

2019 Ghidul SEC pentru diagnosticul și managementul sindroamelor coronariene cronice

Grupul de lucru pentru diagnosticul și managementul sindroamelor coronariene cronice al Societății Europene de Cardiologie (SEC)

Autori/Membrii ai Grupului de lucru: Juhani Knuuti* (Finlanda) (Președinte), William Wijns* (Irlanda) (Președinte), Antti Saraste (Finlanda), Davide Capodanno (Italia), Emanuele Barbato (Italia), Christian Funck-Brentano (Franța), Eva Prescott (Danemarca), Robert F. Storey (Regatul Unit), Christi Deaton (Regatul Unit), Thomas Cuisset (Franța), Stefan Agewall (Norvegia), Kenneth Dickstein (Norvegia), Thor Edvardsen (Norvegia), Javier Escaned (Spania), Bernard J. Gersh (Statele Unite ale Americii), Pavel Svitil (Republica Cehă), Martine Gilard (Franța), David Hasdai (Israel), Robert Hatala (Slovacia), Felix Mahfoud (Germania), Josep Masip (Spania), Claudio Muneretto (Italia), Marco Valgimigli (Elveția), Stephan Achenbach (Germania), and Jeroen J. Bax (Olanda)

Revizorii documentului: Franz-Josef Neumann (Germania) (Coordonator CPG), Udo Sechtem (Germany) (Coordonator CPG), Adrian Paul Banning (Regatul Unit), Nikolaos Bonaros (Austria), Héctor Bueno (Spania), Raffaele Bugiardini (Italia), Alaide Chieffo (Italia), Filippo Crea (Italia), Martin Czerny (Germania), Victoria Delgado (Olanda), Paul Dendale (Belgia), Frank Arnold Flachskampf (Suedia), Helmut Gohlke (Germania), Erik Lerkevang Grove (Danemarca), Stefan James (Suedia), Demosthenes Katritsis (Grecia), Ulf Landmesser (Germania), Maddalena Lettino (Italia), Christian M. Matter (Elveția), Hendrik Nathoe (Olanda), Alexander Niessner (Austria), Carlo Patrono (Italia), Anna Sonia Petronio (Italia), Steffen E. Pettersen (Regatul Unit), Raffaele Piccolo (Italia), Massimo Francesco Piepoli (Italia), Bogdan A. Popescu (România), Lorenz Raber (Elveția), Dimitrios J. Richter (Grecia), Marco Roffi (Elveția), Franz X. Roithinger (Austria), Evgeny Shlyakhto (Rusia), Dirk Sibbing (Germania), Sigmund Silber (Germania), Iain A. Simpson (Regatul Unit), Miguel Sousa-Uva (Portugalia), Panos Vardas (Grecia), Adam Witkowski (Polonia), Jose Luis Zamorano (Spania)

*autorii pentru corespondență: Juhani Knuuti, Departamentul de Fiziologie Clinică, Medicină nucleară și PET și Centru PET Turku, Spitalul Universitar Turku, Kiinamyllynkatu 4-8, FI20520 Turku, Finlanda. Tel: þ358 500 592 998, Email: juhani.knuuti@tyks.fi. William Wijns, Institutul Lambe pentru Medicină translațională și Curam, Universitatea Națională a Irlandei, Galway, Strada Universității, Galway, H91 TK33, Irlanda. Tel: +353 91 524411, Email: william.wyns@nuigalway.ie.

* Autorii/Membrii afiliați ai Grupului de Lucru: listați în Anexe.

Comitetul SEC pentru practica ghidurilor și revizuirea documentului societăților naționale: listat în Anexe.

Entitățile SEC care au participat la dezvoltarea acestui document:

Asociații: Asociația Îngrijirii Cardiovasculare Acute (ACCA), Asociația asistenților cardiovasculari și profesioniștii afiliați (ACNAP), Asociația Europeană a Imagisticii Cardiovasculare (EACVI), Asociația Europeană pentru Prevenție Cardiovasculară (EAPC), Asociația Europeană pentru Intervențiile Percutane Cardiovasculare (EAPCI), Asociația Europeană pentru Ritmul Cardiac (EHRA), Asociația pentru Insuficiență Cardiacă (HFA).

Consilii: Consiliu pentru practica în cardiologie.

Grupuri de Lucru: Ateroscleroza și Biologia Vasculară, Farmacoterapie Cardiovasculară, Chirurgie Cardiovasculară, Microcirculația, Tromboza și Fiziopatologia Coronariană

Conținutul acestor Ghiduri ale SEC au fost publicate numai pentru utilizarea personală și educațională. Nu este autorizată utilizarea în scop comercial. Nici o parte a ghidurilor nu vor fi traduse sau reproduce sub orice formă fără permisiunea scrisă a SEC. Permisuniunea poate fi obținută după o solicitare scrisă către Presa Universității Oxford, publicația Revistei Europene a Inimii și părților autorizate să gestioneze permisiunea în numele SEC (journals.permissions@oxfordjournals.org). Avertisment. Ghidurile SEC reprezintă punctul de vedere al SEC și au fost create după atenta interpretare a cunoștințelor științifice și medicale, și în baza dovezilor disponibile de la momentul publicării. SEC nu este responsabil pentru evenimente de contradicție, discrepantă, și/sau ambiguități între ghidurile SEC și oricare alte recomandări oficiale sau ghiduri create de autoritățile relevante în sănătate publică, în particular în relație cu buna practică sau strategiile terapeutice. Profesioniștii în sănătate sunt încurajați să țină cont în totalitate de ghiduri în judecata clinică, și de asemenea în determinarea și implementarea prevenției, diagnosticului și strategiilor medicale terapeutice; în orice caz, ghidurile SEC nu depășesc, în nici un mod, responsabilitatea individuală a profesioniștilor din sănătate pentru a lua decizii adecvate și conforme în considerație cu stare de sănătate a fiecărui pacient și în consultață cu acel pacient și, atunci când este necesar sau potrivit, celor ce oferă îngrijiri. Ghidurile ESC/ESH nu scutesc personalul medical de luarea în considerare a recomandărilor oficiale sau ghidurilor relevante publicate de autorități de sănătate publică, astfel încât fiecare pacient să fie tratat ținând cont de datele științifice acceptate, în conformitate cu obligațiile profesionale și etice. Este de asemenea responsabilitatea profesioniștilor în sănătate să verifice aplicabilitatea regulilor și reglementărilor legate de medicamente și dispozitive medicale la momentul prescrierii.

Pentru datele suplimentare ce includ informații de substrat și discuții detaliate care au stat la baza acestor ghiduri sunt disponibile <https://academic.oup.com/eurheartj/article-lookup/doi/10.1093/eurheartj/ehz425#supplementary-data>

Publicat online – varianta imprimabilă 31 August 2019

Traducere efectuată de către Nicu Catană, Cornelia Mărgineanu, Mihai Răducan, Alina Scridon, Răzvan Șerban, sub coordonarea Grupului Național de Lucru de Cardiopatie Ischemică, președinte – Adrian Bucșa, secretar – Ioan Tilea.

Cuvinte cheie: Ghiduri • sindroame coronariene cronice • angina pectorală • ischemie miocardică • boală coronariană ischemică • teste diagnostice • imagistică • aprecierea riscului • modificări ale stilului de viață • medicamente anti-ischemice • terapie antitrombotică • medicamente hipolipemante • revascularizare miocardică • angina microvasculară • angina vasospastică • screening

CUPRINS

ABREVIERI ȘI ACRONIME.....	470
1. Prefață.....	471
2. Introducere.....	472
2.1 Ce este nou în ghidul din 2019?.....	473
3. Pacienți cu angină și/sau dispnee, și suspiciune de boală coronariană ischemică.....	476
3.1 Evaluare de bază, diagnostic și aprecierea riscului.....	476
3.1.1 Pasul 1: semne și simptome.....	476
3.1.1.1 Angină stabilă vs. instabilă.....	477
3.1.1.2 Diferențierea între simptome cauzate de afectarea coronariană epicardică vs boala microvasculară/vasospastică.....	478
3.1.2 Pasul 2: Comorbiditățile asociate și alte cauze ale simptomelor.....	478
3.1.3 Pasul 3: Testele de bază.....	478
3.1.3.1 Probe de biochimie.....	478
3.1.3.2 Electrocardiograma de repaus și monitorizarea în ambulator.....	479
3.1.3.3 Ecocardiografia și rezonanța magnetică nucleară de repaus.....	479
3.1.3.4 Radiografia cord-pulmon.....	480
3.1.3.4 Pasul 4: Evaluarea probabilităților pre-test și clinice de boală coronariană ischemică.....	480
3.1.3.5 Pasul 5: Selectarea testelor potrivite.....	482
3.1.5.1 Teste funcționale non-invazive.....	483
3.1.5.2 Evaluarea anatomică non-invazivă.....	483
3.1.5.3 Rolul testului ECG de efort.....	484
3.1.5.4 Selectarea testelor diagnostice.....	485
3.1.5.5 Impactul probabilității clinice asupra selectării unui test diagnostic.....	485
3.1.5.6 Testarea invazivă.....	486
3.1.6 Evaluarea riscului de evenimente.....	487
3.1.6.1 Definiția nivelurilor de risc.....	488
3.2 Modificarea stilului de viață.....	489
3.2.1 Managementul general al pacienților cu afectare coronariană.....	489
3.2.1 Modificarea stilului de viață și controlul factorilor de risc.....	489
3.2.2.1 Fumatul.....	490
3.2.2.2 Dieta și consumul de alcool.....	490
3.2.2.3 Controlul greutății.....	491
3.2.2.4 Activitatea fizică.....	491
3.2.2.5 Reabilitarea cardiacă.....	491
3.2.2.6 Factori psihosociali.....	491
3.2.2.7 Factorii de mediu.....	492
3.2.2.8 Activitatea sexuală.....	492
3.2.2.9 Aderența și durabilitatea.....	492
3.2.2.10 Vaccinarea antigripală anuală.....	492
3.3 Tratatamentul farmacologic.....	493
3.3.1 Medicamente anti-ischemice.....	493
3.3.1.1 Strategia generală.....	493
3.3.1.2 Medicamentele disponibile.....	493
3.3.1.3 Pacienții cu TA scăzută.....	497
3.3.1.4 Pacienții cu AV lentă.....	497
3.3.2 Prevenția evenimentelor cardiovasculare.....	497
3.3.2.1 Antiagregantele plachetare.....	497
3.3.2.2 Anticoagulantele la pacienții în ritm sinusal.....	499
3.3.2.3 Utilizarea anticoagulantelor în fibrilația atrială.....	500
3.3.2.4 Inhibitorii de pompă de protoni.....	500
3.3.2.5 Chirurgia cardiacă și terapia antitrombotică.....	501
3.3.2.6 Chirurgia non-cardiacă și terapia antitrombotică.....	501
3.3.3 Statinele și alte hipolipemiente.....	501
3.3.4 Blocanții sistemului renină-angiotensină- aldosteron.....	503
3.3.5 Terapia de substituție hormonală.....	503
3.4 Revascularizarea.....	503
4. Pacienții cu insuficiență cardiacă nou instalată sau cu funcție ventriculară stângă scăzută.....	505
5. Pacienții cu diagnostic de sindrom coronarian cronic de lungă durată.....	508
5.1 Pacienții cu simptome stabilizate la <1 an de la un sindrom coronarian acut sau pacienții cu revascularizare recentă.....	508
5.2 Pacienții la >1 an după diagnosticul inițial sau după revascularizare.....	508
6. Angină fără boală obstructivă a arterelor coronare epicardice.....	510
6.1 Angina microvasculară.....	511
6.1.1 Stratificarea riscului.....	511
6.1.2 Diagnosticul.....	512
6.1.3 Tratatamentul.....	512
6.2 Angina vasospastică.....	512
6.2.1 Diagnosticul.....	513
6.2.2 Tratatamentul.....	513
7. Screeningul pentru boala coronariană la subiecții asimptomatici.....	514
8. Sindroame coronariene cronice în circumstanțe specifice.....	514
8.1 Comorbidități cardiovasculare.....	514
8.1.1 Hipertensiunea arterială.....	514
8.1.2 Boala cardiacă valvulară (inclusiv implantarea percutană de valvă aortică programată).....	515
8.1.3 După transplant cardiac.....	516
8.2 Comorbidități non-cardiovasculare.....	516
8.2.1 Cancerul.....	516
8.2.2 Diabetul zaharat.....	517
8.2.3 Boala cronică de rinichi.....	517
8.2.4 Vârștncii.....	518
8.3 Sexul.....	518
8.4 Pacienții cu angină refractară.....	519
9. Mesaje cheie.....	520
10. Dovezi absente.....	521
10.1 Diagnostic și evaluare.....	521

10.2 Evaluarea riscului	522
10.3 Managementul stilului de viață.....	522
10.4 Managementul farmacologic.....	522
10.5 Revascularizarea.....	522
10.6 Insuficiența cardiacă și disfuncția ventriculară stângă.....	522
10.7 Pacienții cu diagnostic de sindroame coronariene cronice de lungă durată.....	522
10.8 Angina fără boală coronariană obstructivă	523
10.9 Screeningul la subiecții asimptomatici.....	523
10.10 Comorbiditățile	523
10.11 Pacienții cu angină refractară.....	523
11. Mesajele Ghidului legate de „ce să facem” și „ce să nu facem”	523
12. Date suplimentare.....	527
13. Supliment.....	527
14. Referințe	528

Recomandări

Noile recomandări majore	474
Modificări în recomandările majore	475
Testele de bază biochimice în managementul diagnosticului inițial al pacienților cu suspiciune de boală coronariană	479
Electrocardiograma de repaus în managementul diagnosticului inițial la pacienții cu suspiciune de boală coronariană	480
Monitorizarea electrocardiografică ambulatorie în managementul diagnosticului inițial la pacienții cu suspiciune de boală coronariană	480
Ecocardiografia de repaus și rezonanța magnetică cardiacă în managementul diagnosticului inițial la pacienții cu suspiciune de boală coronariană	480
Radiografia toracică în managementul diagnosticului inițial la pacienții cu suspiciune de boală coronariană	481
Utilizarea testelor imagistice în managementul diagnosticului inițial la pacienții cu suspiciune de boală coronariană	487
Efectuarea electrocardiografei de efort în managementul diagnosticului inițial la pacienții cu suspiciune de boală coronariană	487
Recomandări pentru aprecierea riscului	488
Recomandări asupra managementului stilului de viață.....	493
Recomandări asupra medicamentelor antiischemice la pacienții cu sindroame coronariene cronice.....	498
Recomandări pentru prevenția evenimentelor I.....	502
Recomandări pentru prevenția evenimentelor II.....	504
Recomandări generale pentru managementul pacienților cu sindroame coronariene cronice și insuficiență cardiacă simptomatică secundară cardiomiopatiei ischemice și disfuncției sistolice a	

ventriculului stâng.....	507
Recomandări pentru pacienții cu diagnostic de sindrom coronarian de lungă durată.....	511
Investigațiile la pacienții cu suspiciune de boală microvasculară coronariană.....	513
Recomandări pentru investigații la pacienții cu suspiciune de angină vasospastică	514
Recomandări pentru screeningul bolii coronariene la subiecții asimptomatici	515
Recomandări pentru tratamentul hipertensiunii arteriale în sindroamele cronice coronariene.....	515
Recomandări pentru boala valvulară în sindroamele cronice coronariene.....	516
Recomandări pentru cancerul activ în sindroamele cronice coronariene.....	516
Recomandări pentru diabetul zaharat în sindroamele cronice coronariene.....	517
Recomandări pentru boala cronică de rinichi în sindroamele cronice coronariene	517
Recomandări pentru pacienții vârstnici cu sindroame coronariene cronice	518
Recomandări pentru probleme sexuale și sindroame coronariene cronice.....	518
Recomandări pentru opțiuni de tratament în angina refractară	520
Recomandări “ce să facem” și “ce să nu facem”	523

Lista tabelor

Tabelul 1 Clase de recomandări.....	472
Tabelul 2 Nivelul de evidență.....	472
Tabelul 3 Clasificarea clinică tradițională a simptomelor cu suspiciune de angina	477
Tabelul 4 Gradarea severității anginei conform Societății Cardiovasculare Canadiene.....	478
Tabelul 5 Probabilitatea pre-test a bolii coronariene la 15 815 pacienți simptomatici în funcție de vârstă, sex, și natura simptomelor într-o analiză colectată din date contemporane.....	481
Tabelul 6 Definițiile riscului înalt de evenimente pentru diferite modalități de testare la pacienți cu sindrom coronarian cronic stabilit.....	488
Tabelul 7 Recomandări pentru stilul de viață pentru pacienții cu sindroame coronariene cronice	490
Tabelul 8 Caracteristicile unei diete sănătoase.....	491
Tabelul 9 Opțiuni de tratament pentru terapia dublă antiplachetară cu aspirină 75-100 mg pe zi prioritar pentru pacienții cu risc înalt sau moderat pentru evenimente ischemice și nu au risc înalt de sângerare	503
Tabelul 10 Limitele tensiunii arteriale pentru definiția hipertensiunii cu tipuri diferite de aparate de măsurare	515

Tabelul 11 Opțiuni potențiale de tratament pentru angina refractară 520

Lista figurilor

Figura 1 Ilustrare schematic a istoriei naturale a sindroamelor coronariene cronice 473

Figura 2 Abordarea pentru managementul diagnosticului inițial al pacienților cu angină și suspiciune de boală coronariană ischemică 476

Figura 3 Determinanți ai probabilității clinice pentru boală coronariană obstructivă 483

Figura 4 Căile principale de diagnostic la pacienții simptomatici, cu suspiciune de boală coronariană obstructivă 484

Figura 5 Limitele probabilității clinice de boală coronariană în identificarea cărui test poate include sau exclude boala coronariană obstructivă 486

Figura 6 Compararea evaluării riscului la subiecții asimptomatici, aparent sănătoși (prevenție primară) și pacienții cu sindroame coronariene cronice stabilite (prevenție secundară) 489

Figura 7 Cei cinci A în sevrarea tabagică 490

Figura 8 Pașii sugerați în strategia de termen lung a terapiei medicamentoase anti-ischemice la pacienții cu sindroame coronariene cronice și caracteristici specifice 497

Figura 9 Arborele decizional pentru pacienții ce trec prin angiografia coronariană invazivă 506

Figura 10 Algoritmul propus în funcție de tipul de pacient observat în mod uzual în ambulatoriile de sindroame coronariene cronice 509

ABREVIERI ȘI ACRONIME

AACE enzima de conversie a angiotensinei

ACI angiografie coronariană invazivă

ACO anticoagulante orale

ACON anticoagulante orale non vitamin K

ACT angiografie prin computer tomograf

ACTION A Coronary disease Trial Investigating Outcome with Nifedipine gastrointestinal therapeutic system

ADA artera descendentă anterioară

ARM antagonist al receptorilor mineralocorticoizilor

AUGUSTUS An Open-label, 2 2 Factorial, Randomized Controlled, Clinical Trial to Evaluate the Safety of Apixaban vs. Vitamin K Antagonist and Aspirin vs. Aspirin Placebo in Patients With Atrial Fibrillation and Acute Coronary Syndrome or Percutaneous Coronary Intervention

AVK antivitamină K

BAP boală arterială periferică

BARI-2D Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes BEAUTIFUL If Inhibitor Ivabradine in Patients with Coronary Artery Disease and Left Ventricular Dysfunction b.i.d. Bis in die (twice a day)

BCC blocați de canale de calciu

BCC boală cardiacă coronariană

BCI boală coronariană ischemică

BCV boală cardiovasculară

BRA blocant al receptorilor angiotensinei

BRC boală renală cronică

BRS bloc ramură stângă

ByAC bypass aortocoronarian

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

CASS Coronary Artery Surgery Study

CHA2DS2 - VASc Cardiac failure, Hypertension, Age > 75 [Doubled], Diabetes, Stroke [Doubled] Vascular disease, Age 65/74 and Sex category [Female]

COMPASS Cardiovascular Outcomes for People Using Anticoagulation Strategies

COURAGE Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation

CPG comitetul pentru practica ghidurilor

DHP dihidropiridină

ECG electrocardiogramă

FAME 2 Fractional Flow Reserve versus Angiography for Multivessel Evaluation 2

FEVS fracție de eiecție a ventriculului stâng

FFRCT Computed tomography-based fractional flow reserve

FiA fibrilație atrială

GEMINIACS A Study to Compare the Safety of Rivaroxaban Versus Acetylsalicylic Acid in Addition to Either Clopidogrel or Ticagrelor Therapy in Participants With Acute Coronary Syndrome

GFR Glomerular filtration rate

GIM grosime intima medie

GOSPEL Global secondary prevention strategies to limit event recurrence after myocardial infarction

HbA1c hemoglobina glicată

HEART SIGNIFY Study Assessing the Morbidity Mortality Benefits of the If Inhibitor Ivabradine in Patients with Coronary Artery Disease

IBG index braț – gleznă

IC insuficiență cardiacă

IC interval confidență

ICP intervenție coronariană percutană

IM infarct miocardic

IMC index masa corporeală

IONA Impact Of Nicorandil in Angina iwFR Instantaneous wave-free ratio (instant flow reserve)

LDL-C lipoproteine cu densitate scăzută a colesterolului

NT-proBNP N-terminal pro-B-type natriuretic peptide

ORBITA Objective Randomised Blinded Investigation with optimal medical Therapy of Angioplasty in stable angina

PCSK9 Proprotein convertase subtilisin-kexin type 9

PEGASUSTIMI	54 Prevention of Cardiovascular Events in Patients with Prior Heart Attack Using Ticagrelor Compared to Placebo on a Background of Aspirin Thrombolysis in Myocardial Infarction 54
PROMISE	Prospective Multicenter Imaging Study for Evaluation of Chest Pain
PTP	probabilitate pre-test
REACH	Reduction of Atherothrombosis for Continued Health
RFC	rezervă de flux coronarian
RFF	rezervă fracțională de flux
RFGe	rată de filtrare glomerulară estimate
RIM	Rezistența indicelui microvascular
RIVER-PCI	Ranolazine for Incomplete Vessel Revascularization Post-Percutaneous Coronary Intervention
RMC	rezonanță magnetică cardiac
SAF	stent activ farmacologic
SCA	sindrom coronarian acut
SCC	sindrom coronarian cronic
SCORE	Systematic COronary Risk Evaluation
SCOTHEART	Scottish Computed Tomography of the
SEC	societatea europeană de cardiologie
SGL	strain global longitudinal
SPECT	Single-photon emission computed tomography
SRA	sistemul renină angiotensină
TA	tensiune arterială
TC	trunchi comun
TDAP	terapie dublă anti-plachetară
TEP	tomografie cu emisie de pozitroni
TRC	terapie de resincronizare cardiac
VS	ventricul stâng

I. PREFAȚĂ

Cu scopul de a ajuta profesioniștii din sănătate în propunerea celei mai bune strategii de management pentru fiecare pacient individual cu o afecțiune data, ghidurile evaluează și sumarizează dovezile disponibile. Ghidurile actuale și recomandările lor ar trebui să ușureze luarea deciziilor de către profesioniștii din sănătate în practica lor zilnică. În orice caz, decizia finală trebuie să fie individualizată fiecărui pacient și în colaborare cu aceștia și apropiaților, de asemenea. Un număr crescut de ghiduri au fost dezbătute în ultimii ani de către *Societatea Europeană de Cardiologie*, cât și de alte societăți și organizații, de asemenea. Cu scopul de a avea o transparență decizională pentru utilizator au fost stabilite criteriile de calitate pentru elaborarea ghidurilor datorită impactului asupra practicii clinice. Pe site-ul SEC pot fi găsite recomandările pentru formularea și emiterea ghidurilor SEC (<http://www.escardio.org/Guidelines-&-Education/Clinical-Practice-Guidelines/Guidelines-development/Writing-ESC-Guidelines>). Ghidurile SEC sunt actualizate periodic și reprezintă poziția oficială a SEC asupra

unui anumit topic. SEC cuprinde un număr de registre care sunt esențiale pentru a evalua procesele diagnostice și terapeutice, utilizarea resurselor și aderența la ghid. Aceste registre, bazate pe datele colectate pe durata practicii cotidiene zilnice, țin să asigure o mai bună înțelegere a practicii medicale în Europa și în jurul lumii. Ghidurile sunt dezvoltate împreună cu informații educaționale adresate nevoilor culturale și profesionale ale cardiologilor și profesioniștilor asociați. În ceea ce privește nivelul implementării recomandărilor ghidurilor SEC, colectarea datelor observaționale de calitate, la anumite intervale, va aprecia prioritatea punctelor țintă definite de ghidurile SEC și comitetele educaționale și a membrilor grupului de lucru răspunzător. Pentru a reprezenta profesionalismul în îngrijirea medicală a pacienților cu anumite patologii, sunt selectați de către SEC membrii grupului de lucru, și includ specialiști ale sub-specialităților revelante SEC. Experții selectați au realizat în teren conform politicii SEC a Comitetului pentru Ghidurile Practice, un raport cuprinzător asupra dovezilor publicate ale managementului anumitor condiții. O evaluare critică a procedurilor de diagnostic și tratament au fost efectuate, inclusiv un raport risc-beneficiu. Nivelurile de evidență și puterea recomandărilor ale managementului particular au fost cântărite și încadrate unor scale predefinite, după cum sunt subliniate în Tabelul 1 și 2.

Experții ce au contribuit la conceperea și revizuirea formelor au oferit declarații de interes pentru toate relațiile ce ar putea deveni o potențială sursă pentru conflicte de interes. Aceste documente au fost organizate într-un singur document ce este găsit pe site-ul SEC. Orice modificări în declarațiile de interes cuprinse în perioada elaborării ghidului actual au fost notificate către SEC și adaptate conform. Grupul de lucru a beneficiat de întreg suport financiar din partea SEC fără implicare din partea industriei îngrijirilor medicale. CPG din partea SEC supervizează și coordonează pregătirea noilor ghiduri. Comitetul este responsabil, de asemenea, de aprobarea din partea CPG și a experților externi. După revizuirile adecvate, ghidurile sunt aprobate de către toți experții incluși în grupul de lucru. Documentul final este aprobat de către CPG pentru publicare în *Revista Europeană a Inimii*. Ghidurile sunt dezvoltate după aprecierea atentă a cunoștințelor medicale și științifice și dovezile disponibile la momentul elaborării lor. Scopul dezvoltării ghidurilor SEC include, de asemenea, crearea de resurse educaționale și implementarea programelor de recomandări inclusiv variantele condensate de buzu-

nar, slideurile sumare, broșurile cu mesajele esențiale, cărțile de rezumate pentru non specialiști și varianta electronică a aplicațiilor digitale (telefoane inteligente etc.). Aceste versiuni sunt prescurtate și pentru informații în detaliu, utilizatorul trebuie întotdeauna să acceseze varianta completă a ghidurilor, care este disponibilă gratuit pe platforma SEC. Societățile naționale ale SEC sunt încurajate să susțină, să traducă și să implementeze ghidurile SEC. Programele de implementare sunt necesare datorită faptului că a fost dovedit că rezultatele patologiilor sunt pozitiv influențate de aplicarea recomandărilor de ghid. Experții în sănătate sunt încurajați să țină cont de ghidurile SEC în judecata clinică, de asemenea în stabilirea și implementarea strategiilor medicale de prevenție, diagnostic și tratament. În orice caz, ghidurile SEC nu trec peste responsabilitatea individuală a experților în sănătate pentru a lua decizia corectă în cazul fiecărui pacient. Este de asemenea responsabilitatea profesioniștilor în sănătate să verifice regulile aplicabile, în fiecare țară, a medicamentelor și a dispozitivelor la momentul prescrierii.

2. INTRODUCERE

Boala coronariană ischemică (BCI) este un proces patologic caracterizat prin acumularea obstructivă sau non-obstructivă a plăcii aterosclerotice în arterele epicardice. Acest proces poate fi modificat prin ajustările stilului de viață, terapiile farmacologice, și intervențiile invazive menite să obțină stabilizarea bolii sau regresia acesteia. Boala poate avea perioade lungi, stabile de evoluție dar de asemenea poate deveni insta-

bilă în orice moment, prin ruptura sau erodarea plăcii producându-se un eveniment aterotrombotic acut. În orice caz, boala este cronică, progresivă, cu potential sever, chiar și în perioadele clinice aparent silențioase. Natura dinamică al procesului BCI presupune prezență clinică variată, care pot fi clasificate fie ca sindroame coronariene acute (SCA) sau sindroame coronariene cronice (SCC). Ghidul prezentat aici se referă la managementul pacienților cu SCC. Istoria naturală a SCC este ilustrată în Figura 1.

Cele mai frecvent întâlnite scenarii clinice la pacienții cu SCC sunt: (i) pacienți cu suspiciune de BCI și simptome anginoase “stabile”, și/sau dispnee (vezi secțiunea 3); (ii) pacienți cu debut al insuficienței cardiace (IC) sau disfuncție a ventriculului stâng (VS) și suspiciune de BCI (vezi Secțiunea 4); (iii) pacienți asimptomatici sau pacienți simptomatici cu simptome stabilizate la peste 1 an de la diagnostic sau de la momentul revascularizării (vezi Secțiunea 5.2); (v) pacienți cu angină și suspiciune de boală vasospastică sau microvasculară (vezi Secțiunea 6); și (vi) subiecți asimptomatici a căror BCI este detectată la screening (vezi Secțiunea 7).

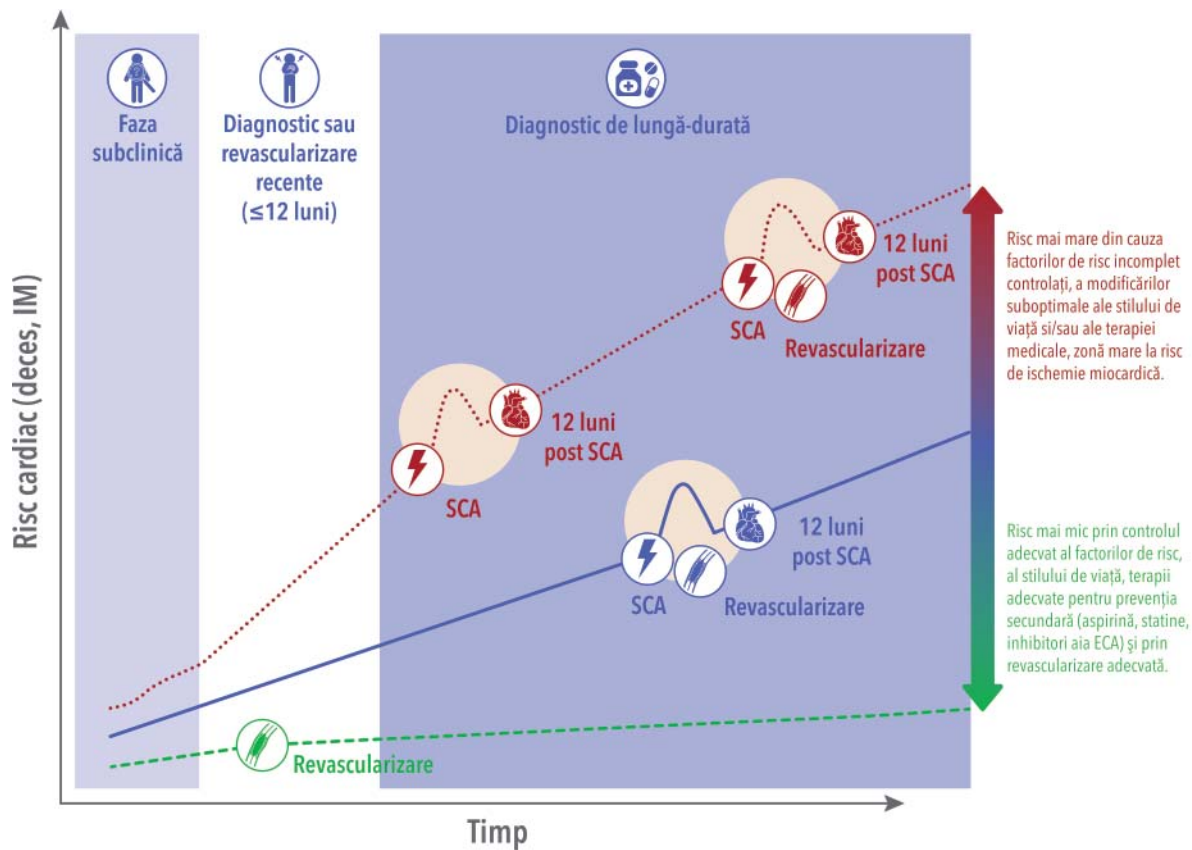
Toate aceste scenarii sunt clasificate ca SCC dar fiecare dintre ele implică riscuri diferite pentru evenimentele cardiovasculare viitoare [ex deces sau infarct miocardic (IM)] și acest risc se poate modifica cu timpul. Dezvoltarea unui SCC poate destabiliza acut oricare din aceste scenarii. Riscul poate crește ca o consecință a unor factori de risc cardiovasculari insuficient controlați, modificări suboptimale ale stilului de viață și/sau terapiei medicamentoase, sau

Tabelul 1. Clase de recomandare ESC

Clasele de recomandare	Definiție	Termenii sugerați pentru a fi utilizați
Clasa I	Dovadă și/sau acord general potrivit căruia un anume tratament sau o procedură este benefică, utilă, eficientă.	Este recomandat/ este indicat
Clasa II	Dovezi contradictorii și/sau divergență de opinie asupra utilității/eficacității unui anumit tratament sau proceduri.	
Clasa IIa	Ponderea dovezilor/opiniilor este în favoarea utilității/eficacității	Ar trebui luat în considerare
Clasa IIb	Utilitatea/eficacitatea este mai puțin stabilită de dovezile/opinii.	Ar putea fi luat în considerare
Clasa III	Dovezi sau acord general potrivit căruia un anume tratament sau o procedură nu este utilă/eficace, și în anumite situații, poate fi dăunătoare.	Nu este recomandat

Tabelul 2. Niveluri de evidență

Nivel de evidență A	Date obținute din multiple trialuri clinice randomizate sau meta-analize.
Nivel de evidență B	Date obținute dintr-un singur trial clinic randomizat sau din studii mari nerandomizate.
Nivel de evidență C	Consens de opinie al experților și/sau studii mici, studii retrospective, registre.



©ESC 2019

Figura 1. Ilustrație schematică a istoriei naturale a sindroamelor coronariene cronice. ECA – enzima de conversie a angiotensinei; SCA – sindrom coronarian acut; SCC – sindroame coronariene cronice; IM – infarct miocardic.

o revascularizare nereușită. Alternativ, acest risc poate scădea ca o consecință a unei prevenții secundare adecvate și a unei revascularizări reușite. Astfel, SCC sunt faze evolutive diferite ale BCI, cu excluderea situațiilor în care tromboza acută a arterelor coronare domină prezentarea clinică (ex SCA).

În ghidul actual, fiecare secțiune abordează secvențial scenariile clinice ale SCC.

Această structură țintește să simplifice utilizarea ghidurilor în practica clinică. Informații adiționale, tabele, figuri, și referințe sunt disponibile în Date Suplimentare pe site-ul SEC și de asemenea în agenda SEC a medicinei cardiovasculare.

2.1 Ce este nou în ghidul din 2019?

Concepte noi / revizuite în 2019

Ghidurile au fost revizuite pentru a se concentra pe SCC în schimbul BCI stabile

Această schimbare empatizează cu faptul că prezentările clinice ale BCI pot fi împărțite fie ca SCA sau SCC. BCI este un proces dinamic ce interesează acumularea plăcii aterosclerotice și alterarea funcțională la nivelul circulației coronariene, proces ce poate fi modificat cu stilul de viață, terapii farmacologice sau intervenționale, ce determină stabilizarea sau regresia bolii.

În actualul ghid asupra SCC, șase scenarii clinice sunt cel mai frecvent întâlnite: (i) pacienți cu suspiciune de BCI și simptomatologie pentru angina "stabilă", și/sau dispnee; (ii) pacienți cu instalarea recentă a IC sau disfuncție de VS și suspiciune de BCI; (iii) pacienți asimptomatici sau cu simptomatologie stabilizată <1 an după un SCA sau pacienți cu revascularizare recentă; (iv) pacienți asimptomatici sau cu simptomatologie >1 an de la diagnosticul sau revascularizarea inițială; (v) pacienți cu angină și suspiciune boală vasospastică sau microvasculară; (vi) subiecți asimptomatici a căror BCI este identificată la screening.

PPT a BCI bazată pe vârstă, sex sau natura simptomelor au suferit revizuirii majore. În completare, am introdus o nouă frază "Posibilitate clinică de BCI" care utilizează factori de risc variabili ai BCI modificabili ca PPT. Aplicarea acestor teste de diagnostic variate testează grupuri diferite de pacienți pentru a elimina sau a include BCI.

Ghidurile rezonează cu necesitatea crucială a obiceiului unui stil de viață sănătos și cu alte acțiuni de prevenție cu scopul de a scădea riscul evenimentelor cardiovasculare și a mortalității.

SCA – sindrom coronarian acut; BCI – boală coronariană ischemică; SCC – sindrom coronarian cronic; IC – insuficiență cardiacă; VS – ventricul stâng; PPT – probabilitate pretest.

Noile recomandări majore în 2019	
Testele uzuale, diagnosticul și aprecierea riscului	
Imagistica funcțională neinvazivă pentru ischemia miocardică sau ACT coronarian sunt recomandate ca teste inițiale pentru diagnosticul BCI la pacienții simptomatici la care BCI obstructivă nu poate fi exclusă numai prin evaluare clinică.	I
Este recomandat ca alegerea primului test de diagnostic neinvaziv să fie bazată pe suspiciunea clinică de BCI și caracteristicile fiecărui pacient ce pot influența performanța testului, expertiza locală și disponibilitatea testelor.	I
Imagistica funcțională pentru ischemie miocardică este recomandată dacă ACT coronarian evidențiază BCI semnificație funcțională incertă sau nondiagnostică.	I
Angiografia invazivă este recomandată ca test alternativ pentru diagnosticarea BCI la pacienții cu suspiciune clinică înaltă sau simptomatologie severă refractară la tratament medicamentos sau angina tipică la efort mic sau evaluare clinică ce indică risc înalt. Evaluarea funcțională invazivă ar trebui să fie disponibilă și utilizată să evalueze stenozele înaintea revascularizării, doar dacă nu au risc foarte înalt (stenoze peste 90%).	I
Angiografia coronariană invazivă cu posibilitatea evaluării invazivă funcțională ar trebui luată în considerare pentru confirmarea diagnosticului BCI la pacienții cu diagnostic incert la testele neinvazive.	IIa
ACT coronarian ar trebui luat în considerare ca alternativă pentru angiografia invazivă dacă testele neinvazive sunt echivoce sau nondiagnostice.	IIa
ACT coronarian nu este recomandat în cazul calcificărilor extensive coronariene, ritm cardiac neregulat, obezitate semnificativă, incapacitate de colaborare a timpilor respiratori sau alte condiții ce interferă cu calitatea imaginilor.	III
Terapia antitrombotică la pacienții cu SCC și ritm sinusal	
Adăugarea la aspirină a celui de-al doilea antitrombotic pentru prevenția secundară pe termen lung ar trebui luat în considerare la pacienții cu risc înalt pentru evenimente ischemice și fără risc crescut de sângerare (vezi opțiunile în Secțiunea 3.3.2).	IIa
Adăugarea la aspirină a celui de-al doilea antitrombotic pentru prevenția secundară pe termen lung poate fi luat în considerare la pacienții cu cel puțin risc moderat-înalt pentru evenimente ischemice și fără risc crescut de sângerare.	IIb
Terapia antitrombotică la pacienții cu SCC și fibrilație atrială	
Atunci când anticoagularea orală este inițiată la un pacient cu FiA care este eligibil pentru NOAC, NOAC-urile sunt recomandate comparativ cu AVK.	I
Terapia de lungă durată ACO (NOAC sau AVK cu timp terapeutic >70%) este recomandat pacienților cu FiA și scor CHA ₂ DS ₂ VASc >= 2 la bărbați și >= 3 femei.	I
Terapia de lungă durată ACO (NOAC sau AVK cu timp terapeutic >70%) ar trebui luat în considerare la pacienții cu FiA și scor CHA ₂ DS ₂ VASc de 1 p pentru bărbați și 2 p pentru femei.	IIa
Terapia antitrombotică la pacienții post-PCI cu FiA sau altă indicație pentru ACO	
În cazul pacienților eligibili pentru NOAC, se recomandă ca utilizarea NOAC (apixaban 5 mg x 2/zi, dabigatran 150 mg x 2/zi, edoxaban 60 mg/zi, sau rivaroxaban 20 mg/zi) comparativ cu AVK în combinație cu tratamentul antiplachetar.	I
Atunci când este utilizat rivaroxaban și există îngrijorări asupra riscului hemoragic în fața riscului de tromboză de stent sau accident vascular cerebral ischemic, rivaroxaban 15 mg, o dată pe zi, ar trebui luat în considerare comparativ cu rivaroxaban 20 mg, o dată pe zi pe durata terapiei concomitente antiagregante singulare sau duale.	IIa
Atunci când este utilizat dabigatran și există îngrijorări asupra riscului hemoragic în fața riscului de tromboză de stent sau accident vascular cerebral ischemic, dabigatran 110 mg, de două ori pe zi, ar trebui luat în considerare comparativ cu dabigatran 150 mg, de două ori pe zi pe durata terapiei concomitente antiagregante singulare sau duale.	IIa
După angioplastiile coronariene percutane necomPLICATE, întreruperea timpurie (<= 1 săptămână) a aspirinei, și continuarea terapiei duale cu ACO și clopidogrel, ar trebui luată în considerare dacă se consideră scăzut riscul de tromboză intrastent sau dacă există îngrijorări în ceea ce privește riscul hemoragic în fața riscului de tromboză de stent, indiferent de tipul stentului utilizat.	IIa
Tripla terapie cu aspirină, clopidogrel și ACO pentru mai mult de 1 lună ar trebui luată în considerare atunci când riscul de tromboză intrastent depășește riscul hemoragic, cu durata totală (<= 6 luni), atitudine decisă după aprecierea atentă a acestor riscuri și cu specificarea clară la externarea din spital.	IIa
În cazul pacienților cu indicație pentru AVK în combinație cu aspirină și/sau clopidogrel, doza AVK trebuie atent reglată pentru valori ale INR între 2,0-2,5 și cu timp terapeutic >70%.	IIa
Terapia duală cu ACO și asociere fie de ticagrelor sau prasugrel poate fi luată în considerare ca alternativă la terapia triplă cu ACO, aspirină și clopidogrel la pacienții cu risc moderat sau înalt de tromboză intrastent, indiferent de tipul stentului utilizat.	IIb
Alte terapii farmacologice	
Utilizarea concomitentă a inhibitorilor pompei de protoni este recomandată la pacienții ce primesc aspirină în monoterapie, sau ACO monoterapie și care au risc înalt pentru sângerări gastrointestinale.	I
Medicația hipolipemiantă: dacă țintele nu sunt atinse cu doza maximă tolerată de statină, combinația cu ezetimibe este recomandată.	I
Medicația hipolipemiantă: pentru pacienții cu risc foarte înalt la care nu sunt atinse țintele cu dozele maxime tolerate de statină și ezetimibe, combinația cu un inhibitor de PCSK9 este recomandată.	I
Inhibitorii ECA ar trebui luați în considerare pentru pacienții cu CCS cu risc foarte înalt pentru evenimente adverse cardiovasculare.	IIa
Inhibitorii cotransport 2 sodiu-glucoză empaglifozin, canaglifozin sau dapaglifozin sunt recomandați la pacienții cu diabet zaharat și BCV.	I
Agoniștii receptorilor peptid 1 glucagon like (liraglutide sau semaglutide) sunt recomandați pacienților cu diabet zaharat și BCV.	I
Screeningul BCI la subiecții asimptomatici	
Ecografia carotidiană IMT peste aprecierea riscului cardiovascular nu este recomandată.	III

Recomandările pentru opțiunile de tratament pentru angina refractară

Un dispozitiv pentru reducerea constricției sinusului coronarian poate fi luat în considerare pentru ameliorarea simptomelor anginei refractare debilitante pentru optimizarea medicației și strategiei de revascularizare.

IIb

ECA – enzima conversie a angiotensinei; SCA – sindrom coronarian acut; FiA – fibrilație atrială; SCC – sindrom coronarian cronic; CHA2DS2VASc – insuficiență cardiacă, hipertensiune arterială, Vârsta \geq /= (dublat), diabet zaharat, accident vascular cerebral (dublat), boală vasculară, vârsta 65-74 și sexul feminin; ACT – angiografie prin computer tomograf; BCV – boală cardiovasculară; IC – insuficiență cardiacă; IMT – grosime intima-medie; VS – ventricul stâng; NOAC – anticoagulant oral non-vitamina K, ACO – anticoagulant oral; PCI – angioplastie percutană coronariană; AVK – antivitamină K.

Modificări în recomandările majore

2013	Clasa ^a	2019	Clasa ^a
Testul de efort ECG este recomandat ca test inițial pentru a stabili diagnosticul de BCI stabilă la pacienții cu simptome de angină și PPT intermediară pentru BCI (15-65%), fără medicație anti-ischemică, cu excepția când ei nu pot efectua exerciții sau cu modificări ECG neinterpretabile.	I	Testul de efort ECG este recomandat pentru aprecierea toleranței la efort, simptomelor, tulburărilor de ritm, răspunsul TA, și riscul evenimentelor la pacienții selectați. Testul de efort ECG poate fi luat în considerare ca alternativă pentru a exclude sau include BCI atunci când metodele imagistice invazive sau noninvazive nu sunt disponibile.	I IIb
Testul de efort ECG ar trebui luat în considerare la pacienții sub tratament pentru evaluarea controlului simptomelor și a ischemiei	IIa	Testul de efort ECG poate fi luat în considerare la pacienții sub tratament pentru evaluarea controlului simptomelor și a ischemiei.	IIb
Pentru tratamentul de linia a doua este recomandată utilizarea nitraților cu durată prelungită, ivabradina, nicorandil sau ranolazina adaptată în funcție de frecvența cardiacă, TA, și toleranță.	IIa	Nitrații cu acțiune prelungită ar trebui luați în considerare ca opțiune pentru linie a doua de tratament atunci când tratamentul inițial cu betablocant și/sau BCC-DHP este contraindicat, prost tolerat sau inadecvat în controlul simptomatologiei.	IIa
Pentru tratamentul de linia a doua, trimetazidina poate fi luată în considerare.	IIb	Nicorandil, ranolazina, ivabradina, sau trimetazidina ar trebui luate în considerare ca tratament de linia a doua pentru a reduce frecvența anginei și pentru îmbunătățirea toleranței la efort la subiecții ce nu pot tolera, sau prezintă contraindicații, sau acele simptome sunt inadecvat controlate de betablocante, BCC, și nitrați cu acțiune prelungită. La subiecții selectați, combinația dintre betablocant sau BCC cu medicație de linie a doua (nicorandil, ranolazina, ivabradină, sau trimetazidină) ar putea fi luată în considerare ca tratament de primă linie în funcție de frecvența cardiacă, TA și toleranță.	IIa IIb
În cazul pacienților cu suspiciune de angină microvasculară: acetilcolina intracoronariană și adenoza cu măsuratori Doppler pot fi luate în considerare în timpul coronarografiei, dacă arteriograma este normal vizualizată, pentru aprecierea RFC endotelii și nonendotelii dependente, și pentru identificarea spasmului microvascular/epicardic.	IIb	Măsurătorile prin RFC pe ghid și/sau rezistențele microvasculare ar trebui luate în considerare la pacienții cu simptomatologie persistentă, la care arterele coronare au aspect angiografic normal sau au stenoze moderate cu iFR/FFR în limite normale	IIa
		Administrarea intracoronariană a acetilcolinei sub supraveghere ECG poate fi luată în considerare în timpul angiografiei, dacă arterele coronare sunt angiografic normale sau au stenoze moderate cu iwFR/FFR păstrate, pentru aprecierea vasospasmului microvascular.	IIb
În cazul pacienților cu suspiciune de angină microvasculară: ecocardiografia Doppler transtoracică a ADA, cu măsurarea fluxului sanguin diastolic coronarian după administrare de adenzină și în repaus, poate fi luată în considerare pentru măsurarea neinvazivă a RFC.	IIb	Evaluarea Doppler transtoracică a ADA, RMC, și TEP pot fi luate în considerare pentru evaluarea RFC ne-invaziv.	IIb

TA – tensiune arterială; BCI – boală coronariană ischemică; BCC – blocant canale calciu; RFC – rezervă flux coronarian; RMC - rezonanță magnetică cardiacă; BCC-DHP – blocante canale de calciu dihidropiridinice; ECG – electrocardiogramă; RFF – rezervă flux fracțional; ADA – artera descendentă anterioară; TEP – tomografie cu emisie de pozitroni; PPT – probabilitate pre-test.

3. PACIENȚI CU ANGINĂ ȘI/SAU DISPNEE, ȘI SUSPICIUNE DE BOALĂ CORONARIANĂ ISCHEMICĂ

3.1 Evaluare de bază, diagnostic și aprecierea riscului

Abordarea generală pentru managementul diagnosticului inițial al pacienților cu angină și suspiciune de boală coronariană ischemică este prezentată în Figura 2. Managementul diagnosticului cuprinde șase pași. Primul pas este de evaluare a semnelor și simptomelor, pentru a identifica pacienții cu posibilă angină instabilă sau alte forme de SCA (pasul 1). La pacienții la care se exclude SCA, pasul următor este de a evalua comorbiditățile generale și calitatea vieții (pasul 2). Sunt evaluate comorbiditățile care ar putea influența decizia terapeutică și sunt luate în considerare alte potențiale cauze ale simptomatologiei. Pasul 3 include testarea de bază și evaluarea funcției VS. Apoi, este estimată posibilitatea clinică de BCI obstructivă (pasul 4), și pe această premiză, testele diagnostice sunt recomandate pacienților selectați pentru stabilirea dia-

gnosticului de BCI (pasul 5). Odată ce diagnosticul de BCI obstructivă este confirmat, va fi determinat riscul de evenimente al pacientului (pasul 6) care are un impact major asupra deciziei terapeutice ulterioare. După efectuarea acestor pași, trebuie inițiate terapiile adecvate, care includ managementul stilului de viață (vezi Secțiunea 3.2), tratamentul medicamentos (vezi Secțiunea 3.3), și revascularizarea miocardică acolo unde este indicată (vezi Secțiunea 3.4).

3.1.1 Pasul 1: semne și simptome

O anamneză atentă este piatra de temelie în diagnosticul anginei. Este posibilă obținerea unei certitudini de diagnostic numai în baza anamnezei, cu toate că examinarea fizică și testele diagnostice sunt de cele mai multe ori necesare pentru confirmarea diagnosticului, pentru a exclude alte cauze și aprecierea severității bolii subiacente. Anamneza trebuie să includă orice manifestare a bolii cardiovasculare (BCV) și factorilor de risc (ex. Istoric familial de BCV, dislipidemie, diabet zaharat, hipertensiune, fumat, și alți factori ai stilului de viață). Caracteristicile disconfortului cauzat de ischemia miocardică (angina pectorală) pot

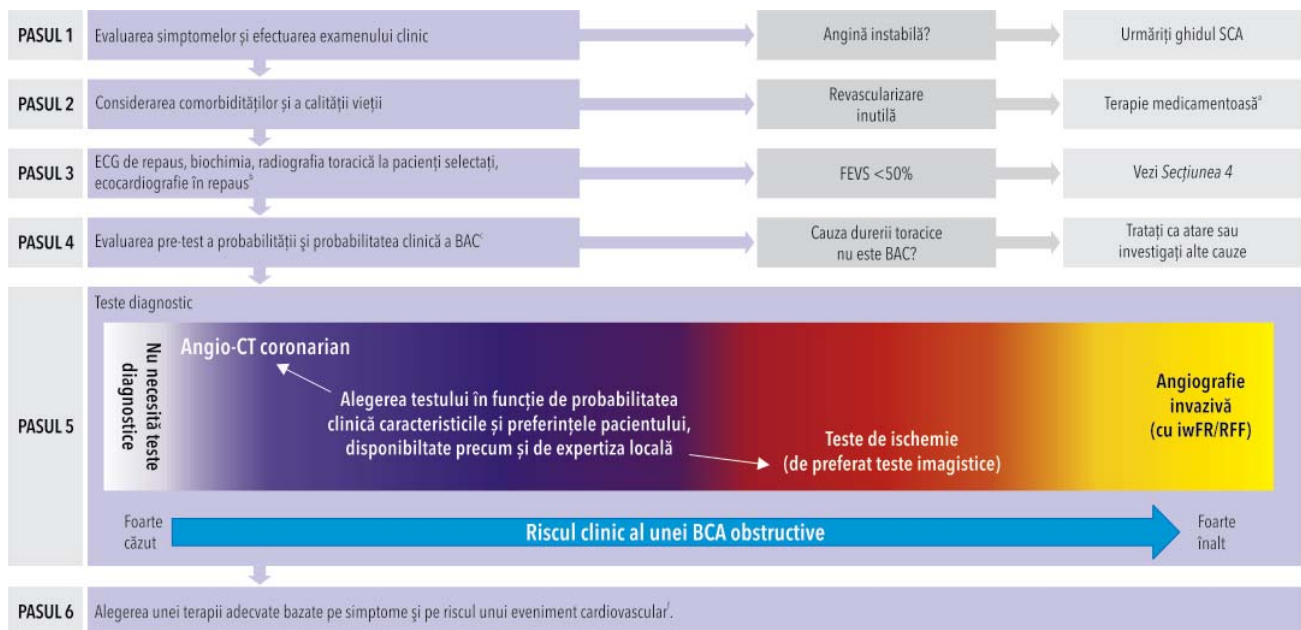


Figura 2. Abordarea pentru managementul diagnosticului inițial al pacienților cu angină și suspiciune de boală coronariană ischemică. SCA – sindrom coronarian acut; TA – tensiune arterială; BCI – boală coronariană ischemică; ACT – angiografie prin computer tomograf; ECG – electrocardiogramă; RFF – rezervă de flux fracțional; FEVS – fracție de ejeție a ventriculului stâng; a dacă diagnosticul BCI este neclar, stabilirea diagnosticului de ischemie miocardică prin metode imagistice neinvazive înaintea inițierii tratamentului poate fi rezonabil; b se poate omite la pacienții foarte tineri și sănătoși cu suspiciune înaltă de altă cauză non cardiacă pentru durerea toracică, și la pacienții cu multiple comorbidități la care rezultatul ecocardiografic nu oferă informații pentru managementul ulterior; c testul de efort ECG poate fi considerat pentru evaluarea simptomelor, tulburărilor de ritm, răspunsul TA, și riscul de evenimente la pacienții selectați; d capacitatea de a efectua exerciții, riscul individual asociat testului, și posibilitatea obținerii unui rezultat în urma testului diagnostic; e probabilitate clinică înaltă și simptomologie cu răspuns inadecvat la tratamentul medicamentos, risc de evenimente înalt la evaluarea clinică (cum ar fi subdenivelări ale segmentului ST, în combinație cu simptome la efort mic sau disfuncție sistolică indică BCI), sau diagnostic neclar la testarea neinvazivă; f evaluarea ischemiei miocardice prin tehnici de imagistică funcțională dacă ACT coronarian arată BCI în grad incert sau non diagnostic; g interpretarea, de asemenea, ca angină cu artere coronare epicardice neobstructive (vezi Secțiunea 6).

fi clasificate în patru categorii: localizare, relația cu efortul, și alți factori ce declanșează sau ameliorează durerea. Disconfortul cauzat de ischemia miocardică este de obicei localizat la nivelul toracelui anterior, în apropierea sternului, dar de asemenea poate fi resimțit în epigastru, mandibulă sau dinți, între umeri, sau fie în încheietura mâinii și degete. Disconfortul este frecvent descris ca o presiune, strângere sau greutate; uneori ștrangulare, constricție sau arsură. De asemenea, poate fi util, în discuția cu pacientul, întrebările țintite în legătură cu prezența „disconfortului” deoarece există posibilitatea ca aceștia să nu simtă „dure-re” sau „presiune” în piept. Scurtarea respirației poate însoți angina, și de asemenea, disconfortul toracic poate fi acompaniat de simptome mai puțin specifice precum oboseală sau senzație de leșin, greață, arsură, sau senzație de moarte iminentă. Scurtarea respirației poate fi unicul simptom al BCI și poate fi dificilă diferențierea de alte cauze de dispnee. Durata disconfortului este scurtă – în mod classic apare sau devine mai severă cu creșterea pragului de efort – cum ar fi mers pe plan înclinat sau în vânt, sau la frig – și dispare rapid în câteva minute când factorii precipitanți sunt înlăturați. Exacerbarea simptomatologiei după o masa grea sau dimineața, la trezire sunt forme tipice de angină. În mod paradoxal, intensitatea anginei poate fi scăzută după realizarea efortului fizic sau la al doilea efort (angină de încălzire)¹. Nitrații sublinguali ameliorează rapid angina. Simptomele sunt nelegate de respirație sau poziție. Pragul anginos și intensitatea simptomelor, pot varia considerabil de la zi la zi și chiar pe parcursul aceleași zile. Definițiile anginei tipice și atipice sunt sumarizate în Tabelul 3. Clasificarea, de altfel subiectivă, este una practică și cu valoare dovedită în stabilirea probabilității BCI obstructive^{2,3}. Studiile publicate încă din 2015, au raportat că majoritatea pacienților cu suspiciune de BCI prezintă durere toracică atipică sau non-anginoasă⁴⁻⁶, cu doar 10-15% dintre aceștia descriind angină tipică^{3,7-8}. Clasificarea societății cardiovasculare canadiene este încă utilizată pe scară largă ca sistem de clasificare⁹, pentru a cuantifica pragul activităților fizice la care apare simptomatologia (Tabel 4). În timpul examinării fizice a pacienților cu suspiciune de BCI este important de evaluat prezența anemiei, hipertensiunii arteriale, bolii cardiace valvulare, cardiomiopatiei hipertrofice, sau aritmiilor. Este de asemenea recomandat ca practicienii să efectueze indicele masa corporeală (IMC) și să caute dovada bolii cardiovasculare noncoronariene, care poate fi asimptomatică [include palparea pulsurilor periferice, auscultația carotidelor și femuralelor,

de asemenea efectuarea indicelui braț-gleznă (IBG)], precum și alte semne ale celorlalte comorbidități precum bolile tiroidiene, boala cronică de rinichi, sau diabetul zaharat. Aceste aspecte ar trebui integrate clinic și în contextul altor informații precum prezența tusei sau durerii usturătoare, ceea ce fac BCI și mai puțin improbabilă. Cu scopul de a clasifica simptomatologia, clinicianul poate de asemenea încerca reproducerea durerii prin palpate¹⁰ și dacă durerea cedează după administrarea de nitroglicerină (Tabel 3).

Tabelul 3. Clasificarea clinică tradițională a simptomelor suspecte pentru angină

Angină tipică	Îndeplinește cele trei caracteristici: (i) Disconfort cu caracter de constricție în fața pieptului, în gât, mandibulă, umăr, sau braț (ii) precipitat de efort fizic (iii) cedează la repaus sau la nitrați în 5 minute
Angină atipică	Îndeplinește două din aceste caracteristici.
Durere toracică non-anginoasă	Îndeplinește un singur sau niciun criteriu

3.1.1.1 Angină stabilă vs. instabilă

Angina instabilă poate avea una din cele trei forme de prezentare: (i) ca angină de repaus, ex durere cu natură caracteristică și localizare ce apare în repaus și cu durată prelungită (>20 min); (ii) angină nou instalată, ex instalare recentă (2 luni) a anginei moderat-severe (clasa canadiană II sau III); sau (iii) angină progresivă, ex angină în antecedente care crește în intensitate sau severitate, la un prag mai mic, și într-o perioadă scurtă de timp. Managementul anginei care îndeplinește aceste criterii se realizează conform recomandărilor de ghid ale SEC pentru managementul SCA. Angina nou instalată este general privită ca angina instabilă; în orice caz, dacă episodul anginos apare prima oară după un efort fizic intens și cedează la repaus, condiția prezentă s-ar încadra, mai degrabă, în definiția SCC decât ca angină instabilă. La pacienții cu angină instabilă identificați ca fiind cu risc scăzut, este recomandat ca algoritmul de diagnostic și prognostic prezentat în actualul Ghid, să fie aplicat după momentul depășirii episodul de instabilitate¹¹. Pacienții cu risc scăzut cu angină instabilă sunt caracterizați prin lipsa recurenței anginei, fără fenomene de insuficiență cardiacă, fără modificări în electrocardiograma (ECG) inițială sau ulterioare, și fără modificări în nivelul troponinei¹¹. În aceste condiții, o strategie de diagnostic non invazivă este recomandată înaintea deciziei unei invazive. Bazat pe definiția de mai sus, angina instabilă și cea stabilă se pot suprapune, și numeroși pacienți cu SCC trec prin perioade de angină instabilă.

3.1.1.2 Diferențierea între simptome cauzate de afectarea coronariană epicardică vs boala microvasculară/vasospastică

O diferențiere între simptomele cauzate de stenozele coronariene epicardice vs boala microvasculară/vasospastică nu se poate realiza cu certitudine. Încrederea în testele de ischemie sau descrierea anatomiei coronariene sunt deseori necesare, inevitabil, pentru excluderea BCI obstructive, boală obstructivă care poate fi absentă la pacienții simptomatici^{12,13}. O muncă de diagnostic pentru boala microvasculară sau vasospastică este discutată în Secțiunea 6 a acestui ghid.

3.1.2 Pasul 2: Comorbiditățile asociate și alte cauze ale simptomelor

Înainte efectuării oricărui test, trebuie apreciată starea generală a pacientului, comorbiditățile asociate și calitatea vieții. Dacă revascularizarea miocardică este improbabil să reprezinte o opțiune acceptabilă, testele viitoare pot fi reduse pentru indicația clinică minimă și astfel inițiată terapia adecvată, care poate include o schemă de medicamente antianginoase chiar dacă diagnosticul de BCI nu a fost în totalitate demonstrat. Testele imagistice funcționale neinvazive pentru ischemie pot fi o opțiune dacă este necesară verificarea diagnosticului (Figura 2). Dacă durerea este categoric non-anginoasă, alte teste diagnostice pot fi recomandate pentru identificarea altor cauze (gastrointestinale, pulmonare, musculoscheletale) pentru durerea toracică. Cu toate acestea, acești pacienți ar trebui de asemenea să beneficieze de modificările factorilor de risc bazate pe scoruri de risc cum ar fi SCORE (Systematic COronary Risk Evaluation) (www.heartscore.org)¹⁵.

3.1.3 Pasul 3: Testele de bază

Testarea de bază (prima linie) la pacienții cu suspiciune de BCI include testarea standard de laborator, o electrocardiogramă de repaus, posibil ECG ambulator, ecocardiografie de repaus și la pacienții selecțai radiografie toracică. Aceste evaluări pot fi realizate la pacientul ambulator.

3.1.3.1 Probe de biochimie

Investigațiile de laborator sunt utilizate pentru a identifica posibile cauze de ischemie pentru a stabili factorii de risc cardiovasculari și condițiile asociate, și pentru a determina prognosticul. Hemoglobina este parte integrate a hemogramei și atunci când există suspiciune clinică pentru tiroidopatie – profilul hormonilor tiroidieni oferă informații ce pot stabili legături cu cauza ischemiei. Valoarea glicemiei a jeun și hemoglobina glicată ar trebui repetate la fiecare pacient cu suspiciune de BCI. Dacă ambele sunt neconcludente, se recomandă un test de toleranță la glucoză¹⁶. Cunoașterea metabolismului glucozei este important pentru a recunoaște asocierea dintre diabet și complicațiile secundare cardiovasculare. Pacienții cu diabet zaharat ar trebui manageriați conform ghidului specific¹⁶. Un profil lipidic, incluzând valoarea colesterolului total, lipoproteinele cu densitate crescută (HDL-C), lipoproteinele cu densitate scăzută (LDL-C), și trigliceridele serice ar trebui, de asemenea, evaluate la orice pacient cu suspiciune de BCI pentru stabilirea profilului de risc al pacientului și stabilirea necesității tratamentului^{15,16}. Boala arterială periferică (BAP) și disfuncția renală crește probabilitatea BCI, și au impact negative asupra prognosticului¹⁸⁻²⁰. Prin urmare, funcția renală de bază ar trebui evaluată prin estimarea ratei de filtrare glomerulară (RFG). Poate fi rezonabil măsurarea valorii acidului uric, cum hiperuricemia este o comorbiditate frecventă și de asemenea poate afecta funcția renală. Dacă există suspiciune clinică de instabilitate a BCI, markeri biochimici sugestivi pentru injurie miocardică – precum troponina T sau troponina I – ar trebui măsurați, de preferat fragmentele înalt sensibile, și astfel, managementul adaptat ghidului pentru SCA fără supradenivelare de segment ST¹¹. Dacă se realizează dozarea fragmentelor înalt sensibile, valori scăzute ale troponinei pot fi detectate la numeroși pacienți cu angină stabilă. Troponina crescută se asociază cu prognostic rezervat²¹⁻²⁵ și există studii (mici) care susțin o posibilă valoare crescută în diagnosticul BCI^{26,27}, însă studii ulterioare

Tabelul 4. Gradarea severității anginei în funcție de efort conform Societății Canadiene Cardiovasculare

Grad	Descrierea severității anginei	
I	Angină doar la efort intens	Prezența anginei la efort intens, rapis sau activități (mers sau urcat scări).
II	Angină la efort moderat	Ușoară limitare a activităților obișnuite atunci când sunt efectuate rapid, după mese, la rece, în vânt, în condiții de stress emotional, sau pe parcursul primelor ore după trezire, dar de asemenea la urcat, mai mult de un etaj de scări obișnuite cu ritm și în condiții normale.
III	Angină la efort mic	Dificultăți în a merge una sau două străzi, sau în a urca un etaj cu ritm și în condiții normale.
IV	Angină de repaus	Angină declanșată în lipsa efortului

sunt necesare pentru verificarea utilității acestor date la pacienții cu suspiciune de BCI. În timp ce numeroși biomarkeri pot fi utili în predicția prognosticului (vezi Secțiunea 5), aceștia nu au încă rol în diagnosticarea BCI obstructive.

3.1.3.2 Electrocardiograma de repaus și monitorizarea în ambulator

Paradigma diagnosticului ischemiei miocardice a fost, timp de aproape un secol, bazată pe detectarea modificărilor de repolarizare, în principal sub forma subdenivelărilor de segment ST. Astfel, electrocardiograma de suprafață în 12 derivații rămâne o componentă indispensabilă în evaluarea inițială a pacientului cu durere toracică anterioară fără o cauză evidentă non-cardiacă. Două scenarii clinice sunt întâlnite: (i): pacient fără simptomatologie de durere toracică sau disconfort, și (ii) pacient cu simptomatologie anginoasă continuă.

Prima situație este mult mai des întâlnită și o ECG normală de repaus este adesea înregistrată. Totuși, chiar și în absența anomaliilor de repolarizare, o ECG poate demonstra semne indirecte de afectare coronariană aterosclerotică, cum sunt semnele unui infarct miocardic vechi (unde Q patologice) sau tulburări de conducere (în principal bloc de ramură stângă, BRS, și tulburări de conducere atrioventriculară). Fibrilația atrială (FiA) este des întâlnită la pacienții cu durere toracică (adesea atipică). Subdenivelarea de segment ST din timpul tahiaritmiilor supraventriculare nu are rol predictiv pentru boală coronariană ischemică obstructivă.³⁶⁻³⁹

ECG poate fi crucială pentru diagnosticul ischemiei miocardice dacă modificările de segment ST în dinamică sunt înregistrate în timpul crizei anginoase. Diagnosticul anginei Prinzmetal și anginei vasospastice este bazat pe evidențierea modificărilor tipice tranzitorii de supradenivelare sau subdenivelare de segment ST în timpul unei crize anginoase (cel mai frecvent în repaus).

Monitorizarea și înregistrarea ECG pe termen lung, în regim ambulator, poate fi utilizată pentru a înlocui testul de efort. Totuși, monitorizarea ECG în 12 derivații poate fi luată în considerare la o categorie selectată de pacienți pentru a evidenția episoadele anginoase ce nu sunt legate de exercițiul fizic. Monitorizarea ambulatorie ECG poate evidenția ischemie miocardică silențioasă la pacienții cu sindroame coronariene cronice, dar rareori adaugă informație diagnostică sau prognostică relevantă ce nu ar fi putut fi obținută prin testare ECG de efort.⁴⁰ Modificările ECG sugestive pentru ischemie în timpul monitorizării ECG ambulatorii sunt foarte frecvente la femei, dar acestea nu se corelează cu rezultatele obținute în timpul testului ECG de efort.⁴¹ Un lucru important de notat, strategiile terapeutice ce adresează ischemiei silențioase detectată prin monitorizarea ambulatorie a ECG, nu au demonstrat beneficii clare din punct de vedere al supraviețuirii.^{42,43}

3.1.3.3 Ecocardiografia și rezonanța magnetică nucleară de repaus

Un studiu ecocardiografic de repaus va aduce informații importante cu privire la funcția și anatomia cardiacă. Frația de ejeție a ventriculului stâng (FEVS) este adesea normală la pacienții cu SCC.⁴⁴ O diminuare a funcției VS și/sau tulburări de cinetică segmentară pot crește suspiciunea de afectare miocardică ischemică.⁴⁵

Electrocardiograma de repaus în managementul inițial de diagnostic al pacienților suspecți cu boală coronariană ischemică

Monitorizarea electrocardiografică în ambulator în cadrul managementului diagnostic inițial al pacienților cu suspiciune de boală coronariană ischemică în timp ce un tipar al disfuncției de VS ce urmărește distribuția teoretică a teritoriului arterelor coronare este tipic la pacienții ce au suferit un infarct miocardic.^{46,47} Evidențierea tulburărilor de cinetică segmentară po-

Recomandări	Clasă	Nivel
Dacă evaluarea sugerează instabilitate clinică sau SCA, măsurători repetate ale troponinei, preferabil înalt-sensibilă sau ultrasensibilă, sunt recomandate pentru eliminarea injuriei miocardice asociate SCA.	I	A
Următoarele analize de sânge sunt recomandate la toți pacienții:		
• Hemogramă completă (inclusiv hemoglobina);	I	B
• Măsurarea creatininei și estimarea funcției renale;	I	A
• Profil lipidic (inclusiv LDL-C);	I	A
Este recomandat screeningul pentru diabetul zaharat de tip 2 la pacienții cu suspiciune SCC sau SCC constituit cu HbA1C și măsurători ale glucozei serice, și chiar test de toleranță la glucoză dacă valorile HbA1C sau rezultatele glicemiilor sunt neconcludente.	I	B
Evaluarea funcției tiroidiene este recomandată în cazul suspiciunii clinice a dezechilibrelor tiroidiene.	I	C

SCA – sindrom coronarian acut; BCI – boală coronariană ischemică; SCC – sindrom coronarian cronic; HbA1C – hemoglobină glicată; LDL-C – colesterol lipoproteine cu densitate scăzută.

Recomandări	Clasă ^a	Nivel ^b
O ECG de repaus în I2 derivații este recomandată tuturor pacienților cu durere toracică anterioară fără o cauză evidentă non-cardiacă.	I	C
O ECG de repaus în I2 derivații este recomandată tuturor pacienților în timpul sau imediat după un episod de angină suspiciunată a fi responsabil de instabilitatea clinică a BCI.	I	C
Modificările de segment ST înregistrate în timpul unei tahiaritmii supraventriculare nu trebuie folosite ca dovezi de BCI.	III	C

BCI = boală coronariană ischemică; SCC = sindrom coronarian cronic; ECG = electrocardiogramă

^a Clasă de recomandare.

^b Nivel de evidență.

Recomandări	Clasă ^a	Nivel ^b
Monitorizarea ECG în ambulator este recomandată pacienților cu durere toracică anterioară și suspiciune de aritmii.	I	C
Înregistrarea ECG în ambulator, de preferință monitorizarea prin ECG în I2 derivații, trebuie luată în considerare la pacienții cu suspiciune de angină vasospastică.	IIa	C
Monitorizarea ECG în ambulator nu trebuie utilizată ca examinare de rutină la pacienții cu suspiciune de SCC.	III	C

BCI = boală coronariană ischemică; SCC = sindrom coronarian cronic; ECG = electrocardiogramă

^a Clasă de recomandare.

^b Nivel de evidență.

te fi dificilă prin evaluare vizuală, iar detectarea scurțării post-sistolice prin tehnici imagistice de strain poate fi utilă la pacienții ce aparent au funcție normală de VS, dar prezintă și suspiciune de SCC.⁴⁸⁻⁵⁰ Disfuncția diastolică a VS a fost raportată ca semn inițial al disfuncției miocardului ischemic și poate fi, de asemenea, un indicator pentru disfuncția microvasculară.^{51,52}

Ecocardiografia este o unealtă clinică importantă pentru excluderea altor cauze de durere toracică și aceasta ne ajută în diagnosticul bolilor cardiace concomitente precum bolile cardiace valvulare, insuficiența cardiacă, majoritatea cardiomiopatiilor, dar este important a reține că acestea vor coexista adesea cu boala coronariană ischemică obstructivă. Utilizarea unei substanțe de contrast ecocardiografic poate fi utilă la pacienții cu fereastră ecografică dificilă.⁵⁴

Rezonanța magnetică nucleară (RMN) poate fi luată în considerare la pacienții cu suspiciune de BCI atunci când examinarea ecocardiografică (inclusiv cu substanță de contrast) nu este concludentă.⁵⁵ RMN va furniza informații utile despre anatomia cardiacă și funcția sistolică ventriculară în mod similar unei ecocardiografii la pacienții fără contraindicații pentru

această procedură. RMN poate evalua funcția ventriculară globală și regională,⁵⁶ iar utilizarea de gadolinium poate evidenția un tipar caracteristic de miocard cicatricial la pacienții care au avut un infarct miocardic.⁵⁷

Evaluarea funcției VS este importantă pentru toți pacienții în vederea stratificării riscului (vezi *Date Suplimentare Secțiunea 3.2*) și trebuie efectuată tuturor pacienților simptomatici ce prezintă suspiciune de BCI. Managementul pacienților cu angină sau simptomatologie de insuficiență cardiacă, cu FEVS scăzută <40% sau cu FEVS moderat-scăzută, 40-49%, este descris în secțiunea 4 a Ghidului.

Ecocardiografia de repaus și rezonanța magnetică nucleară în managementul diagnostic inițial al pacienților cu suspiciune de boală coronariană ischemică

Recomandări	Clasă ^a	Nivel ^b
O ecocardiografie transtoracică de repaus este recomandată tuturor pacienților pentru: 1. Excluderea altor cauze de angină; 2. Identificarea tulburărilor de cinetică segmentară sugestive de BCI; 3. Măsurarea FEVS pentru stratificarea riscului; 4. Evaluarea funcției diastolice. ^{44,45,52,58}	I	B
Evaluarea ecografică a arterelor carotide trebuie luată în considerare și efectuată de către clinicieni pregătiți corespunzător, cu scopul de a detecta plăci de aterom la pacienții cu suspiciune de SCC fără afectare aterosclerotică cunoscută.	IIa	C
RMN poate fi considerată la pacienții cu ecocardiografie neconcludentă.	IIb	C

BCI = boală coronariană ischemică; SCC = sindrom coronarian cronic; RMN = rezonanță magnetică nucleară; FEVS = fracție de ejeție a ventriculului stâng

^a Clasă de recomandare.

^b Nivel de evidență.

3.1.3.4 Radiografia cord-pulmon

Radiografia este utilizată în mod frecvent pentru evaluarea pacienților cu durere toracică anterioară. Totuși, în cadrul SCC, aceasta nu oferă informații specifice pentru diagnostic sau pentru stratificarea riscului. Acest test poate fi util uneori în evaluarea pacienților cu suspiciune de insuficiență cardiacă. Radiografia cord-pulmon poate fi utilă la pacienții cu afectare pulmonară care adesea asociază și boală coronariană ischemică, sau pentru a exclude o altă cauză de durere toracică anterioară în prezentările atipice.

3.1.3.4 Pasul 4: Evaluarea probabilităților pre-test și clinice de boală coronariană ischemică

Performanța metodelor disponibile pentru diagnostic în cadrul bolii coronariene obstructive (probabilitatea ca pacientul să aibă boala dacă testul este anormal și probabilitatea ca pacientul să nu aibă boala

dacă testul este normal) depinde de prevalența bolii în populația studiată, respectiv depinde de probabilitatea ca pacientul să aibă BCI. Testele diagnostice sunt cel mai utile atunci când probabilitatea este intermediară. Atunci când probabilitatea este înaltă, un număr mare de pacienți trebuie testat pentru a identifica puținii pacienți sănătoși, astfel un test negativ poate rareori să excludă prezența bolii coronariene obstructive (valoarea predictivă negativă este mică).

Atunci când probabilitatea este scăzută, un test negativ poate exclude boala, însă cu cât probabilitatea este mai mică, cu atât crește probabilitatea pentru un test fals-positiv (test pozitiv în absența bolii coronariene obstructive). La pacienții încadrați în limitele extreme ale spectrului de probabilitate este astfel rezonabil să ne abținem de la testarea diagnostică și să presupunem că pacientul are sau nu boală coronariană obstructivă în funcție de evaluarea clinică. Probabilitatea de boală coronariană obstructivă este influențată de prevalența bolii în populația studiată precum și de caracteristicile clinice ale fiecărui pacient. Un model predictiv simplu poate fi utilizat pentru a estima probabilitatea pre-test (PPT) pentru boală coronariană obstructivă, bazat pe vârstă, sex și descrierea simptomelor⁵⁹. În versiunea anterioară a Ghidului,⁶⁰ estimarea PPT s-a bazat pe informații obținute de Genders et al.,⁶¹ ce au îmbunătățit informațiile colectate anterior de Diamond și Forrester.⁵⁹ În mod notabil, prevalența bolii pentru o anumită combinație de vârstă, sex și natură a simptomatologiei a fost mai mică decât în datele obținute de Diamond și Forrester. De la publicarea versiunii precedente a Ghidurilor, câteva studii au indicat că prevalența bolii coronariene obstructive în rândul pacienților cu suspiciune de boală coronariană este mai mică față de informațiile prezentate în Ghidul anterior.^{7,8,62,63}

O analiză⁶⁴ combinată a 3 studii de cohortă contemporane ce a inclus pacienți cu suspiciune de boală

coronariană ischemică,^{7,8,62} a indicat că PPT bazată pe vârstă, sex și simptomatologie este aproximativ o treime din cea prezisă de modelul utilizat în versiunea precedentă de Ghiduri.^{57,62} Supraestimarea PPT reprezintă un factor important ce contribuie la rezultatele reduse de diagnostic ale testelor non-invasive și invazive. Noul set de PPT prezentat în Tabelul 5 poate reduce în mod substanțial nevoia de teste invazive și non-invasive la pacienții cu suspiciune de boală coronariană ischemică stabilă. Tabelul include acum pacienți ce se prezintă cu dispnee ca simptom principal. Totuși, trebuie notat că PPT prezentată în Tabelul 5 (precum și tabelele PPT în versiunile precedente de Ghiduri) sunt bazate în principal pe pacienți din țări cu risc cardiovascular scăzut și poate să varieze între regiuni și țări.

Radiografia cord-pulmon în managementul diagnostic inițial al pacienților cu suspiciune de boală coronariană ischemică

Recomandare	Clasă ^a	Nivel ^b
Radiografia cord-pulmon este recomandată pacienților cu prezentare atipică, semne și simptome de IC sau suspiciune de boală pulmonară	I	C

IC = Insuficiență cardiacă

^a Clasă de recomandare.

^b Nivel de evidență.

Aplicarea noilor PPT (Tabelul 5) are importante consecințe pentru îndrumarea pacienților către testele diagnostice.

Dacă un test diagnostic ar fi amânat la pacienții cu o nouă PPT <15%, aceasta ar rezulta într-o creștere mare a proporției de pacienți la care testarea diagnostică nu ar fi recomandată, deoarece mai mulți pacienți sunt clasificați ca având un PPT <15%. Din date derivate din studiul PROMISE (*Prospective Multi-center Imaging Study for Evaluation of Chest pain*), 50% dintre pacienții ce au fost anterior clasificați ca având o probabilitate intermediară de boală coronariană ischemică, au fost reclasificați cu o PPT <15% conform

Tabelul 5. Probabilități pre-test de boală coronariană obstructivă într-un grup de 15.815 pacienți simptomatici în funcție de vârstă, sex și natura simptomatologiei într-o analiză combinată⁶⁴ din date contemporane^{7,8,62}

Vârstă	Tipică		Atipică		Non-anginoasă		Dispneea	
	Bărbați	Femei	Bărbați	Femei	Bărbați	Femei	Bărbați	Femei
30–39	3%	5%	4%	3%	1%	1%	0%	3%
40–49	22%	10%	10%	6%	3%	2%	12%	3%
50–59	32%	13%	17%	6%	11%	3%	20%	9%
60–69	44%	16%	26%	11%	22%	6%	27%	14%
70+	52%	27%	34%	19%	24%	10%	32%	12%

BCI = Boală coronariană ischemică; PPT = probabilitate pre-test.

^a În plus față de grupele clasice Diamond și Forrester,⁵⁹ pacienții cu doar cu dispnee sau cu dispnee ca simptom principal sunt incluși. Zonele colorate în verde închis denotă grupele pentru care testarea non-invasivă este cea mai utilă (PPT > 15%). Zonele colorate în verde deschis reprezintă grupele cu PPT de boală coronariană ischemică între 5-15%, la care testarea diagnostică poate fi luată în considerare după evaluarea probabilității clinice bazate pe factorii de modificare a PPT prezenți în Figura 3.

noilor PPT.⁶² În datele derivate din analiza combinată⁶⁴ (Tabelul 5), 57% dintre toți pacienții au fost reclasificați către o PPT <15%.

Studiile au arătat că prognosticul pacienților clasificați cu noua PPT <15% este bun (risc anual de deces cardiovascular sau infarct miocardic <1%).^{7,62} Astfel, testarea de rutină a pacienților cu PPT <15% poate fi amânată în siguranță, cu reducerea numărului de proceduri și a costurilor inutile.

Studii recente au demonstrat, de asemenea, că atunci când este testată, adevărata prevalență a bolii coronariene obstructive este <5% la pacienții cu PPT <15% conform versiunii din 2013 a Ghidurilor.^{7,63} Altfel, Task Force-ul actual recunoaște că performanța testelor diagnostice la pacienții cu o nouă PPT de 5-15% reflectă mai bine practica clinică actuală și poate fi luată în considerare, în mod particular dacă simptomatologia este limitantă și necesită clarificare.^{7,63} Preferința pacientului, resursele locale și disponibilitatea testelor, judecata clinică precum și informarea corectă a pacienților rămân importante atunci când se ia decizia de continua testarea diagnostică non-invazivă pentru fiecare pacient, în mod individualizat, atunci când PPT este între 5-15%, iar probabilitatea crescută de rezultat fals-positiv trebuie luată în considerare. Pacienții cu o PPT ≤5% pot fi considerați ca având o probabilitate atât de mică de boală încât testarea diagnostică nu trebuie efectuată decât atunci când sunt argumente convingătoare. Implementarea noilor PPT indică că pacienții nu trebuie trimiși de rutină direct către evaluarea invazivă decât atunci când date clinice sau de altă natură indică o probabilitate înaltă de boală coronariană obstructivă.

Modelele clinice ce încorporează informații cu privire la factorii de risc cardiovascular, modificări ale ECG de repaus sau calcificări coronariene au îmbunătățit identificarea pacienților cu boală coronariană obstructivă spre deosebire de modelele ce utilizează doar vârsta, sexul și simptomatologia.^{3,7,60,65-68} Astfel, prezența factorilor de risc cardiovascular (istoric familial de boală cardiovasculară, dislipidemie, diabet zaharat, hipertensiune, tabagism și alți factori ai stilului de viață) care cresc probabilitatea de boală coronariană obstructivă, poate fi folosită ca modificator al estimării PPT. Dacă sunt prezente, modificările de undă Q, segment ST sau undă T pe ECG, disfuncția de VS sugestivă de ischemie și modificările la testul ECG de efort, precum și informații despre scorul de calciu coronarian obținut prin tomografie computerizată (CT), pot fi folosite pentru a îmbunătăți estimarea PPT pentru boală coronariană obstructivă.^{3,69} În

particular, absența calciului la nivel coronarian (scor Agatston = 0) se asociază cu o prevalență scăzută de boală coronariană obstructivă (<5%), și risc de deces sau infarct miocardic non-fatal mic (risc anual <1%).^{69,70} Totuși, trebuie luat în considerare faptul că absența calcificărilor de la nivel coronarian nu exclude prezența unei stenoze coronariene cauzată de o leziune aterosclerotică non-calcificată,⁷⁰ în timp ce prezența calcificărilor coronariene este un predictor slab pentru boală coronariană obstructivă.⁶⁹ Deși utilizarea optimă a acestor factori pentru îmbunătățirea evaluării PPT nu a fost încă stabilită, aceștia trebuie luați în considerare în plus pe lângă PPT bazată pe sex, vârstă și natura simptomatologiei, pentru a determina probabilitatea clinică totală pentru boală coronariană obstructivă, aspect sumarizat în Figura 3. Acest lucru este în mod particular important în rafinarea probabilității de boală coronariană ischemică la pacienții cu PPT de 5-15% bazată pe vârstă, sex și natura simptomatologiei.

3.1.3.5 Pasul 5: Selectarea testelor potrivite

La pacienții la care revascularizarea este zadarnică datorită comorbidităților și a calității globale a vieții, diagnosticul bolii coronariene ischemice poate fi pus clinic și poate fi efectuat doar tratament medicamentos. Dacă diagnosticul bolii coronariene ischemice este neclar, determinarea unui diagnostic utilizând imagistică funcțională non-invazivă pentru ischemie miocardică înaintea începerii tratamentului este rezonabilă (Figura 2).

La un pacient cu suspiciune clinică înaltă de boală coronariană ischemică, cu simptomatologie ce nu cedează la tratamentul medicamentos sau angină tipică la un prag mic de efort fizic, împreună cu o evaluare clinică inițială (ce include ecocardiografie, iar pentru pacienți selectați test ECG de efort) ce indică un risc înalt de evenimente, este justificată efectuarea directă a angiografiei coronariene invazive fără alte teste diagnostice. În astfel de circumstanțe, indicația de revascularizare ar trebui să fie bazată pe confirmarea invazivă a semnificației hemodinamice a stenozelor.^{71,72}

La alți pacienți, la care boala coronariană ischemică nu poate fi exclusă exclusiv prin evaluare clinică, testele non-invazive de diagnostic sunt recomandate pentru stabilirea diagnosticului și evaluarea riscului de evenimente. Ghidurile actuale recomandă ca test inițial de diagnostic al bolii coronariene ischemice fie utilizarea imagisticii non-invazive funcționale fie a imagisticii anatomice prin angiografie coronariană prin tomografie computerizată (angio-CT coronarian).

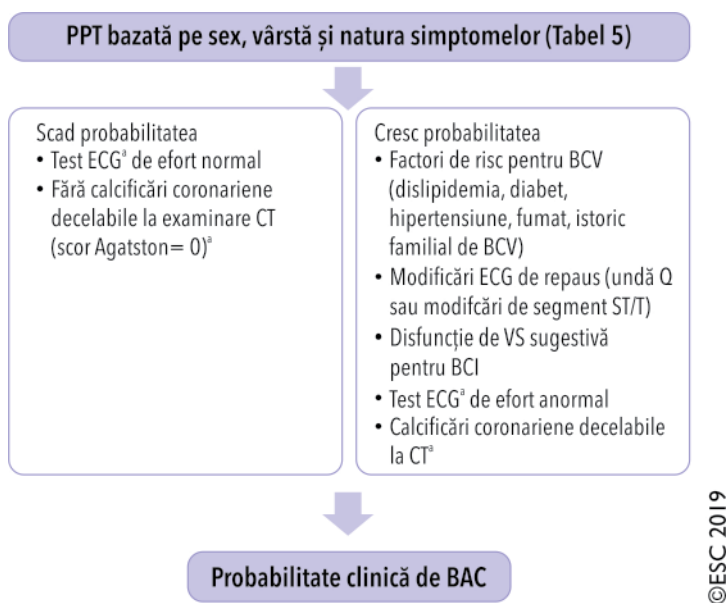


Figura 3. Determinanții probabilității clinice de boală coronariană obstructivă. BCI = boală coronariană ischemică; CT = tomografie computerizată, BCV = boală cardiovasculară, ECG = electrocardiogramă, VS = ventricul stâng, PPT = probabilitatea pre-test.

^a Atunci când este disponibil.

3.1.5.1 Teste funcționale non-invasive

Testele funcționale non-invasive utilizate în diagnosticul bolii coronariene ischemice obstructive sunt create pentru a detecta ischemia miocardică prin modificări ECG, tulburări de cinetică segmentară evidențiate prin RMN sau ecocardiografie de stres, prin modificări de perfuzie miocardică înregistrate prin tomografie computerizată cu emisie de fotoni individuali (SPECT) sau emisie de pozitroni (PET-CT), sau prin tehnici RMN sau ecocardiografice ce utilizează substanță de contrast. Ischemia poate fi provocată utilizând efortul fizic sau agenți de stres farmacologic, fie prin creșterea travaliului mușchiului cardiac și astfel a necesarului de oxigen, sau prin inducerea unei heterogenități de perfuzie miocardică prin vasodilatație. Testele funcționale non-invasive sunt asociate cu o acuratețe înaltă în detectarea stenozelor limitante de flux atunci când sunt comparate cu testele funcționale invazive rezerva fracțională de flux, FFR).⁷³ Totuși, ateroscleroza coronariană de grad mic, ce nu cauzează ischemie miocardică, va rămâne nedetectată prin testarea funcțională iar în prezența unui test funcțional negativ, pacienții trebuie consiliați cu privire la modificarea factorilor de risc în funcție de graficele și recomandările actuale.

3.1.5.2 Evaluarea anatomică non-invasivă

Evaluarea anatomică non-invasivă, prin vizualizarea lumenului și peretelui arterei coronare utilizând sub-

stanță de contrast, poate fi efectuată prin tomografie computerizată coronariană cu substanță de contrast (angio-CT coronarian), tehnică ce oferă acuratețe înaltă în detectarea stenozelor coronariene obstructive definite coronarografic⁷³ deoarece ambele teste sunt bazate pe anatomia coronariană. Totuși, stenozele estimate vizual a fi între 50-90% nu sunt neapărat semnificative funcțional (nu produc mereu ischemie miocardică).^{73,74} Astfel, un test funcțional non-invasiv sau invaziv este recomandat pentru continuarea evaluării stenozelor detectate prin angio-CT sau coronarografie, cu excepția unei stenozes severe (>90%), evidențiată prin coronarografie. Prezența sau absența aterosclerozei coronariene non-obstructive la examinarea angio-CT oferă informații legate de prognostic și poate fi utilizată pentru ghidarea terapiei de prevenție.⁷⁵ Studiul SCOT-HEART (*Scottish Computed Tomography of the HEART*) a demonstrat o rată semnificativ mai mică a obiectivului combinat de moarte cardiovasculară sau infarct miocardic non-fatal (2.3 vs. 3.9% pe o perioadă de urmărire de 5 ani) la pacienții la care angio-CT a fost efectuat adăugând testelor de rutină, în principal testării ECG de efort.⁶ Alte studii clinice randomizate, de tip prospectiv, au demonstrat că testarea diagnostică prin angio-CT coronarian se asociază cu rezultate clinice similare imagisticii funcționale la pacienții cu suspiciune de boală coronariană ischemică.^{4,6,76} La pacienții cu boală coronariană

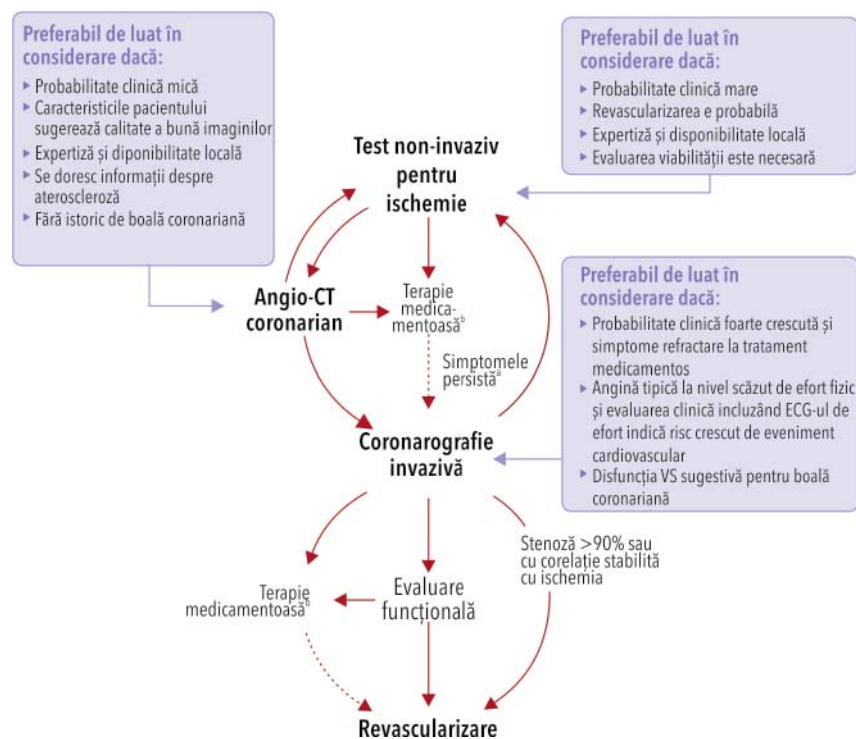
ischemică extinsă, examinarea angio-CT coronarian completată prin examinare FFR pe bază de angio-CT nu a fost inferioară vs. coronarografie și testare FFR în ceea ce privește luarea unei decizii de identificare a leziunilor țintă pentru revascularizare.⁷⁷

3.1.5.3 Rolul testului ECG de efort

Testul ECG de efort are performanță de diagnostic inferioară atunci când este comparat cu alte testări diagnostice invazive și prezintă putere limitată de a diagnostica sau de a exclude boala coronariană ischemică obstructivă.⁷³ De la publicarea versiunii anterioare a Ghidului, diverse studii clinice randomizate (RCT) au comparat efectele strategiilor de diagnostic bazate pe testare ECG de efort sau utilizarea unui test de diagnostic imagistic alternativ^{6,78,79} în ceea ce privește rezultatele clinice. Aceste studii au arătat că adăugarea examinării angio-CT coronarian^{5,6,78,80} sau a imagisticii funcționale⁷⁹ clarifică diagnosticul, permite utilizarea țintită a intervențiilor de prevenție și reduce riscul potențial de infarct miocardic, prin comparație cu testul ECG de efort. Unele studii din registre, deși

nu toate, au arătat beneficii similare în ceea ce privește utilizarea unui test diagnostic imagistic la pacienții tratați în practica de zi cu zi.^{81,82} Astfel, aceste Ghiduri recomandă utilizarea unui test diagnostic imagistic altul decât testul ECG de efort ca prim test de diagnostic pentru diagnosticul de boală coronariană ischemică obstructivă.

Un test ECG de efort de sine stătător poate fi considerat ca o alternativă pentru diagnosticul bolii coronariene ischemice obstructive dacă alte teste imagistice nu sunt disponibile, având în vedere riscul de rezultate fals negative și fals pozitive.^{73,83} Un test ECG de efort nu prezintă valoare diagnostică la pacienții cu modificări ale ECG de repaus ce interferă cu interpretarea modificărilor de segment ST în timpul efortului (ex. BRS, ritm cardiostimulat, sindrom Wolf-Parkinson-White, subdenivelare de segment ST ≥ 0.1 mV sau pacienți tratați cu digitală). Un test ECG de efort oferă informații clinice complementare utile și informații cu privire la prognostic, pe lângă modificările ECG *per se*. Astfel, efectuarea unui test ECG de efort poate fi luată în considerare la o anumită catego-



©ESC 2019

Figura 4. Principalele căi de diagnostic la pacienții simptomatici cu suspiciune de boală coronariană ischemică. În funcție de prezentarea clinică și sistemul de sănătate, diagnosticul pacientului poate fi inițiat cu oricare dintre cele 3 opțiuni: testare non-invazivă, angiografie coronariană prin tomografie computerizată sau coronarografie. Prin fiecare braț al algoritmului, sunt culese informații atât anatomice cât și funcționale pentru a avea o strategie de diagnostic și terapeutică corespunzătoare. Modificarea factorilor de risc trebuie considerată pentru toți pacienții. BCI = boală coronariană ischemică, angio-CT = angiografie coronariană prin tomografie computerizată, ECG = electrocardiogramă, VS = ventricul stâng. ^a A se lua în considerare angina microvasculară. ^b Medicație antianginoasă și/sau modificarea factorilor de risc.

rie de pacienți pentru a ajuta în cadrul evaluării clinice și a simptomatologiei, a modificărilor de segment ST, a toleranței la efort, a aritmiilor, a răspunsului tensiional, precum și pentru evaluarea riscului de evenimente adverse.

3.1.5.4 Selectarea testelor diagnostice

Diagnosticul de boală coronariană ischemică obstructivă poate fi stabilit utilizând atât un test funcțional cât și un test anatomic. Un rezumat al principalelor căi de diagnostic este reprezentat în Figura 4. Pentru luarea deciziei de revascularizare sunt necesare informații atât despre anatomie cât și despre ischemia miocardică.

3.1.5.5 Impactul probabilității clinice asupra selectării unui test diagnostic

Fiecare test non-invaziv de diagnostic prezintă un interval particular de probabilitate clinică pentru boala coronariană ischemică obstructivă, interval în care utilitatea și aplicabilitatea testului sunt maxime. Riscurile relative ale testelor constituie parametri utili ai abilităților testelor de a clasifica corect pacienții și pot fi utilizate pentru a facilita selectarea celui mai util test pentru fiecare pacient în parte.^{73,84} Având în vedere probabilitatea clinică de boală coronariană ischemică obstructivă și riscul relativ al unui anumit test, putem evalua probabilitatea post-test de boală coronariană ischemică obstructivă după efectuarea testului. Utilizând această abordare, se pot estima intervalele optime de probabilitate clinică pentru fiecare test în parte, iar astfel pacienții pot fi reclasificați din grupa de probabilitate post-test intermediară în grupa de probabilitate post-test scăzută sau înaltă de boală coronariană ischemică (Figura 5).⁷³

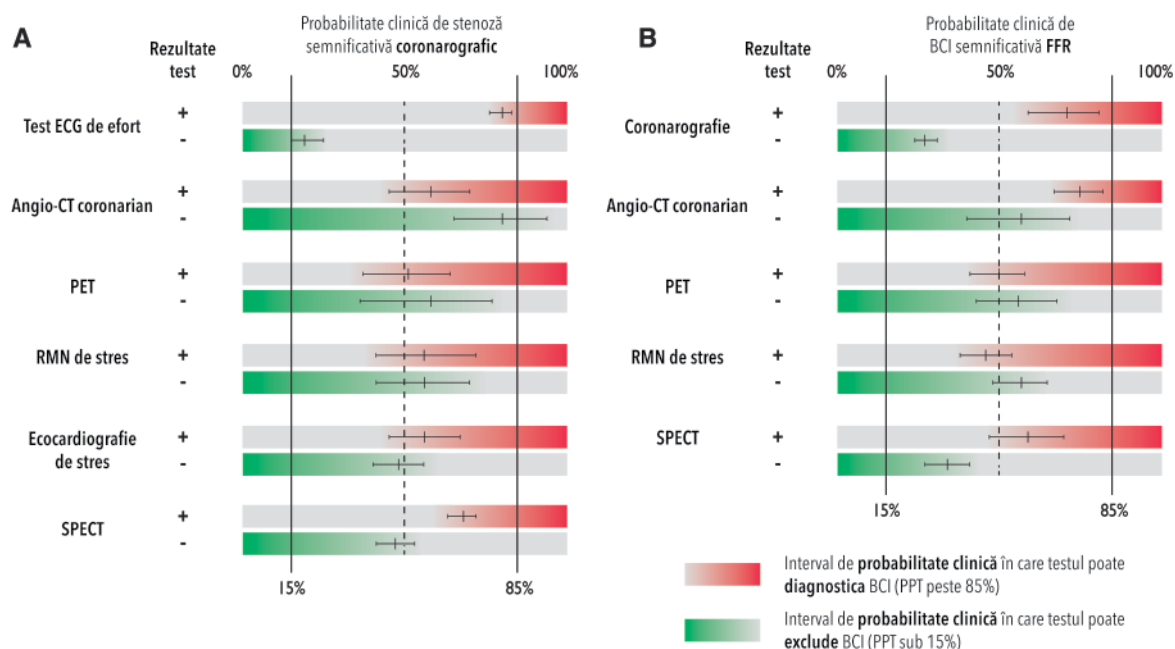
Examenul angio-CT coronarian este testul preferat la pacienții cu un interval mai mic de probabilitate clinică de a avea BCI, fără un diagnostic anterior de BCI și care prezintă caracteristici asociate cu o probabilitate crescută de calitate optimă a imaginilor. Acest test detectează ateroscleroza coronariană subclinică, dar poate de asemenea să excludă cu acuratețe stenozele coronariene semnificative atât anatomic cât și funcțional (Figura 5). Angio-CT-ul coronarian are precizie mai mare atunci când este efectuat în populații de pacienți cu probabilitate clinică scăzută de BCI. Studiile care au evaluat consecințele utilizării examinării angio-CT coronarian până în acest moment au utilizat predominant pacienți cu o probabilitate clinică mică.^{4,5}

Testele funcționale non-invazive pentru ischemie au, în mod tipic, o putere de diagnostic mai mare. În

studii, testele funcționale imagistice au fost asociate cu mai puține trimiteri către coronarografie comparativ cu o strategie bazată pe imagistică anatomică.^{55,76,86} Înaintea efectuării deciziilor de revascularizare, evaluarea funcțională a ischemiei (fie invazivă, fie non-invazivă) este necesară pentru majoritatea pacienților. Astfel, testarea funcțională non-invazivă poate fi preferată pentru pacienții aflați la capătul înalt al probabilității clinice dacă o procedură de revascularizare este probabilă sau dacă pacienții au fost diagnosticați anterior cu BCI.

Pentru pacienții la care se suspicionează BCI, dar care au o probabilitate clinică foarte mică ($\leq 5\%$) de BCI, trebuie excluse alte cauze cardiace de durere toracică anterioară, iar factorii de risc cardiovascular trebuie controlați, în funcție de scorurile de risc. Pentru pacienții ce prezintă crize anginoase de repaus repetate trebuie luat în considerare un diagnostic de angină vasospastică, iar managementul trebuie efectuat în mod corespunzător (vezi Secțiunea 6).

În plus față de acuratețea diagnostică și probabilitatea clinică, selectarea testului non-invaziv depinde de alte caracteristici ale pacientului, expertiza locală și disponibilitatea testelor. Unele teste diagnostice pot fi mai potrivite pentru anumiți pacienți. Spre exemplu, ritmul cardiac neregulat și prezența calcificărilor coronariene sunt asociate cu o creștere a probabilității de achiziție a unor imagini de calitate nedagnostică prin angio-CT coronarian, și astfel, această metodă nu este recomandată în aceste cazuri.⁸⁵ Ecocardiografia de stres sau imagistica de perfuzie SPECT pot fi combinate cu testarea dinamică de efort și pot fi preferate dacă sunt necesare informații suplimentare ce pot fi obținute prin testul la efort fizic, cum ar fi toleranța la efort sau răspunsul cardiac la efort. Testul ECG de efort nu poate fi utilizat cu scop diagnostic în prezența modificărilor ECG ce previn identificarea modificărilor ischemice. Riscurile legate de fiecare test diagnostic necesită să fie evaluate în raport cu beneficiile pentru fiecare individ în parte.⁸⁷ Spre exemplu, expunerea la radiația ionizantă asociată cu angio-CT-ul coronarian și imagistica de perfuzie nucleară trebuie luată în considerare, mai ales în rândul indivizilor tineri.⁸⁷ În mod similar, trebuie luate în considerare contraindicațiile pentru agenții farmacologici stresori și substanța de contrast (contrast pe bază de iod și chelați pe bază de gadolinium). Atunci când se utilizează testele în mod corespunzător, beneficiul clinic derivat din diagnosticul precis și terapia instituită depășesc riscurile potențiale ale testului.⁸⁷



© ESC 2019

Figura 5. Intervale de probabilitate clinică de boală coronariană ischemică în care un test efectuat poate pune diagnosticul (roșu) sau poate exclude (verde) boala coronariană ischemică obstructivă. (A) Standardul de referință este reprezentat de evaluarea anatomică utilizând coronarografia invazivă. (B) Standardul de referință este evaluarea funcțională utilizând rezerva fracțională de flux. De notat că la punctul (B) datele referitoare la ecocardiografia de stres și tomografia computerizată prin emisii de fotoni individuali sunt mai limitate decât cu alte tehnici.⁷³ Semnele țintă marchează valorile și intervalele de încredere 95%. Figură adaptată după Knuuti et al.⁷³ BCI = boală coronariană ischemică, RMN = rezonanță magnetică nucleară, angio-CT coronarian = angiografie coronariană prin tomografie computerizată, ECG = electrocardiogramă, FFR = rezervă de flux coronarian, PET = tomografie cu emisii de pozitroni, SPECT = tomografie computerizată cu emisii de fotoni individuali.

3.1.5.6 Testarea invazivă

În scopuri diagnostice, coronarografie este necesară doar pacienților cu suspiciune de BCI în cazurile în care testarea non-invazivă a fost neconcludentă sau, în mod excepțional, pacienților ce practică anumite profesii, datorită considerentelor de reglementare profesională.⁸⁸

Totuși, coronarografia poate fi indicată dacă evaluarea non-invazivă sugerează un risc înalt pentru evenimente și, de asemenea, pentru determinarea opțiunilor de revascularizare.⁸⁸

Pentru un pacient cu o probabilitate clinică înaltă de BCI și simptomatologie refractară la terapia medicamentoasă optimă sau dacă pacientul prezintă angină tipică la prag mic de efort fizic și evaluarea clinică inițială evidențiază un risc înalt de evenimente adverse, coronarografia precoce fără o stratificare anterioară non-invazivă a riscului poate fi o metodă rezonabilă pentru identificarea leziunilor cu potențial de revascularizare (Figura 4). Evaluarea funcțională invazivă trebuie complementată prin coronarografie, în mod particular la pacienții cu stenoze coronariene de 50-90% sau afectare coronariană multivasculară, având în vedere discrepanța frecventă între severitatea angio-

grafică și impactul funcțional al stenozelor coronariene.⁸⁹⁻⁹¹ Integrarea sistematică a FFR în cadrul procedurii de coronarografie a demonstrat schimbarea strategiei de management în 30-50% dintre pacienții ce urmează o procedură de coronarografie electivă.^{92,93} Metodele de efectuare a coronarografiei au fost îmbunătățite substanțial, ceea ce a dus la o reducere a ratelor de complicații și mobilizare rapidă a pacienților. Acest lucru este valabil în mod particular pentru procedurile ce utilizează abordul radial.⁹⁴ Rata combinată de complicații majore asociate abordului femural în urma unei proceduri de cateterizare cardiacă – în principal hemoragie cu necesar de transfuzie – este în jur de 0,5-2%.⁹⁵ Rata combinată de deces, infarct miocardic sau accident vascular cerebral este de ordinul 0,1-0,2%.⁹⁶ Coronarografia nu trebuie efectuată pacienților cu angină care refuză procedurile invazive, care preferă să evite o procedură ulterioară de revascularizare, care nu sunt candidați pentru intervenții de angioplastie coronariană percutană sau de by-pass aorto-coronarian, sau la care se presupune că procedura de revascularizare micoardică nu va îmbunătăți statusul funcțional sau calitatea vieții.

Utilizarea testelor imagistice de diagnostic în managementul diagnostic inițial al pacienților simptomatici cu suspiciune de BCI

Recomandări	Clasă ^a	Nivel ^b
Imagistica funcțională non-invazivă pentru ischemie miocardică sau angio-CT coronarian este recomandat ca test inițial pentru diagnosticul BCI la pacienții simptomatici la care BCI obstructivă nu poate fi exclusă prin doar evaluare clinică. ^{4,5,55,73,78-80}	I	B
Se recomandă ca selectarea testului diagnostic non-invaziv inițial să fie efectuată pe baza probabilității clinice de BCI și a altor caracteristici ale pacientului ce influențează performanța testului, expertiza locală și disponibilitatea testelor.	I	C
Imagistica funcțională pentru ischemie miocardică este recomandată dacă angio-CT-ul coronarian a evidențiat BCI cu semnificație funcțională neconcludentă sau dacă nu este diagnostic. ^{4,55,73}	I	B
Coronarografia invazivă este recomandată ca test alternativ pentru diagnosticul BCI la pacienții cu probabilitate clinică înaltă, simptomatologie severă refractară la tratamentul medicamentos sau angină tipică cu prag mic și evaluare clinică ce indică risc mare de evenimente adverse. Evaluarea funcțională invazivă trebuie să fie disponibilă și să fie utilizată pentru evaluarea stenozelor înaintea revascularizării, cu excepția stenozelor severe (>90% diametru). ^{71,72,74}	I	B
Coronarografia invazivă cu disponibilitatea evaluării funcționale invazive trebuie luată în considerare pentru confirmarea diagnosticului de BCI la pacienții cu un diagnostic incert la testările non-invazive. ^{71,72}	IIa	B
Angio-CT-ul coronarian trebuie luat în considerare ca alternativă la coronarografia invazivă dacă alt test non-invaziv este echivoc sau non-diagnostic.	IIa	C
Angio-CT-ul coronarian nu este recomandat atunci când sunt prezente calcificări coronariene, ritm cardiac neregulat, obezitate importantă, pacient aflat în imposibilitatea de a coopera cu mișcările respiratorii sau orice alte condiții ce nu permit obținerea unor imagini de calitate bună.	III	C
Detectarea calciului coronarian prin CT nu este recomandată pentru a identifica indivizii cu BCI obstructivă.	III	C

BCI = boală coronariană ischemică; CT = tomografie computerizată; angio-CT = angiografie coronariană prin tomografie computerizată.

^a Clasă de recomandare.

^b Nivel de evidență.

^c Ecocardiografie de stres, RMN de stres, CT cu emisie de fotoni individuali sau tomografie cu emisie de pozitroni.

^d Caracteristici ce determină posibilitatea de a efectua exercițiu fizic, probabilitatea de achiziție de imagini de calitate bună, expunerea presupusă la radiații, riscuri și contraindicații.

Utilizarea testului ECG de efort în managementul diagnostic inițial al pacienților cu suspiciune de boală coronariană ischemică

Recomandări	Clasă ^a	Nivel ^b
Testul ECG de efort este recomandat pentru evaluarea toleranței la efort, a simptomatologiei, a răspunsului tensional și a riscului de evenimente adverse la pacienți selectați. ^c	I	C
Testul ECG de efort poate fi luat în considerare ca test alternativ pentru a diagnostica sau a exclude BCI atunci când imagistica non-invazivă nu este disponibilă. ^{73,83}	IIb	B
Testul ECG de efort poate fi luat în considerare la pacienții sub tratament pentru a evalua controlul simptomelor și al ischemiei.	IIb	C
Testul ECG de efort nu este recomandat pentru diagnostic pacienților ce prezintă subdenivelare de segment ST de $\geq 0,1$ mV pe ECG de repaus sau pacienților aflați în tratament cu digitală.	III	C

BCI = boală coronariană ischemică; ECG = electrocardiogramă

^a Clasă de recomandare.

^b Nivel de evidență.

^c Atunci când informația va avea impact asupra strategiei de diagnostic sau de management al pacientului.

Tehnicile intracoronariene de diagnostic ce permit evaluarea anatomiei coronariene sunt menționate pe scurt în Suplimentul atașat documentului.

3.1.6 Evaluarea riscului de evenimente

Evaluarea riscului de evenimente este recomandată pentru fiecare pacient cu suspiciune de BCI sau cu un diagnostic nou de BCI, deoarece are impact major asupra deciziilor terapeutice. Procesul de stratificare a riscului este util pentru identificarea pacienților cu risc înalt de evenimente ce vor beneficia prin procedura de revascularizare în plus față de ameliorarea simptomatologiei. Stratificarea riscului de evenimente este în mod uzual bazată pe evaluările utilizate pentru stabilirea diagnosticului de BCI. Toți pacienții ar trebui supuși stratificării pentru riscul de evenimente

utilizând evaluarea clinică, aprecierea funcției VS prin ecocardiografie de repaus și, în majoritatea cazurilor, evaluare non-invazivă a anatomiei coronariene sau a ischemiei miocardice. Deși valoarea diagnostică a testului ECG de efort este limitată,⁷³ apariția subdenivelării de segment ST la efort fizic de intensitate mică combinat cu simptome (angină sau dispnee), capacitate scăzută de efort, ectopii ventriculare complexe sau aritmii și răspuns tensional anormal sunt markeri pentru risc înalt de mortalitate cardiacă.⁹⁷⁻¹⁰⁰ Pacienții cu angină tipică și disfuncție sistolică de VS cu tipar ce indică BCI sunt de asemenea la risc de mortalitate cardiacă.¹⁰¹ Coronarografia pentru stratificarea riscului este necesară doar într-un grup selecționat de pacienți, iar utilizarea adițională a FFR poate fi nece-

sară pentru stratificarea riscului (Figura 4). Evaluarea riscului la pacienții cu IC și disfuncție de VS, pacienții asimptomatici cunoscuți cu BCI și pacienții cu simptomatologie recurentă după proceduri de angioplastie coronariană, este discutată în secțiunile 4 și 5.

3.1.6.1 Definiția nivelelor de risc

La pacienții cu diagnostic de SCC, riscul anual de mortalitate cardiacă este utilizat pentru a descrie riscul de evenimente. La fel ca în versiunea precedentă a Ghidurilor,⁶⁰ riscul înalt de evenimente este definit ca o mortalitate de cauză cardiacă >3% pe an și riscul scăzut de evenimente este definit ca o mortalitate de cauză cardiacă <1% pe an. Definițiile riscului înalt de

evenimente bazate pe rezultatele testelor diagnostice la pacienții simptomatici sau la pacienții cu diagnostic stabilit de SCC sunt prezentate în Tabelul 6.

De remarcat că nivelul de risc diferă de evaluarea riscului bazată pe SCORE la indivizii asimptomatici, fără diabet, care sunt aparent sănătoși (vezi Secțiunea 7). SCORE definește mortalitatea cardiovasculară la 10 ani pentru subiecții asimptomatici. Diferențele dintre aceste instrumente de evaluare a riscului și scalele utilizate sunt ilustrate în Figura 6. Rezultatele diferitelor modalități de testare ce corespund riscului înalt de evenimente sunt prezentate în Tabelul 6 și sunt discutate în detaliu în Supliment (Secțiunile 1.1 și

Tabelul 6. Definiții ale riscului înalt de evenimente pentru diferitele modalități de testare la pacienții cu diagnostic de sindroame coronariene cronice¹⁰²⁻¹⁰⁴

Test ECG de efort	Mortalitate cardiovasculară >3% /an conform scorului de covor rulant Duke
Imagistică de perfuzie SPECT sau PET	Arie de miocard ischemic ≥10% din VS
Ecocardiografie de stres	≥3 din 16 segmente cu hipokinezie sau akinezie indusă de stres
RMN	≥2 din 16 segmente cu defecte de perfuzie la stres sau disfuncția a ≥3 segmente indusă de dobutamină
Angio-CT coronarian sau Coronarografie	Boală trivasculară cu stenoze proximale, boală de TC, afectarea arterei descendentei anterioare proximal
Testare funcțională invazivă	FFR ≤0,8, iwFR ≤0,89

Angio-CT = angiografie prin tomografie computerizată; RMN = rezonanță magnetică nucleară; ECG = electrocardiogramă; FFR = rezerva fracțională de flux; iwFR = instantaneous wave-free ratio (rezerva instantanee de flux); TC = trunchi comun; PET = tomografie cu emisii de pozitroni; SPECT = tomografie cu emisii de fotoni individuali.

^a Pentru informații detaliate, vezi Supliment.

Recomandări pentru evaluarea riscului

Recomandări	Clasă ^a	Nivel ^b
Stratificarea riscului este recomandată în funcție de evaluarea clinică și rezultatul testului diagnostic folosit inițial pentru diagnosticul BCI. ^{6,75,102,103}	I	B
Ecocardiografia de repaus este recomandată pentru evaluarea funcției VS pentru toți pacienții cu suspiciune de BCI.	I	C
Stratificarea riscului, de preferință prin utilizarea imagisticii de stres sau a angio-CT coronarian (dacă este posibilă prin prisma expertizei și disponibilității locale), sau în mod alternativ prin test ECG de efort (dacă este posibilă efectuarea de efort fizic semnificativ și ECG se pretează pentru identificarea modificărilor de tip ischemic), este recomandată pacienților cu suspiciune sau diagnostic nou de BCI. ^{6,75,102,106}	I	B
Pentru pacienții simptomatici cu un profil clinic de risc înalt, coronarografia completată prin ghidare fiziologică invazivă (FFR) este recomandată pentru stratificarea riscului cardiovascular, în mod particular dacă simptomele nu răspund în mod adecvat tratamentului medicamentos și o procedură de revascularizare miocardică este luată în considerare pentru îmbunătățirea prognosticului. ^{104,107}	I	A
Pentru pacienții asimptomatici sau cu simptomatologie ușoară, coronarografia completată prin ghidare fiziologică invazivă (FFR) este recomandată pentru pacienții sub tratament medicamentos la care stratificarea non-invazivă a riscului indică un risc înalt de evenimente și o procedură de revascularizare este luată în considerare pentru îmbunătățirea prognosticului. ^{104,107}	I	A
Coronarografia completată prin ghidare fiziologică invazivă (FFR) trebuie luată în considerare pentru stratificarea riscului la pacienții cu rezultate neconcludente sau discordante la testările non-invazive. ⁷⁴	IIa	B
Dacă angio-CT coronarian este disponibil pentru stratificarea riscului de evenimente, teste imagistice de stres adiționale trebuie efectuate înainte de a trimite pacientul asimptomatic sau cu simptomatologie minimă către coronarografie. ^{108,109}	IIa	B
Evaluarea ecocardiografică a deformării longitudinale globale aduce informații incrementale față de FEVS și poate fi considerată atunci când FEVS este >35%. ¹¹⁰⁻¹¹⁴	IIb	B
Ecografia intravasculară poate fi luată în considerare pentru stratificarea riscului la pacienții cu stenoză intermediară de TC. ^{115,116}	IIb	B
Coronarografia ca procedură exclusivă nu este recomandată pentru stratificarea riscului.	III	C

BCI = boală coronariană ischemică; CT = tomografie computerizată; ECG = electrocardiogramă; FFR = rezerva fracțională de flux (rezerva instantanee de flux); iwFR = instantaneous wave-free ratio; TC = trunchi comun; FEVS = fracție de ejeție a VS

^a Clasă de recomandare.

^b Nivel de evidență.

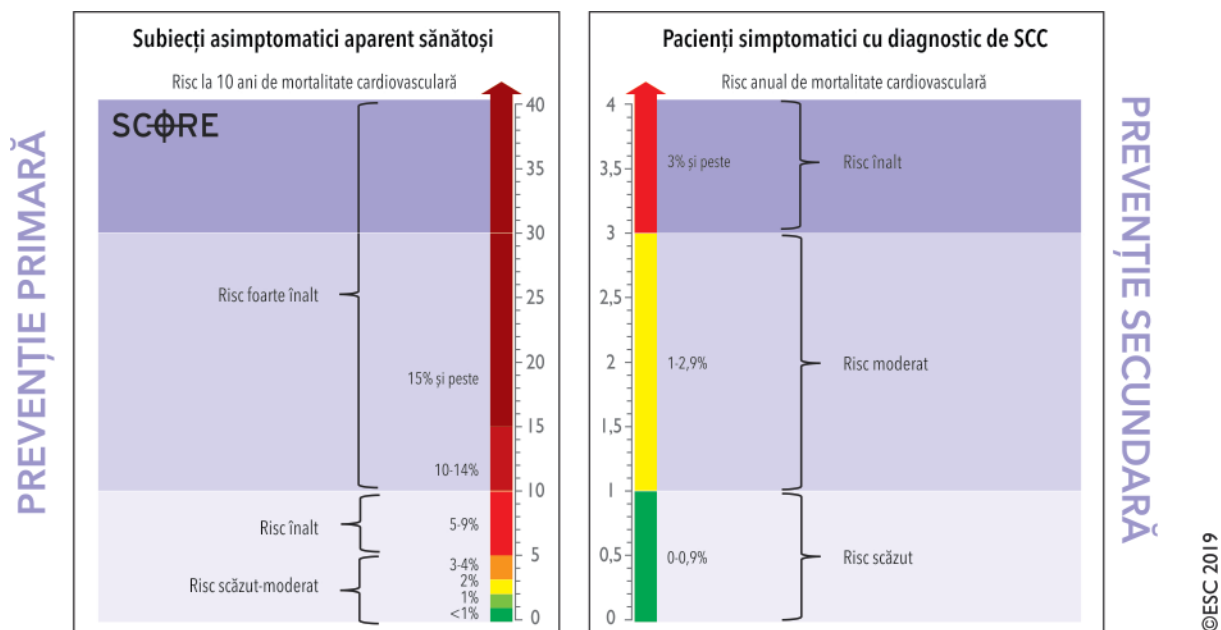


Figura 6. Comparație între evaluările riscului la subiecții asimptomatici aparent sănătoși (prevenție primară) și pacienții cu diagnostic de sindroame coronariene cronice (prevenție secundară). Se observă că la subiecții asimptomatici (stânga), SCORE esteimează mortalitatea cardiovasculară la 10 ani, în timp ce la pacienții simptomatici (dreapta), este estimată mortalitatea cardiovasculară anuală. SCC = sindroame coronariene cronice; SCORE = Systematic COronary Risk Evaluation.

1.2).¹⁰²⁻¹⁰⁴ Pentru toate testele non-invasive prezentate în Tabelul 6, un test normal este asociat cu un risc scăzut de evenimente.

3.2 Modificarea stilului de viață

3.2.1 Managementul general al pacienților cu afectare coronariană

Managementul general al pacienților cu sindrom coronarian cronic are ca scop reducerea simptomelor și îmbunătățirea prognosticului prin mijloace farmacologice sau intervenționale. De asemenea, își propune să controleze factorii de risc, inclusiv stilul de viață. Optimizarea tratamentului medicamentos din studiul COURAGE (*Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation*) a inclus promovarea aderenței la tratament, consilierea comportamentală și susținere pentru a controla factorii de risc, toate prin intermediul unei asistențe medicale¹¹⁷. Îndeplinirea optimă a acestor deziderate în optimizarea tratamentului se poate realiza cel mai bine cu ajutorul unei echipe multidisciplinare care poate să ofere ajutor individualizat pacienților.

Chestionarele completate de către pacienți despre rezultatul măsurilor aplicate furnizează informații relevante despre simptomele și îngrijorările acestora. Chestionarele au fost implementate secvențial în sistemele medicale și au aratat o îmbunătățire semi-

ficativă a resurselor de îngrijire a pacienților, a comunicării între pacient și medici, a economisirii de timp în cadrul consultațiilor și nu în ultimul rând creșterea satisfacției a celui care oferă îngrijiri medicale¹¹⁸

3.2.1 Modificarea stilului de viață și controlul factorilor de risc

Implementarea unui stil de viață sănătos scade riscul de evenimente cardiovasculare și de mortalitate și este complementară terapiei de prevenție secundară. Recomandările despre modificarea stilului de viață sunt descrise detaliat în ghidul din 2016-2016 ESC Guidelines on CVD prevention in clinical practice.¹⁵ Stilul de viață este extrem de important, iar implementarea unui comportament sănătos (renunțarea la fumat, activitatea fizică, dieta sănătoasă, menținerea unei greutate optime-vezi Tabel 7) reduce semnificativ riscul de evenimente cardiovasculare și de deces chiar și în prevenție secundară¹¹⁹⁻¹²². Beneficiile sunt evidente cel mai devreme după 6 luni de la un eveniment index.¹¹⁹

Furnizorii primari de îngrijiri medicale joacă un rol crucial în prevenție. Un braț din trialul EUROACTION a demonstrat că un program de reabilitare eficient coordonat de către o asistență medicală specializată a fost mult mai decăt îngrijirea individuală pentru a ajuta pacienții în atingerea țintelor legate de modi-

Tabelul 7. Recomandările pentru modificarea stilului de viață

Comportament	
Renunțarea la fumat	Utilizați măsuri farmacologice și strategii asupra comportamentului pentru a renunța la fumat. Evitați fumatul pasiv.
Dieta sănătoasă	Dietă bogată în fructe, vegetale și cereale integrale. Limitați grăsimile saturate la sub 10% din aportul total. Limitați consumul de alcool la <100 g/săptămână sau 15 g/zi.
Activitate fizică	30-60 min de activitate fizică moderată în majoritatea zilelor, dar chiar și activitatea fizică neregulată este benefică.
Greutate corporală	Obțineți și mențineți o greutate (<25 kg/m ²), sau reduceți greutatea prin creșterea activității fizice și scăderea aportului caloric.
Altele	Luați medicația așa cum a fost recomandată. Activitatea sexuală este considerată de risc redus la pacienții stabili și asimptomatici la activități fizice ușoare-moderate.

ficarea stilului de viață¹²³. Într-un studiu desfășurat în Olanda, s-a demonstrat că asistentele medicale specializate sunt la fel de eficiente în reducerea riscului cardiovascular comparativ cu medicii generaliști.¹²³

3.2.2.1 Fumatul

Renunțarea la fumat îmbunătățește prognosticul pacienților cu SCC și scade mortalitatea cu 36%¹²⁴. Măsurile care promovează sevrajul tabagic includ intervenții de consiliere asupra comportamentului și măsuri farmacologice, inclusiv substituit de nicotină. Pacienții trebuie să evite fumatul pasiv.

Sfatul medical conferă o rată de renunțare la fumat pe termen scurt de 2 ori mai mare comparativ cu nicio măsură medicală. Mai eficient decât sfatul medical este adăugarea la aceasta a măsurilor de susținere pe o perioadă de minim o lună (intervenții comportamentale, susținere telefonică, măsuri individuale)^{125, 126}.

Formele de substituție a nicotinei, bupropionul și varenciclina sunt mai eficiente în sevrajul tabagic comparativ cu pacienții la care acestea nu sunt folosite. Combinația dintre intervenția asupra stilului de viață și măsurile farmacologice este înalt recomandată și cea mai eficientă¹²⁵. O meta-analiză incluzând 63 de trialuri a demonstrat că măsurile de terapie de substituție nicotinică, bupropion sau varenciclina nu cresc riscul de evenimente cardiovasculare majore¹²⁷.

Substituția nicotinică a fost asociată cu evenimente cardiovasculare minore: aritmii și angină, iar bupropionul are efect protector față de evenimentele cardiovasculare majore¹²⁷. Utilizarea țigărilor electronice este considerată o alternativă cu riscuri mai mici decât țigărele convenționale însă nu este lipsită de riscuri.

Noile dispozitive pot elibera conținut mai mare de nicotină, însă țigările electronice emit alți constituenți, cum ar fi carbonil și particule fine și ultrafine. Cu toate că, review-urile sistematice precedente nu au demonstrat dovezi solide referitor la renunțarea la fumat cu ajutorul țigărilor electronice (primele gene-

rații de dispozitive) comparativ cu placebo sau substituția nicotinică, un nou studiu clinic de mare amploare demonstrează superioritatea țigărilor electronice față de substitutia nicotinică.¹²⁹⁻¹³³ Într-un studiu clinic randomizat realizat pe 886 fumători care au fost împărțiți în lotul cu utilizarea țigărilor electronice s-a demonstrat o rată de abstinență de 18% comparativ cu 9,9% în lotul alocat utilizării substituției nicotinică [risc relativ, 1,83; 95% interval de încredere (CI) 1,30 - 2,58; P < 0,001]

3.2.2.2 Dieta și consumul de alcool

Dietele nesănătoase contribuie la apariția bolii aterosclerotice cardiovasculare și accelerează progresia acesteia. Schimbarea la un stil de alimentație sănătoasă la pacienții cu CCS a dus la scăderea mortalității și a evenimentelor cardiovasculare (caracteristicile dietelor sunt detaliate în Tabelul 8).

Dieta mediteraneană bogată în fructe, legume, vegetale, grăsimi polinesaturate, nuci, pește, evitarea sau limitarea carbohidraților rafinați, a cărnii roșie, a produselor lactate și a grăsimilor saturate.¹³⁵⁻¹³⁸

Cu toate că un consum moderat de alcool (1-2 bauri/zi) nu crește riscul de infarct miocardic acut, o



©ESC 2019

Figura 7. „5 As” -Premizele renunțării la fumat.

cantitate mai mare de 100 grame per săptămână a fost asociată cu o mortalitate de orice cauză mai mare¹³⁹. O analiză (*The Global Burden of Disease*) a concluzionat că este necesară abținerea de la alcool pentru ca riscul de moarte și dizabilitate să fie minimizat.¹⁴⁰

3.2.2.3 Controlul greutateii

Într-un studiu populațional, riscurile de a avea boală cardiovasculară, dar și mortalitatea și morbiditatea au fost mai mari la cei supraponderali sau obezi comparativ cu cei care aveau IMC normal (20-25 kg/m²). Obezitatea a fost asociată cu o durată mai scurtă a vieții, iar excesul ponderal a fost asociat cu apariția bolii cardiovasculare la vârstă mai fragedă.¹⁴³

Circumferința taliei este un marker de obezitate centrală și este strâns asociată cu dezvoltarea bolii cardiovasculare și a diabetului. Circumferința taliei recomandată este ≤94 cm pentru bărbați (<90 cm pentru bărbați asiatici și din sudul Asiei) și ≤80 cm în cazul femeilor. Scăderea voluntară în greutate în cazul pacienților cu boală cardiovasculară este asociată cu un risc mai scăzut de evenimente clinice. În ciuda faptului că a fost intens disputat beneficiul relativ al unei diete sărace în grasimi vs sărace în carbohidrați, Gardner et al.¹⁴⁵ au demonstrat că există o scădere ponderală similară în ambele grupe de pacienți. Această constatare a fost independentă de genotipul pacienților și de secreția de insulină bazală. Pentru menținerea unei greutăți corporale optime sunt recomandate: diete sănătoase cu scăderea aportului caloric pentru menținerea unui IMC <25 kg/mp și creșterea nivelului de activitate fizică.

Tablul 8. Caracteristicile unei diete sănătoase^{134,137,141,142}

Caracteristici
Creșterea consumului de fructe și legume (≥200 g din fiecare/zi).
35-45 g de fibre/zi, de preferat cereale integrale
Consum moderat de nuci zilnic (30 g pe zi, nesărate).
1-2 porții de peste/săptămână (o porție cu pește gras).
Cantitate limitată de carne slabă, lactate degresate și uleiuri lichide vegetale.
Grăsimi saturate <10% din aportul energetic; înlocuite cu grasimi polinesaturate.
O cantitate cât mai mică de grasimi trans nesaturate, de preferat nu din mâncare procesată și <1% din aportul energetic total.
≤5-6 g sare/zi
Se limitează cantitatea de alcool la ≤100 g/săptămână sau <15 g/zi.
De evitat alimentele cu multe calorii, cum ar fi sucurile dulci.

3.2.2.4 Activitatea fizică

Activitatea fizică a fost descrisă ca un panaceu datorită numeroaselor efecte benefice asupra sistemului cardiovascular^{146,147}. Exercițiile ameliorează angina

prin creșterea nivelului de oxigen eliberat mușchiului cardiac, iar creșterea capacității de exercitiu este un predictor independent de creșterea a supraviețuirii la pacienții cu sindrom coronarian cronic.^{122,147,148} Fiecare creștere de 1 mL/kg/min de consum de oxigen la efort a fost asociată cu o reducere a riscului cardiovascular de 14-17% și de scădere a tuturor cauzelor de deces atât la femei cât și la bărbați.¹²² Pacienților cu sindrom coronarian cronic le este recomandat 30-60 minute de activitate fizică aerobă pe zi, de intensitate moderată, de mai mult de 5 ori pe săptămână.¹⁴⁷ Chiar și activitatea fizică neregulată din timpul liber scade mortalitatea în cazul pacienților anterior sedentari¹⁴⁹ iar creșterea activității fizice a dovedit că scade mortalitatea¹⁵⁰. Pacienții anterior sedentari trebuie să fie încurajați să lucreze între 30 și 60 de minute pe zi în majoritatea zilelor, să fie asigurați că activitatea fizică este benefică și să fie instruiți despre atitudinea în cazul reapariției anginei. Exercițiile cu greutate mențin forța, masa musculară și cuplate cu activitatea fizică aerobă au demonstrat beneficii în privința sensibilității țesuturilor la insulină și la controlul dislipidemie și al tensiunii arteriale.

3.2.2.5 Reabilitarea cardiacă

Reabilitarea cardiacă bazată pe exerciții fizice a dovedit eficiența în reducerea mortalității cardiovasculare și scăderea ratei spitalizării comparativ cu pacienții cu boală cardiovasculară care nu au efectuat exerciții fizice.¹⁵¹⁻¹⁵³ Majoritatea pacienților care participă la programele de reabilitare cardiacă sunt coopțați în astfel de programe după un IMA sau revascularizare și doar 0-24% din pacienții din 12 țări europene sunt îndrumați spre reabilitare dacă au sindrom coronarian cronic¹⁵⁴. De menționat că beneficiile reabilitării cardiace sunt diferite în funcție de categoriile de diagnostic ale pacienților.¹⁵¹⁻¹⁵³

3.2.2.6 Factori psihosociali

Pacienții cu boală cardiovasculară au un risc dublu de anxietate comparativ cu pacienții fără boală cardiovasculară.^{155,156} Stresul psihosocial, depresia, anxietatea sunt asociate cu prognostic mai prost și fac dificilă adoptarea de către pacienți a schimbărilor pozitive referitoare la stilul de viață și aderența la tratament. Ghidul de Prevenție al ESC recomandă evaluarea pentru factorii de risc psihosociali¹⁵. Studiile clinice au arătat că intervențiile psihologice (consilierea și terapia comportamentală) și farmacologice au un impact benefic asupra depresiei, anxietății și stresului, cu dovezi în reducerea mortalității cardiovasculare și a evenimentelor comparativ cu placebo.¹⁵⁷⁻¹⁵⁹

3.2.2.7 Factorii de mediu

Poluarea aerului este incriminată ca fiind între primii 10 factori pentru mortalitatea globală. Expunerea la aerul poluat crește riscul de infarct miocardic, al spitalizării și al riscului de deces din cauza insuficienței cardiace, AVC și aritmiilor.¹⁶⁰ Pacienții cu CCS trebuie să evite zonele de trafic aglomerate și congestionate. Aparatele de purificare a aerului prevazut cu filtru HEPA (*high-efficiency particulate air*) reduce poluarea din interiorul locuințelor iar purtarea măștii N95 în zonele intens poluate s-a dovedit a fi protectivă.¹⁶⁰ Poluarea fonică de asemenea crește riscul de a dezvolta boală cardiovasculară¹⁶¹. Este recomandată încurajarea politicilor care susțin reducerea poluării aerului și a poluării fonice, iar pacienții trebuie sfătuiți cu privire la acești factori de risc.

3.2.2.8 Activitatea sexuală

Pacienții cu sindrom coronarian cronic se tem deseori de riscul cardiovascular asociat cu activitatea sexuală și/sau disfuncției sexuale.¹⁶² Riscul de moarte subită sau IMA este foarte scăzut atunci când activitatea sexuală este cu un partener stabil, în mediu familiar, fără stres și fără a fi precedat de consum excesiv de alimente sau alcool.^{163,164} Cu toate că activitatea sexuală crește tranzitoriu riscul de IMA, aceasta este cauza a <1% din toate infarctele miocardice acute și <1-1,7% din cauzele de moarte subită cardiacă în timpul activității sexuale.¹⁶⁴ Consumul de energie din timpul activității sexuale este în general ușor-moderat (3-5 echivalenți metabolici) și este echivalent din punct de vedere al energiei folosite cu urcatul a 2 etaje pe scări.^{163,164} Activitatea fizică regulată scade riscul de evenimente adverse din timpul activității sexuale.¹⁶⁵ Disfuncția sexuală la pacienții cu sindrom coronarian cronic include scăderea libidoului și a activității sexuale și o prevalență înaltă a disfuncției erectile. Disfuncția sexuală poate să fie cauzată de factori vascolari, psihosociali, medicamente și schimbări în relație.¹⁶⁶ Diureticele tiazidice și betablocantele (exceptând nebivololul) pot influența negativ disfuncția erectilă, dar studiile din 2011 până în prezent nu au găsit o relație solidă între medicația cardiovasculară contemporană și disfuncția erectilă.^{162,164,165} Inhibitorii de 5 fosfodiesferază care sunt folosiți în tratarea disfuncției erectile sunt siguri în administrarea la pacienții cu sindrom coronarian cronic, însă nu trebuie utilizați la cei care sunt sub tratament cu nitrați.¹⁶⁴ Clinicienii trebuie să întrebe pacienții despre activitatea sexuală și să ofere sfaturi și consiliere.

3.2.2.9 Aderența și durabilitatea

Aderența la modificările legate de stilul de viață reprezintă o provocare. Un review sistematic a indicat că o proporție importantă de pacienți nu sunt complianți cu tratamentul prescris și 9% din evenimentele cardiovasculare sunt atribuite aderenței scăzute la tratament. În cazul pacienților vârstnici cu boală cardiacă ischemică aderența mai bună la tratament este asociată cu rezultate clinice superioare, independent de alte variabile.¹⁶⁸ Polipragmazia are un rol negativ în aderența la tratament și complexitatea schemelor de tratament a fost asociată cu non-aderența și creșterea ratei de spitalizare.¹⁷⁰ Trebuie să fie prescrise medicamentele care au dovedit beneficiul cu nivele înalte de evidență și acelea al căror beneficiu este cel mai mare. Simplificarea schemei de tratament poate ajuta, iar metodele care au dovedit eficiența sunt strategiile educaționale, urmărirea prin metode electronice a autoadministrării medicamentelor și ajutorul specializat de asistența medicală. Reevaluarea schemei de tratament poate fi utilă în cazul pacienților cu multiple comorbidități pentru a minimiza riscul reacțiilor adverse și al interacțiunilor medicamentoase.^{117,171-173}

Promovarea schimbărilor comportamentale și creșterea aderenței la tratament trebuie să fie parte în urmărirea specializată a bolnavilor, subliniind importanța sa, și îndrumând spre ajutor specializat când este cazul și încurajând pacientul pentru realizările lor. Urmărirea pe termen lung (intensivă în primele 6 luni, apoi la fiecare 6 luni pentru 3 ani) în studiul GOSPEL (*Global secondary prevention strategies to limit event recurrence after myocardial infarction*) a arătat progrese semnificative în scăderea factorilor de risc și scăderea semnificativă a morbidității și mortalității.¹²¹

S-a dovedit în cadrul studiului ca pacienții cu sindrom coronarian cronic pot să își îmbunătățească semnificativ stilul de viață (factorii de risc, exerciții fizice) și să mențină schimbările la o urmarire de 12 luni.¹⁷⁴

3.2.2.10 Vaccinarea antigripală anuală

Vaccinarea anuală antigripală poate să îmbunătățească prevenția IMA la pacienții cu sindrom coronarian cronic^{175,176}, să schimbe prognosticul pacienților cu Insuficiență cardiacă¹⁷⁷ și să scadă mortalitatea cardiovasculară la pacienții cu vârsta peste 65 ani.¹⁷⁸⁻¹⁸⁰ Vaccinarea antigripală anuală este recomandată pacienților cu boli cardiovasculare, în special vârstnicilor.

Recomandări pentru modificarea stilului de viață

Recomandări	Clasă	Nivel
Îmbunătățirea factorilor de risc și adaptarea tratamentului farmacologic	I	A
Terapiile comportamentale sunt recomandate pentru a ajunge la un stil de viață sănătos. ¹⁸¹⁻¹⁸³	I	A
Reabilitarea cardiacă este recomandat pentru a avea un stil de viață sănătos și a controla factorii de risc. ¹⁵¹⁻¹⁵³	I	A
Este recomandată echipa multidisciplinară: cardiologi, medici de familie, asistente medicale, nutriționiști, psihologi, fizioterapeuți și farmaciști. ^{121,123,181,184}	I	A
Tratament psihologic în cazul pacienților cu SCC pentru a îmbunătăți simptomele depresiei. ^{126,157}	I	B
Vaccinare antigripală anuală, în special vârstnicilor	I	B

3.3 Tratamentul farmacologic

Scopul tratamentului farmacologic este de a reduce angina și ischemia de efort indusă de mișcare și de a preveni evenimentele cardiovasculare. Ameliorarea imediată a simptomelor anginoase este obținută cu tratamente pe bază de nitroglicerină cu efect rapid. Medicația anti-ischemică împreună cu schimbarea stilului de viață, exercițiile fizice regulate, educarea pacienților și revascularizarea joacă un rol important în minimizarea și eradicarea simptomelor în prevenția pe termen lung. Prevenția evenimentelor cardiovasculare include IMA și moartea asociată bolii cardiovasculare și își propune să scadă incidența evenimentelor trombotice acute și dezvoltarea disfuncției ventriculare. Strategia de prevenție include intervenții farmacologice și de stil de viață, așa cum au fost detaliate în Ghidul European de Prevenție Cardiovasculară din 2015.¹⁵

3.3.1 Medicamente anti-ischemice

3.3.1.1 Strategia generală

Tratamentul optim poate fi definit ca tratamentul care poate controla satisfactor simptomele și să prevină evenimentele cardiovasculare asociate SCC, cu aderență maximă din partea pacienților și cu efecte adverse minime.¹⁸⁸⁻¹⁹¹ Nu există o definiție universală a tratamentului optim pentru pacienții cu SCC, iar terapia medicamentoasă trebuie adaptată caracteristicilor pacienților și preferințelor acestora. Tratamentul medicamentos inițial constă în 1 sau 2 medicamente antianginoase, cât este necesar și din medicamente pentru prevenția secundară.¹⁹³ Alegerea medicației antianginoase depinde de toleranța raportată la profilul pacientului și la comorbiditățile acestuia, de interacțiunile medicamentoase și de preferințele pacientului. Chiar dacă combinația între 2 medicamente

antianginoase (ex: betablocant și blocant de canale de calciu) este superioară monoterapiei nu se cunoaște exact ponderea în reducerea evenimentelor clinice.¹⁹⁴⁻¹⁹⁷ Betablocantele sau blocantele de canale de calciu sunt de prima alegere, chiar dacă nu există nici un trial randomizat care să compare această strategie cu prescrierea inițială a unui alt antianginos sau unei combinații între betablocant și blocant de canale de calciu.^{191,195}

Rezultatele unei metaanalize pe 46 de studii și 71 de scheme de tratament comparativ a susținut combinația betablocant și blocant de canale de calciu.¹⁹⁸ Aceeași metaanaliză arată că medicația antiischemică de linia a 2-a (nitrații cu acțiune lungă, ranolazina, trimetazidina, ivabradina) pot avea beneficiu în combinație cu un betablocant sau blocant de canale de calciu ca primă linie de tratament, în timp ce pentru nicorandil nu există dovezi. Studiile randomizate au utilizat endpoint-uri legate de utilizarea nitraților, frecvența anginei, timpul până la apariția anginei sau până la apariția subdenivelării de ST, timpul total de exercițiu, însă niciun studiu nu a evaluat combinația între betablocant sau calciu blocant și un medicament antiischemic de linia a 2-a referitor la efectul asupra mortalității și morbidității.¹⁹⁸ Indiferent de strategia inițială, răspunsul la terapia antianginoasă inițială ar trebui să fie reevaluat după 2-4 săptămâni de la inițierea tratamentului.

3.3.1.2 Medicamentele disponibile

Medicamentele antiischemice au dovedit beneficii asupra simptomelor asociate ischemiei miocardice însă nu previn evenimentele cardiovasculare la majoritatea pacienților. Tabelul 3 sumarizează principalele efecte adverse, contraindicațiile, interacțiunile medicamentoase și precauțiile. Tabelul 2 sumarizează principalele mecanisme de acțiune ale medicației antiischemice.

3.3.1.2.1 Nitrații

Nitrații cu acțiune scurtă pentru angina de efort

Comprimatele administrate sublingual și sprayul cu nitroglicerină confera cuparea crizei anginoase aparute la efort. Sprayul cu nitroglicerină acționează mai rapid decât administrarea nitroglicerinei sublingual. La debutul simptomelor anginoase, pacientul trebuie să stea în poziție șezândă (în ortostatism este favorizată apariția sincopiei, iar în clinostatism este favorizată întoarcerea venoasă și presarcina) și să își administreze nitroglicerina (0,3-0,6 mg comprimat sublingual, nu înghițit sau 0,4 mg spray pulverizat la nivelul limbii,

fără a fi înghițit) la fiecare 5 minute până când durerea dispare sau până la maximum 1,2 mg într-un interval de 15 minute. Dacă angina persistă în acest interval de timp este necesar ajutor medical imediat. Nitroglicerina poate să fie administrată profilactic, înaintea unei activități fizice care este cunoscută că provoacă angină. Isosorbid dinitrat (5 mg sublingual) are un interval mai lent de instalare a acțiunii din cauza conversiei intrahepatice la mononitrat. Efectul isosorbid dinitrat poate să dureze mai puțin de o oră dacă medicamentul este administrat sublingual sau poate persista câteva ore dacă medicamentul este înghițit.

Nitrații cu acțiune lungă pentru profilaxia crizelor anginoase

Compușii de nitrați cu acțiune lungă (ex: nitroglicerina, isosorbid dinitrat, isosorbid mononitrat) trebuie să fie considerați ca terapie de linia a 2-a pentru ameliorarea anginei atunci când terapia inițială cu betablocant sau calciu blocant non-dihidropiridinic este contraindicată sau nu este tolerată și nu poate controla îndeajuns simptomele. Există o penurie de date comparative între nitrați și betablocante sau calciu blocante și deci nu se pot formula concluzii ferme legate de eficacitatea acestora.²⁰⁰ Atunci când sunt luate pe perioade lungi, nitrații cu acțiune lungă provoacă toleranță cu scăderea eficacității care necesită pauză sau scăderea dozei în administrare pentru 10-14 ore.²⁰¹ Nitroglicerina poate fi administrată oral sau transdermic prin administrare de plasturi. Biodisponibilitatea isosorbid dinitratului depinde de variabilitatea individuală în conversia hepatică și este în general mai scăzută decât biodisponibilitatea isosorbid mononitratului (metabolitul activ) care are o biodisponibilitate de 100%. Este esențială titrarea dozei în cazul tuturor formelor farmaceutice pentru a obține controlul adecvat al simptomelor la o doză tolerabilă. Oprirea tratamentului trebuie realizată treptat pentru a evita reparația anginei.²⁰² Cele mai întâlnite reacții adverse sunt hipotensiunea, cefaleea și înroșirea feței. Contraindicațiile sunt reprezentate de: CMHO, stenoza aortică valvulară severă, co-administrarea de inhibitori de fosfodiesterază (sildenafil, tadalafil, vardenafil) sau riociguat.

3.3.1.2.2 Betablocantele

Doza de betablocant trebuie ajustată pentru a menține AV între 55 și 60 bpm la repaus^{203,204} Oprirea tratamentului trebuie făcută treptat. Betablocantele pot fi administrate în combinație cu blocante de canale de calciu dihidropiridinice pentru a reduce tahicardia indusă de blocantele de calciu tip DHP, însă

nu aduc efect clinic semnificativ adițional.²⁰⁵⁻²⁰⁸ Trebuie precauție în cazul administrării unui betablocant cu verapamil sau diltiazem din cauza potențialului de a se agrava insuficiența cardiacă, bradicardia excesivă și/sau blocului atrio-ventricular. Combinația între betablocant și nitrat atenuază tahicardia reflexă a nitratului. Principalele efecte adverse ale betablocantului sunt fatigabilitatea, bradicardia, blocul atrio-ventricular, bronhospasm, vasoconstricție periferică, hipotensiune posturală, impotență și mascarea simptomelor de hipoglicemie. În cazul pacienților cu infarct miocardic recent și a celor cu insuficiență cardiacă cronică cu FEVS redusă, betablocantele s-au asociat cu o reducere semnificativă în mortalitate și/sau o reducere a evenimentelor cardiovasculare,²⁰⁹⁻²¹⁵ dar efectul protector este mai puțin evident în cazul pacienților cu boală cardiovasculară fără insuficiență cardiacă sau infarct miocardic, în această situație neexistând încă trialuri clinice randomizate.²¹⁶ O analiză retrospectivă a 21860 de pacienți din studiul REACH (*REduction of Atherothrombosis for Continued Health*) a arătat că nu este nicio reducere în mortalitatea de cauză cardiovasculară la pacienții care erau sub tratament betablocant și care aveau doar boală coronariană aterosclerotică sau factori de risc pentru aceasta, infarct miocardic cunoscut sau boală coronariană fără infarct miocardic.²¹⁷ Într-o analiză retrospectivă a unui registru național 215 755 pacienți cu vârstă peste 65 de ani și cu istoric de boală coronariană fără infarct miocardic sau insuficiență cardiacă cu FEVS scăzută, care au fost îndrumați spre revascularizare coronariană electivă, s-a dovedit că administrarea betablocantului la externare nu a fost asociată cu reducerea morbidității sau mortalității cardiovasculare la 30 de zile și la 3 ani de urmărire.²¹⁸ În cazul pacienților cu sau fără infarct miocardic în antecedente care urmează să fie revascularizați chirurgical s-a dovedit că tratamentul betablocant scade mortalitatea cardiovasculară pe termen lung.²¹⁹ Alte studii observaționale și metaanalize au cautat despre beneficiul pe termen lung (peste 1 an) al tratamentului betablocant în cazul pacienților cu infarct miocardic în antecedente.^{216,220-224} Aceasta este o problema încă în dezbatere²²⁵ și rămân neclarități în privința diferenței între administrarea de betablocant și IECA.

3.3.1.2.3 Blocantele de canale de calciu

Blocantele de canale de calciu au dovedit că îmbunătățesc simptomele anginoase și ameliorează ischemia miocardică însă nu au demonstrat scăderea parametrilor care analizau morbiditatea sau mortalita-

tea în cazul pacienților cu sindrom coronarian cronic.^{192,226-228}

AGENȚII NONDIHIDROPIRIDINICI (BLOCANTELE DE CALCIU CARE SCAD AV)

Verapamil. Verapamilul are multiple indicații care includ: toate varietățile de angină (la efort, vasospastică, angină instabilă), tahicardia supraventriculară și hipertensiunea. Dovezi indirecte sugerează că au o siguranță înaltă însă risc mare de bloc atrioventricular, bradicardie și insuficiență cardiacă. Comparativ cu metoprololul activitatea antianginoasă a fost similară.²²⁹ Comparativ cu atenololul în cazul pacienților cu boală coronariană și hipertensiune arterială, verapamilul a fost asociat cu apariția mai rară a diabetului zaharat, mai puține atacuri anginoase²³⁰ și mai puține simptome depresive.²³¹ Nu se recomandă asocierea betablocanților cu verapamil (risc mare de bloc atrioventricular).

Diltiazem. Diltiazemul are mai puține efecte adverse și are avantajul față de verapamil de a fi mai eficient în angina de efort. Ca și verapamilul acționează ca vasodilatator periferic, ameliorează vasoconstricția coronariană indusă de efort și are un minor efect cronotrop negativ și de inhibare a nodului sinusal. Nu există studii comparative între diltiazem și verapamil. În cazul anumitor pacienți selecționați, blocantele de calciu non-DHP pot fi combinate cu betablocanții pentru tratamentul anginei. În astfel de situații pacienții trebuie atent monitorizați pentru a observa toleranța lor față de bradicardia excesivă și față de semnele de insuficiență cardiacă. Utilizarea blocanților de calciu non-DHP la pacienții cu disfuncție de VS nu este acceptată.

BLOCANTELE DE CALCIU DE TIP DIHIDROPIRIDINIC

Nifedipina retard este un vasodilatator arterial potent însă are efecte adverse importante. A fost testată în special alături de betablocant în cazul pacienților hipertensivi care acuzau angină.²³² În studiul ACTION (A Coronary disease Trial Investigating Outcome with Nifedipine gastrointestinal therapeutic system) s-a demonstrat că adăugarea nifedipinei retard (60 mg-o dată/zi) la tratamentul convențional al anginei nu are efect asupra evenimentelor cardiovasculare majore. Nifedipina retard a demonstrat că are un profil de siguranță bun și că scade necesitatea efectuării coronarografiei și a intervențiilor cardiovasculare.²³² Contraindicațiile relative ale nifedipinei sunt: stenoza aortică severă, CMHO, insuficiența cardiacă. De asemenea necesită atenție la combinarea cu tratamentul betablocant.

Efectele adverse vasodilatatorii includ cefalee și edeme gambiere.

Amlodipina. Amlodipina este folosită pentru tratament antianginos și antihipertensiv, cu administrare o dată pe zi. Are 2 proprietăți importante, care o deosebesc de alți agenți care necesită administrare de mai multe ori pe zi: timp de înjumătățire foarte lung și tolerabilitate foarte bună. Efectele adverse sunt puține, în principal edemele gambiere. În cazul pacienților cu sindrom coronarian cronic și TA normală (75% dintre aceștia primind betablocant), 10 mg/zi de amlodipină a redus rata de revascularizări miocardice și de spitalizări pentru angină, lucru demonstrat într-un studiu clinic cu durata de 24 de luni.²³³ Ischemia indusă de exercițiile fizice este mai eficient tratată de amlodipină (5 mg titrat până la 10 mg) decât atenolol (50 mg/zi), iar combinația acestora are efect potențat.²³⁴ În practică, s-a observat că este subutilizată combinația calciu blocant-betablocant, lucru care este întalnit și în anumite studii clinice care utilizează termenul de angină de efort stabilizată prin „tratament optimal”.

3.3.1.2.4 Ivabradina

Ivabradina a fost raportată ca fiind non-inferioară atenololului sau amlodipinei în tratamentul anginei și al ischemiei la pacienții cu sindrom coronarian cronic.^{235,236} Adăugarea ivabradinei (7,5 mg de două ori/zi) la atenolol a fost mai eficientă în controlul AV și al simptomelor anginoase.²³⁷ Studiul BEAUTIFUL (If Inhibitor Ivabradine in Patients With Coronary Artery Disease and Left Ventricular Dysfunction) a evaluat morbi-mortalitatea și care a fost efectuat pe 10917 pacienți anginosi a demonstrat că ivabradina nu a redus moartea de cauză cardiovasculară, spitalizarea de cauză ischemică miocardică, sau insuficiența cardiacă.²³⁸ De asemenea în studiul SIGNIFY (Study Assessing the Morbidity_Mortality Benefits of the If Inhibitor Ivabradine in Patients with Coronary Artery Disease) efectuat pe 19102 pacienți cu boală coronariană însă fără insuficiență cardiacă și care aveau AV >70 bpm, nu a fost evidențiată diferența statistică semnificativă legată de moartea de cauză cardiovasculară sau infarctul miocardic non-fatal între grupul tratat cu ivabradina și grupul tratat placebo.²³⁹

Ivabradina a fost asociată cu creșterea incidenței mortalității cardiovasculare în cazul pacienților care puteau efectua efort fizic limitați de angină față de pacienții care nu aveau angina la efort (P=0,02). În 2014 EMEA a recomandat ca ivabradina să fie suplimentar monitorizată și investigată din punct de vedere al riscului de bradicardie.²⁴⁰ Astfel, aceste concluzii au limitat utilizarea ivabradinei ca medicament de linia a 2-a în cazul pacienților cu sindrom coronarian cronic.

3.3.1.2.5 Nicorandil

Nicorandilul este un derivat nitrat al nicotinamidei care are efecte antianginoase similare cu cele ale nitraților sau betablocantului.²⁴¹⁻²⁴⁴ Efectele adverse includ greață, vărsături și ulcerații cu potențial sever la nivelul cavității bucale, intestinale sau altor mucoase.²⁴⁵ În studiul clinic IONA (*Impact Of Nicorandil in Angina*) (n = 5126), nicorandilul a redus semnificativ numărul de decese de cauză coronariană, infarctul miocardic non-fatal, spitalizările pentru angină, însă nu a avut efect asupra deceselor de cauză ischemică sau cauzată de infarctul miocardic non-fatal.²⁴⁶ Aceste concluzii au dus la utilizarea nicorandilului ca medicament de linia a 2-a la pacienții cu sindrom coronarian cronic.

3.3.1.2.6 Ranolazina

Ranolazina este un inhibitor selectiv al curenților tardivi de sodiu. Efectele adverse includ amețeală, greață, constipație. De asemenea, crește intervalul QTc și trebuie utilizată cu precauție în cazul pacienților cu QT lung sau care sunt sub tratament cu medicamente care cresc intervalul QT. Într-un studiu clinic efectuat pe 6560 de pacienți cu sindrom coronarian acut fără supradenivelare de ST a fost dovedit că adăugarea ranolazinei la tratamentul standard nu reduce semnificativ mortalitatea de cauză cardiovasculară, infarctul miocardic sau ischemia recurentă.²⁴⁷ Într-un subgrup de pacienți cu angină cronică (n=3565) a fost observată reducerea simptomelor de ischemie recurentă, agravarea anginei și necesitatea intensificării tratamentului anginos.²⁴⁸ În alt studiu clinic efectuat pe pacienți diabetici care asociau boală coronariană și care primeau unul sau două medicamente antianginoase s-a demonstrat că ranolazina poate să reducă apariția anginei și reducerea administrării nitroglicerinei sublingual, cu o tolerabilitate bună.²⁴⁹ În studiul RIVER-PCI (*Ranolazine for Incomplete Vessel Revascularization Post-Percutaneous Coronary Intervention*) ranolazina nu a redus episoadele de ischemie în absența revascularizării și nu a redus numărul de spitalizări în care s-a efectuat revascularizarea miocardică. Studiul a fost efectuat pe 2651 de pacienți cu un istoric de angină cronică și cu revascularizare intervențională incompletă și nu a demonstrat reducerea simptomelor anginoase la 1 an de urmărire.^{250,251} Aceste rezultate au situat administrarea ranolazinei ca tratament de a 2-a linie, utilizat în cazul pacienților cu angină refractară în pofida tratamentului antianginos cu betablocant, calciu blocant și/sau nitrat cu durată de acțiune lungă. Există o lipsă de dovezi legată de utilizarea ranolazinei la pacienții cu sindrom coronarian cronic și

cu revascularizare intervențională incompletă și nu a demonstrat reducerea simptomelor anginoase la 1 an de urmărire.^{250,251}

Aceste rezultate au situat administrarea ranolazinei ca tratament de a 2-a linie, utilizat în cazul pacienților cu angină refractară în pofida tratamentului antianginos cu betablocant, calciu blocant și/sau nitrat cu durată de acțiune lungă. Există o lipsă de dovezi legată de utilizarea ranolazinei la pacienții cu sindrom coronarian cronic și cu revascularizare incompletă.

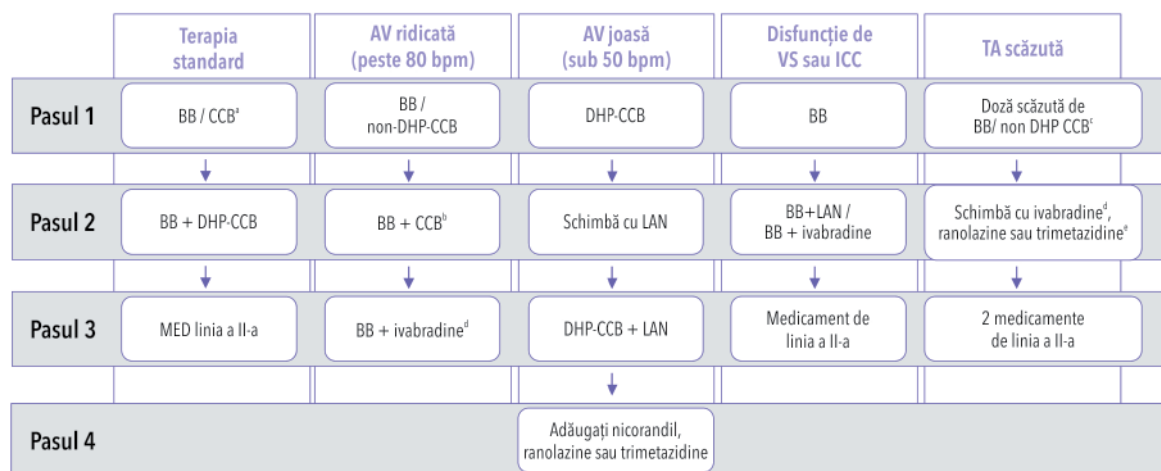
3.3.1.2.7 Trimetazidina

Trimetazidina are un efect hemodinamic neutru.²⁵² Adăugată la atenolol în doza de 35 mg de două ori pe zi a demonstrat ca îmbunătățește ischemia miocardică indusă de efort (EMEA, lunie 2012)^{253,254} Contraindicațiile sunt reprezentate de: boala Parkinson și tulburările de mișcare cum ar fi tremorul, rigiditatea musculară, tulburările de mers, sindromul picioarelor neliniștite. O metaanaliză din 2014 efectuată pe 13 studii, majoritatea efectuate în China pe 1628 de pacienți a arătat că tratamentul cu trimetazidină asociat altor medicamente antianginoase a fost asociat cu scăderea numărului de episoade anginoase pe săptămână, cu scăderea utilizării nitroglicerinei, cu creșterea timpului până la subdenivelarea segmentului ST cu 1 mm, cu creșterea volumului total de muncă și a duratei exercițiilor comparativ cu alte tratamente antianginoase. Trimetazidina rămâne medicament de linia a 2-a pentru pacienții care nu au simptome controlate adecvat de alte tratamente antianginoase sau la care acestea sunt contraindicate.

3.3.1.2.8 Allopurinol

Un studiu randomizat din 2010 efectuat pe 65 de pacienți a demonstrat că administrarea a 600 mg/zi de allopurinol a crescut timpul până la subdenivelarea segmentului ST și apariției anginei.²⁵⁶ Un studiu observațional a demonstrat că utilizarea allopurinolului este asociată cu o reducere a riscului de infarct miocardic acut la batrâni, în special când este utilizat pe mai mult de 2 ani. Rolul allopurinolului în reducerea evenimentelor clinice rămâne neclar.²⁵⁸

O strategie a escaladării medicației antiischemice este recomandată bazat pe caracteristicile pacienților (Figura 8). Răspunsul incomplet sau toleranța redusă la fiecare pas justifică trecerea spre următoarea etapă. Strategia trebuie adaptată fiecărui pacient în parte și nu este necesar să fie urmată exact ca în figură.



©ESC 2019

Figura 8. Strategia sugerată pentru tratamentul medicamentos pe termen lung al pacienților cu sindrom coronarian cronic. Strategia trebuie adaptată fiecărui pacient în parte. BB = beta-blocant; bpm = batai pe minut; CCB = [orice clasa] calciu blocant; DHP-CCB = blocant de calciu dihidopiridinic; ICC=insuficiență cardiaca congestiva; LAN = nitrat cu acțiune retard; VS= ventricul stang; non-DHP-CCB = blocant de calciu non-dihidopiridinic. Combinatia BB+CCB reprezinta primul pas. Combinatia BB/CCB si medicament de linia a II-a poate fi considerate ca alternativa pentru primul pas. Combinatia BB+DHP-CCB trebuie sa inceapa cu doze mici din fiecare medicament, adaptate in functie de toleranta (AV si TA). Ivabradina nu trebuie combinata cu non-DHP-CCB. Considerati adaugarea medicamentului ales la pasul 2 daca TA ramane neschimbata

3.3.1.3 Pacienții cu TA scăzută

În acest caz este recomandată inițierea tratamentului antianginos cu doze mici, de preferat cu medicamente care nu modifică TA. O doză mică de betablo-cant sau de blocant de canale de calciu non-DHP pot fi utilizate cu monitorizarea atentă a toleranței. Mai pot fi utilizate: Ivabradina (pacienților în ritm sinusal), ranolazina sau trimetazidina.

3.3.1.4 Pacienții cu AV lentă

Creșterea AV este corelată liniar cu evenimentele cardiovasculare, iar efectele benefice ale reducerii AV au fost demonstrate prin utilizarea a multor medicamente.^{203,259-261} În cazul pacienților cu bradicardie (AV <60 bpm) este necesară utilizarea cu atenție a beta-blocantelor, ivabradinei, calciu blocantelor care scad AV și de asemenea, dacă este nevoie, tratamentul să fie inițiat la doze foarte reduse. Sunt de preferat în acest caz medicamentele antianginoase fără efect bradicardizant.

3.3.2 Prevenția evenimentelor cardiovasculare

3.3.2.1 Antiagregantele plachetare

Mecanismul fiziopatologic de la baza trombozei intracoronariene simptomatice este reprezentat de activarea și agregarea trombocitelor, acesta fiind și motivul pentru care se utilizează antiagregantele plachetare la pacienții cu sindrom coronarian cronic, păstrând balanța între prevenția evenimentelor ischemice și riscul de sângerare. Terapia dublă antiplachetară (DAPT) cu aspirină și un inhibitor oral de P2Y₁₂

este baza tratamentului antitrombotic după infarct miocardic și/sau PCI.

3.3.2.1.1 Aspirina în doză mică

Aspirina acționează prin inhibarea ireversibilă a ciclooxigenazei I de la nivelul trombocitelor și implicit blochează formarea tromboxanului. Pentru ca acțiunea de blocare a formării tromboxanului să fie completă este suficient în mod normal tratament cronic ≥ 75 mg/zi. Efectele gastrointestinale ale aspirinei cresc proporțional cu doza, iar dovezile recente încurajează o doză zilnică de 75-100 mg/zi pentru prevenția evenimentelor ischemice la pacienții cu boală coronariană cu sau fără istoric de infarct miocardic acut.²⁶⁸⁻²⁸⁰ Este cunoscut faptul că inhibiția COX-I este constantă și predictibilă la pacienții care își administrează zilnic aspirina și nu se recomandă testarea plachetară pentru monitorizarea răspunsului individual.²⁷¹ Cu toate că și alte AINS neselective, de exemplu ibuprofenul, blochează ireversibil COX-I, efectul acestora asupra riscului cardiovascular demonstrează că acestea nu pot fi recomandate ca alternativă în cazul pacienților cu intoleranță la aspirină.²⁷²

3.3.2.1.2 Inhibitorii P2Y₁₂ cu administrare orală

Inhibitorii P2Y₁₂ cu administrare orală blochează receptorul P2Y₁₂ de la nivelul trombocitelor și împiedică implicit activarea plachetelor și amplificarea trombo genezei. Clopidogrelul și Prasugrelul sunt derivați tienopiridinici care blochează ireversibil receptorul

P2Y₁₂ prin metaboliți activi. Ticagrelorul blochează reversibil receptorul P2Y₁₂ și nu necesită metaboliți activi pentru acțiunea sa. Studiul CAPRIE (*Clopidogrel vs. Aspirin in Patients at Risk of Ischaemic Events*) a demonstrat o ușoară superioritate a clopidogrelului comparativ cu aspirina, cu un profil de siguranță similar în prevenția evenimentelor cardiovasculare la pacienții cu infarct miocardic în antecedente sau boală arterială periferică.²⁷³ O analiză pe subgrupe de pacienți arată că beneficiul Clopidogrelului este superior aspirinei în cazul pacienților cu boală arterială periferică și în ciuda eficacității antiplachetare mai mici comparativ cu ticagrelor a avut rezultate similare acestuia în cazul pacienților cu boală arterială periferică.²⁷⁴ Clopidogrelul are ca limitare variabilitatea efectului farmacodinamic raportat la variabilitatea conversiei în metabolitul său activ, parțial din cauza variațiilor în gena care codifică citocromul CYP2C19, ducând la absența eficacității la unii pacienți.²⁷¹ Medicamentele care inhibă CYP2C19, ex: omeprazolul, pot reduce activitatea clopidogrelului.²⁷⁵

Prasugrelul are un efect mai rapid, predictibil și în medie un efect mai bun antiagregant comparativ cu clopidogrelul. Acesta nu suferă interacțiuni cu medicamentele care modifică activitatea CYP2C19. Prasugrelul are eficacitate superioară clopidogrelului, ambele asociate aspirinei în tratamentul sindromului coronarian acut îndrumat spre revascularizare

intervențională, însă nu este superior în cazul în care sindromul coronarian este tratat medicamentos.^{276,277} Prasugrelul a fost asociat cu mai multe evenimente hemoragice non-fatale și fatale comparativ cu clopidogrelul la pacienții cu sindrom coronarian acut care au fost revascularizați intervențional, fiind aparent asociat cu evenimente hemoragice la cei cu istoric de AVC ischemic și nu a demonstrat beneficiul la cei cu vârsta >75 de ani sau cu greutatea <60 kg.²⁷⁶ Ticagrelor inhibă în mod constant, predictibil și complet receptorul P2Y₁₂ pe perioada tratamentului la pacienții complianți²¹⁹. Are efect rapid de instalare a acțiunii și durata eficienței sale este predictibilă comparativ cu clopidogrelul²⁷⁸⁻²⁸⁰. Ticagrelorul în monoterapie are eficacitate și siguranță similare aspirinei în monoterapie la pacienții cu angioplastie în antecedente.²⁸¹ După doza de încărcare de 180 mg și doza zilnică de 90 mg de două ori pe zi, ticagrelorul are efecte superioare față de clopidogrel în reducerea evenimentelor ischemice la pacienții cu sindrom coronarian acut tratați deja cu aspirină, indiferent de strategia de revascularizare, însă s-a dovedit că are o rată mai mare de hemoragii non-fatale la acești pacienți.^{282,283} Ticagrelor în doze de 90 mg sau 60 mg de două ori pe zi a redus incidența pe 3 ani a infarctului miocardic, a accidentului vascular cerebral ischemic și a morții de cauză cardiovasculară comparativ cu placebo la pacienții aflați sub tratament cronic cu aspirină și cu istoric în ultimii 1-3

Recomandari de tratament medicamentos la pacienții cu CCS

Recomandări	Clasă	Nivel
Considerații generale		
Tratament medicamentos pentru pacienții simptomatici care necesită unul sau mai multe medicamente pentru angină/ameliorarea ischemiei în asociere cu medicamente pentru prevenția evenimentelor cardiovasculare.	I	C
Se recomandă educarea pacienților despre boală, factorii de risc și strategia de tratament.	I	C
Evaluarea răspunsului la tratamentul medicamentos (la 2-4 săptămâni după inițierea tratamentului) ²⁶²	I	C
Ameliorarea anginei/ischemiei		
Nitrații cu acțiune scurtă sunt recomandați pentru ameliorarea rapidă a anginei de efort. ^{195,263}	I	B
Prima linie de tratament este recomandată cu BB și/sau CCB pentru controlul AV sau simptomelor. ^{205,264}	I	A
Dacă simptomele anginoase nu sunt ameliorate de BB sau CCB, trebuie considerată combinația BB+DHP-CCB.	IIa	C
Trebuie considerat ca tratament de primă linie inițial asocierea cu BB și DHP-CCB. ^{194,198,264}	IIa	B
Nitrații cu acțiune lungă trebuie considerați când terapia inițială cu un BB și/sau non DHP-CCB este contraindicată, netolerată sau nu controlează adecvat simptomele anginoase. ^{200,201}	IIa	B
Când nitrații cu acțiune lungă sunt prescriși, se recomandă un interval cu administrarea unei doze mai mici sau oprirea nitratului pentru intervale de timp ca să scadă toleranța la nitrați ²⁰¹	IIa	B
Nicorandil, ^{241-244,246} ranolazina, ^{248,265} ivabradina, ²³⁵⁻²³⁷ sau trimetazidina ^{252,255} trebuie considerate ca a 2-a linie de tratament pentru a reduce frecvența episoadelor anginoase și pentru a îmbunătăți toleranța la efort la pacienții care nu pot tolera sau se mențin simptomatici sub BB, CCB sau nitrați cu acțiune lungă.	IIa	B
În cazul pacienților cu AV scăzut și cu TA scăzută, ranolazina sau trimetazidina pot fi considerate ca tratament de primă linie pentru a reduce frecvența episoadelor anginoase și pentru a îmbunătăți toleranța la efort.	IIb	C
În cazuri selecționate combinația dintre BB sau CCB cu medicament de linia a 2-a (ranolazina, nicorandil, ivabradina, și trimetazidina) poate fi considerată ca tratament de primă linie în funcție de AV, TA și toleranță. ¹⁹⁸	IIb	B
Nitrații nu sunt recomandați la pacienții cu CMHO ²⁶⁶ sau în asociere cu inhibitori de fosfodiesterază. ²⁶⁷	III	B

CCB=calciu blocant; BB=beta blocant; AV=alura ventriculară; TA=tensiune arterială.

ani de infarct miocardic acut.²⁸⁴ Ambele doze de ticagrelor cresc incidența sângerărilor non-fatale. Echivalența și siguranța dintre cele 2 posologii de ticagrelor este explicată de inhibiția similară a trombocitelor în ambele variante.²⁸⁵

Ticagrelor poate cauza dispnee, de obicei tranzitorie, ușoară și bine tolerată dar uneori poate necesita schimbarea cu o tienopiridina.^{286,287}

Ticagrelor este metabolizat prin citocromul CYP 3A și este interzisă utilizarea acestuia împreună cu inhibitori sau inductori ai acestuia. Nu se cunoaște perioada optimă de inițiere a inhibitorului de receptor P2Y₁₂ înaintea coronarografiei și a angioplastiei la pacienții cu sindrom coronarian cronic, însă creșterea folosirii abordului radial și experiența clinică au permis folosirea clopidogrelului la pacienții care au o probabilitate mai mare de a necesita angioplastie coronariană.²⁸⁴ Utilizarea prasugrelului sau a ticagrelorului la pacienții stabili care beneficiază de angioplastie electiva este susținută de studii limitate de farmacodinamie, care au dovedit beneficiu mai mare pentru pacienții care au risc crescut de tromboza intrastent, însă balanța între eficacitate și siguranță comparativ cu clopidogrelul nu a fost stabilită.²⁸⁸

3.3.2.1.3 Durata terapiei duble antiagregante

După angioplastie coronariană pentru angina stabilă sunt suficiente 6 luni de terapie duală antiagregantă plachetară pentru a obține balanța favorabilă între eficacitate și siguranță la majoritatea pacienților.²⁸⁴ Oprea prematură a inhibitorului de P2Y₁₂ este asociată cu un risc mai mare de tromboză intrastent și nu este recomandată.²⁸⁴ O durată mai scurtă de dublă antiagregare poate fi luată în considerare la pacienții cu hemoragii amenințătoare de viață în virtutea faptului că riscul de tromboză intrastent este redus după 1-3 luni.²⁸⁴ Pe baza trialurilor de faza III se recomandă ca durata tratamentului dublu antiagregant plachetar după sindrom coronarian acut să fie de 12 luni, însă se pot lua în considerare intervale mai scurte la pacienții cu risc înalt de hemoragii.^{11,284} S-a demonstrat în studiul DAPT că pacienții care au urmat după angioplastie tratament antiagregant mai mult de 12 luni cu clopidogrel sau prasugrel au avut mai puține evenimente ischemice și o incidență mai scăzută a trombozei intrastent, însă fără beneficii pe mortalitate și cu prețul creșterii incidenței hemoragiilor.²⁸⁹ Un beneficiu mai mare al tratamentului extins cu prasugrel sau clopidogrel a fost observat la pacienții tratați pentru infarct miocardic.²⁹⁰ Studiul PEGASUS-TIMI 54 (*Prevention of Cardiovascular Events in Patients with Prior Heart Attack*

Using Ticagrelor Compared to Placebo on a Background of Aspirin_Thrombolysis In Myocardial Infarction 54) a demonstrat că terapia pe termen lung cu ticagrelor 60/90 mg b.i.d. administrată pacienților stabili la peste 1 an de la infarctul miocardic a redus evenimentele ischemice cu prețul creșterii hemoragiilor non-fatale.²⁸⁴ Doza de 60 mg este mai bine tolerată și a fost aprobată în mai multe țări pentru această indicație. O analiză pe subgrupuri arată că este o reducere mai mare a evenimentelor ischemice la cei care primesc ticagrelor în doza 60 mg b.i.d pe termen lung și care au avut infarct miocardic și asociau diabet zaharat, boala multiconariană sau boală arterială periferică.²⁹¹⁻²⁹³

3.3.2.2 Anticoagulantele la pacienții în ritm sinus

Tratamentul anticoagulant inhibă acțiunea și/sau formarea trombinei care joacă un rol esențial atât în cascada coagulării cât și în activarea plachetară. În consecință, anticoagulantul a demonstrat că reduce riscul apariției evenimentelor trombotice. Tratamentul dublu antiagregant plachetar comparat cu aspirina asociată unui anticoagulant în prevenirea trombozei intrastent a dus la rezultate favorabile pentru prima opțiune, având eficacitate superioară și profil de siguranță mai bun.²⁸⁴ Combinația tratament antiagregant plachetar și tratament anticoagulant standard cu warfarină sau apixaban în prevenție secundară a sindromului coronarian acut a fost asociată cu un profil nefavorabil raportat la eficiența și frecvența hemoragiilor.^{294,295} Există studii în desfășurare care investighează combinația dintre anticoagulant în doză scăzută și antiagregant plachetar.

3.3.2.2.1 Doza redusă de rivaroxaban

Rivaroxaban este un inhibitor de factor Xa și a fost studiată doza redusă de 2.5 mg b.i.d la pacienți în ritm sinus, aceasta doza fiind un sfert din doza standard utilizată pentru anticoagularea fibrilației atriale. Doza de 2.5 mg b.i.d comparativ cu placebo a redus riscul compozit de infarct miocardic acut, accident vascular cerebral și moarte de cauză cardiovasculară la pacienții stabili, tratați cu aspirină și clopidogrel după un sindrom coronarian acut, cu prețul creșterii evenimentelor hemoragice, însă cu scăderea semnificativă a ratei decesului de cauză cardiacă.²⁹⁶

Studiul COMPASS (*Cardiovascular Outcomes for People Using Anticoagulation Strategies*) a comparat aceeași doză în combinație cu aspirina față de administrarea aspirinei în monoterapie și a comparat și doza de 5 mg b.i.d în monoterapie la pacienții cu sindrom coronarian cronic și boală arterială periferică. Rezultatul a fost că rivaroxabanul în monoterapie reduce evenimentele

ischemice cu prețul creșterii evenimentelor hemoragice nonfatale.²⁹⁷ Beneficiul mai mare a fost în cazul pacienților diabetici, cu boală arterială periferică, boală cronică de rinichi -moderată și în cazul pacienților fumători. Studiul GEMINI-ACS (*A Study to Compare the Safety of Rivaroxaban Versus Acetylsalicylic Acid in Addition to Either Clopidogrel or Ticagrelor Therapy in Participants With Acute Coronary Syndrome*) a comparat rivaroxaban 2.5mg b.i.d cu aspirina la pacienții tratați cu inhibitor de P2Y₁₂ care erau stabili după efectuarea angioplastiei coronariene. Rezultatele au arătat siguranță asemănătoare între rivaroxaban și aspirină, însă studii mai mari sunt necesare pentru a obține rezultate mai elocvente.²⁹⁸ Nu se cunoaște siguranța efectuării angioplastiei la pacienții netratați deja cu aspirină.

3.3.2.3 Utilizarea anticoagulantelor în fibrilația atrială

Anticoagulatele orale sunt utilizate la pacienții cu sindrom coronarian cronic și fibrilație atrială pentru a reduce riscul de accident vascular ischemic și alte evenimente ischemice. Utilizarea anticoagulantelor orale la pacienții cu fibrilație atrială a demonstrat superioritate față de aspirină în monoterapie sau în combinație cu clopidogrel pentru prevenția accidentului vascular cerebral și rămân recomandate pentru aceasta indicație.²⁹⁹ Dacă se decide inițierea unui anticoagulant oral la pacienții aflați în fibrilație atrială și eligibili pentru un anticoagulant non antagonist de vitamina K (NOAC, apixaban, dabigatran, edoxaban, rivaroxaban), un NOAC este recomandat față de inhibitorul de anti-vitamina K²⁹⁹.

3.3.2.3.1 Combinația între tratamentul anticoagulant și antiagregant la pacienții în fibrilație atrială sau altă indicație fermă de anticoagulare care necesită angioplastie coronariană

Nu exista studii specifice pe aceasta tema, însă indicațiile se bazează pe marile studii care au inclus un număr mare de pacienți cu sindrom coronarian acut. Pentru managementul periprocedural este necesar, pe cât posibil, neîntreruperea antivitaminei K în timp ce NOAC sunt recomandate a fi oprite cu 12-48 de ore înaintea angioplastiei coronariene electivă, în funcție de rata filtrării glomerulare și regimul administrării NOAC.³⁰⁰

Accesul radial este de preferat cu administrarea de heparină nefracționată la o doză standard (70-100 U/kg) sau la cei cu antivitaminic K neîntrerupt o doză de 30-50 U/kg.³⁰⁰ Premedicația cu aspirină 75-100 mg zilnic și clopidogrel (300-600 mg doză de încărcare, dacă nu urma tratament cronic cu clopidogrel) este

recomandat față de prasugrel sau ticagrelor.³⁰⁰ Pacienții tratați deja cu antivitaminic K și care primesc aspirină și clopidogrel după angioplastie trebuie să mențină un INR între 2 și 2,5, cu timp peste 70% în limita terapeutică.³⁰⁰

Urmările studiilor clinice care au evaluat pacienții după angioplastie coronariană aflați sub diverse combinații de antiagregant plachetar conform ghidurilor precedente^{88,284} au fost următoarele: studiul AUGUSTUS trial (*An Open-label, 2_2 Factorial, Randomized Controlled, Clinical Trial to Evaluate the Safety of Apixaban vs. Vitamin K Antagonist and Aspirin vs. Aspirin Placebo in Patients With Atrial Fibrillation and Acute Coronary Syndrome or Percutaneous Coronary Intervention*) a demonstrat că doza de apixaban de 5 mg b.i.d (doza pentru tromboprofilaxie în fibrilație atrială) a fost asociată cu evenimente hemoragice majore sau relevante clinic mai puține comparativ cu antivitaminic K și de asemenea a demonstrat că aspirina comparativ cu placebo a fost asociată cu evenimente hemoragice mai frecvente și că cea mai sigură combinație ar fi apixaban și placebo împreună cu inhibitor de P2Y₁₂ (clopidogrel preponderent).³⁰¹ Acest studiu a avut relevanța numerică, însă nu a avut putere statistică pentru următoarele concluzii: frecvența mai mare a trombozei intrastent la pacienții tratați cu placebo comparativ cu cei tratați cu aspirina.³⁰¹ În concluzie, când îngrijorările despre riscul trombotic sunt mai mari decât cele legate de riscul hemoragic se recomandă tripla terapie (ACO, aspirina, clopidogrel) peste 1 lună pentru a depăși perioada în care riscul major de tromboză intrastent depășește riscul de hemoragie masivă.^{300,301} Există dovezi limitate pentru utilizarea anticoagulantelor orale directe în combinație cu prasugrel sau ticagrelor ca terapie duală după angioplastie ca alternativă la tripla terapie.^{300,301}

3.3.2.3.2 Tratamentul combinat pe termen lung pentru pacienții cu fibrilație atrială sau altă indicație de anticoagulare

Anticoagularea orală în monoterapie este recomandată 6-12 luni după angioplastie la pacienții cu fibrilație atrială. Există o lipsă a dovezilor în utilizarea anticoagulantului oral împreună cu un antiagregant oral. În cazuri selecționate în care riscul ischemic este mare se poate lua în calcul asocierea la tratamentul anticoagulant a aspirinei sau clopidogrelului.³⁰⁰

3.3.2.4 Inhibitorii de pompă de protoni

Inhibitorii de pompă de protoni reduc riscul de hemoragie gastrointestinală la pacienții sub tratament

dublu antiagregant plachetar și poate fi util ca adjuvant pentru a spori siguranța acestui tratament.²⁷⁵ Tratamentul pe termen lung cu IPP este asociat cu hipomagneziemie însă nu s-a stabilit rolul dozării magneziului în practica clinică. Inhibitorii de pompă de protoni care inhibă citocromul CYP2C19, în particular omeprazol și esomeprazol pot să reducă răspunsul farmacodinamic al clopidogrelului, însă nu s-a demonstrat că ar afecta riscul de evenimente ischemice sau tromboză intrastent. Nu este recomandată în general asocierea omeprazolului cu esomeprazolul.

3.3.2.5 Chirurgia cardiacă și terapia antitrombotică

Aspirina trebuie continuată la pacienții cu sindrom coronarian cronic ce urmează a fi revascularizați chirurgical, iar celelalte antiagregante plachetare oprite în funcție de durata lor de acțiune (prasugrel oprit cu 7 zile înaintea intervenției, clopidogrelul oprit cu 5 zile înaintea intervenției, ticagrelorul oprit cu 3 zile înainte, iar rivaroxaban, apixaban, edoxaban, dabigatran oprite cu 1-2 zile în funcție de doză și de funcția renală). Reîncărcarea cu aspirină după bypass poate îmbunătăți patența grafturilor.³⁰² Rolul tratamentului dublu antiagregant plachetar sau al aspirinei în combinație cu rivaroxaban este încă necunoscut. Studii randomizate arată ca bypass-urile au o patență mai bună cu dubla terapie comparativ cu aspirina în monoterapie.^{284,303,304}

3.3.2.6 Chirurgia non-cardiacă și terapia antitrombotică

Chirurgia non cardiacă este asociată cu un risc crescut de infarct miocardic. După angioplastie este recomandat să se amâne intervențiile chirurgicale electivă până la terminarea perioadei recomandate de tratament dublu antiagregant plachetar. De obicei acest interval durează 6 luni după angioplastie însă se poate lua în calcul o intervenție chirurgicală și după 3-6 luni, având în vedere că pacientul trebuie tratat de o echipă multidisciplinară care să includă cardiolog intervenționist și cardiolog clinician.

În majoritatea tipurilor de intervenții chirurgicale aspirina trebuie continuată, beneficiul excedând riscul hemoragic, însă aceasta atitudine poate fi nepotrivită în cazul în care intervenția este asociată cu risc hemoragic excesiv (proceduri intracraniene, prostatectomie transuretrală, proceduri intraoculare, etc)²⁸⁴. Studiul COMPASS a inclus pacienți cu sindrom coronarian cronic cu proceduri de revascularizare în antecedente și a demonstrat beneficiul aspirinei și al rivaroxabanului în doza de 2,5 mg b.i.d comparativ cu aspirina în monoterapie, inclusiv reducerea evenimen-

telor majore și a mortalității, sugerând necesitatea de a stratifica pacienții în urma intervenției chirurgicale după boala aterosclerotică.^{305,306}

3.3.3 Statinele și alte hipolipemiente

Dislipidemia trebuie să fie tratată în concordanță cu ghidurile de dislipidemie, beneficiind de tratament farmacologic și de modificarea stilului de viață.³¹⁵

Pacienții cu boală coronariană care sunt considerați la risc foarte înalt de a face evenimente cardiovasculare, trebuie să primească tratament cu statine indiferent de nivelul LDLc.

Ținta tratamentului este de scădere a LDLc cu cel puțin 50% de la valoarea de plecare și sub 1,4 mmol/L (<55 mg/dL), iar la pacienții care sunt la al doilea eveniment vascular în mai puțin de 2 ani, nu neapărat de același tip ca primul eveniment, în timp ce erau sub statina -tratament maximal necesită o țintă mai joasă a LDLc: <1,0 mmol/L (<40 mg/dL). Când acest nivel nu poate fi atins se va adauga tratament cu Ezetimibe. Acesta a dovedit că scade nivelul de colesterol și evenimentele cardiovasculare la pacienții după sindrom coronarian acut și la cei cu diabet zaharat³¹⁶, fără efect pe mortalitate.³¹⁷ Adicional trebuie recomandat tuturor pacienților exercițiul fizic, dieta, controlul greutatei. Suplimentele alimentare care includ fitosteroli pot scădea LDLc însă nu au dovedit scăderea evenimentelor clinice.³¹⁸ Acestea pot fi folosite la pacienții cu intoleranță la statine care sunt la risc foarte înalt de evenimente cardiovasculare³¹⁹.

Un studiu publicat în 2015 a demonstrat că inhibitorii de PCSK9 (evolocumab³²⁰ și alirocumab³²¹⁻³²³) sunt foarte eficienți în reducerea nivelului de colesterol, scăzând LDLc sub 1,3 mmol/L (50 mg/dl). Au demonstrat de asemenea că reduc evenimentele cardiovasculare și evenimentele ischemice, însă fără impact asupra mortalității.³²⁴ Nivele foarte scăzute de colesterol sunt bine tolerate și se asociază cu evenimente cardiovasculare reduse³²⁵, însă prețul ridicat al inhibitorilor de PCSK9 le face inaccesibile multor sisteme de sănătate³²⁶. Nu se cunoaște siguranța utilizării acestora pe termen lung. Afereza lipoproteinelor cu densitate scăzută și noile terapii (mipomersen și lomitapide) necesită cercetări suplimentare. În cazul pacienților care urmează să fie revascularizați, atorvastatina în doze mari a demonstrat că reduce frecvența evenimentelor periprocedurale atât la pacienții care nu au primit statină cât și la cei aflați sub tratament cronic.³²⁷

Recomandari pentru prevenția primară

Recomandări	Clasă	Nivel
Terapia antitrombotică la pacienții cu CCS în ritm sinusal		
Aspirină 75 sau 100 mg se recomandă pacienților care au avut infarct miocardic sau care au fost revascularizați. ²⁷⁰	I	A
Clopidogrel 75 mg zilnic ca alternativă la aspirină pacienților care au intoleranță la aspirină. ²⁷³	I	B
Clopidogrel 75 mg zilnic poate să fie considerat aspirinei la simptomei sau asimptomati care au boală arterială periferică, accident vascular cerebral sau accident ischemic tranzitor. ²⁷³	IIb	B
Aspirină 75-100 mg zilnic poate să fie considerată la pacienții fără istoric de infarct miocardic sau revascularizare dar care au boală coronariană evidențiată imagistic.	IIb	C
Adăugarea unui al doilea antitrombotic aspirinei pentru prevenția secundară pe termen lung trebuie considerate în cazul pacienților cu risc înalt de evenimente ischemice și fără risc de sângerare (Tabel 9). ^{289,296,297,307}	IIa	A
Adăugarea unui al doilea antitrombotic aspirinei pentru prevenția secundară pe termen lung poate fi considerată în cazul pacienților cu cel puțin risc moderat de evenimente ischemice și fără risc de sângerare (Tabel 9). ^{289,296,297,307}	IIb	A
Terapia antitrombotică după angioplastie la pacienții cu sindrom coronarian cronic și în ritm sinusal		
După stentare se recomandă Aspirina 75-100 mg ²⁸⁴	I	A
Doza de 75 mg de Clopidogrel administrată după doza de încărcare (600 mg sau după 5 zile de terapie de întreținere) este recomandată în asociere la aspirină pentru 6 luni după stentarea coronariană, indiferent de tipul de stent. O durată mai scurtă (1-3 luni) este indicată dacă există risc major de apariție al hemoragiei amenințătoare de viață. ²⁸⁴	I	A
Doza de 75 mg Clopidogrel administrată după doza de încărcare (600 mg sau după 5 zile de terapie de întreținere) poate fi considerată pentru 3 luni în cazul pacienților cu risc înalt de hemoragii amenințătoare de viață. ²⁸⁴	IIa	A
Doza de 75 mg Clopidogrel administrată după doza de încărcare (600 mg sau după 5 zile de terapie de întreținere) poate fi considerată pentru o lună în cazul pacienților cu risc înalt de hemoragii amenințătoare de viață. ²⁸⁴	IIb	C
Prasugrel sau ticagrelor pot fi considerate, cel puțin ca terapie inițială, în situații de risc înalt în cazuri de stentare elective (subexpandare a stentului, proceduri asociate cu risc de tromboză intrastent, stentare complexă trunchi comun, stentare multicoronariană) sau dacă terapia dublă antiagregantă plachetară nu poate fi utilizată din cauza intoleranței la aspirină.	IIb	C
Terapia antitrombotică la pacienții cu sindrom coronarian cronic în fibrilație atrială		
Când se inițiază tratamentul anticoagulant oral la un pacient cu fibrilație atrială care este eligibil pentru NOAC, un NOAC este recomandat față de antivitaminic K. ^{299,301,308-311}	I	A
Tratamentul anticoagulant oral (NOAC sau antivitaminic K cu INR în fereastra terapeutică >70%) este recomandat pacienților cu fibrilație atrială și un scor CHA2DS2-VASc ≥2 la bărbați sau ≥3 la femei. ²⁹⁹	I	A
Terapia anticoagulantă orală (NOAC sau antivitaminic K cu ATTR>70%) poate fi considerată la pacienții cu fibrilație atrială și un scor CHA2DS2-VASc de 1 în cazul bărbaților sau 2 în cazul femeilor. ²⁹⁹	IIa	B
Aspirina 75-100 mg/zi (sau clopidogrel 75 mg/zi) poate fi considerată pe termen lung în asociere cu tratamentul anticoagulant oral în cazul pacienților cu fibrilație atrială, istoric de infarct miocardic și la risc înalt de evenimente ischemice recurente, care nu au risc înalt de hemoragie. ^{295,297,299}	IIb	B
Terapia antitrombotică după angioplastie la pacienții cu fibrilație atrială sau altă indicație de anticoagulare		
Se recomandă administrarea periprocedurală a aspirinei și clopidogrelului pacienților care urmează să efectueze angioplastie coronariană cu implantare de stent.	I	C
Pacienților eligibili pentru NOAC li se recomandă un NOAC (NOAC (apixaban 5 mg b.i.d., dabigatran 150 mg b.i.d., edoxaban 60 mg o.d., sau rivaroxaban 20 mg o.d.) în asociere cu terapia antiagregantă plachetară. ^{300,301,308,310,311}	I	A
Când se utilizează rivaroxaban și există risc mai mare de hemoragii decât de tromboză intrastent sau accident vascular cerebral ischemic, se recomandă doza de 15 mg o dată/zi față de doza de 20 mg zilnic pentru toată durata terapiei simple/duble antiagregante plachetare. ^{300,301,308,310}	IIa	B
Când se utilizează dabigatran și există risc mai mare de hemoragii decât de tromboză intrastent sau accident vascular cerebral ischemic, se recomandă doza de 110 mg de 2 ori pe zi față de doza de 150 mg de două ori pe zi pe toată durata terapiei simple sau duble antiagregante plachetare. ^{300,301,308}	IIa	B
După angioplastiile necomlicate, întreruperea prematură a aspirinei (sub o săptămână) și continuarea cu terapie duală cu anticoagulant oral și clopidogrel trebuie considerată dacă riscul de tromboză intrastent este scăzut sau dacă riscul de hemoragii depășește riscul de tromboză intrastent, indiferent de tipul de stent utilizat. ^{301,308-310}	IIa	B
Tripla terapie cu aspirină, clopidogrel și anticoagulant oral peste o lună trebuie luată în considerare dacă riscul de tromboză intrastent depășește riscul de sângerare, cu o durată totală sub 6 luni și cu o evaluare clară explicată la externare în funcție de riscurile specifice.	IIa	C
Pacienții care au indicație de antivitaminic K în combinație cu aspirina și/sau clopidogrelul trebuie să beneficieze de o reglare atentă a INR, între 2 și 2,5 și cu TTR >70%. ^{300,301,308-310}	IIa	B
Terapia dublă antiagregantă cu un anticoagulant oral și prasugrel sau ticagrelor poate fi luată în considerare ca alternativă la tripla terapie cu anticoagulant oral, aspirină și clopidogrel în cazul pacienților cu risc moderat sau înalt de tromboză intrastent, indiferent de tipul de stent utilizat.	IIb	C
Ticagrelor sau prasugrel nu este recomandat ca parte din terapia triplă antitrombotică împreună cu aspirină și anticoagulant oral.	III	C

Utilizarea inhibitorilor de pompă de protoni

Utilizarea concomitentă a inhibitorilor de pompă de protoni este recomandată în cazul pacienților care primesc aspirină în monoterapie, tratament dublu antiagregant plachetar sau anticoagulant și care au risc înalt de hemoragie gastrointestinală.

o.d.= o dată /zi; b.i.d.= de 2 ori/zi; IMA=infarct miocardic acut; DAPT = terapie dublă antiagregantă plachetară; PCI = angioplastie.

I

A

3.3.4 Blocanții sistemului renină-angiotensină-aldosteron

Inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei reduc mortalitatea, scad riscul de infarct miocardic, accident vascular cerebral, insuficiență cardiacă al pacienților cu disfuncție de VS³²⁸⁻³³⁰. Este recomandat ca IECA sau BRA (în caz de intoleranță) să fie luați în considerare în tratamentul pacienților cu sindrom coronarian cronic care au și HTA, FEVS<40%, diabet, boala cronică de rinichi (dacă nu sunt contraindicați: disfuncție renală severă, hiperpotasemie, etc). Nu toate studiile au demonstrat că IECA reduc mortalitatea de orice cauză, de cauză cardiovasculară, infarctul miocardic nonfatal, accidentul vascular cerebral, rata insuficienței cardiace la pacienții cu ateroscleroză și fără disfuncție de VS.^{331,332,335}

O metaanaliză pe 24 de studii și 61961 pacienți a documentat că la pacienții cu sindrom coronarian cronic fără ICC, inhibitorii sistemului renină angiotensină aldosteron au redus evenimentele cardiovasculare și riscul de deces doar când au fost comparate cu placebo, nu și cu alte medicamente.³³⁶ În concluzie, nu se recomandă IECA în afara controlului tensional pacienților cu sindrom coronarian cronic și fără ICC sau risc cardiovascular înalt.

Nepriylsina este o enzima endogenă care degradează peptidele vasoactive (bradykinina, peptidele natriuretice). Inhibarea nepriylsinei crește nivelurile acestor peptide, ameliorează diureza, natriureza, relaxarea miocardică, antiremodelarea și reduce secreția de renină și aldosteron. Primul reprezentant al clasei este LCZ696 care combină valsartanul cu sacubitrilul (inhibitor de nepriylsina) într-o singură pastilă. Pacienților cu ICC (FEVS <35%) care rămân simptomatici sub

tratament optimal cu IECA, B blocant, antagonist de receptor mineralcorticoid, se recomandă sacubitril-valsartan pentru a înlocui IECA cu scopul de a reduce riscul de spitalizare pentru ICC, riscul de deces la pacienții ambulatori.³³⁷

Blocarea aldosteronului cu spironolactona sau epleronona este recomandată pentru utilizarea în cazul pacienților după infarct miocardic care primesc deja doza terapeutică de IECA și B blocant, care au FEVS <35% și are au fie diabet zaharat sau insuficiență cardiacă^{338,339}. Necesită precauție în utilizare la pacienții cu disfuncție renală (eGFR) <45 mL/min/1,73 m²) și la cei la care nivelul potasemiei este >5,0 mmol/L.³⁴⁰

3.3.5 Terapia de substituție hormonală

Rezultatele unor trialuri randomizate mari au arătat că terapia de substituție hormonală nu aduce nici un beneficiu prognostic și crește riscul de BCV la femeile în vârstă >60 de ani.³⁴⁴

3.4 Revascularizarea

La pacienții cu SCC, terapia medicală optimală este esențială pentru ameliorarea simptomelor, oprirea progresiei aterosclerozei și prevenția evenimentelor aterotrombotice. Revascularizarea miocardică joacă un rol central în managementul SCC în plus față de tratamentul medicamentos, dar întotdeauna ca un adjuvant la terapia medicamentoasă, fără să o înlocuiască pe aceasta. Cele două obiective ale revascularizării sunt ameliorarea simptomelor la pacienții cu angină și/sau ameliorarea prognosticului.

Ghidurile anterioare susțin indicația de revascularizare în special la pacienții cu SCC care primesc terapia medicală optimală recomandată de Ghid și continuă să fie simptomatici și/sau la cei la care revascularizarea

Tabelul 9. Opțiuni de tratament pentru terapia dublă antiagregantă plachetară în combinație cu aspirină 75-100 mg/zi la pacienții care au risc moderat sau înalt de eveniment ischemic și nu au risc de eveniment hemoragic

Medicament	Doză	Indicație	Precauție
Clopidogrel	75 mg o.d.	Post-IMA pentru pacienții care au tolerat DAPT pentru I an	
Prasugrel	10 mg o.d or 5 mg o.d.; dacă greutatea <60 kg sau vârsta >75 de ani	Post-PCI pentru IMA la pacienții care au tolerat DAPT pentru I an.	Vârsta >75 de ani
Rivaroxaban	2,5 mg b.i.d.	Post-IMA >I an sau boală multicoronariană	Clearance creatinină 15-29 mL/min
Ticagrelor	60 mg b.i.d.	Post-IMA pentru pacienții care au tolerat DAPT pentru I an	

Recomandări pentru evaluarea riscului

Recomandări	Clasă ^a	Nive
Stratificarea riscului este recomandată în funcție de evaluarea clinică și rezultatul testului diagnostic folosit inițial pentru diagnosticul BCI. ^{6,75,102,103}	I	B
Ecocardiografia de repaus este recomandată pentru evaluarea funcției VS pentru toți pacienții cu suspiciune de BCI.	I	C
Stratificarea riscului, de preferință prin utilizarea imagisticii de stres sau a angio-CT coronarian (dacă este posibilă prin prisma expertizei și disponibilității locale), sau în mod alternativ prin test ECG de efort (dacă este posibilă efectuarea de efort fizic semnificativ și ECG se pretează pentru identificarea modificărilor de tip ischemic), este recomandată pacienților cu suspiciune sau diagnostic nou de BCI. ^{6,75,102,106}	I	B
Pentru pacienții simptomatici cu un profil clinic de risc înalt, coronarografia completată prin ghidare fiziologică invazivă (FFR) este recomandată pentru stratificarea riscului cardiovascular, în mod particular dacă simptomele nu răspund în mod adecvat tratamentului medicamentos și o procedură de revascularizare miocardică este luată în considerare pentru îmbunătățirea prognosticului. ^{104,107}	I	A
Pentru pacienții asimptomatici sau cu simptomatologie ușoară, coronarografia completată prin ghidare fiziologică invazivă (FFR) este recomandată pentru pacienții sub tratament medicamentos la care stratificarea non-invazivă a riscului indică un risc înalt de evenimente și o procedură de revascularizare este luată în considerare pentru îmbunătățirea prognosticului. ^{104,107}	I	A
Coronarografia completată prin ghidare fiziologică invazivă (FFR) trebuie luată în considerare pentru stratificarea riscului la pacienții cu rezultate neconcludente sau discordante la testările non-invazive ⁷⁴	IIa	B
Dacă angio-CT coronarian este disponibil pentru stratificarea riscului de evenimente, teste imagistice de stres adiționale trebuie efectuate înainte de a trimite pacientul asimptomatic sau cu simptomatologie minimă către coronarografie. ^{108,109}	IIa	B
Evaluarea ecocardiografică a deformării longitudinale globale aduce informații incrementale față de FEVS și poate fi considerată atunci când FEVS este >35%. ¹¹⁰⁻¹¹⁴	IIb	B
Ecografia intravasculară poate fi luată în considerare pentru stratificarea riscului la pacienții cu stenoză intermediară de TC. ^{115,116}	IIb	B
Coronarografia ca procedură exclusivă nu este recomandată pentru stratificarea riscului.	III	C

BCI = boală coronariană ischemică; CT = tomografie computerizată; ECG = electrocardiogramă; FFR = rezervă fracțională de flux (rezerva instan-tanee de flux); iwFR = instantaneous wave-free ratio; TC = trunchi comun; FEVS = fracție de ejecție a VS.

^a Clasă de recomandare.

^b Nivel de evidență.

Recomandări pentru prevenția evenimentelor

Medicamente hipolipemiente	Clasa ^a	Nivel ^b
Statinele sunt recomandate la toți pacienții cu SCC. ^{c 341,342}	I	A
Dacă ținta ^c unui pacient nu este atinsă cu doza maximă tolerată de statină, se recomandă combinația cu ezetimibe. ^{317,320}	I	B
Pentru pacienții la risc foarte crescut care nu ating ținta ^c pe doza maximă tolerată de statină și ezetimibe, se recomandă combinația cu un inhibitor PCSK9. ^{320,323}	I	A
Inhibitori ECA		
Inhibitorii ECA (sau BRA) se recomandă dacă pacientul are și alte afecțiuni (ex. Insuficiență cardiacă, hipertensiune sau diabet). ³²⁸⁻³³⁰	I	A
Inhibitorii ECA trebuie luați în considerare la pacienții cu SCC aflați la risc foarte crescut de evenimente cardiovascula-re. ^{331,332,335,336}	IIa	A
Alți agenți		
Beta blocantele se recomandă la pacienții cu disfuncție VS sau IC sistolică. ^{211,212,214}	I	A
La pacienții cu antecedente de STEMI, trebuie luat în considerare tratamentul pe termen lung cu un beta-blocant. ^{213,220-222,225,343}	IIa	B

ECA = enzimă de conversie a angiotensinei; BRA = blocant al receptorilor de angiotensină; SCC = sindrom coronarian cronic; IC = insuficiență cardiacă; VS = ventriculară stângă; PCSK9 = proprotein convertază subtilisin-kexin tip 9; STEMI = infarct miocardic cu supradenivelare de segment ST.

^a Clasa de recomandare.

^b Nivelul de evidență.

^c Țintele terapeutice sunt prezentate în ghidurile de management al dislipidemiilor ale Societății Europene de Cardiologie/Societății Europene de Ateroscleroză.³¹⁵

ar putea ameliora prognosticul.⁸⁸ Aceste recomandări sugerează că revascularizarea la pacienții cu angină și stenoză semnificativă era adesea o terapie de linia a doua după eșecul terapiei medicamentoase. Cu toate acestea, angina se asociază cu alterarea calității vieții, reducerea capacității de efort, depresie și spitalizări, vizite repetate în ambulatoriu de specialitate, cu alterarea evoluției clinice.^{345,346}

Revascularizarea prin PCI sau CABG poate fi eficientă pentru ameliorarea anginei, reducerea utilizării medicamentelor antianginoase și ameliorarea capacității de efort și a calității vieții față de terapia medicamentoasă singură. În cei 5 ani de urmărire a pacienților incluși în trialul FAME 2 (Rezerva Fracționată de Flux versus Angiografie pentru Evaluarea Multivasculară 2), revascularizarea a ameliorat calitatea vieții

și a redus utilizarea medicamentelor antianginoase și efectele adverse asociate.³⁴⁷ Studiul ORBITA (Evaluarea Obiectivă Randomizată Oarbă cu Terapie medicală optimală sau Angioplastie în angina stabilă), care a presupus o procedură sham în cazul grupului control, nu a găsit o ameliorare semnificativă a capacității de efort prin PCI.²⁶² Studiul subliniază o componentă placebo semnificativă pentru efectele clinice și ne atrage atenția la interpretarea obiectivelor supuse bias-ului în absența unui control sham și a caracterului orb. Cu toate acestea, rezultatele din ORBITA nu pot influența Ghidurile din cauza dimensiunii limitate a trialului, a timpului scurt de urmărire până la trecerea pacienților dintr-un braț în altul și a puterii statistice insuficiente pentru a analiza obiective clinice.

Revascularizarea fie prin PCI fie prin CABG își propune de asemenea să elimine eficient ischemia miocardică și manifestările sale clinice adverse în rândul pacienților cu stenoză coronariană semnificativă și să reducă riscul de evenimente cardiovasculare majore acute inclusiv pe cel de IM și de deces cardiovascular. Numeroase metaanalize care au comparat PCI cu terapia medicamentoasă inițială în rândul pacienților cu SCC nu au găsit nici un beneficiu^{348,349} sau au găsit doar un beneficiu modest^{104,350,351} în termeni de supraviețuire sau IM pentru strategia invazivă. În acest sens, Ghidurile anterioare au identificat subgrupuri specifice de pacienți (pe baza anatomiei arborelui coronarian, a funcției VS, factorilor de risc, etc.) la care revascularizarea ar putea îmbunătăți prognosticul, indicând că la alte categorii de pacienți nu ar avea același efect.⁸⁸

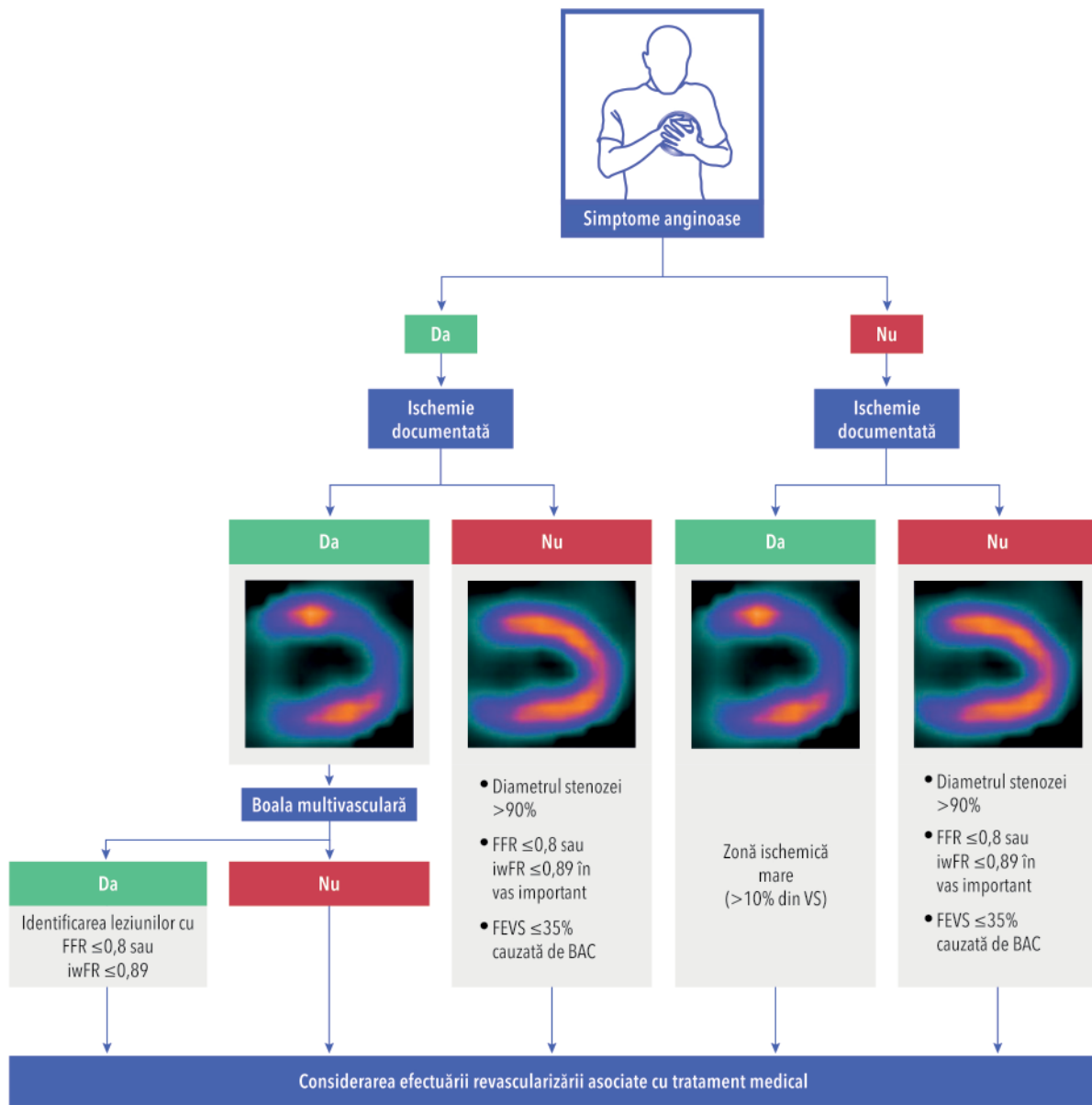
O metaanaliză a lui Windecker et al. a raportat o reducere suplimentară a decesului și IM prin revascularizare vs. terapie medicamentoasă singură la pacienți cu SCC la care revascularizarea s-a realizat prin CABG sau cu stenturi farmacologic active (DES) de generație nouă, spre deosebire de cei la care s-a realizat angioplastie cu balon, cu stenturi metalice simple sau cu primele generații de DES.³⁵¹ Date raportate în 2018 indică un potențial impact prognostic mai larg al strategiilor de revascularizare. Cei 5 ani de urmărire la pacienții incluși în trialul FAME 2 au confirmat un beneficiu clinic susținut la pacienții tratați prin PCI țintit al stenozelor cauzatoare de ischemie (adică FFR <0,80) plus terapie medicamentoasă optimală vs terapie medicamentoasă optimală singură în sensul unei rate semnificative mai mici a revascularizării de urgență (rata de risc 0,27; IC 95% 0,18-0,41) și a unei rate mai mici de IM spontan (rata de risc 0,62; IC 95% 0,39-0,99).³⁴⁷ Contrar metaanalizelor inițiale, această

observație a fost confirmată într-o metaanaliză care a inclus 2400 de subiecți care au fost toți supuși angioplastiei ghidate de evaluarea fiziologică invazivă și care a arătat o reducere semnificativă a decesului de cauză cardiacă și a IM după o urmărire cu o mediană de 33 de luni prin PCI ghidat FFR vs. terapie medicamentoasă (rata de risc 0,74; IC 95% 0,56-0,989; P = 0,041).³⁵² Luate împreună, aceste noi date susțin o indicație de revascularizare mai puțin restrictivă în SCC, dincolo de anatomia specifică [ex. trunchiul comun al arterei coronare stângi (TACS)] și ischemia extinsă (> 10%), când PCI este limitată la stenozele angiografice pe vase mari care cauzează un gradient semnificativ de presiune intracoronariană. Figura 9 sumarizează o abordare practică a indicațiilor de revascularizare în SCC în funcție de prezența sau absența simptomelor și de documentarea non-invazivă a ischemiei. Cu toate acestea raportul risc-beneficiu individual ar trebui să fie întotdeauna evaluat iar revascularizarea ar trebui să fie luată în considerare doar dacă beneficiul așteptat depășește potențialele riscuri. De asemenea, luarea deciziilor prin acord comun este esențială după informarea completă a pacientului privind avantajele și dezavantajele anticipate ale celor două strategii, inclusiv în legătură cu riscul de sângerare asociat DAPT în cazul revascularizării prin PCI. În vederea discuției legate de cea mai bună alegere între modalitățile de revascularizare –PCI sau CABG- cu fiecare pacient, îi îndrumăm pe cititori către Ghidul ESC de revascularizare miocardică din 2018.⁸⁸

4. PACIENȚII CU INSUFICIENȚĂ CARDIACĂ NOU INSTALATĂ SAU CU FUNCȚIE VENTRICULARĂ STÂNGĂ SCĂZUTĂ

BCS este cea mai frecventă cauză de IC din Europa, cea mai mare parte a dovezilor provenite din trialuri și pe care se bazează recomandările de management fiind bazată pe studii realizate la pacienți cu cardiomiopatie ischemică. Mecanismele fiziopatologice conduc la disfuncție sistolică din cauza injuriei și ischemiei miocardice, majoritatea pacienților cu IC simptomatică având fracție de ejecție redusă (<40%) deși pacienții cu SCC pot avea și IC simptomatică cu FE prezervată (≥50%). Managementul clinic al pacienților cu IC simptomatică va respecta Ghidul de insuficiență cardiacă ale ESC din 2016.³⁴⁰

Istoricul ar trebui să includă evaluarea simptomelor sugestive de IC, în special toleranța la efort și dispneea de efort. Toate evenimentele majore anterioare



©ESC 2019

Figura 9. Arborele decizional pentru pacienții supuși unei angiografii coronariene invazive. Deciziile de revascularizare prin intervenții coronariene percutane sau by-pass aorto coronarian se bazează pe prezentarea clinică (prezența sau absența simptomelor) și pe documentarea anterioară a ischemiei (prezentă sau absentă). În lipsa documentării anterioare a ischemiei, indicațiile de revascularizare depind de evaluarea invazivă a severității stenozelor sau de indicațiile prognostice. Pacienții fără simptome și fără ischemie includ candidații pentru implantare percutană de valvă aortică și chirurgie valvulară sau de alt tip. BCS = boală coronariană stabilă; FFR = rezerva fracționată de flux; iwFR = rata fără undă instantanee; VS = ventricul stâng; FEVS = fracția de ejeție ventriculară stângă; BMV = boală multivasculară.

legate de BCS inclusiv IM și proceduri de revascularizare trebuie înregistrate, precum și toate comorbidițiile cardiovasculare majore care necesită tratament precum FA, hipertensiune sau disfuncție valvulară și comorbidițiile non-cardiovasculare precum BCR, diabet, anemie sau cancer. Terapia medicamentoasă actuală, aderența și toleranța trebuie să fie evaluate.

Examenul fizic ar trebui să evalueze statusul nutrițional al pacienților și să estimeze vârsta biologică și

abilitățile cognitive. Semnele fizice care trebuie înregistrate includ frecvența cardiacă, ritmul cardiac, TA în clinostatism, suflurile sugestive de stenoză aortică sau insuficiență mitrală, semnele de congestie pulmonară cu raluri bazale sau efuziune pleurală, semnele de congestie sistemică cu edeme dependente de poziție, hepatomegalie și presiune venoasă jugulară crescută.

O ECG de standard furnizează informații despre frecvența și ritmul cardiac, extrasistole, semne de is-

Recomandări generale pentru managementul pacienților cu sindroame coronariene cronice și insuficiență cardiacă simptomatică secundară cardiomiopatiei ischemice și disfuncție sistolică ventriculară stângă

Recomandări pentru terapia medicamentoasă	Clasa ^a	Nivel ^b
Terapia diuretică este recomandată la pacienții simptomatici cu semne de congestie pulmonară sau sistemică pentru ameliorarea simptomelor IC. ^{359,360}	I	B
Beta-blocantele sunt recomandate drept componente esențiale ale tratamentului datorită eficacității lor atât în reducerea anginei cât și a morbidității și mortalității în IC. ^{214,361-367}	I	A
Terapia cu inhibitor ECA este recomandată la pacienții cu IC simptomatică sau disfuncție VS asimptomatică post-IM pentru ameliorarea simptomelor și pentru reducerea morbidității și mortalității. ^{333,368}	I	A
Sartanii sunt recomandați ca o alternativă în cazul pacienților care nu tolerează inhibitorii ECA sau inhibitorii receptorilor de angiotensină-inhibitor de neprilysin la pacienții cu simptome persistente în ciuda terapiei medicamentoase optime. ^{337,369}	I	B
Antagoniștii receptorilor de mineralocorticoizi sunt recomandați la pacienții care rămân simptomatici în ciuda tratamentului adecvat cu un inhibitor ECA sau cu un beta-blocant, pentru a reduce mortalitatea și morbiditatea. ^{360,370}	I	A
Un nitrata oral cu acțiune scurtă sau transcutanat ar trebui să fie luat în considerare (tratament antianginos eficient, sigur de administrat în IC). ³⁷¹	IIa	A
Ivabradina ar trebui să fie luată în considerare la pacienții aflați în ritm sinusal, cu FEVS ≤35% și o frecvență cardiacă de repaus >70 bpm care rămân simptomatici în ciuda tratamentului adecvat cu beta-blocant, inhibitor ECA și antagonist al receptorilor de mineralocorticoizi, pentru a reduce morbiditatea și mortalitatea. ^{238,372,373}	IIa	B
Amlodipina poate fi luată în considerare pentru ameliorarea anginei la pacienții cu IC care nu tolerează beta-blocante și este considerată sigură pentru administrare în IC. ^{374,375}	IIb	B
Pentru dispozitive, comorbidități și revascularizare		
La pacienții cu IC și bradicardie cu bloc atrioventricular de grad înalt care necesită stimulare, se recomandă mai degrabă un CRT cu pacemaker decât stimularea ventriculară dreaptă. ³⁵³	I	A
Defibrilatorul implantabil este recomandat în cazul pacienților cu aritmii ventriculare documentate care cauzează instabilitate hemodinamică (prevenție secundară), precum și în cazul pacienților cu IC și FEVS ≤35%, pentru a reduce riscul de moarte subită cardiacă și mortalitatea de orice cauză. ^{354,376-382}	I	A
CRT-ul este recomandat pentru pacienții simptomatici cu IC aflați în RS care au o durată a QRS ≥150 msec și morfologie de BRS a QRS și FEVS ≤35% în ciuda terapiei medicale optime pentru ameliorarea simptomelor și reducerea morbidității și mortalității. ^{355,356,383-392}	I	A
CRT-ul este recomandat pentru pacienții simptomatici cu IC aflați în RS care au o durată a QRS 130-149 msec și morfologie de BRS a QRS și FEVS ≤35% în ciuda terapiei medicale optime pentru ameliorarea simptomelor și reducerea morbidității și mortalității. ^{355,356,383-392}	I	B
Sunt recomandate evaluarea extensivă a riscului și managementul multidisciplinar, inclusiv tratamentul comorbidităților majore precum hipertensiunea, hiperlipidemia, diabetul, anemia și obezitatea, precum și oprirea fumatului și modificări ale stilului de viață. ³⁹³⁻³⁹⁶	I	A
Revascularizarea miocardică este recomandată atunci când angina persistă în ciuda tratamentului cu medicamente antianginoase. ^{348,357,397}	I	A

ECA = enzima de conversie a angiotensinei; bpm = bătăi pe minut; CRT = terapie de resincronizare cardiacă; IC = insuficiență cardiacă; BRS = bloc de ramură stângă; VS = ventriculară stângă; FEVS = fracție de ejeție a ventriculului stâng; IM = infarct miocardic.

^a Clasă de recomandare.

^b Nivelul de evidență.

chemie, unde Q patologice, hipertrofie, tulburări de conducere și bloc de ramură.

Imagistica ar trebui să includă examinarea ecocardiografică și Doppler pentru a evalua aspectele de cardiomiopatie ischemică cu IC cu fracție de ejeție redusă, IC cu fracție de ejeție moderat alterată sau IC cu fracție de ejeție prezervată, de disfuncție sistolică VS focală/difuză sau de ventricul drept, semnele de disfuncție diastolică, de hipertrofie, volumele cavităților, funcția valvulară și semnele de hipertensiune pulmonară. Radiografia toracică poate detecta semne de congestie pulmonară, edem interstițial, infiltrat sau efuziune pleurală. Dacă nu este deja cunoscută, angiografia coronariană (sau angioCT-ul coronarian) ar trebui să fie realizată pentru a stabili prezența și extensia BCS și pentru a evalua potențialul de revascularizare.^{52,53}

Analizele de laborator ar trebui să evalueze nivelurile de peptid natriuretic pentru a exclude diagnosticul de IC. Atunci când este prezentă, severitatea IC poate fi evaluată.^{25,49} Funcția renală și electroliții serici ar trebui să fie măsuțați de rutină pentru a detecta apariția insuficienței renale, a hiponatremiei sau hiperpotasemiei, mai ales la inițierea și în timpul creșterii dozelor terapiei farmacologice.

Managementul pacienților cu IC simptomatică necesită terapie diuretică adecvată, preferabil cu un diuretic de ansă, pentru ameliorarea semnelor și simptomelor de congestie pulmonară și sistemică. La toți pacienții simptomatici cu IC se recomandă atât inhibitorii ai sistemului RAA (inhibitorii ECA, sartani și inhibitorii receptorilor de angiotensină-inhibitor de neprilysin) cât și ai sistemului nervos adrenergic (beta-blocante).³⁴⁰ La pacienții cu simptome persistente,

se recomandă și antagoniști ai receptorilor de mineralocorticoizi. Creșterea dozelor acestor medicamente ar trebui să fie graduală pentru a evita hipotensiunea sistolică simptomatică, insuficiența renală și hiperpotasemia.

Pacienții care rămân simptomatici, cu disfuncție sistolică VS și semne de aritmii ventriculare sau bloc de ramură, ar putea fi eligibili pentru implantarea unui dispozitiv [terapie de resincronizare cardiacă (CRT)/defibrilator implantabil]. Astfel de dispozitive pot ameliora simptomele, pot reduce morbiditatea și pot ameliora supraviețuirea.³⁵³⁻³⁵⁶ Pacienții cu IC se pot decompensa rapid după apariția unei aritmii atriale sau ventriculare și ar trebui să fie tratați conform Ghidurilor actuale. Pacienții cu IC și stenoză aortică sau insuficiență mitrală semnificative hemodinamic pot necesita intervenții percutane sau chirurgicale.

Revascularizarea miocardică ar trebui să fie luată în considerare la pacienții cu IC eligibili pe baza simptomelor, anatomiei coronariene și profilului de risc. Revascularizarea cu succes la pacienții cu IC secundară unei cardiomiopatii ischemice poate ameliora disfuncția VS și prognosticul prin reducerea ischemiei în cazul miocardului hibernant dar viabil. Dacă este disponibilă, cooperarea cu o echipă de IC multidisciplinară este puternic recomandată.^{348,357,358}

5. PACIENȚII CU DIAGNOSTIC DE SINDROM CORONARIAN CRONIC DE LUNGĂ DURATĂ

La pacienții care au un diagnostic de SCC de lungă durată sunt necesare tratament și supraveghere pe tot parcursul vieții (Figura 10). Evoluția clinică a pacienților cu SCC poate fi benignă de-a lungul timpului. Cu toate acestea pacienții cu SCC pot dezvolta o serie de complicații cardiovasculare sau pot fi supuși unor intervenții terapeutice, unele aflate în directă legătură cu BCS de bază, iar altele având interacțiuni terapeutice sau prognostice cu boala de bază. Riscul de complicații poate apărea inclusiv la pacienți asimptomatici și ca urmare evaluarea statusului de risc se aplică atât pacienților simptomatici cât și asimptomatici.

Evaluarea periodică a riscului individual al pacientului poate fi luată în considerare (Figura 10). S-a demonstrat că scorurile care utilizează parametrii clinici prezic evoluția la pacienții cu SCC. Mai mult decât atât, dacă parametrii clinici sunt completați cu biomarkeri, scorul de risc ar putea avea o acuratețe chiar mai mare. În 2017 a fost dezvoltat și validat extern un model de risc bazat pe biomarkeri pentru predicția mortalității cardiovasculare la pacienții cu SCC.³⁹⁸

5.1 Pacienții cu simptome stabilizate la <1 an de la un sindrom coronarian acut sau pacienții cu revascularizare recentă

După revascularizare și/sau după un SCA stabilizat (<1an) pacienții ar trebui să fie monitorizați cu mai multă atenție, deoarece aceștia se află la risc mai crescut de complicații și pentru că sunt supuși modificărilor tratamentului farmacologic.⁴⁵ Astfel, recomandăm cel puțin două vizite ambulatorii în primul an de urmărire. La un pacient care a avut disfuncție sistolică VS înainte de procedura de revascularizare sau după SCA, reevaluarea funcției VS ar trebui să fie luată în considerare la 8-12 săptămâni de la intervenție. Este posibil ca funcția cardiacă să fie ameliorată, datorită unor mecanisme precum recuperarea miocardului hibernant sau siderat care pot fi reversate prin revascularizare.^{52,53} Invers, funcția cardiacă s-ar fi putut deteriora în contextul altor BCV concomitente (de ex. boli valvulare, infecții sau inflamații, aritmii etc.). În astfel de cazuri, acești alți factori nocivi trebuie să fie identificați și tratați. De asemenea, evaluarea neinvazivă a ischemiei miocardice poate fi luată în considerare după revascularizare pentru a exclude ischemia reziduală sau pentru a documenta ischemia reziduală ca punct de reper pentru evaluările ulterioare.

5.2 Pacienții la >1 an după diagnosticul inițial sau după revascularizare

Pentru a evalua riscul pacientului este necesară evaluarea anuală de către un cadru medical cu specializare cardiovasculară (cardiolog, medic generalist sau asistent medical), chiar dacă pacientul este asimptomatic. Se recomandă ca evaluarea anuală să analizeze statusul clinic general al pacientului și complianța la terapia medicamentoasă, precum și profilul de risc (reflexat prin scorurile de risc). Analizele de laborator – care includ profilul lipidic, funcția renală, hemoleucograma completă și eventual biomarkeri – ar trebui efectuate o dată la fiecare doi ani.⁴⁵ Un pacient al cărui scor de risc se înrăutățește de-a lungul timpului ar putea necesita terapie și măsuri diagnostice mai intense, cu toate că nu s-a dovedit încă că terapia ghidată de scorurile de risc ameliorează evoluția.

ECG în 12 derivații ar trebui să fie parte a tuturor acestor vizite pentru a evidenția frecvența cardiacă și ritmul cardiac, pentru a detecta modificările sugestive de ischemie/infarct silențios și pentru a evidenția anomaliile segmentelor electrocardiografice specifice (de ex. PR, QRS, QT). Poate fi benefică evaluarea funcției VS (diastolice și sistolice), a statusului valvular și a dimensiunilor cardiace la pacienții aparent asimp-

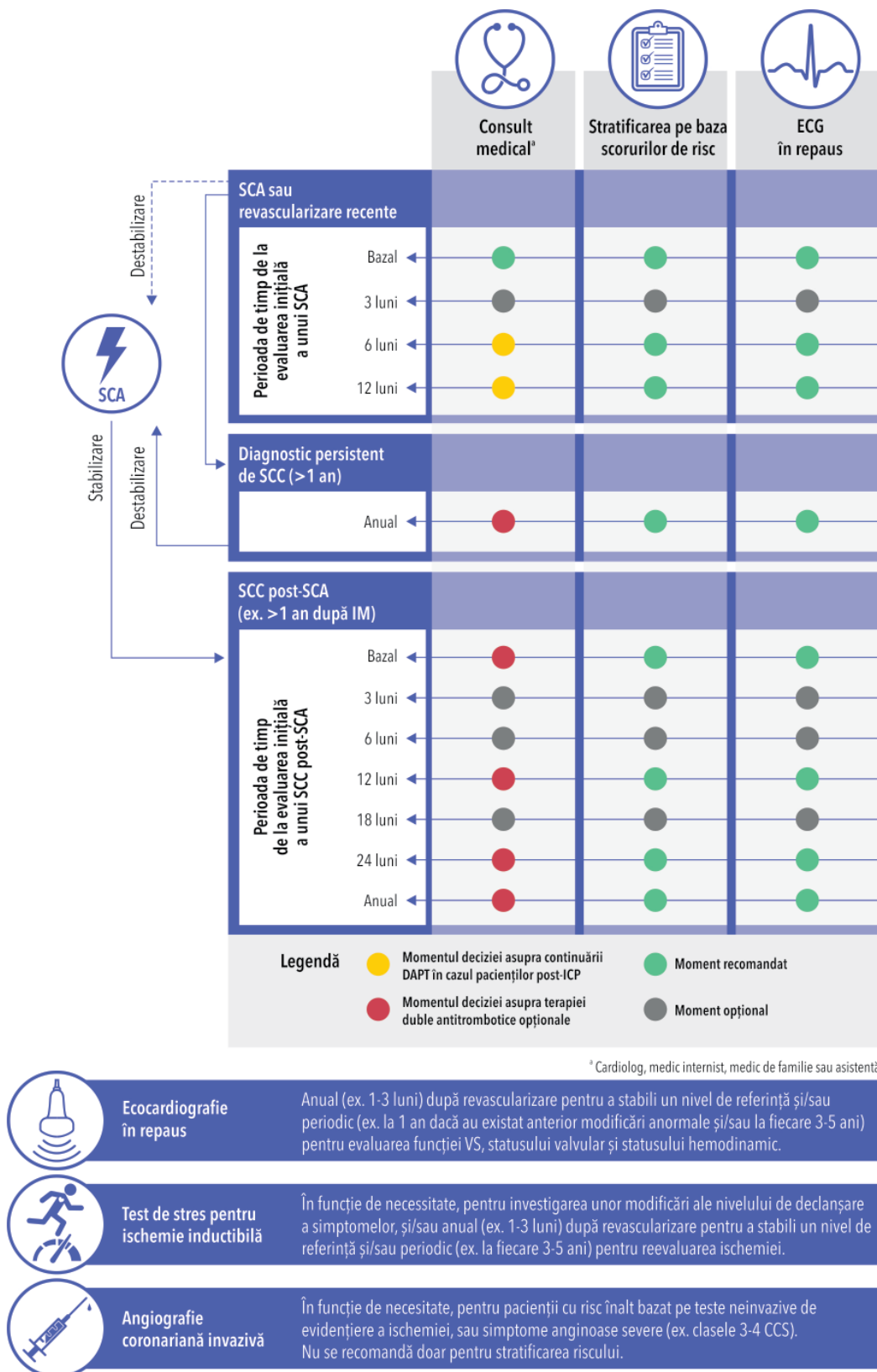


Figura 10. Algoritmul propus în funcție de tipul de pacient observat în mod uzual în ambulatoriile de sindroame coronariene cronice. Frecvența vizitelor de urmărire poate varia pe baza deciziei clinice. SCA = sindroame coronariene acute; SCC = sindroame coronariene cronice; DAPT = terapia antiplachetară duală; ECG = electrocardiogramă; IM = infarct miocardic; PCI = intervenție coronariană percutană. aCardiolog, internist, medic generalist sau asistent medical cu pregătire cardiovasculară.

tomatici o dată la fiecare 3-5 ani.^{52,53} În cazurile în care se observă o reducere inexplicabilă a funcției sistolice VS, mai ales cu caracter regional, se recomandă evaluarea imagistică a anatomiei coronariene. De asemenea poate fi benefică evaluarea neinvazivă pentru ischemie silențioasă la pacienții aparent asimptomatici o dată la fiecare 3-5 ani, preferabil prin utilizarea unei teste imagistice de stres. AngioCT-ul coronarian nu ar trebui utilizat pentru urmărirea pacienților cu BCS cunoscută în ciuda calităților sale în evaluarea morfologică datorită lipsei de informații funcționale legate de ischemie. Cu toate acestea, angioCT-ul coronarian poate fi utilizat pentru cazuri individuale, ca de exemplu pentru evaluarea patenței grafturilor de by-pass aorto-coronarian.

Profilul lipidic și statusul glicemic ar trebui să fie reevaluate periodic pentru evaluarea eficienței tratamentului și, la pacienții fără diabet pentru a detecta eventuala apariție a diabetului. Nu există date care să susțină recomandări legate de frecvența reevaluării acestor factori de risc, dar consensul sugerează evaluare anuală.

Markerii inflamatori crescuți, în special proteina C reactivă înalt sensibilă, au fost asociați de asemenea cu un risc crescut de evenimente la pacienții cu și fără BCS în multiple studii,²⁵ deși robustețea asocierii a fost pusă sub semnul întrebării din cauza bias-ului de raportare și publicare.³⁹⁹ În plus, factorul von Willebrand, interleukina 6 și peptidul natriuretic N-terminal tip pro-B (NT-proBNP) au fost identificați ca predictori de prognostic.²⁵ Alți biomarkeri disponibili pe scară largă care au dovedit că prezic prognosticul la pacienții cu SCC includ frecvența cardiacă, hemoglobina și numărul de leucocite.⁴⁰⁰ Scorurile bazate pe agregate de biomarkeri ar putea avea mai mult succes decât biomarkerii individuali. Un scor bazat pe multiple biomarkeri care combină proteina C reactivă înalt sensibilă, proteina de șoc termic 70 și produși de degradare ai fibrinei îmbunătățesc semnificativ parametrul C-statistic și indicele de reclasificare netă față de modelul de bază care utilizează date clinice.⁴⁰¹ Rezultate similare au fost raportate și pentru combinația de troponină T cardiacă înalt sensibilă, NT-proBNP și LDL-c.³⁹⁸ Mai multe studii au arătat că scorurile de risc genetic îmbunătățesc predicția riscului suplimentar față de factorii de risc tradiționali în eșantioane din populația generală^{402,403} și prezic evenimente recurente la populații cu SCC cunoscută.^{404,407} Cu toate că există o valoare prognostică adăugată prin utilizarea mai multor biomarkeri individuali sau agregați, nu există deocamdată dovezi că utilizarea de rutină

a acestora duce la o îngrijire mai bună a pacienților. Cu toate acestea, aceste evaluări ar putea avea un rol la pacienți selectați (de ex. atunci când se testează anomalii hemostatice la pacienții cu IM în antecedente și fără factori de risc convenționali sau la cei cu istoric familial puternic de BCS). Pacienții cu simptome evidente de SCA ar trebui să fie trimiși rapid pentru evaluare, aplicând Ghidurile actuale de diagnostic și management. În cazul pacienților cu simptome mai puțin clare, este recomandată imagistica de stres⁴⁸ și, dacă aceasta nu este disponibilă iar ECG de repaus nu este suficient de exact în identificarea ischemiei se poate folosi ca alternativă ECG de efort. La pacienții cu angină severă și cu profil de risc clinic foarte înalt se recomandă trimiterea directă către angiografia coronariană invazivă, cu condiția ca evaluarea fiziologică ad-hoc a semnificației hemodinamice a stenozei să fie disponibilă de rutină în laboratorul de cateterism [de ex. rata fără undă instantanee (iwFR) sau FFR]. De asemenea angiografia coronariană invazivă este recomandată la pacienții cu semne de ischemie semnificativă la testarea neinvazivă.

6. ANGINĂ FĂRĂ BOALĂ OBSTRUCTIVĂ A ARTERELOR CORONARE EPICARDICE

În practica clinică apar frecvent discrepanțe majore între rezultatele privind anatomia coronariană, prezența simptomelor și rezultatele testelor neinvazive.¹³ Acești pacienți necesită o atenție deosebită, întrucât angina și boala neobstructivă se asociază cu un risc crescut de evenimente clinice adverse.¹⁴ Randamentul diagnostic redus al angiografiei coronariene invazive poate fi explicat prin prezența: (i) stenzelor cu severitate angiografică ușoară sau moderată sau a îngustărilor coronariene difuze, cu semnificație funcțională subestimată la angiografia coronariană invazivă (ii) tulburărilor care afectează microcirculația și care depășesc capacitatea de evaluare a tehnicilor angiografice; (iii) stenzelor dinamice ale vaselor epicardice cauzate de spasm coronarian sau punți intramiocardice care nu sunt evidențiate în timpul angioCT sau al angiografiei coronariene invazive. Măsurare presiunii intracoronariene este utilă pentru rezolvarea primului scenariu. În cadrul bilanțului diagnostic, pacienții cu angină și/sau ischemie miocardică ce prezintă stenoze coronariene cu valori ale FFR sau iwFR non-ischemice pot fi de asemenea clasificați ca având boală epicardică neobstructivă.

Recomandări pentru pacienții cu diagnostic de sindroame coronariene cronice de lungă durată

Recomandări pentru pacienții asimptomatici	Clasa ^a	Nivel ^b
Se recomandă vizite periodice la un specialist în medicină cardiovasculară pentru reevaluarea oricărei posibile modificări a statusului de risc al pacientului, inclusiv evaluarea clinică a măsurilor de modificare a stilului de viață, aderenței la țintele factorilor de risc cardiovascular și dezvoltării de comorbidități care ar putea afecta tratamentul sau evoluția.	I	C
La pacienții cu simptome ușoare sau absente care primesc tratament medicamentos la care stratificarea neinvazivă a riscului indică un risc crescut și la care revascularizarea este luată în considerare pentru ameliorarea prognosticului, se recomandă angiografia coronariană invazivă (cu FFR, atunci când este nevoie).	I	C
La pacienții cu BCS cunoscută nu se recomandă angioCT-ul coronarian ca test de urmărire de rutină.	III	C
Nu se recomandă utilizare angiografiei coronariene invazive cu scopul exclusiv de stratificare a riscului.	III	C
Pacienții simptomatici		
Reevaluarea statusului BCS se recomandă la pacienții la care deteriorarea funcției sistolice VS nu poate fi pusă pe seama unei cauze reversibile (de ex. tahicardie de lungă durată sau miocardită).	I	C
Stratificarea de risc este recomandată la pacienții cu simptome noi sau agravate preferabil folosind testarea imagistică de stres sau alternativ, testul ECG de efort. ⁴⁰⁸	I	B
Se recomandă adresarea rapidă a pacienților cu agravare semnificativă a simptomelor în vederea evaluării.	I	C
Angiografia coronariană invazivă (cu FFR/iwFR, atunci când este necesar) este recomandată pentru stratificarea riscului la pacienții cu BCS severă, în special dacă simptomele sunt refractare la tratamentul medicamentos sau dacă pacienții au un profil de risc clinic înalt.	I	C

BCS = boală coronariană stabilă; AngioCT = angiografie prin tomografie computerizată; ECG = electrocardiogramă; FFR = rezerva fracționată de flux; iwFR = rata fără undă instantanee; VS = ventriculară stângă.

^a Clasa de recomandare.

^b Nivelul de evidență.

Prezența unor simptome tipice de angină și a testelor neinvazive anormale la pacienți cu boală epicardică neobstructivă ar trebui să ridice suspiciunea unei cauze neobstructive a ischemiei. Destul de frecvent, și în special ca urmare a persistenței simptomelor, pacienții cu angină și boală neobstructivă sunt supuși la multiple teste diagnostice, inclusiv la explorări angioCT și angiografii coronariene invazive repetate, care contribuie la creșterea costurilor cu serviciile medicale.⁴⁰⁹ Deoarece căile diagnostice pentru investigarea microcirculației sau a tulburărilor coronariene vasomotorii deseori nu sunt implementate, diagnosticul final susținut de date obiective este rareori atins. Din acest motiv, depresia și spaima nu sunt rare la această populație clinică. De notat faptul că utilizarea unei abordări structurate, sistematice pentru explorarea tulburărilor microcirculatorii și vasomotorii la pacienții cu BCS neobstructivă, așa cum este prezentat mai jos, a demonstrat creșterea randamentului diagnostic.^{412,413} Mai mult decât atât, un trial clinic randomizat cu grup control, publicat în 2018 a observat că la pacienții cu boală coronariană neobstructivă, tratamentul individualizat ghidat de rezultatele testelor intracoronariene [rezerva coronariană de flux (RCF), rezistența microcirculatorie și testarea cu acetilcolină] a dus la reducerea semnificativă a simptomelor anginoase față de tratamentul medicamentos convențional, neghidat.⁴¹⁴

6.1 Angina microvasculară

Pacienții cu angină microvasculară prezintă în mod tipic angină de efort, semne de ischemie la testele neinvazive și fie absența stenozelor fie stenoze ușoare-moderate (40-60%) la evaluarea prin angiografie coronariană invazivă sau angioCT, care sunt considerate nerelevante funcțional.⁴¹⁵ Dată fiind similitudinea simptomelor anginoase, originea microvasculară a anginei este suspectată de obicei după excluderea stenozelor obstructive ale arterelor coronare epicardice, în timpul evaluării diagnostice a pacienților cu suspiciune de ischemie miocardică. Tulburările de cinetică parietală regională ale VS apar rareori în timpul testelor de efort sau de stres la pacienții cu angină microvasculară.^{412,416} Unii pacienți pot prezenta de asemenea un profil mixt al anginei, cu apariția ocazională de episoade în repaus, în special asociate cu expunerea la frig.

Angina microvasculară secundară, în absența obstrucției epicardice, poate să apară ca rezultat al unor afecțiuni cardiace sau sistemice, inclusiv al celor care cauzează hipertrofia VS (precum cardiomiopatia hipertrofică, stenoza aortică sau boala cardiacă hipertensivă) sau inflamație (precum miocardita sau vasculite).⁴¹⁷

6.1.1 Stratificarea riscului

Prezența disfuncției microcirculatorii la pacienții cu SCC presupune un prognostic mai sever decât cel estimat inițial, probabil pentru că cele mai recente date

s-au bazat pe urmărirea pacienților la care anomalii-le microcirculației au fost documentate obiectiv prin tehnici invazive și neinvazive.⁴¹⁸⁻⁴²³ Disfuncția microcirculatorie precede dezvoltarea leziunilor epicardice, în special la femei,⁴¹⁹ și se asociază cu un prognostic mai nefavorabil. În rândul pacienților diabetici supuși evaluării diagnostice, cei fără boală epicardică obstructivă dar care au o rezervă coronariană de flux anormală au un prognostic pe termen lung la fel de nefavorabil ca cei cu boală epicardică obstructivă.⁴²¹ La pacienții cu stenoze coronariene ne semnificative la evaluarea FFR, prezența unei rezerve coronariene de flux anormale se asociază cu un exces de evenimente pe termen lung,^{418,422,423} în special atunci când indexul rezistenței microcirculatorii (IRM) este și el anormal.⁴²²

6.1.2 Diagnosticul

Posibilitatea unei origini microcirculatorii a anginei ar trebui luată în considerare la pacienții cu angină tipică, teste funcționale neinvazive anormale și vase coronariene care sunt fie normale fie au stenoze ușoare considerate ne semnificative funcțional la angiografia coronariană invazivă sau angioCT. Una dintre cele mai mari provocări în evaluarea extensivă a funcției microvasculare o reprezintă testarea celor două mecanisme principale ale disfuncției separat: conductanța microcirculatorie alterată și reglarea arteriolară anormală.⁴²⁴⁻⁴²⁶ Cu toate acestea, identificarea căii afectate este de importanță critică pentru inițierea tratamentului medicamentos în vederea ameliorării simptomelor pacientului.⁴¹⁴

Conductanța microcirculatorie alterată poate fi diagnosticată prin măsurarea rezervei coronariene de flux sau a rezistenței microcirculatorii minime (inversul conductanței). Rezerva coronariană de flux poate fi măsurată neinvaziv prin ecocardiografie Doppler transtoracică [prin evaluarea fluxului arterei descendente anterioare (ADA)],⁴²⁷ imagistică prin rezonanță magnetică (indexul de perfuzie miocardică),⁴²⁸⁻⁴³⁰ sau PET.⁴³¹ Rezistența microcirculatorie poate fi măsurată în laboratorul de cateterism cardiac prin combinarea presiunii intracoronariene cu datele derivate din termodiluție (pentru a calcula IRM) sau cu viteza fluxului Doppler (pentru a calcula rezistența microvasculară hiperemică sau RMH).^{432,433} Atât termodiluția intracoronariană cât și examinarea Doppler permit calcularea rezervei coronariene de flux. În scopul luării deciziei, valorile IRM ≥ 25 de unități sau ale rezervei coronariene de flux $< 2,0$ indică o funcție microcirculatorie anormală.⁴¹⁴ Atât rezerva coronariană de flux cât și IRM se măsoară în mod tipic prin utilizarea de

vasodilatatoare intravenoase precum adenzină sau regadenoson.

Dimpotrivă, diagnosticul *reglării arteriolare anormale* impune evaluarea funcției endoteliale la nivelul microcirculației coronariene prin infuzie intracoronariană selectivă de acetilcolină (vezi Secțiunea 6.5). În prezența disfuncției endotelului vascular sau a unei funcții anormale a celulelor musculare netede, acetilcolina (un vasodilatator dependent de endoteliu care are și acțiune directă asupra celulelor musculare netede) declanșează vasoconstricție arteriolară paradoxală.⁴³⁴ Astfel, la pacienții cu angină microvasculară și reglare arteriolară anormală, provocarea cu acetilcolină va declanșa cu mare probabilitate spasm microvascular. Acest răspuns arteriolar la acetilcolină cauzează simptome anginoase cu sau fără modificări ECG concomitente de ischemie și scăderea vitezei fluxului coronarian dacă se realizează concomitent și măsurători Doppler. Tonometria pulsului periferic în timpul hiperemiei reactive poate evidenția de asemenea o funcție endotelială sistemică anormală la pacienții cu angină și BCS neobstructivă.⁴³⁵

6.1.3 Tratamentul

Tratamentul anginei microvasculare ar trebui să se adreseze mecanismului dominant al disfuncției microcirculatorii. La pacienții cu rezervă coronariană de flux $< 2,0$ sau IRM ≥ 25 unități și test de provocare negativ la acetilcolină, se recomandă beta-blocante, inhibitori ECA și statine, alături de modificarea stilului de viață și scădere ponderală.^{436,437} Pacienții care dezvoltă modificări ECG și angină ca răspuns la testarea cu acetilcolină dar fără vasoconstricție epicardică severă (toate sugestive pentru spasm microvascular) pot fi tratați la fel ca pacienții cu angină vasospastică. Eficacitatea unei strategii terapeutice individualizate a fost investigată în trialul CorMiCa, care a randomizat 151 de pacienți la tratament medicamentos stratificat (bazat pe rezultatele rezervei coronariene de flux, IRM și testării la acetilcolină) versus un grup cu terapie standard (inclusiv cu procedură diagnostică intervențională sham). La un an, a existat o diferență semnificativă a scorurilor anginoase în favoarea pacienților randomizați în brațul cu tratament medicamentos stratificat.⁴¹⁴

6.2 Angina vasospastică

Angina vasospastică ar trebui suspectată la pacienții cu simptome anginoase care apar predominant la efort, cu menținerea toleranței de efort. Probabilitatea anginei vasospastice crește când atacurile respectă un profil circadian, cu mai multe episoade noaptea

Investigații la pacienții cu angină microvasculară suspectată

Recomandări	Clasa ^a	Nivel ^b
Măsurarea invazivă a rezervei coronariene de flux și/sau a rezistenței microcirculatorii ar trebui luată în considerare la pacienții care au simptome persistente și artere coronare care sunt fie angiografic normale fie au stenoze moderate cu iwFR/FFR prezervate. ^{412,413}	IIa	B
Administrarea intracoronariană de acetilcolină cu monitorizare ECG poate fi luată în considerare în timpul angiografiei dacă arterele coronare sunt fie angiografic normale fie au stenoze moderate cu iwFR/FFR prezervate, pentru evaluarea vasospasmului microvascular. ^{412,438-440}	IIb	B
Examinarea Doppler transtoracică a ADA, RM cardiac și PET pot fi luate în considerare pentru evaluarea neinvazivă a rezervei coronariene de flux. ^{430-432,441}	IIb	B

RMN = rezonanță magnetică nucleară; ECG = electrocardiogramă; FFR = rezerva fracționată de flux; iwFR = rata fără undă instantanee; ADA = artera descendentă anterioară; PET = tomografie prin emisie de pozitroni.

^a Clasa de recomandare.

^b Nivelul de evidență.

și în primele ore ale dimineții. Pacienții sunt frecvent tineri și au mai puțini factori de risc cardiovascular decât pacienții cu angină de efort, cu excepția fumatu-lui.⁴⁴² Vasospasmul coronarian ar trebui de asemenea suspectat la pacienții cu stenturi coronariene patente și angină persistentă.^{443,444}

6.2.1 Diagnosticul

Diagnosticul anginei vasospastice se bazează pe detectarea modificărilor ischemice tranzitorii ale segmentului ST în timpul atacului anginos (de obicei în repaus). Pacienții cu angină Prinzmetal reprezintă o categorie specială la care angina de repaus este însoțită de supradenivelarea tranzitorie a segmentului ST.^{442,445} Aceste modificări ECG se corelează cu ocluzia vasculară proximală sau difuză sau cu îngustarea subocluzivă distală a vaselor epicardice. Întrucât majoritatea atacurilor de angină vasospastică sunt auto-limitate, documentarea acestor modificări ECG este dificilă. Monitorizarea ambulatorie ECG, preferabil în 12 derivații, poate fi utilă la pacienții la care se suspectează angină vasospastică. Apariția modificărilor de segment ST la frecvențe cardiace normale susține probabilitatea ischemiei miocardice cauzate de spasm. Monitorizarea Holter ECG prelungită (pentru >1 săptămână) poate fi necesară pentru documentarea cu succes a modificărilor tranzitorii ale segmentului ST la acești pacienți. Monitorizarea ECG ambulatorie poate fi folosită de asemenea pentru evaluarea rezultatelor terapiei medicamentoase în controlul frecvenței episoadelor vasospastice.

La pacienții cu angină vasospastică suspectată și modificări ECG documentate, angioCT-ul și angiografia coronariană invazivă sunt indicate pentru a exclude prezența stenozelor coronariene fixe. Documentarea angiografică a spasmului coronarian necesită utilizarea unui test de provocare în laboratorul de cateterism

cardiac. Dată fiind sensibilitatea scăzută a hiperventilației și a testului presor la rece, sunt preferate ca teste de provocare administrarea intracoronariană de acetilcolină sau ergonovină în timpul angiografiei coronariene invazive.⁴⁴² Ambii agenți farmacologici sunt siguri pentru administrare, cu condiția ca aceștia să fie injectați selectiv în artera coronară stângă sau dreaptă și ca spasmul declanșat să fie controlat rapid cu nitrați administrați intracoronarian. Un procent redus de pacienți poate dezvolta tahicardie/fibrilație ventriculară sau bradiaritmii în timpul testului de provocare (3,2, respectiv 2,7%), similar cu rata raportată în timpul atacurilor spontane de spasm (7%).⁴⁴⁶ Administrarea intravenoasă de ergonovină pentru testarea neinvazivă ar trebui să fie descurajată din cauza riscului de a declanșa un spasm prelungit în multiple vase, care poate fi foarte dificil de tratat și care poate fi fatal.⁴⁴⁷

Testul de provocare pentru spasm coronarian este considerat pozitiv dacă declanșează: (i) simptome anginoase, (ii) modificări ECG ischemice și (iii) vasoconstricție severă a vaselor epicardice. Dacă testul eșuează în declanșarea tuturor celor 3 componente, el ar trebui să fie considerat echivoc.⁴⁴² Apariția anginei ca răspuns la injectarea de acetilcolină în absența spasmului angiografic evident, cu sau fără modificări concomitente ale segmentului ST, poate indica spasm microvascular și este întâlnită frecvent la pacienții care se prezintă cu angină microvasculară.⁴⁴⁵

6.2.2 Tratamentul

La pacienții cu disfuncții vasomotorii epicardice sau microcirculatorii BCC și nitrații cu acțiune lungă reprezintă tratamentul de elecție pe lângă controlul factorilor de risc cardiovascular și modificarea stilului de viață.^{437,445} Nifedipina s-a dovedit eficientă în reducerea spasmului coronarian asociat cu implantarea unui stent.⁴⁴⁴

7. SCREENINGUL PENTRU BOALA CORONARIANĂ LA SUBIECȚII ASIMPTOMATICI

În efortul de a reduce povara grea a deceselor coronariene la adulții asimptomatici, se realizează deseori numeroase măsurători ale factorilor și markerilor de risc precum și numeroase teste de stres, ca investigații de screening. Ghidul European de prevenție a BCV în practica clinică din 2016 s-a axat în detaliu pe aceste aspecte.¹⁵ Acele recomandări au fost adaptate în cadrul acestui Ghid.

În general, se recomandă utilizarea sistemelor de estimare a riscului precum SCORE (vezi și Figura 6). Subiecții care au un istoric familial de BCV prematură ar trebui să fie evaluați pentru hipercolesterolemie familială. Scorul coronarian de calciu, indicele gleznă-braț și ecografia carotidiană pentru detecția plăcilor pot furniza informații utile referitoare la riscul aterosclerotic la anumite categorii de pacienți, dar nu se recomandă utilizarea de rutină a biomarkerilor sau a altor teste imagistice pentru BCS. Biomarkerii noi au valoare predictivă adițională față de cei clasici,⁴⁴⁸ însă îmbunătățirea netă a reclasificării este încă modestă (7-18%) față de cea înregistrată de exemplu prin scorul coronarian de calciu, care aduce o îmbunătățire netă a reclasificării de 66%.⁴⁴⁹

Pentru teste invazive sau neinvazive suplimentare ar trebui să fie luați în considerare numai subiecții aflați la risc crescut de evenimente. Nu există alte date, dincolo de recomandările prezentate în acest Ghid, despre cum ar trebui abordați subiecții asimptomatici care sunt testați și au un rezultat pozitiv al testului. Cu toate acestea, principiile de stratificare de risc descrise mai sus pentru pacienții simptomatici se aplică și în cazul acestor indivizi.⁴⁵⁰ Este important de reținut faptul că încă lipsesc date care să demonstre-

ze ameliorarea prognosticului printr-un management bazat pe noii biomarkeri.

Este important de notat că pacienții cu cancer și care urmează tratament pentru cancer, precum și cei cu boli inflamatorii precum boli inflamatorii intestinale, artrită reumatoidă sau lupus eritematos sistemic, pot necesita screening de risc, consiliere și management mai intensive.⁴⁵¹⁻⁴⁵⁴

Persoanele ale căror ocupații pun probleme de siguranță publică (de ex. piloți de avioane) sau șoferi de camioane sau autobuze, precum și sportivii de performanță sunt supuși de obicei testării periodice pentru evaluarea capacității de efort și pentru evaluarea unor posibile afecțiuni cardiace, inclusiv BCS. Deși nu există suficiente date care să justifice o astfel de abordare, aceste evaluări pot fi realizate pentru motive medicolegale. Pragul pentru realizarea unui test imagistic la astfel de persoane poate fi mai scăzut decât în cazul pacienților obișnuiți. Altfel, aceleași considerente discutate mai sus pentru alte persoane asimptomatice se aplică și în cazul acestor indivizi.

8. SINDROAME CORONARIENE CRONICE ÎN CIRCUMSTANȚE SPECIFICE

8.1 Comorbidități cardiovasculare

8.1.1 Hipertensiunea arterială

Hipertensiunea este cel mai prevalent factor de risc cardiovascular și se asociază puternic cu SCC. Pragurile pentru definirea hipertensiunii sunt furnizate în Tabelul 10. Scăderea TA poate reduce semnificativ riscurile cardiovasculare majore inclusiv BCI. O metaanaliză sugerează că BCS poate fi redusă cu 17% pentru fiecare reducere cu 10 mmHg a TA sistolice.⁴⁶³ Țintele TA mai intensive (TA ambulatorie <130

Recomandări pentru investigarea pacienților cu angină vasospastică suspectată

Recomandări	Clasa ^a	Nivel ^b
Înregistrarea unei ECG în timpul anginei este recomandată, dacă este posibil	I	C
Angiografia invazivă sau angioCT-ul coronarian sunt recomandate la pacienții cu angină de repaus episodică caracteristică și modificări ale segmentului ST, care se rezolvă prin administrarea de nitrați și/sau antagoniști ai canalelor de calciu, pentru a determina extinderea bolii coronariene de bază	I	C
Monitorizarea ambulatorie a segmentului ST ar trebui să fie luată în considerare pentru a identifica devierile segmentului ST în absența creșterii frecvenței cardiace	IIa	C
Testele de provocare intracoronariană ar trebui luate în considerare pentru identificare spasmului coronarian la pacienții cu rezultate normale sau cu leziuni neobstructive la arteriografia coronariană și care au un tablou clinic de spasm coronarian, pentru a diagnostica localizarea și tipul spasmului. ^{412,414,438-440}	IIa	B

AngioCT = angiografie prin tomografie computerizată; ECG = electrocardiogramă.

^a Clasa de recomandare.

^b Nivelul de evidență.

Recomandări pentru screeningul bolii coronariene la subiecții asimptomatici

Recomandări	Clasa ^a	Nivel ^b
Estimarea riscului total folosind un sistem de estimare a riscului precum SCORE este recomandată în cazul adulților asimptomatici >40 de ani, fără semne de BCV, diabet, boală cronică de rinichi sau hipercolesterolemie familială.	I	C
Evaluarea istoricului familial de BCV prematură (definită ca eveniment BCV fatal sau non-fatal sau ca diagnostic de BCV stabilit la o rudă de gradul I de sex masculin înaintea vârstei de 50 de ani sau de sex feminin înaintea vârstei de 65 de ani) este recomandată ca parte integrantă a evaluării riscului cardiovascular.	I	C
Se recomandă ca toți indivizii cu vârsta <50 de ani și cu istoric familial de BCV prematură la o rudă de gradul I (< 55 de ani la bărbați sau <65 de ani la femei) sau cu hipercolesterolemie familială să fie supuși screeningului folosind un scor clinic validat. ^{455,456}	I	B
Evaluarea scorului coronarian de calciu prin tomografie computerizată poate fi luată în considerare ca modificador de risc în cadrul evaluării riscului cardiovascular la subiecții asimptomatici. ⁴⁵⁸	IIb	B
Detecția plăcilor aterosclerotice prin ecografie carotidiană poate fi luată în considerare ca modificador de risc în cadrul evaluării riscului cardiovascular la subiecții asimptomatici. ⁴⁵⁸	IIb	B
Indicele gleznă-braț poate fi luat în considerare ca modificador de risc în evaluarea riscului cardiovascular. ⁴⁵⁹	IIb	B
La adulții asimptomatici aflați la risc înalt (cu diabet, istoric familial puternic de BCS sau când testele anterioare de evaluare a riscului sugerează un risc înalt de BCS) pot fi luate în considerare imagistica funcțională sau angioCT-ul coronarian pentru evaluarea riscului cardiovascular.	IIb	C
La adulții asimptomatici (inclusiv la adulții sedentari care intenționează să înceapă un program viguros de exerciții fizice) poate fi luat în considerare testul ECG de efort pentru evaluarea riscului cardiovascular, în special dacă se acordă atenție markerilor non-ECG precum capacitatea de efort.	IIb	C
Nu se recomandă ecografia carotidiană pentru evaluarea grosimii intimă-medie în vederea evaluării riscului cardiovascular. ⁴⁶⁰	III	A
La adulții asimptomatici nediabetici aflați la risc redus, nu se recomandă angioCT-ul coronarian sau testele funcționale pentru ischemie în vederea evaluării diagnostice suplimentare	III	C
Nu se recomandă evaluarea de rutină a biomarkerilor circulatori pentru stratificarea riscului cardiovascular. ^{448,449,461,462}	III	B

BCS = boală coronariană stabilă; angioCT = angiografie prin tomografie computerizată; BCV = boală cardiovasculară; ECG = electrocardiogramă; SCORE = evaluarea sistematică a riscului coronarian.

^a Clasa de recomandare.

^b Nivelul de evidență.

^c Reclasifică mai bine pacienții în grupurile cu risc crescut sau scăzut

mmHg) au fost asociate cu un prognostic favorabil și sunt aprobate de Ghidul ESC/ESH pentru managementul hipertensiunii arteriale din 2018.⁴⁶⁴ Se recomandă ca pacienții hipertensivi cu SCC să fie tratați până la o țintă a TA măsurată în cabinetul medical de 130/80 mmHg, deoarece creșterea TA sistolice la ≥ 140 mmHg și a TA diastolice la ≥ 80 mmHg, dar și o TA sistolică <120 mmHg și o TA diastolică <70 mmHg, sunt asociate cu un risc crescut^{465,466} (Tabelul 10). Rămâne neclar dacă un astfel de fenomen de curbă în "J" există și la pacienții cu BCS revascularizați. La pacienții cu BCI, beta-blocantele și blocanții

SRAA pot ameliora evoluția post-IM.⁴⁶⁷ Combinația de inhibitori ECA și sartani nu se recomandă pentru tratamentul hipertensiunii din cauza creșterii evenimentelor adverse renale, fără să influențeze benefic evoluția.^{468,469}

8.1.2 Boala cardiacă valvulară (inclusiv implantarea percutană de valvă aortică programată)

Angiografia coronariană pentru evaluarea BCS este recomandată înainte de chirurgia valvulară sau când se planifică o intervenție valvulară percutană, pentru a evalua dacă este necesară revascularizarea. AngioCT-

Tabelul 10. Pragurile de tensiune arterială pentru definirea hipertensiunii cu diferite tipuri de măsurare a tensiunii arteriale⁴⁷⁰⁻⁴⁷²

Categoria	TA sistolică (mmHg)		TA diastolică (mmHg)
TA măsurată în cabinetul medical	≥ 140	și/sau	≥ 90
Vârsta ≥ 80 de ani	≥ 160	și/sau	≥ 90
TA ambulatorie			
Pe parcursul zilei (sau treaz)	≥ 135	și/sau	≥ 85
În timpul nopții (sau în timpul somnului)	≥ 120	și/sau	≥ 70
24 h	≥ 130	și/sau	≥ 80
TA la domiciliu	≥ 135	și/sau	≥ 85

TA = tensiunea arterială.

ul coronarian poate fi luat în considerare la pacienții cu risc scăzut de BCS sau la pacienții la care angiografia coronariană invazivă convențională nu este posibilă tehnic sau se asociază cu un risc crescut. Combinația dintre PCI și implantarea percutană de valvă aortică pare să fie o abordare fezabilă și sigură, dar sunt necesare mai multe date înainte de a putea formula recomandări certe.^{473,474} Din cauza valorii diagnostice reduse și a potențialelor riscuri, nu se recomandă utilizarea de rutină a testului de stres pentru detectarea BCS asociată cu boală valvulară simptomatică severă. Testarea de stres limitată de simptome pare o abordare sigură la pacienții cu boală cardiacă valvulară și poate fi utilă pentru demascarea simptomelor la pacienții asimptomatici sau care au simptome echivoce.⁴⁷⁵

8.1.3 După transplant cardiac

Urmărirea și evaluarea pe termen lung a supraviețuitorilor unui transplant cardiac necesită cunoștințe specifice. BCS post-transplant este în mare măsură un fenomen imunologic și continuă să reprezinte o cauză semnificativă de morbiditate și mortalitate.⁴⁷⁷ Angiografia coronariană invazivă este recomandată pentru evaluarea BCS post-transplant și ar trebui realizată anual în primii 5 ani post-transplant. Dacă nu există anomalii semnificative, angiogramele pot fi realizate

ulterior bianual. Examinările prin ecografie intravasculară pot fi utile pentru evaluarea vasculopatiei cardiace de allograft și a stabilității plăcilor.⁴⁷⁸ Opțiunile de tratament pentru BCS la recipienții de transplant includ farmacoterapia și revascularizarea. PCI a devenit o terapie standard pentru cordul transplantat.⁴⁷⁹

8.2 Comorbidități non-cardiovasculare

8.2.1 Cancerul

Apariția BCS la pacienții cu cancer activ crește^{451,452} ca efect advers al terapiei cancerului (al radioterapiei toracice/mediastinale, chimioterapiei cardiotoxice sau imunoterapiei) sau ca rezultat al prelungirii terapiei pentru cancer la indivizii vârstnici. La pacienții cu cancer activ BCS se asociază cu provocări pentru clinicieni, deciziile terapeutice trebuind să fie subiectul unor discuții individualizate bazate pe speranța de viață, comorbidități precum trombocitopenia, susceptibilitate crescută la tromboză și sângerare și potențiale interacțiuni între medicamentele folosite în managementul SCC și agenții antineoplazici. La pacienții cu cancer și fragilitate crescută se recomandă cele mai puțin invazive proceduri de revascularizare. Pentru mai multe informații vezi documentul Position Paper al ESC despre tratamentele cancerului și toxicitatea cardiovasculară.⁴⁸⁰

Recomandări pentru tratamentul hipertensiunii în sindroamele coronariene cronice

Recomandări	Clasa ^a	Nivel ^b
Se recomandă ca TA măsurată în cabinet să fie controlată la valorile țintă: TA sistolică 120-130 mmHg în general și TA sistolică 130-140 mmHg la pacienții mai vârstnici (>65 de ani). ^{463-467,470-472}	I	A
La pacienții hipertensivi cu IM se recomandă beta-blocante și blocanți SRAA. ⁴⁶⁷	I	A
La pacienții cu angină simptomatică se recomandă beta-blocante și/sau BCC. ⁴⁶⁷	I	A
Combinația de inhibitori ECA și sartani nu este recomandată. ^{468,469}	III	A

ECA = enzima de conversie a angiotensinei; TA = tensiunea arterială; BCC = blocante ale canalelor de calciu; SRAA = sistemul renină-angiotensină-aldosteron.

^a Clasa de recomandare.

^b Nivelul de evidență.

Recomandări pentru boala valvulară în sindroamele coronariene cronice⁴⁷⁶

Recomandări	Clasa ^a	Nivel ^b
Angiografia coronariană invazivă este recomandată înaintea chirurgiei valvulare și pentru oricare dintre următoarele: istoric de BCV, suspiciune de ischemie miocardică, disfuncție sistolică VS, bărbați >40 de ani și femei post-menopauză sau unul sau mai mulți factori de risc cardiovascular.	I	C
Angiografia coronariană invazivă este recomandată pentru evaluarea insuficienței mitrale funcționale moderat-severă.	I	C
AngioCT-ul coronarian ar trebui luat în considerare ca o alternativă la angiografia coronariană înainte de intervenția valvulară, la pacienții cu boală cardiacă valvulară severă și probabilitate mică de BCS	IIa	C
PCI ar trebui luat în considerare la pacienții supuși implantării percutane de valvă aortică și care au stenoze coronariene >70% în segmentele proximale.	IIa	C
În boala cardiacă valvulară severă, nu ar trebui folosită de rutină testarea de stres pentru detectarea BCS, din cauza randamentului diagnostic redus și a potențialelor riscuri.	III	C

BCS = boală coronariană stabilă; angioCT = angiografie prin tomografie computerizată; BCV = boală cardiovasculară; VS = ventriculară stângă; PCI = intervenție coronariană percutană.

^a Clasa de recomandare.

^b Nivelul de evidență.

Recomandări pentru cancerul activ în sindroamele coronariene cronice

Recomandări	Clasa ^a	Nivel ^b
Deciziile terapeutice ar trebui să se bazeze pe speranța de viață, comorbidități precum trombocitopenia, susceptibilitatea crescută la tromboză și potențialele interacțiuni dintre medicamentele folosite în managementul SCC și agenții antineoplazici.	I	C
Dacă la pacienții intens simptomatici cu cancer activ și fragilitate crescută este indicată revascularizarea, se recomandă cea mai puțin invazivă procedură.	I	C

SCC = sindroame coronariene cronice.

^a Clasa de recomandare.

^b Nivelul de evidență.

8.2.2 Diabetul zaharat

Diabetul zaharat determină creșterea de circa 2 ori a riscului de BCS⁴⁸¹ și astfel se recomandă controlul factorilor de risc pentru prevenția BCV. La pacienții cu diabet ținta TA sistolice ar trebui să fie ≤130 mmHg, dacă este tolerată, dar nu <120 mmHg iar a TA diastolice <80 mmHg, dar nu <70 mmHg.⁴⁸² Tratamentul antihipertensiv inițial ar trebui să conțină o combinație de blocant SRAA cu un BCC sau un diuretic tiazidic/tiazid-like. Inhibitorii ECA reduc albuminuria și apariția sau progresia nefropatiei diabetice mai eficient decât alte clase medicamentoase.⁴⁸² Pacienții cu diabet și BCS sunt considerați la risc foarte înalt. Ca urmare, LDL-c ar trebui redus la valori <1,8 mmol/l (<70 mg/dl) sau redus cu ≥50% dacă LDL-c bazal este între 1,8 și 3,5 mmol/l (între 70 și 135 mg/dl).¹⁵ Pentru majoritatea pacienților cu diabet și BCS se recomandă o țintă a HbA1c de <7% (<53 mmol/l).^{483,484} Studii de siguranță mari cu noile medicamente hipoglicemice, respectiv cu inhibitorii co-transportorului 2 sodiu-glucoză și agoniștii receptorilor glucagon-like peptid 1, au demonstrat reducerea semnificativă a evenimentelor cardiovasculare. Indicațiile pentru utilizarea

lor clinică sunt descrise în Ghidul ESC/Asociația Europeană pentru Studiul Diabetului de diabet zaharat, pre-diabet și boli cardiovasculare din 2019.¹⁶

ECG în 12 derivații este recomandată ca parte a evaluării de rutină pentru screeningul tulburărilor de conducere, hipertrofiei VS și aritmiilor. Prevalența crescută a BCS semnificative și mortalitatea cardiovasculară crescută pot sugera utilitatea screeningului de rutină pentru BCS (prin teste imagistice funcționale sau angioCT coronarian) la pacienții asimptomatici cu diabet, dar nici un studiu nu a arătat până acum ameliorarea prognosticului. Astfel, utilizarea de rutină a angioCT la pacienții asimptomatici cu diabet nu este recomandată.

8.2.3 Boala cronică de rinichi

BCS este foarte frecventă în rândul pacienților cu boală cronică de rinichi și un număr din ce în ce mai mare de pacienți supuși PCI au concomitent și boală cronică de rinichi.⁴⁹³ Există o creștere liniară a riscului de mortalitate cardiovasculară odată cu scăderea RFG.⁴⁹⁴ Tratamentul medicamentos pentru controlul factorilor de risc (lipide, TA și glucoză) poate ameliora

Recomandări pentru diabetul zaharat în sindroamele coronariene cronice

Recomandări	Clasa ^a	Nivel ^b
Controlul factorilor de risc (TA, LDL-c, HbA1c) până la valorile țintă este recomandat la pacienții cu BCS și diabet zaharat. ⁴⁸²⁻⁴⁸⁴	I	A
La pacienții asimptomatici cu diabet zaharat se recomandă o ECG de repaus periodică pentru detectarea tulburărilor de conducere, a FA și a IM silențios.	I	C
Tratamentul cu inhibitori ECA este recomandat la pacienții cu SCC și diabet pentru prevenția evenimentelor. ⁴⁸²	I	B
Inhibitorii co-transportorului 2 sodiu-glucoză empagliflozin, canagliflozin sau dapagliflozin sunt recomandați la pacienții cu diabet și BCV. ^{c 485-487}	I	A
Un agonist al receptorilor glucagon-like peptid 1 (liraglutide sau semaglutide) este recomandat la pacienții cu diabet și BCV. ^{c 488-490}	I	A
La adulții asimptomatici (cu vârsta >40 de ani) cu diabet pot fi luate în considerare imagistica funcțională sau angioCT-ul coronarian pentru evaluarea avansată a riscului cardiovascular. ^{491,492}	IIb	B

ECA = enzima de conversie a angiotensinei; FA = fibrilație atrială; TA = tensiunea arterială; BCS = boală coronariană stabilă; SCC = sindroame coronariene cronice; angioCT = angiografie prin tomografie computerizată; BCV = boală cardiovasculară; ECG = electrocardiogramă; HbA1c = hemoglobina glicozilată; LDL-c = colesterol lipoproteine cu densitate mică; IM = infarct miocardic.

^a Clasa de recomandare.

^b Nivelul de evidență.

^c Algoritmul de tratament este disponibil în Ghidul Societății Europene de Cardiologie/Asociației Europene pentru Studiul Diabetului de diabet zaharat, pre-diabet și boli cardiovasculare din 2019.¹⁶

Recomandări pentru boala cronică de rinichi în sindroamele coronariene cronice

Recomandări	Clasa ^a	Nivel ^b
Se recomandă ca factorii de risc să fie controlați până la valorile țintă. ⁵⁰⁰⁻⁵⁰²	I	A
Se recomandă să se acorde atenție specială potențialei ajustări a dozelor pentru medicamentele excretate pe cale renală folosite în SCC.	I	C
Se recomandă ca folosirea substanțelor de contrast iodate să fie minimalizată la pacienții cu boală cronică de rinichi severă și cu prezervarea producției de urină pentru a preveni deteriorarea suplimentară. ^{503,504}	I	B

SCC = sindroame coronariene cronice.

^a Clasa de recomandare.

^b Nivelul de evidență.

prognosticul. În timpul evaluării pacienților cu boală cronică de rinichi și suspiciune de BCS obstructivă o atenție specială ar trebui acordată faptului că angina este mai puțin frecventă și ischemia silențioasă este mai des întâlnită la acești pacienți.⁴⁹⁵ În plus, testele de stres neinvazive au o acuratețe redusă la pacienții cu boală cronică de rinichi.⁴⁹⁶ Folosirea substanțelor de contrast iodate ar trebui minimalizată pentru a reduce deteriorarea suplimentară a funcției renale. Deciziile privind modalitățile de diagnostic și tratament ar trebui luate corespunzător. Interesant, pacienții cu boală cronică de rinichi au o probabilitate mai mică de a beneficia de management invaziv pentru tratamentul BCS față de cei fără boală cronică de rinichi, cu toate că beneficiile managementului invaziv au fost confirmate.⁴⁹⁷ Opțiunile de revascularizare la pacienții cu boală cronică de rinichi includ CABG și PCI. Metaanalizele sugerează că CABG se asociază cu un risc mai mare pe termen scurt de deces, AVC și necesitatea repetării revascularizării, în timp ce PCI cu DES de generație nouă se asociază cu un risc mai crescut de necesitate a repetării revascularizării pe termen lung.^{498,499} Datele legate de pacienți aflați pe hemodializă sunt foarte limitate, făcând dificilă generalizarea recomandărilor terapeutice.

8.2.4 Vârstnicii

Înaintarea în vârstă predispozează pacienții, atât bărbați cât și femei, la o incidență și prevalență crescute ale BCS. Pacienții vârstnici (>75 de ani) au cel mai

mare risc de mortalitate și morbiditate atribuit SCC, crescut și de prevalența ridicată a comorbidităților (de ex. hipertensiune, diabet zaharat, boală cronică de rinichi, etc.).⁵⁰⁵ Cu toate că prevalența pacienților vârstnici cu BCS este în creștere, această populație este de obicei sub-tratată, sub-diagnosticată și sub-reprezentată în trialurile clinice. Pacienții vârstnici se prezintă adesea cu simptome atipice, care pot întârzia stabilirea diagnosticului corect. La vârstnici, tratamentul SCC este complicat de o vulnerabilitate mai mare la complicații atât în cazul strategiilor conservatoare cât și invazive, precum sângerarea, insuficiența renală și tulburările neurologice, toate necesitând atenție specială. Atunci când se alege o strategie invazivă pentru managementul pacientului, se recomandă ori de câte ori este posibil folosirea abordului radial pentru a reduce complicațiile la locul de acces.^{506,507} Folosirea DES-urilor comparativ cu a stenturilor metalice simple, în combinație cu DAPT de scurtă durată, se asociază cu beneficii semnificative de siguranță și eficiență la pacienții vârstnici.^{508,509}

8.3 Sexul

Reprezentând ≤30% din populațiile studiilor, femeile sunt foarte sub-reprezentate în studiile cardiovasculare.⁵¹⁰ Bias-ul de recrutare cauzează o lipsă de dovezi, întrucât studiile cu grup control randomizate pe baza sexului lipsesc, cele mai multe date fiind extrase din metaanalize și analize post hoc realizate la pacienți cu SCA. Diferențele în ceea ce privește simptomatologia

Recomandări pentru pacienții vârstnici cu sindroame coronariene cronice

Recomandări	Clasa ^a	Nivel ^b
Se recomandă ca la pacienții vârstnici să se acorde atenție specială efectelor adverse ale medicamentelor, intoleranței și supradozării.	I	C
La pacienții vârstnici se recomandă folosirea DES-urilor. ^{508,509}	I	A
La pacienții vârstnici se recomandă accesul radial pentru a reduce complicațiile hemoragice la locul de puncție. ^{506,507}	I	B
Se recomandă ca deciziile de diagnostic și revascularizare să fie bazate pe simptome, extinderea ischemiei, fragilitate, speranță de viață și comorbidități.	I	C

DES = stenturi farmacologic active.

^a Clasa de recomandare.

^b Nivelul de evidență.

la prezentare, acuratețea testelor diagnostice pentru BCS și alți factori care duc la triaj, evaluare și tratament precoce diferit la femeile față de bărbații cu ischemie miocardică ar putea contribui la prognosticul mai nefavorabil al acestora.^{511,514} Nu este încă pe deplin înțeles dacă există diferențe în mortalitate după ischemia miocardică legate cu adevărat de sex sau dacă ele se datorează vârstei mai înaintate și prevalenței mai mari a bolilor concomitente la femei. Este evident că diferențele de mortalitate legate de sex sunt prezente în special la pacienții tineri, în general <60 de ani.^{511,512,515} Motivele pentru această disparitate a mortalității dependentă de vârstă rămân neclare. Femeile au tendința de a fi tratate mai puțin agresiv decât bărbații.⁵¹⁵ Cu toate acestea, caracteristicile pacientului și ale tratamentului nu explică complet diferențele de prognostic legate de sex, nici după PCI.⁵¹² Se recomandă așadar ca femeile care prezintă semne sugestive de ischemie cardiacă să fie investigate cu atenție, întrucât simptomele clinice pot fi atipice. Acuratețea diagnostică a testului ECG de efort este chiar mai redusă la femei decât la bărbați, legată parțial de alterarea funcțională care împiedică unele femei să realizeze un efort adecvat. Ecocardiografia de stres cu efort sau dobutamină este o tehnică neinvazivă de acuratețe pentru detecția BCS obstructive și a riscului la femeile cu suspiciune de SCC.⁵¹⁶ Atât femeile cât și bărbații au prezentat îmbunătățirea mortalității atunci când s-au folosit DES-uri de generație nouă.⁵¹⁷⁻⁵¹⁹ Reducerea de mortalitate a fost similară la femei și bărbați, fără a modifica diferențele de prognostic legate de sex.⁵¹² Femeile au rate de complicații post-CABG mai mari și ar putea avea și risc mai crescut de mortalitate,^{520,521} în special în cazul pacienților vârstnici. La femeile aflate în post-menopauză, terapia de substituție hormonală nu reduce riscul de boală miocardică ischemică (vezi Secțiunea 3.3.5) și ca urmare nu se recomandă în prevenția primară sau secundară.^{344,522,523}

8.4 Pacienții cu angină refractară

Angina refractară se referă la simptome de lungă durată (pentru ≥ 3 luni) datorate ischemiei reversibile stabilite în prezența BCS obstructive, care nu pot fi controlate prin escaladarea terapiei medicamentoase cu utilizarea agenților farmacologici de linia a doua și

a treia, by-pass sau stentare, inclusiv PCI al ocluziilor coronariene cronice totale. Incidența ei crește odată cu BCS mai avansată, prezența comorbidităților multiple și îmbătrânirea populației. Calitatea vieții pacienților cu angină refractară este sever afectată cu spitalizări frecvente și un nivel crescut de utilizare a resurselor. Numărul de potențiale opțiuni terapeutice este în creștere, dar nivelul dovezilor în sprijinul siguranței și eficacității lor variază de la complet absent (în cazul aplicării laser-urului transmiodic) până la promițător. Trialurile clinice randomizate cu obiective precum severitatea și frecvența anginei sau calitatea vieții sunt în mod evident necesare, ca și datele privind siguranța. Pentru a confirma eficiența tratamentului, sunt de dorit trialuri cu grup control sham, un efect placebo semnificativ făcând parte din efectul terapeutic. Pacienții cu angină refractară sunt tratați cel mai bine în “clinici pentru angină” dedicate, de către echipe multidisciplinare cu experiență în selectarea celor mai adecvate abordări terapeutice pentru fiecare pacient pe baza unui diagnostic de acuratețe al mecanismelor sindromului dureros. După ce au fost epuizate țintele anti-ischemice convenționale (prin creșterea fluxului sanguin nutritiv și/sau reducerea consumului de O₂) noi terapii pot fi stratificate pe baza mecanismului de acțiune: promovarea creșterii vaselor colaterale, redistribuirea transmurală a fluxului sanguin și neuro-modularea sindromului dureros cardiac (Tabelul II).

Nici trialul STARTSTIM și nici RENEW (Eficacitatea și Siguranța Livrării Intramiocardice Țintite de Celule Stem Auto CD34⁺ pentru Ameliorarea Capacității de Efort la Subiecții cu Angină Refractară) nu au avut putere statistică suficientă, din cauza opririi premature a studiilor. De notat, analiza a 304 pacienți incluși în 3 trialuri cu design dublu-orb, cu terapie celulară și grup control placebo, printre care se numără și trialul RENEW, au arătat că tratamentul activ cu celule hematopoietice autologe a avut efecte semnificative asupra timpului de efort și frecvenței anginei.⁵²⁸

Conform rezultatelor pozitive a două trialuri clinice randomizate realizate pe grupuri mici de pacienți, atât contrapulsia externă crescută cât și dispozitivele de reducere a sinusului coronarian reprezintă opțiuni alternative la pacienții cu angină refractară, rezistentă după epuizarea tuturor opțiunilor de terapie medica-

Recomandări legate de sex în sindroamele coronariene cronice

Recomandări	Clasa ^a	Nivel ^b
La femeile aflate în post-menopauză nu se recomandă terapia de substituție hormonală pentru reducerea riscului.	III	C

^a Clasa de recomandare.

^b Nivelul de evidență.

mentoasă și de revascularizare mecanică. Îngustarea controlată a sinusului coronarian prin implantarea unui dispozitiv din oțel inoxidabil de dimensiuni mari crește presiunea la nivelul sinusului coronarian, îmbunătățind perfuzia în teritoriul ADA.

Experiența totală raportată cu toate noile opțiuni terapeutice rămâne limitată, atât în ceea ce privește

numărul de pacienți tratați cât și durata de urmărire. Sunt necesare trialuri clinice randomizate mai mari pentru a putea defini rolul fiecărei modalități de tratament pentru subgrupuri specifice, pentru a reduce rata de non-responderi și pentru a dovedi beneficiu dincolo de potențialele efecte placebo.

Tabelul 11. Potențiale opțiuni terapeutice pentru angina refractară și sumar al datelor din trialuri

Terapie	Tip de terapie	RCT	Tip de grup control	Număr de pacienți înrolați
Contrapulsie externă	Contrapulsie externă crescută	MUST524	Sham	139
Undă de șoc extracorporeală	Terapie cu undă de șoc extracorporeală cu energie joasă	Nedisponibil	Nedisponibil	-
Constricție de sinus coronarian	Dispozitiv de reducere	COSIRA525	Sham	104
Neuromodulare	Stimulare a măduvei spinării	STARTSTIM526	Nedisponibil	68
	Stimulare electrică nervoasă transcutană	Nedisponibil	Nedisponibil	-
	Stimulare electrică nervoasă subcutanată	Nedisponibil	Nedisponibil	-
Terapie genică	Simpatectomie	Denby et al.527	Placebo	65
	Factor de creștere fibroblastic adenoviral 5	Nedisponibil	Nedisponibil	-
Terapie cu celule autologe	Celule progenitoare hematopoietice derivate din mononuclearele măduvei hematogene	RENEW528	Placebo	112

RCT = trial clinic randomizat.

Recomandări de opțiuni terapeutice pentru angina refractară

Recomandări	Clasa ^a	Nivel ^b
Contrapulsia externă crescută poate fi luată în considerare pentru ameliorarea simptomelor la pacienții cu angină debilitantă, refractară la terapia medicamentoasă optimală și la strategiile de revascularizare. ⁵²⁴	IIb	B
Poate fi luat în considerare un dispozitiv de reducere pentru constricția sinusului coronarian în vederea ameliorării simptomelor de angină debilitantă, refractară la terapia medicamentoasă optimală și la strategiile de revascularizare. ⁵²⁵	IIb	B
Stimularea măduvei spinării poate fi luată în considerare pentru ameliorarea simptomelor și îmbunătățirea calității vieții la pacienții cu angină debilitantă, refractară la terapia medicamentoasă optimală și la strategiile de revascularizare. ⁵²⁶	IIb	B
Revascularizarea transmiocardică nu este recomandată la pacienții cu angină debilitantă, refractară la terapia medicamentoasă optimală și la strategiile de revascularizare. ⁵²⁹	III	A

^a Clasa de recomandare.

^b Nivelul de evidență.

9. MESAJE CHEIE

- (1) Evaluarea atentă a istoricului pacientului, inclusiv caracterizarea simptomelor anginoase, și evaluarea factorilor de risc și a manifestărilor BCS, precum și examinarea fizică și testele de bază corespunzătoare, sunt cruciale pentru diagnosticul și managementul SCC.
- (2) Cu excepția situației în care BCS obstructivă poate fi exclusă exclusiv pe baza evaluării clinice, pot fi utilizate ca teste inițiale pentru excluderea sau stabilirea diagnosticului de SCC fie tehnici

- imagistice funcționale neinvazive fie imagistică anatomică folosind angioCT.
- (3) Selecția testului diagnostic neinvaziv inițial se bazează pe probabilitatea pretest, pe performanța testului în excluderea sau confirmarea BCS obstructive, pe caracteristicile pacientului, experiența locală și disponibilitatea testului.
- (4) Pentru luarea deciziei de revascularizare, se vor lua în considerare atât evaluările funcționale cât și anatomice. Pentru evaluarea ischemiei miocardice asociate cu stenoze angiografice sunt nece-

sare evaluări funcționale invazive sau neinvazive, cu excepția cazului în care stenozele sunt foarte severe (>90% diametru al stenozei).

- (5) Evaluarea riscului servește la identificarea pacienților cu SCC aflați la risc înalt de evenimente care se estimează că vor obține beneficiu prognostic în urma revascularizării. Stratificarea de risc include evaluarea funcției VS.
- (6) Pacienții aflați la risc înalt de evenimente ar trebui să beneficieze de investigații invazive în vederea luării în considerare a revascularizării, chiar dacă au simptome ușoare sau absente.
- (7) Implementarea comportamentelor sănătoase de stil de viață scade riscul de evenimente cardiovasculare ulterioare și de mortalitate și este suplimentară terapiei de prevenție secundară corespunzătoare. Clinicienii ar trebui să ofere sfaturi și să încurajeze schimbările necesare ale stilului de viață cu ocazia fiecărei întâlniri clinice.
- (8) Intervențiile de comportament cognitiv precum oferirea suportului pentru pacienți în stabilirea unor obiective realiste, auto-monitorizarea, planificarea modului de implementare a modificărilor și de abordare a situațiilor dificile, de fixare a reperelor de mediu și de asigurare a suportului social, sunt intervenții eficiente pentru modificarea comportamentului.
- (9) Echipele multidisciplinare pot oferi pacienților suport în vederea realizării schimbărilor de stil de viață și abordării aspectelor provocatoare ale comportamentului și riscului.
- (10) Tratamentul antiischemic trebuie adaptat pentru fiecare pacient pe baza comorbidităților, terapilor concomitente, toleranței și aderenței așteptate și preferințelor pacientului. Alegerea medicamentelor anti-ischemice pentru tratarea SCC trebuie adaptate la frecvența cardiacă, TA și funcția VS a pacientului.
- (11) Beta-blocanțele și/sau BCC rămân medicamentele de primă linie la pacienții cu SCC. Beta-blocanțele sunt recomandate la pacienții cu disfuncție VS sau IC cu fracție de ejecție redusă.
- (12) Nitrații cu acțiune lungă provoacă toleranță, cu scăderea eficacității. Acest aspect impune asigurarea unui interval zilnic de circa 10-14 ore fără sau cu un nivel mic de nitrat.
- (13) Terapia antitrombotică este o parte esențială a prevenției secundare la pacienții cu SCC și impune atenție sporită. Pacienții cu IM în antecedente, care se află la risc crescut de evenimente ischemice și la risc scăzut de hemoragii fatale, ar

trebui luați în considerare pentru DAPT de lungă durată cu aspirină și fie un inhibitor P2Y12 sau o doză foarte mică de rivaroxaban, cu excepția cazului în care au o indicație de ACO precum FA.

- (14) Statinele sunt recomandate la toți pacienții cu SCC. Inhibitorii ECA (sau sartanii) sunt recomandați în prezența IC, diabetului sau hipertensiunii și ar trebui luați în considerare la pacienții aflați la risc înalt.
- (15) Inhibitorii de pompă de protoni sunt recomandați la pacienții care primesc aspirină sau terapie antitrombotică combinată și care se află la risc crescut de sângerări gastrointestinale.
- (16) Ar trebui făcute eforturi pentru a le explica pacienților importanța terapiei bazate pe dovezi pentru a crește aderența la tratament, educația terapeutică repetată cu ocazia fiecărei întâlniri clinice fiind esențială.
- (17) Pacienții cu diagnostic de SCC de lungă durată ar trebui să beneficieze de vizite periodice pentru evaluarea potențialelor modificări în statusul de risc, a aderenței la țintele terapeutice și a dezvoltării de comorbidități. Testele imagistice de stres sau angiografia coronariană invazivă cu testare funcțională realizate repetat sunt recomandate la pacienții cu simptome agravate și/sau aflați la risc crescut.
- (18) Evaluarea funcției și dimensiunilor miocardice și valvulare precum și testele funcționale pentru excluderea ischemiei miocardice silențioase semnificative pot fi luate în considerare odată la fiecare 3-5 ani la pacienții asimptomatici cu un diagnostic de SCC de lungă durată.
- (19) Evaluarea funcției vasomotorii coronariene ar trebui luată în considerare la pacienții cu boală coronariană epicardică nesemnificativă și dovezi obiective de ischemie.

10. DOVEZI ABSENTE

10.1 Diagnostic și evaluare

Sunt necesare mai multe informații în legătură cu efectele diferiților factori de risc, biomarkeri și comorbidități asupra probabilității-test de BCS obstructivă. Sunt necesare trialuri clinice randomizate cu suficientă putere statistică care să compare eficacitatea diferitelor strategii diagnostice și să evalueze care este cea mai bună metodă de a integra testele diagnostice în practica clinică din punctul de vedere al prognosticului clinic și al utilizării resurselor medicale.

10.2 Evaluarea riscului

Studiile ar trebui să evalueze dacă o strategie invazivă inițială, în plus față de terapia medicamentoasă optimă îmbunătățește prognosticul pacienților cu SCC și ischemie inductibilă la testele neinvazive. Sunt necesare trialuri clinice mai mari pentru a verifica utilitatea evaluării sistematice a biomarkerilor la pacienții cu suspiciune de BCS obstructivă.

10.3 Managementul stilului de viață

Sunt necesare studii privind cele mai eficiente metode de a susține comportamentele de stil de viață sănătos în cursul unor întâlniri clinice scurte sau foarte scurte, precum și pentru a susține aderența la medicație și la comportamentele legate de stilul de viață de-a lungul timpului. Efectele cardiovasculare pe termen lung ale noilor țigări electronice rămân necunoscute, ca și eficiența lor în renunțarea la fumat.

Beneficiile relative ale exercițiilor fizice de intensitate mare vs. de intensitate moderată la pacienții cu SCC ar trebui evaluate în continuare. Beneficiile reducerii comportamentului sedentar și cea mai potrivită "doză" și tip de activitate fizică la pacienții cu SCC sunt necunoscute, ca și eficiența și cost-eficiența creșterii participării la reabilitarea cardiacă în rândul pacienților cu SCC.

10.4 Managementul farmacologic

Necesitatea și durata terapiei beta-blocante după un IM pentru menținerea efectului protector asupra evenimentelor cardiace în absența disfuncției sistolice VS sunt necunoscute.

La pacienții cu SCC și antecedente de IM, rămâne să fie determinat dacă medicamentele anti-ischemice actuale ameliorează prognosticul.

Rămâne să fie demonstrat dacă utilizarea inițială a terapiei anti-ischemice de linia a doua (nitrați cu acțiune lungă, ranolazină, nicorandil, ivabradină sau trimetazidină) singură sau în combinație cu un medicament de primă linie (beta-blocant sau BCC) este superioară combinației de un beta-blocant și un BCC pentru controlul simptomelor anginoase și al ischemiei miocardice la pacienții cu SCC.

Eficacitatea și siguranța aspirinei sau a unei terapii antitrombotice alternative la pacienții cu extindere ușoară a bolii aterosclerotice, precum cea descoperită prin angioCT coronarian, necesită evaluare suplimentară, inclusiv efectul asupra frecvenței cancerului și a evenimentelor cardiovasculare. Terapia antitrombotică optimă pe termen lung și strategiile pentru individualizarea ei la pacienții aflați la risc crescut de evenimente ischemice sunt incerte. Astfel, sunt ne-

cesare studii clinice care să compare eficiența și siguranța aspirinei plus inhibitor P2Y₁₂ cu a aspirinei plus inhibitor de factor Xa pentru a identifica ce subgrupuuri pot fi tratate preferențial cu o strategie sau cu cealaltă. Beneficiul clinic potențial al monoterapiei cu ticagrelor, cu oprirea aspirinei, rămâne în prezent nedemonstrat.

Rolul biomarkerilor în stratificarea riscului de evenimente ischemice și hemoragice al pacienților necesită clarificare, inclusiv rolul factorului de diferențiere a creșterii I5 în ghidarea riscului de sângerare cu DAPT. Este neclar ce efect vor avea noile strategii hipolipemice asupra beneficiului clinic net al DAPT cu implicații similare ale altor strategii precum scăderea intensivă a TA și, potențial în viitor, al terapiilor antiinflamatoare selective.

10.5 Revascularizarea

Sunt necesare studii suplimentare, inclusiv trialuri clinice randomizate, pentru a evalua valoarea ghidării funcționale vs. anatomice pentru CABG. Conceptul revascularizării complete și efectul său asupra prognosticului trebuie să fie reevaluate prin comparații prospective ale ghidării funcționale vs. anatomice pe de o parte pentru stentare și pe de altă parte pentru by-pass. De remarcat că nici unul dintre trialurile clinice randomizate care au comparat PCI cu CABG până acum nu au utilizat ghidarea combinată anatomică și funcțională pentru PCI, strategie care s-a sugerat că îmbunătățește semnificativ rezultatele PCI (registrarul Syntax II).

10.6 Insuficiența cardiacă și disfuncția ventriculară stângă

Majoritatea dovezilor provenite din trialuri clinice randomizate care susțin recomandările de utilizare a medicamentelor și dispozitivelor la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică se bazează pe cohorte cu boală cardiacă ischemică stabilă și funcție VS redusă. Pacienții cu SCC care necesită suport mecanic acut sau cronic sunt însă cel mai adesea excluși din trialurile clinice, iar managementul optim al acestor pacienți cu medicamente sau dispozitive în timpul episoadelor de decompensare acută nu a fost evaluat corespunzător.

10.7 Pacienții cu diagnostic de sindroame coronariene cronice de lungă durată

Valoarea adițională a utilizării scorurilor de risc pentru evaluarea seriată a riscurilor pacienților și, mai ales, pentru ajustarea intensității tratamentului, rămâne să fie determinată.

Intervalele de timp optimale pentru vizite seriate rămân să fie determinate.

10.8 Angina fără boală coronariană obstructivă

Dezvoltarea de noi agenți farmacologici siguri și eficienți pentru această indicație rămâne o necesitate nesatisfăcută.

10.9 Screeningul la subiecții asimptomatici

Sunt necesare studii suplimentare privind biomarkeri și teste imagistice pentru screeningul BCS la subiecții asimptomatici. Mai mult decât atât, datele privind modalitatea de management a subiecților asimptomatici care beneficiază de testare și au un rezultat al testului pozitiv sunt limitate, întrucât dovezile care demonstrează ameliorarea prognosticului în urma managementului adecvat încă lipsesc.

10.10 Comorbiditățile

Rolul PCI la pacienții cu stenoză aortică rămâne neevaluat în privința indicației și momentului revascularizării coronariene vs. intervenției valvulare. Sunt necesare informații suplimentare legate de modul în care trebuie adaptate terapiile cardiovasculare la pacienții cu boli inflamatorii cronice.

10.11 Pacienții cu angină refractară

Sunt necesare trialuri clinice randomizate și registre mai mari pentru a defini rolul modalităților suplimentare de tratament pentru subgrupuri specifice, pentru a reduce rata de non-responderi și pentru a dovedi beneficiile dincolo de potențialele efecte placebo.

II. MESAJELE GHIDULUI LEGATE DE „CE SĂ FACEM” ȘI „CE SĂ NU FACEM”

Recomandări: “ce să facem” și “ce să nu facem”	Clasa ^a	Nivel ^b
Testări biochimice bazale în managementul diagnostic inițial al pacienților cu suspiciune de BCS		
Dacă evaluarea sugerează instabilitate clinică sau SCA se recomandă măsurători repetate ale troponinei, preferabil folosind teste înalt sensibile sau ultra sensibile, pentru a exclude injuria miocardică asociată cu SCA.	I	A
Următoarele teste sanguine sunt recomandate la toți pacienții:		
Hemoleucogramă completă (inclusiv hemoglobină);	I	B
Măsurarea creatininei și estimarea funcției renale;	I	A
Profilul lipidic (inclusiv LDL-colesterol).	I	A
Se recomandă ca screeningul pentru diabetul zaharat de tip II la pacienții cu SCC suspectată și stabilită să fie realizat prin măsurători ale HbA1c și ale glucozei plasmatică a jeun și să se adauge un test de toleranță orală la glucoză dacă rezultatele HbA1c și ale glucozei plasmatică a jeun sunt neconcludente.	I	B
Evaluarea funcției tiroidiene se recomandă în cazurile în care există suspiciune clinică de boli tiroidiene	I	C
ECG de repaus în managementul diagnostic inițial al pacienților cu suspiciune de BCS		
O ECG în 12 derivații este recomandată la toți pacienții cu durere toracică fără cauză non-cardiacă evidentă.	I	C
O ECG în 12 derivații este recomandată la toți pacienții în timpul sau imediat după un episod de angină suspectată că ar indica instabilitatea clinică a BCS.	I	C
Modificările de segment ST înregistrate în timpul tahiaritmiilor supraventriculare nu ar trebui folosite ca dovadă de BCS.	III	C
Monitorizarea ECG ambulatorie în managementul diagnostic inițial al pacienților cu suspiciune de BCS		
Monitorizarea ECG ambulatorie este recomandată la pacienții cu dureri toracice și suspiciune de aritmii.	I	C
Monitorizarea ECG ambulatorie nu ar trebui folosită ca examinare de rutină la pacienții cu suspiciune de BCS	III	C
Ecocardiografia de repaus și rezonanța magnetică cardiacă în managementul diagnostic inițial al pacienților cu suspiciune de BCS		
Ecocardiograma transtoracică de repaus este recomandată la toți pacienții pentru: Excluderea unei cauze alternative de angină; Identificarea tulburărilor de cinetică parietală regionale sugestive de BCS; Măsurarea FEVS în scopul stratificării de risc; Evaluarea funcției diastolice.	I	B
Radiografia toracică în managementul diagnostic inițial al pacienților cu suspiciune de BCS		
Radiografia toracică este recomandată la pacienții cu prezentare atipică, semne și simptome de insuficiență cardiacă sau suspiciune de boală pulmonară.	I	C
Folosirea testelor diagnostice imagistice în managementul diagnostic inițial al pacienților simptomatici cu suspiciune de BCS		
Imagistica funcțională neinvazivă pentru ischemia miocardică sau angioCT-ul coronarian sunt recomandate ca teste inițiale pentru diagnosticul BCS la pacienții simptomatici la care BCS obstructivă nu poate fi exclusă doar prin evaluare clinică.	I	B
Se recomandă ca selecția testului diagnostic neinvaziv inițial să fie făcută pe baza probabilității clinice de BCS și a altor caracteristici ale pacientului care influențează performanța testului, a experienței locale și a disponibilității testelor.	I	C

Imagistica funcțională pentru ischemia miocardică este recomandată dacă angioCT-ul a arătat BCS cu semnificație funcțională incertă sau nu este diagnostic.	I	B
Angiografia invazivă este recomandată ca test alternativ pentru diagnosticarea BCS la pacienții cu probabilitate clinică înaltă și simptome severe, refractare la terapia medicamentoasă sau cu angină tipică la un prag redus de efort și evaluare clinică ce indică un risc crescut de evenimente. Evaluarea funcțională invazivă trebuie să fie disponibilă și folosită pentru a evalua stenozele înainte de revascularizarea cu excepția celor de grad foarte înalt (diametru al stenozei >90%).	I	B
AngioCT-ul coronarian nu este recomandat atunci când calcificările coronariene extensive, ritmul cardiac neregulat, obezitatea semnificativă, incapacitatea de a coopera pentru efectuarea apneei sau orice alte condiții fac improbabilă obținerea unor imagini de calitate bună.	III	C
Detectarea calciului coronarian prin tomografie computerizată nu este recomandată pentru identificarea indivizilor cu BCS obstructivă.	III	C
Efectuarea testului ECG de efort în cadrul managementului diagnostic inițial la pacienții cu suspiciune de BCS		
Testul ECG de efort este recomandat pentru evaluarea toleranței la efort, a simptomelor, a aritmiilor, răspunsului TA și a riscului de evenimente la pacienți selectați.	I	C
Recomandări pentru evaluarea riscului		
Stratificarea de risc este recomandată pe baza evaluării clinice și a rezultatului testului diagnostic utilizat inițial pentru stabilirea diagnosticului de BCS.	I	B
Ecocardiografia de repaus este recomandată pentru cuantificarea funcției VS la toți pacienții cu suspiciune de BCS.	I	C
Stratificarea de risc, preferabil folosind imagistică de stres sau angioCT coronarian (dacă experiența locală și disponibilitatea le permit) sau alternativ testul ECG de efort (dacă poate fi efectuat efort semnificativ și ECG-ul permite identificarea modificărilor ischemice), este recomandată la pacienții cu BCS suspectată sau nou diagnosticată.	I	B
La pacienții simptomatici cu profil clinic de risc înalt se recomandă angiografia coronariană invazivă completată cu ghidare fiziologică invazivă (FFR) pentru stratificarea riscului cardiovascular, mai ales dacă simptomele nu răspund corespunzător la tratamentul medicamentos și dacă se ia în considerare revascularizarea pentru ameliorarea prognosticului.	I	A
La pacienții cu simptome ușoare sau absente, angiografia coronariană invazivă completată de ghidare fiziologică invazivă (FFR/iwFR) este recomandată pentru pacienții care urmează tratament medicamentos la care stratificarea neinvazivă a riscului indică un risc crescut de evenimente și la care se ia în considerare revascularizarea pentru îmbunătățirea prognosticului.	I	A
Angiografia coronariană invazivă nu este recomandată doar pentru stratificarea riscului.	III	C
Recomandări legate de managementul stilului de viață		
Ameliorarea factorilor de stil de viață în plus față de managementul farmacologic adecvat este recomandată.	I	A
Intervențiile de comportament cognitiv sunt recomandate pentru a ajuta indivizii să ajungă la un stil de viață sănătos.	I	A
Reabilitarea cardiacă bazată pe efort fizic este recomandată ca o metodă eficientă la pacienții cu SCC pentru a ajunge la un stil de viață sănătos și pentru a controla factorii de risc.	I	A
Implicarea unor specialiști multidisciplinari din domeniul sănătății (cardiologi, medici generaliști, asistenți medicali, dieteticieni, fizioterapeuți, psihologi și farmaciști) este recomandată.	I	A
Intervențiile psihologice sunt recomandate pentru ameliorarea simptomelor de depresie la pacienții cu SCC.	I	B
Vaccinarea anuală antigripală este recomandată la pacienții cu SCC, în special la cei vârstnici.	I	B
Recomandări legate de medicația anti-ischemică la pacienții cu SCC		
Considerații generale		
Tratamentul medicamentos al pacienților simptomatici necesită unul sau mai multe medicamente pentru ameliorarea anginei/ischemiei în asociere cu medicament (e) pentru prevenirea evenimentelor.	I	C
Se recomandă ca pacienții să fie educați în legătură cu boala, factorii de risc și strategiile terapeutice.	I	C
Reevaluarea la timp a răspunsului pacientului la terapiile medicamentoase (de ex. la 2-4 săptămâni după inițierea medicamentului) este recomandată.	I	C
Ameliorarea anginei/ischemiei		
Nitrații cu acțiune scurtă sunt recomandați pentru ameliorarea rapidă a anginei de efort.	I	B
Tratamentul de primă linie cu beta-blocante și/sau BCC este indicat pentru controlul frecvenței cardiace și al simptomelor.	I	A
Nitrații nu sunt recomandați la pacienții cu cardiomiopatie hipertrofică obstructivă sau care primesc și inhibitori de fosfodiesterază.	III	B
Recomandări pentru prevenția evenimentelor		
Terapia antitrombotică la pacienții cu SCC aflați în ritm sinusal		
Aspirina (75-100 mg zilnic) este recomandată la pacienții cu antecedente de IM sau revascularizare.	I	A
Clopidogrelul (75 mg zilnic) este recomandat ca o alternativă la aspirină la pacienții cu intoleranță la aspirină.	I	B
Terapia antitrombotică post-PCI la pacienții cu SCC aflați în ritm sinusal		
Aspirina (75-100 mg zilnic) este recomandată după stentare	I	A
Clopidogrelul, 75 mg zilnic după doză corespunzătoare de încărcare (de ex. 600 mg >5 zile sau terapie de menținere) este recomandat, în plus față de aspirină, timp de 6 luni după stentarea coronariană, indiferent de tipul de stent, dacă nu este recomandată o durată mai scurtă (1-3 luni) din cauza riscului de apariție a sângerărilor amenințătoare de viață.	I	A

Terapia antitrombotică la pacienții cu SCC și FA		
Când se inițiază anticoagularea orală la un pacient cu FA care este eligibil pentru un NOAC, se recomandă un NOAC față de AVK	I	A
Terapia ACO pe termen lung (cu NOAC sau AVK cu un timp în intervalul terapeutic >70%) este recomandată la pacienții cu FA și scor CHA2DS2-VASc ≥2 la bărbați și ≥3 la femei.	I	A
Terapia antitrombotică post-PCI la pacienții cu FA sau altă indicație de ACO		
Se recomandă administrarea peri-procedurală de aspirină și clopidogrel la pacienții care beneficiază de implantarea unui stent coronarian.	I	C
La pacienții care sunt eligibili pentru un NOAC, se recomandă ca un NOAC (apixaban 5mg b.i.d., dabigatran 150 mg b.i.d., edoxaban o.d. sau rivaroxaban 20 mg o.d.) să fie folosit preferabil față de AVK în combinație cu terapia antiplachetară.	I	A
Nu se recomandă utilizarea ticagrelorului sau prasugrelului ca parte a unei terapii triple antitrombotice cu aspirină și un ACO.	III	C
Folosirea inhibitorilor de pompă de protoni		
Utilizarea concomitentă a unui inhibitor de pompă de protoni este recomandată la pacienții care primesc monoterapie cu aspirină, DAPT sau monoterapie ACO și care se află la risc crescut de hemoragie gastrointestinală.	I	A
Medicamente hipolipemiante		
Statinele sunt recomandate la toți pacienții cu SCC	I	A
Dacă țintele nu sunt atinse cu doza maximă tolerată de statină, se recomandă combinația cu ezetimibe.	I	B
Pentru pacienții aflați la risc foarte înalt care nu ating ținta pe doza maximă tolerată de statină și ezetimibe, se recomandă combinația cu un inhibitor PCSK9.	I	A
Inhibitorii ECA		
Inhibitorii ECA (sau sartanii) sunt recomandați în prezența altor afecțiuni (de ex. IC, hipertensiune sau diabet).	I	A
Alte medicamente		
Beta-blocantele sunt recomandate la pacienții cu disfuncție VS sau IC sistolică.	I	A
Recomandări generale pentru managementul pacienților cu SCC și IC simptomatică datorată cardiomiopatiei ischemice și disfuncție sistolică VS		
Recomandări pentru terapia medicamentoasă		
Terapia diuretică este recomandată la pacienții simptomatici cu semne de congestie pulmonară sau sistemică pentru ameliorarea simptomelor IC.	I	B
Beta-blocantele sunt recomandate ca o componentă esențială a tratamentului datorită eficacității lor atât în ameliorarea anginei cât și în reducerea morbidității și mortalității în IC.	I	A
Terapia cu un inhibitor ECA este recomandată la pacienții cu IC simptomatică sau disfuncție VS asimptomatică post-IM, pentru ameliorarea simptomelor și reducerea morbidității și mortalității.	I	A
Un sartan este recomandat ca o alternativă la pacienții care nu tolerează inhibitorul ECA sau un inhibitor de receptori de angiotensină-inhibitor de neprilysin la pacienții cu simptome persistente în ciuda terapiei medicamentoase optime	I	B
Un antagonist al receptorilor de mineralocorticoizi este recomandat la pacienții care rămân simptomatici în ciuda tratamentului adecvat cu un inhibitor ECA și beta-blocant pentru reducerea morbidității și mortalității.	I	A
Pentru dispozitive, comorbidități și revascularizare		
La pacienții cu IC și bradicardie cu bloc atrioventricular de grad înalt care necesită stimulare, se recomandă mai degrabă CRT cu stimulator decât stimularea ventriculară dreaptă.	I	A
Defibrilatorul cardiac implantabil este recomandat la pacienții cu aritmii ventriculare documentate care cauzează instabilitate hemodinamică (în prevenție secundară), precum și la pacienții cu IC simptomatică și FEVS ≤ 35%, pentru reducerea riscului de moarte subită și a mortalității de orice cauză.	I	A
CRT-ul este recomandat la pacienții simptomatici cu IC aflați în ritm sinusal care au o durată a QRS ≥ 150msec, morfologie de tip BRS a QRS și FEVS ≤ 35% în ciuda terapiei medicamentoase optime pentru ameliorarea simptomelor și reducerea morbidității și mortalității.	I	A
CRT-ul este recomandat la pacienții simptomatici cu IC aflați în ritm sinusal care au o durată a QRS de 130-149msec, morfologie de tip BRS a QRS și FEVS ≤ 35% în ciuda terapiei medicamentoase optime pentru ameliorarea simptomelor și reducerea morbidității și mortalității.	I	B
Se recomandă evaluarea extensivă a riscului și managementul multidisciplinar, inclusiv tratamentul comorbidităților majore precum hipertensiune, hiperlipidemie, diabet, anemie și obezitate, alături de renunțarea la fumat și modificarea stilului de viață.	I	A
Revascularizarea miocardică este recomandată atunci când angina persistă în ciuda tratamentului cu medicamente antianginoase.	I	A
Recomandări pentru pacienții cu diagnostic de SCC de lungă durată		
Pacienții asimptomatici		
Se recomandă vizite periodice la specialiști din domeniul cardiovascular pentru reevaluarea potențialelor modificări ale statutului de risc al pacienților și pentru a realiza evaluarea clinică a măsurilor de modificare a stilului de viață, a aderenței la țintele factorilor de risc cardiovascular și a dezvoltării de comorbidități ce ar putea afecta terapia și evoluția.	I	C
La pacienții cu simptome ușoare sau absente care primesc tratament medicamentos, la care stratificarea neinvazivă a riscului indică un risc înalt și la care se ia în considerare revascularizarea pentru ameliorarea prognosticului, se recomandă angiografia coronariană invazivă (cu FFR atunci când este nevoie).	I	C

AngioCT-ul coronarian nu este recomandat ca un test de urmărire de rutină la pacienții cu BCS stabilă.	III	C
Angiografia coronariană invazivă nu este recomandată doar pentru stratificarea riscului.	III	C
Pacienții simptomatici		
Reevaluarea statusului BCS este recomandată la pacienții cu deteriorare a funcției sistolice VS care nu poate fi atribuită unei cauze reversibile (de ex. tahicardie de lungă durată sau miocardită).	I	C
Stratificarea de risc este recomandată la pacienții cu simptome noi sau agravate, preferabil folosind imagistica de stres sau, alternativ, testul ECG de efort.	I	B
Se recomandă ca pacienții cu agravare semnificativă a simptomelor să fie trimiși rapid pentru evaluare.	I	C
Angiografia coronariană invazivă (cu FFR/iwFR atunci când este nevoie) este recomandată pentru stratificarea riscului la pacienții cu BCS severă, în special dacă simptomele sunt refractare la terapia medicamentoasă sau dacă pacienții au un profil clinic de risc înalt.	I	C
Investigații la pacienții cu suspiciune de angină vasospastică		
Se recomandă ECG în timpul anginei, dacă este posibil.	I	C
Angiografia invazivă sau angioCT-ul coronarian se recomandă la pacienții cu angină de repaus episodică caracteristică și modificări ale segmentului ST, care se remit cu nitrați și/sau antagoniști de calciu, pentru a determina extensia bolii coronariene subiacente.	I	C
Screeningul pentru BCS la subiecții asimptomatici		
Estimarea riscului total folosind sisteme de estimare a riscului precum SCORE este recomandată la adulții asimptomatici de > 40 de ani fără dovadă de BCV, diabet, boală cronică de rinichi sau hipercolesterolemie familială.	I	C
Evaluarea istoricului familial de BCV prematură (definită ca eveniment BCV fatal sau non-fatal și/sau diagnostic stabilit de BCV la o rudă de gradul I de sex masculin înaintea vârstei de 55 de ani sau de sex feminin înaintea vârstei de 65 de ani) este recomandată ca parte a evaluării riscului cardiovascular.	I	C
Se recomandă ca toți indivizii cu vârsta <50 de ani cu istoric familial de BCV prematură la o rudă de gradul I (bărbat cu vârsta <55 de ani, femeie cu vârsta <65 de ani) să fie supuși screeningului pentru hipercolesterolemie familială folosind un scor clinic validat.	I	B
Nu se recomandă măsurarea grosimii intimă-medie prin ecografie carotidiană pentru evaluare riscului cardiovascular.	III	A
La adulții asimptomatici nediabetici aflați la risc redus, nu se recomandă angioCT-ul coronarian sau imagistica funcțională pentru ischemie în vederea evaluării diagnostice suplimentare.	III	C
Evaluarea de rutină a biomarkerilor circulatori nu este recomandată pentru stratificarea riscului cardiovascular.	III	B
Recomandări pentru tratamentul hipertensiunii în SCC		
Se recomandă ca TA măsurată în cabinet să fie controlată până la valorile țintă de: TA sistolică 120-130mmHg în general și TA sistolică 130-140 mmHg la pacienții vârstnici (în vârstă >65 de ani).	I	A
La pacienții hipertensivi cu IM recent, se recomandă beta-blocante și blocanți SRAA.	I	A
La pacienții cu angină simptomatică, se recomandă beta-blocante și/sau BCC	I	A
Combinarea de inhibitori ECA și sartani nu este recomandată.	III	A
Recomandări pentru boala valvulară în SCC		
Angiografia coronariană invazivă este recomandată înainte de chirurgia valvulară și oricare dintre următoarele: istoric de BCV, suspiciune de ischemie miocardică, disfuncție sistolică VS, la bărbați în vârstă >40 de ani și femei în post-menopauză sau unul sau mai mulți factori de risc cardiovascular.	I	C
Angiografia coronariană invazivă este recomandată în cadrul evaluării regurgitării mitrale funcționale moderat-severe.	I	C
În cazul bolii cardiace valvulare severe, testarea de stres nu ar trebui utilizată de rutină pentru detectarea BCS din cauza randamentului diagnostic scăzut și a potențialelor riscuri.	III	C
Recomandări pentru cancerul activ în SCC		
Deciziile terapeutice ar trebui să se bazeze pe speranța de viață, comorbidități suplimentare precum trombocitopenie, creșterea susceptibilității la tromboză și potențialele interacțiuni dintre medicamentele utilizate în managementul SCC și agenții antineoplazici.	I	C
Dacă este indicată revascularizare la pacienții intens simptomatici cu cancer activ și fragilitate crescută, se recomandă procedura cea mai puțin invazivă.	I	C
Recomandări pentru diabetul zaharat în SCC		
Controlul factorilor de risc (TA, LDL-colesterol și HbA1c) până la ținte este recomandată la pacienții cu BCS și diabet zaharat.	I	A
La pacienții asimptomatici cu diabet zaharat, se recomandă efectuarea periodică a ECG de repaus pentru detectarea tulburărilor de conducere, a FA și a IM silențios.	I	C
Tratamentul cu inhibitori ECA este recomandat la pacienții cu SCC și diabet pentru prevenția evenimentelor.	I	B
Inhibitorii de co-transportor 2 sodiu-glucoză empagliflozin, canagliflozin și dapagliflozin sunt recomandați la pacienții cu diabet și BCV.	I	A
Un agonist al receptorilor glucagon-like peptid-1 (liraglutide sau semaglutide) este recomandat la pacienții cu diabet și BCV.	I	A
Recomandări pentru boala cronică de rinichi în SCC		
Se recomandă ca factorii de risc să fie controlați până la valorile țintă.	I	A
Se recomandă să se acorde atenție specială potențialelor ajustări de doze pentru medicamentele folosite în SCC care se excretă renal.	I	C

Se recomandă ca folosirea agenților de contrast iodați să fie minimizată la pacienții cu boală cronică de rinichi severă și producție de urină prezervată pentru prevenirea deteriorării suplimentare.	I	B
Recomandări pentru pacienții vârstnici cu SCC		
Se recomandă să se acorde atenție specială efectelor adverse ale medicamentelor, intoleranței și supradozării la pacienții vârstnici.	I	C
Folosirea DES-urilor este recomandată la pacienții vârstnici.	I	A
Accesul radial este recomandat la pacienții vârstnici pentru reducerea complicațiilor hemoragice la locul de acces.	I	B
Se recomandă ca deciziile de diagnostic și revascularizare să se bazeze pe simptome, extensia ischemiei, fragilitate, speranță de viață și comorbidități.	I	C
Recomandări legate de sex în SCC		
Terapia de substituție hormonală nu este recomandată pentru reducerea riscului la femeile aflate în post-menopauză.	III	C
Opțiuni terapeutice în angina refractară		
Revascularizarea transmiocardică nu este recomandată la pacienții cu angină debilitantă, refractară la strategiile medicamentoase optime și de revascularizare.	III	A
<p>ECA = enzima de conversie a angiotensinei; SCA = sindroame coronariene acute; FA = fibrilație atrială; b.i.d. = bis in die (de două ori pe zi); TA = tensiunea arterială; CHA2DS2VASc = insuficiență cardiacă, hipertensiune, vârstă >75 (dublat), diabet, accident vascular cerebral (dublat) – boală vasculară, vârstă 65-74 și categoria de sex (feminin); BCS = boală coronariană stabilă; BCC = blocant al canalelor de calciu; SCC = sindroame coronariene cronice; CRT = terapie de resincronizare cardiacă; angioCT = angiografie prin tomografie computerizată; BCV = boală cardiovasculară; DAPT = dublă terapie antiplachetară; DES = stent farmacologic activ; ECG = electrocardiogramă; FFR = rezerva fracționată de flux; HbA1c = hemoglobină glicozilată; IC = insuficiență cardiacă; iwFR = rata fără undă instantanee (rezerva instantanee de flux); BRS = bloc de ramură stângă; LDL-colesterol = colesterol lipoproteine cu densitate mică; VS = ventriculară stângă; FEVS = fracția de ejeție a ventriculului stâng; IM = infarct miocardic; NOAC = anticoagulant oral non-antagonist de vitamină K; ACO = anticoagulant oral; o.d. = omni die (o dată pe zi); PCI = intervenție coronariană percutană; PCSK9 = proprotein convertază subtilisin-kexin tip 9; SRAA = sistem renină-angiotensină-aldosteron; AVK = antagonist de vitamină K.</p> <p>^a Clasa de recomandare. ^b Nivelul de evidență.</p>		

12. DATE SUPLIMENTARE

Datele suplimentare cu tabelele și figurile adiționale care completează textul – precum și Secțiunea 3 privind pacienții cu angină și/sau dispnee și suspiciune de boală coronariană – sunt disponibile pe site-ul *European Heart Journal* și via site-ul ESC la www.escardio.org/guidelines.

13. SUPLIMENT

Afilierile Autorilor/Membrilor Grupului de Lucru:

Stephan Achenbach, Department of Cardiology, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, Erlangen, Germany; **Stefan Agewall**, Department of Medicine, Clinical Science, Oslo, Norway; **Emanuele Barbato**, Advanced Biomedical Sciences, University Federico II, Naples, Italy; **Jeroen J. Bax**, Cardiology, Leiden University Medical Center, Leiden, Netherlands; **Davide Capodanno**, CardioThoracic-Vascular and Transplant Department, A.O.U. 'Policlinico-Vittorio Emanuele', University of Catania, Catania, Italy; **Thomas Cuisset**, Cardiology, CHU Timone, Marseille, France; **Christi Deaton**, Public Health and Primary Care, University of Cambridge School of Clinical Medicine, Cambridge, United Kingdom; **Kenneth Dickstein**, Cardiology, Stavanger University Hospital, University of Bergen, Stavanger, Norway; **Thor Edvardsen**, Cardiology, Oslo University Hospital, Oslo, Norway; **Javier Escaned**, Interventional Cardiology Unit, Hospital Clinico San Carlos, Madrid, Spain; **Christian Funck-Brentano**, Department of Clinical Pharmacology, Sorbonne Université, AP-HP, ICAN and INSERM CIC Paris-Est, Pa-

ris, France; **Bernard J. Gersh**, Department of Cardiovascular Medicine, Mayo Clinic, Rochester, MN, United States of America; **Martine Gilard**, Cardiology, Brest University, Brest, France; **David Hasdai**, Cardiology, Rabin Medical Center Petah Tikva, Israel; **Robert Hatala**, Department of Cardiology and Angiology, Slovak Cardiovascular Institute, Slovak Medical University, Bratislava, Slovakia; **Felix Mahfoud**, Internal Medicine III, Saarland University, Homburg, Germany; **Josep Masip**, Cardiology Department / Intensive Care Department, Hospital CIMA-Sanitas/ Consorci Sanitari Integral/ University of Barcelona, Barcelona, Spain; **Claudio Muneretto**, Cardiovascular Surgery, University of Brescia Medical School, Brescia, Italy; **Eva Prescott**, Department of Cardiology, Bispebjerg University Hospital, Copenhagen, Denmark; **Antti Saraste**, Heart Center, Turku University Hospital, Turku, Finland; **Robert F. Storey**, Department of Infection, Immunity and Cardiovascular Disease, University of Sheffield, Sheffield, United Kingdom; **Pavel Svitil**, Cardiology Practice, Practice of General Cardiology, Jihlava, Czech Republic; **Marco Valgimigli**, Inselspital, University of Bern, Bern, Switzerland.

Comitetul ESC pentru Ghidurile de Practică:

Stephan Windecker (Președinte) (Elveția), Victor Aboyans (Franța), Colin Baigent (Marea Britanie), Jean-Philippe Collet (Franța), Veronica Dean (Franța), Victoria Delgado (Olanda), Donna Fitzsimons (Marea Britanie), Christopher P. Gale (Marea Britanie), Diederick E. Grobbee (Olanda), Sigrun Halvorsen (Norvegia), Gerhard Hindricks (Germania), Bernard lung

(Franța), Peter Jüni (Canada), Hugo A. Katus (Germania), Ulf Landmesser (Germania), Christophe Leclercq (Franța), Maddalena Lettino (Italia), Basil S. Lewis (Israel), Bela Merkely (Ungaria), Christian Mueller (Elveția), Steffen Petersen (Marea Britanie), Anna Sonia Petronio (Italia), Dimitrios J. Richter (Grecia), Marco Roffi (Elveția), Evgeny Shlyakhto (Federația Rusă), Iain A. Simpson (Marea Britanie), Miguel Sousa-Uva (Portugal), Rhian M. Touyz (Marea Britanie).

Societățile Naționale de Cardiologie ale ESC implicate activ în procesul de recenzie a Ghidului ESC din 2019 pentru diagnosticul și managementul sindroamelor coronariene cronice.

Algeria: Algerian Society of Cardiology, Salim Benkhedda; **Austria:** Austrian Society of Cardiology, Bernhard Metzler; **Belarus:** Belorussian Scientific Society of Cardiologists, Volha Sujayeva; **Belgium:** Belgian Society of Cardiology, Bernard Cosyns; **Bosnia and Herzegovina:** Association of Cardiologists of Bosnia and Herzegovina, Zumreta Kusljagic; **Bulgaria:** Bulgarian Society of Cardiology, Vasil Velchev; **Cyprus:** Cyprus Society of Cardiology, Georgios Panay; **Czech Republic:** Czech Society of Cardiology, Petr Kala; **Denmark:** Danish Society of Cardiology, Sune Ammentorp Haahr-Pedersen; **Egypt:** Egyptian Society of Cardiology, Hamza Kabil; **Estonia:** Estonian Society of Cardiology, Tiia Ainla; **Finland:** Finnish Cardiac Society, Tomi Kaukonen; **France:** French Society of Cardiology, Guillaume Cayla; **Georgia:** Georgian Society of Cardiology, Zurab Pagava; **Germany:** German Cardiac Society, Jochen Woehrl; **Greece:** Hellenic Society of Cardiology, John Kanakakis; **Hungary:** Hungarian Society of Cardiology, Kalman Toth; **Iceland:** Icelandic Society of Cardiology, Thorarinn Gudnason; **Ireland:** Irish Cardiac Society, Aaron Peace; **Israel:** Israel Heart Society, Doron Aronson; **Italy:** Italian Federation of Cardiology, Carmine Riccio; **Kosovo (Republic of):** Kosovo Society of Cardiology, Shpend Elezi; **Kyrgyzstan:** Kyrgyz Society of Cardiology, Erkin Mirrakhimov; **Latvia:** Latvian Society of Cardiology, Silvija Hansone; **Lebanon:** Lebanese Society of Cardiology, Antoine Sarkis; **Lithuania:** Lithuanian Society of Cardiology, Ruta Babarskiene; **Luxembourg:** Luxembourg Society of Cardiology, Jean Beissel; **Malta:** Maltese Cardiac Society, Andrew J. Cassar Maempel; **Moldova (Republic of):** Moldavian Society of Cardiology, Valeriu Revenco; **Netherlands:** Netherlands Society of Cardiology, G.J. de Grooth; **North Macedonia:** Macedonian FYR Society of Cardiology, Hristo

Pejkov; **Norway:** Norwegian Society of Cardiology, Vibeke Juliebø; **Poland:** Polish Cardiac Society, Piotr Lipiec; **Portugal:** Portuguese Society of Cardiology, José Santos; **Romania:** Romanian Society of Cardiology, Ovidiu Chioncel; **Russian Federation:** Russian Society of Cardiology, Dmitry Duplyakov; **San Marino:** San Marino Society of Cardiology, Luca Bertelli; **Serbia:** Cardiology Society of Serbia, Ana Djordjevic Dikic; **Slovakia:** Slovak Society of Cardiology, Martin Studencan; **Slovenia:** Slovenian Society of Cardiology, Matjaz Bunc; **Spain:** Spanish Society of Cardiology, Fernando Alfonso; **Sweden:** Swedish Society of Cardiology, Magnus Bäck; **Switzerland:** Swiss Society of Cardiology, Michael Zellweger; **Tunisia:** Tunisian Society of Cardiology and Cardio-Vascular Surgery, Faouzi Addad; **Turkey:** Turkish Society of Cardiology, Aylin Yildirim; **Ukraine:** Ukrainian Association of Cardiology, Yuriy Sirenko; **United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland:** British Cardiovascular Society, Brian Clapp.

14. REFERINȚE

1. Williams RP, Manou-Stathopoulou V, Redwood SR, Marber MS. 'Warm-up Angina': harnessing the benefits of exercise and myocardial ischaemia. *Heart* 2014;100:106-114.
2. Diamond GA. A clinically relevant classification of chest discomfort. *J Am Coll Cardiol* 1983;1:574-575.
3. Genders TS, Steyerberg EW, Hunink MG, Nieman K, Galema TW, Mollet NR, de Feyter PJ, Krestin GP, Alkadhhi H, Leschka S, Desbiolles L, Meijs MF, Cramer MJ, Knuuti J, Kajander S, Bogaert J, Goetschalckx K, Cademartiri F, Maffei E, Martini C, Seitun S, Aldrovandi A, Wildermuth S, Stinn B, Fornaro J, Feuchtner G, De Zordo T, Auer T, Plank F, Friedrich G, Pugliese F, Petersen SE, Davies LC, Schoepf UJ, Rowe GW, van Mieghem CA, van Driessche L, Sinitsyn V, Gopalan D, Nikolaou K, Bamberg F, Cury RC, Battle J, Maurovich-Horvat P, Bartykowszki A, Merkely B, Becker D, Hadamitzky M, Hausleiter J, Dewey M, Zimmermann E, Laule M. Prediction model to estimate presence of coronary artery disease: retrospective pooled analysis of existing cohorts. *BMJ* 2012;344:e3485.
4. Douglas PS, Hoffmann U, Patel MR, Mark DB, Al-Khalidi HR, Cavanaugh B, Cole J, Dolor RJ, Fordyce CB, Huang M, Khan MA, Kosinski AS, Krucoff MW, Malhotra V, Picard MH, Udelson JE, Velazquez EJ, Yow E, Cooper LS, Lee KL; PROMISE Investigators. Outcomes of anatomical versus functional testing for coronary artery disease. *N Engl J Med* 2015;372:1291-1300.
5. SCOT-HEART investigators. CT coronary angiography in patients with suspected angina due to coronary heart disease (SCOT-HEART): an open-label, parallelgroup, multicentre trial. *Lancet* 2015;385:2383-2391.
6. SCOT-HEART investigators, Newby DE, Adamson PD, Berry C, Boon NA, Dweck MR, Flather M, Forbes J, Hunter A, Lewis S, MacLean S, Mills NL, Norrie J, Roditi G, Shah ASV, Timmis AD, van Beek EJR, Williams MC. Coronary CT angiography and 5-year risk of myocardial infarction. *N Engl J Med* 2018;379:924-933.
7. Reeh J, Thermoing CB, Heitmann M, Hojberg S, Sorum C, Bech J, Husum D, Dominguez H, Sehestedt T, Hermann T, Hansen KW, Simonsen L, Galatius S, Prescott E. Prediction of obstructive coronary artery disease and prognosis in patients with suspected stable angina. *Eur Heart J* 2018;40:1426-1435.
8. Cheng VY, Berman DS, Rozanski A, Dunning AM, Achenbach S,

- Al-Mallah M, Budoff MJ, Cademartiri F, Callister TQ, Chang HJ, Chinnaiyan K, Chow BJ, Delago A, Gomez M, Hadamitzky M, Hausleiter J, Karlsberg RP, Kaufmann P, Lin FY, Maffei E, Raff GL, Villines TC, Shaw LJ, Min JK. Performance of the traditional age, sex, and angina typicality-based approach for estimating pretest probability of angiographically significant coronary artery disease in patients undergoing coronary computed tomographic angiography: results from the multinational coronary CT angiography evaluation for clinical outcomes: an international multicenter registry (CONFIRM). *Circulation* 2011;124:2423-2432, 2421-2428.
9. Campeau L. Letter: Grading of angina pectoris. *Circulation* 1976; 54:522-523.
 10. Bosner S, Haasenritter J, Becker A, Karatolios K, Vaucher P, Gencer B, Hertz L, Heinzel-Gutenbrunner M, Schaefer JR, Abu Hani M, Keller H, Sonnichsen AC, Baum E, Donner-Banzhoff N. Ruling out coronary artery disease in primary care: development and validation of a simple prediction rule. *CMAJ* 2010;182:1295-1300.
 11. Roffi M, Patrono C, Collet JP, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F, Bax JJ, Borger MA, Brotons C, Chew DP, Gencer B, Hasenfuss G, Kjeldsen K, Lancellotti P, Landmesser U, Mehilli J, Mukherjee D, Storey RF, Windecker S. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2016;37:267-315.
 12. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, Caforio ALP, Crea F, Goudevenos JA, Halvorsen S, Hindricks G, Kasrati A, Lenzen MJ, Prescott E, Roffi M, Valgimigli M, Varenhorst C, Vranckx P, Widimsky P. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2018;39:119-177.
 13. Patel MR, Peterson ED, Dai D, Brennan JM, Redberg RF, Anderson HV, Brindis RG, Douglas PS. Low diagnostic yield of elective coronary angiography. *N Engl J Med* 2010;362:886-895.
 14. Jespersen L, Hvelplund A, Abildstrom SZ, Pedersen F, Galatus S, Madsen JK, Jorgensen E, Kelbaek H, Prescott E. Stable angina pectoris with no obstructive coronary artery disease is associated with increased risks of major adverse cardiovascular events. *Eur Heart J* 2012;33:734-744.
 15. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, Cooney MT, Corra U, Cosyns B, Deaton C, Graham I, Hall MS, Hobbs FDR, Lochen ML, Lollgen H, Marques-Vidal P, Perk J, Prescott E, Redon J, Richter DJ, Sattar N, Smulders Y, Tiberi M, van der Worp HB, van Dis I, Verschuren WMM, Binno S. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J* 2016;37:2315-2381.
 16. 2019 ESC/EASD Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases. *Eur Heart J* 2019;In press.
 17. Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, Hoes AW, Jennings CS, Landmesser U, Pedersen TR, Reiner Z, Riccardi G, Taskinen MR, Tokgozoglu L, Verschuren WMM, Vlachopoulos C, Wood DA, Zamorano JL, Cooney MT. 2016 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. *Eur Heart J* 2016;37:2999-3058.
 18. Di Angelantonio E, Chowdhury R, Sarwar N, Aspelund T, Danesh J, Gudnason V. Chronic kidney disease and risk of major cardiovascular disease and nonvascular mortality: prospective population based cohort study. *BMJ* 2010;341:c4986.
 19. Nitsch D, Grams M, Sang Y, Black C, Cirillo M, Djurdjev O, Iseki K, Jassal SK, Kimm H, Kronenberg F, Oien CM, Levey AS, Levin A, Woodward M, Hemmelgarn BR; Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium. Associations of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with mortality and renal failure by sex: a meta-analysis. *BMJ* 2013;346:f324.
 20. Lopes NH, da Silva Paulitsch F, Pereira A, Garzillo CL, Ferreira JF, Stolf N, Hueb W. Mild chronic kidney dysfunction and treatment strategies for stable coronary artery disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009;137:1443-1449.
 21. Omland T, Pfeffer MA, Solomon SD, de Lemos JA, Røsjø H, Saltyt_e Benth J, Maggioni A, Domanski MJ, Rouleau JL, Sabatine MS, Braunwald E; PEACE Investigators. Prognostic value of cardiac troponin I measured with a highly sensitive assay in patients with stable coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:1240-1249.
 22. Omland T, de Lemos JA, Sabatine MS, Christophi CA, Rice MM, Jablonski KA, Tjora S, Domanski MJ, Gersh BJ, Rouleau JL, Pfeffer MA, Braunwald E, Prevention of Events with Angiotensin Converting Enzyme Inhibition (PEACE) Trial Investigators. A sensitive cardiac troponin T assay in stable coronary artery disease. *N Engl J Med* 2009;361:2538-2547.
 23. Everett BM, Brooks MM, Vlachos HE, Chaitman BR, Frye RL, Bhatt DL; BARI 2D Study Group. Troponin and cardiac events in stable ischemic heart disease and diabetes. *N Engl J Med* 2015;373:610-620.
 24. de Lemos JA, Drazner MH, Omland T, Ayers CR, Khera A, Rohatgi A, Hashim I, Berry JD, Das SR, Morrow DA, McGuire DK. Association of troponin T detected with a highly sensitive assay and cardiac structure and mortality risk in the general population. *JAMA* 2010;304:2503-2512.
 25. van Holten TC, Waanders LF, de Groot PG, Vissers J, Hoefler IE, Pasterkamp G, Prins MW, Roest M. Circulating biomarkers for predicting cardiovascular disease risk; a systematic review and comprehensive overview of meta-analyses. *PLoS One* 2013;8:e62080.
 26. Madsen DM, Diederichsen ACP, Hosbond SE, Gerke O, Mickley H. Diagnostic and prognostic value of a careful symptom evaluation and high sensitive troponin in patients with suspected stable angina pectoris without prior cardiovascular disease. *Atherosclerosis* 2017;258:131-137.
 27. Laufer EM, Mingels AM, Winkens MH, Joosen IA, Schellings MW, Leiner T, Wildberger JE, Narula J, Van Dieijen-Visser MP, Hofstra L. The extent of coronary atherosclerosis is associated with increasing circulating levels of high sensitive cardiac troponin T. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2010;30:1269-1275.
 28. Reichlin T, Hochholzer W, Bassetti S, Steuer S, Stelzig C, Hartwiger S, Biedert S, Schaub N, Buergel C, Potocki M, Noveanu M, Breidthardt T, Twerenbold R, Winkler K, Bingisser R, Mueller C. Early diagnosis of myocardial infarction with sensitive cardiac troponin assays. *N Engl J Med* 2009;361:858-867.
 29. Keller T, Zeller T, Peetz D, Tzikas S, Roth A, Czyz E, Bickel C, Baldus S, Warnholtz A, Frohlich M, Sinning CR, Eleftheriadis MS, Wild PS, Schnabel RB, Lubos E, Jachmann N, Genth-Zotz S, Post F, Nicaud V, Tiret L, Lackner KJ, Munzel TF, Blankenberg S. Sensitive troponin I assay in early diagnosis of acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2009;361:868-877.
 30. da Silveira AD, Ribeiro RA, Rossini AP, Stella SF, Ritta HA, Stein R, Polanczyk CA. Association of anemia with clinical outcomes in stable coronary artery disease. *Coron Artery Dis* 2008;19:2126.
 31. Di Angelantonio E, Danesh J, Eiriksdottir G, Gudnason V. Renal function and risk of coronary heart disease in general populations: new prospective study and systematic review. *PLoS Med* 2007;4:e270.
 32. Shlipak MG, Matsushita K, Arnlov J, Inker LA, Katz R, Polkinghorne KR, Rothenbacher D, Sarnak MJ, Astor BC, Coresh J, Levey AS, Gansevoort RT; Prognosis Consortium CKD. Cystatin C versus creatinine in determining risk based on kidney function. *N Engl J Med* 2013;369:932-943.
 33. Silverman MG, Ference BA, Im K, Wiviott SD, Giugliano RP, Grundy SM, Braunwald E, Sabatine MS. Association between lowering LDL-C and cardiovascular risk reduction among different

- therapeutic interventions: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2016;316:1289-1297.
34. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Fulcher J, O'Connell R, Voysey M, Emberson J, Blackwell L, Mihaylova B, Simes J, Collins R, Kirby A, Colhoun H, Braunwald E, La Rosa J, Pedersen TR, Tonkin A, Davis B, Sleight P, Franzosi MG, Baigent C, Keech A. Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: meta-analysis of individual data from 174,000 participants in 27 randomised trials. *Lancet* 2015;385:1397-1405.
35. Bartnik M, Ryden L, Malmberg K, Ohrvik J, Pyörälä K, Standl E, Ferrari R, Simoons M, Soler-Soler J; Euro Heart Survey Investigators. Oral glucose tolerance test is needed for appropriate classification of glucose regulation in patients with coronary artery disease: a report from the Euro Heart Survey on Diabetes and the Heart. *Heart* 2007;93:7277.
36. Cohn PF, Fox KM, Daly C. Silent myocardial ischemia. *Circulation* 2003;108:1263-1277.
37. Androulakis A, Aznaouridis KA, Aggeli CJ, Roussakis GN, Michaelides AP, Kartalis AN, Stougiannos PN, Dilaveris PE, Misovoulos PI, Stefanadis CI, Kallikazaros IE. Transient ST-segment depression during paroxysms of atrial fibrillation in otherwise normal individuals: relation with underlying coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:1909-1911.
38. Guo Y, Zhang L, Wang C, Zhao Y, Chen W, Gao M, Zhu P, Yang T, Wang Y. Medical treatment and long-term outcome of chronic atrial fibrillation in the aged with chest distress: a retrospective analysis versus sinus rhythm. *Clin Interv Aging* 2011;6:193-198.
39. Nucifora G, Schuijff JD, van Werkhoven JM, Trines SA, Kajander S, Tops LF, Turta O, Jukema JW, Schreur JH, Heijnenbroek MW, Gaemperli O, Kaufmann PA, Knuuti J, van der Wall EE, Schalij MJ, Bax JJ. Relationship between obstructive coronary artery disease and abnormal stress testing in patients with paroxysmal or persistent atrial fibrillation. *Int J Cardiovasc Imaging* 2011;27:777-785.
40. Pradhan R, Chaudhary A, Donato AA. Predictive accuracy of ST depression during rapid atrial fibrillation on the presence of obstructive coronary artery disease. *Am J Emerg Med* 2012;30:1042-1047.
41. Forslund L, Hjemdahl P, Held C, Björkander I, Eriksson SV, Rehnqvist N. Ischaemia during exercise and ambulatory monitoring in patients with stable angina pectoris and healthy controls. Gender differences and relationships to catecholamines. *Eur Heart J* 1998;19:578-587.
42. Davies RF, Goldberg AD, Forman S, Pepine CJ, Knatterud GL, Geller N, Sopko G, Pratt C, Deanfield J, Conti CR. Asymptomatic Cardiac Ischemia Pilot (ACIP) study two-year follow-up: outcomes of patients randomized to initial strategies of medical therapy versus revascularization. *Circulation* 1997;95:2037-2043.
43. Stone PH, Chaitman BR, Forman S, Andrews TC, Bittner V, Bourassa MG, Davies RF, Deanfield JE, Frishman W, Goldberg AD, MacCallum G, Ouyang P, Pepine CJ, Pratt CM, Sharaf B, Steingart R, Knatterud GL, Sopko G, Conti CR. Prognostic significance of myocardial ischemia detected by ambulatory electrocardiography, exercise treadmill testing, and electrocardiogram at rest to predict cardiac events by one year (the Asymptomatic Cardiac Ischemia Pilot [ACIP] study). *Am J Cardiol* 1997;80:1395-1401.
44. Daly C, Norrie J, Murdoch DL, Ford I, Dargie HJ, Fox K; TIBET (Total Ischaemic Burden European Trial) study group. The value of routine non-invasive tests to predict clinical outcome in stable angina. *Eur Heart J* 2003;24:532-540.
45. Daly CA, De Stavola B, Sendon JL, Tavazzi L, Boersma E, Clemens F, Danchin N, Delahaye F, Gitt A, Julian D, Mulcahy D, Ruzyllo W, Thygesen K, Verheugt F, Fox KM; Euro Heart Survey Investigators. Predicting prognosis in stable angina—results from the Euro heart survey of stable angina: prospective observational study. *BMJ* 2006;332:262-267.
46. Cerqueira MD, Weissman NJ, Dilsizian V, Jacobs AK, Kaul S, Laskey WK, Pennell DJ, Rumberger JA, Ryan T, Verani MS; American Heart Association Writing Group on Myocardial Segmentation and Registration for Cardiac Imaging. Standardized myocardial segmentation and nomenclature for tomographic imaging of the heart. A statement for healthcare professionals from the Cardiac Imaging Committee of the Council on Clinical Cardiology of the American Heart Association. *Circulation* 2002;105:539-542.
47. Eek C, Grenne B, Brunvand H, Aakhus S, Endresen K, Hol PK, Smith HJ, Smiseth OA, Edvardsen T, Skulstad H. Strain echocardiography and wall motion score index predicts final infarct size in patients with non-ST-segment-elevation myocardial infarction. *Circ Cardiovasc Imaging* 2010;3:187-194.
48. Smedsrud MK, Sarvari S, Haugaa KH, Gjesdal O, Orn S, Aaberge L, Smiseth OA, Edvardsen T. Duration of myocardial early systolic lengthening predicts the presence of significant coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:1086-1093.
49. Smedsrud MK, Gravning J, Omland T, Eek C, Morkrid L, Skulstad H, Aaberge L, Bendz B, Kjekshus J, Edvardsen T. Sensitive cardiac troponins and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in stable coronary artery disease: correlation with left ventricular function as assessed by myocardial strain. *Int J Cardiovasc Imaging* 2015;31:967-973.
50. Biering-Sorensen T, Hoffmann S, Mogelvang R, Zeeberg Iversen A, Galatius S, Fritz-Hansen T, Bech J, Jensen JS. Myocardial strain analysis by 2-dimensional speckle tracking echocardiography improves diagnostics of coronary artery stenosis in stable angina pectoris. *Circ Cardiovasc Imaging* 2014;7:5865.
51. Shaw LJ, Bugiardini R, Merz CN. Women and ischemic heart disease: evolving knowledge. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:1561-1575.
52. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF III, Dokainish H, Edvardsen T, Flachskampf FA, Gillebert TC, Klein AL, Lancellotti P, Marino P, Oh JK, Alexandru Popescu B, Waggoner AD. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2016;17:1321-1360.
53. Steeds RP, Garbi M, Cardim N, Kasprzak JD, Sade E, Nihoyannopoulos P, Popescu BA, Stefanidis A, Cosyns B, Monaghan M, Aakhus S, Edvardsen T, Flachskampf F, Galiuto L, Athanassopoulos G, Lancellotti P; 20142016 EACVI Scientific Documents Committee. EACVI appropriateness criteria for the use of transthoracic echocardiography in adults: a report of literature and current practice review. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2017;18:1191-1204.
54. Senior R, Becher H, Monaghan M, Agati L, Zamorano J, Vanoverschelde JL, Nihoyannopoulos P, Edvardsen T, Lancellotti P; EACVI Scientific Documents Committee for 201416 and 201618. Clinical practice of contrast echocardiography: recommendation by the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) 2017. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2017;18: 12051205af.
55. Greenwood JP, Ripley DP, Berry C, McCann GP, Plein S, Bucciarelli-Ducci C, Dall'Armellina E, Prasad A, Bijsterveld P, Foley JR, Mangion K, Sculpher M, Walker S, Everett CC, Cairns DA, Sharples LD, Brown JM; CE-MARC 2 Investigators. Effect of care guided by cardiovascular magnetic resonance, myocardial perfusion scintigraphy, or NICE guidelines on subsequent unnecessary angiography rates: the CE-MARC 2 randomized clinical trial. *JAMA* 2016;316:1051-1060.
56. Motwani M, Swoboda PP, Plein S, Greenwood JP. Role of cardiovascular magnetic resonance in the management of patients with stable coronary artery disease. *Heart* 2018;104:888-894.
57. Kim RJ, Wu E, Rafael A, Chen EL, Parker MA, Simonetti O, Klocke FJ, Bonow RO, Judd RM. The use of contrast-enhanced magnetic resonance imaging to identify reversible myocardial dysfunction. *N Engl J Med* 2000;343:1445-1453.
58. Vitarelli A, Tiukinhoy S, Di Luzio S, Zampino M, Gheorghiane M. The role of echocardiography in the diagnosis and management of heart failure. *Heart Fail Rev* 2003;8:181-189.
59. Diamond GA, Forrester JS. Analysis of probability as an aid in the clinical diagnosis of coronary-artery disease. *N Engl J Med* 1979;300:1350-1358.
60. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, Andreotti F, Arden C, Budaj A, Bugiardini R, Crea F, Cuisset T, Di Mario C, Ferreira JR,

- Gersh BJ, Gitt AK, Hulot JS, Marx N, Opie LH, Pfisterer M, Prescott E, Ruschitzka F, Sabate M, Senior R, Taggart DP, van der Wall EE, Vrints CJ. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2013;34:2949-3003.
61. Genders TS, Steyerberg EW, Alkadhhi H, Leschka S, Desbiolles L, Nieman K, Galema TW, Meijboom WB, Mollet NR, de Feyter PJ, Cademartiri F, Maffei E, Dewey M, Zimmermann E, Laule M, Pugliese F, Barbagallo R, Sinitsyn V, Bogaert J, Goetschalckx K, Schoepf UJ, Rowe GW, Schuijff JD, Bax JJ, de Graaf FR, Knuuti J, Kajander S, van Mieghem CA, Meijis MF, Cramer MJ, Gopalan D, Feuchtnr G, Friedrich G, Krestin GP, Hunink MG, CAD Consortium. A clinical prediction rule for the diagnosis of coronary artery disease: validation, updating, and extension. *Eur Heart J* 2011;32:1316-1330.
62. Foldyna B, Udelson JE, Karady J, Banerji D, Lu MT, Mayrhofer T, Bittner DO, Meyersohn NM, Emami H, Genders TSS, Fordyce CB, Ferencik M, Douglas PS, Hoffmann U. Pretest probability for patients with suspected obstructive coronary artery disease: re-evaluating Diamond-Forrester for the contemporary era and clinical implications: insights from the PROMISE trial. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2018;20:574-581.
63. Adamson PD, Newby DE, Hill CL, Coles A, Douglas PS, Fordyce CB. Comparison of international guidelines for assessment of suspected stable angina: insights from the PROMISE and SCOT-HEART. *JACC Cardiovasc Imaging* 2018;11:1301-1310.
64. Juarez-Orozco LE, Saraste A, Capodanno D, Prescott E, Ballo H, Bax JJ, Wijns W, Knuuti J. Impact of a decreasing pre-test probability on the performance of diagnostic tests for coronary artery disease. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2019;doi: 10.1093/ehjci/jez054.
65. Versteijlen MO, Joosen IA, Shaw LJ, Narula J, Hofstra L. Comparison of Framingham, PROCAM, SCORE, and Diamond Forrester to predict coronary atherosclerosis and cardiovascular events. *J Nucl Cardiol* 2011;18:904-911.
66. Fordyce CB, Douglas PS, Roberts RS, Hoffmann U, Al-Khalidi HR, Patel MR, Granger CB, Kostis J, Mark DB, Lee KL, Udelson JE; Prospective Multicenter Imaging Study for Evaluation of Chest Pain (PROMISE) Investigators. Identification of patients with stable chest pain deriving minimal value from noninvasive testing: the PROMISE minimal-risk tool, a secondary analysis of a randomized clinical trial. *JAMA Cardiol* 2017;2:400-408.
67. Jensen JM, Voss M, Hansen VB, Andersen LK, Johansen PB, Munkholm H, Norgaard BL. Risk stratification of patients suspected of coronary artery disease: comparison of five different models. *Atherosclerosis* 2012;220:557-562.
68. Sharma A, Sekaran NK, Coles A, Pagidipati NJ, Hoffmann U, Mark DB, Lee KL, Al-Khalidi HR, Lu MT, Pellikka PA, Trong QA, Douglas PS. Impact of diabetes mellitus on the evaluation of stable chest pain patients: insights from the PROMISE (Prospective Multicenter Imaging Study for Evaluation of Chest Pain) trial. *J Am Heart Assoc* 2017;6:e007-019.
69. Budoff MJ, Mayrhofer T, Ferencik M, Bittner D, Lee KL, Lu MT, Coles A, Jang J, Krishnam M, Douglas PS, Hoffmann U; PROMISE Investigators. Prognostic value of coronary artery calcium in the PROMISE study (Prospective Multicenter Imaging Study for Evaluation of Chest Pain). *Circulation* 2017;136:1993-2005.
70. Villines TC, Hulten EA, Shaw LJ, Goyal M, Dunning A, Achenbach S, Al-Mallah M, Berman DS, Budoff MJ, Cademartiri F, Callister TQ, Chang HJ, Cheng YY, Chinnaiyan K, Chow BJ, Delago A, Hadamitzky M, Hausleiter J, Kaufmann P, Lin FY, Maffei E, Raff GL, Min JK; CONFIRM Registry Investigators. Prevalence and severity of coronary artery disease and adverse events among symptomatic patients with coronary artery calcification scores of zero undergoing coronary computed tomography angiography: results from the CONFIRM (Coronary CT Angiography Evaluation for Clinical Outcomes: An International Multicenter) registry. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:2533-2540.
71. De Bruyne B, Pijls NH, Kalesan B, Barbato E, Tonino PA, Piroth Z, Jagic N, Mobius-Winkler S, Rioufol G, Witt N, Kala P, MacCarthy P, Engstrom T, Oldroyd KG, Mavromatis K, Manoharan G, Verlee P, Frobert O, Curzen N, Johnson JB, Juni P, Fearon WF; FAME 2 Trial Investigators. Fractional flow reserve-guided PCI versus medical therapy in stable coronary disease. *N Engl J Med* 2012;367:9911-001.
72. Tonino PA, De Bruyne B, Pijls NH, Siebert U, Ikeno F, van't Veer M, Klauss V, Manoharan G, Engstrom T, Oldroyd KG, Ver Lee PN, MacCarthy PA, Fearon WF; FAME Study Investigators. Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med* 2009;360:213-224.
73. Knuuti J, Ballo H, Juarez-Orozco LE, Saraste A, Kolh P, Rutjes AWS, Juni P, Windecker S, Bax JJ, Wijns W. The performance of non-invasive tests to rule-in and rule-out significant coronary artery stenosis in patients with stable angina: a meta-analysis focused on post-test disease probability. *Eur Heart J* 2018;39:3322-3330.
74. Tonino PA, Fearon WF, De Bruyne B, Oldroyd KG, Leeser MA, Ver Lee PN, Maccarthy PA, Van't Veer M, Pijls NH. Angiographic versus functional severity of coronary artery stenoses in the FAME study fractional flow reserve versus angiography in multivessel evaluation. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:2816-2821.
75. Hoffmann U, Ferencik M, Udelson JE, Picard MH, Truong QA, Patel MR, Huang M, Pencina M, Mark DB, Heitner JF, Fordyce CB, Pellikka PA, Tardif JC, Budoff M, Nahhas G, Chow B, Kosinski AS, Lee KL, Douglas PS; PROMISE Investigators. Prognostic value of noninvasive cardiovascular testing in patients with stable chest pain: insights from the PROMISE trial (Prospective Multicenter Imaging Study for Evaluation of Chest Pain). *Circulation* 2017;135:2320-2332.
76. Siontis GC, Mavridis D, Greenwood JP, Coles B, Nikolakopoulou A, Juni P, Salanti G, Windecker S. Outcomes of non-invasive diagnostic modalities for the detection of coronary artery disease: network meta-analysis of diagnostic randomised controlled trials. *BMJ* 2018;360:k504.
77. Collet C, Onuma Y, Andreini D, Sonck J, Pompilio G, Mushtaq S, La Meir M, Miyazaki Y, de Mey J, Gaemperli O, Ouda A, Maureira JP, Mandry D, Camenzind E, Macron L, Doenst T, Teichgraber U, Sigusch H, Asano T, Katagiri Y, Morel MA, Lindeboom W, Pontone G, Luscher TF, Bartorelli AL, Serruys PW. Coronary computed tomography angiography for heart team decision-making in multivessel coronary artery disease. *Eur Heart J* 2018;39:3689-3698.
78. Lubbers M, Dedic A, Coenen A, Galema T, Akkerhuis J, Bruning T, Krenning B, Musters P, Ouhlous M, Liem A, Niezen A, Hunink M, de Feijter P, Nieman K. Calcium imaging and selective computed tomography angiography in comparison to functional testing for suspected coronary artery disease: the multicentre, randomized CRESCENT trial. *Eur Heart J* 2016;37:1232-1243.
79. Zacharias K, Ahmed A, Shah BN, Gurunathan S, Young G, Acosta D, Senior R. Relative clinical and economic impact of exercise echocardiography vs. exercise electrocardiography, as first line investigation in patients without known coronary artery disease and new stable angina: a randomized prospective study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2017;18:195-202.
80. Williams MC, Hunter A, Shah ASV, Assi V, Lewis S, Smith J, Berry C, Boon NA, Clark E, Flather M, Forbes J, McLean S, Roditi G, van Beek EJ, Timmis AD, Newby DE; SCOT-HEART Investigators. Use of coronary computed tomographic angiography to guide management of patients with coronary disease. *J Am Coll Cardiol* 2016;67:1759-1768.
81. Jorgensen ME, Andersson C, Norgaard BL, Abdulla J, Shreibati JB, Torp-Pedersen C, Gislason GH, Shaw RE, Hlatky MA. Functional testing or coronary computed tomography angiography in patients with stable coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2017;69:1761-1770.
82. Roifman I, Wijeyundera HC, Austin PC, Rezaei MR, Wright GA, Tu JV. Comparison of anatomic and clinical outcomes in patients undergoing alternative initial noninvasive testing strategies for the

- diagnosis of stable coronary artery disease. *J Am Heart Assoc* 2017;6:e005-462.
83. Shaw LJ, Mieres JH, Hendel RH, Boden WE, Gulati M, Veledar E, Hachamovitch R, Arrighi JA, Merz CN, Gibbons RJ, Wenger NK, Heller GV; WOMEN Trial Investigators. Comparative effectiveness of exercise electrocardiography with or without myocardial perfusion single photon emission computed tomography in women with suspected coronary artery disease: results from the What Is the Optimal Method for Ischemia Evaluation in Women (WOMEN) trial. *Circulation* 2011;124:1239-1249.
84. Steurer J, Fischer JE, Bachmann LM, Koller M, ter Riet G. Communicating accuracy of tests to general practitioners: a controlled study. *BMJ* 2002;324:824-826.
85. Gueret P, Deux JF, Bonello L, Sarran A, Tron C, Christiaens L, Dacher JN, Bertrand D, Leborgne L, Renard C, Caussin C, Cluzel P, Helft G, Crochet D, Vernhet-Kovacsik H, Chabbert V, Ferrari E, Gilard M, Willoteaux S, Furber A, Barone-Rochette G, Jankowski A, Douek P, Mousseaux E, Sirol M, Niarra R, Chatellier G, Laissy JP. Diagnostic performance of computed tomography coronary angiography (from the prospective national multicenter multivendor EVASCAN study). *Am J Cardiol* 2013;111:471-478.
86. Karthikeyan G, Guzik Salobir B, Jug B, Devasenapathy N, Alexander E, Vitola J, Kraft O, Ozkan E, Sharma S, Purohit G, Dolenc Novak M, Meave A, Trevehan S, Cerci R, Zier S, Gotthardtova L, Jonszta T, Altin T, Soydal C, Patel C, Gulati G, Paez D, Dondi M, Kashyap R. Functional compared to anatomical imaging in the initial evaluation of patients with suspected coronary artery disease: an international, multi-center, randomized controlled trial (IAEASPECT/CTA study). *J Nucl Cardiol* 2017;24:507-517.
87. Knuuti J, Bengel F, Bax JJ, Kaufmann PA, Le Guludec D, Perrone Filardi P, Marcassa C, Ajmone Marsan N, Achenbach S, Kitsiou A, Flotats A, Eeckhout E, Minn H, Hesse B. Risks and benefits of cardiac imaging: an analysis of risks related to imaging for coronary artery disease. *Eur Heart J* 2014;35:633-638.
88. Neumanno FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, Alfonso F, Banning AP, Benedetto U, Byrne RA, Collet JP, Falk V, Head SJ, Juni P, Kastrati A, Koller A, Kristensen SD, Niebauer J, Richter DJ, Seferovic PM, Sibbing D, Stefanini GG, Windecker S, Yadav R, Zembala MO. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J* 2019;40:87165.
89. Escaned J, Echavarría-Pinto M, García-García HM, van de Hoef TP, de Vries T, Kaul P, Raveendran G, Altman JD, Kurz HI, Brechtken J, Tulli M, Von Birgelen C, Schneider JE, Khashaba AA, Jeremias A, Baucom J, Moreno R, Meuwissen M, Mishkel G, van Geuns RJ, Levite H, Lopez-Palop R, Mayhew M, Serruys PW, Samady H, Piek JJ, Lerman A; ADVISE II Study Group. Prospective assessment of the diagnostic accuracy of instantaneous wave-free ratio to assess coronary stenosis relevance: results of ADVISE II international, multicenter study (ADenosine Vasodilator Independent Stenosis Evaluation II). *JACC Cardiovasc Interv* 2015;8:824-833.
90. Toth G, Hamilos M, Pyxaras S, Mangiacapra F, Nelis O, De Vroey F, Di Serafino L, Muller O, Van Mieghem C, Wyffels E, Heyndrickx GR, Bartunek J, Vanderheyden M, Barbato E, Wijns W, De Bruyne B. Evolving concepts of angiogram: fractional flow reserve discordances in 4000 coronary stenoses. *Eur Heart J* 2014;35:2831-2838.
91. Jeremias A, Maehara A, Genereux P, Asrress KN, Berry C, De Bruyne B, Davies JE, Escaned J, Fearon WF, Gould KL, Johnson NP, Kirtane AJ, Koo BK, Marques KM, Nijjer S, Oldroyd KG, Petraco R, Piek JJ, Pijls NH, Redwood S, Siebes M, Spaan JAE, van 't Veer M, Mintz GS, Stone GW. Multicenter core laboratory comparison of the instantaneous wave-free ratio and resting Pd/Pa with fractional flow reserve: the RESOLVE study. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:1253-1261.
92. Van Belle E, Rioufol G, Pouillot C, Cuisset T, Bougrini K, Teiger E, Champagne S, Belle L, Barreau D, Hanssen M, Besnard C, Dauphin R, Dallongeville J, El Hahi Y, Sideris G, Bretelle C, Lhoest N, Barnay P, Leborgne L, Dupouy P; Investigators of the Registre Français de la FRR3F. Outcome impact of coronary revascularization strategy reclassification with fractional flow reserve at time of diagnostic angiography: insights from a large French multicenter fractional flow reserve registry. *Circulation* 2014;129:173-185.
93. Curzen N, Rana O, Nicholas Z, Golledge P, Zaman A, Oldroyd K, Hanratty C, Banning A, Wheatcroft S, Hobson A, Chitkara K, Hildick-Smith D, McKenzie D, Calver A, Dimitrov BD, Corbett S. Does routine pressure wire assessment influence management strategy at coronary angiography for diagnosis of chest pain?: the RIPCOR study. *Circ Cardiovasc Interv* 2014;7:248-255.
94. Mason PJ, Shah B, Tamis-Holland JE, Bittl JA, Cohen MG, Safirstein J, Drachman DE, Valle JA, Rhodes D, Gilchrist IC; American Heart Association Interventional Cardiovascular Care Committee of the Council on Clinical Cardiology; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Peripheral Vascular Disease; Council on Genomic and Precision Medicine. An update on radial artery access and best practices for transradial coronary angiography and intervention in acute coronary syndrome: a scientific statement from the American Heart Association. *Circ Cardiovasc Interv* 2018;11:e000-035.
95. Arora N, Matheny ME, Sepke C, Resnic FS. A propensity analysis of the risk of vascular complications after cardiac catheterization procedures with the use of vascular closure devices. *Am Heart J* 2007;153:606-611.
96. Noto TJ Jr, Johnson LW, Krone R, Weaver WF, Clark DA, Kramer JR Jr, Vetrovec GW. Cardiac catheterization 1990: a report of the Registry of the Society for Cardiac Angiography and Interventions (SCA&I). *Cathet Cardiovasc Diagn* 1991;24:7583.
97. Abidov A, Rozanski A, Hachamovitch R, Hayes SW, Aboul-Enein F, Cohen I, Friedman JD, Germano G, Berman DS. Prognostic significance of dyspnea in patients referred for cardiac stress testing. *N Engl J Med* 2005;353:1889-1898.
98. Gupta S, Rohatgi A, Ayers CR, Willis BL, Haskell WL, Khera A, Drazner MH, de Lemos JA, Berry JD. Cardiorespiratory fitness and classification of risk of cardiovascular disease mortality. *Circulation* 2011;123:1377-1383.
99. Gulati M, Black HR, Shaw LJ, Arnsdorf MF, Merz CN, Lauer MS, Marwick TH, Pandey DK, Wicklund RH, Thisted RA. The prognostic value of a nomogram for exercise capacity in women. *N Engl J Med* 2005;353:468-475.
100. Myers J, Prakash M, Froelicher V, Do D, Partington S, Atwood JE. Exercise capacity and mortality among men referred for exercise testing. *N Engl J Med* 2002;346:793-801.
101. Emond M, Mock MB, Davis KB, Fisher LD, Holmes DR Jr, Chaitman BR, Kaiser GC, Alderman E, Killip T III. Long-term survival of medically treated patients in the Coronary Artery Surgery Study (CASS) Registry. *Circulation* 1994;90:2645-2657.
102. Mark DB, Shaw L, Harrell FE Jr, Hlatky MA, Lee KL, Bengtson JR, McCants CB, Califf RM, Pryor DB. Prognostic value of a treadmill exercise score in outpatients with suspected coronary artery disease. *N Engl J Med* 1991;325:849-853.
103. Shaw LJ, Berman DS, Picard MH, Friedrich MG, Kwong RY, Stone GW, Senior R, Min JK, Hachamovitch R, Scherrer-Crosbie M, Mieres JH, Marwick TH, Phillips LM, Chaudhry FA, Pellikka PA, Slomka P, Arai AE, Iskandrian AE, Bateman TM, Heller GV, Miller TD, Nagel E, Goyal A, Borges-Neto S, Boden WE, Reynolds HR, Hochman JS, Maron DJ, Douglas PS; National Institutes of Health/National Heart, Lung, and Blood Institute-Sponsored ISCHEMIA Trial Investigators. Comparative definitions for moderate-severe ischemia in stress nuclear, echocardiography, and magnetic resonance imaging. *JACC Cardiovasc Imaging* 2014;7:593-604.
104. Johnson NP, Toth GG, Lai D, Zhu H, Acar G, Agostoni P, Appelmann Y, Arslan F, Barbato E, Chen SL, Di Serafino L, Dominguez-Franco AJ, Dupouy P, Esen AM, Esen OB, Hamilos M, Iwasaki K, Jensen LO, Jimenez-Navarro MF, Katritsis DG, Kocaman SA, Koo BK, Lopez-Palop R, Lorin JD, Miller LH, Muller O, Nam CW, Oud N, Puymirat E, Rieber J, Rioufol G, Rodes-Cabau J, Sedlis SP, Takeishi Y, Tonino PA, Van Belle E, Verna E, Werner GS, Fearon WF, Pijls NH, De Bruyne B, Gould KL. Prognostic value of fractional flow reserve: linking physiologic severity to clinical outcomes. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:1641-1654.

105. Smulders MW, Jaarsma C, Nelemans PJ, Bekkers S, Bucarius J, Leiner T, Crijns H, Wildberger JE, Schalla S. Comparison of the prognostic value of negative non-invasive cardiac investigations in patients with suspected or known coronary artery disease—a meta-analysis. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2017;18:980-987.
106. Hachamovitch R, Rozanski A, Shaw LJ, Stone GW, Thomson LE, Friedman JD, Hayes SW, Cohen I, Germano G, Berman DS. Impact of ischaemia and scar on the therapeutic benefit derived from myocardial revascularization vs. medical therapy among patients undergoing stress-rest myocardial perfusion scintigraphy. *Eur Heart J* 2011;32:1012-1024.
107. Barbato E, Toth GG, Johnson NP, Pijls NH, Fearon WF, Tonino PA, Curzen N, Piroth Z, Rioufol G, Juni P, De Bruyne B. A prospective natural history study of coronary atherosclerosis using fractional flow reserve. *J Am Coll Cardiol* 2016;68:2247-2255.
108. Maaniitty T, Stenstrom I, Bax JJ, Uusitalo V, Ukkonen H, Kajander S, Maki M, Saraste A, Knuuti J. Prognostic value of coronary CT angiography with selective PET perfusion imaging in coronary artery disease. *JACC Cardiovasc Imaging* 2017;10:1361-1370.
109. Pazhenkottil AP, Nkoulou RN, Ghadri JR, Herzog BA, Buechel RR, Kuest SM, Wolfrum M, Fiechter M, Husmann L, Gaemperli O, Kaufmann PA. Prognostic value of cardiac hybrid imaging integrating single-photon emission computed tomography with coronary computed tomography angiography. *Eur Heart J* 2011;32:1465-1471.
110. Stanton T, Leano R, Marwick TH. Prediction of all-cause mortality from global longitudinal speckle strain: comparison with ejection fraction and wall motion scoring. *Circ Cardiovasc Imaging* 2009;2:356-364.
111. Haugaa KH, Grenne BL, Eek CH, Ersboll M, Valeur N, Svendsen JH, Florian A, Sjolvi B, Brunvand H, Kober L, Voigt JU, Desmet W, Smiseth OA, Edvardsen T. Strain echocardiography improves risk prediction of ventricular arrhythmias after myocardial infarction. *JACC Cardiovasc Imaging* 2013;6:841-850.
112. Ng ACT, Prihadi EA, Antoni ML, Bertini M, Ewe SH, Ajmone Marsan N, Leung DY, Delgado V, Bax JJ. Left ventricular global longitudinal strain is predictive of all-cause mortality independent of aortic stenosis severity and ejection fraction. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2018;19:859-867.
113. Kalam K, Otahal P, Marwick TH. Prognostic implications of global LV dysfunction: a systematic review and meta-analysis of global longitudinal strain and ejection fraction. *Heart* 2014;100:1673-1680.
114. Scharrenbroich J, Hamada S, Keszei A, Schroder J, Napp A, Al-malla M, Becker M, Altiok E. Use of two-dimensional speckle tracking echocardiography to predict cardiac events: comparison of patients with acute myocardial infarction and chronic coronary artery disease. *Clin Cardiol* 2018;41:111-118.
115. Park SJ, Ahn JM, Kang SJ, Yoon SH, Koo BK, Lee JY, Kim WJ, Park DW, Lee SW, Kim YH, Lee CW, Park SW. Intravascular ultrasound-derived minimal lumen area criteria for functionally significant left main coronary artery stenosis. *JACC Cardiovasc Interv* 2014;7:868-874.
116. D'Ascenzo F, Barbero U, Cerrato E, Lipinski MJ, Omede P, Montefusco A, Taha S, Naganuma T, Reith S, Voros S, Latib A, Gonzalo N, Quadri G, Colombo A, Biondi-Zoccai G, Escaned J, Moretti C, Gaita F. Accuracy of intravascular ultrasound and optical coherence tomography in identifying functionally significant coronary stenosis according to vessel diameter: a meta-analysis of 2,581 patients and 2,807 lesions. *Am Heart J* 2015;169:663-673.
117. Maron DJ, Boden WE, O'Rourke RA, Hartigan PM, Calfas KJ, Mancini GB, Spertus JA, Dada M, Kostuk WJ, Knudtson M, Harris CL, Sedlis SP, Zoble RG, Title LM, Gosselin G, Nawaz S, Gau GT, Blaustein AS, Bates ER, Shaw LJ, Berman DS, Chaitman BR, Weintraub WS, Teo KK; COURAGE Trial Research Group. Intensive multifactorial intervention for stable coronary artery disease: optimal medical therapy in the COURAGE (Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation) trial. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:1348-1358.
118. Rotenstein LS, Huckman RS, Wagle NW. Making patients and doctors happier - the potential of patient-reported outcomes. *N Engl J Med* 2017;377:1309-1312.
119. Chow CK, Jolly S, Rao-Melacini P, Fox KA, Anand SS, Yusuf S. Association of diet, exercise, and smoking modification with risk of early cardiovascular events after acute coronary syndromes. *Circulation* 2010;121:750-758.
120. Booth JN III, Levitan EB, Brown TM, Farkouh ME, Safford MM, Muntner P. Effect of sustaining lifestyle modifications (nonsmoking, weight reduction, physical activity, and mediterranean diet) after healing of myocardial infarction, percutaneous intervention, or coronary bypass (from the REasons for Geographic and Racial Differences in Stroke Study). *Am J Cardiol* 2014;113:1933-1940.
121. Giannuzzi P, Temporelli PL, Marchioli R, Maggioni AP, Balestroni G, Ceci V, Chieffo C, Gattone M, Griffo R, Schweiger C, Tavazzi L, Urbinati S, Valagussa F, Vanuzzo D; GOSPEL Investigators. Global secondary prevention strategies to limit event recurrence after myocardial infarction: results of the GOSPEL study, a multicenter, randomized controlled trial from the Italian Cardiac Rehabilitation Network. *Arch Intern Med* 2008;168:2194-2204.
122. Keteyian SJ, Brawner CA, Savage PD, Ehrman JK, Schairer J, Divine G, Aldred H, Ophaug K, Ades PA. Peak aerobic capacity predicts prognosis in patients with coronary heart disease. *Am Heart J* 2008;156:292-300.
123. Wood DA, Kotseva K, Connolly S, Jennings C, Mead A, Jones J, Holden A, De Bacquer D, Collier T, De Backer G, Faergeman O; EUROACTION Study Group. Nurse-coordinated multidisciplinary, family-based cardiovascular disease prevention programme (EUROACTION) for patients with coronary heart disease and asymptomatic individuals at high risk of cardiovascular disease: a paired, cluster-randomised controlled trial. *Lancet* 2008;371:1999-2012.
124. Critchley JA, Capewell S. Mortality risk reduction associated with smoking cessation in patients with coronary heart disease: a systematic review. *JAMA* 2003;290:8697.
125. Prochaska JJ, Benowitz NL. The past, present, and future of nicotine addiction therapy. *Annu Rev Med* 2016;67:467-486.
126. Barth J, Jacob T, Doha I, Critchley JA. Psychosocial interventions for smoking cessation in patients with coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;7:CD006-886.
127. Mills EJ, Thorlund K, Eapen S, Wu P, Prochaska JJ. Cardiovascular events associated with smoking cessation pharmacotherapies: a network meta-analysis. *Circulation* 2014;129:2841.
128. Qasim H, Karim ZA, Rivera JO, Khasawneh FT, Alshbool FZ. Impact of electronic cigarettes on the cardiovascular system. *J Am Heart Assoc* 2017;6:e006-353.
129. El Dib R, Suzumura EA, Akl EA, Goma H, Agarwal A, Chang Y, Prasad M, Ashoorion V, Heels-Ansdell D, Maziak W, Guyatt G. Electronic nicotine delivery systems and/or electronic non-nicotine delivery systems for tobacco smoking cessation or reduction: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2017;7:e012-680.
130. Hartmann-Boyce J, McRobbie H, Bullen C, Begh R, Stead LF, Hajek P. Electronic cigarettes for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;9:CD010-216.
131. Kalkhoran S, Glantz SA. E-cigarettes and smoking cessation in real-world and clinical settings: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Respir Med* 2016;4:116-128.
132. Malas M, van der Tempel J, Schwartz R, Minichiello A, Lightfoot C, Noormohamed A, Andrews J, Zawertailo L, Ferrence R. Electronic cigarettes for smoking cessation: a systematic review. *Nicotine Tob Res* 2016;18:1926-1936.
133. Hajek P, Phillips-Waller A, Przulj D, Pesola F, Myers Smith K, Bisal N, Li J, Parrott S, Sasieni P, Dawkins L, Ross L, Goniewicz M, Wu Q, McRobbie HJ. A randomized trial of E-cigarettes versus nicotine-replacement therapy. *N Engl J Med* 2019;380:629-637.
134. Freeman AM, Morris PB, Barnard N, Esselstyn CB, Williams E, Agatston A, Devries S, O'Keefe J, Miller M, Ornish D, Ross K, Kris-Etherton P. Trending cardiovascular nutrition controversies. *J Am Coll Cardiol* 2017;69:1172-1187.

135. Wang X, Ouyang Y, Liu J, Zhu M, Zhao G, Bao W, Hu FB. Fruit and vegetable consumption and mortality from all causes, cardiovascular disease, and cancer: systematic review and dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *BMJ* 2014;349:g4490.
136. Sofi F, Abbate R, Gensini GF, Casini A. Accruing evidence on benefits of adherence to the Mediterranean diet on health: an updated systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2010;92:1189-1196.
137. Miller V, Mente A, Dehghan M, Rangarajan S, Zhang X, Swaminathan S, Dagenais G, Gupta R, Mohan V, Lear S, Bangdiwala SI, Schutte AE, Wentzel-Viljoen E, Avezum A, Altuntas Y, Yusuf K, Ismail N, Peer N, Chifamba J, Diaz R, Rahman O, Mohammadifard N, Lana F, Zatonska K, Wielgosz A, Yusufali A, Iqbal R, Lopez-Jaramillo P, Khatib R, Rosengren A, Kutty VR, Li W, Liu J, Liu X, Yin L, Teo K, Anand S, Yusuf S; Prospective Urban Rural Epidemiology (PURE) study investigators. Fruit, vegetable, and legume intake, and cardiovascular disease and deaths in 18 countries (PURE): a prospective cohort study. *Lancet* 2017;390:2037-2049.
138. Estruch R, Ros E, Salas-Salvado J, Covas MI, Corella D, Aros F, Gomez-Gracia E, Ruiz-Gutierrez V, Fiol M, Lapetra J, Lamuela-Raventos RM, Serra-Majem L, Pinto X, Basora J, Muñoz MA, Sorlí JV, Martínez JA, Fito M, Gea A, Hernan MA, Martínez-González MA; PREDIMED Study Investigators. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet supplemented with extravirgin olive oil or nuts. *N Engl J Med* 2018;378:e34.
139. Wood AM, Kaptoge S, Butterworth AS, Willeit P, Warnakula S, Bolton T, Paige E, Paul DS, Sweeting M, Burgess S, Bell S, Astle W, Stevens D, Koulman A, Selmer RM, Verschuren WMM, Sato S, Njolstad I, Woodward M, Salama V, Nordestgaard BG, Yeap BB, Fletcher A, Melander O, Kuller LH, Balkau B, Marmot M, Koenig W, Casiglia E, Cooper C, Arndt V, Franco OH, Wennberg P, Gallacher J, de la Cámara AG, Volzke H, Dahm CC, Dale CE, Bergmann MM, Crespo CJ, van der Schouw YT, Kaaks R, Simons LA, Lagiou P, Schoufour JD, Boer JMA, Key TJ, Rodriguez B, Moreno-Iribas C, Davidson KW, Taylor JO, Sacerdote C, Wallace RB, Quirós JR, Tumino R, Blazer DG II, Linneberg A, Daimon M, Panico S, Howard B, Skeie G, Strandberg T, Weiderpass E, Nietert PJ, Psaty BM, Kromhout D, Salamanca-Fernandez E, Kiechl S, Krumholz HM, Grióni S, Palli D, Huerta JM, Price J, Sundström J, Arriola L, Arima H, Travis RC, Panagiotakos DB, Karakatsani A, Trichopoulos A, Kuhn T, Grobbee DE, Barrett-Connor E, van Schoor N, Boeing H, Overvad K, Kahvanen J, Wareham N, Langenberg C, Frouhi N, Wennberg M, Despres JP, Cushman M, Cooper JA, Rodriguez CJ, Sakurai M, Shaw JE, Knuiam M, Voortman T, Meisinger C, Tjønneland A, Brenner H, Palmieri L, Dallongeville J, Brunner EJ, Assmann G, Trevisan M, Gillum RF, Ford I, Sattar N, Lazo M, Thompson SG, Ferrari P, Leon DA, Smith GD, Peto R, Jackson R, Banks E, Di Angelantonio E, Danesh J; Emerging Risk Factors Collaboration/EPIC-CVD/UK Biobank Alcohol Study Group. Risk thresholds for alcohol consumption: combined analysis of individual-participant data for 599 912 current drinkers in 83 prospective studies. *Lancet* 2018;391:1513-1523.
140. GBD 2016 Alcohol Collaborators. Alcohol use and burden for 195 countries and territories, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet* 2018;392:1015-1035.
141. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, McQueen M, Budaj A, Pais P, Varigos J, Lisheng L; INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004;364:937-952.
142. Piano MR. Alcohol's effects on the cardiovascular system. *Alcohol Res* 2017;38:219-241.
143. Khan SS, Ning H, Wilkins JT, Allen N, Carnethon M, Berry JD, Sweis RN, Lloyd-Jones DM. Association of body mass index with lifetime risk of cardiovascular disease and compression of morbidity. *JAMA Cardiol* 2018;3:280-287.
144. Pack QR, Rodriguez-Escudero JP, Thomas RJ, Ades PA, West CP, Somers VK, Lopez-Jimenez F. The prognostic importance of weight loss in coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis. *Mayo Clin Proc* 2014;89:1368-1377.
145. Gardner CD, Trepanowski JF, Del Gobbo LC, Hauser ME, Rigdon J, Ioannidis JPA, Desai M, King AC. Effect of low-fat vs low-carbohydrate diet on 12-month weight loss in overweight adults and the association with genotype pattern or insulin secretion: the DIETFITS randomized clinical trial. *JAMA* 2018;319:667-679.
146. Fiuzza-Luces C, Garatachea N, Berger NA, Lucia A. Exercise is the real polypill. *Physiology (Bethesda)* 2013;28:330-358.
147. Bruning RS, Sturek M. Benefits of exercise training on coronary blood flow in coronary artery disease patients. *Prog Cardiovasc Dis* 2015;57:443-453.
148. Cheng W, Zhang Z, Cheng W, Yang C, Diao L, Liu W. Associations of leisure-time physical activity with cardiovascular mortality: a systematic review and meta-analysis of 44 prospective cohort studies. *Eur J Prev Cardiol* 2018;25:1864-1872.
149. Lahtinen M, Toukola T, Junttila MJ, Piira OP, Lepojärvi S, Kaariainen M, Huikuri HV, Tulppo MP, Kiviniemi AM. Effect of changes in physical activity on risk for cardiac death in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2018;121:143-148.
150. Stewart RAH, Held C, Hadziosmanovic N, Armstrong PW, Cannon CP, Granger CB, Hagstrom E, Hochman JS, Koenig W, Lonn E, Nicolau JC, Steg PG, Vedin O, Wallentin L, White HD; STABILITY Investigators. Physical activity and mortality in patients with stable coronary heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:1689-1700.
151. Anderson L, Thompson DR, Oldridge N, Zwisler AD, Rees K, Martin N, Taylor RS. Exercise-based cardiac rehabilitation for coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;1:CD001-800.
152. Rauch B, Davos CH, Doherty P, Saure D, Metzendorf MI, Salzweidel A, Voller H, Jensen K, Schmid JP; 'Cardiac Rehabilitation Section', European Association of Preventive Cardiology (EAPC), in cooperation with the Institute of Medical Biometry and Informatics (IMBI), Department of Medical Biometry, University of Heidelberg, Cochrane Metabolic and Endocrine Disorders Group, Institute of General Practice, Heinrich-Heine University, Düsseldorf, Germany. The prognostic effect of cardiac rehabilitation in the era of acute revascularisation and statin therapy: A systematic review and meta-analysis of randomized and non-randomized studies - The Cardiac Rehabilitation Outcome Study (CROS). *Eur J Prev Cardiol* 2016;23:1914-1939.
153. de Vries H, Kemps HM, van Engen-Verheul MM, Kraaijenhagen RA, Peek N. Cardiac rehabilitation and survival in a large representative community cohort of Dutch patients. *Eur Heart J* 2015;36:1519-1528.
154. Benzer W, Rauch B, Schmid JP, Zwisler AD, Dendale P, Davos CH, Kouidi E, Simon A, Abreu A, Pogosova N, Gaita D, Miletic B, Bonner G, Ouarrak T, McGee H; EuroCaReD study group. Exercise-based cardiac rehabilitation in twelve European countries: results of the European cardiac rehabilitation registry. *Int J Cardiol* 2017;228:5867.
155. Ormel J, Von Korff M, Burger H, Scott K, Demyttenaere K, Huang YQ, Posada-Villa J, Pierre-Lepine J, Angermeyer MC, Levinson D, de Girolamo G, Kawakami N, Karam E, Medina-Mora ME, Gureje O, Williams D, Haro JM, Bromet EJ, Alonso J, Kessler R. Mental disorders among persons with heart disease - results from World Mental Health surveys. *Gen Hosp Psychiatry* 2007;29:325-334.
156. Rudisch B, Nemeroff CB. Epidemiology of comorbid coronary artery disease and depression. *Biol Psychiatry* 2003;54:227-240.
157. Baumeister H, Hutter N, Bengel J. Psychological and pharmacological interventions for depression in patients with coronary artery disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;9:CD008-012.
158. Richards SH, Anderson L, Jenkinson CE, Whalley B, Rees K, Davies P, Bennett P, Liu Z, West R, Thompson DR, Taylor RS. Psychological interventions for coronary heart disease: Cochrane systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol* 2018;25:247-259.
159. Rutledge T, Redwine LS, Linke SE, Mills PJ. A meta-analysis of mental health treatments and cardiac rehabilitation for improving clinical outcomes and depression among patients with coronary heart disease. *Psychosom Med* 2013;75:335-349.

160. Brook RD, Newby DE, Rajagopalan S. Air pollution and cardiometabolic disease: an update and call for clinical trials. *Am J Hypertens* 2017;31:110.
161. Munzel T, Schmidt FP, Steven S, Herzog J, Daiber A, Sorensen M. Environmental noise and the cardiovascular system. *J Am Coll Cardiol* 2018;71:688-697.
162. Steinke EE, Jaarsma T, Barnason SA, Byrne M, Doherty S, Dougherty CM, Fridlund B, Kautz DD, Martensson J, Mosack V, Moser DK; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing of the American Heart Association and the ESC Council on Cardiovascular Nursing and Allied Professions (CCNAP). Sexual counselling for individuals with cardiovascular disease and their partners: a consensus document from the American Heart Association and the ESC Council on Cardiovascular Nursing and Allied Professions (CCNAP). *Eur Heart J* 2013;34:3217-3235.
163. Bispo GS, de Lima Lopes J, de Barros AL. Cardiovascular changes resulting from sexual activity and sexual dysfunction after myocardial infarction: integrative review. *J Clin Nurs* 2013;22:3522-3531.
164. Levine GN, Steinke EE, Bakaeen FG, Bozkurt B, Cheitlin MD, Conti JB, Foster E, Jaarsma T, Kloner RA, Lange RA, Lindau ST, Maron BJ, Moser DK, Ohman EM, Seftel AD, Stewart VJ; American Heart Association Council on Clinical Cardiology; Council on Cardiovascular Nursing; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; Council on Quality of Care and Outcomes Research. Sexual activity and cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2012;125:1058-1072.
165. Stein R, Sardinha A, Araujo CG. Sexual activity and heart patients: a contemporary perspective. *Can J Cardiol* 2016;32:410-420.
166. Steinke EE, Mosack V, Hill TJ. Change in sexual activity after a cardiac event: the role of medications, comorbidity, and psychosocial factors. *Appl Nurs Res* 2015;28:244-250.
167. Chowdhury R, Khan H, Heydon E, Shroufi A, Fahimi S, Moore C, Stricker B, Mendis S, Hofman A, Mant J, Franco OH. Adherence to cardiovascular therapy: a meta-analysis of prevalence and clinical consequences. *Eur Heart J* 2013;34:2940-2948.
168. Gnjidic D, Bennett A, Le Couteur DG, Blyth FM, Cumming RG, Waite L, Handelsman D, Naganathan V, Matthews S, Hilmer SN. Ischemic heart disease, prescription of optimal medical therapy and geriatric syndromes in communitydwelling older men: a population-based study. *Int J Cardiol* 2015;192:4955.
169. Mohammed S, Arabi A, El-Menyar A, Abdulkarim S, AlJundi A, Alqahtani A, Arafa S, Al Suwaidi J. Impact of polypharmacy on adherence to evidence-based medication in patients who underwent percutaneous coronary intervention. *Curr Vasc Pharmacol* 2016;14:388-393.
170. Wimmer BC, Cross AJ, Jokanovic N, Wiese MD, George J, Johnell K, Diug B, Bell JS. Clinical outcomes associated with medication regimen complexity in older people: a systematic review. *J Am Geriatr Soc* 2017;65:747-753.
171. Nieuwlaar R, Wilczynski N, Navarro T, Hobson N, Jeffery R, Kee-panasseril A, Agoritsas T, Mistry N, Iorio A, Jack S, Sivaramalingam B, Iserman E, Mustafa RA, Jedraszewski D, Cotoi C, Haynes RB. Interventions for enhancing medication adherence. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;11:CD000-011.
172. Demonceau J, Ruppert T, Kristanto P, Hughes DA, Fargher E, Kardas P, De Geest S, Dobbels F, Lewek P, Urquhart J, Vrijens B; ABC project team. Identification and assessment of adherence-enhancing interventions in studies assessing medication adherence through electronically compiled drug dosing histories: a systematic literature review and meta-analysis. *Drugs* 2013;73:545-562.
173. Acharjee S, Teo KK, Jacobs AK, Hartigan PM, Barn K, Gosse-llin G, Tanguay JF, Maron DJ, Kostuk WJ, Chaitman BR, Mancini GB, Spertus JA, Dada MR, Bates ER, Booth DC, Weintraub WS, O'Rourke RA, Boden WE; COURAGE Trial Research Group. Optimal medical therapy with or without percutaneous coronary intervention in women with stable coronary disease: a pre-specified subset analysis of the Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive drug Evaluation (COURAGE) trial. *Am Heart J* 2016;173:108-117.
174. Koertge J, Weidner G, Elliott-Eller M, Scherwitz L, Merritt-Wor-den TA, Marlin R, Lipsenthal L, Guarneri M, Finkel R, Saunders DE Jr, McCormac P, Scheer JM, Collins RE, Ornish D. Improvement in medical risk factors and quality of life in women and men with coronary artery disease in the Multicenter Lifestyle Demonstration Project. *Am J Cardiol* 2003;91:1316-1322.
175. MacIntyre CR, Mahimbo A, Moa AM, Barnes M. Influenza vaccine as a coronary intervention for prevention of myocardial infarction. *Heart* 2016;102:1953-1956.
176. Hebsur S, Vakili E, Oetgen WJ, Kumar PN, Lazarous DF. Influenza and coronary artery disease: exploring a clinical association with myocardial infarction and analyzing the utility of vaccination in prevention of myocardial infarction. *Rev Cardiovasc Med* 2014;15:168-175.
177. Kadoglou NPE, Bracke F, Simmers T, Tsiodras S, Parissis J. Influenza infection and heart failure-vaccination may change heart failure prognosis? *Heart Fail Rev* 2017;22:329-336.
178. Clar C, Oseni Z, Flowers N, Keshtkar-Jahromi M, Rees K. Influenza vaccines for preventing cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;5:CD005-050.
179. Paules CI, Subbarao K. Influenza vaccination and prevention of cardiovascular disease mortality - Authors' reply. *Lancet* 2018;391:427-428.
180. Mohseni H, Kiran A, Khorshidi R, Rahimi K. Influenza vaccination and risk of hospitalization in patients with heart failure: a self-controlled case series study. *Eur Heart J* 2017;38:326-333.
181. Artinian NT, Fletcher GF, Mozaffarian D, Kris-Etherton P, Van Horn L, Lichtenstein AH, Kumanyika S, Kraus WE, Fleg JL, Redeker NS, Meininger JC, Banks J, Stuart-Shor EM, Fletcher BJ, Miller TD, Hughes S, Braun LT, Kopin LA, Berra K, Hayman LL, Ewing LJ, Ades PA, Durstine JL, Houston-Miller N, Burke LE; American Heart Association Prevention Committee of the Council on Cardiovascular Nursing. Interventions to promote physical activity and dietary lifestyle changes for cardiovascular risk factor reduction in adults: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2010;122:406-441.
182. Janssen V, De Gucht V, Dusseldorp E, Maes S. Lifestyle modification programmes for patients with coronary heart disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Prev Cardiol* 2013;20:620-640.
183. Aldcroft SA, Taylor NF, Blackstock FC, O'Halloran PD. Psycho-educational rehabilitation for health behavior change in coronary artery disease: a systematic review of controlled trials. *J Cardipulm Rehabil Prev* 2011;31:273-281.
184. Voogdt-Pruis HR, Beusmans GH, Gorgels AP, Kester AD, Van Ree JW. Effectiveness of nurse-delivered cardiovascular risk management in primary care: a randomised trial. *Br J Gen Pract* 2010;60:4046.
185. Caldeira D, Ferreira JJ, Costa J. Influenza vaccination and prevention of cardiovascular disease mortality. *Lancet* 2018;391:426-427.
186. Caldeira D, Costa J, Vaz-Carneiro A. [Analysis of the Cochrane Review: Influenza Vaccines for Preventing Cardiovascular Disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;5:CD005050]. *Acta Med Port* 2015;28:424-426.
187. Udell JA, Farkouh ME, Solomon SD, Vardeny O. Does influenza vaccination influence cardiovascular complications? *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2015;13:593-596.
188. Camm AJ, Manolis A, Ambrosio G, Daly C, Komajda M, Lopez de Sa E, Lopez-Sendon JL, Mugelli A, Muggli F, Tamargo J. Unresolved issues in the management of chronic stable angina. *Int J Cardiol* 2015;201:200-207.
189. Ferrari R, Camici PG, Crea F, Danchin N, Fox K, Maggioni AP, Manolis AJ, Marzilli M, Rosano GMC, Lopez-Sendon JL. Expert consensus document: A 'diamond' approach to personalized treatment of angina. *Nat Rev Cardiol* 2018;15:120-132.
190. Ambrosio G, Mugelli A, Lopez-Sendon J, Tamargo J, Camm J. Management of stable angina: A commentary on the European Society of Cardiology guidelines. *Eur J Prev Cardiol* 2016;23:1401-1412.

191. Thadani U. Management of stable angina - current guidelines: a critical appraisal. *Cardiovasc Drugs Ther* 2016;30:419-426.
192. Husted SE, Ohman EM. Pharmacological and emerging therapies in the treatment of chronic angina. *Lancet* 2015;386:691-701.
193. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Stable angina: management. Clinical guideline [CG126]. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg126> (28 March 2019).
194. Klein WW, Jackson G, Tavazzi L. Efficacy of monotherapy compared with combined antianginal drugs in the treatment of chronic stable angina pectoris: a meta-analysis. *Coron Artery Dis* 2002;13:427-436.
195. Rousan TA, Mathew ST, Thadani U. Drug therapy for stable angina pectoris. *Drugs* 2017;77:265-284.
196. Pehrsson SK, Ringqvist I, Ekdahl S, Karlson BW, Ulvenstam G, Persson S. Monotherapy with amlodipine or atenolol versus their combination in stable angina pectoris. *Clin Cardiol* 2000;23:763-770.
197. Emanuelsson H, Egstrup K, Nikus K, Ellstrom J, Glud T, Pater C, Scheibel M, Tisel A, Totterman KJ, Forsby M. Antianginal efficacy of the combination of felodipine-metoprolol 10/100 mg compared with each drug alone in patients with stable effort-induced angina pectoris: a multicenter parallel group study. The TRAFFIC Study Group. *Am Heart J* 1999;137:854-862.
198. Belsey J, Savelieva I, Mugelli A, Camm AJ. Relative efficacy of antianginal drugs used as add-on therapy in patients with stable angina: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol* 2015;22:837-848.
199. Wight LJ, VandenBurg MJ, Potter CE, Freeth CJ. A large scale comparative study in general practice with nitroglycerin spray and tablet formulations in elderly patients with angina pectoris. *Eur J Clin Pharmacol* 1992;42:341-342.
200. Heidenreich PA, McDonald KM, Hastie T, Fadel B, Hagan V, Lee BK, Hlatky MA. Meta-analysis of trials comparing beta-blockers, calcium antagonists, and nitrates for stable angina. *JAMA* 1999;281:1927-1936.
201. Wei J, Wu T, Yang Q, Chen M, Ni J, Huang D. Nitrates for stable angina: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Int J Cardiol* 2011;146:412.
202. Ferratini M. Risk of rebound phenomenon during nitrate withdrawal. *Int J Cardiol* 1994;45:8996.
203. Diaz A, Bourassa MG, Guertin MC, Tardif JC. Long-term prognostic value of resting heart rate in patients with suspected or proven coronary artery disease. *Eur Heart J* 2005;26:967-974.
204. Jouven X, Empana JP, Schwartz PJ, Desnos M, Courbon D, Ducimetiere P. Heart-rate profile during exercise as a predictor of sudden death. *N Engl J Med* 2005;352:1951-1958.
205. Shu de F, Dong BR, Lin XF, Wu TX, Liu GJ. Long-term beta blockers for stable angina: systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol* 2012;19:330-341.
206. Fox KM, Mulcahy D, Findlay I, Ford I, Dargie HJ. The Total Ischaemic Burden European Trial (TIBET). Effects of atenolol, nifedipine SR and their combination on the exercise test and the total ischaemic burden in 608 patients with stable angina. The TIBET Study Group. *Eur Heart J* 1996;17:96103.
207. Wallace WA, Wellington KL, Chess MA, Liang CS. Comparison of nifedipine gastrointestinal therapeutic system and atenolol on antianginal efficacies and exercise hemodynamic responses in stable angina pectoris. *Am J Cardiol* 1994;73:2328.
208. Kawanishi DT, Reid CL, Morrison EC, Rahimtoola SH. Response of angina and ischemia to long-term treatment in patients with chronic stable angina: a double-blind randomized individualized dosing trial of nifedipine, propranolol and their combination. *J Am Coll Cardiol* 1992;19:409-417.
209. Bangalore S, Bhatt DL, Steg PG, Weber MA, Boden WE, Hamm CW, Montalescot G, Hsu A, Fox KA, Lincoff AM. beta-blockers and cardiovascular events in patients with and without myocardial infarction: post hoc analysis from the CHARISMA trial. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2014;7:872-881.
210. Andersson C, Shilane D, Go AS, Chang TI, Kazi D, Solomon MD, Boothroyd DB, Hlatky MA. b-blocker therapy and cardiac events among patients with newly diagnosed coronary heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2014;64: 247-252.
211. Poole-Wilson PA, Swedberg K, Cleland JG, Di Lenarda A, Hanrath P, Komajda M, Lubsen J, Lutiger B, Metra M, Remme WJ, Torp-Pedersen C, Scherhag A, Skene A; Carvedilol Or Metoprolol European Trial Investigators. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET): randomised controlled trial. *Lancet* 2003;362:713.
212. Leizorovicz A, Lechat P, Cucherat M, Bugnard F. Bisoprolol for the treatment of chronic heart failure: a meta-analysis on individual data of two placebocontrolled studies—CIBIS and CIBIS II. *Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study*. *Am Heart J* 2002;143:301-307.
213. Freemantle N, Cleland J, Young P, Mason J, Harrison J. beta Blockade after myocardial infarction: systematic review and meta regression analysis. *BMJ* 1999;318:1730-1737.
214. Packer M, Bristow MR, Cohn JN, Colucci WS, Fowler MB, Gilbert EM, Shusterman NH. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. U.S. Carvedilol Heart Failure Study Group. *N Engl J Med* 1996;334:1349-1355.
215. Hwang D, Lee JM, Kim HK, Choi KH, Rhee TM, Park J, Park TK, Yang JH, Song YB, Choi JH, Hahn JY, Choi SH, Koo BK, Kim YJ, Chae SC, Cho MC, Kim CJ, Gwon HC, Jeong MH, Kim HS; KAMIR Investigators. Prognostic impact of betablocker dose after acute myocardial infarction. *Circ J* 2019;83:410-417.
216. Dahl Aarvik M, Sandven I, Dondo TB, Gale CP, Ruddox V, Munkhaugen J, Atar D, Otterstad JE. Effect of oral beta-blocker treatment on mortality in contemporary post-myocardial infarction patients: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* 2019;5:1220.
217. Bangalore S, Steg G, Deedwania P, Crowley K, Eagle KA, Goto S, Ohman EM, Cannon CP, Smith SC, Zeymer U, Hoffman EB, Messerli FH, Bhatt DL; REACH Registry Investigators. b-Blocker use and clinical outcomes in stable outpatients with and without coronary artery disease. *JAMA* 2012;308:1340-1349.
218. Motivala AA, Parikh V, Roe M, Dai D, Abbott JD, Prasad A, Mukherjee D. Predictors, trends, and outcomes (among older patients > 65 years of age) associated with beta-blocker use in patients with stable angina undergoing elective percutaneous coronary intervention: insights from the NCDR registry. *JACC Cardiovasc Interv* 2016;9:1639-1648.
219. Zhang H, Yuan X, Zhang H, Chen S, Zhao Y, Hua K, Rao C, Wang W, Sun H, Hu S, Zheng Z. Efficacy of long-term beta-blocker therapy for secondary prevention of long-term outcomes after coronary artery bypass grafting surgery. *Circulation* 2015;131:2194-2201.
220. Puymirat E, Riant E, Aissaoui N, Soria A, Ducrocq G, Coste P, Cottin Y, Aupetit JF, Bonnefoy E, Blanchard D, Cattan S, Steg G, Schiele F, Ferrière J, Juillière Y, Simon T, Danchin N. b blockers and mortality after myocardial infarction in patients without heart failure: multicentre prospective cohort study. *BMJ* 2016;354:i4801.
221. Bangalore S, Makani H, Radford M, Thakur K, Toklu B, Katz SD, DiNicolantonio JJ, Devereaux PJ, Alexander KP, Wetterslev J, Messerli FH. Clinical outcomes with beta-blockers for myocardial infarction: a meta-analysis of randomized trials. *Am J Med* 2014;127:939-953.
222. Hong J, Barry AR. Long-term beta-blocker therapy after myocardial infarction in the reperfusion era: a systematic review. *Pharmacotherapy* 2018;38:546-554.
223. Tsujimoto T, Kajio H, Shapiro MF, Sugiyama T. Risk of all-cause mortality in diabetic patients taking beta-blockers. *Mayo Clin Proc* 2018;93:409-418.
224. Sorbets E, Steg PG, Young R, Danchin N, Greenlaw N, Ford I, Tendera M, Ferrari R, Merkely B, Parkhomenko A, Reid C, Tardif JC, Fox KM. b-blockers, calcium antagonists, and mortality in stable coronary artery disease: an international cohort study. *Eur Heart J* 2018;40:1399-1407.

225. Neumann A, Maura G, Weill A, Alla F, Danchin N. Clinical events after discontinuation of beta-blockers in patients without heart failure optimally treated after acute myocardial infarction: a cohort study on the French healthcare databases. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2018;11:e004-356.
226. Pascual I, Moris C, Avanzas P. Beta-blockers and calcium channel blockers: first line agents. *Cardiovasc Drugs Ther* 2016;30:357-365.
227. Cooper-DeHoff RM, Chang SW, Pepine CJ. Calcium antagonists in the treatment of coronary artery disease. *Curr Opin Pharmacol* 2013;13:301-308.
228. Padala SK, Lavelle MP, Sidhu MS, Cabral KP, Morrone D, Boden WE, Toth PP. Antianginal therapy for stable ischemic heart disease: a contemporary review. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2017;22:499-510.
229. Rehnqvist N, Hjemdahl P, Billing E, Bjorkander I, Eriksson SV, Forslund L, Held C, Nasman P, Wallen NH. Effects of metoprolol vs verapamil in patients with stable angina pectoris. The Angina Prognosis Study in Stockholm (APSIS). *Eur Heart J* 1996;17:7681.
230. Pepine CJ, Handberg EM, Cooper-DeHoff RM, Marks RG, Kowey P, Messerli FH, Mancina G, Cangiano JL, Garcia-Barreto D, Keltai M, Erdine S, Bristol HA, Kolb HR, Bakris GL, Cohen JD, Parmley WW; INVEST Investigators. A calcium antagonist vs a non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease. The International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST): a randomized controlled trial. *JAMA* 2003;290:2805-2816.
231. Ried LD, Tueth MJ, Handberg E, Kupfer S, Pepine CJ; INVEST Study Group. A Study of Antihypertensive Drugs and Depressive Symptoms (SADD-Sx) in patients treated with a calcium antagonist versus an atenolol hypertension treatment strategy in the International Verapamil SR-Trandolapril Study (INVEST). *Psychosom Med* 2005;67:398-406.
232. Poole-Wilson PA, Lubsen J, Kirwan BA, van Dalen FJ, Wagener G, Danchin N, Just H, Fox KA, Pocock SJ, Clayton TC, Motro M, Parker JD, Bourassa MG, Dart AM, Hildebrandt P, Hjalmarson A, Kragten JA, Molhoek GP, Otterstad JE, Seabra-Gomes R, Soler-Soler J, Weber S, Coronary disease Trial Investigating Outcome with Nifedipine gastrointestinal therapeutic system investigators. Effect of long-acting nifedipine on mortality and cardiovascular morbidity in patients with stable angina requiring treatment (ACTION trial): randomised controlled trial. *Lancet* 2004;364:849-857.
233. Nissen SE, Tuzcu EM, Libby P, Thompson PD, Ghali M, Garza D, Berman L, Shi H, Buebendorf E, Topol EJ; CAMELOT Investigators. Effect of antihypertensive agents on cardiovascular events in patients with coronary disease and normal blood pressure: the CAMELOT study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;292:2217-2225.
234. Frishman WH, Glasser S, Stone P, Deedwania PC, Johnson M, Fakouhi TD. Comparison of controlled-onset, extended-release verapamil with amlodipine and amlodipine plus atenolol on exercise performance and ambulatory ischemia in patients with chronic stable angina pectoris. *Am J Cardiol* 1999;83:507-514.
235. Tardif JC, Ford I, Tendera M, Bourassa MG, Fox K; INITIATIVE Investigators. Efficacy of ivabradine, a new selective I(f) inhibitor, compared with atenolol in patients with chronic stable angina. *Eur Heart J* 2005;26:2529-2536.
236. Ruzyllo W, Tendera M, Ford I, Fox KM. Antianginal efficacy and safety of ivabradine compared with amlodipine in patients with stable effort angina pectoris: a 3-month randomised, double-blind, multicentre, noninferiority trial. *Drugs* 2007;67:393-405.
237. Tardif JC, Ponikowski P, Kahan T; ASSOCIATE Study Investigators. Efficacy of the I(f) current inhibitor ivabradine in patients with chronic stable angina receiving beta-blocker therapy: a 4-month, randomized, placebo-controlled trial. *Eur Heart J* 2009;30:540-548.
238. Fox K, Ford I, Steg PG, Tendera M, Ferrari R; BEAUTIFUL Investigators. Ivabradine for patients with stable coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a randomised, double-blind, placebocontrolled trial. *Lancet* 2008;372:807-816.
239. Fox K, Ford I, Steg PG, Tardif JC, Tendera M, Ferrari R; SIGNIFY Investigators. Ivabradine in stable coronary artery disease without clinical heart failure. *N Engl J Med* 2014;371:1091-1099.
240. European Medicines Agency. European Medicines Agency recommends measures to reduce risk of heart problems with Corlentor/Procoralan (ivabradine). <https://www.ema.europa.eu/en/news/european-medicines-agency-recommendsmeasures-reduce-risk-heart-problems-corlentorprocoralan> (28 March 2019).
241. Doring G. Antianginal and anti-ischemic efficacy of nicorandil in comparison with isosorbide-5-mononitrate and isosorbide dinitrate: results from two multicenter, double-blind, randomized studies with stable coronary heart disease patients. *J Cardiovasc Pharmacol* 1992;20:S74S81.
242. Di Somma S, Liguori V, Petitto M, Carotenuto A, Bokor D, de Divitiis O, de Divitiis M. A double-blind comparison of nicorandil and metoprolol in stable effort angina pectoris. *Cardiovasc Drugs Ther* 1993;7:119-123.
243. Zhu WL, Shan YD, Guo JX, Wei JP, Yang XC, Li TD, Jia SQ, He Q, Chen JZ, Wu ZG, Li ZQ, You K. Double-blind, multicenter, active-controlled, randomized clinical trial to assess the safety and efficacy of orally administered nicorandil in patients with stable angina pectoris in China. *Circ J* 2007;71:826-833.
244. Jiang J, Li Y, Zhou Y, Li X, Li H, Tang B, Dai X, Ma T, Li L, Huo Y. Oral nicorandil reduces ischemic attacks in patients with stable angina: a prospective, multicenter, open-label, randomized, controlled study. *Int J Cardiol* 2016;224:183-187.
245. Medicines & Healthcare products Regulatory Agency (MHRA). Public Assessment Report. UKPAR. Nicorandil 10 mg Tablets. Nicorandil 20 mg Tablets. <http://www.mhra.gov.uk/home/groups/par/documents/websiteresources/con786861.pdf> (28 March 2019).
246. IONA Study Group. Effect of nicorandil on coronary events in patients with stable angina: the Impact Of Nicorandil in Angina (IONA) randomised trial. *Lancet* 2002;359:1269-1275.
247. Morrow DA, Scirica BM, Karwatowska-Prokopczuk E, Murphy SA, Budaj A, Varshavsky S, Wolff AA, Skene A, McCabe CH, Braunwald E; MERLIN-TIMI 36 Trial Investigators. Effects of ranolazine on recurrent cardiovascular events in patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes: the MERLIN-TIMI 36 randomized trial. *JAMA* 2007;297:1775-1783.
248. Wilson SR, Scirica BM, Braunwald E, Murphy SA, Karwatowska-Prokopczuk E, Buross JL, Chaitman BR, Morrow DA. Efficacy of ranolazine in patients with chronic angina observations from the randomized, double-blind, placebo-controlled MERLIN-TIMI (Metabolic Efficiency With Ranolazine for Less Ischemia in Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes) 36 Trial. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:1510-1516.
249. Kosiborod M, Arnold SV, Spertus JA, McGuire DK, Li Y, Yue P, Ben-Yehuda O, Katz A, Jones PG, Olmsted A, Belardinelli L, Chaitman BR. Evaluation of ranolazine in patients with type 2 diabetes mellitus and chronic stable angina: results from the TERISA randomized clinical trial (Type 2 Diabetes Evaluation of Ranolazine in Subjects With Chronic Stable Angina). *J Am Coll Cardiol* 2013;61:2038-2045.
250. Alexander KP, Weisz G, Prather K, James S, Mark DB, Anstrom KJ, Davidson-Ray L, Witkowski A, Mulkay AJ, Osmukhina A, Farzaneh-Far R, Ben-Yehuda O, Stone GW, Ohman EM. Effects of ranolazine on angina and quality of life after percutaneous coronary intervention with incomplete revascularization: results from the Ranolazine for Incomplete Vessel Revascularization (RIVER-PCI) Trial. *Circulation* 2016;133:3947.
251. Weisz G, Genereux P, Iniguez A, Zurawski A, Shechter M, Alexander KP, Dressler O, Osmukhina A, James S, Ohman EM, Ben-Yehuda O, Farzaneh-Far R, Stone GW; RIVER-PCI investigators. Ranolazine in patients with incomplete revascularisation after percutaneous coronary intervention (RIVER-PCI): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2016;387:136-145.

252. McCarthy CP, Mullins KV, Kerins DM. The role of trimetazidine in cardiovascular disease: beyond an anti-anginal agent. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* 2016;2:266-272.
253. European Medicines Agency. Questions and answers on the review of medicines containing trimetazidine (20 mg tablets, 35 mg modified release tablet and 20 mg/ml oral solution). https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/questions-answers-review-medicines-containing-trimetazidine-20-mg-tablets-35-mg-modified-release/ml-oral-solution_en.pdf (28 March 2019).
254. European Medicines Agency. Assessment Report for trimetazidine containing medicinal products. https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/trimetazidine-article-31-referral-assessment-report_en.pdf (28 March 2019).
255. Peng S, Zhao M, Wan J, Fang Q, Fang D, Li K. The efficacy of trimetazidine on stable angina pectoris: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Int J Cardiol* 2014;177:780-785.
256. Noman A, Ang DS, Ogston S, Lang CC, Struthers AD. Effect of high-dose allopurinol on exercise in patients with chronic stable angina: a randomised, placebo controlled crossover trial. *Lancet* 2010;375:2161-2167.
257. Singh JA, Yu S. Allopurinol reduces the risk of myocardial infarction (MI) in the elderly: a study of Medicare claims. *Arthritis Res Ther* 2016;18:209.
258. Okafor ON, Farrington K, Gorog DA. Allopurinol as a therapeutic option in cardiovascular disease. *Pharmacol Ther* 2017;172:139-150.
259. Kolloch R, Legler UF, Champion A, Cooper-Dehoff RM, Handberg E, Zhou Q, Pepine CJ. Impact of resting heart rate on outcomes in hypertensive patients with coronary artery disease: findings from the International Verapamil-SR/ trandolapril Study (INVEST). *Eur Heart J* 2008;29:1327-1334.
260. Tuunanen H, Engblom E, Naum A, Nagren K, Scheinin M, Hesse B, Juhani Airaksinen KE, Nuutila P, Iozzo P, Ukkonen H, Opie LH, Knuuti J. Trimetazidine, a metabolic modulator, has cardiac and extracardiac benefits in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Circulation* 2008;118:1250-1258.
261. Ho JE, Bittner V, Demicco DA, Breazna A, Deedwania PC, Waters DD. Usefulness of heart rate at rest as a predictor of mortality, hospitalization for heart failure, myocardial infarction, and stroke in patients with stable coronary heart disease (Data from the Treating to New Targets [TNT] trial). *Am J Cardiol* 2010;105:905-911.
262. Al-Lamee R, Thompson D, Dehbi HM, Sen S, Tang K, Davies J, Keeble T, Mielewicz M, Kaprielian R, Malik IS, Nijjer SS, Petraco R, Cook C, Ahmad Y, Howard J, Baker C, Sharp A, Gerber R, Talwar S, Assomull R, Mayet J, Wensel R, Collier D, Shun-Shin M, Thom SA, Davies JE, Francis DP; ORBITA investigators. Percutaneous coronary intervention in stable angina (ORBITA): a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2018;391:3140.
263. Nossaman VE, Nossaman BD, Kadowitz PJ. Nitrates and nitrites in the treatment of ischemic cardiac disease. *Cardiol Rev* 2010;18:190-197.
264. Davies RF, Habibi H, Klink WP, Dessain P, Nadeau C, Phaneuf DC, Lepage S, Raman S, Herbert M, Foris K, Linden W, Butters JA; Canadian Amlodipine/atenolol In Silent Ischemia Study (CASIS). Effect of amlodipine, atenolol and their combination on myocardial ischemia during treadmill exercise and ambulatory monitoring. Canadian Amlodipine/Atenolol in Silent Ischemia Study (CASIS) Investigators. *J Am Coll Cardiol* 1995;25:619-625.
265. Salazar CA, Basilio Flores JE, Veramendi Espinoza LE, Mejia Dolores JW, Rey Rodriguez DE, Loza Munarriz C. Ranolazine for stable angina pectoris. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;2:CD011-747.
266. Badran HM, Ibrahim WA, Faheem N, Yassin R, Alashkar T, Yacoub M. Provocation of left ventricular outflow tract obstruction using nitrate inhalation in hypertrophic cardiomyopathy: relation to electromechanical delay. *Glob Cardiol Sci Pract* 2015;2015:15.
267. Webb DJ, Muirhead GJ, Wulff M, Sutton JA, Levi R, Dinsmore WW. Sildenafil citrate potentiates the hypotensive effects of nitric oxide donor drugs in male patients with stable angina. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:2531.
268. CURRENT-OASIS 7 Investigators, Mehta SR, Bassand JP, Chrolavicius S, Diaz R, Eikelboom JW, Fox KA, Granger CB, Jolly S, Joyner CD, Rupprecht HJ, Widimsky P, Afzal R, Pogue J, Yusuf S. Dose comparisons of clopidogrel and aspirin in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2010;363:930-942.
269. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002;324:7186.
270. Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, Collins R, Emberson J, Godwin J, Peto R, Buring J, Hennekens C, Kearney P, Meade T, Patrono C, Roncaglioni MC, Zanchetti A. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2009;373:1849-1860.
271. Aradi D, Storey RF, Komocsi A, Trenk D, Gulba D, Kiss RG, Husted S, Bonello L, Sibbing D, Collet JP, Huber K; Working Group on Thrombosis of the European Society of Cardiology. Expert position paper on the role of platelet function testing in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J* 2014;35:209-215.
272. Coxib and traditional NSAID Trialists' (CNT) Collaboration, Bhala N, Emberson J, Merhi A, Abramson S, Arber N, Baron JA, Bombardier C, Cannon C, Farkouh ME, FitzGerald GA, Goss P, Halls H, Hawk E, Hawkey C, Hennekens C, Hochberg M, Holland LE, Kearney PM, Laine L, Lanus A, Lance P, Laupacis A, Oates J, Patrono C, Schnitzer TJ, Solomon S, Tugwell P, Wilson K, Wittes J, Baigent C. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2013;382:769-779.
273. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996;348:1329-1339.
274. Hiatt WR, Fowkes FG, Heizer G, Berger JS, Baumgartner I, Held P, Katona BG, Mahaffey KW, Norgren L, Jones WS, Blomster J, Millegard M, Reist C, Patel MR; EUCLID Trial Steering Committee and Investigators. Ticagrelor versus clopidogrel in symptomatic peripheral artery disease. *N Engl J Med* 2017;376:3240.
275. Agewall S, Cattaneo M, Collet JP, Andreotti F, Lip GY, Verheugt FW, Huber K, Grove EL, Morais J, Husted S, Wassmann S, Rosano G, Atar D, Pathak A, Kjeldsen K, Storey RF; ESC Working Group on Cardiovascular Pharmacology and Drug Therapy and ESC Working Group on Thrombosis. Expert position paper on the use of proton pump inhibitors in patients with cardiovascular disease and antithrombotic therapy. *Eur Heart J* 2013;34:17081713, 1713a1713b.
276. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S, Neumann FJ, Ardissino D, De Servi S, Murphy SA, Riesmeyer J, Weerakkody G, Gibson CM, Antman EM; TRITON-TIMI 38 Investigators. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2007;357:2001-2015.
277. Roe MT, Armstrong PW, Fox KA, White HD, Prabhakaran D, Goodman SG, Cornel JH, Bhatt DL, Clemmensen P, Martinez F, Ardissino D, Nicolau JC, Boden WE, Gurbel PA, Ruzyllo W, Dalby AJ, McGuire DK, Leiva-Pons JL, Parkhomenko A, Gottlieb S, Topacio GO, Hamm C, Pavlides G, Goudev AR, Oto A, Tseng CD, Merkely B, Gasparovic V, Corbalan R, Cinteza M, McLendon RC, Winters KJ, Brown EB, Lokhnygina Y, Aylward PE, Huber K, Hochman JS, Ohman EM; TRILOGY ACS Investigators. Prasugrel versus clopidogrel for acute coronary syndromes without revascularization. *N Engl J Med* 2012;367:1297-1309.
278. Gurbel PA, Bliden KP, Tantry US, Gesheff T, Wei C, Teng R, Antonino MJ, Patil SB, Karunakaran A, Kereiakes DJ, Parris C, Purdy D, Wilson V, Ledley GS, Storey RF. Randomized double-blind assessment of the ONSET and OFFSET of the antiplatelet effects of ticagrelor versus clopidogrel in patients with stable coronary artery disease: the ONSET/OFFSET study. *Circulation* 2009;120:2577-2585.

279. Storey RF, Angiolillo DJ, Patil SB, Desai B, Ecob R, Husted S, Emanuelsson H, Cannon CP, Becker RC, Wallentin L. Inhibitory effects of ticagrelor compared with clopidogrel on platelet function in patients with acute coronary syndromes: the PLATO (PLATElet inhibition and patient Outcomes) PLATELET substudy. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:1456-1462.
280. Storey RF, Bliden KP, Ecob R, Karunakaran A, Butler K, Wei C, Tantry U, Gurbel PA. Earlier recovery of platelet function after discontinuation of treatment with ticagrelor compared with clopidogrel in patients with high antiplatelet responses. *J Thromb Haemost* 2011;9:1730-1737.
281. Vranckx P, Valgimigli M, Windecker S, Steg PG, Hamm C, Juni P, Garcia-Garcia HM, van Es GA, Serruys PW. Long-term ticagrelor monotherapy versus standard dual antiplatelet therapy followed by aspirin monotherapy in patients undergoing biolimus-eluting stent implantation: rationale and design of the GLOBAL LEADERS trial. *EuroIntervention* 2016;12:1239-1245.
282. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C, Horrow J, Husted S, James S, Katus H, Mahaffey KW, Scirica BM, Skene A, Steg PG, Storey RF, Harrington RA; PLATO Investigators, Freij A, Thorsen M. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009;361:1045-1057.
283. Wallentin L, Lindholm D, Siegbahn A, Wernroth L, Becker RC, Cannon CP, Cornel JH, Himmelmann A, Giannitsis E, Harrington RA, Held C, Husted S, Katus HA, Mahaffey KW, Steg PG, Storey RF, James SK; PLATO study group. Biomarkers in relation to the effects of ticagrelor in comparison with clopidogrel in non-ST-elevation acute coronary syndrome patients managed with or without in-hospital revascularization: a substudy from the Prospective Randomized Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) trial. *Circulation* 2014;129:293-303.
284. Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, Collet JP, Costa F, Jeppsson A, Juni P, Kastrati A, Kolh P, Mauri L, Montalescot G, Neumann FJ, Petricevic M, Roffi M, Steg PG, Windecker S, Zamorano JL, Levine GN. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2018;39:213-260.
285. Storey RF, Angiolillo DJ, Bonaca MP, Thomas MR, Judge HM, Rollini F, Franchi F, Ahsan AJ, Bhatt DL, Kuder JF, Steg PG, Cohen M, Muthusamy R, Braunwald E, Sabatine MS. Platelet inhibition with ticagrelor 60 mg versus 90 mg twice daily in the PEGASUS-TIMI 54 trial. *J Am Coll Cardiol* 2016;67: 1145-1154.
286. Storey RF, Bliden KP, Patil SB, Karunakaran A, Ecob R, Butler K, Teng R, Wei C, Tantry US, Gurbel PA; ONSET/OFFSET Investigators. Incidence of dyspnea and assessment of cardiac and pulmonary function in patients with stable coronary artery disease receiving ticagrelor, clopidogrel, or placebo in the ONSET/OFFSET study. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:185-193.
287. Storey RF, Becker RC, Harrington RA, Husted S, James SK, Cools F, Steg PG, Khurmi NS, Emanuelsson H, Cooper A, Cairns R, Cannon CP, Wallentin L. Characterization of dyspnoea in PLATO study patients treated with ticagrelor or clopidogrel and its association with clinical outcomes. *Eur Heart J* 2011;32:2945-2953.
288. Orme RC, Parker WAE, Thomas MR, Judge HM, Baster K, Sumaya W, Morgan KP, McMellon HC, Richardson JD, Grech ED, Wheelodon NM, Hall IR, Iqbal J, Barmby D, Gunn JP, Storey RF. Study of two dose regimens of ticagrelor compared with clopidogrel in patients undergoing percutaneous coronary intervention for stable coronary artery disease (STEEL-PCI). *Circulation* 2018;138:1290-1300.
289. Mauri L, Kereiakes DJ, Yeh RW, Driscoll-Shempp P, Cutlip DE, Steg PG, Normand SL, Braunwald E, Wiviott SD, Cohen DJ, Holmes DR Jr, Krucoff MW, Hermlinger J, Dauerman HL, Simon DI, Kandzari DE, Garratt KN, Lee DP, Pow TK, Ver Lee P, Rinaldi MJ, Massaro JM; DAPT Study Investigators. Twelve or 30 months of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stents. *N Engl J Med* 2014;371:2155-2166.
290. Yeh RW, Kereiakes DJ, Steg PG, Windecker S, Rinaldi MJ, Gershlick AH, Cutlip DE, Cohen DJ, Tanguay JF, Jacobs A, Wiviott SD, Massaro JM, Iancu AC, Mauri L; DAPT Study Investigators. Benefits and risks of extended duration dual antiplatelet therapy after PCI in patients with and without acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2015;65:2211-2221.
291. Bhatt DL, Bonaca MP, Bansilal S, Angiolillo DJ, Cohen M, Storey RF, Im K, Murphy SA, Held P, Braunwald E, Sabatine MS, Steg PG. Reduction in ischemic events with ticagrelor in diabetic patients with prior myocardial infarction in PEGASUS-TIMI 54. *J Am Coll Cardiol* 2016;67:2732-2740.
292. Bansilal S, Bonaca MP, Cornel JH, Storey RF, Bhatt DL, Steg PG, Im K, Murphy SA, Angiolillo DJ, Kiss RG, Parkhomenko AN, Lopez-Sendon J, Isaza D, Goudev A, Kontny F, Held P, Jensen EC, Braunwald E, Sabatine MS, Oude Ophuis AJ. Ticagrelor for secondary prevention of atherothrombotic events in patients with multivessel coronary disease. *J Am Coll Cardiol* 2018;71:489-496.
293. Bonaca MP, Bhatt DL, Storey RF, Steg PG, Cohen M, Kuder J, Goodrich E, Nicolau JC, Parkhomenko A, Lopez-Sendon J, Dellborg M, Dalby A, Spinar J, Aylward P, Corbalan R, Abola MTB, Jensen EC, Held P, Braunwald E, Sabatine MS. Ticagrelor for prevention of ischemic events after myocardial infarction in patients with peripheral artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2016;67:2719-2728.
294. Alexander JH, Lopes RD, James S, Kilaru R, He Y, Mohan P, Bhatt DL, Goodman S, Verheugt FW, Flather M, Huber K, Liaw D, Husted SE, Lopez-Sendon J, De Caterina R, Jansky P, Darius H, Vinereanu D, Cornel JH, Cools F, Atar D, Leiva-Pons JL, Keltai M, Ogawa H, Pais P, Parkhomenko A, Ruzyllo W, Diaz R, White H, Ruda M, Geraldes M, Lawrence J, Harrington RA, Wallentin L; APPRAISE-2 Investigators. Apixaban with antiplatelet therapy after acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2011;365:699-708.
295. Hurlen M, Abdelnoor M, Smith P, Erikssen J, Arnesen H. Warfarin, aspirin, or both after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2002;347:969-974.
296. Mega JL, Braunwald E, Wiviott SD, Bassand JP, Bhatt DL, Bode C, Burton P, Cohen M, Cook-Bruns N, Fox KA, Goto S, Murphy SA, Plotnikov AN, Schneider D, Sun X, Verheugt FW, Gibson CM; ATLAS ACS 2/TIMI 51 Investigators. Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2012;366:919.
297. Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, Dagenais GR, Hart RG, Shestakovska O, Diaz R, Alings M, Lonn EM, Anand SS, Widimsky P, Hori M, Avezum A, Piegas LS, Branch KRH, Probstfeld J, Bhatt DL, Zhu J, Liang Y, Maggioni AP, Lopez-Jaramillo P, O'Donnell M, Kakkar AK, Fox KAA, Parkhomenko AN, Ertl G, Stork S, Keltai M, Ryden L, Pogosova N, Dans AL, Lanas F, Commerford PJ, Torp-Pedersen C, Guzik TJ, Verhamme PB, Vinereanu D, Kim JH, Tonkin AM, Lewis BS, Felix C, Yusuf K, Steg PG, Metsarinne KP, Cook-Bruns N, Misselwitz F, Chen E, Leong D, Yusuf S; COMPASS Investigators. Rivaroxaban with or without aspirin in stable cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2017;377:1319-1330.
298. Ohman EM, Roe MT, Steg PG, James SK, Povsic TJ, White J, Rockhold F, Plotnikov A, Mundl H, Strony J, Sun X, Husted S, Tendera M, Montalescot G, Bahit MC, Ardissino D, Bueno H, Claeys MJ, Nicolau JC, Cornel JH, Goto S, Kiss RG, Guray U, Park DW, Bode C, Welsh RC, Gibson CM. Clinically significant bleeding with low-dose rivaroxaban versus aspirin, in addition to P2Y12 inhibition, in acute coronary syndromes (GEMINI-ACS-1): a double-blind, multicentre, randomised trial. *Lancet* 2017;389:1799-1808.
299. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, Castella M, Diener HC, Heidbuchel H, Hendriks J, Hindricks G, Manolis AS, Oldgren J, Popescu BA, Schotten U, Van Putte B, Vardas P. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J* 2016;37:2893-2962.
300. Lip GYH, Collet JP, Haude M, Byrne R, Chung EH, Fauchier L, Halvorsen S, Lau D, Lopez-Cabanillas N, Lettino M, Marin F, Obel I, Rubboli A, Storey RF, Valgimigli M, Huber K. 2018 Joint

- European consensus document on the management of antithrombotic therapy in atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing percutaneous cardiovascular interventions: a joint consensus document of the European Heart Rhythm Association (EHRA), European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis, European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI), and European Association of Acute Cardiac Care (ACCA) endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), Latin America Heart Rhythm Society (LAHRS), and Cardiac Arrhythmia Society of Southern Africa (CASSA). *Europace* 2019;21:192-193.
301. Lopes RD, Heizer G, Aronson R, Vora AN, Massaro T, Mehran R, Goodman SG, Windecker S, Darius H, Li J, Averkov O, Bahit MC, Berwanger O, Budaj A, Hijazi Z, Parkhomenko A, Sinnaeve P, Storey RF, Thiele H, Vinereanu D, Granger CB, Alexander JH; AUGUSTUS Investigators. Antithrombotic therapy after acute coronary syndrome or PCI in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2019;380:1509-1524.
302. Sousa-Uva M, Storey R, Huber K, Falk V, Leite-Moreira AF, Amorim J, Al-Attar N, Ascione R, Taggart D, Collet JP; ESC Working Group on Cardiovascular Surgery and ESC Working Group on Thrombosis. Expert position paper on the management of antiplatelet therapy in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. *Eur Heart J* 2014;35:1510-1514.
303. Saw J, Wong GC, Mayo J, Bernstein V, Mancini GB, Ye J, Skarsgard P, Starovoytov A, Cairns J. Ticagrelor and aspirin for the prevention of cardiovascular events after coronary artery bypass graft surgery. *Heart* 2016;102:763-769.
304. Zhao Q, Zhu Y, Xu Z, Cheng Z, Mei J, Chen X, Wang X. Effect of ticagrelor plus aspirin, ticagrelor alone, or aspirin alone on saphenous vein graft patency 1 year after coronary artery bypass grafting: a randomized clinical trial. *JAMA* 2018;319:1677-1686.
305. Connolly SJ, Eikelboom JW, Bosch J, Dagenais G, Dyal L, Lanus F, Metsarinne K, O'Donnell M, Dans AL, Ha JW, Parkhomenko AN, Avezum AA, Lonn E, Lisheng L, Torp-Pedersen C, Widimsky P, Maggioni AP, Felix C, Keltai K, Hori M, Yusuf K, Guzik TJ, Bhatt DL, Branch KRH, Cook Bruns N, Berkowitz SD, Anand SS, Varigos JD, Fox KAA, Yusuf S; COMPASS investigators. Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable coronary artery disease: an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2018;391:205-218.
306. Anand SS, Caron F, Eikelboom JW, Bosch J, Dyal L, Aboyans V, Abola MT, Branch KRH, Keltai K, Bhatt DL, Verhamme P, Fox KAA, Cook-Bruns N, Lanus V, Connolly SJ, Yusuf S. Major adverse limb events and mortality in patients with peripheral artery disease: the COMPASS trial. *J Am Coll Cardiol* 2018;71:2306-2315.
307. Bonaca MP, Bhatt DL, Cohen M, Steg PG, Storey RF, Jensen EC, Magnani G, Bansilal S, Fish MP, Im K, Bengtsson O, Oude Ophuis T, Budaj A, Theroux P, Ruda M, Hamm C, Goto S, Spinar J, Nicolau JC, Kiss RG, Murphy SA, Wiviott SD, Held P, Braunwald E, Sabatine MS; PEGASUS-TIMI 54 Steering Committee and Investigators. Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 2015;372:1791-1800.
308. Cannon CP, Bhatt DL, Oldgren J, Lip GYH, Ellis SG, Kimura T, Maeng M, Merkely B, Zeymer U, Gropper S, Nordaby M, Kleine E, Harper R, Manassie J, Januzzi JL, Ten Berg JM, Steg PG, Hohnloser SH; RE-DUAL PCI Steering Committee and Investigators. Dual antithrombotic therapy with dabigatran after PCI in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2017;377:1513-1524.
309. Dewilde WJ, Oirbans T, Verheugt FW, Kelder JC, De Smet BJ, Herrman JP, Adriaenssens T, Vrolix M, Heestermans AA, Vis MM, Tijssen JG, van 't Hof AW, ten Berg JM; WOEST study investigators. Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anticoagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention: an open-label, randomised, controlled trial. *Lancet* 2013;381:1107-1115.
310. Gibson CM, Mehran R, Bode C, Halperin J, Verheugt FW, Wildgoose P, Birmingham M, Janus J, Burton P, van Eickels M, Korjian S, Daaboul Y, Lip GY, Cohen M, Husted S, Peterson ED, Fox KA. Prevention of bleeding in patients with atrial fibrillation undergoing PCI. *N Engl J Med* 2016;375:2423-2434.
311. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, Wiviott SD, Halperin JL, Waldo AL, Ezekowitz MD, Weitz JJ, Spinar J, Ruzyllo W, Ruda M, Koretsune Y, Betcher J, Shi M, Grip LT, Patel SP, Patel I, Hanyok JJ, Mercuri M, Antman EM; ENGAGE AF-TIMI 48 Investigators. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2013;369:2093-2104.
312. Steensig K, Olesen KKW, Thim T, Nielsen JC, Jensen SE, Jensen LO, Kristensen SD, Botker HE, Lip GYH, Maeng M. Should the presence or extent of coronary artery disease be quantified in the CHA2DS2-VASc score in atrial fibrillation? A report from the Western Denmark Heart Registry. *Thromb Haemost* 2018;118:2162-2170.
313. Garratt KN, Weaver WD, Jenkins RG, Pow TK, Mauri L, Kereiakes DJ, Winters KJ, Christen T, Allocco DJ, Lee DP. Prasugrel plus aspirin beyond 12 months is associated with improved outcomes after TAXUS Liberté paclitaxel-eluting coronary stent placement. *Circulation* 2015;131:6273.
314. Bonaca MP, Bhatt DL, Steg PG, Storey RF, Cohen M, Im K, Oude Ophuis T, Budaj A, Goto S, Lopez-Sendon J, Diaz R, Dalby A, Van de Werf F, Ardissino D, Montalescot G, Aylward P, Magnani G, Jensen EC, Held P, Braunwald E, Sabatine MS. Ischaemic risk and efficacy of ticagrelor in relation to time from P2Y12 inhibitor withdrawal in patients with prior myocardial infarction: insights from PEGASUS-TIMI 54. *Eur Heart J* 2016;37:1133-1142.
315. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, Chapman MJ, De Backer GG, Delgado V, Ference BA, Graham IM, Halliday A, Landmesser U, Mihaylova B, Pedersen TR, Riccardi G, Richter DJ, Sabatine MS, Taskinen M-R, Tokgozoglou L, Wiklund O. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* 2020;41:111-188.
316. Giugliano RP, Cannon CP, Blazing MA, Nicolau JC, Corbalan R, Spinar J, Park JG, White JA, Bohula EA, Braunwald E; IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial) Investigators. Benefit of adding ezetimibe to statin therapy on cardiovascular outcomes and safety in patients with versus without diabetes mellitus: results from IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial). *Circulation* 2018;137:1571-1582.
317. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, Darius H, Lewis BS, Ophuis TO, Jukema JW, De Ferrari GM, Ruzyllo W, De Lucca P, Im K, Bohula EA, Reist C, Wiviott SD, Tershakovec AM, Musliner TA, Braunwald E, Califf RM; IMPROVE-IT Investigators. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2015;372:2387-2397.
318. Lloyd-Jones DM, Morris PB, Ballantyne CM, Birtcher KK, Daly DD Jr, DePalma SM, Minissian MB, Orringer CE, Smith SC Jr. 2017 focused update of the 2016 ACC expert consensus decision pathway on the role of non-statin therapies for LDL-cholesterol lowering in the management of atherosclerotic cardiovascular disease risk: a report of the American College of Cardiology Task Force on Expert Consensus Decision Pathways. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:1785-1822.
319. Rosenson RS, Baker S, Banach M, Borow KM, Braun LT, Bruckert E, Brunham LR, Catapano AL, Elam MB, Mancini GBJ, Moriarty PM, Morris PB, Muntner P, Ray KK, Stroes ES, Taylor BA, Taylor VH, Watts GF, Thompson PD. Optimizing cholesterol treatment in patients with muscle complaints. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:1290-1301.
320. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, Kuder JF, Wang H, Liu T, Wasserman SM, Sever PS, Pedersen TR; FOURIER Steering Committee and Investigators. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2017;376:1713-1722.
321. Ray KK, Ginsberg HN, Davidson MH, Poroy R, Bessac L, Minini P, Eckel RH, Cannon CP. Reductions in atherogenic lipids and ma-

- for cardiovascular events: a pooled analysis of 10 ODYSSEY trials comparing alirocumab with control. *Circulation* 2016;134:1931-1943.
322. Robinson JG, Farnier M, Krempf M, Bergeron J, Luc G, Averna M, Stroes ES, Langslet G, Raal FJ, El Shahawy M, Koren MJ, Lepor NE, Lorenzato C, Pordy R, Chaudhari U, Kastelein JJ; ODYSSEY LONG TERM Investigators. Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2015;372:1489-1499.
323. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, Bhatt DL, Bittner VA, Diaz R, Edelberg JM, Goodman SG, Hanotin C, Harrington RA, Jukema JW, Lecorps G, Mahaffey KW, Moryusef A, Pordy R, Quintero K, Roe MT, Sasiela WJ, Tamby JF, Tricoci P, White HD, Zeiher AM; ODYSSEY OUTCOMES Committees and Investigators. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2018;379:2097-2107.
324. Schmidt AF, Pearce LS, Wilkins JT, Overington JP, Hingorani AD, Casas JP. PCSK9 monoclonal antibodies for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;4:CD0111-748.
325. Robinson JG, Rosenson RS, Farnier M, Chaudhari U, Sasiela WJ, Merlet L, Miller K, Kastelein JJ. Safety of very low low-density lipoprotein cholesterol levels with alirocumab: pooled data from randomized trials. *J Am Coll Cardiol* 2017;69:471-482.
326. Arbel R, Hammerman A, Triki N, Greenberg D. PCSK9 inhibitors may improve cardiovascular outcomes-Can we afford them? *Int J Cardiol* 2016;220:242-245.
327. Zhai C, Cong H, Liu Y, Zhang Y, Liu X, Zhang H, Ren Z. Effect of high-dose statin pretreatment on the incidence of periprocedural myocardial infarction in patients undergoing percutaneous coronary intervention: grading the evidence through a cumulative meta-analysis. *Clin Cardiol* 2015;38:668-678.
328. SOLVD Investigators, Yusuf S, Pitt B, Davis CE, Hood WB, Cohn JN. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991;325:293-302.
329. Pfeffer MA, Braunwald E, Moye LA, Basta L, Brown EJ Jr, Cuddy TE, Davis BR, Geltman EM, Goldman S, Flaker GC, Klein M, Lamas GA, Packer M, Rouleau J, Rouleau JL, Rutherford J, Wertheimer JH, Hawkins M; SAVE Investigators. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the survival and ventricular enlargement trial. The SAVE Investigators. *N Engl J Med* 1992;327:669-677.
330. Flather MD, Yusuf S, Kober L, Pfeffer M, Hall A, Murray G, Torp-Pedersen C, Ball S, Pogue J, Moye L, Braunwald E. Long-term ACE-inhibitor therapy in patients with heart failure or left-ventricular dysfunction: a systematic overview of data from individual patients. ACE-Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. *Lancet* 2000;355:1575-1581.
331. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators, Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. Effects of an angiotensin-convertingenzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med* 2000;342:145-153.
332. Fox KM; EUROpean trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease Investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet* 2003;362:782-788.
333. Dagenais GR, Pogue J, Fox K, Simoons ML, Yusuf S. Angiotensin-convertingenzyme inhibitors in stable vascular disease without left ventricular systolic dysfunction or heart failure: a combined analysis of three trials. *Lancet* 2006;368:581-588.
334. Patel A, ADVANCE Collaborative Group, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Woodward M, Billot L, Harrap S, Poulter N, Marre M, Cooper M, Glasziou P, Grobbee DE, Hamet P, Heller S, Liu LS, Mancia G, Mogensen CE, Pan CY, Rodgers A, Williams B. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007;370:829-840.
335. Braunwald E, Domanski MJ, Fowler SE, Geller NL, Gersh BJ, Hsia J, Pfeffer MA, Rice MM, Rosenberg YD, Rouleau JL; PEACE Trial Investigators. Angiotensin-converting-enzyme inhibition in stable coronary artery disease. *N Engl J Med* 2004;351:2058-2068.
336. Bangalore S, Fakhri R, Wandel S, Toklu B, Wandel J, Messerli FH. Renin angiotensin system inhibitors for patients with stable coronary artery disease without heart failure: systematic review and meta-analysis of randomized trials. *BMJ* 2017;356:j4.
337. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, Rouleau JL, Shi VC, Solomon SD, Swedberg K, Zile MR; PARADIGM-HF Investigators and Committees. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med* 2014;371:9931-004.
338. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, Palesky J, Wittes J. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 1999;341:709-717.
339. Rossignol P, Gierd N, Bakris G, Vardeny O, Claggett B, McMurray JJV, Swedberg K, Krum H, van Veldhuisen DJ, Shi H, Sparyers S, Vincent J, Fay R, Lamiral Z, Solomon SD, Zannad F, Pitt B. Impact of eplerenone on cardiovascular outcomes in heart failure patients with hypokalaemia. *Eur J Heart Fail* 2017;19:792-799.
340. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, Falk V, Gonzalez-Juanatey JR, Harjola VP, Jankowska EA, Jessup M, Linde C, Nihoyannopoulos P, Parissis JT, Pieske B, Riley JP, Rosano GMC, Ruilope LM, Ruschitzka F, Rutten FH, van der Meer P. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2016;37:2129-2200.
341. Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, Kirby A, Sourjina T, Peto R, Collins R, Simes R, Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005;366:1267-1278.
342. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhalra N, Peto R, Barnes EH, Keech A, Simes J, Collins R. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010;376:1670-1681.
343. Kernis SJ, Harjai KJ, Stone GW, Grines LL, Boura JA, O'Neill WW, Grines CL. Does beta-blocker therapy improve clinical outcomes of acute myocardial infarction after successful primary angioplasty? *J Am Coll Cardiol* 2004;43:1773-1779.
344. Manson JE, Hsia J, Johnson KC, Rossouw JE, Assaf AR, Lasser NL, Trevisan M, Black HR, Heckbert SR, Detrano R, Strickland OL, Wong ND, Crouse JR, Stein E, Cushman M; Women's Health Initiative Investigators. Estrogen plus progestin and the risk of coronary heart disease. *N Engl J Med* 2003;349:523-534.
345. Spertus JA, Salisbury AC, Jones PG, Conaway DG, Thompson RC. Predictors of quality-of-life benefit after percutaneous coronary intervention. *Circulation* 2004;110:3789-3794.
346. Steg PG, Greenlaw N, Tendera M, Tardif JC, Ferrari R, Al-Zaibag M, Dorian P, Hu D, Shalnova S, Sokn FJ, Ford I, Fox KM; Prospective Observational Longitudinal Registry of Patients With Stable Coronary Artery Disease (CLARIFY) Investigators. Prevalence of anginal symptoms and myocardial ischemia and their effect on clinical outcomes in outpatients with stable coronary artery disease: data from the International Observational CLARIFY Registry. *JAMA Intern Med* 2014;174:1651-1659.
347. Xaplanteris P, Fournier S, Pijls NHJ, Fearon WF, Barbato E, Tonino PAL, Engstrom T, Kaab S, Dambrink JH, Rioufol G, Toth

- GG, Piroth Z, Witt N, Frobert O, Kala P, Linke A, Jagic N, Mates M, Mavromatis K, Samady H, Irimpen A, Oldroyd K, Campo G, Rothenbuhler M, Juni P, De Bruyne B; FAME 2 Investigators. Five-year outcomes with PCI guided by fractional flow reserve. *N Engl J Med* 2018;379:250-259.
348. Trikalinos TA, Alsheikh-Ali AA, Tatsioni A, Nallamothu BK, Kent DM. Percutaneous coronary interventions for non-acute coronary artery disease: a quantitative 20-year synopsis and a network meta-analysis. *Lancet* 2009;373:911-918.
349. Stergiopoulos K, Brown DL. Initial coronary stent implantation with medical therapy vs medical therapy alone for stable coronary artery disease: meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2012;172:312-319.
350. Bangalore S, Pursnani S, Kumar S, Bagos PG. Percutaneous coronary intervention versus optimal medical therapy for prevention of spontaneous myocardial infarction in subjects with stable ischemic heart disease. *Circulation* 2013;127:769-781.
351. Windecker S, Stortecky S, Stefanini GG, da Costa BR, Rutjes AW, Di Nisio M, Silleta MG, Maione A, Alfonso F, Clemmensen PM, Collet JP, Cremer J, Falk V, Filippatos G, Hamm C, Head S, Kappetein AP, Kastrati A, Knuuti J, Landmesser U, Lauffer G, Neumann FJ, Richter D, Schaurte P, Sousa Uva M, Taggart DP, Torracca L, Valgimigli M, Wijns W, Witkowski A, Kolh P, Juni P. Revascularisation versus medical treatment in patients with stable coronary artery disease: network meta-analysis. *BMJ* 2014;348:g3859.
352. Zimmermann FM, Omerovic E, Fournier S, Kelbaek H, Johnson NP, Rothenbuhler M, Xaplanteris P, Abdel-Wahab M, Barbato E, Hofsten DE, Tonino PAL, Boxma-de Klerk BM, Fearon WF, Kober L, Smits PC, De Bruyne B, Pijls NHJ, Juni P, Engstrom T. Fractional flow reserve-guided percutaneous coronary intervention vs. medical therapy for patients with stable coronary lesions: meta-analysis of individual patient data. *Eur Heart J* 2019;40:180-186.
353. Gage RM, Burns KV, Bank AJ. Echocardiographic and clinical response to cardiac resynchronization therapy in heart failure patients with and without previous right ventricular pacing. *Eur J Heart Fail* 2014;16:1199-1205.
354. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, Klein H, Wilber DJ, Cannom DS, Daubert JP, Higgins SL, Brown MW, Andrews ML; Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial II Investigators. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2002;346:877-883.
355. Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, Freemantle N, Gras D, Kappenberger L, Tavazzi L; Cardiac Resynchronization-Heart Failure (CARE-HF) Study Investigators. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med* 2005;352:1539-1549.
356. Daubert C, Gold MR, Abraham WT, Ghio S, Hassager C, Goode G, Szili-Torok T, Linde C; REVERSE Study Group. Prevention of disease progression by cardiac resynchronization therapy in patients with asymptomatic or mildly symptomatic left ventricular dysfunction: insights from the European cohort of the REVERSE (Resynchronization Reverses Remodeling in Systolic Left Ventricular Dysfunction) trial. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:1837-1846.
357. Velazquez EJ, Lee KL, Deja MA, Jain A, Sopko G, Marchenko A, Ali IS, Pohost G, Gradinac S, Abraham WT, Yui M, Prabhakaran D, Szwed H, Ferrazzi P, Petrie MC, O'Connor CM, Panchavinnin P, She L, Bonow RO, Rankin GR, Jones RH, Rouleau JL; STICH Investigators. Coronary-artery bypass surgery in patients with left ventricular dysfunction. *N Engl J Med* 2011;364:1607-1616.
358. Petrie MC, Jhund PS, She L, Adlbrecht C, Doenst T, Panza JA, Hill JA, Lee KL, Rouleau JL, Prior DL, Ali IS, Maddury J, Golba KS, White HD, Carson P, Chrzanowski L, Romanov A, Miller AB, Velazquez EJ; STICH Trial Investigators. Ten-year outcomes after coronary artery bypass grafting according to age in patients with heart failure and left ventricular systolic dysfunction: an analysis of the extended follow-up of the STICH trial (Surgical Treatment for Ischemic Heart Failure). *Circulation* 2016;134:1314-1324.
359. Faris RF, Flather M, Purcell H, Poole-Wilson PA, Coats AJ. Diuretics for heart failure. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;1:CD003-838.
360. Faris R, Flather M, Purcell H, Henein M, Poole-Wilson P, Coats A. Current evidence supporting the role of diuretics in heart failure: a meta analysis of randomised controlled trials. *Int J Cardiol* 2002;82:149-158.
361. Hjalmarson A, Goldstein S, Fagerberg B, Wedel H, Waagstein F, Kjekshus J, Wikstrand J, El Allaf D, Vitovec J, Aldershvile J, Halinen M, Dietz R, Neuhaus KL, Janosi A, Thorgeirsson G, Dunselman PH, Gullestad L, Kuch J, Herlitz J, Rickenbacher P, Ball S, Gottlieb S, Deedwania P. Effects of controlled-release metoprolol on total mortality, hospitalizations, and well-being in patients with heart failure: the Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in congestive heart failure (MERIT-HF). MERIT-HF Study Group. *JAMA* 2000;283:1295-1302.
362. Packer M, Coats AJ, Fowler MB, Katus HA, Krum H, Mohacsi P, Rouleau JL, Tendera M, Castaigne A, Roecker EB, Schultz MK, DeMets DL; Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival Study Group. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001;344:1651-1658.
363. MERIT-HF Study Group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999;353:2001-2007.
364. Packer M, Fowler MB, Roecker EB, Coats AJ, Katus HA, Krum H, Mohacsi P, Rouleau JL, Tendera M, Staiger C, Holcslaw TL, Amann-Zalan I, DeMets DL; Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival (COPERNICUS) Study Group. Effect of carvedilol on the morbidity of patients with severe chronic heart failure: results of the carvedilol prospective randomized cumulative survival (COPERNICUS) study. *Circulation* 2002;106:2194-2199.
365. CIBIS-II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet* 1999;353:913.
366. Flather MD, Shibata MC, Coats AJ, Van Veldhuisen DJ, Parkhomenko A, Borbola J, Cohen-Solal A, Dumitrascu D, Ferrari R, Lechat P, Soler-Soler J, Tavazzi L, Spinarova L, Toman J, Bohm M, Anker SD, Thompson SG, Poole-Wilson PA; SENIORS Investigators. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *Eur Heart J* 2005;26:215-225.
367. Dargie HJ. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomised trial. *Lancet* 2001;357:1385-1390.
368. SOLVD Investigators, Yusuf S, Pitt B, Davis CE, Hood WB Jr, Cohn JN. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. *N Engl J Med* 1992;327:685-691.
369. Granger CB, McMurray JJ, Yusuf S, Held P, Michelson EL, Olofsson B, Ostergren J, Pfeffer MA, Swedberg K; CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced leftventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. *Lancet* 2003;362:772-776.
370. Zannad F, McMurray JJ, Krum H, van Veldhuisen DJ, Swedberg K, Shi H, Vincent J, Pocock SJ, Pitt B; EMPHASIS-HF Study Group. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med* 2011;364:1121.
371. Taylor AL, Ziesche S, Yancy C, Carson P, D'Agostino R Jr, Ferdinand K, Taylor M, Adams K, Sabolinski M, Worcel M, Cohn JN; African-American Heart Failure Trial Investigators. Combination of isosorbide dinitrate and hydralazine in blacks with heart failure. *N Engl J Med* 2004;351:2049-2057.
372. Swedberg K, Komajda M, Bohm M, Borer JS, Ford I, Dubost-Brama A, Lerebours G, Tavazzi L; SHIFT Investigators. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2010;376:875-885.
373. Fox K, Ford I, Steg PG, Tendera M, Robertson M, Ferrari R; BEAUTIFUL Investigators. Relationship between ivabradine treatment

- and cardiovascular outcomes in patients with stable coronary artery disease and left ventricular systolic dysfunction with limiting angina: a subgroup analysis of the randomized, controlled BEAUTIFUL trial. *Eur Heart J* 2009;30:2337-2345.
374. Packer M, O'Connor CM, Ghali JK, Pressler ML, Carson PE, Belkin RN, Miller AB, Neuberg GW, Frid D, Wertheimer JH, Cropp AB, DeMets DL. Effect of amlodipine on morbidity and mortality in severe chronic heart failure. Prospective Randomized Amlodipine Survival Evaluation Study Group. *N Engl J Med* 1996;335:1107-1114.
375. Wijesundera HC, Hansen MS, Stanton E, Cropp AS, Hall C, Dhalla NS, Ghali J, Rouleau JL; PRAISE II Investigators. Neurohormones and oxidative stress in nonischemic cardiomyopathy: relationship to survival and the effect of treatment with amlodipine. *Am Heart J* 2003;146:291-297.
376. Desai AS, Fang JC, Maisel WH, Baughman KL. Implantable defibrillators for the prevention of mortality in patients with nonischemic cardiomyopathy: a metaanalysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2004;292:2874-2879.
377. Kadish A, Dyer A, Daubert JP, Quigg R, Estes NA, Anderson KP, Calkins H, Hoch D, Goldberger J, Shalaby A, Sanders WE, Schaechter A, Levine JH; Defibrillators in Non-Ischemic Cardiomyopathy Treatment Evaluation (DEFINITE) Investigators. Prophylactic defibrillator implantation in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2004;350:2151-2158.
378. Hohnloser SH, Kuck KH, Dorian P, Roberts RS, Hampton JR, Hatala R, Fain E, Gent M, Connolly SJ; DINAMIT Investigators. Prophylactic use of an implantable cardioverter-defibrillator after acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2004;351:2481-2488.
379. Antiarrhythmics versus Implantable Defibrillators (AVID) Investigators. A comparison of antiarrhythmic-drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from near-fatal ventricular arrhythmias. *N Engl J Med* 1997;337:1576-1583.
380. Connolly SJ, Hallstrom AP, Cappato R, Schron EB, Kuck KH, Zipes DP, Greene HL, Boczor S, Domanski M, Follmann D, Gent M, Roberts RS. Meta-analysis of the implantable cardioverter defibrillator secondary prevention trials. AVID, CASH and CIDS studies. Antiarrhythmics vs Implantable Defibrillator study. Cardiac Arrest Study Hamburg. Canadian Implantable Defibrillator Study. *Eur Heart J* 2000;21:2071-2078.
381. Connolly SJ, Gent M, Roberts RS, Dorian P, Roy D, Sheldon RS, Mitchell LB, Green MS, Klein GJ, O'Brien B. Canadian implantable defibrillator study (CIDS): a randomized trial of the implantable cardioverter defibrillator against amiodarone. *Circulation* 2000;101:1297-1302.
382. Kuck KH, Cappato R, Siebels J, Ruppel R. Randomized comparison of antiarrhythmic drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from cardiac arrest: the Cardiac Arrest Study Hamburg (CASH). *Circulation* 2000;102:748-754.
383. Linde C, Abraham WT, Gold MR, St John Sutton M, Ghio S, Daubert C; REVERSE (REsynchronization reVERses Remodeling in Systolic left vEntricular dysfunction) Study Group. Randomized trial of cardiac resynchronization in mildly symptomatic heart failure patients and in asymptomatic patients with left ventricular dysfunction and previous heart failure symptoms. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:1834-1843.
384. Linde C, Gold MR, Abraham WT, St John Sutton M, Ghio S, Cerkvencik J, Daubert C; REsynchronization reVERses Remodeling in Systolic left vEntricular dysfunction Study Group. Long-term impact of cardiac resynchronization therapy in mild heart failure: 5-year results from the REsynchronization reVERses Remodeling in Systolic left vEntricular dysfunction (REVERSE) study. *Eur Heart J* 2013;34:2592-2599.
385. Cazeau S, Leclercq C, Lavergne T, Walker S, Varma C, Linde C, Garrigue S, Kappenberger L, Haywood GA, Santini M, Bailleul C, Daubert JC; Multisite Stimulation in Cardiomyopathies (MUSTIC) Study Investigators. Effects of multisite biventricular pacing in patients with heart failure and intraventricular conduction delay. *N Engl J Med* 2001;344:873-880.
386. Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, Freemantle N, Gras D, Kappenberger L, Tavazzi L. Longer-term effects of cardiac resynchronization therapy on mortality in heart failure [the CARDiac REsynchronization-Heart Failure (CARE-HF) trial extension phase]. *Eur Heart J* 2006;27:1928-1932.
387. Cleland JG, Freemantle N, Erdmann E, Gras D, Kappenberger L, Tavazzi L, Daubert JC. Long-term mortality with cardiac resynchronization therapy in the Cardiac Resynchronization-Heart Failure (CARE-HF) trial. *Eur J Heart Fail* 2012;14:628-634.
388. Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, Krueger S, Kass DA, De Marco T, Carson P, DiCarlo L, DeMets D, White BG, DeVries DW, Feldman AM; Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillation in Heart Failure (COMPANION) Investigators. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Engl J Med* 2004;350:2140-2150.
389. Cleland JG, Abraham WT, Linde C, Gold MR, Young JB, Claude Daubert J, Sherfese L, Wells GA, Tang AS. An individual patient meta-analysis of five randomized trials assessing the effects of cardiac resynchronization therapy on morbidity and mortality in patients with symptomatic heart failure. *Eur Heart J* 2013;34:3547-3556.
390. Tang AS, Wells GA, Talajic M, Arnold MO, Sheldon R, Connolly S, Hohnloser SH, Nichol G, Birnie DH, Sapp JL, Yee R, Healey JS, Rouleau JL; Resynchronization-Defibrillation for Ambulatory Heart Failure Trial Investigators. Cardiac-resynchronization therapy for mild-to-moderate heart failure. *N Engl J Med* 2010;363:2385-2395.
391. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, Klein H, Brown MW, Daubert JP, Estes NA III, Foster E, Greenberg H, Higgins SL, Pfeffer MA, Solomon SD, Wilber D, Zareba W; MADIT-CRT Trial Investigators. Cardiac-resynchronization therapy for the prevention of heart-failure events. *N Engl J Med* 2009;361:1329-1338.
392. Goldenberg I, Kutryfa V, Klein HU, Cannom DS, Brown MW, Dan A, Daubert JP, Estes NA III, Foster E, Greenberg H, Kautzner J, Klempfner R, Kuniss M, Merkely B, Pfeffer MA, Quesada A, Viskin S, McNitt S, Polonsky B, Ghanem A, Solomon SD, Wilber D, Zareba W, Moss AJ. Survival with cardiac resynchronization therapy in mild heart failure. *N Engl J Med* 2014;370: 1694-1701.
393. Phillips CO, Wright SM, Kern DE, Singa RM, Shepperd S, Rubin HR. Comprehensive discharge planning with postdischarge support for older patients with congestive heart failure: a meta-analysis. *JAMA* 2004;291: 1358-1367.
394. Stewart S, Vandenbroek AJ, Pearson S, Horowitz JD. Prolonged beneficial effects of a home-based intervention on unplanned readmissions and mortality among patients with congestive heart failure. *Arch Intern Med* 1999;159:257-261.
395. McAlister FA, Stewart S, Ferrua S, McMurray JJ. Multidisciplinary strategies for the management of heart failure patients at high risk for admission: a systematic review of randomized trials. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:810-819.
396. Feltner C, Jones CD, Cene CW, Zheng ZJ, Sueta CA, Coker-Schwimmer EJ, Arvanitis M, Lohr KN, Middleton JC, Jonas DE. Transitional care interventions to prevent readmissions for persons with heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2014;160:774-784.
397. Pursnani S, Korley F, Gopaul R, Kanade P, Chandra N, Shaw RE, Bangalore S. Percutaneous coronary intervention versus optimal medical therapy in stable coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Circ Cardiovasc Interv* 2012;5:476-490.
398. Lindholm D, Lindback J, Armstrong PW, Budaj A, Cannon CP, Granger CB, Hagstrom E, Held C, Koenig W, Ostlund O, Stewart RAH, Soffer J, White HD, de Winter RJ, Steg PG, Siegbahn A, Kleber ME, Dressel A, Grammer TB, Marz W, Wallentin L. Biomarker-based risk model to predict cardiovascular mortality in patients with stable coronary disease. *J Am Coll Cardiol* 2017;70: 813-826.
399. Hemingway H, Philipson P, Chen R, Fitzpatrick NK, Damant J, Shipley M, Abrams KR, Moreno S, McAllister KS, Palmer S, Kaski

- JC, Timmis AD, Hingorani AD. Evaluating the quality of research into a single prognostic biomarker: a systematic review and meta-analysis of 83 studies of C-reactive protein in stable coronary artery disease. *PLoS Med* 2010;7:e1000-286.
400. Rapsomaniki E, Shah A, Perel P, Denaxas S, George J, Nicholas O, Udumyan R, Feder GS, Hingorani AD, Timmis A, Smeeth L, Hemingway H. Prognostic models for stable coronary artery disease based on electronic health record cohort of 102 023 patients. *Eur Heart J* 2014;35:844-852.
401. Eapen DJ, Manocha P, Patel RS, Hammad M, Veledar E, Wassel C, Nanjundappa RA, Sikora S, Malayter D, Wilson PW, Sperling L, Quyyumi AA, Epstein SE. Aggregate risk score based on markers of inflammation, cell stress, and coagulation is an independent predictor of adverse cardiovascular outcomes. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:329-337.
402. Inouye M, Abraham G, Nelson CP, Wood AM, Sweeting MJ, Dudbridge F, Lai FY, Kaptoge S, Brozynska M, Wang T, Ye S, Webb TR, Rutter MK, Tzoulaki I, Patel RS, Loos RJF, Keavney B, Hemingway H, Thompson J, Watkins H, Deloukas P, Di Angelantonio E, Butterworth AS, Danesh J, Samani NJ; UK Biobank CardioMetabolic Consortium CHD Working Group. Genomic risk prediction of coronary artery disease in 480,000 adults: implications for primary prevention. *J Am Coll Cardiol* 2018;72:1883-1893.
403. Tada H, Melander O, Louie JZ, Catanese JJ, Rowland CM, Devlin JJ, Kathiresan S, Shiffman D. Risk prediction by genetic risk scores for coronary heart disease is independent of self-reported family history. *Eur Heart J* 2016;37:561-567.
404. Pereira A, Mendonca MI, Sousa AC, Borges S, Freitas S, Henriques E, Rodrigues M, Freitas AI, Guerra G, Ornelas I, Pereira D, Brehm A, Palma Dos Reis R. Genetic risk score and cardiovascular mortality in a southern European population with coronary artery disease. *Int J Clin Pract* 2017;71:e12956.
405. Christiansen MK, Nyegaard M, Larsen SB, Grove EL, Wurtz M, Neergaard-Petersen S, Hvas AM, Jensen HK, Kristensen SD. A genetic risk score predicts cardiovascular events in patients with stable coronary artery disease. *Int J Cardiol* 2017;241:411-416.
406. Vaara S, Tikkanen E, Parkkonen O, Lokki ML, Ripatti S, Perola M, Nieminen MS, Sinisalo J. Genetic risk scores predict recurrence of acute coronary syndrome. *Circ Cardiovasc Genet* 2016;9:172-178.
407. Mega JL, Stitzel NO, Smith JG, Chasman DI, Caulfield M, Devlin JJ, Nordio F, Hyde C, Cannon CP, Sacks F, Poulter N, Sever P, Ridker PM, Braunwald E, Melander O, Kathiresan S, Sabatine MS. Genetic risk, coronary heart disease events, and the clinical benefit of statin therapy: an analysis of primary and secondary prevention trials. *Lancet* 2015;385:2264-2271.
408. Harb SC, Marwick TH. Prognostic value of stress imaging after revascularization: a systematic review of stress echocardiography and stress nuclear imaging. *Am Heart J* 2014;167:7785.
409. Bugiardini R, Bairey Merz CN. Angina with "normal" coronary arteries: a changing philosophy. *JAMA* 2005;293:477-484.
410. Vermeltfoort IA, Raijmakers PG, Odekerken DA, Kuijper AF, Zwijnenburg A, Teule GJ. Association between anxiety disorder and the extent of ischemia observed in cardiac syndrome X. *J Nucl Cardiol* 2009;16:405-410.
411. Asbury EA, Creed F, Collins P. Distinct psychosocial differences between women with coronary heart disease and cardiac syndrome X. *Eur Heart J* 2004;25:1695-1701.
412. Sara JD, Widmer RJ, Matsuzawa Y, Lennon RJ, Lerman LO, Lerman A. Prevalence of coronary microvascular dysfunction among patients with chest pain and nonobstructive coronary artery disease. *JACC Cardiovasc Interv* 2015;8:1445-1453.
413. Lee BK, Lim HS, Fearon WF, Yong AS, Yamada R, Tanaka S, Lee DP, Yeung AC, Tremmel JA. Invasive evaluation of patients with angina in the absence of obstructive coronary artery disease. *Circulation* 2015;131:1054-1060.
414. Ford TJ, Stanley B, Good R, Rocchiccioli P, McEntegart M, Watkins S, Eteiba H, Shaikat A, Lindsay M, Robertson K, Hood S, McGeoch R, McDade R, Yie E, Sidik N, McCartney P, Corcoran D, Colli-son D, Rush C, McConnachie A, Touyz RM, Oldroyd KG, Berry C. Stratified medical therapy using invasive coronary function testing in angina: the CorMicA trial. *J Am Coll Cardiol* 2018;72:2841-2855.
415. Ong P, Camici PG, Beltrame JF, Crea F, Shimokawa H, Sechtem U, Kaski JC, Bairey Merz CN; Coronary Vasomotion Disorders International Study Group (COVADIS). International standardization of diagnostic criteria for microvascular angina. *Int J Cardiol* 2018;250:1620.
416. Mygind ND, Michelsen MM, Pena A, Frestad D, Dose N, Aziz A, Faber R, Host N, Gustafsson I, Hansen PR, Hansen HS, Bairey Merz CN, Kastrup J, Prescott E. Coronary microvascular function and cardiovascular risk factors in women with angina pectoris and no obstructive coronary artery disease: the iPOWER study. *J Am Heart Assoc* 2016;5:e003-064.
417. Crea F, Camici PG, Bairey Merz CN. Coronary microvascular dysfunction: an update. *Eur Heart J* 2014;35:1101-1111.
418. van de Hoef TP, van Lavieren MA, Damman P, Delewi R, Piek MA, Chamuleau SA, Voskuil M, Henriques JP, Koch KT, de Winter RJ, Spaan JA, Siebes M, Tijssen JG, Meuwissen M, Piek JJ. Physiological basis and long-term clinical outcome of discordance between fractional flow reserve and coronary flow velocity reserve in coronary stenoses of intermediate severity. *Circ Cardiovasc Interv* 2014;7:301-311.
419. Pepine CJ, Anderson RD, Sharaf BL, Reis SE, Smith KM, Handberg EM, Johnson BD, Sopko G, Bairey Merz CN. Coronary microvascular reactivity to adenosine predicts adverse outcome in women evaluated for suspected ischemia results from the National Heart, Lung and Blood Institute WISE (Women's Ischemia Syndrome Evaluation) study. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:2825-2832.
420. Taqueti VR, Everett BM, Murthy VL, Gaber M, Foster CR, Hainer J, Blankstein R, Dorbala S, Di Carli MF. Interaction of impaired coronary flow reserve and cardiomyocyte injury on adverse cardiovascular outcomes in patients without overt coronary artery disease. *Circulation* 2015;131:528-535.
421. Murthy VL, Naya M, Foster CR, Gaber M, Hainer J, Klein J, Dorbala S, Blankstein R, Di Carli MF. Association between coronary vascular dysfunction and cardiac mortality in patients with and without diabetes mellitus. *Circulation* 2012;126:1858-1868.
422. Lee JM, Jung JH, Hwang D, Park J, Fan Y, Na SH, Doh JH, Nam CW, Shin ES, Koo BK. Coronary flow reserve and microcirculatory resistance in patients with intermediate coronary stenosis. *J Am Coll Cardiol* 2016;67:1158-1169.
423. Lee JM, Choi KH, Hwang D, Park J, Jung JH, Kim HY, Jung HW, Cho YK, Yoon HJ, Song YB, Hahn JY, Doh JH, Nam CW, Shin ES, Hur SH, Koo BK. Prognostic implication of fractional flow reserve measurement in patients undergoing fractional flow reserve measurement. *JACC Cardiovasc Interv* 2018;11:1423-1433.
424. Radico F, Cicchitti V, Zimarino M, De Caterina R. Angina pectoris and myocardial ischemia in the absence of obstructive coronary artery disease: practical considerations for diagnostic tests. *JACC Cardiovasc Interv* 2014;7:453-463.
425. Mejia-Renteria H, van der Hoeven N, van de Hoef TP, Heemelaar J, Ryan N, Lerman A, van Royen N, Escaned J. Targeting the dominant mechanism of coronary microvascular dysfunction with intracoronary physiology tests. *Int J Cardiovasc Imaging* 2017;33:1041-1059.
426. Leung M, Juergens CP, Lo ST, Leung DY. Evaluation of coronary microvascular function by left ventricular contractile reserve with low-dose dobutamine echocardiography. *EuroIntervention* 2014;9:1202-1209.
427. Sicari R, Rigo F, Cortigiani L, Gherardi S, Galderisi M, Picano E. Additive prognostic value of coronary flow reserve in patients with chest pain syndrome and normal or near-normal coronary arteries. *Am J Cardiol* 2009;103:626-631.
428. Liu A, Wijesurendra RS, Liu JM, Forfar JC, Channon KM, Jerosch-Herold M, Piechnik SK, Neubauer S, Kharbada RK, Ferreira VM. Diagnosis of microvascular angina using cardiac magnetic resonance. *J Am Coll Cardiol* 2018;71:969-979.
429. Vermeltfoort IA, Bondarenko O, Raijmakers PG, Odekerken DA, Kuijper AF, Zwijnenburg A, van der Vis-Melsen MJ, Twisk JW, Beek

- AM, Teule GJ, van Rossum AC. Is subendocardial ischaemia present in patients with chest pain and normal coronary angiograms? A cardiovascular MR study. *Eur Heart J* 2007;28:1554-1558.
430. Shufelt CL, Thomson LE, Goykhman P, Agarwal M, Mehta PK, Sedlak T, Li N, Gill E, Samuels B, Azabal B, Kar S, Kothawade K, Minissian M, Slomka P, Berman DS, Bairey Merz CN. Cardiac magnetic resonance imaging myocardial perfusion reserve index assessment in women with microvascular coronary dysfunction and reference controls. *Cardiovasc Diagn Ther* 2013;3:153-160.
431. Taqueti VR, Hachamovitch R, Murthy VL, Naya M, Foster CR, Hainer J, Dorbala S, Blankstein R, Carli MF Di. Global coronary flow reserve is associated with adverse cardiovascular events independently of luminal angiographic severity and modifies the effect of early revascularization. *Circulation* 2015;131:1927.
432. Echavarría-Pinto M, Escaned J, Macías E, Medina M, Gonzalo N, Petraco R, Sen S, Jimenez-Quevedo P, Hernandez R, Mila R, Ibanez B, Nunez-Gil JJ, Fernandez C, Alfonso F, Banelos C, Garcia E, Davies J, Fernandez-Ortiz A, Macaya C. Disturbed coronary hemodynamics in vessels with intermediate stenoses evaluated with fractional flow reserve: a combined analysis of epicardial and microcirculatory involvement in ischemic heart disease. *Circulation* 2013;128:2557-2566.
433. Nolte F, van de Hoef TP, Meuwissen M, Voskuil M, Chamuleau SA, Henriques JP, Verberne HJ, van Eck-Smit BL, Koch KT, de Winter RJ, Spaan JA, Tijssen JG, Siebes M, Piek JJ. Increased hyperaemic coronary microvascular resistance adds to the presence of myocardial ischaemia. *EuroIntervention* 2014;9: 1423-1431.
434. Gutierrez E, Flammer AJ, Lerman LO, Elizaga J, Lerman A, Fernandez-Aviles F. Endothelial dysfunction over the course of coronary artery disease. *Eur Heart J* 2013;34:3175-3181.
435. Matsuzawa Y, Sugiyama S, Sugamura K, Nozaki T, Ohba K, Konishi M, Matsubara J, Sumida H, Kaikita K, Kojima S, Nagayoshi Y, Yamamuro M, Izumiya Y, Iwashita S, Matsui K, Jinnouchi H, Kimura K, Umemura S, Ogawa H. Digital assessment of endothelial function and ischemic heart disease in women. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:1688-1696.
436. Pauly DF, Johnson BD, Anderson RD, Handberg EM, Smith KM, Cooper-DeHoff RM, Sopko G, Sharaf BM, Kelsey SF, Merz CN, Pepine CJ. In women with symptoms of cardiac ischemia, nonobstructive coronary arteries, and microvascular dysfunction, angiotensin-converting enzyme inhibition is associated with improved microvascular function: a double-blind randomized study from the National Heart, Lung and Blood Institute Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE). *Am Heart J* 2011;162:678-684.
437. Ong P, Athanasiadis A, Sechtem U. Pharmacotherapy for coronary microvascular dysfunction. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* 2015;1:6571.
438. Ong P, Athanasiadis A, Borgulya G, Vokshi I, Bastiaenen R, Kubik S, Hill S, Schaufele T, Mahrholdt H, Kaski JC, Sechtem U. Clinical usefulness, angiographic characteristics, and safety evaluation of intracoronary acetylcholine provocation testing among 921 consecutive white patients with unobstructed coronary arteries. *Circulation* 2014;129:1723-1730.
439. Schoenenberger AW, Adler E, Gujer S, Jamshidi P, Kobza R, Stuck AE, Resink TJ, Erne P. Prognostic value of an abnormal response to acetylcholine in patients with angina and non-obstructive coronary artery disease: long-term follow-up of the Heart Quest cohort. *Int J Cardiol* 2016;221:539-545.
440. Aziz A, Hansen HS, Sechtem U, Prescott E, Ong P. Sex-related differences in vasomotor function in patients with angina and unobstructed coronary arteries. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:2349-2358.
441. Brainin P, Frestad D, Prescott E. The prognostic value of coronary endothelial and microvascular dysfunction in subjects with normal or non-obstructive coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol* 2018;254:19.
442. Beltrame JF, Crea F, Kaski JC, Ogawa H, Ong P, Sechtem U, Shimokawa H, Bairey Merz CN; Coronary Vasomotion Disorders International Study Group (COVADIS). International standardization of diagnostic criteria for vasospastic angina. *Eur Heart J* 2017;38:2565-2568.
443. Ong P, Athanasiadis A, Perne A, Mahrholdt H, Schaufele T, Hill S, Sechtem U. Coronary vasomotor abnormalities in patients with stable angina after successful stent implantation but without in-stent restenosis. *Clin Res Cardiol* 2014;103:1119.
444. Tsuburaya R, Takahashi J, Nakamura A, Nozaki E, Sugi M, Yamamoto Y, Hiramoto T, Horiguchi S, Inoue K, Goto T, Kato A, Shinozaki T, Ishida E, Miyata S, Yasuda S, Shimokawa H; NOVEL Investigators. Beneficial effects of longacting nifedipine on coronary vasomotion abnormalities after drug-eluting stent implantation: the NOVEL study. *Eur Heart J* 2016;37:2713-2721.
445. JCS Joint Working Group. Guidelines for diagnosis and treatment of patients with vasospastic angina (Coronary Spastic Angina) (JCS 2013). *Circ J* 2014;78:2779-2801.
446. Takagi Y, Yasuda S, Takahashi J, Tsunoda R, Ogata Y, Seki A, Sumiyoshi T, Matsui M, Goto T, Tanabe Y, Sueda S, Sato T, Ogawa S, Kubo N, Momomura S, Ogawa H, Shimokawa H; Japanese Coronary Spasm Association. Clinical implications of provocation tests for coronary artery spasm: safety, arrhythmic complications, and prognostic impact: multicentre registry study of the Japanese Coronary Spasm Association. *Eur Heart J* 2013;34:258-267.
447. Buxton A, Goldberg S, Hirshfeld JW, Wilson J, Mann T, Williams DO, Overlie P, Oliva P. Refractory ergonovine-induced coronary vasospasm: importance of intracoronary nitroglycerin. *Am J Cardiol* 1980;46:329-334.
448. Laaksonen R, Ekroos K, Sysi-Aho M, Hilvo M, Vihervaara T, Kauhane D, Suoniemi M, Hurme R, Marz W, Scharnagl H, Stojakovic T, Vlachopoulou E, Lokki ML, Nieminen MS, Klingenberg R, Matter CM, Hornemann T, Juni P, Rodondi N, Raber L, Windecker S, Gencer B, Pedersen ER, Tell GS, Nygard O, Mach F, Sinisalo J, Lüscher TF. Plasma ceramides predict cardiovascular death in patients with stable coronary artery disease and acute coronary syndromes beyond LDL-cholesterol. *Eur Heart J* 2016;37:1967-1976.
449. Yeboah J, McClelland RL, Polonsky TS, Burke GL, Sibley CT, O'Leary D, Carr JJ, Goff DC, Greenland P, Herrington DM. Comparison of novel risk markers for improvement in cardiovascular risk assessment in intermediate-risk individuals. *JAMA* 2012;308:788-795.
450. Zellweger MJ, Hachamovitch R, Kang X, Hayes SW, Friedman JD, Germano G, Berman DS. Threshold, incidence, and predictors of prognostically high-risk silent ischemia in asymptomatic patients without prior diagnosis of coronary artery disease. *J Nucl Cardiol* 2009;16:193-200.
451. Dahle'n T, Edgren G, Lambe M, Ho'nglund M, Bjo'rkholm M, Sandin F, Sjölander A, Richter J, Olsson-Stromberg U, Ohm L, Beck M, Stenke L; Swedish CML Group and the Swedish CML Register Group. Cardiovascular events associated with use of tyrosine kinase inhibitors in chronic myeloid leukemia: a populationbased cohort study. *Ann Intern Med* 2016;165:161-166.
452. Darby S, McGale P, Peto R, Granath F, Hall P, Ekobom A. Mortality from cardiovascular disease more than 10 years after radiotherapy for breast cancer: nationwide cohort study of 90 000 Swedish women. *BMJ* 2003;326: 256-257.
453. Hoening MJ, Botma A, Aleman BM, Baaijens MH, Bartelink H, Klijn JG, Taylor CW, van Leeuwen FE. Long-term risk of cardiovascular disease in 10-year survivors of breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2007;99:365-375.
454. Peters MJ, Symmons DP, McCarey D, Dijkmans BA, Nicola P, Kvien TK, McInnes IB, Haentzschel H, Gonzalez-Gay MA, Provan S, Semb A, Sidiropoulos P, Kitas G, Smulders YM, Soubrier M, Szekanecz Z, Sattar N, Nurmohamed MT. EULAR evidence-based recommendations for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis* 2010;69:325-331.
455. Scientific Steering Committee on behalf of the Simon Broome Register Group. Risk of fatal coronary heart disease in familial hypercholesterolaemia. *BMJ* 1991;303:893-896.
456. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, Ginsberg HN, Masana L, Descamps OS, Wiklund O, Hegele RA, Raal FJ, Defesche JC, Wiegman A, Santos RD, Watts GF, Parhofer KG, Hovingh

- GK, Kovanen PT, Boileau C, Averna M, Boren J, Bruckert E, Capapano AL, Kuivenhoven JA, Pajukanta P, Ray K, Stalenhoef AF, Stroes E, Taskinen MR, Tybjaerg-Hansen A; European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: consensus statement of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J* 2013;34:34783490a.
457. Zeb I, Budoff M. Coronary artery calcium screening: does it perform better than other cardiovascular risk stratification tools? *Int J Mol Sci* 2015;16:6606-6620.
458. Gupta A, Kesavabhotla K, Baradaran H, Kamel H, Pandya A, Giambrone AE, Wright D, Pain KJ, Mtui EE, Suri JS, Sanelli PC, Mushlin AI. Plaque echolucency and stroke risk in asymptomatic carotid stenosis: a systematic review and metaanalysis. *Stroke* 2015;46:9197.
459. Ankle Brachial Index Collaboration, Fowkes FG, Murray GD, Butcher I, Heald CL, Lee RJ, Chambless LE, Folsom AR, Hirsch AT, Dramaix M, deBacker G, Wautrecht JC, Kornitzer M, Newman AB, Cushman M, Sutton-Tyrrell K, Fowkes FG, Lee AJ, Price JF, d'Agostino RB, Murabito JM, Norman PE, Jamrozik K, Curb JD, Masaki KH, Rodriguez BL, Dekker JM, Bouter LM, Heine RJ, Nijpels G, Stehouwer CD, Ferrucci L, McDermott MM, Stoffers HE, Hooij JD, Knottnerus JA, Ogren M, Hedblad B, Witteman JC, Breteler MM, Hunink MG, Hofman A, Criqui MH, Langer RD, Fronck A, Hiatt WR, Hamman R, Resnick HE, Guralnik J, McDermott MM. Ankle brachial index combined with Framingham Risk Score to predict cardiovascular events and mortality: a metaanalysis. *JAMA* 2008;300:197-208.
460. Den Ruijter HM, Peters SA, Anderson TJ, Britton AR, Dekker JM, Eijkemans MJ, Engstrom G, Evans GW, de Graaf J, Grobbee DE, Hedblad B, Hofman A, Holewijn S, Ikeda A, Kavousi M, Kitagawa K, Kitamura A, Koffijberg H, Lonn EM, Lorenz MW, Mathiesen EB, Nijpels G, Okazaki S, O'Leary DH, Polak JF, Price JF, Robertson C, Rembold CM, Rosvall M, Rundek T, Salonen JT, Sitzer M, Stehouwer CD, Witteman JC, Moons KG, Bots ML. Common carotid intima-media thickness measurements in cardiovascular risk prediction: a meta-analysis. *JAMA* 2012;308:796-803.
461. Ioannidis JP, Tzoulaki I. Minimal and null predictive effects for the most popular blood biomarkers of cardiovascular disease. *Circ Res* 2012;110:658-662.
462. Wurtz P, Havulinna AS, Soininen P, Tynkkynen T, Prieto-Merino D, Tillin T, Ghorbani A, Artati A, Wang Q, Tiainen M, Kangas AJ, Kettunen J, Kaikkonen J, Mikkilä V, Jula A, Kahonen M, Lehtimäki T, Lawlor DA, Gaunt TR, Hughes AD, Sattar N, Illig T, Adamski J, Wang TJ, Perola M, Ripatti S, Vasana RS, Raitakari OT, Gerszten RE, Casas JP, Chaturvedi N, Ala-Korpela M, Salomaa V. Metabolite profiling and cardiovascular event risk: a prospective study of 3 population-based cohorts. *Circulation* 2015;131:774-785.
463. Ettehad D, Emdin CA, Kiran A, Anderson SG, Callender T, Emberson J, Chalmers J, Rodgers A, Rahimi K. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2016;387:957-967.
464. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, Clement DL, Coca A, de Simone G, Dominiczak A, Kahan T, Mahfoud F, Redon J, Ruijlope L, Zanchetti A, Kerins M, Kjeldsen SE, Kreutz R, Laurent S, Lip GYH, McManus R, Narkiewicz K, Ruschitzka F, Schmieder RE, Shlyakhto E, Tsioufis C, Aboyans V, Desormais I. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* 2018;39:3021-3104.
465. Vidal-Petiot E, Ford I, Greenlaw N, Ferrari R, Fox KM, Tardif JC, Tendera M, Tavazzi L, Bhatt DL, Steg PG; CLARIFY Investigators. Cardiovascular event rates and mortality according to achieved systolic and diastolic blood pressure in patients with stable coronary artery disease: an international cohort study. *Lancet* 2016;388:2142-2152.
466. Bohm M, Schumacher H, Teo KK, Lonn EM, Mahfoud F, Mann JFE, Mancia G, Redon J, Schmieder RE, Sliwa K, Weber MA, Williams B, Yusuf S. Achieved blood pressure and cardiovascular outcomes in high-risk patients: results from ONTARGET and TRANSCEND trials. *Lancet* 2017;389:2226-2237.
467. Law MR, Morris JK, Wald NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *BMJ* 2009;338:b1665.
468. Fried LF, Emanuele N, Zhang JH, Brophy M, Conner TA, Duckworth W, Leehey DJ, McCullough PA, O'Connor T, Palevsky PM, Reilly RF, Seliger SL, Warren SR, Watnick S, Peduzzi P, Guarino P, VA NEPHRON-D Investigators. Combined angiotensin inhibition for the treatment of diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 2013;369:1892-1903.
469. ONTARGET Investigators, Yusuf S, Teo KK, Pogue J, Dyal L, Copland I, Schumacher H, Dagenais G, Sleight P, Anderson C. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008;358:1547-1559.
470. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension. I. Overview, meta-analyses, and metaregression analyses of randomized trials. *J Hypertens* 2014;32:2285-2295.
471. Williamson JD, Supiano MA, Applegate WB, Berlowitz DR, Campbell RC, Chertow GM, Fine LJ, Haley WE, Hawfield AT, Ix JH, Kitzman DW, Kostis JB, Krousel-Wood MA, Launer LJ, Oparil S, Rodriguez CJ, Roumie CL, Shorr RI, Sink KM, Wadley VG, Whelton PK, Whittle J, Woolard NF, Wright JT Jr, Pajewski NM; SPRINT Research Group. Intensive vs standard blood pressure control and cardiovascular disease outcomes in adults aged >_75 years: a randomized clinical trial. *JAMA* 2016;315:2673-2682.
472. Odden MC, McClure LA, Sawaya BP, White CL, Peralta CA, Field TS, Hart RG, Benavente OR, Pergola PE. Achieved blood pressure and outcomes in the secondary prevention of small subcortical strokes trial. *Hypertension* 2016;67:6369.
473. Witberg G, Regev E, Chen S, Assali A, Barbash IM, Planer D, Vaknin-Assa H, Guetta V, Vukasinovic V, Orvin K, Danenberg HD, Segev A, Kornowski R. The prognostic effects of coronary disease severity and completeness of revascularization on mortality in patients undergoing transcatheter aortic valve replacement. *JACC Cardiovasc Interv* 2017;10:1428-1435.
474. Chakravarty T, Sharma R, Abramowitz Y, Kapadia S, Latib A, Jilaihawi H, Poddar KL, Giustino G, Ribeiro HB, Tchetché D, Monteil B, Testa L, Tarantini G, Facchin M, Lefevre T, Lindman BR, Hariri B, Patel J, Takahashi N, Matar G, Mirocha J, Cheng W, Tuzcu ME, Sievert H, Rodes-Cabau J, Colombo A, Finkelstein A, Fajadet J, Makkari RR. Outcomes in patients with transcatheter aortic valve replacement and left main stenting: the TAVR-LM registry. *J Am Coll Cardiol* 2016;67:951-960.
475. Rafique AM, Biner S, Ray I, Forrester JS, Tolstrup K, Siegel RJ. Meta-analysis of prognostic value of stress testing in patients with asymptomatic severe aortic stenosis. *Am J Cardiol* 2009;104:972-977.
476. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, De Bonis M, Hamm C, Holm PJ, lung B, Lancellotti P, Lansac E, Rodriguez Munoz D, Rosenhek R, Sjogren J, Tornos Mas P, Vahanian A, Walther T, Wendler O, Windecker S, Zamorano JL. 2017 ESC/ EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J* 2017;38:2739-2791.
477. Zimmer RJ, Lee MS. Transplant coronary artery disease. *JACC Cardiovasc Interv* 2010;3:367-377.
478. Okada K, Fearon WF, Luikart H, Kitahara H, Otagiri K, Tanaka S, Kimura T, Yock PG, Fitzgerald PJ, Yeung AC, Valentine HA, Khush KK, Honda Y. Attenuated-signal plaque progression predicts long-term mortality after heart transplantation: IVUS assessment of cardiac allograft vasculopathy. *J Am Coll Cardiol* 2016;68:382-392.
479. Luc JGY, Choi JH, Rizvi SA, Phan K, Moncho Escrivá E, Patel S, Reeves GR, Boyle AJ, Entwistle JW, Morris RJ, Massey HT, Tchanchaileshvili V. Percutaneous coronary intervention versus coronary artery bypass grafting in heart transplant recipients with coronary allograft vasculopathy: a systematic review and meta-analysis of 1,520 patients. *Ann Cardiothorac Surg* 2018;7:1930.

480. Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Munoz D, Aboyans V, Asteggiano R, Galderisi M, Habib G, Lenihan DJ, Lip GYH, Lyon AR, Lopez Fernandez T, Mohty D, Piepoli MF, Tamargo J, Torbicki A, Suter TM. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2016;37:2768-2801.
481. Emerging Risk Factors Collaboration, Sarwar N, Gao P, Seshasai SR, Gobin R, Kaptoge S, Di Angelantonio E, Ingelsson E, Lawlor DA, Selvin E, Stampfer M, Stehouwer CD, Lewington S, Pennells L, Thompson A, Sattar N, White IR, Ray KK, Danesh J. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet* 2010;375:2215-2222.
482. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood-pressure-lowering treatment on outcome incidence in hypertension: 10 - Should blood pressure management differ in hypertensive patients with and without diabetes mellitus? Overview and meta-analyses of randomized trials. *J Hypertens* 2017;35:922-944.
483. Shepherd J, Barter P, Carmena R, Deedwania P, Fruchart JC, Haffner S, Hsia J, Breazna A, LaRosa J, Grundy S, Waters D. Effect of lowering LDL cholesterol substantially below currently recommended levels in patients with coronary heart disease and diabetes: the Treating to New Targets (TNT) study. *Diabetes Care* 2006;29:1220-1226.
484. ADVANCE Collaborative Group, Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M, Marre M, Cooper M, Glasziou P, Grobbee D, Hamet P, Harrap S, Heller S, Liu L, Mancia G, Mogensen CE, Pan C, Poulter N, Rodgers A, Williams B, Bompoint S, de Galan BE, Joshi R, Travert F. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2560-2572.
485. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, Mattheus M, Devins T, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC, Inzucchi SE; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015;373:2117-2128.
486. Neal B, Perkovic V, Matthews DR, Mahaffey KW, Fulcher G, Meininger G, Erondy N, Desai M, Shaw W, Vercruyse F, Yee J, Deng H, de Zeeuw D; CANVAS-R Trial Collaborative Group. Rationale, design and baseline characteristics of the CANagliflozin cardiovascular Assessment Study-Renal (CANVAS-R): a randomized, placebo-controlled trial. *Diabetes Obes Metab* 2017;19:387-393.
487. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondy N, Shaw W, Law G, Desai M, Matthews DR; CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017;377:644-657.
488. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JF, Nauck MA, Nissen SE, Pocock S, Poulter NR, Ravn LS, Steinberg WM, Stockner M, Zinman B, Bergenstal RM, Buse JB; LEADER Steering Committee; LEADER Trial Investigators. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:311-322.
489. Marso SP, Bain SC, Consoi A, Eliaschewitz FG, Jodar E, Leiter LA, Lingvay I, Rosenstock J, Seufert J, Warren ML, Woo V, Hansen O, Holst AG, Pettersson J, Vilsboll T; SUSTAIN-6 Investigators. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:1834-1844.
490. Hernandez AF, Green JB, Janmohamed S, D'Agostino RB, Sr., Granger CB, Jones NP, Leiter LA, Rosenberg AE, Sigmond KN, Somerville MC, Thorpe KM, McMurray JJV, Del Prato S; Harmony Outcomes committees and investigators. Albiglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease (Harmony Outcomes): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2018;392:1519-1529.
491. Kang SH, Park GM, Lee SW, Yun SC, Kim YH, Cho YR, Park HW, Suh J, Yang DH, Kang JW, Lim TH, Jung CH, Koh EH, Lee WJ, Kim MS, Lee KU, Park JY. Long-term prognostic value of coronary CT angiography in asymptomatic type 2 diabetes mellitus. *JACC Cardiovasc Imaging* 2016;9:1292-1300.
492. Clerc OF, Fuchs TA, Stehli J, Benz DC, Grani C, Messerli M, Gianopoulos AA, Buechel RR, Luscher TF, Pazhenkottil AP, Kaufmann PA, Gaemperli O. Noninvasive screening for coronary artery disease in asymptomatic diabetic patients: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2018;19:838-846.
493. Lee JM, Kang J, Lee E, Hwang D, Rhee TM, Park J, Kim HL, Lee SE, Han JK, Yang HM, Park KW, Na SH, Kang HJ, Koo BK, Kim HS. Chronic kidney disease in the second-generation drug-eluting stent era: pooled analysis of the Korean Multicenter Drug-Eluting Stent Registry. *JACC Cardiovasc Interv* 2016;9:2097-2109.
494. Fox CS, Matsushita K, Woodward M, Bilo HJ, Chalmers J, Heerspink HJ, Lee BJ, Perkins RM, Rossing P, Sairenchi T, Tonelli M, Vassalotti JA, Yamagishi K, Coresh J, de Jong PE, Wen CP, Nelson RG; Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium. Associations of kidney disease measures with mortality and endstage renal disease in individuals with and without diabetes: a meta-analysis. *Lancet* 2012;380:1662-1673.
495. Schmidt A, Stefanelli T, Schuster E, Mayer G. Informational contribution of noninvasive screening tests for coronary artery disease in patients on chronic renal replacement therapy. *Am J Kidney Dis* 2001;37:5663.
496. Bangalore S. Stress testing in patients with chronic kidney disease: the need for ancillary markers for effective risk stratification and prognosis. *J Nucl Cardiol* 2016;23:570-574.
497. Smilowitz NR, Gupta N, Guo Y, Mauricio R, Bangalore S. Management and outcomes of acute myocardial infarction in patients with chronic kidney disease. *Int J Cardiol* 2017;227:17.
498. Bangalore S, Guo Y, Samadashvili Z, Blecker S, Xu J, Hannan EL. Revascularization in patients with multivessel coronary artery disease and chronic kidney disease: everolimus-eluting stents versus coronary artery bypass graft surgery. *J Am Coll Cardiol* 2015;66:1209-1220.
499. Wang Y, Zhu S, Gao P, Zhang Q. Comparison of coronary artery bypass grafting and drug-eluting stents in patients with chronic kidney disease and multivessel disease: a meta-analysis. *Eur J Intern Med* 2017;43:2835.
500. Palmer SC, Navaneethan SD, Craig JC, Johnson DW, Perkovic V, Hegbrant J, Strippoli GF. HMG CoA reductase inhibitors (statins) for people with chronic kidney disease not requiring dialysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;5:CD007-784.
501. Lv J, Ehteshami P, Sarnak MJ, Tighiouart H, Jun M, Ninomiya T, Foote C, Rodgers A, Zhang H, Wang H, Strippoli GF, Perkovic V. Effects of intensive blood pressure lowering on the progression of chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ* 2013;185:949-957.
502. Klag MJ, Whelton PK, Randall BL, Neaton JD, Brancati FL, Ford CE, Shulman NB, Stamler J. Blood pressure and end-stage renal disease in men. *N Engl J Med* 1996;334:1318.
503. Marenzi G, Assanelli E, Campodonico J, Lauri G, Marana I, De Metrio M, Moltrasio M, Grazi M, Rubino M, Veglia F, Fabbicchi F, Bartorelli AL. Contrast volume during primary percutaneous coronary intervention and subsequent contrast-induced nephropathy and mortality. *Ann Intern Med* 2009;150:170-177.
504. Laskey WK, Jenkins C, Selzer F, Marroquin OC, Wilensky RL, Glaser R, Cohen HA, Holmes DR Jr; NHLBI Dynamic Registry Investigators. Volume-to-creatinine clearance ratio: a pharmacokinetically based risk factor for prediction of early creatinine increase after percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:584-590.
505. Malkin CJ, Prakash R, Chew DP. The impact of increased age on outcome from a strategy of early invasive management and revascularisation in patients with acute coronary syndromes: retrospective analysis study from the ACACIA registry. *BMJ Open* 2012;2:e000-540.
506. Vranckx P, Frigoli E, Rothenbuhler M, Tomassini F, Garducci S, Ando G, Picchi A, Sganzerla P, Paggi A, Ugo F, Ausiello A, Sardella

- G, Franco N, Nazzaro M, de Cesare N, Tosi P, Falcone C, Vigna C, Mazzarotto P, Di Lorenzo E, Moretti C, Campo G, Penzo C, Pasquetto G, Heg D, Juni P, Windecker S, Valgimigli M; MATRIX Investigators. Radial versus femoral access in patients with acute coronary syndromes with or without ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2017;38:1069-1080.
507. Cantor WJ, Mehta SR, Yuan F, Dzavik V, Worthley M, Niemela K, Valentin V, Fung A, Cheema AN, Widimsky P, Natarajan M, Jędrzejewski B, Jolly SS. Radial versus femoral access for elderly patients with acute coronary syndrome undergoing coronary angiography and intervention: insights from the RIVAL trial. *Am Heart J* 2015;170:880-886.
508. Varenne O, Cook S, Sideris G, Kedev S, Cuisset T, Carrie D, Hovasse T, Garot P, El Mahmoud R, Spaulding C, Helft G, Diaz Fernandez JF, Brugaletta S, Pinar- Bermudez E, Mauri Ferre J, Commeau P, Teiger E, Bogaerts K, Sabate M, Morice MC, Sinnaeve PR; SENIOR investigators. Drug-eluting stents in elderly patients with coronary artery disease (SENIOR): a randomised single-blind trial. *Lancet* 2018;391:4150.
509. Urban P, Meredith IT, Abizaid A, Pocock SJ, Carrie D, Naber C, Lipiecki J, Richardt G, Iniguez A, Brunel P, Valdes-Chavarri M, Garot P, Talwar S, Berland J, Abdellaoui M, Eberli F, Oldroyd K, Zambahari R, Gregson J, Greene S, Stoll HP, Morice MC; LEADERS FREE Investigators. Polymer-free drug-coated coronary stents in patients at high bleeding risk. *N Engl J Med* 2015;373:2038-2047.
510. Kim ES, Carrigan TP, Menon V. Enrollment of women in National Heart, Lung, and Blood Institute-funded cardiovascular randomized controlled trials fails to meet current federal mandates for inclusion. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:672-673.
511. Ricci B, Cenko E, Vasiljevic Z, Stankovic G, Kedev S, Kalpak O, Vavlukis M, Zdravkovic M, Hinic S, Milicic D, Manfrini O, Badimon L, Bugiardini R. Acute coronary syndrome: the risk to young women. *J Am Heart Assoc* 2017;6:e007-519.
512. Cenko E, Yoon J, Kedev S, Stankovic G, Vasiljevic Z, Krljanac G, Kalpak O, Ricci B, Milicic D, Manfrini O, van der Schaar M, Badimon L, Bugiardini R. Sex differences in outcomes after STEMI: effect modification by treatment strategy and age. *JAMA Intern Med* 2018;178:632-639.
513. Khan NA, Daskalopoulou SS, Karp I, Eisenberg MJ, Pelletier R, Tsadok MA, Dasgupta K, Norris CM, Pilote L; GENESIS PRAXY Team. Sex differences in acute coronary syndrome symptom presentation in young patients. *JAMA Intern Med* 2013;173:1863-1871.
514. Oertelt-Prigione S, Seeland U, Kendel F, Rucke M, Floel A, Gaissmaier W, Heim C, Schnabel R, Stangl V, Regitz-Zagrosek V. Cardiovascular risk factor distribution and subjective risk estimation in urban women—the BEFRI study: a randomized cross-sectional study. *BMC Med* 2015;13:52.
515. Davis M, Diamond J, Montgomery D, Krishnan S, Eagle K, Jackson E. Acute coronary syndrome in young women under 55 years of age: clinical characteristics, treatment, and outcomes. *Clin Res Cardiol* 2015;104:648-655.
516. Aggeli C, Polytarchou K, Felekos I, Zisimos K, Venieri E, Verveniotis A, Varvarousis D, Toutouzas K, Tsiamis E, Tousoulis D. Effect of gender on the prognostic value of dobutamine stress myocardial contrast echocardiography. *Hellenic J Cardiol* 2017;58:419-424.
517. Morice MC, Mikhail GW, Mauri i Ferre F, Modena MG, Strasser RH, Grinfeld L, Sudhir K, Stuteville M, Papeleu P, Li D, Rutledge D, Windecker S. SPIRIT Women, evaluation of the safety and efficacy of the XIENCE V everolimus-eluting stent system in female patients: referral time for coronary intervention and 2-year clinical outcomes. *EuroIntervention* 2012;8:325-335.
518. Duvernoy CS, Smith DE, Manohar P, Schaefer A, Kline-Rogers E, Share D, McNamara R, Gurm HS, Moscucci M. Gender differences in adverse outcomes after contemporary percutaneous coronary intervention: an analysis from the Blue Cross Blue Shield of Michigan Cardiovascular Consortium (BMC2) percutaneous coronary intervention registry. *Am Heart J* 2010;159:677683 e671.
519. Giustino G, Baber U, Salianski O, Sartori S, Stone GW, Leon MB, Aquino M, Stefanini GG, Steg PG, Windecker S, M OD, Wijns W, Serruys PW, Valgimigli M, Morice MC, Camenzind E, Weisz G, Smits PC, Kandzari D, Von Birgelen C, Dangas GD, Cha JY, Galatiús S, Jeger RV, Kimura T, Mikhail GW, Itchhaporia D, Mehta L, Ortega R, Kim HS, Kastrati A, Genereux P, Chieffo A, Mehran R. Safety and efficacy of new-generation drug-eluting stents in women at high risk for atherothrombosis: from the Women in Innovation and Drug-Eluting Stents collaborative patient-level pooled analysis. *Circ Cardiovasc Interv* 2016;9:e002-995.
520. Filardo G, Hamman BL, Pollock BD, da Graca B, Sass DM, Phan TK, Edgerton J, Prince SL, Ring WS. Excess short-term mortality in women after isolated coronary artery bypass graft surgery. *Open Heart* 2016;3:e000-386.
521. Arif R, Farag M, Gertner V, Szabo G, Weymann A, Veres G, Ruhparwar A, Bekeredjian R, Bruckner T, Karck M, Kallenbach K, Beller CJ. Female gender and differences in outcome after isolated coronary artery bypass graft surgery: does age play a role? *PLoS One* 2016;11:e0145-371.
522. Banks E, Canfell K. Invited commentary: hormone therapy risks and benefits— the Women's Health Initiative findings and the postmenopausal estrogen timing hypothesis. *Am J Epidemiol* 2009;170:2428.
523. Clarkson TB, Melendez GC, Appt SE. Timing hypothesis for postmenopausal hormone therapy: its origin, current status, and future. *Menopause* 2013;20:342-353.
524. Arora RR, Chou TM, Jain D, Fleishman B, Crawford L, McKiernan T, Nesto R, Ferrans CE, Keller S. Effects of enhanced external counterpulsation on Health- Related Quality of Life continue 12 months after treatment: a substudy of the Multicenter Study of Enhanced External Counterpulsation. *J Investig Med* 2002;50:2532.
525. Verheye S, Jolicœur EM, Behan MW, Pettersson T, Sainsbury P, Hill J, Vrolix M, Agostoni P, Engstrom T, Labinaz M, de Silva R, Schwartz M, Meyten N, Uren NG, Doucet S, Tanguay JF, Lindsay S, Henry TD, White CJ, Edelman ER, Banai S. Efficacy of a device to narrow the coronary sinus in refractory angina. *N Engl J Med* 2015;372:519-527.
526. Zipes DP, Svorkdal N, Berman D, Boortz-Marx R, Henry T, Lerman A, Ross E, Turner M, Irwin C. Spinal cord stimulation therapy for patients with refractory angina who are not candidates for revascularization. *Neuromodulation* 2012;15:550558; discussion 558-559.
527. Denby C, Groves DG, Eleuteri A, Tsang HK, Leach A, Hammond C, Bridson JD, Fisher M, Elt M, Laffin R, Fisher AC. Temporary sympathectomy in chronic refractory angina: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Br J Pain* 2015;9:142-148.
528. Henry TD, Losordo DW, Traverse JH, Schatz RA, Jolicœur EM, Schaer GL, Clare R, Chiswell K, White CJ, Fortuin FD, Kereiakes DJ, Zeiher AM, Sherman W, Hunt AS, Povsic TJ. Autologous CD34⁺ cell therapy improves exercise capacity, angina frequency and reduces mortality in no-option refractory angina: a patient-level pooled analysis of randomized double-blinded trials. *Eur Heart J* 2018;39:2208-2216.
529. Briones E, Lacalle JR, Marin-Leon I, Rueda JR. Transmyocardial laser revascularization versus medical therapy for refractory angina. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;2:CD003712.