тяжелая боль в грудной клетке с депрессией сегмента ST может возникнуть и без спазма эпикардиальных артерий [248]. Последний феномен, получивший название “микрососудистый спазм”, часто наблюдают у пациентов с микрососудистой стенокардией в анамнезе. Уменьшение просвета <30% часто обнаруживается в неспазмированных коронарных сегментах и может представлять собой “физиологический” констрикторный ответ на провокацию с введением высокой дозы ацетилхолина или введением эргоновина.

Провокация коронарного спазма с введением ацетилхолина или эргоновина — безопасная методика [249, 250], при условии, что препарат инфузируют избирательно в левую коронарную артерию или правую коронарную артерию. Также описаны неинвазивные провокационные пробы с внутривенным введением эргоновина, с ЭхоКГ или перфузионной сцинтиграфией, дополняющей ЭКГ-мониторирование, которые увеличивают чувствительность и специфичность этих проб [251]. Тем не менее, поскольку при внутривенной инъекции эргоновина могут возникнуть фатальные осложнения, в связи с длительным спазмом множества сосудов [252], предпочтителен внутрикоронарный путь введения. Провокационные пробы с внутривенным введением эргоновина не рекомендуются проводить у пациентов без изученной коронарной анатомии, а также у пациентов с обструктивными поражениями высокой степени по данным коронарной ангиографии.

7. Изменение образа жизни и фармакологическое лечение

7.1. Факторы риска и устранение ишемии

7.1.1. Общие принципы ведения пациентов со стабильной ИБС

Цель лечения СИБС заключается в устранении симптомов и улучшении прогноза. В задачи лечения

пациентов с ИБС входит изменение образа жизни, контроль факторов риска ИБС, основанная на доказательствах фармакологическая терапия и обучение пациента. Рекомендации по образу жизни описываются в недавно изданных Рекомендациях ЕОК [37, 62].

7.1.2. Изменение образа жизни и контроль факторов риска

7.1.2.1. Курение

Курение — сильный и независимый фактор риска развития ССЗ, и все пациенты с ССЗ должны избегать курения в любой форме, в том числе пассивного курения (средового воздействия табачного дыма) [253]. Благоприятные эффекты отказа от курения описаны в обширной литературе [254], и прекращение курения — потенциально самая эффективная профилактическая мера, приводящая к снижению смертности на 36% после ИМ [255]. Клиницисты, лечащие пациентов с ИБС, могут воспользоваться этой уникальной ситуацией и подчеркнуть, что риск будущих событий ИБС можно существенно уменьшить путем отказа от курения. В связи с этим, следует систематически оценивать статус курения, в том числе пассивного, и рекомендовать курильщикам бросить курить и предложить для этого помощь в отказе от курения [37]. Отказ от курения — сложная задача, поскольку курение — это одновременно и химическая, и психологическая сильная зависимость. Советы, поощрение и поддержка, а также фармакологическая помощь согласованно улучшают уровни успеха. Никотинзаместительная терапия безопасна у пациентов с ИБС, и ее необходимо предлагать в обязательном порядке [256, 257]. Было установлено, что бупропион и варениклин безопасны при использовании у пациентов со стабильной ИБС, по данным ряда исследований [258–260], хотя безопасность варениклина недавно была поставлена под сомнение в одном из мета-анализов [261], ввиду выявленного небольшого, но статистически значимого увеличения заболеваемости ССЗ.

7.1.2.2. Диета (Таблица 25)

Здоровое питание уменьшает риск ССЗ. Ключевые особенности здорового питания суммарно представлены ниже. Поступление энергии должно быть ограничено количеством энергии, необходимой для поддержания (или достижения) нормальной массы тела, т.е. индекса массы тела (ИМТ) <25 кг/м². В целом, если следовать этим правилам здорового питания, никаких пищевых добавок не требуется. Потребление N-3 полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК), в основном из жирной рыбы, потенциально связано с благоприятным влиянием на факторы сердечно-сосудистого риска, в частности, уменьшением уровней триглицеридов; тем не менее, снижение риска сердечно-сосудистых событий отме-

Таблица 25

Рекомендуемая диета

- Насыщенные жирные кислоты должны составлять <10% от общего количества поступающей энергии, путем их замены на полиненасыщенные жирные кислоты.
- Транс-ненасыщенные жирные кислоты должны составлять <1% от общего количества поступающей энергии.
- Потребление пищевой соли не должно превышать 5 г в сутки.
- 30-45 г клетчатки в сутки, из цельнозерновых продуктов, фруктов и овощей.
- 200 г фруктов в сутки (2-3 порции).
- 200 г овощей в сутки (2-3 порции).
- Рыба как минимум 2 раза в неделю, в основном жирная рыба.
- Потребление алкогольных напитков не должно превышать 2 порций в сутки (в расчете на 20 г спирта в сутки) у мужчин и 1 порции (10 г спирта в сутки) у небеременных женщин.

чалось не во всех рандомизированных, контролируемых исследованиях [262–264]. Таким образом, современные рекомендации заключаются в увеличении потребления ПНЖК из рыбы в составе пищевого рациона, а не из пищевых добавок [37]. Недавно в крупнейшем на сегодняшний день исследовании с оценкой так называемой “средиземноморской” диеты, с добавлением оливкового масла первого отжима или орехов, было выявлено снижение частоты возникновения основных сердечно-сосудистых событий у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском, но без ССЗ в анамнезе [266].

7.1.2.3. Физическая активность

Регулярная физическая активность ассоциируется со снижением сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности у пациентов с установленной ИБС, при этом физическая активность должна быть встроена в повседневную деятельность. Пациентам с установленной ИБС следует предлагать аэробные физические упражнения, обычно в составе структурированной программы кардиологической реабилитации, при этом необходимо проводить оценку как переносимости физической нагрузки, так и рисков, связанных с физической нагрузкой. Пациенты с перенесенным ИМ, проведением КШ и/или ЧКВ в анамнезе, стабильной стенокардией или стабильной хронической сердечной недостаточностью должны заниматься по программе физических тренировок умеренной или высокой интенсивности длительностью по 30 минут ≥ 3 раза в неделю. Пациентов, ведущих малоподвижный образ жизни, следует активно подвигать к занятиям по программам легких физических тренировок после соответствующей стратификации рисков, связанных с физической нагрузкой [37]. У пациентов со значимой ИБС, не являющихся кандидатами на проведение реваскуляризации, физические тренировки можно предлагать в качестве альтер-

нативного средства для уменьшения выраженности симптомов и улучшения прогноза.

7.1.2.4. Сексуальная активность

Сексуальная активность связана с физической рабочей нагрузкой интенсивностью до 6 метаболических единиц MET (1 MET соответствует потреблению около 3,5 мл кислорода на кг массы тела в минуту), в зависимости от типа активности. Для полового возбуждения характерна симпатическая активация, при этом реакция ЧСС и АД может быть выше, чем можно ожидать, исходя из уровня физической активности. В связи с этим, сексуальная активность может индуцировать ишемию, и прием нитроглицерина перед половым актом может быть полезным, как и при других видах физической активности.

Пациенты с легкой стенокардией, успешной реваскуляризацией миокарда и сердечной недостаточностью функционального класса I по классификации NYHA (New York Heart Association) в целом не нуждаются в специальном обследовании перед восстановлением сексуальной активности. У пациентов с более тяжелым симптоматическим заболеванием сердца, в том числе с умеренной стенокардией, программа физических тренировок может корректироваться в зависимости от результатов нагрузочной пробы как средства оценки риска и переубеждения пациента. Физические тренировки следует настоятельно пропагандировать для улучшения переносимости физической нагрузки и уменьшения потребления кислорода во время сексуальной активности.

Эректильная дисфункция (ЭД) ассоциируется с факторами сердечно-сосудистого риска и более распространена среди пациентов с ИБС. Общим знаменателем между ЭД и ИБС является дисфункция эндотелия и прием ряда антигипертензивных препаратов, таких как β -адреноблокаторы и тиазидные диуретики, которые увеличивают риск развития ЭД.

Изменение образа жизни и фармакологическое вмешательство, включая снижение избыточной массы тела, физические тренировки, отказ от курения и прием статинов, улучшают ЭД [267]. Фармакологическая терапия ингибиторами фосфодиэстеразы 5 типа (ФДЭ-5) (силденафил, тадалафил и варденафил) эффективны, безопасны и хорошо переносятся у мужчин со стабильной ИБС [268]. Пациенты с низким риском, как определено выше, обычно могут получать ингибиторы ФДЭ-5 без необходимости кардиологического обследования. Тем не менее, использование доноров оксида азота, т.е. всех препаратов нитроглицерина, а также изосорбида мононитрата и изосорбида динитрата, является абсолютным противопоказанием к использованию ингибиторов ФДЭ-5 в связи с риском синергетического действия в виде вазодилатации, приводящей к артериальной гипотензии и гемодинамическому коллапсу. Ингиби-

торы ФДЭ-5 не рекомендуются у пациентов с низким артериальным давлением, с тяжелой сердечной недостаточностью (классы III–IV по NYHA), рефрактерной стенокардией или недавно перенесенными сердечно-сосудистыми событиями [269, 270]. Пациентов следует информировать о потенциально вредном взаимодействии между ингибиторами ФДЭ-5 и нитратами. Если у пациента на фоне приема ингибитора ФДЭ-5 возникает боль в грудной клетке, нитраты не следует назначать в первые 24 часа (силденафил, варденафил) или первые 48 часов (тадалафил).

7.1.2.5. Контроль массы тела

Как избыточная масса тела, так и ожирение ассоциируются с повышенным риском смерти при ИБС. Снижение массы тела у пациентов с избыточной массой тела или ожирением рекомендуется с целью достижения благоприятного влияния на АД, дислипидемию и метаболизм глюкозы [37]. Следует тщательно выяснять наличие симптомов апноэ во сне, особенно у тучных пациентов. Было установлено, что апноэ во сне коррелирует с увеличением сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности [271].

7.1.2.6. Контроль липидов крови

Дислипидемию следует корректировать в соответствии с рекомендациями по уровням липидов путем применения фармакологических вмешательств и изменения образа жизни [62]. Пациенты с установленной ИБС считаются имеющими очень высокий риск сердечно-сосудистых событий, и у них следует предусмотреть терапию статинами независимо от уровней холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛВП). Целями лечения является уровень ХС-ЛНП <1,8 ммоль/л (<70 мг/дл) или уменьшение уровня ХС-ЛНП >50%, если целевой уровень не может быть достигнут. У большинства пациентов это достижимо посредством монотерапии статином. Другие препараты (т.е. фибраты, смолы, никотиновая кислота, эзетимиб) способны снизить уровень ХС-ЛНП, но для этих альтернативных препаратов не было установлено благоприятного влияния на клинические исходы. Хотя высокий уровень триглицеридов и низкий уровень холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛВП) ассоциируются с повышенным риском ССЗ, доказательств из клинических исследований недостаточно для установления целей лечения, в связи с чем их следует считать нецелевыми показателями.

Для пациентов, которым проводится ЧКВ в связи с СИБС, аторвастатин в высокой дозе, как было показано, уменьшает частоту перипроцедурного ИМ как у пациентов, ранее не принимавших статины, так и у тех, кто получает длительную терапию статином [62, 272]. В связи с этим, можно рассматривать к назначению повторную нагрузочную дозу статина перед ЧКВ [62].

Таблица 26

Пороговые уровни артериального давления для диагностики артериальной гипертензии разными методами измерения АД (адаптировано из работы Umpierrez et al. 2012 [273])

	САД (мм рт.ст.)	ДАД (мм рт.ст.)
Офисное АД	140	90
Домашнее АД	135	85
Амбулаторное АД		
24-часовое АД	130	80
Дневное АД (или во время бодрствования)	135	85
Ночное АД (или во время сна)	120	70

Сокращения: АД – артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; САД – систолическое артериальное давление.

7.1.2.7. Артериальная гипертензия

Особое внимание следует уделять контролю повышенного АД, однако пороги для диагностики артериальной гипертензии (АГ) по данным 24-часового амбулаторного и домашнего мониторинга АД отличаются от таковых при измерениях АД в офисе или клинике (табл. 26). Повышенное АД является одним из основных факторов риска ИБС, а также сердечной недостаточности, цереброваскулярного заболевания и почечной недостаточности. Имеется достаточно оснований рекомендовать снижение систолического АД (САД) до уровня <140 мм рт.ст. и диастолическое АД (ДАД) до уровня <90 мм рт.ст. у пациентов с СИБС и АГ. Исходя из современных данных, представляется благоразумным рекомендовать снижение САД/ДАД до значений в диапазоне 130–139/80–85 мм рт.ст. Рекомендуемые целевые уровни АД при сахарном диабете составляют <140/85 мм рт.ст. (см. далее) [37, 273].

7.1.2.8. Сахарный диабет и другие расстройства (см. также раздел 9. и web-приложение)

Сахарный диабет — один из сильнейших факторов риска развития сердечно-сосудистых осложнений и увеличивает риск прогрессирования ИБС и требует тщательного лечения с достижением хорошего контроля уровня гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) до <7,0% (53 ммоль/моль) в целом и до <6,5%–6,9% (48–52 ммоль/моль) на индивидуальной основе. Контроль глюкозы крови должен проводиться с учетом индивидуальных особенностей, в зависимости от характеристик пациента, включая возраст, наличие осложнений и длительность течения диабета.

Что касается других расстройств, у пациентов с диабетом и ангиографически подтвержденной ИБС рекомендуется уделять внимание коррекции факторов риска, таких как нормализация массы тела, выполнение физических упражнений и лечение статинами, с целевым уровнем ХС-ЛНП 1,8 ммоль/л

(<70 мг/дл) [62]. Традиционные целевые уровни АД при диабете, т.е. САД <130 мм рт.ст., не поддерживаются данными по исходам в исследованиях, и трудно достижимы у большинства пациентов. Таким образом, целевое АД у пациентов с ИБС и сахарным диабетом должно быть <140/85 мм рт.ст. Лечение всегда должно включать прием ингибитора ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) или блокатора ренин-ангиотензиновой системы (РААС), в связи с их защитным действием на почки [37, 274, 275].

Пациенты с хронической болезнью почек (ХБП) подвергаются высокому риску осложнений, и у них следует уделять особое внимание коррекции факторов риска и достижению целевых уровней АД и липидов. Статины в целом хорошо переносятся при ХБП 1–2 стадии (СКФ >60–89 мл/мин/1,73 м²), тогда как при ХБП стадии 3–5 необходимо выбирать статины с минимальной экскрецией через почки (аторвастатин, флувастатин, питавастатин, розувастатин) [62].

7.1.2.9. Психосоциальные факторы

Депрессия, тревожность и дистресс часто наблюдаются у пациентов с ИБС. У пациентов следует определять наличие психосоциального дистресса и предлагать соответствующую помощь. В случае клинически значимых симптомов депрессии, тревожности или враждебности пациентам следует назначить психотерапию, препараты или одновременное лечение. Такой подход позволяет уменьшить симптомы и улучшить качество жизни, хотя доказательства четкого благоприятного действия на сердечные конечные точки неоднозначные [37].

7.1.2.10. Кардиологическая реабилитация

У пациентов с ИБС рекомендуется комплексный подход к снижению риска, интегрированный в программу всеобъемлющей кардиологической реабилитации [37, 276]. Кардиологическая реабилитация обычно предлагается после ИМ или недавно проведенного коронарного вмешательства, хотя ее следует предусматривать у всех пациентов с ИБС, в том числе лиц с хронической стенокардией. Кардиологическая реабилитация, основанная на физических тренировках, является эффективной в снижении общей и сердечно-сосудистой смертности и уровня госпитализаций [276], тогда как ее влияние на общую частоту развития ИМ или проведения реваскуляризации (КШ или ЧКВ) менее ясное, особенно на длительном этапе [277, 278]. Имеющиеся данные также свидетельствуют о ее благоприятном влиянии на связанное со здоровьем качество жизни (СЗКЖ). У пациентов отдельных категорий кардиологическую реабилитацию в центрах можно заменить реабилитацией на дому, которая в целом не хуже. Уровни участия пациентов в программах кардиологической реабилитации до сих пор остаются слишком низкими, осо-

бенно среди женщин, пожилых людей и лиц из низших социально-экономических слоев, и могут быть улучшены при систематическом подходе.

7.1.2.11. Вакцинация против гриппа

Ежегодная вакцинация против гриппа рекомендуется у всех пациентов с ИБС, особенно у пожилых людей [279, 280].

7.1.2.12. Заместительная гормональная терапия

В течение многих десятилетий доказательства из эпидемиологических и лабораторных исследований позволяли нам считать, что эстрогены в системном кровотоке благоприятно влияют на риск ССЗ, и подобного можно достичь путем назначения гормональной заместительной терапии (ГЗТ). Тем не менее, результаты крупных рандомизированных исследований не подтверждают этого и даже свидетельствуют об обратном, что ГЗТ увеличивает риск развития ССЗ у женщин в возрасте старше 60 лет [281].

Механизмы остаются неясными, и все еще продолжаются дискуссии по поводу эффектов ГЗТ с началом в более раннем возрасте (т.е. на момент наступления менопаузы) у женщин с неповрежденным сосудистым эндотелием и небольшим числом сердечно-сосудистых рисков [282]. Тем не менее, ГЗТ в настоящее время не рекомендуется с целью первичной или вторичной профилактики ССЗ.

7.1.3. Фармакологическое лечение пациентов со стабильной ИБС

7.1.3.1. Цели лечения

Фармакологическое лечение у пациентов с ИБС преследует две основные цели: устранение симптомов и предотвращение сердечно-сосудистых событий.

Устранение симптомов стенокардии: быстродействующие формы нитроглицерина способны непосредственно купировать симптомы стенокардии после начала приступа или в периоде, когда он может скорее всего возникнуть (непосредственное лечение или профилактика стенокардии). Антиишемические препараты, в сочетании с изменениями образа жизни, регулярным выполнением физических упражнений, обучением пациентов и реваскуляризацией, играют важную роль в минимизации или устранении симптомов на долгосрочном этапе (т.е. при долгосрочной профилактике).

Для предотвращения развития сердечно-сосудистых событий: меры по профилактике ИМ и смерти при ИБС в основном направлены на снижение частоты возникновения острых тромботических событий и развития желудочковой дисфункции. Эти цели достигаются путем фармакологического лечения или коррекции образа жизни, которые: 1) уменьшают прогрессирование бляшки; 2) стабилизируют бляшку за счет уменьшения воспаления; 3) предотвращают тромбоз, в случае

разрыва бляшки или появления эрозии. У пациентов с тяжелыми поражениями в коронарных артериях, доставляющих кровь к большой территории миокарда, подвергающегося риску, комбинированная стратегия фармакотерапии и реваскуляризации дает дополнительные возможности для улучшения прогноза путем улучшения имеющихся или формирования других путей перфузии сердца.

7.1.3.2. Препараты

В литературе уже рассматривались и обсуждались доказательства в обоснование оптимальной медикаментозной терапии (ОМТ) при стабильной ИБС [283], и далее мы приводим итоги этих обсуждений. В таблице 27 приводятся основные побочные эффекты, противопоказания и лекарственные взаимодействия для каждого класса препаратов. В таблице 28 представлены рекомендации по лекарственной терапии.

7.1.3.3. Антиишемические средства

7.1.3.3.1. Нитраты. Нитраты вызывают вазодилатацию артериол и вен, что составляет основу для симптоматического улучшения стенокардии напряжения за счет воздействия активного компонента этих препаратов, оксида азота (NO), и путем уменьшения преднагрузки.

Короткодействующие нитраты для купирования приступов стенокардии напряжения. Стандартной начальной терапией при стенокардии напряжения является прием нитроглицерина сублингвально. Когда приступ стенокардии начинается, пациент должен присесть для отдыха (положение стоя способствует обмороку, положение лежа усиливает венозный возврат и работу сердца) и принимать нитроглицерин сублингвально (0,3–0,6 мг) каждые 5 минут, пока боль не утихнет, либо до достижения максимальной дозы 1,2 мг в течение 15 минут. Нитроглицерин в виде аэрозоля действует быстрее. Нитроглицерин можно использовать для профилактики в случаях, когда стенокардию можно ожидать, например, после еды, эмоционального стресса, сексуальной активности или при холодной погоде [283].

Изосорбида динитрат (5 мг сублингвально) помогает прервать приступ стенокардии примерно на 1 час. В связи с тем, что динитрат должен подвергнуться трансформации в мононитрат в печени, чтобы проявить свое антиангинальное действие (в течение 3–4 минут, что меньше, чем при приеме нитроглицерина). После перорального приема гемодинамические и антиангинальные эффекты сохраняются на протяжении нескольких часов, что обеспечивает более длительную защиту от стенокардии, чем после приема нитроглицерина сублингвально [284].

Пролонгированные нитраты для профилактики стенокардии. Пролонгированные нитраты не обеспечивают постоянной эффективности при регулярном

приеме в течение длительного времени, если не включать интервалы по 8–10 часов без приема нитратов или с их приемом в низкой дозе (в связи с развитием толерантности). Потенциальным осложнением при приеме пролонгированных нитратов является ухудшение эндотелиальной дисфункции, в связи с чем распространенная практика обязательного назначения пролонгированных нитратов в качестве препаратов первой линии у пациентов со стенокардией напряжения нуждается в пересмотре [283].

Изосорбида динитрат (пероральная форма) часто назначают для профилактики стенокардии. В одном из ключевых, плацебо контролируемых исследований продолжительность нагрузки достоверно увеличилась на период 6–8 часов после разового перорального приема 15–120 мг изосорбида динитрата, и всего на период около 2 часов, если такие же дозы назначали повторно 4 раза в сутки, несмотря на более высокие плазменные концентрации изосорбида динитрата при продленном, чем при остром назначении [284]. В крупном многоцентровом исследовании при использовании формы изосорбида динитрата с замедленным высвобождением эксцентрический режим дозирования 2 раза в сутки по 40 мг утром и через 7 часов не был лучше плацебо [284]. Таким образом, пролонгированная терапия изосорбида динитратом не является основной на доказательствах.

Мононитраты применяются в похожих дозах и оказывают такие же эффекты, как и изосорбида динитрат. Толерантность к нитратам, как одну из потенциальных проблем, можно предотвратить путем изменения дозирования и времени приема, а также путем использования препаратов с медленным высвобождением [285, 286]. Таким образом, только формы с быстрым высвобождением, с приемом 2 раза в сутки, либо очень высокие дозы мононитрата, также с приемом 2 раза в сутки, обеспечивают стойкий антиангинальный эффект.

Трансдермальные формы (пластыри) нитроглицерина не способны обеспечить его 24-часовое поступление при длительном использовании. Прерывистое их использование, с интервалами по 12 часов, обеспечивает эффекты включения-выключения с началом действия через несколько минут и длительностью 3–5 часов. Для второй и третьей доз при длительном применении данные по эффективности отсутствуют.

Побочные эффекты нитратов. Артериальная гипертония является наиболее серьезным, а головная боль — наиболее частым побочным эффектом нитратов. Головные боли (могут купироваться аспирином) могут привести к потере приверженности к лечению, хотя им часто не придают большого значения.

Терапевтическая неудача (неэффективность препарата). Наряду с отсутствием приверженности к лечению, может отмечаться неэффективность лечения

Таблица 27

Основные побочные эффекты, противопоказания, лекарственные взаимодействия и меры предосторожности для антиишемических средств. (Список не полный: подробнее см. краткие характеристики препаратов.)

Класс препаратов	Побочные эффекты ^а	Противопоказания	Лекарственное взаимодействие	Меры предосторожности
Коротко-действующие и пролонгированные нитраты [329]	<ul style="list-style-type: none"> Головная боль Приливы крови Артериальная гипотензия Обморок и постуральная гипотензия Рефлекторная тахикардия Метгемоглобинемия 	<ul style="list-style-type: none"> Гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия 	<ul style="list-style-type: none"> Ингибиторы ФДЭ-5 (силденафил или похожие средства) α-адреноблокаторы АК 	-
β-адреноблокаторы [291, 293, 302] ^б	<ul style="list-style-type: none"> Утомляемость, депрессия [304] Брадикардия Блокада сердца Бронхоспазм Периферическая вазоконстрикция Постуральная гипотензия Импотенция Гипогликемия/ сокрытие признаков гипогликемии 	<ul style="list-style-type: none"> Низкая ЧСС или нарушение проводимости Кардиогенный шок Астма ХОБЛ с осторожностью; можно использовать кардиоселективные β-адреноблокаторы, если пациент полностью на терапии ингаляционными стероидами и пролонгированными β-агонистами [330] Тяжелое заболевание периферических артерий Декомпенсированная сердечная недостаточность Вазоспастическая стенокардия 	<ul style="list-style-type: none"> Брадикардические АК Препараты, подавляющие синусовый узел или АВ-проводимость 	<ul style="list-style-type: none"> При диабете При ХОБЛ [330]
АК: брадикардические [303, 304]	<ul style="list-style-type: none"> Брадикардия Нарушения проводимости сердца Низкая фракция выброса Запор Гиперплазия десен 	<ul style="list-style-type: none"> Низкая ЧСС или нарушения ритма сердца Синдром слабости синусового узла Хроническая сердечная недостаточность Низкое АД 	<ul style="list-style-type: none"> Кардиодепрессанты (β-адреноблокаторы, флекаинид) Субстраты цитохрома СYP3A4 	
Антагонисты кальция: дигидропиридиновые [27, 305, 331]	<ul style="list-style-type: none"> Головная боль Отеки голеней Утомляемость Приливы крови Рефлекторная тахикардия 	<ul style="list-style-type: none"> Кардиогенный шок Тяжелый аортальный стеноз Обструктивная кардиомиопатия 	<ul style="list-style-type: none"> Субстраты СYP3A4 	
Ивабрадин [307]	<ul style="list-style-type: none"> Нарушения зрения Головная боль, головокружение Брадикардия Фибрилляция предсердий Блокада сердца 	<ul style="list-style-type: none"> Низкая ЧСС или нарушения ритма сердца Аллергия Тяжелое заболевание печени 	<ul style="list-style-type: none"> Препараты, удлиняющие интервал QTc Макролидные антибиотики Препараты против ВИЧ Противогрибковые средства 	<ul style="list-style-type: none"> Возраст >75 лет Тяжелая почечная недостаточность
Никорандил [177]	<ul style="list-style-type: none"> Головная боль Приливы крови Головокружение, слабость Тошнота Артериальная гипотензия Язвы слизистой рта, анальной области, желудочно-кишечного тракта 	<ul style="list-style-type: none"> Кардиогенный шок Сердечная недостаточность Низкое АД 	<ul style="list-style-type: none"> Ингибиторы ФДЭ-5 (силденафил или похожие средства) 	
Триметазидин [315, 316]	<ul style="list-style-type: none"> Дискомфорт в желудке Тошнота Головная боль Двигательные расстройства 	<ul style="list-style-type: none"> Аллергия Болезнь Паркинсона Тремор и двигательные расстройства Тяжелое нарушение функции почек 	<ul style="list-style-type: none"> Не сообщалось 	<ul style="list-style-type: none"> Умеренное нарушение функции почек Пожилой возраст
Ранолазин [317, 218, 318]	<ul style="list-style-type: none"> Головокружение Запор Тошнота Удлинение интервал QT 	<ul style="list-style-type: none"> Цирроз печени 	<ul style="list-style-type: none"> Субстраты цитохрома СYP450 (дигоксин, симвастатин, циклоспорин) Препараты, удлиняющие интервал QTc 	
Аллопуринол [323]	<ul style="list-style-type: none"> Сыпь Дискомфорт в желудке 	<ul style="list-style-type: none"> Гиперчувствительность 	<ul style="list-style-type: none"> Меркаптопурин* / Азатиоприн 	<ul style="list-style-type: none"> Тяжелая почечная недостаточность

Примечание: ^а – очень частые или частые; могут отличаться для отдельных препаратов внутри терапевтического класса, ^б – атенолол, метопролол CR, бисопролол, карведилол.

Сокращения: АВ – атриовентрикулярный, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких, ВИЧ – вирус иммунодефицита человека, ФДЭ-5 – фосфодиэстераза 5 типа.

Таблица 28

Фармакологическое лечение пациентов со стабильной ИБС

Показание	Класс ^a	Уровень ^b	Ссылка ^c
Общие принципы			
Оптимальная медикаментозная терапия означает как минимум 1 препарат для устранения стенокардии/ишемии плюс препараты для профилактики событий.	I	C	-
Рекомендуется проводить обучение пациентов по заболеванию, факторам риска и стратегии лечения.	I	C	-
Целесообразно проводить оценку ответа пациента на лечение вскоре после начала терапии.	I	C	-
Устранение стенокардии/ишемии^d			
Рекомендуются короткодействующие нитраты.	I	B	3, 329
Показана терапия 1-й линии с назначением β-адреноблокаторов или антагонистов кальция для контроля ЧСС и симптомов.	I	A	3, 331
Для терапии 2-й линии рекомендуется добавить пролонгированные нитраты или ивабрадин или никорандил или ранолазин, в зависимости от частоты сердечных сокращений, артериального давления и переносимости.	IIa	B	177, 307, 3, 199, 284, 286, 308, 319-321, 328,
Для терапии 2-й линии, можно рассмотреть назначение триметазидина.	IIb	B	313, 315
В зависимости от сопутствующих заболеваний и переносимости показано использование препаратов 2-й линии в качестве препаратов 1-й линии у отдельных пациентов.	I	C	-
У бессимптомных пациентов с большими зонами ишемии (>10%) следует рассмотреть назначение β-адреноблокаторов.	IIa	C	-
У пациентов с вазоспастической стенокардией следует рассмотреть назначение антагонистов кальция и нитратов, тогда как применения β-адреноблокаторов необходимо избегать.	IIa	B	3, 365
Профилактика событий			
Аспирин ежедневно в низкой дозе рекомендуется всем пациентам с СИБС.	I	A	333, 334, 366
Клопидогрел показан в качестве альтернативного препарата в случае непереносимости аспирина.	I	B	335
Статины рекомендуются всем пациентам с СИБС.	I	A	62
Рекомендуется использовать ингибиторы АПФ (или АРА) при наличии других состояний (например, сердечной недостаточности, артериальной гипертензии или сахарного диабета).	I	A	348, 349, 351, 352

Примечание: ^a – класс рекомендации, ^b – уровень доказательств, ^c – источники, поддерживающие уровни доказательств, ^d – благоприятное влияние на прогноз не подтверждено.

Сокращения: АПФ – ангиотензин-превращающий фермент, СИБС – стабильная ишемическая болезнь сердца.

в связи с резистентностью к действию оксида азота или непереносимостью нитратов.

Лекарственные взаимодействия нитратов. В основном они носят фармакодинамический характер, в том числе заключаются в усилении вазодилатации, вызванной антагонистами кальция (АК). Следует отметить, что при одновременном приеме нитратов с селективными ингибиторами ФДЭ-5 (силденафил и др.), в связи с эректильной дисфункцией или для лечения легочной гипертензии, может возникнуть серьезная артериальная гипотензия. Силденафил уменьшает АД приблизительно на 8,4/5,5 мм рт.ст. и намного больше при совместном приеме с нитратами. В случае неумышленного назначения комбинации ингибитора ФДЭ-5 и нитрата, для скорой помощи могут потребоваться агонисты α-адренергических рецепторов или даже норадреналин. Нитраты нельзя назначать с блокаторами α-адренорецепторов. У мужчин с заболеваниями предстательной железы, принимающих тамсулозин (блокатор α_{1А} и α_{1D}-адренорецепторов), нитраты назначать можно.

7.1.3.3.2. β-адреноблокаторы. Бета-адреноблокаторы действуют напрямую на сердце и уменьшают ЧСС, сократимость миокарда, атриовентрикулярную

проводимость и эктопическую активность. Кроме того, они могут увеличить перфузию областей ишемии путем удлинения диастолы и увеличения сосудистого сопротивления и неишемизированных областях миокарда. У пациентов с ИМ в анамнезе β-адреноблокаторы привели к снижению риска смерти от ССЗ и развития ИМ на 30% [287]. Таким образом, β-адреноблокаторы также могут оказывать защитное действие у пациентов с СИБС, однако доказательства из плацебо контролируемых клинических исследований отсутствуют. Тем не менее, недавно проведенный ретроспективный анализ данных из регистра REACH показал, что у пациентов только с факторами риска развития ИБС, либо с установленным ИМ в анамнезе, либо с известной ИБС без ИМ в анамнезе использование β-адреноблокаторов не ассоциировалось с меньшим риском сердечно-сосудистых событий [288]. Хотя при анализе использовали метод с сопоставлением по мерам вероятности, результаты не имеют достаточной мощности рандомизированной оценки. Из других недостатков, большинство исследований с β-адреноблокаторами у пациентов с ИМ в анамнезе проводили до внедрения в практику других препаратов для вторичной

профилактики, таких как статины и ингибиторы АПФ, что оставляет неопределенность по поводу их эффективности при добавлении к современным схемам лечения. Бета-адреноблокаторы определенно эффективны в контроле стенокардии, вызванной физической нагрузкой, улучшении переносимости нагрузки и уменьшении как симптоматических, так и бессимптомных эпизодов ишемии. Что касается контроля стенокардии, β -адреноблокаторы и АК одинаковы [289–292]. Бета-адреноблокаторы можно назначать в комбинации с АК дигидропиридинового ряда для контроля стенокардии [293–297]. Следует избегать комбинированной терапии β -адреноблокаторами с верапамилем и дилтиаземом, в связи с риском развития брадикардии или атриовентрикулярной блокады (табл. 27).

В Европе наиболее широко используют β -адреноблокаторы с преимущественной блокадой β_1 -адренорецепторов, такие как метопролол [298], бисопролол, атенолол или небилол. Также часто используется неселективный β - α_1 -адреноблокатор карведилол. Все из этих препаратов уменьшают частоту сердечных событий у пациентов с сердечной недостаточностью [299–302]. В заключение, имеются данные о прогностической выгоде использования β -адреноблокаторов у пациентов с ИМ в анамнезе или с сердечной недостаточностью. Экстраполяция этих данных свидетельствуют о том, что β -адреноблокаторы могут составлять антиангинальную терапию первой линии у пациентов со стабильной ИБС, не имеющих противопоказаний. Небилол и бисопролол частично секретируются через почки, тогда как карведилол и метопролол метаболизируются в печени, в связи с чем они более безопасны у пациентов с нарушением функции почек.

7.1.3.3.3. Антагонисты кальция. Антагонисты кальция (АК) действуют, главным образом, путем вазодилатации и уменьшения периферического сосудистого сопротивления. Антагонисты кальция представляют собой неоднородную группу препаратов, которые химически разделяют на дигидропиридиновые (ДГП) и не-дигидропиридиновые (не-ДГП) производные. Их общим фармакологическим свойством является избирательная блокада открытия медленных кальциевых каналов L-типа в гладких мышцах и миокарде.

Различия между АК дигидропиридинового и не-дигидропиридинового ряда отражаются в разных участках связывания с порами кальциевых каналов и в большей сосудистой чувствительности дигидропиридиновых средств (амлодипин, нифедипин, фелодипин).

Не-дигидропиридиновые А, путем подавления исключительно синусового узла сердца, снижают ЧСС (брадикардитические средства — верапамил и дилтиазем), что объясняет их антиангинальные свойства.

- **Не-дигидропиридиновые (брадикардитические) антагонисты кальция**

Верапамил. Верапамил из всех АК обладает наиболее широким спектром утвержденных показаний, включая все разновидности стенокардии (напряжения, вазоспастическая, нестабильная), наджелудочковые аритмии и артериальную гипертензию.

Косвенные доказательства свидетельствуют о хорошей безопасности, однако с рисками блокады сердца, брадикардии и сердечной недостаточности. Антиангинальная такая же, как у метопролола [298]. При артериальной гипертензии и ИБС, верапамил, по сравнению с атенололом, реже вызывает новые случаи сахарного диабета и приступы стенокардии [303], и реже приводит к психологической депрессии [304]. Бета-адреноблокаторы, в сочетании с верапамилом, настоятельно не рекомендуются (в связи с риском блокады сердца): для такой комбинации следует использовать дигидропиридиновые АК.

Дилтиазем. Дилтиазем, обладающий более благоприятным профилем побочных эффектов, имеет преимущества перед верапамилом в лечении стенокардии напряжения [295]. Как и верапамил, дилтиазем действует путем периферической вазодилатации, устраняет вызванную физической нагрузкой коронарную вазоконстрикцию, оказывает слабое отрицательное инотропное действие и подавляет синусовый узел. Сравнительные исследования исходов при лечении дилтиаземом и верапамилом отсутствуют. Как и для верапамила, не рекомендуется назначать дилтиазем в комбинации с β -адреноблокатором, а также у пациентов с ИБС и дисфункцией ЛЖ.

- **Дигидропиридиновые антагонисты кальция**

Пролонгированный нифедипин. Этот препарат является мощным артериальным вазодилататором с небольшим числом серьезных побочных эффектов. Пролонгированный нифедипин особенно тщательно изучали у пациентов с ИБС и артериальной гипертензией при его добавлении к β -адреноблокаторам [27]. В исследовании ACTION, крупном плацебо контролируемом исследовании было показано, что при СИБС пролонгированный нифедипин безопасен и уменьшает потребность в коронарной ангиографии и сердечно-сосудистых вмешательствах [27]. Имеется несколько противопоказаний к назначению нифедипина (тяжелый аортальный стеноз, обструктивная кардиомиопатия, сердечная недостаточность). Тщательно подобранная комбинация нифедипина с β -адреноблокатором обычно возможна и желательна. Вазодилататорные побочные эффекты включают головную боль и отек голеней.

Амлодипин. Очень большой период полувыведения амлодипина и его хорошая переносимость делают этот препарат эффективным антиангинальным и антигипертензивным средством с однократным приемом в сутки, что отделяет его от других препара-

тов, которые нужно принимать 2 или 3 раза в сутки. Побочные эффекты редкие, в основном заключаются в развитии отека голени. В 24-х месячном исследовании у пациентов с ИБС и нормальным АД амлодипин уменьшил риск сердечно-сосудистых событий [305]. Ишемия, индуцированная физической нагрузкой, более эффективно устраняется амлодипином, чем β -адреноблокатором атенололом, а их комбинация еще лучше [306].

Тем не менее, комбинация АК с β -адреноблокатором часто недостаточно широко назначается, даже в некоторых исследованиях, в которых сообщалось об “оптимальном лечении” стабильной стенокардии напряжения.

Другие. Фелодипин, лацидипин и лерканидипин обладают стандартными свойствами, присущими другим пролонгированным дигидропиридиновым АК.

7.1.3.3.4. Ивабрадин. Ивабрадин — препарат, уменьшающий частоту сердечных сокращений, который селективно подавляет ток $I(f)$ водителя ритма в синусовом узле и, как следствие, снижает потребность миокарда в кислороде, не влияя при этом на инотропную функцию сердца или АД [307]. Он был разрешен к применению Европейским агентством по лекарственным средствам (ЕМА) для лечения хронической стабильной стенокардии у пациентов с непереносимостью β -адреноблокаторов или неадекватным контролем на фоне их применения, у которых частота сердечных сокращений превышает 60 уд/мин (при синусовом ритме) [220, 307]. Ивабрадин был столь же эффективным, как и атенолол или амлодипин, у пациентов со стабильной ИБС; добавление ивабрадина 7,5 мг 2 раза в сутки к терапии атенололом привело к лучшему контролю частоты сердечных сокращений и симптомов стенокардии [307, 308]. У 1507 пациентов с предшествовавшей стенокардией, вошедших в исследование BEAUTIFUL (morBidity-mortality EvAlUaTion of the If inhibitor ivabradine in patients with coronary artery disease and left ventricULar systolic dysfunction), ивабрадин снизил риск достижения составной первичной конечной точки, включавшей сердечно-сосудистую смерть, госпитализацию в связи с ИМ и СН и уменьшил частоту госпитализаций в связи с ИМ. Эффект преимущественно отмечался у пациентов с частотой сердечных сокращений ≥ 70 уд/мин [328]. Таким образом, ивабрадин — эффективный антиангинальный препарат в отдельности и в комбинации с β -адреноблокаторами.

7.1.3.3.5. Никорандил. Никорандил — нитратное производное никотинамида, которое можно использовать для профилактики и длительного лечения стенокардии [177], а также добавлять к проводящейся терапии β -адреноблокаторами или АК. Препарат разрешен к применению Европейским агентством

по лекарственным препаратам (ЕМА), но не американским Управлением по контролю над пищевыми продуктами и лекарствами (FDA). Никорандил вызывает вазодилатацию эпикардиальных коронарных артерий и стимулирует АТФ-чувствительные калиевые (K_{ATP}^+) каналы в гладких мышцах сосудов. В проспективном исследовании IONA (Impact Of Nicorandil in Angina) у 5126 пациентов с СИБС, наблюдавшихся в среднем 1,6 года, препарат снизил риск сердечно-сосудистых событий на 14% (относительный риск 0,86; $p=0,027$). Тем не менее, об уменьшении симптомов не сообщалось [177]. При длительном пероральном приеме никорандил может стабилизировать коронарную бляшку пациентов со стабильной стенокардией [311]. Побочные эффекты возникают редко, возможно развитие язвы слизистой полости рта, кишечника и перианальной области.

7.1.3.3.6. Триметазидин. Триметазидин — антиишемический препарат, модулирующий метаболизм [312] и обладающий такой же антиангинальной эффективностью, как и пропранолол в дозе по 20 мг 3 раза в сутки. В группе триметазида ЧСС и двойное произведение оставались без изменений на фоне лечения, что демонстрирует его немеханическое антиишемическое действие [313, 314].

Триметазидин (по 35 мг 2 раза в сутки) при добавлении к β -адреноблокатору (атенололу) уменьшил индуцированную физической нагрузкой ишемию миокарда, как было показано в обзоре ЕМА в июне 2012 года [315], но все еще противопоказан при болезни Паркинсона и двигательных расстройствах (таких как тремор, мышечная ригидность, нарушения походки и синдром беспокойных ног). У пациентов с сахарным диабетом триметазидин улучшил уровни гликированного гемоглобина HbA_{1c} и гликемии, и при этом увеличил захват глюкозы в предплечье [316]. Триметазидин не изучали в крупных исследованиях с оценкой исходов у пациентов с СИБС.

7.1.3.3.7. Ранолазин. Ранолазин — эффективный ингибитор позднего тока натрия, обладающий антиишемическими и метаболическими свойствами [317, 318]. В дозах 500–2000 мг в сутки препарат уменьшил стенокардию и увеличил переносимость физической нагрузки, не влияя при этом на ЧСС и АД. Европейское агентство по лекарственным препаратам (ЕМА) разрешило применять ранолазин в 2009 году в качестве дополнительного препарата у пациентов со стабильной стенокардией и неадекватным контролем или непереносимостью препаратов первой линии (β -адреноблокаторы и/или антагонисты кальция) [310]. У 6560 пациентов в исследовании MERLIN-TIMI 36 (Metabolic Efficiency with Ranolazine for Less Ischemia in Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndromes: Thrombolysis In Myocardial Infarction), поступавших с недавно возникшим ОКС без подъема сегмента ST (ОКСБПST) [319], пользы терапии рано-

лазином обнаружено не было. У пациентов с предшествующей хронической стенокардией, включенных в исследование MERLIN, ранолазин снизил риск рецидивов ишемии (относительный риск (ОР) 0,7; $p=0,002$) [320, 321]. У пациентов, изучавшихся после коронарного события, ранолазин уменьшил частоту впервые выявленного увеличения уровня гликированного гемоглобина на 32% [320]. В недавно проведенном исследовании TERISA (Type 2 Diabetes Evaluation of Ranolazine in Subjects With Chronic Stable Angina) ранолазин уменьшил частоту приступов стабильной стенокардии у 949 пациентов с сахарным диабетом, уже получавших один или два антиангинальных препарата, и уменьшил частоту использования сублингвального нитроглицерина, причем благоприятные эффекты были более выраженными у пациентов с более высокими уровнями HbA_{1c} , чем с более низкими уровнями HbA_{1c} . Эти результаты свидетельствуют о том, что данный препарат можно добавлять к другим хорошо изученным антиангинальным средствам, в частности, у пациентов с более высокими уровнями HbA_{1c} , которые также могут чаще нуждаться в медикаментозном лечении [322].

Уровни ранолазина в плазме увеличиваются при одновременном приеме с ингибиторами цитохрома Р3А (СУР3А) (дилтиазем, верапамил, макролидные антибиотики, грейпфрутовый сок). Клиренс ранолазина снижен при почечной и печеночной недостаточности [317]. Ранолазин удлиняет скорректированный интервал QTc, а также его следует с осторожностью использовать у пациентов с удлинённым интервалом QT или принимающих препараты, удлиняющие QT [317].

7.1.3.3.8. Аллопуринол. Аллопуринол, ингибитор ксантиноксидазы, уменьшающий уровни мочевой кислоты у лиц с подагрой, также является антиангинальным средством. Имеется мало клинических данных, но в рандомизированном перекрестном исследовании у 65 пациентов с СИБС аллопуринол 600 мг/сут увеличил время до депрессии сегмента ST и появления боли в грудной клетке [323]. При почечной недостаточности такие высокие дозы могут вызвать токсические побочные эффекты. У пациентов с ИБС, получающих оптимальное лечение, аллопуринол уменьшил уровни сосудистого окислительного стресса [206], тогда как у пациентов с сердечной недостаточностью он сохранял уровни АТФ [324].

7.1.3.3.9. Молсидомин. Этот прямой донор NO обладает антиишемическим действием, похожим на таковое у изосорбида динитрата [325]. Пролонгированная форма с приемом 1 раз в сутки (16 мг) так же эффективна, как и прием препарата 2 раза в сутки в дозе 8 мг [325].

7.1.3.4. Пациенты с низким артериальным давлением

Лечение антиангинальными препаратами следует начинать в очень низких дозах и преимущественно

использовать препараты, не влияющие (либо слабо влияющие) на АД, такие как ивабрадин (у пациентов с синусовым ритмом), ранолазин или триметазидин.

7.1.3.5. Пациенты с низкой частотой сердечных сокращений

В нескольких исследованиях было показано, что повышенная ЧСС в покое является сильным независимым фактором риска неблагоприятного исхода у пациентов со стабильной ИБС. Имеется прямая зависимость между ЧСС в покое и развитием основных сердечно-сосудистых событий, при этом наблюдается стойкое снижение сердечно-сосудистого риска при более низкой ЧСС [43, 326–328]. Была продемонстрирована клиническая польза уменьшения ЧСС с помощью различных препаратов. Хотя снижение ЧСС до уровня <60 уд/мин является важной целью в лечении стабильной ИБС, пациенты, обращающиеся с низкой ЧСС, должны лечиться по-другому. Следует избегать применения препаратов, уменьшающих ЧСС (β -адреноблокаторы, ивабрадин, брадикардитические АК), либо, при необходимости, использовать их с осторожностью, начиная лечение с очень малых доз. Необходимо стремиться к назначению антиангинальных препаратов без брадикардитического действия.

7.2. Профилактика событий

7.2.1. Антитромбоцитарные средства

Антитромбоцитарные средства (антиагреганты) уменьшают агрегацию тромбоцитов и позволяют предотвратить образование тромбов в коронарных артериях. В связи с благоприятным отношением пользы и риска у пациентов со стабильной ИБС и низкой стоимостью, аспирин в низкой дозе — препарат выбора в большинстве случаев, и у некоторых пациентов может рассматриваться к назначению клопидогрел. Использование антитромбоцитарных средств ассоциируется с более высоким риском кровотечений.

7.2.1.1. Аспирин в низкой дозе

Аспирин остается краеугольным камнем в фармакологической профилактике артериального тромбоза. Препарат оказывает действие за счет необратимого подавления циклооксигеназы-1 (ЦОГ-1) тромбоцитов и, соответственно, выработки тромбоксана, что обычно достигается при постоянном приеме дозы ≥ 75 мг/сут. В отличие от антитромбоцитарных эффектов, частота желудочно-кишечных побочных действия аспирина возрастает при более высоких дозах. Оптимальное отношение риска и пользы, очевидно, достигается при приеме аспирина в дозе 75–150 мг/сут [332–334].

7.2.1.2. Ингибиторы рецепторов P2Y12

Ингибиторы рецепторов P2Y12, включающие тиенопиридины, действуют как антагонисты рецепторов P2Y12 тромбоцитов к аденозиндифосфату (АДФ), что

приводит к ингибированию агрегации тромбоцитов. Основным исследованием, обосновывающим использование тиенопиридина у пациентов со стабильной ИБС, является исследование CAPRIE (Clopidogrel vs. Aspirin in Patients at Risk of Ischaemic Events), которое продемонстрировало общую пользу клопидогрела, в сравнении с аспирином, а также его благоприятный профиль безопасности в профилактике сердечно-сосудистых событий у пациентов трех категорий — с перенесенным ИМ, перенесенным инсультом или заболеванием периферических артерий (ЗПА) [335]. Польза клопидогрела была обусловлена, в основном, его эффективностью в подгруппе пациентов с ЗПА, и доза аспирина, с которой его сравнивали (325 мг/сут) представляется не самой безопасной дозой. Таким образом, клопидогрел следует предлагать к назначению в качестве препарата второй линии, особенно у пациентов с ССЗ и непереносимостью аспирина. Прасугрел и тикагрелор — новые антагонисты рецепторов *P2Y12*, которые позволяют достичь большего подавления агрегации тромбоцитов, по сравнению с клопидогрелем [336, 337]. У пациентов с ОКС прием как прасугрела, так и тикагрелора ассоциируется с достоверно большим снижением риска сердечно-сосудистых исходов, по сравнению с клопидогрелем [338, 339], однако ни в одном из клинических исследований не изучали пользу этих препаратов у пациентов с СИБС. Нет никаких данных, подтверждающих благоприятное действие усиленного подавления тромбоцитов после нестабильной стенокардии или ИМ без подъема сегмента ST, когда состояние пациентов стабилизировано и проводится медикаментозное лечение [340].

7.2.1.3. Комбинация антитромбоцитарных средств

Двойная антитромбоцитарная терапия (ДТТ), представляющая собой комбинацию аспирина и тиенопиридина, является стандартом помощи пациентам с ОКС, в том числе после острой фазы, когда состояние пациентов стабилизировано, или пациентам с СИБС, у которых было проведено elective (избирательное) ЧКВ [1, 338, 339, 342]. Тем не менее, в исследовании CHARISMA (Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management, and Avoidance) [343] двойная антитромбоцитарная терапия не продемонстрировала пользы у пациентов со стабильным сосудистым заболеванием или с высоким риском атеротромботических событий, хотя была обнаружена достоверная польза ДТТ при ретроспективном анализе пациентов с документально подтвержденным атеротромботическим заболеванием и, в особенности, у пациентов с ИБС и перенесенным ИМ [344]. Комбинированную антитромбоцитарную терапию также недавно проверяли вместе с антагонистом активируемого протеазой рецептора типа 1 (PAR-1) [341]. Риск достижения

первичной конечной точки при оценке эффективности (составной исход, включавший сердечно-сосудистую смерть, развитие ИМ или инсульта) достоверно уменьшился при назначении ворапаксара в дополнение к стандартной антитромбоцитарной терапии у пациентов со стабильным атеросклерозом, причем эта польза была особенно очевидной в группе пациентов с ИМ в анамнезе [345]. Тем не менее, препарат увеличил риск умеренного или тяжелого кровотечения, в том числе внутричерепного кровоизлияния. В совокупности, на основании этих ретроспективных анализов, комбинированная антитромбоцитарная терапия может быть благоприятной только у избранных пациентов с высоким риском ишемических событий, но ее нельзя рекомендовать систематически пациентам с СИБС.

7.2.1.4. Недостаточный ответ на антитромбоцитарные средства

Отмечается широкая вариабельность ответа на антитромбоцитарную терапию, и недавно возник большой интерес к использованию функциональных и/или генетических тестов, чтобы управлять таким лечением. Высокая реактивность тромбоцитов на фоне применения аспирина и/или клопидогрела обусловлена множеством факторов, в том числе неприверженностью к лечению, ускоренным обменом тромбоцитов, лекарственными взаимодействиями, характеристиками пациентов (такими как возраст, пол, наличие сахарного диабета) и однонуклеотидными полиморфизмами (*цитохром P450 2C19 (CYP2C19*2), член 1 АТФ-связывающих кассетных белков подсемейства В (ABCB1)* для клопидогрела). Влияние аллелей на реакцию тромбоцитов на антитромбоцитарные средства, особенно клопидогрел, было установлено у пациентов с ОКС и запланированным ЧКВ, но не у пациентов со стабильной ИБС [346]. Тем не менее, в настоящее время нет рекомендаций по проведению генетического тестирования у пациентов со стабильной ИБС. Исследование функции тромбоцитов у пациентов со стабильной ИБС, проходящих ЧКВ, в плановом порядке не рекомендуется (см. раздел 8) [347].

7.2.2. Гиполипидемические средства (см. выше Контроль липидов крови)

Пациенты с документально подтвержденной ИБС считаются имеющими очень высокий риск осложнений, в связи с чем они должны получать статины, в соответствии с рекомендациями в Руководстве ЕОК/Европейского общества по изучению атеросклероза (European Atherosclerosis Society) по ведению пациентов с дислипидемией [62]. Лечение направлено на достижение уровня ХС-ЛНП <1,8 ммоль/л и/или уменьшение >50%, если целевой уровень не может быть достигнут.

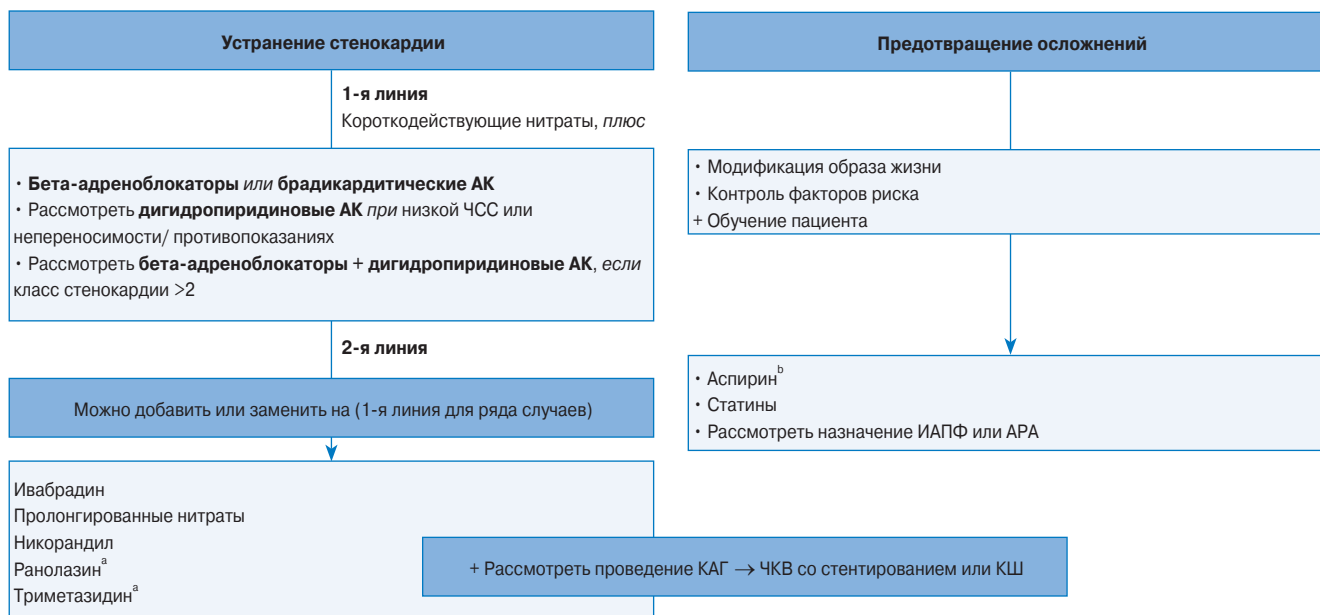


Рис. 4. Медикаментозная терапия у пациентов со стабильной ИБС.

Примечание: ^а – данные для пациентов с диабетом, ^б – при непереносимости рассмотреть назначение клопидогрела.

Сокращения: ИАПФ – ингибитор ангиотензин-превращающего фермента, КШ – коронарное шунтирование, АК – антагонисты кальция, CCS – Канадское сердечно-сосудистое общество (Canadian Cardiovascular Society), ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство.

7.2.3. Блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы

Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) уменьшают общую смертность, риск развития ИМ, инсульта и сердечной недостаточности в отдельных подгруппах пациентов, в том числе у пациентов с сердечной недостаточностью [348–350], только сосудистым заболеванием в анамнезе [351–353] или с высокими риском развития сахарного диабета [354]. В связи с этим, целесообразно рассматривать ингибиторы АПФ к назначению для лечения пациентов с СИБС, особенно при сопутствующей артериальной гипертензии, ФВЛЖ ≤40%, сахарном диабете или ХБП, при отсутствии к ним противопоказаний.

Тем не менее, не во всех клинических исследованиях было продемонстрировано, что у пациентов с атеросклерозом и сохранной функцией ЛЖ ингибиторы АПФ уменьшают общую смертность, сердечно-сосудистую смертность, риск нефатального ИМ, инсульта и сердечной недостаточности [351, 352, 355]. У пациентов с СИБС и АГ предпочтительна комбинированная терапия ингибитором АПФ и дигидропиридиновым АК, например, перидоприлом и амлодипином, как в исследовании ASCOT (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial), или беназеприлом и амлодипином, как в исследовании ACCOMPLISH (Avoiding Cardiovascular Events Through Combination Therapy in Patients Living With Systolic Hypertension) [356, 357]. В отличие от этого, добавление антагониста

рецепторов ангиотензина II (АРА) к ингибитору АПФ ассоциировалось с большим числом нежелательных явлений без увеличения эффективности [358, 359].

В связи с этим, терапия АРА может быть альтернативой для пациентов с СИБС, если ингибиторы АПФ не показаны или не переносятся. Тем не менее, нет клинических исследований с оценкой исходов, которые бы подтвердили благоприятное действие АРА при стабильной ИБС.

Блокада альдостероновых рецепторов с помощью спиронолактона или эплеренона рекомендуется к использованию у пациентов с ИМ в анамнезе без значимой дисфункции почек или гиперкалиемии, уже получающих терапевтические дозы ингибитора АПФ и β-адреноблокатора, имеющих ФВЛЖ ≤40%, а также сахарный диабет или сердечную недостаточность [360].

7.3. Другие препараты

7.3.1. Анальгетики

Использование селективных ингибиторов циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) и традиционных неселективных нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВС) ассоциировалось с повышенным риском сердечно-сосудистых событий в недавно проведенных клинических исследованиях по профилактике артрита и рака, в связи с чем их применять не рекомендуется [361–363]. В связи с этим, у пациентов с повышенным сердечно-сосудистым риском, нуждающихся в облегчении боли, рекомен-

дуется назначить ацетаминофен или аспирин в наименьшей эффективной дозе, особенно при краткосрочной потребности.

Если для адекватного облегчения боли требуется использование НПВС, эти препараты следует назначать в наименьших эффективных дозах и на как можно более короткий период. У пациентов с атеросклеротическим поражением сосудов и, в частности, у пациентов с ИБС, терапию НПВС следует, если это показано по другим причинам, комбинировать с аспирином в низкой дозе для обеспечения эффективного подавления тромбоцитов.

7.4. Стратегия

На рисунке 4 суммарно приводится схема медикаментозного лечения пациентов со стабильной ИБС. Эта общая стратегия может быть скорректирована в соответствии с сопутствующими заболеваниями у пациента, противопоказаниями, личными предпочтениями и стоимостью лекарств. Медикаментозное лечение заключается в приеме комбинации *как минимум* одного препарата для устранения ангинозной боли в сочетании с препаратами для улучшения прогноза, а также в использовании нитроглицерина сублингвально для купирования приступов стенокардии. Для контроля ЧСС и симптомов в качестве лечения первой линии рекомендуется добавлять к короткодействующему нитрату β -адреноблокатор или АК. Если симптомы не контролируются, рекомендуется перейти на другой препарат (АК или β -адреноблокатор) или комбинировать β -адреноблокатор и дигидропиридиновый АК. Комбинация брадикардического АК с β -адреноблокатором не рекомендуется. Если симптомы удовлетворительно не контролируются, в качестве лечения второй линии можно использовать другие антиангинальные препараты. У отдельных пациентов с непереносимостью как β -адреноблокаторов, так и АК, либо противопоказаниями к их применению в качестве лечения первой линии можно использовать препараты второй линии. Профилактика событий оптимально обеспечивается посредством назначения антитромбоцитарных средств и статинов. У отдельных пациентов можно рассмотреть назначение ингибиторов АПФ или АРА.

7.5. Лечение особых форм СИБС

7.5.1. Микрососудистая стенокардия

У всех пациентов с микрососудистой стенокардией должен быть обеспечен оптимальный контроль факторов коронарного риска. Симптоматическое лечение является эмпирическим, в связи с недостаточным знанием причин этого состояния. Более того, результаты доступных терапевтических исследований нельзя принимать как убедительные, по причине

неодинакового отбора пациентов, малых размеров выборки, неадекватного дизайна и отсутствия подтверждения клинического улучшения микрососудистого заболевания.

Традиционные антиишемические препараты являются первым шагом в медикаментозном лечении [52]. Короткодействующие нитраты можно использовать для купирования приступов стенокардии, однако часто они лишь частично эффективны. Бета-адреноблокаторы представляются рациональным подходом, поскольку доминирующим симптомом является стенокардия, связанная с нагрузкой. В нескольких исследованиях было обнаружено, что они улучшают симптомы и должны составлять лечение первого выбора, особенно у пациентов с признаками повышенной адренергической активности (т.е. высокой ЧСС в покое или во время физической нагрузки низкого уровня).

Антагонисты кальция и пролонгированные нитраты продемонстрировали разнящиеся результаты в клинических исследованиях, и они более полезны, когда их добавляют к β -адреноблокаторам в случае недостаточного контроля симптомов. Антагонист кальция, однако, может быть лечением первой линии у пациентов со значительно варьирующим порогом развития стенокардии напряжения [367]. Для пациентов с сохраняющимися симптомами, несмотря на оптимальную антиишемическую лекарственную терапию, предлагается несколько других препаратов. Ингибиторы АПФ (и, возможно, АРА) могут улучшить микрососудистую функцию за счет противодействия вазоконстрикторным эффектам ангиотензина II; по данным небольших исследований они улучшают симптомы и результаты нагрузочной пробы и могут быть полезными, особенно у пациентов с АГ или сахарным диабетом. Антагонисты α -адренергических рецепторов могут уменьшить опосредованную симпатической активацией вазоконстрикцию, и их можно обсуждать у отдельных пациентов, хотя их клинические благоприятные эффекты обычно приводили в разочарование. В небольшом исследовании с никорандилом наблюдалось улучшение переносимости физической нагрузки [368]. Улучшение симптомов стенокардии, возможно опосредуемое, главным образом, через улучшение эндотелиальной функции, отмечалось при лечении статинами и эстроген-заместительными препаратами [369, 371]. Пациентам со стенокардией, рефрактерной к разным комбинациям ранее назначенных препаратов, могут быть предложены другие формы лечения. Ксантиновые производные (аминофиллин, бамифиллин) можно добавлять к антиишемическому лечению с целью уменьшения стенокардии за счет блокады аденозиновых рецепторов, поскольку известно, что аденозин является одним из основных медиаторов боли в сердце

Таблица 29

Лечение пациентов с микрососудистой стенокардией

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b	Ссылка ^c
Рекомендуется назначать всем пациентам препараты для вторичной профилактики, включая аспирин и статины.	I	B	371
Бета-адреноблокаторы рекомендуются в качестве лечения первой линии.	I	B	372
Антагонисты кальция рекомендуются, если бета-адреноблокаторы не обеспечивают достаточной симптоматической пользы или не переносятся.	I	B	367
У пациентов с рефрактерными симптомами можно рассматривать к назначению ингибиторы АПФ или никорандил.	IIb	B	368
Ксантиновые производные или нелекарственные методы лечения, такие как методы нейростимуляции, можно рассматривать у пациентов с симптомами, рефрактерными к перечисленным выше препаратам.	IIb	B	373-375

Примечание: ^a – класс рекомендации, ^b – уровень доказательств, ^c – источники, поддерживающие уровни доказательств.

Сокращение: АПФ – ангиотензин-превращающий фермент.

ишемического генеза (табл. 29). Новые антиишемические препараты, такие как ранолазин или ивабрадин, продемонстрировали благоприятное действие у некоторых пациентов с микрососудистой стенокардией. Наконец, в случае рефрактерной стенокардии могут обсуждаться дополнительные вмешательства (см. раздел 9. по рефрактерной стенокардии).

У пациентов с микрососудистой стенокардией восприимчивость симптомов к медикаментозному лечению крайне широко варьирует, и для достижения удовлетворительного контроля симптомов требуется пробное назначение разных лекарственных комбинаций.

7.5.2. Лечение вазоспастической стенокардии

У всех пациентов с вазоспастической стенокардией должен быть достигнут оптимальный контроль факторов коронарного риска, в частности, путем приема аспирина и отказа от курения. Необходимо систематически исследовать и, в случае обнаружения, корректировать другие, химические причины (например, применение кокаина или амфетаминов). Хроническое профилактическое лечение вазоспастической стенокардии основывается, главным образом, на использовании АК [376]. Средние дозы этих препаратов (240–360 мг/сут верапамила или дилтиазема, 40–60 мг/сут нифедипина) обычно предотвращают спазм приблизительно у 90% пациентов. У некоторых пациентов с целью улучшения эффективности лечения могут быть добавлены пролонгированные нитраты, и режим их приема должен охватывать период суток, в котором чаще всего возникают эпи-

зоды ишемии, чтобы избежать развития толерантности к нитратам. Назначения бета-адреноблокаторов следует избегать, поскольку они могут способствовать спазму в результате устранения бета-опосредованной вазодилатации и проявления альфа-опосредованной вазоконстрикции.

Приблизительно в 10% случаев спазм коронарной артерии устойчив к стандартной терапии вазодилататором, хотя у большинства пациентов рефрактерность обычно ограничена короткими периодами. Очень высокие дозы антагонистов кальция и нитратов обычно предотвращают транзиторные эпизоды ишемии в эти критические периоды. У очень редких пациентов, у которых даже такое лечение оказывается недостаточным, может быть полезным добавить антиадренергический препарат (симпатолитик), например, гуанетидин или клонидин [377]. Имеются также сообщения о проведении ЧКВ с имплантацией стента в месте спазма (даже при отсутствии значимого стеноза) [378], а также химической или хирургической симпатэктоми [379], однако такие методы не рекомендуются. В связи с высокой распространенностью бессимптомных эпизодов ишемии и возможными аритмиями, для подтверждения эффективности лечения можно провести 24-часовое амбулаторное мониторирование ЭКГ.

Имплантация автоматического кардиовертера-дефибриллятора или водителя ритма показана пациентам со связанными с ишемией жизнеугрожающими тахи- или брадиаритмиями, соответственно, когда в связи с коронарным спазмом наблюдается плохой или неопределенный ответ на медикаментозную терапию.

8. Реваскуляризация

8.1. Чрескожное коронарное вмешательство

Достижения в разработке техник, оборудования, стентов и адьювантной терапии привели к тому, что чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ, или чрескожная транслюминальная ангиопластика — ТЛАП) стала рутинной и безопасной процедурой у пациентов с СИБС и подходящей коронарной анатомией. Риск смерти, связанный с этой процедурой при СИБС, составляет <0,5% [380–382]. Эффективность ЧКВ при СИБС, по сравнению с медикаментозной терапией и КШ, была всесторонне изучена.

8.1.1. Тип стента и двойная антитромбоцитарная терапия

Имплантация непокрытых металлических стентов (НМС) ассоциируется с уровнем рецидива ангиографического стеноза порядка 20–30% в течение 6–9 месяцев после процедуры. Стенты с лекарственным покрытием (СЛП) уменьшают частоту ангиографиче-

Таблица 30

Стентирование и стратегии перипроцедурной антитромбоцитарной терапии у пациентов со стабильной ИБС

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b	Ссылка ^c
СЛП рекомендуется использовать у пациентов с СИБС, проходящих стентирование, если нет противопоказаний к длительной ДАТ.	I	A	172
Аспирин рекомендуется применять при elective стентировании.	I	B	172
Клопидогрел рекомендуется применять при elective стентировании.	I	A	172
Прасугрел или тикагрелор следует рассматривать к назначению пациентам с тромбозом внутри стента, получающим клопидогрел, без перерыва в лечении.	IIa	C	-
Антагонисты гликопротеинов IIb/IIIa следует рассматривать к назначению только ситуации, требующей спасения пациента.	IIa	C	172
Тестирование функции тромбоцитов или генетическое тестирование можно рассматривать в отдельных ситуациях или ситуациях высокого риска (например, тромбоз внутри стента в анамнезе; проблема приверженности к лечению; подозрение на резистентность; высокий риск кровотечения), если результаты могут изменить стратегию лечения.	IIb	C	-
Прасугрел или тикагрелор можно рассматривать в отдельных ситуациях высокого риска при elective стентировании (например, стентирование ствола ЛКА; высокий риск тромбоза внутри стента; сахарный диабет).	IIb	C	-
Предварительное лечение клопидогрелом (если коронарная анатомия не известна) не рекомендуется.	III	A	386, 388, 387
Рутинное тестирование функции тромбоцитов (реакции на клопидогрел и аспирин) для коррекции антитромбоцитарной терапии до или после elective стентирования не рекомендуется.	III	A	347, 398
Прасугрел или тикагрелор не рекомендуются при elective стентировании с низким риском.	III	C	-

Примечание: ^a – класс рекомендации, ^b – уровень доказательств, ^c – источники, поддерживающие уровни доказательств.

Сокращения: ДАТ – двойная антитромбоцитарная терапия, СИБС – стабильная ишемическая болезнь сердца, ЛКА – левая коронарная артерия.

ского рестеноза и обусловленную ишемией повторную реваскуляризацию. Для СЛП первого поколения эта польза была широко продемонстрирована, несмотря на несколько более высокую частоту возникновения позднего и очень позднего тромбоза внутри стента [383], связанного с отложенной эндотелизацией, что требует проведения более длительной двойной антитромбоцитарной терапии (ДАТ) для профилактики тромбоза внутри стента. Стенты, покрытые сиролимусом (СПС), и стенты, покрытые паклитакселом (СПП), первого поколения, тщательно сравнивали напрямую в рандомизированных, контролируемых исследованиях. Ангиографические результаты были лучше при использовании СПС, и это транслировалось в достоверные различия по частоте повторной реваскуляризации [384]. Новейшие СЛП, или СЛП второго поколения (с более тонкими балками и биодegradуемыми или более биосовместимыми полимерами) продемонстрировали превосходные клинические результаты как по эффективности, так и по безопасности, по сравнению с СЛП первого поколения [385]. В связи с этим, СЛП второго поколения (преимущество те, которых проверяли в крупных исследованиях со всеми пациентами подряд и по сравнению с другим СЛП с доказанным влиянием на исход) — рекомендуемый вариант лечения пациентов с СИБС, не имеющих противопоказаний к ДАТ (табл. 30).

Недавно проведенный мета-анализ подтвердил, что предварительное лечение клопидогрелом у стабильных пациентов, проходящих elective ЧКВ, не снижает смертности или риска основных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (ОНСС),

по сравнению с назначением клопидогрела в лаборатории катетеризации [386]. На основании нескольких рандомизированных исследований и данного мета-анализа (и в отличие от диффузной общепринятой практики), пациенты с СИБС, которым проводят диагностическую коронарную ангиографию с возможным проведением ЧКВ по ситуации (реваскуляризация в рамках одной и той же процедуры) не должны получать клопидогрел до того, как будет изучена анатомия коронарного русла [386–388]. Риск кровотечения при рутинной ДАТ, назначенной перед катетеризацией у пациентов, не нуждающихся в стентировании (нет значимой ИБС, либо ИБС, требующая проведения КШ), не уравновешивается обнаруживаемой пользой с точки зрения ишемических событий у лиц, проходящих ЧКВ. Несмотря на подавляющие преимущества, продемонстрированные у пациентов с ОКС (и особенно у пациентов с сахарным диабетом), при отсутствии рандомизированных клинических исследований, использование прасугрела или тикагрелора нельзя рекомендовать пациентам с СИБС, проходящим elective ЧКВ. Тем не менее, использование этих препаратов не по показаниям — широко распространенная практика у некоторых пациентов с высоким риском, особенно в случаях с документально подтвержденным тромбозом внутри стента. После стентирования преждевременное прекращение антитромбоцитарной терапии является одним из основных факторов риска тромбоза внутри стента, в связи с чем его следует избегать [389, 390].

В современных руководствах рекомендуется проводить ДАТ в течение 6–12 месяцев после

Таблица 31
Использование фракционного резерва кровотока, внутрисосудистого ультразвукового исследования и оптической когерентной томографии при СИБС

Рекомендации	Класс ^а	Уровень ^б	Ссылка ^с
Измерение ФРК рекомендуется для идентификации гемодинамически значимых поражений коронарных артерий, если доказательства ишемии отсутствуют.	I	A	399, 401, 405
Реваскуляризацию стенозов с ФРК <0,80 рекомендуется проводить у пациентов с симптомами стенокардии или положительным результатом нагрузочной пробы.	I	B	400
ВСУЗИ или ОКТ можно рассматривать к проведению для определения характеристик поражений.	IIb	B	404, 406
ВСУЗИ или ОКТ можно рассматривать к проведению с целью улучшения раскрытия стента.	IIb	B	404
Реваскуляризация ангиографических промежуточных стенозов без соответствующей ишемии или без ФРК <0,80 не рекомендуется.	III	B	399, 405

Примечание: ^а – класс рекомендации, ^б – уровень доказательств, ^с – источники, поддерживающие уровни доказательств.

Сокращения: ФРК – фракционный резерв кровотока, ВСУЗИ – внутрисосудистое ультразвуковое исследование, ОКТ – оптическая когерентная томография, СИБС – стабильная ишемическая болезнь сердца.

имплантации стентов первого поколения [172]. СЛП нового поколения ассоциировались с меньшими уровнями развития тромбоза внутри стента [391, 392], и недавно полученные данные из регистров и рандомизированных, контролируемых исследований свидетельствуют о том, что более короткий период ДАТ может быть достаточным у стабильных коронарных пациентов [393–396]. Учитывая отношение риска и пользы для ДАТ сроком до 6 месяцев (и в то же время ожидая больше информации из проводящихся сейчас исследований с разными периодами лечения, в том числе более 1 года), мы одобрили современную рекомендацию ЕОК по ДАТ сроком от 6 до 12 месяцев у пациентов с СИБС, проходящих реваскуляризацию путем ЧКВ с имплантацией СЛП новейшего поколения (см. раздел 9.5. для получения более подробной информации и рекомендаций) [172]. Более короткие сроки (1–3 месяца) целесообразны у пациентов с высоким риском кровотечения или пациентов, проходящих безотлагательную хирургическую операцию, или пациентов на сопутствующей антикоагулянтной терапии, для которых только в одном небольшом исследовании WOEST (What is the Optimal antiplatelet and anticoagulant therapy in patients with oral anticoagulation and coronary Stenting) было показано, что клопидогрел проявляет достоверные преимущества [397].

8.1.2. Внутрикоронарная оценка тяжести стеноза (фракционный резерв кровотока, внутрисосудистое ультразвуковое исследование и оптическая когерентная томография) (см. web-приложение)

Если неинвазивный стресс-метод визуализации противопоказан, не дает диагностической информации или недоступен, измерение ФРК во время инфузии аденозина особенно информативно в выявлении гемодинамически или функционально значимого стеноза, в том числе ишемии, и обоснования реваскуляризации (табл. 31). Исследования у пациентов с ФРК >0,80 в эпоху применения НМС продемонстрировали, что медикаментозное лечение приводит к лучшим исходам, чем немедленная реваскуляризация [110, 172, 399]. Соответственно, у пациента со стенозом и ФРК >0,80 (два измерения, либо на фоне инфузии аденозина) реваскуляризация не должна проводиться. Недавно проведенное исследование FAME-2 (Fractional Flow Reserve vs. Angiography for Multivessel Evaluation) подтвердило, что пациенты с СИБС и стенозом, имеющие ФРК ≤0,80, получают выгоду от реваскуляризации путем ЧКВ дополнительно к ОМТ, причем этот благоприятный эффект обусловлен только уменьшением потребности в экстренной реваскуляризации (по этой причине исследование было преждевременно остановлено комитетом по мониторингу данных и безопасности). У пациентов без ишемии исходы на фоне только медикаментозной терапии превосходные [400]. Хотя исследование не лишено существенных ограничений (открытый дизайн мог повлиять на решение о проведении “экстренной” реваскуляризации; популяция низкого риска), ФРК может направлять ЧКВ клинически эффективным путем.

Фракционный резерв кровотока, хотя в целом не является информативным показателем при поражениях очень высокой степени (ангиографический стеноз >90%), при которых ФРК практически всегда составляет ≤0,8, может помочь в принятии решения о времени проведения реваскуляризации во многих неопределенных клинических ситуациях. Одной из таких ситуаций является “многососудистое поражение” коронарного русла, которое отмечается у крайне неоднородной популяции. У таких пациентов измерение ФРК может изменить стратегию реваскуляризации (ЧКВ или КШ) и ее объем (протяженность) в зависимости от функциональной оценки стенозов в критических местах коронарного русла. Другой критической ситуацией для реваскуляризации является стеноз ствола ЛКА, поскольку поражение в этом месте имеет большое прогностическое значение и часто определяет тактику лечения. В недавно проведенном одноцентровом исследовании было показано, что ангиография не всегда надежна в определении тяжести стенозов ствола ЛКА, и что безопасным подходом является отсроченная реваскуляризация, если ФРК составляет >0,80 [401].

Другой ситуацией, имеющей отношение к настоящим Рекомендациям, в которой измерение ФРК может быть полезным, является лечение пациентов после ОКС. После вмешательства на причинном (вызвавшем событие) поражении пациента можно считать стабильным (т.е. со стабилизированной ИБС). Проведение неинвазивного стресс-метода (в том числе с визуализацией) сразу же после острой фазы может быть невозможным, противопоказанным или опасным. Непричинные стенозы у пациентов с недавним ОКС можно оценить путем измерения ФРК, как во время первой процедуры, так и при многоэтапном вмешательстве [399, 402].

Использование внутрисосудистого ультразвукового исследования (ВСУЗИ) широко изучали при стабильной ИБС с самыми разными категориями поражений (табл. 31). В отличие от ФРК, ВСУЗИ — диагностический метод визуализации и не позволяет оценить функциональную тяжесть стеноза. Было показано, что ранее принятые пороговые значения 3,5–4,0 мм² для стеноза крупной эпикардиальной артерии и 6,0 мм² для стеноза ствола ЛКА [403] ненадежные и плохо коррелируют с ФРК, при этом результаты несколько лучше, если абсолютные показатели ВСУЗИ корректируются с учетом размеров референтного сосуда. Как только показание к вмешательству определено, необходимо получить дополнительную информацию, и в этом отношении ВСУЗИ намного информативнее ФРК, поскольку предоставляет анатомическую характеристику поражения, с размерами сосуда, составом бляшки, а также позволяет контролировать раскрытие стента и прилегание балок к стенке сосуда. Сравнительно недавно в практику вошел метод оптической когерентной томографии (ОКТ) как новый метод внутрикоронарной визуализации, обладающий превосходной разрешающей способностью (<10 мкм) и позволяющий детально оценить поверхностные компоненты сосуда, в том числе толщину фиброзной капсулы липидных бляшек [404]. Польза применения ОКТ у пациентов с СИБС и нестабильными (уязвимыми) бляшками убедительно не установлена [404], и определенно устранение функционально некритических поражений на основании только наличия элементов нестабильности не рекомендуется. Упрощенная техника получения изображения обеспечивает оптимальное раскрытие и прилегание стента, а также позволяет оценить заживление в месте стента на длительном этапе [404].

8.2. Коронарное шунтирование

8.2.1. Сравнение артериальных и венозных шунтов

На протяжении последних 25 лет основная техника коронарного шунтирования (КШ) заключалась в формировании анастомоза между внутренней грудной артерией (ВГА) и ПМЖВ ЛКА, с помощью дополнительных венозных шунтов, при необходимо-

сти. Поводом для этого послужила основополагающая публикация из клиники Кливленда в 1986 году, показывающая, что наложение анастомоза между ВГА и ПМЖВ улучшило выживаемость и снизило частоту развития ИМ, рецидивирующей стенокардии и потребность в повторной реваскуляризации [407].

С тех пор в нескольких исследованиях с ангиографией была подтверждена лучшая проходимость (сохранение просвета) шунтов к ВГА, по сравнению с венозными шунтами, как на раннем, так и на отдаленном этапах после КШ [408, 409]. Важнее всего, что эта превосходная проходимость шунта, как оказалось, определяет пользу в отношении выживаемости. В 2001 году в систематическом обзоре, в котором сравнивали шунтирование с одной ВГА (SIMA), по сравнению с билатеральным шунтированием ВГА (BIMA) была отмечена достоверно лучшая выживаемость пациентов при шунтировании BIMA, с относительным риском смерти 0,81 [410]. Недавно проведенные исследования показали, что польза двустороннего шунтирования ВГА (BIMA) в отношении выживаемости сохраняется на втором и третьем десятилетии периода наблюдения [411, 412], и особенно у пациентов с сахарным диабетом [169].

Ранее существовали опасения по поводу того, что двустороннее шунтирование ВГА может увеличить раннюю послеоперационную смертность и/или заболеваемость, были развеяны результатами исследования ART (Arterial Revascularization Trial), одного из крупнейших исследований, когда-либо проводившихся в кардиохирургии, в котором было рандомизировано 3102 пациента в группы с проведением SIMA или BIMA шунтирования, с дополнительными шунтами при необходимости [413]. В то время как первичным исходом в этом исследовании была 10-летняя выживаемость, промежуточный анализ безопасности через 1 год выявил похожую смертность, около 2%, в обеих группах, при отсутствии различий по частоте возникновения ИМ, смерти или инсульта, с небольшим увеличением частоты проведения реконструкции грудинной раны в группе BIMA (1,9 против 0,6%) [413]. В настоящее время проводится анализ данных для определения ключевых характеристик пациентов и рабочих факторов, предрасполагающих к расхождению грудинного шва.

В качестве второго артериального шунта было предложено использовать лучевую артерию, а не устанавливать второй шунт от ВГА. В двух рандомизированных исследованиях проходимость шунта из лучевой артерии через 1 год была неодинаковой — как “превосходной”, так и “эквивалентной” венозным шунтам [414, 415]. В дополнительном небольшом рандомизированном исследовании 5-летняя проходимость шунта из лучевой артерии была достоверно лучше, чем венозных шунтов, если их соединяли с системой огибающей артерии [416, 417].



Рис. 5. Глобальная стратегия вмешательства у пациентов со стабильной ИБС и доказанной ишемией.
Примечание: ^a – показание для реваскуляризации – улучшение прогноза или симптомов (см. табл. 32), ^b – не подходит для реваскуляризации в связи с анатомическими особенностями или клиническим состоянием, ^c – см. раздел 9.
Сокращения: КШ – коронарное шунтирование, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ПМЖВ – передняя межжелудочковая ветвь, ЛЖ – левый желудочек, ОМТ – оптимальная медикаментозная терапия, ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство.

Тем не менее, несмотря на ангиографические и клинические доказательства потенциального превосходства артериальных шунтов, реальность такова, что в подавляющем числе шунтирования проводят с шунтом из подкожной вены бедра (кроме случаев анастомоза между ВГА и ПМЖВ). Наилучшие современные доказательства свидетельствуют о том, что уровень сохранения проходимости шунтов из подкожной вены бедра несколько меньше при операции без искусственного кровообращения (ИК) и когда вену выделяют эндоскопическим способом, а не открытой техникой [418, 419].

8.2.2. Операция в условиях искусственного кровообращения или без него (см. web-приложение)

Впервые операции на сердце без искусственного кровообращения (ИК) было предложено проводить почти три десятилетия назад [420]. Многочисленные рандомизированные исследования и мета-анализы не выявили достоверного благоприятного влияния такого подхода на смертность [421, 422], хотя отмечалось уменьшение частоты инсульта, переливаний крови, повторной операции в связи с периоперационным кровотечением и послеоперационными осложнениями, возможно за счет избыточного проведения повторной реваскуляризации методом КШ без ИК. В двух крупнейших рандомизированных исследованиях, VA-ROOBY (Veterans Affairs Randomized On/Off Bypass) (n=2203) [419]

и CORONARY (CABG Off or On Pump Revascularization Study) (n=4752) [421] сообщалось об отсутствии различий по риску первичной составной конечной точки через 30 дней. В исследовании ROOBY сообщалось о более неблагоприятном исходе по составной конечной точке (смерть или осложнение) через 1 год в группе без ИК (9,9 против 7,4%), тогда как результаты исследования CORONARY все еще готовились к публикации на момент написания данных Рекомендаций. В отличие от рандомизированных исследований, в нескольких крупных регистрах, обычно включающих пациентов с более высоким риском, при анализе с сопоставлением по мерам склонности [423–425] отмечалась меньшая смертность среди пациентов, которым проводили КШ без ИК; тем не менее, операции без ИК все еще проводят лишь небольшое число центров.

8.3. Сравнение реваскуляризации с медикаментозной терапией

8.3.1. Общие принципы реваскуляризации (см. web-приложение)

Решение о проведении реваскуляризации пациента должно быть основано на наличии значимой обструкции/стеноза коронарной артерии, величине связанной с этим ишемии и ожидаемой выгоде в плане улучшения прогноза и/или симптомов (рис. 5). Существует множество клинических, анатомических, технических и средовых факторов, кото-

**Оптимальная медикаментозная терапия у пациентов со стабильной ИБС
(адаптировано из Рекомендаций ESC/EACTS 2010) [172]**

Показание ^a	Для улучшения прогноза:		Для улучшения симптомов, сохраняющихся на фоне ОМТ:		Ссылка ^f
	Класс ^d	Уровень ^e	Класс ^d	Уровень ^e	
Подход к реваскуляризации с позиции команды по заболеваниям сердца (Heart Team) рекомендуется у пациентов с незащищенным стволом ЛКА, 2-х или 3-х сосудистым поражением, сахарным диабетом или сопутствующими заболеваниями.	I	C	I	C	172, 426-428
Стеноз ствола ЛКА >50% по диаметру. ^b	I	A	I	A	172
Любой проксимальный стеноз ПМЖВ >50% по диаметру. ^b	I	A	I	A	172
2-х или 3-х сосудистое поражение с нарушением функции ЛЖ/ ХСН.	I	B	IIa	B	172
Единственный оставшийся открытым сосуд (стеноз >50% по диаметру). ^b	I	C	I	A	172
Доказанная большая зона ишемии (>10% ЛЖ). ^c	I	B	I	B	172
Любой значимый стеноз с лимитирующими или резистентными к ОМТ симптомами, либо непереносимостью ОМТ.	н.д.	н.д.	I	A	172
Одышка/сердечная недостаточность с зоной ишемии/жизнеспособности >10% ^c и кровотоком через стеноз >50%.	IIb	B [429, 430]	IIa	B	172
Отсутствие лимитирующих симптомов на фоне ОМТ в других сосудах, кроме ствола ЛКА или проксимального отдела ПМЖВ или единственный оставшийся открытым сосуд или зона ишемии в сосудистом бассейне <10% миокарда или ФРК ≥0,80.	III	A	III	C	23, 25, 172, 400

Примечание: ссылки к данным рекомендациям можно найти в таблице 8 оригинальных Рекомендаций EOK по реваскуляризации миокарда [172], ^a – у бессимптомных пациентов, решение будет зависеть от протяженности ишемии при нагрузочной пробе, ^b – с документально подтвержденной ишемией или ФРК <0,80 для ангиографических стенозов 50-90% по диаметру, ^c – при оценке по данным неинвазивного метода (ОФЭКТ, МРТ, стресс-ЭхоКГ), ^d – класс рекомендации, ^e – уровень доказательств, ^f – источники, поддерживающие уровни доказательств.

Сокращения: CCS – Канадское сердечно-сосудистое общество (Canadian Cardiovascular Society), ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ПМЖВ – передняя межжелудочковая ветвь, ЛКА – левая коронарная артерия, ЛЖ – левый желудочек, н.д. – нет данных, ОМТ – оптимальная медикаментозная терапия, СИБС – стабильная ишемическая болезнь сердца.

рые следует обсудить, прежде чем полагаться на пользу реваскуляризации (табл. 32, рис. 5). Огромное число всевозможных комбинаций этих факторов делает абсолютные рекомендации трудно подходящими к каждой ситуации. В связи с этим, у конкретного пациента в конкретном госпитале должно преобладать клиническое суждение с принятием консенсусного (в результате консилиума врачей), скорее чем индивидуального решения, хотя у многих пациентов такое решение должно быть индивидуальным, и предпочтительный подход часто достаточно очевиден.

При условии технической возможности, приемлемого уровня риска и хорошей ожидаемой продолжительности жизни, реваскуляризация показана при хронической стенокардии, рефрактерной к ОМТ. Реваскуляризацию также можно рассматривать в качестве лечения первой линии в ситуациях, обсуждаемых далее.

8.3.1.1. Перенесенный инфаркт миокарда

В исследовании SWISSI II (Swiss Interventional Study on Silent Ischemia Type II) с участием 201 пациента с недавно перенесенным ИМ с подъемом сегмента ST или без подъема сегмента ST сравнивали реваскуляризацию с ЧКВ и лекарственную терапию

у стабильных пациентов с бессимптомной ишемией миокарда (см. описание далее).

На протяжении 10-летнего периода наблюдения частота достижения первичной конечной точки (выживаемость без сердечно-сосудистой смерти, нефатального ИМ и реваскуляризации) была достоверно лучше в группе ЧКВ.

Кроме того, ЧКВ достоверно снизило уровни сердечно-сосудистой смертности и общей смертности или развития ИМ. В дополнение к этому, в группе реваскуляризации было получено объективное доказательство уменьшения ишемии [431].

В исследовании DANAMI (Danish trial in Acute Myocardial Infarction) сравнивали стратегию отложенного инвазивного вмешательства (ЧКВ или КШ) с консервативной стратегией у 503 пациентов с индуцибельной ишемией миокарда, которым недавно проводили тромболизис с связи с первичным ИМ. При выписке из стационара проводили нагрузочную пробу, и пациентов рандомизировали в группу со стратегией инвазивного лечения; ангиографию проводили в течение 2 недель после нагрузочной пробы. Пациентов с нестабильной стенокардией исключали из исследования.

По результатам нагрузочной пробы стенокардия в сочетании с ишемией имела у 25% пациентов,

только стенокардия имела у 16% пациентов и бессимптомная ишемия имела у 57% пациентов [432]. Через 2,5 года наблюдения стратегия инвазивного лечения ассоциировалась со снижением частоты возникновения повторного инфаркта и менее частой стенокардией. Эти результаты были получены у пациентов как с симптоматической, так и с бессимптомной ишемией [433].

В отличие от этого, в исследовании OAT (Occluded Artery Trial) с использованием стратегии рутинного ЧКВ через 3–28 дней после острого ИМ, у пациентов без симптомов или с минимальными симптомами, имеющих окклюзию в инфаркт-зависимой артерии, за 4-х летний период наблюдения не было обнаружено четкой выгоды в отношении риска смерти, повторного инфаркта или сердечной недостаточности [434]. Эти наблюдения в исследовании OAT, однако, не следует интерпретировать как применимые ко всем пациентам с ИМ с подъемом ST, а только к тем пациентам, у которых имеется поздняя окклюзия артерии и стенокардия отсутствует, либо минимальная. В двух менее крупных исследованиях, TOAT (The Open Artery Trial) и DECOPI (Desobstruction Coronaire en Post-Infarctus) изучали лечение в похожей ситуации у стабильных пациентов после перенесенного ИМ с зубцом Q, не имеющих остаточной ишемии и с сохраняющейся тотальной окклюзией инфаркт-зависимой артерии, и эти исследования не выявили какой-либо клинической пользы стентирования, по сравнению с медикаментозной терапией [435, 436].

Исследования с реваскуляризацией после тромболитика. Ранние исследования (не обсуждаемые здесь), в которых сравнивали инвазивный и консервативный подходы после фибринолитической терапии, не выявили каких-либо различия по исходам у пациентов, однако эти исследования предшествовали использованию стентирования и современных антитромбоцитарных препаратов [437–439]. В отличие от этого, недавние рандомизированные исследования, в которых сравнивали систематическое раннее проведение ЧКВ с консервативной стратегией, управляемой в зависимости от ишемии, продемонстрировали благоприятные тенденции для раннего ЧКВ, с достоверным снижением смертности или ИМ по данным мета-анализа [440–441].

8.3.1.2. Дисфункция левого желудочка

В целом, реваскуляризация улучшает выживаемость у “более больных” пациентов, особенно при наличии дисфункции ЛЖ [442–447]. С самого начала использования коронарной ангиографии возникло широкое признание того, что дисфункция ЛЖ — один из наиболее сильных показателей (предикторов) неблагоприятного прогноза [448]. По мере совершенствования техник реваскуляризации дис-

функция ЛЖ стала первичной целью коронарного вмешательства (вместо того, чтобы оставаться противопоказанием).

В ряде позднее проведенных исследований, включая мета-анализ, утверждалось, что у пациентов с легкой или умеренной систолической дисфункцией выживаемость лучше после КШ, чем на фоне медикаментозной терапии [445, 449–452]. В рандомизированном исследовании CASS, в котором сравнивали КШ с медикаментозной терапией, было продемонстрировано отсутствие различий в целом по выживаемости, кроме подгруппы пациентов с фракцией выброса (ФВ) 0,35–0,49 в сочетании с трехсосудистым поражением [453]. В позднее проведенном исследовании STICH (Surgical Treatment for Ischemic Heart Failure) у лиц с более тяжелым нарушением функции ЛЖ (ФВ < 0,35) не было выявлено различий по выживаемости через 5 лет между группами КШ и ОМТ [430], хотя в группе КШ сердечно-сосудистая смертность снизилась, как и уровни госпитализаций в связи с основными сердечно-сосудистыми причинами. Кроме того, при анализе данных по проведенному лечению и по протоколу, в связи с большим числом переходов на оба вида лечения, различия по общей смертности достигли статистической значимости в пользу группы КШ; в этом отношении можно считать, что исследование продемонстрировало скромный положительный результат в пользу хирургии, с потенциальным значением для клинической практики. Результаты анализа путем оценки жизнеспособности миокарда в этой подгруппе оказались неубедительными [429].

8.3.1.3. Многососудистое поражение и/или большая территория ишемии

Наблюдательные исследования по данным регистра CASS и мета-анализ 7 рандомизированных исследований, с включением данных в целом для 2649 пациентов, в которых сравнивали КШ с медикаментозной терапией, показали преимущество хирургии в плане выживаемости у пациентов с трехсосудистым поражением (или поражением ствола ЛКА), при отсутствии различий у пациентов с одно- или двухсосудистым поражением, за исключением пациентов с вовлечением проксимального отдела ПМЖВ + еще одной крупной коронарной артерии [445, 454–458]. В дополнение к этому, эти исследования продемонстрировали более высокую эффективность КШ, чем медикаментозной терапии, в устранении симптомов, принимая во внимание тот факт, что в этих исследованиях методы медикаментозной терапии и вторичной профилактики были устаревшими, в сравнении с сегодняшними стандартами. В позднее проведенном исследовании MASS II (Medical, Angioplasty, or Surgery Study) с изучением КШ, ЧКВ и медикаментозной терапии, у пациенты, которым

выполнили КШ, за 10-летний период наблюдения была лучше выживаемость и меньше уровни развития последующего ИМ и потребности в дополнительных процедурах реваскуляризации [459]. Большое значение тяжести симптомов было подчеркнuto в двух исследованиях по данным из регистра CASS, которые продемонстрировали, что у пациентов с легкой стенокардией и трехсосудистым поражением выгоды в улучшении выживаемости отмечались среди лиц с легкой или умеренной дисфункцией ЛЖ. С другой стороны, среди пациентов с тяжелой стенокардией выживаемость улучшилась независимо от функции ЛЖ. В дополнение к этому, чем больше было число проксимальных стенозов, тем больше была польза хирургического вмешательства [456, 460]. Наблюдательные исследования также подтверждают преимущества КШ в улучшении выживаемости у пациентов с двухсосудистым поражением при наличии тяжелой или протяженной ишемии или тяжелой стенокардии [197, 461–464]. Представления о выгодах реваскуляризации у пациентов с протяженной ишемией в настоящее время проверяются в исследовании ISCHEMIA (International Study of Comparative Health Effectiveness with Medical and Invasive Approaches) [197, 214, 465].

8.3.1.4. Поражение ствола левой коронарной артерии

Преимущества КШ в улучшении выживаемости у пациентов со стенозом ствола ЛКА $\geq 50\%$ были установлены на основании выявления впечатляющих различий в исследовании Veterans Administration Cooperative Study в подгруппе из 113 пациентов [466, 467] и подтверждены при последующем мета-анализе [468], а также при анализах данных из регистра CASS [469, 470]. Сейчас эти данные нуждаются в повторной интерпретации, в свете появившихся более новых доказательств по оценке функциональной тяжести стенозов ствола ЛКА и возможности того, что реваскуляризация может быть безопасно отложена при ФРК $> 0,80$ [401].

Независимо от этого, поражение ствола ЛКА (стеноз $\geq 50\%$) при ИБС продолжает оставаться показанием класса 1 для проведения реваскуляризации [172, 471]. Вероятно, что у пациентов с ИБС и поражением ствола ЛКА больше не будут проводиться дальнейшие рандомизированные, контролируемые, сравнительные исследования КШ или ЧКВ с медикаментозной терапией.

8.3.2. Реваскуляризация в популяциях низкого риска

8.3.2.1. Рандомизированные исследования (см. web-приложение)

Более старые рандомизированные исследования, в которых изучали эффективность реваскуляризации в сравнении с ОМТ, избирательно рассматриваются в web-приложении [26, 41, 461, 472, 473, 459, 474–

477]. Три наиболее новых исследования также являются и крупнейшими и наиболее информативными исследованиями с проведением сравнения реваскуляризации с ОМТ.

В исследовании COURAGE (Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation) ($n=2287$) сравнивали комбинацию ЧКВ и ОМТ с проведением только ОМТ у пациентов с СИБС или ишемией и коронарными поражениями, подходящими для ЧКВ. Целевой популяцией для исследования COURAGE были пациенты с хронической стенокардией классов I–III по классификации CCS (Canadian Cardiovascular Society), стабильные пациенты с перенесенным ИМ и бессимптомные пациенты с объективным доказательством ишемии миокарда. У всех пациентов имелась ангиографически установленная ИБС, при этом как минимум по одной артерии должны были иметься показания класса I или II к проведению ЧКВ по критериям Американской ассоциации сердца/Американского колледжа кардиологов (AHA/ACC). Также включали пациентов с КШ в анамнезе. Пациенты со стенозом $>80\%$ в одном или нескольких сосудах, затрагивающим большую зону миокарда, могли быть включены даже при отсутствии объективных признаков ишемии. Риск достижения первичной конечной точки (смерть от любой причины или нефатальный ИМ) достоверно не различался между двумя группами за период наблюдения в среднем 4,6 года [23, 478]. Тем не менее, у пациентов, прошедших инвазивное лечение, частота отсутствия стенокардии была достоверно выше на сроках до 3 лет наблюдения. В дополнительном исследовании у пациентов с ишемией $>10\%$ по данным перфузионной сцинтиграфии миокарда с нагрузкой были выше уровни смерти или развития ИМ. Достоверное уменьшение ишемии было отмечено у большего числа пациентов в группе ЧКВ+ОМТ (33% против 19%; $p=0,0004$). У пациентов с уменьшением ишемии имелся более низкий нескорректированный риск смерти или развития ИМ, особенно если исходно ишемия была умеренной или тяжелой [214].

В исследовании BARI-2D (Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation) ($n=2368$) изучали, может ли ЧКВ или КШ (выбор оставляли на усмотрение лечащего врача), в сочетании с ОМТ, быть лучше, чем одна только ОМТ, у пациентов с СИБС и сахарным диабетом (СД) 2 типа [25]. Целевую популяцию исследования составляли пациенты с диагнозом СД 2 типа и ангиографически подтвержденной ИБС, у которых реваскуляризация не требовалась для быстрого достижения контроля тяжелой или нестабильной стенокардии. Для рандомизации подходили пациенты со стенозом $>70\%$ и симптомами стенокардии, даже без документированной ишемии.

Таблица 33

Характеристики семи новейших рандомизированных исследований

	TIME [475]	MASS II [479]	SWISSI II [431]	COURAGE [23]	BARI-2D [25]	JSAP [477]	FAME-2 [400]
Период включения (годы)	1996-2000	1995-2000	1991-1997	1999-2004	2001-2005	2002-2004	2010-2012
Размеры выборки (n)	301	611	201	2287	2368	384	888
Средний возраст (годы)	80	60	55	61	62	64	64
Класс стенокардии по CCS	II-IV	II-III	0	0-III	0-II	0-II	I-IV
Ишемия при нагрузке (% пациентов)	69	н.д.	100	н.д.	н.д.	н.д.	100
ИМ в анамнезе (% пациентов)	47	44	100	39	38	15	37
Средняя ФВЛЖ (%)	52	67	57	62	н.д.	65	16% с ФВ<0,50
Отбор по данным ангиографии	Нет	Да	Да	Да	Да	Да	Да
Обязательное документальное подтверждение ишемии	Нет	Нет	Да	Нет	Нет	Нет	Да
Метод реваскуляризации	ЧКВ или КШ	ЧКВ или КШ	ЧКВ	ЧКВ	ЧКВ или КШ	ЧКВ	ЧКВ
Первичная конечная точка (ПКТ)	Стенокардия	Смерть/ИМ/рефрактерная стенокардия	Смерть/ИМ/реваскуляризация	Смерть/ИМ	Смерть	Смерть/ОКС	Смерть/ИМ / экстренная реваскуляризация
Реваскуляризация лучше в отношении ПКТ	Да	Нет через 1 год; Да через 5 лет (КШ)	Да	Нет	Нет	Да	Да

Сокращения: КШ – коронарное шунтирование, CCS – Канадское сердечно-сосудистое общество (Canadian Cardiovascular Society), ФВЛЖ – фракция выброса левого желудочка, н.д. – нет данных, ИМ – инфаркт миокарда, ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство.

В отличие от этого, приблизительно 30% пациентов были бессимптомными при положительном результате нагрузочной пробы. Риск первичной конечной точки (смерть от любой причины) через 5 лет наблюдения не различался между двумя стратегиями лечения, так же как и частота развития ИМ или инсульта. Пациентов с наиболее тяжелым заболеванием отбирали для КШ, а не ЧКВ, и они составляли группу более высокого риска, в которой отмечалась более выраженная польза раннего проведения реваскуляризации (уменьшение риска ИМ, по сравнению с группой ОМТ).

В исследовании FAME-2 (Fractional Flow Reserve vs. Angiography for Multivessel Evaluation) 888 пациентов с СИБС и функционально значимым стенозом (ФРК <0,80) были рандомизированы в группы с ЧКВ, направляемой по результатам измерения ФРК, в сочетании с ОМТ, либо только с проведением ОМТ [400]. Целевую популяцию исследования составляли пациенты, имевшие как минимум один функционально значимый стеноз и, в среднем большие зоны ишемизированного миокарда (среднее значение ФРК 0,68), тогда как пациентов с низким риском и значениями ФРК из неишемического диапазона не рандомизировали, а наблюдали в отдельном регистре. Исследование было преждевременно остановлено комитетом по мониторингу данных и безопасности в связи с выявлением высоко достоверного снижения частоты повторной госпитализации и экстренной реваскуляризации в группе с ФРК ≤0,80 и ЧКВ, чем в группе ФРК ≤0,80 и ОМТ. Различий по уровням смертности или развития ИМ между двумя стратеги-

ями не было. У пациентов без ишемии (включенных в регистр) исходы оказались более благоприятными при использовании только ОМТ.

В совокупности, за последние 10 лет было опубликовано 7 крупных (n=200 пациентов и больше) рандомизированных исследований реваскуляризации в сравнении с медикаментозной терапией при хронической СИБС (табл. 33). Как правило, пациентов в эти исследования отбирали после проведения ангиографии; у них имелся как минимум один подтвержденный значимый стеноз эпикардиальной коронарной артерии при наличии типичной или подозреваемой стенокардии (с доказательством ишемии миокарда или без) и, в целом, хорошей функции ЛЖ, без сопутствующих заболеваний. Исключали пациентов с высоким ангиографическим риском, пациентов с поражением ствола ЛКА, КШ в анамнезе, многососудистым поражением или поражениями, подходившими безусловно для реваскуляризации без дальнейшего обсуждения стратегии с проведением только ОМТ.

Результаты этих исследований, в которых сравнивали реваскуляризацию миокарда с ОМТ, оказались в некоторой степени однородными в заключении о том, что кроме лучшего устранения симптомов и меньшей частоты экстренной реваскуляризации, реваскуляризация не имеет преимуществ перед проведением только ОМТ в уменьшении смертности у выбранных по результатам ангиографии пациентов с признаками СИБС, даже при учете возможности перехода от медикаментозной терапии к вмешательству в периоде наблюдения. Хотя за последние два

десятилетия методы интервенционного и хирургического лечения стали более совершенными, медикаментозная терапия также улучшилась за тот же самый период.

В заключение, ОМТ способна существенно улучшить отдаленные исходы не только у пациентов, получающих только консервативное лечение, но и пациентов, направленных на реваскуляризацию, за счет уменьшения как потребности в самой реваскуляризации, так и выживаемости у пациентов без ОКС.

8.3.2.2. Ограничения рандомизированных исследований (см. web-приложение)

Во всех этих исследованиях имелись недостатки, которые могут ограничить их генерализуемость. Эти недостатки обсуждаются в дополнительном web-приложении. Вкратце:

- Некоторые категории пациентов, часто встречающиеся в клинической практике, были недостаточно представлены, и доказательства по объему могут оказаться недостаточными или даже противоречащими другим исследованиям.

- Пациентов рассматривали для включения в исследование только после проведения коронарной ангиографии: в связи с чем выводы в этих исследованиях нельзя распространить на пациентов с неизвестной коронарной анатомией.

- Уровни перехода от ОМТ к реваскуляризации были высокими и намного выше, чем изначально предполагалось, что свидетельствует о том, что реваскуляризация была лишь отсрочена примерно у 33–42% пациентов, рандомизированных на консервативный подход.

- Документально подтвержденная ишемия не была обязательным критерием для включения в исследования COURAGE и BARI-2D. Многих пациентов с тяжелой ишемией и, соответственно, более высоким риском, не рандомизировали в исследование.

- Быстрое развитие техник реваскуляризации (например, появление СЛП для ЧКВ и артериальных шунтов для КШ), а также антитромбоцитарных, антикоагулянтных, гипоглипидемических и антиишемических препаратов делает многие исследования устаревшими в сравнении с современными стандартами или сложными для интерпретации (например, в них в основном использовали стенты без покрытия).

- В этих исследованиях особенно качественно проводили ОМТ (что не соответствует современной повседневной практике), и это подчеркивает потребность обучения врачей в клинической практике по поводу необходимости и задач ОМТ.

- В исследованиях COURAGE и BARI-2D не удалось подтвердить статистически значимое превосходство по конечной точке и, как следствие, они

могли показать, что начальный подход в виде вмешательства был нейтральным до наступления смерти или развития ИМ.

- Несколько мета-анализов рандомизированных исследований привели к противоречивым результатам при оценке жестких исходов, так же как и регистры с анализом по мерам склонности.

8.3.2.3. Общая интерпретация

У пациентов со стабильной ИБС и низким риском, после документального подтверждения ишемии и тщательного клинического и ангиографического отбора стратегия начальной ОМТ является безопасной и должна быть подходом по умолчанию. Если курс ОМТ не был проведен должным образом, кардиологи и хирурги должны быть более консервативными в принятии решения в пользу реваскуляризации, особенно при наличии сопутствующих заболеваний с высоким риском, сложных анатомических особенностей, у пациентов с легкими симптомами и пациентов без распространенной провоцируемой ишемии. Исследования показали, что несмотря на частые переходы к реваскуляризации, большинство пациентов остается в группе с проведением только ОМТ на всем протяжении исследования.

Если начальная ОМТ потерпела неудачу, и пациенты остаются симптоматическими, или если ишемический риск представляется существенным, следует обсуждать разные варианты лечения (усиление ОМТ или реваскуляризация). Преимущества, недостатки и рекомендации от врачей команды по заболеваниям сердца (Heart Team) должны быть полностью представлены в дискуссии с пациентом.

Ранние риски в связи с реваскуляризацией хорошо известны: после ЧКВ это ранний перипроцедурный ИМ, тромбоз внутри стента или поздний рестеноз (частота последнего намного уменьшилась после появления второго поколения СЛП), а после КШ — периоперационный ИМ, инсульт, когнитивная дисфункция, инфекция хирургической раны, длительное пребывание в стационаре и потребность в реабилитации. Потенциальными преимуществами стратегии начальной реваскуляризации (ЧКВ или КШ) являются лучшее устранение симптомов и отсутствие значимого избытка летальных исходов, меньшая потребность в препаратах, меньшее число визитов в госпиталь и меньшая потребность в реваскуляризации в течение первого года, в сочетании с общим улучшением качества жизни. Тем не менее, преимущества реваскуляризации в сравнении с ОМТ в плане устранения симптомов со временем исчезают. ОМТ безопаснее на краткосрочном этапе и столь же безопасна, как и реваскуляризация, по уровням смертности за период до 5 лет у пациентов, удовлетворяющих критериям низкого риска для включения в эти исследования. Тем не менее, ОМТ требует больших доз

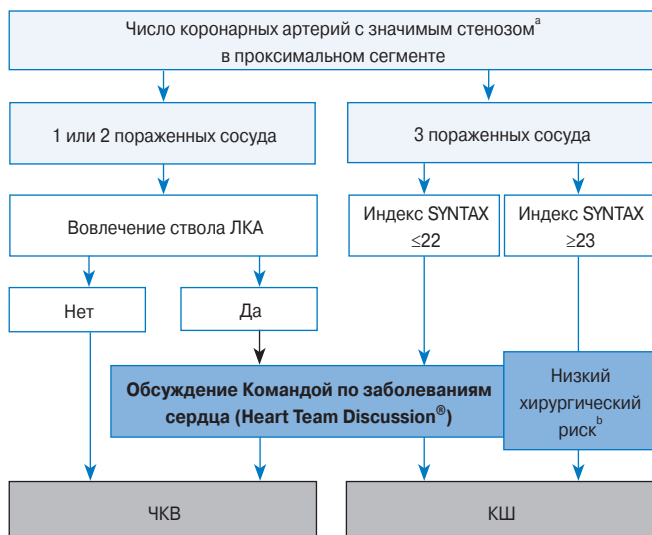


Рис. 6. Чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) или коронарное шунтирование (КШ) у пациентов со стабильной стенокардией без поражения ствола левой коронарной артерии.

Примечание: ^a – стеноз >50% и доказательства ишемии, стеноз >90% в двух ангиографических проекциях, или ФРК = 0,80, ^b – КШ – предпочтительный выбор у большинства пациентов, пока сопутствующие заболевания или особенности не требуют обсуждения Командой по заболеваниям сердца. В соответствии с местной практикой (ограниченное время, рабочая нагрузка), прямой перевод на КШ может быть разрешен у этих пациентов с низким риском, когда формальное решение междисциплинарной команды не требуется (Адаптировано из Рекомендаций ESC/EACTS по реваскуляризации миокарда, 2010).

Сокращения: КШ – коронарное шунтирование, ПМЖВ – передняя межжелудочковая ветвь, ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство.

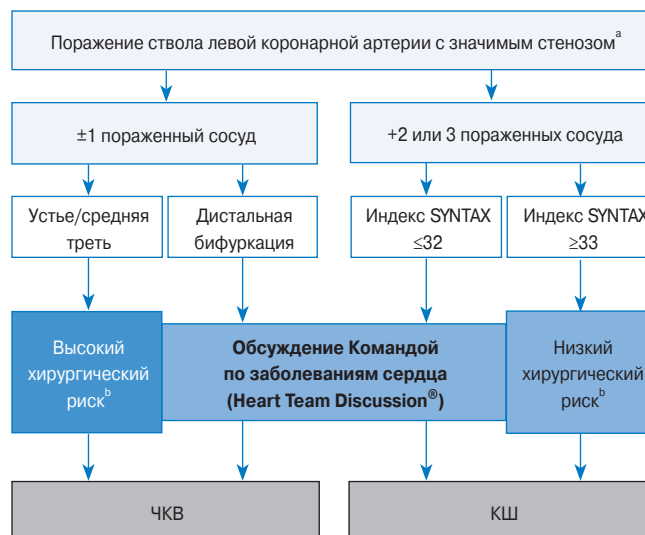


Рис. 7. Чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) или коронарное шунтирование (КШ) у пациентов со стабильной стенокардией и поражением ствола левой коронарной артерии.

Примечание: ^a – стеноз >50% и доказательства ишемии, стеноз >70% в двух ангиографических проекциях, или ФРК=0,80, ^b – предпочтительный выбор в целом. В соответствии с местной практикой (ограниченное время, рабочая нагрузка), прямое решение может быть принято без обсуждения междисциплинарной команды, но желательно по локально одобренным протоколам (Адаптировано из Рекомендаций ESC/EACTS по реваскуляризации миокарда, 2010).

Сокращения: КШ – коронарное шунтирование, ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство.

и большего числа препаратов, что может напрямую повлиять на приверженность к лечению, вызвать побочные эффекты, лекарственные взаимодействия, ухудшить качество жизни и увеличить долгосрочные расходы для пациента и сторонних плательщиков.

8.3.2.4. Проводящиеся исследования по ведению пациентов со стабильной ИБС и доказанной ишемией

В ряде исследований утверждалось, что пациенты с более распространенной ишемией получают пользу от реваскуляризации, и что такая польза может транслироваться в долгосрочные выгоды в виде улучшения выживаемости, если ишемия тяжелая и уменьшение ишемии существенное. Эта гипотеза плохо изучена в проспективно, хотя положительные рандомизированные исследования ACIP (Asymptomatic Cardiac Ischaemia Pilot) и SWISSI II, а также анализы в подгруппах пациентов с КШ в исследовании BARI-2D, плюс результаты по ЧКВ в исследовании FAME 2 убедительно свидетельствуют о том, что ишемия играет ключевую роль в благоприятных эффектах, достигаемых путем реваскуляризации [25, 400, 431, 461].

Гипотеза о принятии решения об использовании инвазивного подхода до проведения ангиографии, а не после нее (как в исследованиях COURAGE

и BARI-2D, на основании документально подтвержденной, клинически значимой ишемии при нагрузочной пробе или по данным гемодинамической оценки стенозов во время ангиографии), определено нуждается в пересмотре. Эта гипотеза в настоящее время проверяется в рандомизированных исследованиях: в проводящемся исследовании ISCHEMIA пациенты распределяют перед коронарной ангиографией на стратегию консервативной ОМТ или стратегию инвазивного вмешательства, если у них есть доказательства ишемии миокарда, и первичной конечной точкой является смерть или развитие ИМ.

8.4. Сравнение чрескожного коронарного вмешательства с коронарным шунтированием (см. web-приложение)

8.4.1. Новые данные и рекомендации

Относительные показания к проведению ЧКВ и КШ у пациентов с СИБС были четко определены в недавних рекомендациях [172, 217, 481, 482]. Растет признание ценности Команды по заболеваниям сердца (Heart Team) в достижении консенсуса по поводу того, следует ли проводить реваскуляризацию у пациентов, если да, то когда и как. На рисунках 6 и 7 предлагаются алгоритмы, призванные помочь упростить

процесс принятия решения и, возможно, избежать необходимости в систематическом обсуждении с каждым пациентом по локально одобренным протоколам (см. специальные Рекомендации ЕОК по реваскуляризации миокарда для определения класса и уровня доказательств, касающихся соответствующих показаний к ЧКВ и КШ) [172]. В этих Рекомендациях подчеркивается важность ОМТ у всех пациентов и при обеих процедурах, а также главная роль Команды по заболеваниям сердца в принятии большинства решений по поводу реваскуляризации у пациента с многососудистым поражением или поражением ствола ЛКА. Это особенно справедливо для пациентов с трехсосудистым заболеванием, если они поступают с индексом ≥ 22 по шкале SYNTAX, или когда полная реваскуляризация недостижима ни одним из методов реваскуляризации, либо когда у них имеется сахарный диабет. У таких пациентов КШ должно быть в большинстве случаев предпочтительным выбором.

В исследовании SYNTAX (SYNergy between percutaneous coronary intervention with TAXus and cardiac surgery) 1800 пациентов с трехсосудистым поражением или поражением ствола ЛКА были рандомизированы на проведение КШ или ЧКВ. В публикации 5-летних результатов исследования SYNTAX были подтверждены первичные наблюдения: в группе ЧКВ через 12 месяцев была выше частота основных неблагоприятных кардио- или цереброваскулярных событий, по большей части в связи с повышенной частотой повторной реваскуляризации [427, 483, 484]. Через 5 лет общая смертность составила 13,9% в группе ЧКВ и 11,4% в группе КШ ($p=0,10$), а сердечно-сосудистая смертность составила 9,0 и 5,3% ($p=0,003$), соответственно, в пользу КШ. Также в группе КШ был достоверно меньше риск основных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (ОНСС) [484].

Интересно отметить, что эта выгода была обусловлена изменениями у пациентов с индексом SYNTAX в верхних двух терцилях; хотя ЧКВ и КШ хорошо показали себя в отношении всех конечных точек для индексов SYNTAX ≤ 22 , наблюдалась четкая польза КШ через 5 лет, особенно у пациентов с индексом SYNTAX ≥ 33 . У пациентов с промежуточными или высокими значениями индекса SYNTAX, частота ОНСС была выше после проведения ЧКВ (промежуточное значение: 25,8% в группе КШ против 36,0% в группе ЧКВ; $p=0,008$; высокое значение: 26,8% против 44,0%; $p<0,0001$).

Эти наблюдения согласуются с пользой КШ в улучшении выживаемости, выявленной в ряде крупных регистров при анализе по мерам склонности, в которых сравнивали исходы после ЧКВ и КШ [485–487]. В частности, в недавно опубликованном анализе данных для 7235 пар пациентов, сопостав-

ленных по ряду клинических характеристик, общая 8-летняя выживаемость составила 78,0% после КШ и 71,2% после стентирования (ОР 0,68; 95% ДИ: 0,64–0,74; $p<0,001$). По анатомическим группам относительные риски варьировали от 0,53 ($p<0,001$) для пациентов с трехсосудистым поражением, включая проксимальный отдел ПМЖВ, до 0,78 ($p=0,05$) у пациентов с двухсосудистым поражением и без стенозов в ПМЖВ. Во всех подгруппах, стратифицированных по числу факторов риска на исходном этапе, наблюдали более низкий риск смерти после КШ [487]. Сравнительно недавно в исследовании ASSERT (Asymptomatic atrial fibrillation and Stroke Evaluation in pacemaker patients and the atrial fibrillation Reduction atrial pacing Trial) приводились данные по выживаемости у 86 244 пациентов с КШ и 103 549 пациентов с ЧКВ и 2-х или 3-х сосудистым поражением на исходном этапе, сопоставленных по мерам склонности. За 4 года наблюдения смертность была выше в группе ЧКВ, чем в группе КШ. Несмотря на статистическое заключение, в этом огромном регистре не удалось устранить вмешивающиеся переменные и тот факт, что более тяжелые пациенты могли преимущественно направляться на ЧКВ [488].

В исследовании SYNTAX результаты для 705 пациентов с поражением ствола ЛКА различались от таковых для остальных пациентов с трехсосудистым поражением. У этих пациентов не было в целом различий между КШ и ЧКВ по уровням смертности (8,4% в группе КШ против 7,3% в группе ЧКВ; $p=0,64$) или развития ИМ (4,1% против 6,9%, соответственно; $p=0,14$), но отмечалась более высокая распространенность инсульта после КШ (4 против 1,2%; $p=0,02$). Преимуществом КШ было также уменьшение потребности в повторной реваскуляризации (12% против 20% после стентирования) ($p=0,004$).

В исследовании PRECOMBAT (Premier of Randomized Comparison of Bypass Surgery vs. Angioplasty Using Sirolimus-Eluting Stent in Patients with Left Main Coronary Artery Disease), еще одном рандомизированном исследовании с участием 600 пациентов с поражением ствола ЛКА, риск достижения составной конечной точки (смерть, острое нарушение мозгового кровообращения и ИМ) 4,7% после КШ и 4,4% после ЧКВ [489]. Более того, частота развития инсульта была существенно меньше, чем в исследовании SYNTAX, и одинаковой для групп ЧКВ (0,4%) и КШ (0,7%). Следует признать, что исследование Left Main SYNTAX было анализом в подгруппе, а исследование PRECOMBAT не обладало достаточной мощностью, чтобы обнаружить значимое различие по жесткой клинической конечной точке. В связи с этим, необходимы дальнейшие крупные, рандомизированные, контролируемые исследования для установления оптимального метода реваскуляризации ствола ЛКА с такой степенью сложности (такие как

исследование EXCEL — Evaluation of XIENCE PRIME or XIENCE V vs. Coronary Artery Bypass Surgery for Effectiveness of Left Main Revascularization).

Тем временем, ангиографические характеристики поражения ствола ЛКА являются ключевыми при выборе между ЧКВ и КШ (кальциноз; поражение устья, среднего отдела, дистальной части; размеры ствола ЛКА; дистальные поражения и др.), и при как минимум меньшей тяжести поражения ствола ЛКА проведение ЧКВ приводит как минимум к эквивалентным, если не лучшим, исходам, чем КШ.

Исследование FREEDOM (Future Revascularization Evaluation in patients with Diabetes mellitus: Optimal management of Multivessel disease) (см. подробнее в разделе 9.2. по диабету), которое продемонстрировало значимое снижение риска первичного ишемического исхода через 5 лет у пациентов, прошедших КШ, в сравнении с ЧКВ, принимая во внимание предыдущие исследования, утверждается, что имеется значительная выгода в виде меньшей смертности после КШ, а не ЧКВ, у пациентов с диабетом и многососудистым поражением, когда оба метода реваскуляризации технически возможны [426], хотя и за счет повышенного риска нефатального инсульта.

Возрастает роль гибридной реваскуляризации миокарда (рис. 5), сочетающей наложение анастомоза между левой ВГА и ПМЖВ с артериальным шунтом и проведение ЧКВ как минимум на одной артерии, кроме ПМЖВ, и такой вариант является подходящим для пациентов с многососудистым поражением и техническими сложностями выполнения одного из методов реваскуляризации, наличием сопутствующих заболеваний, предшествующей реваскуляризацией в анамнезе с недостатками в шунтовых анастомозах или доступности ЧКВ (например, при окклюзии). Гибридный подход позволяет провести полную реваскуляризацию и сочетает преимущества обеих методов реваскуляризации. К настоящему времени опубликованы лишь небольшие серии наблюдений, что не позволяет сформулировать какую-либо надежную рекомендацию.

8.4.2. Целевые популяции для рандомизированных исследований (см. web-приложение)

За прошедшие 2 десятилетия было проведено около 20 сравнительных исследований ЧКВ и КШ, в которых согласованно сообщалось об отсутствии, в целом, различий по выживаемости между этими двумя подходами к реваскуляризации, что может быть связано с низким риском у пациентов в изучавшихся популяциях [490].

В отличие от этого, в нескольких регистрах с сопоставлением пациентов по мерам склонности была однозначно продемонстрирована польза КШ в отношении выживаемости, в сочетании с выраженным снижением потребности в повторном вме-

шательстве, хотя эти результаты все еще могут быть подверженными действию вмешивающихся факторов [485–487].

8.5. Шкалы и решения (см. web-приложение)

8.5.1. Шкалы (см. web-приложение)

Разработаны интервенционные и хирургические индексы (шкалы) для оценки риска различных стратегий реваскуляризации [428, 491]. Несмотря на отсутствие проспективной валидации этих шкал в рандомизированных исследованиях с проведением сравнения КШ и ЧКВ, рекомендации (а сейчас и практика) в огромной степени основывается на этих шкалах как инструментах в принятии решения у конкретных пациентов.

8.5.2. Адекватное использование реваскуляризации (см. web-приложение)

Критерии адекватности основываются на консенсусе экспертов по поводу того, является ли процедура адекватной (соответствующей) [492]. Тем не менее, это важная и сложная область интересов, поскольку затраты на проведение методов визуализации и реваскуляризацию становятся объектом внимания в связи с растущей, но уместной проверкой их соответствия.

9. Особые группы или ситуации

9.1. Женщины (см. web-приложение)

У женщин ИБС развивается в целом на 5–10 лет позднее, чем у мужчин. Недавно проведенные исследования показали, что уменьшение смертности от ИБС не распространяется на молодых женщин; уровень смертности у них остается прежним [493]. Рекомендации по лечению ССЗ в целом основываются на исследованиях, проводившихся преимущественно с участием мужчин, и средний процент женщин, включавшихся в клинические исследования с 2006 года, составил около 30% [494]. Факторы риска ССЗ у женщин и мужчин одинаковые, хотя их распределение различается по времени и между регионами. Наиболее частым первичным проявлением ИБС у женщин является стабильная стенокардия [495]. Существует широко распространенное представление о том, что женщины с ИБС обращаются с симптомами, которые отличаются от таковых у мужчин. Частично это связано с тем, что женщины обращаются за помощью в более позднем возрасте, и симптомы становятся менее специфичными с увеличением возраста. В нескольких исследованиях были выявлены половые различия по уровням помощи как при острой, так и при хронической ИБС, частично связанные с различиями по обращаемости и патофизиологии. По сравнению с мужчинами, у женщин выше уровни процедурных осложнений, в том числе смерти, развития инсульта и сосудистых осложнений. У женщин также выше уровни осложне-

ний после КШ, но, поскольку число женщин, включаемых в такие исследования, небольшое, эти результаты не свидетельствуют о половых различиях по исходам [496, 497]. Тем не менее, представляется обоснованным следовать более консервативному подходу в проведении ЧКВ и КШ у женщин.

Вероятно, наиболее значимым различием между женщинами и мужчинами с ИБС является то, что у женщин, поступающих с ИМ и стенокардией, столь же часто, как и у мужчин, имеется значимая обструкция коронарных артерий [23, 480], (см. раздел 6.7.1. по микрососудистой стенокардии) [498]. Тем не менее, замечание о том, что у этих женщин имеются “нормальные” коронарные артерии, должно быть пересмотрено в свете дополнительного исследования с ВСУЗИ у женщин в рамках исследования WISE (Women’s Ischemia Syndrome Evaluation), которое показало, что в выборке из 100 таких женщин приблизительно у 80% имелся определенный коронарный атеросклероз, который сопровождался положительным ремоделированием артерий [499]. Пока не получено достаточно доказательств, основанных на исследованиях, женщины с болью в грудной клетке и без обструкции коронарных артерий должны проходить скрининг с выявлением факторов риска ССЗ и получать лечение в зависимости от категории риска, как описывается в Рекомендациях по профилактике ССЗ [37], с дополнительным индивидуализированным симптоматическим лечением стенокардии (см. разделы 7.5.1 и 7.5.2 по лечению микрососудистой и вазоспастической стенокардии). В настоящее время ГЗТ не рекомендуется с целью первичной или вторичной профилактики ССЗ.

9.2. Пациенты с сахарным диабетом (см. web-приложение)

Смертность в связи с ССЗ в 3 раза выше у мужчин с диабетом и в 2–5 раз выше у женщин с диабетом, по сравнению с парными по полу и возрасту лицами без диабета. Целевой уровень гликированного гемоглобина $HbA_{1c} < 7\%$ (< 53 ммоль/моль) и целевое АД $< 140/85$ мм рт.ст. рекомендуются в недавно выпущенных Европейских рекомендациях по профилактике ССЗ. Высокая распространенность значимой ИБС и неприемлемо высокая сердечно-сосудистая смертность могут указывать на целесообразность расширения рутинного скрининга на бессимптомных пациентов. Однако ввиду отсутствия исследований с оценкой исходов, подтверждающих клиническую выгоду, такая стратегия не рекомендуется. Реваскуляризация миокарда у пациентов с диабетом остается проблемой. Решение использовать ЧКВ или КШ как предпочтительный метод реваскуляризации должно основываться на анатомических факторах, наряду с клиническими факторами и другими логистическими или местными факторами (см. раздел 8. и рисунок 6).

Как правило, ЧКВ рекомендуется проводить у пациентов с диабетом и однососудистым поражением. И наоборот, учитывая результаты исследования FREEDOM, КШ рекомендуется проводить у пациентов с диабетом и многососудистым поражением после обсуждения на встрече с Командой по заболеваниям сердца.

9.3. Пациенты с хронической болезнью почек (см. web-приложение)

Хроническая болезнь почек является фактором риска ИБС и в сильной степени ассоциируется с этим заболеванием, а также оказывает огромное влияние на исходы и терапевтические решения. Использование ряда препаратов и йодированных контрастных веществ налагает на пациентов повышенный риск осложнений. Такие пациенты также представляют собой группу, плохо изученную в клинических исследованиях, и для них получено мало убедительных данных по доказательной медицине.

9.4. Пациенты пожилого возраста (см. web-приложение)

Данная популяция особенная ввиду нескольких аспектов:

- 1) Более высокая распространенность сопутствующих заболеваний.
- 2) Уровни лечения в этой популяции обычно низкие, и она недостаточно представлена в клинических исследованиях.
- 3) Сложно диагностировать заболевание в связи с атипичными симптомами и затруднениями при проведении нагрузочных проб.
- 4) Пациентов чаще направляют на ЧКВ, чем на КШ, хотя возраст не должен быть единственным критерием выбора метода реваскуляризации.
- 5) Более высокий риск осложнений во время и после реваскуляризации миокарда.

9.5. Пациенты после реваскуляризации (см. web-приложение)

Лечение и вторичную профилактику следует начинать во время госпитализации, когда пациенты высоко мотивированы. Стратегии наблюдения должны фокусироваться на оценке симптомов у пациентов, их функционального статуса и вторичной профилактики, а не только на выявлении рестеноза или окклюзии шунта. Рекомендации приводятся далее в таблице 34.

9.6. Повторная реваскуляризация у пациентов с предыдущим коронарным шунтированием (см. web-приложение)

Повторная реваскуляризация у пациента, которому было проведено КШ, представляет клиническую сложность [506–508]. При определении пред-

Таблица 34

Наблюдение за пациентами со стабильной ИБС, прошедшими реваскуляризацию

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b	Ссылка ^c
Общие рекомендации			
Рекомендуется проводить вторичную профилактику у всех пациентов после реваскуляризации, а также запланировать их контрольный визит.	I	A	500
Рекомендуется дать пациенту инструкции вернуться после выписки из стационара к своей работе и к прежнему уровню полноценной деятельности. Пациентам следует рекомендовать немедленно обращаться за медицинской помощью в случае возникновения (в том числе рецидива) симптомов.	I	C	-
Антитромбоцитарная терапия			
Рекомендуется ОАТ, обычно с назначением аспирина, на неопределённый период времени.	I	A	172, 333, 501-503
ДАТ показана в течение как минимум 1 месяца после имплантации НМС.	I	A	501, 502, 504, 505
ДАТ показана в течение 6-12 месяцев после имплантации СЛП 2-го поколения.	I	B	504, 505
ДАТ можно использовать в течение более 1 года у пациентов с высоким ишемическим риском (т.е. тромбоз внутри стента, рецидив ОКС на фоне ДАТ, ИМ в анамнезе/диффузная ИБС) и низким риском кровотечения.	IIb	B	504, 505
ДАТ можно использовать в течение 1-3 месяцев у пациентов с высоким риском кровотечения или сопутствующей терапией антикоагулянтами.	IIb	C	-
Методы визуализации			
У симптоматических пациентов показаны стресс-методы визуализации (стресс-ЭхоКГ, МРТ или МР-сцинтиграфия) вместо стресс-ЭКГ.	I	C	-
У пациентов с ишемическими признаками низкого риска (<5% миокарда) по данным стресс-методов визуализации рекомендуется проводить оптимальную медикаментозную терапию.	I	C	-
У пациентов с ишемическими признаками высокого риска (>10% миокарда) по данным стресс-методов визуализации рекомендуется провести коронарную ангиографию.	I	C	-
Позднее (спустя 6 месяцев) проведение стресс-метода визуализации после реваскуляризации может рассматриваться к проведению с целью выявления пациентов с рестенозом после стентирования или окклюзией шунта независимо от симптомов. ^d	IIb	C	-
После ЧКВ высокого риска (например, при поражении ствола ЛКА) можно рассмотреть проведение поздней контрольной ангиографии (через 3-12 месяцев), независимо от симптомов.	IIb	C	-
Систематическая контрольная ангиография, ранняя или поздняя после ЧКВ, не рекомендуется.	III	C	-

Примечание: ^a – класс рекомендации, ^b – уровень доказательств, ^c – источники, поддерживающие уровни доказательств, ^d – раннее проведение нагрузочной пробы показано у пациентов отдельных категорий, таких как: – представители профессий, при которых особенно критична безопасность (пилоты, водители, подводники и др.) и профессиональные спортсмены; – пациенты, которые хотели бы заниматься видами деятельности, связанных с большим потреблением кислорода.

Сокращения: ОАТ – одиночная антитромбоцитарная терапия, ДАТ – двойная антитромбоцитарная терапия, ОКС – острый коронарный синдром, НМС – непокрытый металлический стент, КШ – коронарное шунтирование, СЛП – стент с лекарственным покрытием, ЭКГ – электрокардиография, ЛКА – левая коронарная артерия, МРС – магнитно-резонансная сцинтиграфия, МРТ – магнитно-резонансная томография, ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство.

почтительного метода реваскуляризации важно учитывать такие факторы, как возраст пациентов, сопутствующие заболевания, диффузность коронарных поражений, а также потенциал к повреждению проходимых шунтов, внутрисосудистая эмболизация шунтов из большой подкожной вены бедра, отсутствие подходящих артериальных и венозных проводников и нестабильность независимого потока по шунтам. У пациентов с четко ограниченными поражениями в шунтах и сохранной функцией ЛЖ или поражением доступных неизмененных артерий представляется предпочтительным проведение ЧКВ. Повторное КШ может быть предпочтительным, если сосуды не подходят для ЧКВ и если имеются хорошие дистальные участки сосудов для наложения анастомоза.

Использование устройств для защиты от дистальной эмболии рекомендуется при вмешательствах

на шунтах из большой подкожной вены бедра. Любая стратегия реваскуляризации должна сопровождаться оптимальной медикаментозной терапией с приемом антиангинальных препаратов и коррекцией факторов риска.

9.7. Хронические тотальные окклюзии (см. web-приложение)

Хронические тотальные окклюзии (ХТО) выявляются у 15–30% всех пациентов, направленных на коронарную ангиографию. При таких поражениях прогноз более неблагоприятный. У пациентов с симптомами в связи с окклюзией или большими зонами ишемии необходимо обсудить проведение реваскуляризации. Проведение ЧКВ при ХТО технически сложно и требует хорошего владения продвинутыми техниками и специализированным оборудованием. Хирургическое лечение, с наложением

дистального шунтового анастомоза — также подходящий вариант для обсуждения.

9.8. Рефрактерная стенокардия (см. web-приложение)

Термин “рефрактерная стенокардия” определяют как “хроническое состояние, вызванное клинически установленной обратимой ишемией миокарда в присутствии ИБС, которая не поддается адекватному контролю при назначении комбинированной медикаментозной терапии, после проведения ангиопластики или коронарного шунтирования”. Для лечения пациентов этой группы было разработано несколько методов лечения, в том числе некоторые новые фармакологические (см. раздел 7.1.3.2. по препаратам) и нефармакологические методы (табл. 35).

Среди нелекарственных методов лечения, усиленная наружная контрпульсация и методы нейростимуляции продемонстрировали способность уменьшать симптомы и улучшать качество жизни, хотя убедительные доказательства, касающиеся снижения как бремени ишемии, так и смертности, все еще отсутствуют. Наоборот, от методов трансмиокардиальной или чрескожной реваскуляризации миокарда отказались в связи с тем, что они не эффективны.

9.9. Первичная помощь (см. web-приложение)

Врачи первичного звена здравоохранения играют важную роль в выявлении и ведении пациентов со стабильной ИБС. В частности, в их задачи входит:

- выявление пациентов, обращающихся с симптомами, возможно связанными с СИБС, что требует дальнейшего обследования;
- выявление лиц с повышенным риском развития СИБС и обеспечение того, что модифицируемые факторы риска активно корректируются посредством изменения образа жизни и терапевтических вмешательств, с целью снижения у них будущего риска;
- обеспечение того, что пациенты с ИБС знают о выгодах, в плане контроля симптомов и прогноза, оптимальной медикаментозной терапии и, в соответствующих случаях, выгодах чрескожного вмешательства или хирургического лечения;
- организация систематического подхода к наблюдению пациентов с СИБС, с адекватными

Таблица 35

Возможности лечения рефрактерной стенокардии

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b	Ссылка ^c
УНКП следует рассматривать к проведению с целью устранения симптомов у пациентов с инвалидирующей стенокардией, рефрактерной к оптимальной медикаментозной терапии и методам реваскуляризации.	IIa	B	509, 510
ЧЭС можно рассматривать к проведению с целью уменьшения симптомов инвалидирующей стенокардией, рефрактерной к оптимальной медикаментозной терапии и методам реваскуляризации.	IIb	C	-
ССМ можно рассматривать к проведению с целью уменьшения симптомов и улучшения качества жизни пациентов с инвалидирующей стенокардией, рефрактерной к оптимальной медикаментозной терапии и методам реваскуляризации.	IIb	B	511
ТМР не показана к проведению у пациентов с инвалидирующей стенокардией, рефрактерной к оптимальной медикаментозной терапии и методам реваскуляризации.	III	A	514

Примечание: ^a – класс рекомендации, ^b – уровень доказательств, ^c – источники, поддерживающие уровни доказательств.

Сокращения: УНКП – усиленная наружная контрпульсация, ЧЭС – чрескожная электронейростимуляция, ТМР – трансмиокардиальная реваскуляризация, ССМ – стимуляция спинного мозга.

интервалами, врачом первичного звена здравоохранения для повторной оценки клинических симптомов у пациента, медикаментозного лечения и факторов риска.

9.10. Пробелы в доказательствах (см. web-приложение)

Настоящие Рекомендации не лишены недостатков, связанных с доступными доказательствами и неопределенностью по поводу наилучших методов визуализации, а также того, какой фармакологический подход является наилучшим и какова реальная польза реваскуляризации миокарда.

Литература

- 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.
- Greenland P, Alpert JS, Beller GA, et al. 2010 ACCF/AHA guideline for assessment of cardiovascular risk in asymptomatic adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:e50–e103.
- Fox K, GarciaMA, 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;27:1341–81.
- Gibbons RJ, Chatterjee K, Daley J, et al. ACC/AHA/ACP-ASIM guidelines for the management of patients with chronic stable angina: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Patients With Chronic Stable Angina). *J Am Coll Cardiol* 1999;33:2092–197.
- Campeau L. The Canadian Cardiovascular Society grading of angina pectoris revisited 30 years later. *Can J Cardiol* 2002;18:371–9.
- Anderson JL, Adams CD, Antman EM, et al. ACC/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non-ST-Elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction) developed in collaboration with the American College of Emergency Physicians, the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and the Society of Thoracic Surgeons endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation and the Society for Academic Emergency Medicine. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:e1–e157.
- Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Third universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J* 2012;33:2551–67.
- Ndrepepa G, Braun S, Mehlill J, et al. Prognostic value of sensitive troponin T in patients with stable and unstable angina and undetectable conventional troponin. *Am Heart J* 2011;161:68–75.
- Omland T, de Lemos JA, Sabatine MS, et al. A sensitive cardiac troponin T assay in stable coronary artery disease. *N Eng J Med* 2009;361:2538–47.
- Crea F. Chronic ischaemic heart disease. In: ESC textbook of cardiology. Oxford: Oxford University Press; 2010.
- Crea F, Pupita G, Galassi AR, et al. Role of adenosine in pathogenesis of anginal pain. *Circulation* 1990;81:164–72.
- Rose GA, Blackburn H. Cardiovascular survey methods. Monogr Ser World Health Organ 1968;56:1–188.
- National Institutes of Health NH, Lung, and Blood Institute. Morbidity & Mortality: 2012 Chart Book on Cardiovascular, Lung, and Blood Diseases. Bethesda, MD: National Heart, Lung, and Blood Institute; 2012.
- Reis SE, Holubkov R, Conrad Smith AJ, et al. Coronary microvascular dysfunction is highly prevalent in women with chest pain in the absence of coronary artery disease: results from the NHLBI WISE study. *Am Heart J* 2001;141:735–41.
- Han SH, Bae JH, Holmes DR Jr., et al. Sex differences in atheroma burden and endothelial function in patients with early coronary atherosclerosis. *Eur Heart J* 2008;29:1359–69.
- Hemingway H, McCallum A, Shipley M, et al. Incidence and prognostic implications of stable angina pectoris among women and men. *JAMA* 2006;295:1404–11.
- Ducimetiere P, Ruidavets JB, Montaye M, et al. Five-year incidence of angina pectoris and other forms of coronary heart disease in healthy men aged 50–59 in France and Northern Ireland: the Prospective Epidemiological Study of Myocardial Infarction (PRIME) Study. *Int J Epidemiol* 2001;30:1057–62.
- 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.
- 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 (AbnormalCOronaryVAsomotion in patients with stable angina and unobstructed coronary arteries). *J Am Coll Cardiol* 2012;59:655–62.
- KittaY, Obata JE, NakamuraT, et al. Persistent impairment of endothelial vasomotor function has a negative impact on outcome in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:323–30.
- 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.
- 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;33:734–44.
- Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, et al. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Eng J Med* 2007;356:1503–16.
- Chung SC, Hlatky MA, Faxon D, et al. The effect of age on clinical outcomes and health status BARI 2D (Bypass Angioplasty Revascularization Investigation in Type 2 Diabetes). *J Am Coll Cardiol* 2011;58:810–9.
- Frye RL, August P, BrooksMM, et al. A randomized trial of therapies for type 2 diabetes and coronary artery disease. *N Eng J Med* 2009;360:2503–15.
- 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;42:1161–70.
- Poole-Wilson PA, Lubsen J, Kirwan BA, et al. Effect of long-acting nifedipine on mortality and cardiovascular morbidity in patients with stable angina requiring treatment (ACTION trial): randomised controlled trial. *Lancet* 2004;364:849–57.
- Steg PG, Greenlaw N, Tardif JC, et al. Women and men with stable coronary artery disease have similar clinical outcomes: insights from the international prospective CLARIFY registry. *Eur Heart J* 2012;33:2831–40.
- 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;332:262–7.
- Steg PG, Bhatt DL, Wilson PW, et al. One-year cardiovascular event rates in outpatients with atherothrombosis. *JAMA* 2007;297:1197–206.
- Bayturan O, Kapadia S, Nicholls SJ, et al. Clinical predictors of plaque progression despite very low levels of low-density lipoprotein cholesterol. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:2736–42.
- Chhatrivala AK, Nicholls SJ, Wang TH, et al. Low levels of low-density lipoprotein cholesterol and blood pressure and progression of coronary atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:1110–5.
- Kronmal RA, McClelland RL, Detrano R, et al. Risk factors for the progression of coronary artery calcification in asymptomatic subjects: results from the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Circulation* 2007;115:2722–30.
- Nicholls SJ, Hsu A, Wolski K, et al. Intravascular ultrasound-derived measures of coronary atherosclerotic plaque burden and clinical outcome. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:2399–407.
- Pekkanen J, Linn S, Heiss G, et al. Ten-year mortality from cardiovascular disease in relation to cholesterol level among men with and without preexisting cardiovascular disease. *N Eng J Med* 1990;322:1700–7.
- Bayturan O, Tuzcu EM, Uno K, et al. Comparison of rates of progression of coronary atherosclerosis in patients with diabetes mellitus versus those with the metabolic syndrome. *Am J Cardiol* 2010;105:1735–9.
- 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;33:1635–701.
- Frey P, Waters DD, DeMicco DA, et al. Impact of smoking on cardiovascular events in patients with coronary disease receiving contemporary medical therapy (from the Treating to New Targets [TNT] and the Incremental Decrease in End Points Through Aggressive Lipid Lowering [IDEAL] trials). *Am J Cardiol* 2011;107:145–50.
- Otaki Y, Gransar H, Berman DS, et al. Impact of family history of coronary artery disease in young individuals (from the CONFIRM registry). *Am J Cardiol* 2013;111:1081–6.
- Nicholls SJ, Ballantyne CM, Barter PJ, et al. Effect of two intensive statin regimens on progression of coronary disease. *N Eng J Med* 2011;365:2078–87.
- Mock MB, Ringqvist I, Fisher LD, et al. Survival of medically treated patients in the coronary artery surgery study (CASS) registry. *Circulation* 1982;66:562–8.
- Harris PJ, Harrell FE Jr., Lee KL, et al. Survival in medically treated coronary artery disease. *Circulation* 1979;60:1259–69.
- Diaz A, BourassaMG, Guertin MC, Tardif JC. Long-term prognostic value of resting heart rate in patients with suspected or proven coronary artery disease. *Eur Heart J* 2005;26:967–74.
- Califf RM, Armstrong PW, Carver JR, et al. 27th Bethesda Conference: matching the intensity of risk factor management with the hazard for coronary disease events. Task Force 5. Stratification of patients into high, medium and low risk subgroups for purposes of risk factor management. *J Am Coll Cardiol* 1996;27:1007–19.
- Califf RM, Mark DB, Harrell FE Jr., et al. Importance of clinical measures of ischemia in the prognosis of patients with documented coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1988;11:20–6.
- Ladwig KH, Roll G, Breithardt G, et al. Post-infarction depression and incomplete recovery 6 months after acute myocardial infarction. *Lancet* 1994;343:20–3.
- Frasure-Smith N, Lesperance F, Talajic M. Depression following myocardial infarction. Impact on 6-month survival. *JAMA* 1993;270:1819–25.
- Amsterdam EA, Kirk JD, Bluemke DA, et al. Testing of low-risk patients presenting to the emergency department with chest pain: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2010;122:1756–76.
- Lockie TP, Rolandi MC, Guilcher A, et al. Synergistic adaptations to exercise in the systemic and coronary circulations that underlie the warm-up angina phenomenon. *Circulation* 2012;126:2565–74.
- Diamond GA. A clinically relevant classification of chest discomfort. *J Am Coll Cardiol* 1983;1:574–5.

51. Lanza GA, Sestito A, Sgueglia GA, et al. Current clinical features, diagnostic assessment and prognostic determinants of patients with variant angina. *Int J Cardiol* 2007;118:41–7.
52. Lanza GA, Crea F. Primary coronary microvascular dysfunction: clinical presentation, pathophysiology, and management. *Circulation* 2010;121:2317–25.
53. Campeau L. Letter: Grading of angina pectoris. *Circulation* 1976;54:522–3.
54. Boesner S, Haasenritter J, Becker A, et al. Ruling out coronary artery disease in primary care: development and validation of a simple prediction rule. *CMAJ* 2010;182:1295–300.
55. Boesner S, Becker A, Abu Hani M, et al. Accuracy of symptoms and signs for coronary heart disease assessed in primary care. *Br J Gen Pract* 2010;60: e246–e57.
56. Madjid M, Fatemi O. Components of the complete blood count as risk predictors for coronary heart disease: in-depth review and update. *Tex Heart Inst J* 2013;40:17–29.
57. Ryden L. ESC Guideline diabetes 2013. *Eur Heart J* 2013.
58. Bartnik M, Ryden L, Malmberg K, et al. Oral glucose tolerance test is needed for appropriate classification of glucose regulation in patients with coronary artery disease: a report from the Euro Heart Survey on Diabetes and the Heart. *Heart* 2007;93:72–7.
59. Lenzen M, Ryden L, Ohrvik J, et al. Diabetes known or newly detected, but not impaired glucose regulation, has a negative influence on 1-year outcome in patients with coronary artery disease: a report from the Euro Heart Survey on diabetes and the heart. *Eur Heart J* 2006;27:2969–74.
60. Selvin E, Steffes MW, Zhu H, et al. Glycated hemoglobin, diabetes, and cardiovascular risk in nondiabetic adults. *N Eng J Med* 2010;362:800–11.
61. Gerstein HC, Islam S, Anand S, et al. Dysglycaemia and the risk of acute myocardial infarction in multiple ethnic groups: an analysis of 15,780 patients from the INTERHEART study. *Diabetologia* 2010;53:2509–17.
62. Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J* 2011;32:1769–818.
63. Sedlis SP, Jurkowitz CT, Hartigan PM, et al. Optimal medical therapy with or without percutaneous coronary intervention for patients with stable coronary artery disease and chronic kidney disease. *Am J Cardiol* 2009;104:1647–53.
64. Reddan DN, Szczech LA, Tuttle RH, et al. Chronic kidney disease, mortality, and treatment strategies among patients with clinically significant coronary artery disease. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:2373–80.
65. Di Angelantonio E, Chowdhury R, Sarwar N, et al. Chronic kidney disease and risk of major cardiovascular disease and non-vascular mortality: prospective population based cohort study. *BMJ* 2010;341: c4986.
66. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976;16:31–41.
67. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, et al. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med* 1999;130:461–70.
68. Inker LA, Schmid CH, Tighiouart H, et al. Estimating glomerular filtration rate from serum creatinine and cystatin C. *N Eng J Med* 2012;367:20–9.
69. Hemingway H, Philipson P, Chen R, et al. Evaluating the quality of research into a single prognostic biomarker: a systematic review and meta-analysis of 83 studies of C-reactive protein in stable coronary artery disease. *PLoS Med* 2010;7: e1000286.
70. Sabatine MS, Morrow DA, de Lemos JA, et al. Evaluation of multiple biomarkers of cardiovascular stress for risk prediction and guiding medical therapy in patients with stable coronary disease. *Circulation* 2012;125:233–40.
71. Sutaria S, Philipson P, Fitzpatrick NK, et al. Translational phases of evidence in a prognostic biomarker: a systematic review and meta-analysis of natriuretic peptides and the prognosis of stable coronary disease. *Heart* 2012;98:615–22.
72. Humphries SE, Drenos F, Ken-Dror G, Talmud PJ. Coronary heart disease risk prediction in the era of genome-wide association studies: current status and what the future holds. *Circulation* 2010;121:2235–48.
73. Reichlin T, Hochholzer W, Bassetti S, et al. Early diagnosis of myocardial infarction with sensitive cardiac troponin assays. *N Eng J Med* 2009;361:858–67.
74. Keller T, Zeller T, Peetz D, et al. Sensitive troponin I assay in early diagnosis of acute myocardial infarction. *N Eng J Med* 2009;361:868–77.
75. da Silva AD, Ribeiro RA, Rossini AP, et al. Association of anemia with clinical outcomes in stable coronary artery disease. *Coron Artery Dis* 2008;19:21–6.
76. Schwarz PE, Li J, Lindstrom J, Tuomilehto J. Tools for predicting the risk of type 2 diabetes in daily practice. *Horm Metab Res* 2009;41:86–97.
77. Di Angelantonio E, Danesh J, Eiriksdottir G, Gudnason V. Renal function and risk of coronary heart disease in general populations: new prospective study and systematic review. *PLoS Med* 2007;4: e270.
78. Androulakis A, Aznaouridis KA, Aggeli CJ, et al. Transient ST-segment depression during paroxysms of atrial fibrillation in otherwise normal individuals: relation with underlying coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:1909–11.
79. Daly C, Norrie J, Murdoch DL, et al. The value of routine noninvasive tests to predict clinical outcome in stable angina. *Eur Heart J* 2003;24:532–40.
80. Douglas PS, Garcia MJ, Haines DE, et al. ACCF/AHA/ASNC/HFSA/HRS/SCAI/SCCM/SCCT/SCMR 2011 Appropriate Use Criteria for Echocardiography. A Report of the American College of Cardiology Foundation Appropriate Use Criteria Task Force, American Society of Echocardiography, American Heart Association, American Society of Nuclear Cardiology, Heart Failure Society of America, Heart Rhythm Society, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Critical Care Medicine, Society of Cardiovascular Computed Tomography, and Society for Cardiovascular Magnetic Resonance Endorsed by the American College of Chest Physicians. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:1126–66.
81. Korcarz CE, Hirsch AT, Bruce C, et al. Carotid intima-media thickness testing by non-sonographer clinicians: the office practice assessment of carotid atherosclerosis study. *J Am Soc Echocardiogr* 2008;21:117–22.
82. Stein JH, Korcarz CE, Hurst RT, et al. Use of carotid ultrasound to identify subclinical vascular disease and evaluate cardiovascular disease risk: a consensus statement from the American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force. Endorsed by the Society for Vascular Medicine. *J Am Soc Echocardiogr* 2008;21:93–111.
83. Plichart M, Celermajer DS, Zureik M, et al. Carotid intima-media thickness in plaque-free site, carotid plaques and coronary heart disease risk prediction in older adults. The Three-City Study. *Atherosclerosis* 2011;219:917–24.
84. O'Mahony MS, Sim MF, Ho SF, et al. Diastolic heart failure in older people. *Age Ageing* 2003;32:519–24.
85. Aroesty JM, McKay RG, Heller GV, et al. Simultaneous assessment of left ventricular systolic and diastolic dysfunction during pacing-induced ischemia. *Circulation* 1985;71:889–900.
86. Shaw LJ, Bugiardini R, Merz CN. Women and ischemic heart disease: evolving knowledge. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:1561–75.
87. Hendel RC, Patel MR, Kramer CM, et al. ACCF/ACR/SCCT/SCMR/ASNC/NASCI/SCAI/SIR 2006 appropriateness criteria for cardiac computed tomography and cardiac magnetic resonance imaging: a report of the American College of Cardiology Foundation Quality Strategic Directions Committee Appropriateness Criteria Working Group, American College of Radiology, Society of Cardiovascular Computed Tomography, Society for Cardiovascular Magnetic Resonance, American Society of Nuclear Cardiology, North American Society for Cardiac Imaging, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Interventional Radiology. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:1475–97.
88. Cohn PF, Fox KM, Daly C. Silent myocardial ischemia. *Circulation* 2003;108:1263–77.
89. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2012;33:1787–1847.
90. Diamond GA, Forrester JS. Analysis of probability as an aid in the clinical diagnosis of coronary-artery disease. *N Eng J Med* 1979;300:1350–8.
91. Gibbons RJ, Abrams J, Chatterjee K, et al. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with chronic stable angina: summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients With Chronic Stable Angina). *Circulation* 2003;107:149–58.
92. Diamond GA, Kaul S. Gone fishing!: on the “real-world” accuracy of computed tomographic coronary angiography: Comment on the “Ontario multidetector computed tomographic coronary angiography study”. *Arch Intern Med* 2011;171:1029–31.
93. Mark DB, Hlatky MA, Harrell FE Jr, et al. Exercise treadmill score for predicting prognosis in coronary artery disease. *Ann Intern Med* 1987;106:793–800.
94. Froelicher VF, Lehmann KG, Thomas R, et al. The electrocardiographic exercise test in a population with reduced workup bias: diagnostic performance, computerized interpretation, and multivariable prediction. Veterans Affairs Cooperative Study in Health Services #016 (QUEXTA) Study Group. *Quantitative Exercise Testing and Angiography*. *Ann Intern Med* 1998;128:965–74.
95. Morise AP, Diamond GA. Comparison of the sensitivity and specificity of exercise electrocardiography in biased and unbiased populations of men and women. *Am Heart J* 1995;130:741–7.
96. Heijenbrok-Kal MH, Fleischmann KE, Hunink MG. Stress echocardiography, stress single-photon-emission computed tomography and electron beam computed tomography for the assessment of coronary artery disease: a meta-analysis of diagnostic performance. *Am Heart J* 2007;154:415–23.
97. Mc Ardle BA, Dowsley TF, deKemp RA, et al. Does rubidium-82 PET have superior accuracy to SPECT perfusion imaging for the diagnosis of obstructive coronary disease?: A systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:1828–37.
98. de Jong MC, Genders TS, van Geuns RJ, et al. Diagnostic performance of stress myocardial perfusion imaging for coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur Radiol* 2012;22:1881–95.
99. Higgins JP, Williams G, Nagel JS, Higgins JA. Left bundle-branch block artifact on single photon emission computed tomography with technetium Tc 99m (Tc-99m) agents: mechanisms and a method to decrease false-positive interpretations. *Am Heart J* 2006;152:619–26.
100. Nandalur KR, Dwamena BA, Choudhri AF, et al. Diagnostic performance of stress cardiac magnetic resonance imaging in the detection of coronary artery disease: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:1343–53.
101. Hamon M, Fau G, Nee G, et al. Meta-analysis of the diagnostic performance of stress perfusion cardiovascular magnetic resonance for detection of coronary artery disease. *J Cardiovasc Magn Reson* 2010;12:29.

102. Schwitzer J, Wacker CM, Wilke N, et al. MR-IMPACTII: Magnetic Resonance Imaging for Myocardial Perfusion Assessment in Coronary artery disease Trial: perfusion-cardiac magnetic resonance vs. single-photon emission computed tomography for the detection of coronary artery disease: a comparative multicentre, multivendor trial. *Eur Heart J* 2012; 34 (10):775–81.
103. Budoff MJ, Dowe D, Jollis JG, et al. Diagnostic performance of 64-multidetector row coronary computed tomographic angiography for evaluation of coronary artery stenosis in individuals without known coronary artery disease: results from the prospective multicenter ACCURACY (Assessment by Coronary Computed Tomographic Angiography of Individuals Undergoing Invasive Coronary Angiography) trial. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:1724–32.
104. Miller JM, Rochitte CE, Dewey M, et al. Diagnostic performance of coronary angiography by 64-row CT. *N Eng J Med* 2008;359:2324–36.
105. Meijboom WB, Meijis MF, Schuijff JD, et al. Diagnostic accuracy of 64-slice computed tomography coronary angiography: a prospective, multicenter, multivendor study. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:2135–44.
106. Jaarsma C, Leiner T, Bekkers SC, et al. Diagnostic performance of noninvasive myocardial perfusion imaging using single-photon emission computed tomography, cardiac magnetic resonance, and positron emission tomography imaging for the detection of obstructive coronary artery disease: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:1719–28.
107. National Institute for Health and Clinical Excellence. (2010) Chest pain of recent onset. (Clinical guideline 95.). <http://guidance.nice.org.uk/CG95>, <http://www.nice.org.uk/guidance/CG95> (7 August 2013).
108. Genders TS, Steyerberg EW, Alkadhi H, et al. A clinical prediction rule for the diagnosis of coronary artery disease: validation, updating, and extension. *Eur Heart J* 2011;32:1316–30.
109. Miller TD, Roger VL, Hodge DO, Gibbons RJ. A simple clinical score accurately predicts outcome in a community-based population undergoing stress testing. *Am J Med* 2005;118:866–72.
110. Tonino PA, De Bruyne B, Pijls NH, et al. Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention. *N Eng J Med* 2009;360:213–24.
111. Abbara S, Arbab-Zadeh A, Callister TQ, et al. SCCT guidelines for performance of coronary computed tomographic angiography: a report of the Society of Cardiovascular Computed Tomography Guidelines Committee. *J Cardiovasc Comput Tomogr* 2009;3:190–204.
112. Genders TS, Meijboom WB, Meijis MF, et al. CT coronary angiography in patients suspected of having coronary artery disease: decision making from various perspectives in the face of uncertainty. *Radiology* 2009;253:734–44.
113. Belardinelli R, Lacalaprice F, Carle F, et al. Exercise-induced myocardial ischaemia detected by cardiopulmonary exercise testing. *Eur Heart J* 2003;24:1304–13.
114. Pradhan R, Chaudhary A, Donato AA. Predictive accuracy of ST depression during rapid atrial fibrillation on the presence of obstructive coronary artery disease. *Am J Emerg Med* 2012;30:1042–47.
115. Shaw LJ, Mieres JH, Hendel RH, et al. Comparative effectiveness of exercise electrocardiography with or without myocardial perfusion single photon emission computed tomography in women with suspected coronary artery disease: results from the What Is the Optimal Method for Ischemia Evaluation in Women (WOMEN) trial. *Circulation* 2011;124:1239–49.
116. Gianrossi R, Detrano R, Mulvihill D, et al. Exercise-induced ST depression in the diagnosis of coronary artery disease. A meta-analysis. *Circulation* 1989;80:87–98.
117. Fleischmann KE, Hunink MG, Kuntz KM, Douglas PS. Exercise echocardiography or exercise SPECT imaging? A meta-analysis of diagnostic test performance. *JAMA* 1998;280:913–20.
118. Chelliah R, Anantharam B, Burden L, et al. Independent and incremental value of stress echocardiography over clinical and stress electrocardiographic parameters for the prediction of hard cardiac events in new-onset suspected angina with no history of coronary artery disease. *Eur J Echocardiogr* 2010;11:875–882.
119. Marwick TH, Shaw L, Case C, et al. Clinical and economic impact of exercise electrocardiography and exercise echocardiography in clinical practice. *Eur Heart J* 2003;24:1153–63.
120. Mattern JA, Arain SA, Sinusas AJ, et al. Exercise testing with myocardial perfusion imaging in patients with normal baseline electrocardiograms: cost savings with a stepwise diagnostic strategy. *J Nucl Cardiol* 1998;5:498–506.
121. Sicari R, Nihoyannopoulos P, Evangelista A, et al. Stress echocardiography expert consensus statement: European Association of Echocardiography (EAE) (a registered branch of the ESC). *Eur J Echocardiogr* 2008;9:415–37.
122. Senior R, Becher H, Monaghan M, et al. Contrast echocardiography: evidence-based recommendations by European Association of Echocardiography. *Eur J Echocardiogr* 2009;10:194–212.
123. Senior R, Moreo A, Gaibazzi N, et al. Comparison of Sulfur Hexafluoride Microbubble (SonoVue) -Enhanced Myocardial Echocardiography to gated Single Photon Emission Computerized Tomography for the Detection of Significant Coronary Artery Disease: A Large European Multicentre Study. *J Am Coll Cardiol* 2013; pii: S0735–1097 (13) 02262–6. doi: 10.1016/j.jacc.2013.04.082. [Epub ahead of print]
124. Plana JC, Mikati IA, Dokainish H, et al. A randomized cross-over study for evaluation of the effect of image optimization with contrast on the diagnostic accuracy of dobutamine echocardiography in coronary artery disease The OPTIMIZE Trial. *JACC Cardiovasc Imaging* 2008;1:145–52.
125. Voigt JU, Exner B, Schmiedehausen K, et al. Strain-rate imaging during dobutamine stress echocardiography provides objective evidence of inducible ischemia. *Circulation* 2003;107:2120–6.
126. Imbert L, Poussier S, Franken PR, et al. Compared performance of high-sensitivity cameras dedicated to myocardial perfusion SPECT: a comprehensive analysis of phantom and human images. *J Nucl Med* 2012;53:1897–903.
127. Ritchie JL, Bateman TM, Bonow RO, et al. Guidelines for clinical use of cardiac radionuclide imaging. Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Assessment of Diagnostic and Therapeutic Cardiovascular Procedures (Committee on Radionuclide Imaging), developed in collaboration with the American Society of Nuclear Cardiology. *J Am Coll Cardiol* 1995;25:521–47.
128. Al Jaroudi W, Iskandrian AE. Regadenoson: a new myocardial stress agent. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:1123–30.
129. Bateman TM, Heller GV, McGhie AI, et al. Diagnostic accuracy of rest/stress ECG-gated Rb-82 myocardial perfusion PET: comparison with ECG-gated Tc-99m sestamibi SPECT. *J Nucl Cardiol* 2006;13:24–33.
130. Di Carli MF, Hachamovitch R. New technology for noninvasive evaluation of coronary artery disease. *Circulation* 2007;115:1464–80.
131. Kajander S, Joutsiniemi E, Saraste M, et al. Cardiac positron emission tomography/computed tomography imaging accurately detects anatomically and functionally significant coronary artery disease. *Circulation* 2010;122:603–13.
132. Nagel E, Lehmkühl HB, Bocksch W, et al. Noninvasive diagnosis of ischemia-induced wall motion abnormalities with the use of high-dose dobutamine stress MRI: comparison with dobutamine stress echocardiography. *Circulation* 1999;99:763–70.
133. Wahl A, Paetsch I, Gollesch A, et al. Safety and feasibility of high-dose dobutamine-atropine stress cardiovascular magnetic resonance for diagnosis of myocardial ischaemia: experience in 1000 consecutive cases. *Eur Heart J* 2004;25:1230–6.
134. Secknus MA, Marwick TH. Evolution of dobutamine echocardiography protocols and indications: safety and side effects in 3,011 studies over 5 years. *J Am Coll Cardiol* 1997;29:1234–40.
135. Hundley WG, Hamilton CA, Thomas MS, Herrington DM, et al. Utility of fast cine magnetic resonance imaging and display for the detection of myocardial ischemia in patients not well suited for second harmonic stress echocardiography. *Circulation* 1999;100:1697–702.
136. Greenwood JP, Maredia N, Younger JF, et al. Cardiovascular magnetic resonance and single-photon emission computed tomography for diagnosis of coronary heart disease (CE-MARC): a prospective trial. *Lancet* 2012;379:453–60.
137. Heydari B, Jerosch-Herold M, Kwong RY. Assessment of myocardial ischemia with cardiovascular magnetic resonance. *Prog Cardiovasc Dis* 2011;54:191–203.
138. Lockie T, Ishida M, Perera D, et al. High-resolution magnetic resonance myocardial perfusion imaging at 3.0-Tesla to detect hemodynamically significant coronary stenosis as determined by fractional flow reserve. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:70–5.
139. Cheng AS, Pegg TJ, Karamitsos TD, et al. Cardiovascular magnetic resonance perfusion imaging at 3-tesla for the detection of coronary artery disease: a comparison with 1.5-tesla. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:2440–9.
140. Bernhardt P, Walcher T, Rottbauer W, Wohrle J. Quantification of myocardial perfusion reserve at 1.5 and 3.0 Tesla: a comparison to fractional flow reserve. *Int J Cardiovasc Imaging* 2012;28:2049–56.
141. Gaemperli O, Bengel FM, Kaufmann PA. Cardiac hybrid imaging. *Eur Heart J* 2011;32:2100–8.
142. Pazhenkottil AP, Nkoulou RN, Ghadri JR, et al. Prognostic value of cardiac hybrid imaging integrating single-photon emission computed tomography with coronary computed tomography angiography. *Eur Heart J* 2011;32:1465–71.
143. Sabharwal NK, Stoykova B, Taneja AK, Lahiri A. A randomized trial of exercise treadmill ECG versus stress SPECT myocardial perfusion imaging as an initial diagnostic strategy in stable patients with chest pain and suspected CAD: cost analysis. *J Nucl Cardiol* 2007;14:174–86.
144. Underwood SR, Anagnostopoulos C, Cerqueira M, et al. Myocardial perfusion scintigraphy: the evidence. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004;31:261–91.
145. Garber AM, Solomon NA. Cost-effectiveness of alternative test strategies for the diagnosis of coronary artery disease. *Ann Intern Med* 1999;130:719–28.
146. Yao SS, Qureshi E, Sherrid MV, Chaudhry FA. Practical applications in stress echocardiography: risk stratification and prognosis in patients with known or suspected ischemic heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:1084–90.
147. Berman DS, Hachamovitch R, Kiat H, et al. Incremental value of prognostic testing in patients with known or suspected ischemic heart disease: a basis for optimal utilization of exercise technetium-99m sestamibi myocardial perfusion single-photon emission computed tomography. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:639–47.
148. Doesch C, Seeger A, Doering J, et al. Risk stratification by adenosine stress cardiac magnetic resonance in patients with coronary artery stenoses of intermediate angiographic severity. *JACC Cardiovasc Imaging* 2009;2:424–33.
149. Yao SS, Bangalore S, Chaudhry FA. Prognostic implications of stress echocardiography and impact on patient outcomes: an effective gatekeeper for coronary angiography and revascularization. *J Am Soc Echocardiogr* 2010;23:832–9.

150. Halliburton S, Arbab-Zadeh A, Dey D, et al. State-of-the-art in CT hardware and scan modes for cardiovascular CT. *J Cardiovasc Comput Tomogr* 2012;6:154–63.
151. Hausleiter J, Martinoff S, Hadamitzky M, et al. Image quality and radiation exposure with a low tube voltage protocol for coronary CT angiography results of the PROTECTION II Trial. *JACC Cardiovasc Imaging* 2010;3:1113–23.
152. Agatston AS, Janowitz WR, Hildner FJ, et al. Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography. *J Am Coll Cardiol* 1990;15:827–32.
153. O'Rourke RA, Brundage BH, Froelicher VF, et al. American College of Cardiology/American Heart Association Expert Consensus document on electron-beam computed tomography for the diagnosis and prognosis of coronary artery disease. *Circulation* 2000;102:126–40.
154. Marwan M, Ropers D, Pflederer T, et al. Clinical characteristics of patients with obstructive coronary lesions in the absence of coronary calcification: an evaluation by coronary CT angiography. *Heart* 2009;95:1056–60.
155. Brodoefel H, Burgstahler C, Tsiflikas I, et al. Dual-source CT: effect of heart rate, heart rate variability, and calcification on image quality and diagnostic accuracy. *Radiology* 2008;247:346–55.
156. Chen CC, Chen CC, Hsieh IC, et al. The effect of calcium score on the diagnostic accuracy of coronary computed tomography angiography. *Int J Cardiovasc Imaging* 2011;27 Suppl 1:37–42.
157. van Werkhoven JM, de Boer SM, Schuijff JD, et al. Impact of clinical presentation and pretest likelihood on the relation between calcium score and computed tomographic coronary angiography. *Am J Cardiol* 2010;106:1675–9.
158. Meijboom WB, Meijboom WB, Prokop M, et al. Is there a role for CT coronary angiography in patients with symptomatic angina? Effect of coronary calcium score on identification of stenosis. *Int J Cardiovasc Imaging* 2009;25:847–54.
159. Vavere AL, Arbab-Zadeh A, Rochitte CE, et al. Coronary artery stenoses: accuracy of 64-detector row CT angiography in segments with mild, moderate, or severe calcification: a subanalysis of the CORE-64 trial. *Radiology* 2011;261:100–8.
160. Alkadhi H, Scheffel H, Desbiolles L, et al. Dual-source computed tomography coronary angiography: influence of obesity, calcium load, and heart rate on diagnostic accuracy. *Eur Heart J* 2008;29:766–76.
161. Westwood ME, Raatz HD, Misso K, et al. Systematic Review of the Accuracy of Dual-Source Cardiac CT for Detection of Arterial Stenosis in Difficult to Image Patient Groups. *Radiology* 2013; 267 (2):387–95.
162. Paech DC, Weston AR. A systematic review of the clinical effectiveness of 64-slice or higher computed tomography angiography as an alternative to invasive coronary angiography in the investigation of suspected coronary artery disease. *BMC Cardiovasc Disord* 2011;11:32.
163. Ropers D, Pohle FK, Kuettner A, et al. Diagnostic accuracy of noninvasive coronary angiography in patients after bypass surgery using 64-slice spiral computed tomography with 330-ms gantry rotation. *Circulation* 2006;114:2334–41.
164. Weustink AC, Nieman K, Pugliese F, et al. Diagnostic accuracy of computed tomography angiography in patients after bypass grafting: comparison with invasive coronary angiography. *JACC Cardiovasc Imaging* 2009;2:816–24.
165. Min JK, Dunning A, Lin FY, et al. Age- and sex-related differences in all-cause mortality risk based on coronary computed tomography angiography findings results from the International Multicenter CONFIRM (Coronary CT Angiography Evaluation for Clinical Outcomes: An International Multicenter Registry) of 23,854 patients without known coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:849–60.
166. Hadamitzky M, Freissmuth B, Meyer T, et al. Prognostic value of coronary computed tomographic angiography for prediction of cardiac events in patients with suspected coronary artery disease. *JACC Cardiovasc Imaging* 2009;2:404–11.
167. Chow BJ, Small G, Yam Y, et al. Incremental prognostic value of cardiac computed tomography in coronary artery disease using CONFIRM: COroNary computed tomography angiography evaluation for clinical outcomes: an International Multicenter registry. *Circ Cardiovasc Imaging* 2011;4:463–72.
168. Meijboom WB, van Mieghem CA, Mollet NR, et al. 64-slice computed tomography coronary angiography in patients with high, intermediate, or low pretest probability of significant coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:1469–75.
169. Min JK, Leipsic J, Pencina MJ, et al. Diagnostic accuracy of fractional flow reserve from anatomic CT angiography. *JAMA* 2012;308:1237–45.
170. Kato S, Kitagawa K, Ishida N, et al. Assessment of coronary artery disease using magnetic resonance coronary angiography: a national multicenter trial. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:983–91.
171. Sakuma H. Coronary CT versus MR angiography: the role of MR angiography. *Radiology* 2011;258:340–9.
172. Wijns W, Kolh P, Danchin N, et al. Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J* 2010;31:2501–55.
173. Jolly SS, Amlani S, Hamon M, et al. Radial versus femoral access for coronary angiography or intervention and the impact on major bleeding and ischemic events: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Am Heart J* 2009;157:132–40.
174. Arora N, Matheny ME, Sepke C, Resnic FS. A propensity analysis of the risk of vascular complications after cardiac catheterization procedures with the use of vascular closure devices. *Am Heart J* 2007;153:606–11.
175. Noto TJ Jr., Johnson LW, Krone R, et al. Cardiac catheterization 1990: a report of the Registry of the Society for Cardiac Angiography and Interventions (SCAI). *Cathet Cardiovasc Diagn* 1991;24:75–83.
176. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *Lancet* 2000;355:253–9.
177. Effect of nicorandil on coronary events in patients with stable angina: the Impact Of Nicorandil in Angina (IONA) randomised trial. *Lancet* 2002;359:1269–75.
178. Hjemdahl P, Eriksson SV, Held C, et al. Favourable long term prognosis in stable angina pectoris: an extended follow up of the angina prognosis study in Stockholm (APSIS). *Heart* 2006;92:177–82.
179. Wilson PW, D'Agostino R Sr., Bhatt DL, et al. An international model to predict recurrent cardiovascular disease. *Am J Med* 2012;125:695–703.
180. Weiner DA, Ryan TJ, McCabe CH, et al. Prognostic importance of a clinical profile and exercise test in medically treated patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1984;3:772–9.
181. Hammermeister KE, DeRouen TA, Dodge HT. Variables predictive of survival in patients with coronary disease. Selection by univariate and multivariate analyses from the clinical, electrocardiographic, exercise, arteriographic, and quantitative angiographic evaluations. *Circulation* 1979;59:421–30.
182. Pryor DB, Shaw L, McCants CB, et al. Value of the history and physical in identifying patients at increased risk for coronary artery disease. *Ann Intern Med* 1993;118:81–90.
183. Emond M, Mock MB, Davis KB, et al. Long-term survival of medically treated patients in the Coronary Artery Surgery Study (CASS) Registry. *Circulation* 1994;90:2645–57.
184. Mahmarian JY, Dakik HA, Filipchuk NG, et al. An initial strategy of intensive medical therapy is comparable to that of coronary revascularization for suppression of scintigraphic ischemia in high-risk but stable survivors of acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:2458–67.
185. Hachamovitch R, Rozanski A, Shaw LJ, et al. Impact of ischaemia and scar on the therapeutic benefit derived from myocardial revascularization vs. medical therapy among patients undergoing stress-rest myocardial perfusion scintigraphy. *Eur Heart J* 2011;32:1012–24.
186. Rihal CS, Davis KB, Kennedy JW, Gersh BJ. The utility of clinical, electrocardiographic, and roentgenographic variables in the prediction of left ventricular function. *Am J Cardiol* 1995;75:220–23.
187. Raymond I, Pedersen F, Steensgaard-Hansen F, et al. Prevalence of impaired left ventricular systolic function and heart failure in a middle aged and elderly urban population segment of Copenhagen. *Heart* 2003;89:1422–49.
188. Ashley EA, Myers J, Froelicher V. Exercise testing in clinical medicine. *Lancet* 2000;356:1592–7.
189. Mark DB, Shaw L, Harrell FE Jr., et al. Prognostic value of a treadmill exercise score in outpatients with suspected coronary artery disease. *N Eng J Med* 1991;325:849–53.
190. Schinkel AF, Bax JJ, Geleijnse ML, et al. Noninvasive evaluation of ischaemic heart disease: myocardial perfusion imaging or stress echocardiography? *Eur Heart J* 2003;24:789–800.
191. Marwick TH, Mehta R, Arheart K, Lauer MS. Use of exercise echocardiography for prognostic evaluation of patients with known or suspected coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:83–90.
192. Olmos LI, Dakik H, Gordon R, et al. Long-term prognostic value of exercise echocardiography compared with exercise 201TI, ECG, and clinical variables in patients evaluated for coronary artery disease. *Circulation* 1998;98:2679–86.
193. Marwick TH, Case C, Vasey C, et al. Prediction of mortality by exercise echocardiography: a strategy for combination with the duke treadmill score. *Circulation* 2001;103:2566–71.
194. Lin FY, Dunning AM, Narula J, et al. Impact of an Automated Multimodality Point-of-Order Decision Support Tool on Rates of Appropriate Testing and Clinical Decision Making for Individuals With Suspected Coronary Artery Disease: A Prospective Multicenter Study. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62 (4):308–16
195. Brown KA. Prognostic value of thallium-201 myocardial perfusion imaging. A diagnostic tool comes of age. *Circulation* 1991;83:363–81.
196. Hachamovitch R, Berman DS, Shaw LJ, et al. Incremental prognostic value of myocardial perfusion single photon emission computed tomography for the prediction of cardiac death: differential stratification for risk of cardiac death and myocardial infarction. *Circulation* 1998;97:535–43.
197. Hachamovitch R, Hayes SW, Friedman JD, et al. Comparison of the short-term survival benefit associated with revascularization compared with medical therapy in patients with no prior coronary artery disease undergoing stress myocardial perfusion single photon emission computed tomography. *Circulation* 2003;107:2900–7.
198. Dorbala S, Di Carli MF, Beanlands RS, et al. Prognostic value of stress myocardial perfusion positron emission tomography: results from a multicenter observational registry. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:176–84.
199. Murthy VL, Naya M, Foster CR, et al. Association between coronary vascular dysfunction and cardiac mortality in patients with and without diabetes mellitus. *Circulation* 2012;126:1858–68.
200. Korosoglou G, Elhmidi Y, Steen H, et al. Prognostic value of high-dose dobutamine stress magnetic resonance imaging in 1,493 consecutive patients: assessment of myocardial wall motion and perfusion. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:1225–34.

201. Jahnke C, Nagel E, Gebker R, et al. Prognostic value of cardiac magnetic resonance stress tests: adenosine stress perfusion and dobutamine stress wall motion imaging. *Circulation* 2007;115:1769–76.
202. Motoyama S, Sarai M, Harigaya H, et al. Computed tomographic angiography characteristics of atherosclerotic plaques subsequently resulting in acute coronary syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:49–57.
203. Ostrom MP, Gopal A, Ahmadi N, et al. Mortality incidence and the severity of coronary atherosclerosis assessed by computed tomography angiography. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:1335–43.
204. Hulthen EA, Carbonaro S, Petrillo SP, et al. Prognostic value of cardiac computed tomography angiography: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:1237–47.
205. 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;89:2015–25.
206. Christian TF, Miller TD, Bailey KR, Gibbons RJ. Exercise tomographic thallium-201 imaging in patients with severe coronary artery disease and normal electrocardiograms. *Ann Intern Med* 1994;121:825–32.
207. Hachamovitch R, Berman DS, Kiat H, et al. Value of stress myocardial perfusion single photon emission computed tomography in patients with normal resting electrocardiograms: an evaluation of incremental prognostic value and cost-effectiveness. *Circulation* 2002;105:823–9.
208. Daugherty SL, Magid DJ, Kikla JR, et al. Gender differences in the prognostic value of exercise treadmill test characteristics. *Am Heart J* 2011;161:908–14.
209. Coelho-Filho OR, Seabra LF, Mongeon FP, et al. Stress myocardial perfusion imaging by CMR provides strong prognostic value to cardiac events regardless of patient's sex. *JACC Cardiovasc Imaging* 2011;4:850–61.
210. Metz LD, Beattie M, Hom R, et al. The prognostic value of normal exercise myocardial perfusion imaging and exercise echocardiography: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:227–37.
211. Nallamothu N, Ghods M, Heo J, Iskandrian AS. Comparison of thallium-201 singlephoton emission computed tomography and electrocardiographic response during exercise in patients with normal rest electrocardiographic results. *J Am Coll Cardiol* 1995;25:830–6.
212. Mahajan N, Polavaram L, Vankayala H, et al. Diagnostic accuracy of myocardial perfusion imaging and stress echocardiography for the diagnosis of left main and triple vessel coronary artery disease: a comparative meta-analysis. *Heart* 2010;96:956–66.
213. Shaw LJ, Cerqueira MD, Brooks MM, et al. Impact of left ventricular function and the extent of ischemia and scar by stress myocardial perfusion imaging on prognosis and therapeutic risk reduction in diabetic patients with coronary artery disease: results from the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes (BARI 2D) trial. *J Nucl Cardiol* 2012;19:658–69.
214. Shaw LJ, Berman DS, Maron DJ, et al. Optimal medical therapy with or without percutaneous coronary intervention to reduce ischemic burden: results from the Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation (COURAGE) trial nuclear substudy. *Circulation* 2008;117:1283–91.
215. Shaw LJ, Hachamovitch R, Heller GV, et al. Noninvasive strategies for the estimation of cardiac risk in stable chest pain patients. The Economics of Noninvasive Diagnosis (END) Study Group. *Am J Cardiol* 2000;86:1–7.
216. America YG, Bax JJ, Boersma E, et al. Prognostic value of gated SPECT in patients with left bundle branch block. *J Nucl Cardiol* 2007;14:75–81.
217. Tandogan I, Yetkin E, Yanik A, et al. Comparison of thallium-201 exercise SPECT and dobutamine stress echocardiography for diagnosis of coronary artery disease in patients with left bundle branch block. *Int J Cardiovasc Imaging* 2001;17:339–45.
218. Biagini E, Shaw LJ, Poldermans D, et al. Accuracy of non-invasive techniques for diagnosis of coronary artery disease and prediction of cardiac events in patients with left bundle branch block: a meta-analysis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2006;33:1442–51.
219. Biagini E, Schinkel AF, Elhendy A, et al. Pacemaker stress echocardiography predicts cardiac events in patients with permanent pacemaker. *Am J Med* 2005;118:1381–6.
220. Picano E, Alaimo A, Chubuchny V, et al. Noninvasive pacemaker stress echocardiography for diagnosis of coronary artery disease: a multicenter study. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:1305–10.
221. Fowkes FG, Murray GD, Butcher I, et al. Ankle brachial index combined with Framingham Risk Score to predict cardiovascular events and mortality: a meta-analysis. *JAMA* 2008;300:197–208.
222. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, et al. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. *N Engl J Med* 1999;340:14–22.
223. Greenland P, LaBree L, Azen SP, et al. Coronary artery calcium score combined with Framingham score for risk prediction in asymptomatic individuals. *JAMA* 2004;291:210–15.
224. Detrano R, Guerci AD, Carr JJ, et al. Coronary calcium as a predictor of coronary events in four racial or ethnic groups. *N Engl J Med* 2008;358:1336–45.
225. Belcaro G, Nicolaidis AN, Ramaswami G, et al. Carotid and femoral ultrasound morphology screening and cardiovascular events in low risk subjects: a 10-year follow-up study (the CAFES-CAVE study (1)). *Atherosclerosis* 2001;156:379–87.
226. Anand DV, Lim E, Hopkins D, et al. Risk stratification in uncomplicated type 2 diabetes: prospective evaluation of the combined use of coronary artery calcium imaging and selective myocardial perfusion scintigraphy. *Eur Heart J* 2006;27:713–21.
227. Elkeles RS, Godsland IF, Feher MD, et al. Coronary calcium measurement improves prediction of cardiovascular events in asymptomatic patients with type 2 diabetes: the PREDICT study. *Eur Heart J* 2008;29:2244–51.
228. Gulati M, Pandey DK, Arnsdorf MF, et al. Exercise capacity and the risk of death in women: the St James Women Take Heart Project. *Circulation* 2003;108:1554–9.
229. Wei M, Kampert JB, Barlow CE, et al. Relationship between low cardiorespiratory fitness and mortality in normal-weight, overweight, and obese men. *JAMA* 1999;282:1547–53.
230. Zellweger MJ, Hachamovitch R, Kang X, et al. Threshold, incidence, and predictors of rognostically high-risk silent ischemia in asymptomatic patients without prior diagnosis of coronary artery disease. *J Nucl Cardiol* 2009;16:193–200.
231. Steg G. ESC guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2012.
232. Harb SC, Cook T, Jaber WA, Marwick TH. Exercise testing in asymptomatic patients after revascularization: are outcomes altered? *Arch Intern Med* 2012;172:854–61.
233. Hachamovitch R, Hayes S, Friedman JD, et al. Determinants of risk and its temporal variation in patients with normal stress myocardial perfusion scans: what is the warranty period of a normal scan? *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1329–40.
234. Carryer DJ, Askew JW, Hodge DO, et al. The timing and impact of follow-up studies after normal stress single-photon emission computed tomography sestamibi studies. *Circ Cardiovasc Imaging* 2010;3:520–6.
235. Proudfit WL, Shirey EK, Sones FM Jr. Selective cine coronary arteriography. Correlation with clinical findings in 1,000 patients. *Circulation* 1966;33:901–10.
236. Patel MR, Peterson ED, Dai D, et al. Douglas PS. Low diagnostic yield of elective coronary angiography. *N Engl J Med* 2010;362:886–95.
237. Holubkov R, Laskey WK, Haviland A, et al. Angina 1 year after percutaneous coronary intervention: a report from the NHLBI Dynamic Registry. *Am Heart J* 2002;144:826–33.
238. Venkitchalam L, Kip KE, Mulukutla SR, et al. Temporal trends in patient-reported angina at 1 year after percutaneous coronary revascularization in the stent era: a report from the National Heart, Lung, and Blood Institute-sponsored 1997–2006 dynamic registry. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2009;2:607–15.
239. Camici PG, Crea F. Coronary microvascular dysfunction. *N Engl J Med* 2007;356:830–40.
240. Panza JA, Laurienzo JM, Curiel RV, et al. Investigation of the mechanism of chest pain in patients with angiographically normal coronary arteries using transesophageal dobutamine stress echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 1997;29:293–301.
241. Ong P, Athanasiadis A, Mahrholdt H, et al. Increased coronary vasoconstrictor response to acetylcholine in women with chest pain and normal coronary arteriograms (cardiac syndrome X). *Clin Res Cardiol* 2012; 101 (8):673–81
242. Yilmaz A, Hill S, Schaufele T, et al. Exercise-induced spastic coronary artery occlusion at the site of a moderate stenosis: neither Prinzmetal's angina nor cardiac syndrome X but "Prinzmetal X". *Circulation* 2010;122:e570–e4.
243. Prinzmetal M, Kenamer R, Merliss R, et al. Angina pectoris. I. A variant form of angina pectoris; preliminary report. *Am J Med* 1959;27:375–88.
244. Sueda S, Kohno H, Fukuda H, et al. Clinical and angiographical characteristics of acetylcholine-induced spasm: relationship to dose of intracoronary injection of acetylcholine. *Coron Artery Dis* 2002;13:231–6.
245. Matsubara T, Tamura Y, Yamazoe M, et al. Correlation between arteriographic and electrocardiographic features during spasm in the left anterior descending coronary artery. *Coron Artery Dis* 1997;8:525–35.
246. Guidelines for diagnosis and treatment of patients with vasospastic angina (coronary spastic angina) (JCS 2008): digest version. *Circ J* 2010;74:1745–62.
247. Maseri A, Davies G, Hackett D, Kaski JC. Coronary artery spasm and vasoconstriction. The case for a distinction. *Circulation* 1990;81:1983–91.
248. Mohri M, Koyanagi M, Egashira K, et al. Angina pectoris caused by coronary microvascular spasm. *Lancet* 1998;351:1165–9.
249. Takagi Y, Yasuda S, Takahashi J, et al. Clinical implications of provocation tests for coronary artery spasm: safety, arrhythmic complications, and prognostic impact: multicentre registry study of the Japanese Coronary Spasm Association. *Eur Heart J* 2013;34:258–67.
250. Sueda S, Saeki H, Otani T, et al. Major complications during spasm provocation tests with an intracoronary injection of acetylcholine. *Am J Cardiol* 2000;85:391–4, A10.
251. Morales MA, Lombardi M, Distante A, et al. Ergonovine-echo test to assess the significance of chest pain at rest without ECG changes. *Eur Heart J* 1995;16:1361–6.
252. Buxton A, Goldberg S, Hirshfeld JW, et al. Refractory ergonovine-induced coronary vasospasm: importance of intracoronary nitroglycerin. *Am J Cardiol* 1980;46:329–34.
253. Meyers DG, Neuberger JS, He J. Cardiovascular effect of bans on smoking in public places: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:1249–55.
254. Lam Tea. IARC Handbooks of Cancer Prevention, Tobacco Control, Vol. 11: Reversal of Risk After Quitting Smoking. IARC, World Health Organization, 2007, 366.
255. Critchley J, Capewell S. Smoking cessation for the secondary prevention of coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2004 (1): CD003041.
256. Hubbard R, Lewis S, Smith C, et al. Use of nicotine replacement therapy and the risk of acute myocardial infarction, stroke, and death. *Tob Control* 2005;14:416–21.

257. Ludvig J, Miner B, Eisenberg MJ. Smoking cessation in patients with coronary artery disease. *Am Heart J* 2005;149:565–72.
258. Rigotti NA, Thorndike AN, Regan S, et al. Bupropion for smokers hospitalized with acute cardiovascular disease. *Am J Med* 2006;119:1080–87.
259. Tonstad S, Farsang C, Klaene G, et al. Bupropion SR for smoking cessation in smokers with cardiovascular disease: a multicentre, randomised study. *Eur Heart J* 2003;24:946–55.
260. Rigotti NA, Pipe AL, Benowitz NL, et al. Efficacy and safety of varenicline for smoking cessation in patients with cardiovascular disease: a randomized trial. *Circulation* 2010;121:221–9.
261. Singh S, Loke YK, Spangler JG, Furberg CD. Risk of serious adverse cardiovascular events associated with varenicline: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ* 2011;183:1359–66.
262. Filion KB, ElKhoury F, Bielinski M, et al. Omega-3 fatty acids in high-risk cardiovascular patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Cardiovasc Disord* 2010;10:24.
263. Mozaffarian D, Wu JH. Omega-3 fatty acids and cardiovascular disease: effects on risk factors, molecular pathways, and clinical events. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:2047–67.
264. Kwak SM, Myung SK, Lee YJ, Seo HG. Efficacy of Omega-3 Fatty Acid Supplements (Eicosapentaenoic Acid and Docosahexaenoic Acid) in the Secondary Prevention of Cardiovascular Disease: A Meta-analysis of Randomized, Double-blind, Placebo-Controlled Trials. *Arch Intern Med* 2012;172(9):686–94.
266. Estruch R, Ros E, Salas-Salvado J, et al. Primary Prevention of Cardiovascular Disease with a Mediterranean Diet. *N Eng J Med* 2013;368(14):1279–90.
267. Gupta BP, Murad MH, Clifton MM, et al. The effect of lifestyle modification and cardiovascular risk factor reduction on erectile dysfunction: a systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med* 2011;171:1797–803.
268. Kloner R, Padma-Nathan H. Erectile dysfunction in patients with coronary artery disease. *Int J Impot Res* 2005;17:209–15.
269. Russell ST, Khandheria BK, Nehra A. Erectile dysfunction and cardiovascular disease. *Mayo Clin Proc* 2004;79:782–94.
270. Kostis JB, Jackson G, Rosen R, et al. Sexual dysfunction and cardiac risk (the Second Princeton Consensus Conference). *Am J Cardiol* 2005;96:85M–93M.
271. Kohler M, Stradling JR. Mechanisms of vascular damage in obstructive sleep apnea. *Nat Rev Cardiol* 2010;7:677–85.
272. Pasceri V, Patti G, Nusca A, et al. Randomized trial of atorvastatin for reduction of myocardial damage during coronary intervention: results from the ARMYDA (Atorvastatin for Reduction of Myocardial Damage during Angioplasty) study. *Circulation* 2004;110:674–8.
273. Umpierrez GE, Hellman R, Korytkowski MT, et al. Management of hyperglycemia in hospitalized patients in non-critical care setting: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:16–38.
274. Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E, et al. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *J Hypertens* 2009;27:2121–58.
275. Mancia GFR, Narkiewicz K, Redon J, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2013 [Epub ahead of print] No abstract available.
276. Piepoli MF, Corra U, Benzer W, et al. Secondary prevention through cardiac rehabilitation: from knowledge to implementation. A position paper from the Cardiac Rehabilitation Section of the European Association of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2010;17:1–17.
277. Heran BS, Chen JM, Ebrahim S, et al. Exercise-based cardiac rehabilitation for coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;7: CD001800.
278. Lawler PR, Filion KB, Eisenberg MJ. Efficacy of exercise-based cardiac rehabilitation post-myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am Heart J* 2011;162:571–84 e2.
279. Nichol KL, Nordin J, Mullooly J, et al. Influenza vaccination and reduction in hospitalizations for cardiac disease and stroke among the elderly. *N Eng J Med* 2003;348:1322–32.
280. Ciszewski A, Bilińska ZT, Brydak LB, et al. Influenza vaccination in secondary prevention from coronary ischaemic events in coronary artery disease: FLUCAD study. *Eur Heart J* 2008;29:1350–8.
281. Manson JE, Hsia J, Johnson KC, et al. Estrogen plus progestin and the risk of coronary heart disease. *N Eng J Med* 2003;349:523–34.
282. Rossouw JE, Prentice RL, Manson JE, et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. *JAMA* 2007;297:1465–77.
283. Henderson RA, O'Flynn N. Management of stable angina: summary of NICE guidance. *Heart* 2012;98:500–7.
284. Thadani U, Fung HL, Darke AC, Parker JO. Oral isosorbide dinitrate in angina pectoris: comparison of duration of action an dose-response relation during acute and sustained therapy. *Am J Cardiol* 1982;49:411–9.
285. Parker JO. Eccentric dosing with isosorbide-5-mononitrate in angina pectoris. *Am J Cardiol* 1993;72:871–6.
286. Chrysant SG, Glasser SP, Bittar N, et al. Efficacy and safety of extended-release isosorbide mononitrate for stable effort angina pectoris. *Am J Cardiol* 1993;72:1249–56.
287. Yusuf S, Wittes J, Friedman L. Overview of results of randomized clinical trials in heart disease. I. Treatments following myocardial infarction. *JAMA* 1988;260:2088–93.
288. Bangalore S, Steg G, Deedwania P, et al. beta-Blocker use and clinical outcomes in stable outpatients with and without coronary artery disease. *JAMA* 2012;308:1340–9.
289. Wallace WA, Wellington KL, Chess MA, Liang CS. Comparison of nifedipine gastrointestinal therapeutic system and atenolol on antianginal efficacies and exercise hemodynamic responses in stable angina pectoris. *Am J Cardiol* 1994;73:23–8.
290. de Vries RJ, van den Heuvel AF, Lok DJ, et al. Nifedipine gastrointestinal therapeutic system versus atenolol in stable angina pectoris. The Netherlands Working Group on Cardiovascular Research (WCN). *Int J Cardiol* 1996;57:143–50.
291. Fox KM, Mulcahy D, Findlay I, Ford I, Dargie HJ. The Total Ischaemic Burden European Trial (TIBET). Effects of atenolol, nifedipine SR and their combination on the exercise test and the total ischaemic burden in 608 patients with stable angina. The TIBET Study Group. *Eur Heart J* 1996;17:96–103.
292. van de Ven LL, Vermeulen A, Tans JG, et al. Which drug to choose for stable angina pectoris: a comparative study between bisoprolol and nitrates. *Int J Cardiol* 1995;47:217–23.
293. Kawanishi DT, Reid CL, Morrison EC, Rahimtoola SH. Response of angina and ischemia to long-term treatment in patients with chronic stable angina: a double-blind randomized individualized dosing trial of nifedipine, propranolol and their combination. *J Am Coll Cardiol* 1992;19:409–17.
294. Meyer TE, Adnams C, Commerford P. Comparison of the efficacy of atenolol and its combination with slow-release nifedipine in chronic stable angina. *Cardiovasc Drugs Ther* 1993;7:909–13.
295. Steffensen R, Grande P, Pedersen F, Haunso S. Effects of atenolol and diltiazem on exercise tolerance and ambulatory ischaemia. *Int J Cardiol* 1993;40:143–53.
296. Parameshwar J, Keegan J, Mulcahy D, et al. Atenolol or nicardipine alone is as efficacious in stable angina as their combination: a double blind randomised trial. *Int J Cardiol* 1993;40:135–41.
297. Foale RA. Atenolol versus the fixed combination of atenolol and nifedipine in stable angina pectoris. *Eur Heart J* 1993;14:1369–74.
298. Rehnqvist N, Hjelm Dahl P, Billing E, et al. Effects of metoprolol vs verapamil in patients with stable angina pectoris. The Angina Prognosis Study in Stockholm (APSS). *Eur Heart J* 1996;17:76–81.
299. Hjalmarson A, Goldstein S, Fagerberg B, et al. Effects of controlled-release metoprolol on total mortality, hospitalizations, and well-being in patients with heart failure: the Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in congestive heart failure (MERIT-HF). MERIT-HF Study Group. *JAMA* 2000;283:1295–302.
300. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet* 1999;353:9–13.
301. Packer M, Bristow MR, Cohn JN, et al. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. U. S. Carvedilol Heart Failure Study Group. *N Eng J Med* 1996;334:1349–55.
302. Flather MD, Shibata MC, Coats AJ, et al. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *Eur Heart J* 2005;26:215–25.
303. Pepine CJ, Handberg EM, Cooper-DeHoff RM, et al. A calcium antagonist vs a noncalcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease. The International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST): a randomized controlled trial. *JAMA* 2003;290:2805–16.
304. Ried LD, Tueth MJ, Handberg E, et al. A Study of Antihypertensive Drugs and Depressive Symptoms (SADD-Sx) in patients treated with a calcium antagonist versus an atenolol hypertension Treatment Strategy in the International Verapamil SR-Trandolapril Study (INVEST). *Psychosom Med* 2005;67:398–406.
305. Nissen SE, Tuzcu EM, Libby P, et al. Effect of antihypertensive agents on cardiovascular events in patients with coronary disease and normal blood pressure: the CAMELOT study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;292:2217–25.
306. Frishman WH, Glasser S, Stone P, et al. Comparison of controlled-onset, extended-release verapamil with amlodipine and amlodipine plus atenolol on exercise performance and ambulatory ischemia in patients with chronic stable angina pectoris. *Am J Cardiol* 1999;83:507–14.
307. Tardif JC, Ford I, Tendera M, Bourassa MG, Fox K. Efficacy of ivabradine, a new selective I (f) inhibitor, compared with atenolol in patients with chronic stable angina. *Eur Heart J* 2005;26:2529–36.
308. Tardif JC, Ponikowski P, Kahan T. Efficacy of the I (f) current inhibitor ivabradine in patients with chronic stable angina receiving beta-blocker therapy: a 4-month, randomized, placebo-controlled trial. *Eur Heart J* 2009;30:540–8.
310. Ranexa (Ranolazine). http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000805/WC500045940.pdf (23 August 2013).
311. Izumiya Y, Kojima S, Kojima S, et al. Long-term use of oral nicorandil stabilizes coronary plaque in patients with stable angina pectoris. *Atherosclerosis* 2011;214:415–21.
312. Tuunanen H, Engblom E, Naum A, et al. Trimetazidine, a metabolic modulator, has cardiac and extracardiac benefits in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Circulation* 2008;118:1250–8.
313. Detry JM, Sellier P, Pennaforte S, et al. Trimetazidine: a new concept in the treatment of angina. Comparison with propranolol in patients with stable angina. Trimetazidine European Multicenter Study Group. *Br J Clin Pharmacol* 1994;37:279–88.

314. El-Kady T, El-Sabban K, Gabaly M, et al. Effects of trimetazidine on myocardial perfusion and the contractile response of chronically dysfunctional myocardium in ischemic cardiomyopathy: a 24-month study. *Am J Cardiovasc Drugs* 2005;5:271–8.
315. Questions and answers on the review of medicines containing trimetazidine (20 mg tablets, 35 mg modified release tablet and 20 mg/ml oral solution). http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Trimetazidine_31/WC500129195.pdf (9 March 2012).
316. Fragasso G, Piatti Md PM, Monti L, et al. Short- and long-term beneficial effects of trimetazidine in patients with diabetes and ischemic cardiomyopathy. *Am Heart J* 2003;146: e18.
317. Jerling M. Clinical pharmacokinetics of ranolazine. *Clin Pharmacokinet* 2006;45:469–91.
318. Timmis AD, Chaitman BR, Crager M. Effects of ranolazine on exercise tolerance and HbA1c in patients with chronic angina and diabetes. *Eur Heart J* 2006;27:42–8.
319. Morrow DA, Scirica BM, Karwowska-Prokopczuk E, et al. Effects of ranolazine on recurrent cardiovascular events in patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes: the MERLIN-TIMI 36 randomized trial. *JAMA* 2007;297:1775–83.
320. Morrow DA, Scirica BM, Chaitman BR, et al. Evaluation of the glycometabolic effects of ranolazine in patients with and without diabetes mellitus in the MERLIN-TIMI 36 randomized controlled trial. *Circulation* 2009;119:2032–9.
321. Wilson SR, Scirica BM, Braunwald E, et al. Efficacy of ranolazine in patients with chronic angina observations from the randomized, double-blind, placebo-controlled MERLIN-TIMI (Metabolic Efficiency With Ranolazine for Less Ischemia in Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes) 36 Trial. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:1510–6.
322. Kosiborod M, Arnold SV, Spertus JA, et al. Evaluation of Ranolazine in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Chronic Stable Angina. Results from the TERISA randomized clinical trial. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61 (20):2038–45
323. Noman A, Ang DS, Ogston S, et al. Effect of high-dose allopurinol on exercise in patients with chronic stable angina: a randomised, placebo controlled crossover trial. *Lancet* 2010;375:2161–7.
324. Opie LH. Allopurinol for heart failure: novel mechanisms. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:809–812.
325. Wagner F, Gohlke-Barwolf C, Trenk D, et al. Differences in the antiischaemic effects of molsidomine and isosorbide dinitrate (ISDN) during acute and short-term administration in stable angina pectoris. *Eur Heart J* 1991;12:994–9.
326. Ho JE, Bittner V, Demicco DA, et al. Usefulness of heart rate at rest as a predictor of mortality, hospitalization for heart failure, myocardial infarction, and stroke in patients with stable coronary heart disease (Data from the Treating to New Targets [TNT] trial). *Am J Cardiol* 2010;105:905–11.
327. Kolloch R, Legler UF, Champion A, et al. Impact of resting heart rate on outcomes in hypertensive patients with coronary artery disease: findings from the International Verapamil-SR/trandolapril Study (INVEST). *Eur Heart J* 2008;29:1327–34.
328. Fox K, Ford I, Steg PG, Tendera M, et al. Heart rate as a prognostic risk factor in patients with coronary artery disease and leftventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a subgroup analysis of a randomized controlled trial. *Lancet* 2008;372:817–21.
329. Opie LH, Horowitz JD. Nitrates and newer anti-anginals. In: *Drugs for the Heart*. 8th ed: Elsevier, 2012.
330. Short PM, Lipworth SI, Elder DH, et al. Effect of beta blockers in treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a retrospective cohort study. *BMJ* 2011;342: d2549.
331. Davies RF, Habibi H, Klinke WP, et al. Effect of amlodipine, atenolol and their combination on myocardial ischemia during treadmill exercise and ambulatory monitoring. Canadian Amlodipine/Atenolol in Silent Ischemia Study (CASIS) Investigators. *J Am Coll Cardiol* 1995;25:619–25.
332. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy: I: Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. Antiplatelet Trialists' Collaboration. *BMJ* 1994; 308:81–106.
333. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002;324:71–86.
334. Juul-Moller S, Edvardsson N, Jahnmatz B, et al. Doubleblind trial of aspirin in primary prevention of myocardial infarction in patients with stable chronic angina pectoris. The Swedish Angina Pectoris Aspirin Trial (SAPAT) Group. *Lancet* 1992;340:1421–5.
335. Arandomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. *Lancet* 1996;348:1329–39.
336. Gurbel PA, Bliden KP, Butler K, et al. Randomized double-blind assessment of the ONSET and OFFSET of the antiplatelet effects of ticagrelor versus clopidogrel in patients with stable coronary artery disease: the ONSET/OFFSET study. *Circulation* 2009;120:2577–85.
337. Jernberg T, Payne CD, Winters KJ, et al. Prasugrel achieves greater inhibition of platelet aggregation and a lower rate of non-responders compared with clopidogrel in aspirin-treated patients with stable coronary artery disease. *Eur Heart J* 2006;27:1166–73.
338. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Eng J Med* 2007;357:2001–15.
339. Cannon CP, Harrington RA, James S, et al. Comparison of ticagrelor with clopidogrel in patients with a planned invasive strategy for acute coronary syndromes (PLATO): a randomized double-blind study. *Lancet* 2010;375:283–93.
340. Roe MT, Armstrong PW, Fox KA, et al. Prasugrel versus Clopidogrel for Acute Coronary Syndromes without Revascularization. *N Eng J Med* 2012; 367 (14):1297–309.
341. Morrow DA, Braunwald E, Bonaca MP, et al. Vorapaxar in the secondary prevention of atherothrombotic events. *N Eng J Med* 2012;366:1404–13.
342. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, et al. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Eng J Med* 2001;345:494–502.
343. Bhatt DL, Fox KA, HackeW, et al. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Eng J Med* 2006;354:1706–17.
344. Bhatt DL, Flather MD, Hacke W, et al. Patients with prior myocardial infarction, stroke, or symptomatic peripheral arterial disease in the CHARISMA trial. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:1982–88.
345. Scirica BM, Bonaca MP, Braunwald E, et al. Investigators TRAdP-TSC. Vorapaxar for secondary prevention of thrombotic events for patients with previous myocardial infarction: a prespecified subgroup analysis of the TRA 2 degrees P-TIMI 50 trial. *Lancet* 2012;380:1317–24.
346. Mega JL, Simon T, Collet JP, et al. Reduced-function CYP2C19 genotype and risk of adverse clinical outcomes among patients treated with clopidogrel predominantly for PCI: a meta-analysis. *JAMA* 2010;304:1821–30.
347. Collet JP, Cuisset T, Range G, et al. Bedside monitoring to adjust antiplatelet therapy for coronary stenting. *N Eng J Med* 2012;367:2100–9.
348. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. The SOLVD Investigators. *N Eng J Med* 1991;325:293–302.
349. Pfeffer MA, Braunwald E, Moye LA, et al. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the survival and ventricular enlargement trial. The SAVE Investigators. *N Eng J Med* 1992;327:669–77.
350. Flather MD, Yusuf S, Kober L, et al. Long-term ACE-inhibitor therapy in patients with heart failure or left-ventricular dysfunction: a systematic overview of data from individual patients. ACE-Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. *Lancet* 2000;355:1575–81.
351. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, et al. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Eng J Med* 2000;342:145–53.
352. Fox KM. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebocontrolled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet* 2003;362:782–8.
353. Dagenais GR, Pogue J, Fox K, et al. Angiotensin-converting-enzyme inhibitors in stable vascular disease without left ventricular systolic dysfunction or heart failure: a combined analysis of three trials. *Lancet* 2006;368:581–8.
354. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, et al. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007;370:829–40.
355. Braunwald E, Domanski MJ, Fowler SE, et al. Angiotensin-converting-enzyme inhibition in stable coronary artery disease. *N Eng J Med* 2004;351:2058–68.
356. Dahlof B, Sever PS, Poulter NR, et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366:895–906.
357. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, et al. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Eng J Med* 2008;359:2417–28.
358. Yusuf S, Teo KK, Pogue J, et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Eng J Med* 2008;358:1547–1559.
359. Mann JF, Schmieder RE, McQueen M, et al. Renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both, in people at high vascular risk (theONTARGET study): a multicentre, randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet* 2008;372:547–53.
360. Pitt B, RemmeW, Zannad F, et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Eng J Med* 2003;348:1309–21.
361. Mukherjee D, Nissen SE, Topol EJ. Risk of cardiovascular events associated with selective COX-2 inhibitors. *JAMA* 2001;286:954–9.
362. Bresalier RS, Sandler RS, Quan H, et al. Cardiovascular events associated with rofecoxib in a colorectal adenoma chemoprevention trial. *N Eng J Med* 2005;352:1092–102.
363. Solomon SD, McMurray JJ, Pfeffer MA, et al. Cardiovascular risk associated with celecoxib in a clinical trial for colorectal adenoma prevention. *N Eng J Med* 2005;352:1071–80.
365. Sueda S, Kohno H, Fukuda H, et al. Limitations of medical therapy in patients with pure coronary spastic angina. *Chest* 2003;123:380–6.
366. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy: III: Reduction in venous thrombosis and pulmonary embolism by antiplatelet prophylaxis among surgical and medical patients. Antiplatelet Trialists' Collaboration. *BMJ* 1994;308:235–46.
367. Cannon RO 3rd, Watson RM, Rosing DR, Epstein SE. Efficacy of calcium channel blocker therapy for angina pectoris resulting from small-vessel coronary artery disease and abnormal vasodilator reserve. *Am J Cardiol* 1985;56:242–6.
368. Chen JW, Lee WL, HsuNW, et al. Effects of shortterm treatment of nicorandil on exercise-induced myocardial ischemia and abnormal cardiacautonomic activity in microvascular angina. *Am J Cardiol* 1997;80:32–8.
369. Albertsson PA, Emanuelsson H, Milsom I. Beneficial effect of treatment with transdermal estradiol-17-beta on exercise-induced angina and STsegment depression in syndrome X. *Int J Cardiol* 1996;54:13–20.

371. Fabian E, Varga A, Picano E, et al. Effect of simvastatin on endothelial function in cardiac syndrome X patients. *Am J Cardiol* 2004;94:652–5.
372. Lanza GA, Colonna G, Pasceri V, Maseri A. Atenolol versus amlodipine versus isosorbide-5-mononitrate on anginal symptoms in syndrome X. *Am J Cardiol* 1999;84:854–6, A8.
373. Emdin M, Picano E, Lattanzi F, L'Abbate A. Improved exercise capacity with acute aminophylline administration in patients with syndrome X. *J Am Coll Cardiol* 1989;14:1450–3.
374. Cannon RO 3rd, Quyyumi AA, Mincemoyer R, et al. Imipramine in patients with chest pain despite normal coronary angiograms. *N Engl J Med* 1994;330:1411–7.
375. Sgueglia GA, Sestito A, Spinelli A, et al. Long-term follow-up of patients with cardiac syndrome X treated by spinal cord stimulation. *Heart* 2007;93:591–7.
376. Yasue H, Takizawa A, Nagao M, et al. Long-term prognosis for patients with variant angina and influential factors. *Circulation* 1988;78:1–9.
377. Frenneaux M, Kaski JC, Brown M, Maseri A. Refractory variant angina relieved by guanethidine and clonidine. *Am J Cardiol* 1988;62:832–3.
378. Gaspardone A, Tomai F, Versaci F, et al. Coronary artery stent placement in patients with variant angina refractory to medical treatment. *Am J Cardiol* 1999;84:96–8, A8.
379. Abbate A, Hamza M, Cassano AD, et al. Sympathectomy as a treatment for refractory coronary artery spasm. *Int J Cardiol* 2012;161(1): e7–9.
380. Montalescot G, White HD, Gallo R, et al. Enoxaparin versus unfractionated heparin in elective percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med* 2006;355:1006–17.
381. Lincoff AM, Bittl JA, Harrington RA, et al. Bivalirudin and provisional glycoprotein IIb/IIIa blockade compared with heparin and planned glycoprotein IIb/IIIa blockade during percutaneous coronary intervention: REPLACE-2 randomized trial. *JAMA* 2003;289:853–63.
382. Singh M, Gersh BJ, Lennon RJ, et al. Outcomes of a system-wide protocol for elective and nonelective coronary angioplasty at sites without on-site surgery: the Mayo Clinic experience. *Mayo Clin Proc* 2009;84:501–8.
383. Stettler C, Wandel S, Allemann S, et al. Outcomes associated with drug-eluting and bare-metal stents: a collaborative network meta-analysis. *Lancet* 2007;370:937–48.
384. Schomig A, Dibra A, Windecker S, et al. A meta-analysis of 16 randomized trials of sirolimus-eluting stents versus paclitaxel-eluting stents in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:1373–80.
385. Sarno G, Lagerqvist B, Frobert O, et al. Lower risk of stent thrombosis and restenosis with unrestricted use of 'new-generation' drug-eluting stents: a report from the nationwide Swedish Coronary Angiography and Angioplasty Registry (SCAAR). *Eur Heart J* 2012;33:606–13.
386. Bellemain-Appaix A, O'Connor SA, Silvain J, et al. Association of clopidogrel pretreatment with mortality, cardiovascular events, and major bleeding among patients undergoing percutaneous coronary intervention: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2012;308:2507–16.
387. Widimsky P, Motovska Z, Kala SS, et al. Clopidogrel pre-treatment in stable angina: for all patients 6 h before elective coronary angiography or only for angiographically selected patients a few minutes before PCI? A randomized multicentre trial PRAGUE-8. *Eur Heart J* 2008;29:1495–503.
388. 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;288:2411–20.
389. Iakovou I, Schmidt T, Bonizzi E, et al. Incidence, predictors, and outcome of thrombosis after successful implantation of drug-eluting stents. *JAMA* 2005;293:2126–30.
390. Eisenberg MJ, Richard PR, Libersan D, Filion KB. Safety of short-term discontinuation of antiplatelet therapy in patients with drug-eluting stents. *Circulation* 2009;119:1634–42.
391. Stefanini GG, Kalesan B, Serruys PW, et al. Long-term clinical outcomes of biodegradable polymer biolimus-eluting stents versus durable polymer sirolimus-eluting stents in patients with coronary artery disease (LEADERS): 4 year follow-up of a randomised non-inferiority trial. *Lancet* 2011;378:1940–8.
392. Baber U, Mehran R, Sharma SK, et al. Impact of the everolimus-eluting stent on stent thrombosis: a meta-analysis of 13 randomized trials. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:1569–77.
393. Airolidi F, Colombo A, Morici N, et al. Incidence and predictors of drug-eluting stent thrombosis during and after discontinuation of thienopyridine treatment. *Circulation* 2007;116:745–54.
394. Schulz S, Schuster T, Mehilli J, et al. Stent thrombosis after drug-eluting stent implantation: incidence, timing, and relation to discontinuation of clopidogrel therapy over a 4-year period. *Eur Heart J* 2009;30:2714–21.
395. Valgimigli M, Campo G, Monti M, et al. Short versus long-term duration of dual antiplatelet therapy after coronary stenting: a randomized multicenter trial. *Circulation* 2012;125:2015–26.
396. Gwon HC, Hahn JY, Park KW, et al. Six-month versus 12-month dual antiplatelet therapy after implantation of drug-eluting stents: the Efficacy of Xience/Promus Versus Cypher to Reduce Late Loss After Stenting (EXCELLENT) randomized, multicenter study. *Circulation* 2012;125:505–13.
397. Dewilde WJ, Oirbans T, Verheugt FW, et al. Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anticoagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention: an open-label, randomised, controlled trial. *Lancet* 2013;381:1107–15.
398. Price MJ, Berger PB, Teirstein PS, et al. Standard- vs high-dose clopidogrel based on platelet function testing after percutaneous coronary intervention: the GRAVITAS randomized trial. *JAMA* 2011;305:1097–105.
399. Pijls NH, Fearon WF, Tonino PA, et al. Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention in patients with multivessel coronary artery disease: 2-year follow-up of the FAME (Fractional Flow Reserve Versus Angiography for Multivessel Evaluation) study. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:177–84.
400. 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.
401. Hamilos M, Muller O, Cuisset T, et al. Long-term clinical outcome after fractional flow reserve-guided treatment in patients with angiographically equivocal left main coronary artery stenosis. *Circulation* 2009;120:1505–12.
402. Ntalianis A, Sels JW, Davidavicius G, et al. Fractional flow reserve for the assessment of nonculprit coronary artery stenoses in patients with acute myocardial infarction. *JACC Cardiovasc Interv* 2010;3:1274–81.
403. Jasti V, Ivan E, Yalamanchilli V, et al. Correlations between fractional flow reserve and intravascular ultrasound in patients with an ambiguous left main coronary artery stenosis. *Circulation* 2004;110:2831–36.
404. Barlis P, Schmitt JM. Current and future developments in intracoronary optical coherence tomography imaging. *EuroIntervention* 2009;4:529–33.
405. Pijls NH, van Schaardenburgh P, Manoharan G, et al. Percutaneous coronary intervention of functionally nonsignificant stenosis: 5-year follow-up of the DEFER Study. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:2105–11.
406. Prati F, Regar E, Mintz GS, et al. Expert review document on methodology, terminology, and clinical applications of optical coherence tomography: physical principles, methodology of image acquisition, and clinical application for assessment of coronary arteries and atherosclerosis. *Eur Heart J* 2010;31:401–15.
407. Loop FD, Lytle BW, Cosgrove DM, et al. Influence of the internal-mammary-artery graft on 10-year survival and other cardiac events. *N Engl J Med* 1986;314:1–6.
408. Endo M, Nishida H, Tomizawa Y, Kasanuki H. Benefit of bilateral over single internal mammary artery grafts for multiple coronary artery bypass grafting. *Circulation* 2001;104:2164–70.
409. Dion R, Glineur D, Derouck D, et al. Long-term clinical and angiographic follow-up of sequential internal thoracic artery grafting. *Eur J Cardiothorac Surg* 2000;17:407–14.
410. Taggart DP, D'Amico R, Altman DG. Effect of arterial revascularisation on survival: a systematic review of studies comparing bilateral and single internal mammary arteries. *Lancet* 2001;358:870–5.
411. Grau JB, Ferrari G, Mak AW, et al. Propensity matched analysis of bilateral internal mammary artery versus single left internal mammary artery grafting at 17-year follow-up: validation of a contemporary surgical experience. *Eur J Cardiothorac Surg* 2012;41:770–775; discussion 776.
412. Kurlansky PA, Traad EA, Dorman MJ, et al. Thirty-year follow-up defines survival benefit for second internal mammary artery in propensity-matched groups. *Ann Thorac Surg* 2010;90:101–8.
413. Taggart DP, Altman DG, Gray AM, et al. Randomized trial to compare bilateral vs. single internal mammary coronary artery bypass grafting: 1-year results of the Arterial Revascularisation Trial (ART). *Eur Heart J* 2010;31:2470–81.
414. Athanasiou T, Saso S, Rao C, et al. Radial artery versus saphenous vein conduits for coronary artery bypass surgery: forty years of competition: which conduit offers better patency? A systematic review and meta-analysis. *Eur J Cardiothorac Surg* 2011;40:208–20.
415. Benedetto U, Angeloni E, Refice S, Sinatra R. Radial artery versus saphenous vein graft patency: meta-analysis of randomized controlled trials. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010;139:229–31.
416. Collins P, Webb CM, Chong CF, Moat NE. Radial artery versus saphenous vein patency randomized trial: five-year angiographic follow-up. *Circulation* 2008;117:2859–64.
417. Deb S, Cohen EA, Singh SK, et al. Radial artery and saphenous vein patency more than 5 years after coronary artery bypass surgery: results from RAPS (Radial Artery Patency Study). *J Am Coll Cardiol* 2012;60:28–35.
418. Takagi H, Tanabashi T, Kawai N, et al. Off-pump coronary artery bypass sacrifices graft patency: meta-analysis of randomized trials. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007;133: e2–e3.
419. Shroyer AL, Grover FL, Hattler B, et al. On-pump versus off-pump coronary-artery bypass surgery. *N Engl J Med* 2009;361:1827–37.
420. Buffolo E, Andrade JC, Succi JE, et al. Direct revascularization of the myocardium without extracorporeal circulation. Description of the technic and preliminary results. *Arq Bras Cardiol* 1982;38:365–73.
421. 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;366:1489–97.
422. Afifalo 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;33:1257–67.
423. Hannan EL, Wu C, Smith CR, et al. Off-pump versus on-pump coronary artery bypass graft surgery: differences in short-term outcomes and in long-term mortality and need for subsequent revascularization. *Circulation* 2007;116:1145–52.
424. Puskas JD, Thourani VH, Kilgo P, et al. Off-pump coronary artery bypass disproportionately benefits high-risk patients. *Ann Thorac Surg* 2009;88:1142–7.
425. Kuss O, von Salviati B, Borgermann J. Off-pump versus on-pump coronary artery bypass grafting: a systematic review and meta-analysis of propensity score analyses. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010;140:829–835; 835 e1–e13.

426. Farkouh ME, Domanski M, Sleeper LA, et al. Strategies for multivessel revascularization in patients with diabetes. *N Engl J Med* 2012;367:2375–84.
427. Serruys PW, Morice MC, Kappetein AP, et al. Percutaneous coronary intervention versus coronary-artery bypass grafting for severe coronary artery disease. *N Eng J Med* 2009;360:961–72.
428. Serruys PW, Onuma Y, Garg S, et al. Assessment of the SYNTAX score in the Syntax study. *EuroIntervention* 2009;5:50–6.
429. Bonow RO, Maurer G, Lee KL, et al. Myocardial viability and survival in ischemic left ventricular dysfunction. *NEng J Med* 2011;364:1617–25.
430. Velazquez EJ, Lee KL, DeJa MA, et al. Coronary artery bypass surgery in patients with left ventricular dysfunction. *N Eng J Med* 2011;364:1607–16.
431. Erne P, Schoenenberger AW, Burckhardt D, et al. Effects of percutaneous coronary interventions in silent ischemia after myocardial infarction: the SWISSI II randomized controlled trial. *JAMA* 2007;297:1985–991.
432. Madsen JK, Grande P, Saunamaki K, et al. Danish multicenter randomized study of invasive versus conservative treatment in patients with inducible ischemia after thrombolysis in acute myocardial infarction (DANAMI). DANish trial in Acute Myocardial Infarction. *Circulation* 1997;96:748–55.
433. Madsen JK, Nielsen TT, Grande P, et al. Revascularization compared to medical treatment in patients with silent vs. symptomatic residual ischemia after thrombolized myocardial infarction: the DANAMI study. *Cardiology* 2007;108:243–51.
434. Hochman JS, Lamas GA, Buller CE, et al. Coronary intervention for persistent occlusion after myocardial infarction. *N Eng J Med* 2006;355:2395–407.
435. Yousef ZR, Redwood SR, Bucknall CA, et al. Late intervention after anterior myocardial infarction: effects on left ventricular size, function, quality of life, and exercise tolerance: results of the Open Artery Trial (TOAT Study). *J Am Coll Cardiol* 2002;40:869–76.
436. Steg PG, Thuire C, Himbert D, et al. DECOPI (DEsobstruction COronaire en Post-Infarctus): a randomized multi-centre trial of occluded artery angioplasty after acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2004;25:2187–94.
437. The TIMI Study Group. Comparison of invasive and conservative strategies after treatment with intravenous tissue plasminogen activator in acute myocardial infarction. Results of the thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) phase II trial. *N Eng J Med* 1989;320:618–27.
438. SWIFTrial of delayed elective intervention v conservative treatment after thrombolysis with anistreplase in acute myocardial infarction. SWIFT (Should We Intervene Following Thrombolysis?) Trial Study Group. *BMJ* 1991;302:555–60.
439. Barbash GI, Roth A, Hod H, et al. Randomized controlled trial of late in-hospital angiography and angioplasty versus conservative management after treatment with recombinant tissue-type plasminogen activator in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1990;66:538–45.
440. Verheugt FW. Lyse now, stent later: the grace of GRACIA. *Lancet* 2004;364:1014–1015.
441. Collet JP, Montalescot G, Le May M, et al. Percutaneous coronary intervention after fibrinolysis: a multiple meta-analyses approach according to the type of strategy. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:1326–35.
442. Pfisterer ME, Zellweger MJ, Gersh BJ. Management of stable coronary artery disease. *Lancet* 2010;375:763–72.
443. Cassar A, HolmesDRJr., Rihal CS, Gersh BJ. Chronic coronary artery disease: diagnosis and management. *Mayo Clin Proc* 2009;84:1130–46.
444. Kaiser GC, Davis KB, Fisher LD, et al. Survival following coronary artery bypass grafting in patients with severe angina pectoris (CASS). An observational study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1985;89:513–24.
445. Yusuf S, Zucker D, Chalmers TC. Ten-year results of the randomized control trials of coronary artery bypass graft surgery: tabular data compiled by the collaborative effort of the original trial investigators. Part 1 of 2. *Online J Curr Clin Trials* 1994; Doc No 145.
446. Jones RH, Kesler K, Phillips HR 3rd, et al. Long-term survival benefits of coronary artery bypass grafting and percutaneous transluminal angioplasty in patients with coronary artery disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996;111:1013–125.
447. Rihal CS, Raco DL, Gersh BJ, Yusuf S. Indications for coronary artery bypass surgery and percutaneous coronary intervention in chronic stable angina: review of the evidence and methodological considerations. *Circulation* 2003;108:2439–45.
448. Vietstra RE, Assad-Morell JL, Frye RL, et al. Survival predictors in coronary artery disease. Medical and surgical comparisons. *Mayo Clin Proc* 1977;52:85–90.
449. Alderman EL, Fisher LD, Litwin P, et al. Results of coronary artery surgery in patients with poor left ventricular function (CASS). *Circulation* 1983;68:785–95.
450. O'Connor CM, Velazquez EJ, Gardner LH, et al. Comparison of coronary artery bypass grafting versus medical therapy on long-term outcome in patients with ischemic cardiomyopathy (a 25-year experience from the Duke Cardiovascular Disease Databank). *Am J Cardiol* 2002;90:101–7.
451. Tarakji KG, Brunken R, McCarthy PM, et al. Myocardial viability testing and the effect of early intervention in patients with advanced left ventricular systolic dysfunction. *Circulation* 2006;113:230–7.
452. TsuyukiRT, Shrive FM, Galbraith PD, et al. Revascularization in patients with heart failure. *CMAJ* 2006;175:361–5.
453. Passamani E, Davis KB, Gillespie MJ, Killip T. A randomized trial of coronary artery bypass surgery. Survival of patients with a low ejection fraction. *N Eng J Med* 1985; 312:1665–71.
454. Dzavik V, GhaliWA, Norris C, et al. Long-term survival in 11,661 patients with multivessel coronary artery disease in the era of stenting: a report from the Alberta Provincial Project for Outcome Assessment in Coronary Heart Disease (APPROACH) Investigators. *Am Heart J* 2001;142:119–26.
455. Jones EL, Weintraub WS. The importance of completeness of revascularization during long-term follow-up after coronary artery operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996;112:227–37.
456. Myers WO, Schaff HV, Gersh BJ, et al. Improved survival of surgically treated patients with triple vessel coronary artery disease and severe angina pectoris. A report from the Coronary Artery Surgery Study (CASS) registry. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1989;97:487–95.
457. Smith PK, Califf RM, Tuttle RH, et al. Selection of surgical or percutaneous coronary intervention provides differential longevity benefit. *Ann Thorac Surg* 2006;82:1420–8; discussion 1428–9.
458. Varnauskas E. Twelve-year follow-up of survival in the randomized European Coronary Surgery Study. *N Eng J Med* 1988;319:332–7.
459. Hueb W, Lopes N, Gersh BJ, et al. Ten-year follow-up survival of the Medicine, Angioplasty, or Surgery Study (MASS II): a randomized controlled clinical trial of 3 therapeutic strategies for multivessel coronary artery disease. *Circulation* 2010;122:949–57.
460. Myers WO, Gersh BJ, Fisher LD, et al. Medical versus early surgical therapy in patients with triplevessel disease and mild angina pectoris: a CASS registry study of survival. *Ann Thorac Surg* 1987;44:471–86.
461. Davies RF, Goldberg AD, Forman S, et al. Asymptomatic Cardiac Ischemia Pilot (ACIP) study two-year follow-up: outcomes of patients randomized to initial strategies of medical therapy versus revascularization. *Circulation* 1997;95:2037–43.
462. Di Carli MF, Maddahi J, Rokhsar S, et al. Long-term survival of patients with coronary artery disease and left ventricular dysfunction: implications for the role of myocardial viability assessment in management decisions. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998;116:997–1004.
463. Sorajja P, Chareonthaitawee P, Rajagopalan N et al. Improved survival in asymptomatic diabetic patients with high-risk SPECT imaging treated with coronary artery bypass grafting. *Circulation* 2005; 112: I311–6.
464. Hlatky MA, Boothroyd DB, Bravata DM, et al. Coronary artery bypass surgery compared with percutaneous coronary interventions for multivessel disease: a collaborative analysis of individual patient data from ten randomised trials. *Lancet* 2009;373:1190–7.
465. Shaw LJ, Weintraub WS, Maron DJ, et al. Baseline stress myocardial perfusion imaging results and outcomes in patients with stable ischemic heart disease randomized to optimal medical therapy with or without percutaneous coronary intervention. *Am Heart J* 2012;164:243–50.
466. Takaro T, Hultgren HN, Lipton MJ, Detre KM. The VA cooperative randomized study of surgery for coronary arterial occlusive disease II. Subgroup with significant left main lesions. *Circulation* 1976;54: III107–17.
467. Takaro T, Hultgren HN, Detre KM, Peduzzi P. The Veterans Administration Cooperative Study of stable angina: current status. *Circulation* 1982;65:60–7.
468. Yusuf S, Zucker D, Peduzzi P, et al. Effect of coronary artery bypass graft surgery on survival: overview of 10-year results from randomised trials by the Coronary Artery Bypass Graft Surgery Trialists Collaboration. *Lancet* 1994;344:563–70.
469. Taylor HA, Deumite NJ, Chaitman BR, et al. Asymptomatic left main coronary artery disease in the Coronary Artery Surgery Study (CASS) registry. *Circulation* 1989;79:1171–9.
470. Caracciolo EA, Davis KB, Sopko G, et al. Comparison of surgical and medical group survival in patients with left main equivalent coronary artery disease. Long-term CASS experience. *Circulation* 1995;91:2335–44.
471. Patel MR, Dehmer GJ, Hirshfeld JW, et al. ACCF/SCAI/STS/AATS/AHA/ASNC/HFSA/SCCT 2012 Appropriate use criteria for coronary revascularization focused update: a report of the American College of Cardiology Foundation Appropriate Use Criteria Task Force, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Thoracic Surgeons, American Association for Thoracic Surgery, American Heart Association, American Society of Nuclear Cardiology, and the Society of Cardiovascular Computed Tomography. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:857–81.
472. Parisi AF, Folland ED, Hartigan P. A comparison of angioplasty with medical therapy in the treatment of single-vessel coronary artery disease. Veterans Affairs ACME Investigators. *N Eng J Med* 1992;326:10–16.
473. Pitt B, Waters D, Brown WW, et al. Aggressive lipid-lowering therapy compared with angioplasty in stable coronary artery disease. Atorvastatin versus Revascularization Treatment Investigators. *N Eng J Med* 1999;341:70–6.
474. Coronary angioplasty versus medical therapy for angina: the second Randomised Intervention Treatment of Angina (RITA-2) trial. RITA-2 trial participants. *Lancet* 1997;350:461–8.
475. Trial of invasive versus medical therapy in elderly patients with chronic symptomatic coronary-artery disease (TIME): a randomised trial. *Lancet* 2001;358:951–7.
476. Pfisterer M. Long-term outcome in elderly patients with chronic angina managed invasively versus by optimized medical therapy: four-year follow-up of the randomized Trial of Invasive versus Medical therapy in Elderly patients (TIME). *Circulation* 2004;110:1213–8.
477. Nishigaki K, Yamazaki T, Kitabatake A, et al. Percutaneous coronary intervention plus medical therapy reduces the incidence of acute coronary syndrome more effectively

- than initial medical therapy only among patients with low-risk coronary artery disease a randomized, comparative, multicenter study. *JACC Cardiovasc Interv* 2008;1:469–79.
478. Dagenais GR, Lu J, Faxon DP, et al. Effects of optimal medical treatment with or without coronary revascularization on angina and subsequent revascularizations in patients with type 2 diabetes mellitus and stable ischemic heart disease. *Circulation* 2011;123:1492–500.
 479. Hueb W, Lopes NH, Gersh BJ, et al. Five-year follow-up of the Medicine, Angioplasty, or Surgery Study (MASS II): a randomized controlled clinical trial of 3 therapeutic strategies for multivessel coronary artery disease. *Circulation* 2007;115:1082–9.
 480. Bugiardini R, Bairey Merz CN. Angina with “normal” coronary arteries: a changing philosophy. *JAMA* 2005;293:477–84.
 481. Taggart DP, Boyle R, de Belder MA, Fox KA. The 2010 ESC/EACTS guidelines on myocardial revascularisation. *Heart* 2011;97:445–6.
 482. Kolh P, Wijns W, Danchin N, et al. Guidelines on myocardial revascularization. *Eur J Cardiothorac Surg* 2010;38 Suppl: S1–S52.
 483. Kappetein AP, Feldman TE, Mack MJ, et al. Comparison of coronary bypass surgery with drug-eluting stenting for the treatment of left main and/or three-vessel disease: 3-year follow-up of the SYNTAX trial. *Eur Heart J* 2011;32:2125–34.
 484. Mohr FW, Morice MC, Kappetein AP, et al. Coronary artery bypass graft surgery versus percutaneous coronary intervention in patients with three-vessel disease and left main coronary disease: 5-year follow-up of the randomised, clinical SYNTAX trial. *Lancet* 2013;381:629–38.
 485. Hannan EL, Racz MJ, Walford G, et al. Long-term outcomes of coronary-artery bypass grafting versus stent implantation. *N Eng J Med* 2005;352:2174–83.
 486. Malenka DJ, Leavitt BJ, Hearne MJ, et al. Comparing long-term survival of patients with multivessel coronary disease after CABG or PCI: analysis of BARI-like patients in northern New England. *Circulation* 2005;112:1371–6.
 487. Wu C, Zhao S, Wechsler AS, et al. Long-term mortality of coronary artery bypass grafting and bare-metal stenting. *Ann Thorac Surg* 2011;92:2132–8.
 488. Weintraub WS, Grau-Sepulveda MV, Weiss JM, et al. Comparative effectiveness of revascularization strategies. *N Eng J Med* 2012;366:1467–76.
 489. Park SJ, Kim YH, Park DW, et al. Randomized trial of stents versus bypass surgery for left main coronary artery disease. *N Eng J Med* 2011;364:1718–27.
 490. Taggart DP, Thomas B, Ferguson Lecture. Coronary artery bypass grafting is still the best treatment for multivessel and left main disease, but patients need to know. *Ann Thorac Surg* 2006;82:1966–1975.
 491. Farooq V, van Klaveren D, Steyerberg EW, et al. Anatomical and clinical characteristics to guide decision making between coronary artery bypass surgery and percutaneous coronary intervention for individual patients: development and validation of SYNTAX score II. *Lancet* 2013;381:639–50.
 492. Chan PS, Patel MR, Klein LW, et al. Appropriateness of percutaneous coronary intervention. *JAMA* 2011;306:53–61.
 493. Allender S, Scarborough P, O’Flaherty M, Capewell S. Patterns of coronary heart disease mortality over the 20th century in England and Wales: Possible plateaus in the rate of decline. *BMC Public Health* 2008;8:148.
 494. Maas AH, van der Schouw YT, Regitz-Zagrosek V, et al. Red alert for women’s heart: the urgent need for more research and knowledge on cardiovascular disease in women: proceedings of the workshop held in Brussels on gender differences in cardiovascular disease, 29 September 2010. *Eur Heart J* 2011;32:1362–8.
 495. Hemingway H, Langenberg C, Damant J, et al. Prevalence of angina in women versus men: a systematic review and meta-analysis of international variations across 31 countries. *Circulation* 2008;117:1526–36.
 496. Jacobs AK, Kelsey SF, Brooks MM, et al. Better outcome for women compared with men undergoing coronary revascularization: a report from the bypass angioplasty revascularization investigation (BARI). *Circulation* 1998;98:1279–85.
 497. Boden WE, O’Rourke RA, Teo KK, et al. Impact of optimal medical therapy with or without percutaneous coronary intervention on long-term cardiovascular end points in patients with stable coronary artery disease (from the COURAGE Trial). *Am J Cardiol* 2009;104:1–4.
 498. Bugiardini R, Pozzati A, Ottani F, et al. Vasotonic angina: a spectrum of ischemic syndromes involving functional abnormalities of the epicardial and microvascular coronary circulation. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:417–25.
 499. Khuddus MA, Pepine CJ, Handberg EM, et al. An intravascular ultrasound analysis in women experiencing chest pain in the absence of obstructive coronary artery disease: a substudy from the National Heart, Lung and Blood Institute-Sponsored Women’s Ischemia Syndrome Evaluation (WISE). *J Interv Cardiol* 2010;23:511–9.
 500. Piepoli MF, Corra U, Benzer W, et al. Secondary prevention through cardiac rehabilitation: from knowledge to implementation. A position paper from the Cardiac Rehabilitation Section of the European Association of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2010;17:1–17.
 501. Hillis LD, Smith PK, Anderson JL, et al. 2011 ACCF/AHA Guideline for Coronary Artery Bypass Graft Surgery. A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Developed in collaboration with the American Association for Thoracic Surgery, Society of Cardiovascular Anesthesiologists, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol* 2011;58: e123–e210.
 502. Levine GN, Bates ER, Blankenship JC, et al. 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. *Catheter Cardiovasc Interv* 2011.
 503. Baigent C, Blackwell L, Collins R, et al. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2009;373:1849–60.
 504. Schomig A, Neumann FJ, Kastrati A, et al. Arandomized comparison of antiplatelet and anticoagulant therapy after the placement of coronary-artery stents. *N Eng J Med* 1996;334:1084–9.
 505. Pfisterer M, Kaiser C, Jeger R. No one-size-fits-all: A tailored approach to antithrombotic therapy after stent implantation. *Circulation* 2012;125:471–3.
 506. Goldman S, Zadina K, Moritz T, et al. Long-term patency of saphenous vein and left internal mammary artery grafts after coronary artery bypass surgery: results from a Department of Veterans Affairs Cooperative Study. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:2149–56.
 507. Fitzgibbon GM, Kafka HP, Leach AJ, et al. Coronary bypass graft fate and patient outcome: angiographic follow-up of 5,065 grafts related to survival and reoperation in 1,388 patients during 25 years. *J Am Coll Cardiol* 1996;28:616–26.
 508. Riley RF, DonCW, PowellIW, 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;4:193–7.
 509. Arora RR, Chou TM, Jain D, et al. The multicenter study of enhanced external counterpulsation (MUST-EECP): effect of EECP on exercise-induced myocardial ischemia and anginal episodes. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:1833–40.
 510. Warshafsky S, Packard D, Marks SJ, et al. Efficacy of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors for prevention of stroke. *J Gen Intern Med* 1999;14:763–74.
 511. Andrell P, YuW, 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;96:1132–6.
 512. Taylor RS, De Vries J, Buchser E, Dejongste MJ. Spinal cord stimulation in the treatment of refractory angina: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMC Cardiovasc Disord* 2009;9:13.
 513. Fox K, Ford I, Steg PG, et al. Ivabradine for patients with stable coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008;372:807–16.
 514. Frishman WH. Recent advances in cardiovascular pharmacology. *Heart Dis* 1999;1:68–90.