

Препоръки на ESC 2019 за диагностика и поведение при хронични коронарни синдроми

Работна група по диагностика и поведение при хронични коронарни синдроми на Европейското кардиологично дружество (ESC)

Автори/членове на работната група: Juhani Knuuti* (Финландия) (председател), William Wijns* (Ирландия) (председател), Antti Saraste (Финландия), Davide Capodanno (Италия), Emanuele Barbato (Италия), Christian Funck-Brentano (Франция), Eva Prescott (Дания), Robert F. Storey (Обединено кралство), Christi Deaton (Обединено кралство), Thomas Cuisset (Франция), Stefan Agewall (Норвегия), Kenneth Dickstein (Норвегия), Thor Edvardsen (Норвегия), Javier Escaned (Испания), Bernard J. Gersh (САЩ), Pavel Svtil (Чешка република), Martine Gilard (Франция), David Hasdai (Израел), Robert Hatala (Словашка република), Felix Mahfoud (Германия), Josep Masip (Испания), Claudio Muneretto (Италия), Marco Valgimigli (Швейцария), Stephan Achenbach (Германия), Jeroen J. Вaх (Холандия)

Европейските препоръки са преведени и се разпространяват с помощта на образователен грант от Дружеството на кардиолозите в България.

Изданието е отпечатано с подкрепата на:

• **BAYER** • Actavis • **BERLIN-CHEMIE** • NOVARTIS • Boehringer Ingelheim •
• RECORDATI BULGARIA • **AMGEN** • **SERVIER** • SANOFI • AstraZeneca •

Рецензенти: Franz-Josef Neumann (Германия) (координатор от CPG), Udo Sechtem (Германия) (координатор от CPG), Adrian Paul Banning (Обединено кралство), Nikolaos Bonaros (Австрия), Héctor Bueno (Испания), Raffaele Bugiardini (Италия), Alaide Chieffo (Италия), Filippo Crea (Италия), Martin Czerny (Германия), Victoria Delgado (Холандия), Paul Dendale (Белгия), Frank Arnold

* Авторы за кореспонденция: Juhani Knuuti, Department of Clinical Physiology, Nuclear Medicine and PET and Turku PET Centre, Turku University Hospital, Kiinamyllykatu 4-8, FI-20520 Turku, Finland. Tel: +358 500 592 998, Email: juhani.knuuti@tyks.fi. William Wijns, The Lambe Institute for Translational Medicine and Curam, National University of Ireland, Galway, University Road, Galway, H91 TK33, Ireland. Tel: +353 91 524411, Email: william.wyns@nuigalway.ie.

Принадлежност на авторите/членовете на работната група: дадена в Приложението.

Комитет по практически препоръки (CPG) на ESC, рецензенти на препоръките от национални кардиологични дружества: дадени в Приложението.

¹ Представител на EAS

Подразделения на ESC участвали в разработката на тези препоръки:

Асоциации: Acute Cardiovascular Care Association (ACCA), Association of Cardiovascular Nursing & Allied Professions (ACNAP), European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI), European Association of Preventive Cardiology (EAPC), European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI), European Heart Rhythm Association (EHRA), Heart Failure Association (HFA).

Съвети: Council for Cardiology Practice.

Работни групи: Atherosclerosis and Vascular Biology, Cardiovascular Pharmacotherapy, Cardiovascular Surgery, Coronary Pathophysiology and Microcirculation, Thrombosis.

Съдържанието на тези препоръки на ESC се публикува с цел лична и образователна употреба. Не се разрешава комерсиална употреба. Никаква част от препоръките на ESC не може да се превежда или възпроизвежда под каквато и да е форма без писмено разрешение на ESC. Разрешение може да бъде получено след подаване на писмена молба до Oxford University Press, издателя на *European Heart Journal*, и до страната упълномощена да борави с такива разрешения от името на ESC (journals.permissions@oxfordjournals.org).

Отказ от отговорност: Препоръките на ESC представят вижданията на ESC и са създадени след внимателно съобразяване с научните и медицинските знания, както и с доказателствата налични към момента на публикуването им. ESC не носи отговорност в случай на противоречие, несъгласие и/или двусмисленост между препоръките на ESC и други официални препоръки или насоки издадени от съответните здравни служби, особено във връзка с доброто приложение на здравни грижи или терапевтични стратегии. Здравните специалисти се насърчават да вземат изцяло предвид препоръките на ESC, когато правят клинична преценка, както и при определяне и прилагане на превантивни, диагностични или терапевтични медицински стратегии; препоръките на ESC обаче не отменят никога и по никакъв начин индивидуалната отговорност на здравните специалисти при вземането на подходящи и точни решения съобразени със здравното състояние на всеки пациент и след обсъждане с него, а когато е подходящо и/или необходимо с лицето полагашо грижи за него. Препоръките на ESC също така не освобождават здравните специалисти от пълно и внимателно съобразяване със съответните официални актуални препоръки или насоки издадени от компетентните служби по обществено здраве с цел подпомагане към всеки отделен случай съответно на научно приетите данни свързани с етичните им и професионални задължения. Здравните специалисти са задължени и да проверяват приложимите правила и наредби отнасящи се до лекарствата и медицинските устройства, валидни към момента на предписването им.

© Европейско дружество по кардиология 2019.

Всички права запазени. За получаване на разрешения, моля пишете на адрес: journals.permissions@oup.com.

Flachskampf (Швеция), Helmut Gohlke (Германия), Erik Lerkevang Grove (Дания), Stefan James (Швеция), Demosthenes Katritsis (Гърция), Ulf Landmesser (Германия), Maddalena Lettino (Италия), Christian M. Matter (Швейцария), Hendrik Nathoe (Холандия), Alexander Niessner (Австрия), Carlo Patrono (Италия), Anna Sonia Petronio (Италия), Steffen E. Pettersen (Обединено кралство), Raffaele Piccolo (Италия), Massimo Francesco Piepoli (Италия), Bogdan A. Popescu (Румъния), Lorenz Räber (Швейцария), Dimitrios J. Richter (Гърция), Marco Roffi (Швейцария), Franz X. Roithinger (Австрия), Evgeny Shlyakhto (Руска федерация), Dirk Sibbing (Германия), Sigmund Silber (Германия), Iain A. Simpson (Обединено кралство), Miguel Sousa-Uva (Португалия), Panos Vardas (Гърция) Adam Witkowski (Полша), Jose Luis Zamorano (Испания)

Декларациите за интереси на всички експерти участващи в разработката на тези препоръки са достъпни в уебсайта на ESC www.escardio.org/guidelines

SD За Допълнителните данни, които включват основна информация и подробно обсъждане на данните, послужили като база за препоръките, вижте <https://academic.oup.com/eurheartj/article-lookup/doi/10.1093/eurheartj/ehz425#supplementary-data>

Редактор: доц. д-р Васил Велчев, дм – Завеждащ Сектор електрокардиостимулация, УМБАЛ „Св. Анна“, София, Председател на Дружеството по интервенционална кардиология.

Публикувано онлайн преди отпечатването на 31 август 2019 г.

Ключови думи Препоръки • хронични коронарни синдроми • ангина пекторис • миокардна исхемия • коронарна артериална болест • диагностично тестване • образна техника • оценка на риска • промени в начина на живот • антиисхемични лекарства • анти тромбозна терапия • липидопонижаващи лекарства • миокардна ревазуларизация • микроваскуларна ангина • вазоспастична ангина • скрининг

Съдържание

Съкращения и акроними	4
1. Предисловие.....	5
2. Увод.....	7
2.1. Какво е ново в препоръките 2019.....	8
3. Пациенти с ангина и/или диспнея и суспектна коронарна артериална болест.....	10
3.1. Начална преценка, диагностика и оценка на риска.....	10
3.1.1. Етап 1: симптоми и признаци.....	10
3.1.1.1. Холестерол в липопротеини с ниска плътност.....	12
3.1.1.2. Разграничаване между симптоми причинени от епикардна болест и микроваскуларна/вазоспастична болест.....	12
3.1.2. Етап 2: коморбидности и други причини за симптоматика.....	12
3.1.3. Етап 3: начално изследване.....	13
3.1.3.1. Биохимични изследвания.....	13
3.1.3.2. Електрокардиограма в покой и амбулаторно мониториране.....	13
3.1.3.3. Ехокардиография и ядрено-магнитен резонанс в покой.....	14
3.1.3.4. Рентген на гръдния кош.....	15
3.1.4. Етап 4: оценка на предестовата вероятност и клиничната вероятност за коронарна артериална болест.....	15
3.1.5. Етап 5: избор на подходящ тест.....	16
3.1.5.1. Функционални неинвазивни тестове.....	17
3.1.5.2. Анатомична неинвазивна оценка.....	17
3.1.5.3. Роля на работната електрокардиограма.....	18
3.1.5.4. Избор на диагностични тестове.....	18
3.1.5.5. Значение на клиничната вероятност за избора на диагностичен тест.....	19
3.1.5.6. Инвазивно изследване.....	20

3.1.6. Етап 6: оценка на риска от усложнения.....	20
3.1.6.1. Определяне на нивата на риска.....	22
3.2. Подход към начина на живот.....	22
3.2.1. Общ подход при пациенти с коронарна артериална болест.....	22
3.2.2. Промени в начина на живот и контрол на рисковите фактори.....	22
3.2.2.1. Тютюнопушене.....	22
3.2.2.2. Диета и алкохол.....	23
3.2.2.3. Подход към телесното тегло.....	23
3.2.2.4. Физическа активност.....	24
3.2.2.5. Сърдечна рехабилитация.....	24
3.2.2.6. Психосоциални фактори.....	24
3.2.2.7. Фактори на околната среда.....	24
3.2.2.8. Сексуална активност.....	24
3.2.2.9. Придържане и постоянство.....	24
3.2.2.10. Грипна ваксинация.....	25
3.3. Фармакологично лечение.....	25
3.3.1. Антиисхемични лекарства.....	25
3.3.1.1. Обща стратегия.....	25
3.3.1.2. Налични лекарства.....	26
3.3.1.3. Пациенти с ниско кръвно налягане.....	28
3.3.1.4. Пациенти с ниска сърдечна честота.....	28
3.3.2. Превенция на усложнения.....	29
3.3.2.1. Анти тромбозитни лекарства.....	29
3.3.2.2. Антикоагулантни лекарства при синусов ритъм.....	30
3.3.2.3. Антикоагулантни лекарства при предсърдно мъждене.....	31
3.3.2.4. Инхибитори на протонната помпа.....	31
3.3.2.5. Сърдечна хирургия и анти тромбозна терапия.....	31
3.3.2.6. Несърдечна хирургия и анти тромбозна терапия.....	31
3.3.3. Статини и други липидопонижаващи лекарства.....	33
3.3.4. Блокери на ренин-ангиотензин-алдостероновата система.....	34

3.3.5. Хормон-заместителна терапия.....	35
3.4. Реваскуларизация.....	35
4. Пациенти с новопоявила се сърдечна недостатъчност или намалена левокамерна функция.....	35
5. Пациенти с дългогодишна диагноза хроничен коронарен синдром.....	38
5.1. Пациенти със стабилизирана симптоматика <1 година след остър коронарен синдром или със скорозна реваскуларизация.....	38
5.2. Пациенти >1 година след началната диагноза или след реваскуларизация.....	38
6. Ангина без обструктивна болест в епикарните коронарни артерии.....	40
6.1. Микроваскуларна ангина.....	41
6.1.1. Рискава стратификация.....	41
6.1.2. Диагноза.....	41
6.1.3. Лечение.....	41
6.2. Вазоспастична ангина.....	42
6.2.1. Диагноза.....	42
6.2.2. Лечение.....	43
7. Скрининг за коронарна артериална болест при безсимптомни лица.....	43
8. Хронични коронарни синдроми при конкретни обстоятелства.....	44
8.1. Сърдечносъдови коморбидности.....	44
8.1.1. Хипертония.....	44
8.1.2. Клапни сърдечни заболявания (включително планирана транскатетърна аортна клапна имплантация).....	44
8.1.3. След сърдечна трансплантация.....	45
8.2. Не-сърдечносъдови коморбидности.....	45
8.2.1. Карцином.....	45
8.2.2. Захарен диабет.....	45
8.2.3. Хронично бъбречно заболяване.....	46
8.2.4. Напреднала възраст.....	46
8.3. Пол.....	46
8.4. Пациенти с рефрактерна ангина.....	47
9. Основни послания.....	48
10. Пропуски в доказателствата.....	49
10.1. Диагноза и оценка.....	49
10.2. Оценка на риска.....	49
10.3. Подход към начина на живот.....	49
10.4. Фармакологично лечение.....	49
10.5. Реваскуларизация.....	49
10.6. Сърдечна недостатъчност и левокамерна дисфункция.....	50
10.7. Пациенти с дълготрайна диагноза хроничен коронарен синдром.....	50
10.8. Ангина без обструктивна коронарна артериална болест.....	50
10.9. Скрининг при безсимптомни лица.....	50
10.10. Коморбидности.....	50
10.11. Пациенти с рефрактерна ангина.....	50
11. Послания „Какво да правим и какво да не правим“ от препоръките.....	50
12. Допълнителни данни.....	55
13. Приложение.....	55
14. Източници.....	55

Списък на препоръките

Нови основни препоръки 2019.....	8
Промени в основните препоръки.....	9
Основни биохимични изследвания в началния диагностичен подход при пациенти със suspectна коронарна артериална болест.....	13

Електрокардиограма в покой в началния диагностичен подход при пациенти със suspectна коронарна артериална болест.....	14
Амбулаторно електрокардиографско мониториране в началния диагностичен подход при пациенти със suspectна коронарна артериална болест.....	14
Ехокардиография в покой и ядрено-магнитен резонанс в началния диагностичен подход при пациенти със suspectна коронарна артериална болест.....	14
Рентген на гръдния кош в началния диагностичен подход при пациенти със suspectна коронарна артериална болест.....	15
Използване на образни диагностични тестове в началния диагностичен подход при симптомни пациенти със suspectна коронарна артериална болест.....	19
Извършване на работна електрокардиограма в началния диагностичен подход при симптомни пациенти със suspectна коронарна артериална болест.....	19
Препоръки за оценка на риска.....	21
Препоръки за подход към начина на живот.....	25
Препоръки за антиишемични лекарства при пациенти с хронични коронарни синдроми.....	29
Препоръки за превенция на усложненията I.....	32
Препоръки за превенция на усложненията II.....	34
Общи препоръки за поведение при пациенти с хронични коронарни синдроми и симптомна сърдечна недостатъчност дължаща се на исхемична кардиомиопатия и левокамерна систолна дисфункция.....	37
Препоръки при пациенти с дълготрайна диагноза хроничен коронарен синдром.....	40
Изследвания при пациенти със suspectна коронарна микроваскуларна ангина.....	42
Препоръки за изследвания при пациенти със suspectна вазоспастична ангина.....	42
Препоръки за скрининг за коронарна артериална болест при безсимптомни лица.....	43
Препоръки за лечение на хипертонията при хронични коронарни синдроми.....	44
Препоръки при клапни заболявания при хронични коронарни синдроми.....	44
Препоръки при активен карцином при хронични коронарни синдроми.....	45
Препоръки при захарен диабет при хронични коронарни синдроми.....	45
Препоръки при хронично бъбречно заболяване при хронични коронарни синдроми.....	46
Препоръки при пациенти в напреднала възраст с хронични коронарни синдроми.....	46
Препоръки по сексуални въпроси и хронични коронарни синдроми.....	47
Препоръки за варианти на лечение при рефрактерна ангина.....	48
Препоръки „какво да правим“ и „какво да не правим“.....	50

Списък на таблиците

Таблица 1. Класове препоръки.....	6
Таблица 2. Ниво на доказателственост.....	6
Таблица 3. Традиционна клинична класификация на suspectни ангинозни симптоми.....	12
Таблица 4. Степенуване на тежестта на ангина при усилие съгласно канадското сърдечносъдово дружество.....	12

Таблица 5. Предтестова вероятност за обструктивна коронарна артериална болест при 15 815 симптомни пациенти според възрастта, пола и естеството на симптомите в обединен анализ на съвременни данни.....	16
Таблица 6. Дефиниции за висок риск от усложнения в различните диагностични методи при пациенти с установени хронични коронарни синдроми.....	20
Таблица 7. Препоръки за начин на живот при пациенти с хронични коронарни синдроми.....	22
Таблица 8. Характеристика на здравословната диета.....	23
Таблица 9. Варианти за лечение в азбучен ред с двойна антитромбозна терапия в комбинация с аспирин 75-100 mg дневно при пациенти с висок или умерен риск от исхемични усложнения без висок хеморагичен риск.....	33
Таблица 10. Прагове на кръвното налягане за дефиниране на хипертонията при различни методи на измерване на кръвното налягане.....	44
Таблица 11. Потенциални възможности за лечение при рефрактерна ангина и резюме на данните от изпитванията.....	47

Списък на фигурите

Фигура 1. Схематична илюстрация на естествената еволюция на хроничните коронарни синдроми.....	7
Фигура 2. Начален диагностичен подход при пациенти с ангина и suspectна коронарна артериална болест.....	11
Фигура 3. Детерминанти на клинична вероятност за обструктивна коронарна артериална болест.....	16
Фигура 4. Основни диагностични направления при симптомни пациенти със suspectна обструктивна коронарна артериална болест.....	17
Фигура 5. Диапазони на клиничната вероятност за коронарна артериална болест, в които всяко изследване може да потвърди или изключи обструктивна коронарна артериална болест.....	18
Фигура 6. Сравнение между рисковите оценки при безсимптомни видимо здрави лица (първична превенция) и при пациенти с доказани хронични коронарни синдроми (вторична превенция).....	21
Фигура 7. Петте „А“ на отказ от тютюнопушене.....	23
Фигура 8. Предложение за поетапна стратегия за дългосрочна антиисхемична терапия при пациенти с хронични коронарни синдроми и специфични базални характеристики.....	28
Фигура 9. Схема за вземане на решение при пациенти подложени на инвазивна коронарна ангиография.....	36
Фигура 10. Предложение за алгоритъм в зависимост от видовете пациенти, които се срещат най-често в допълнителни звена за хронични коронарни синдроми.....	39

Съкращения и акроними

ABI	Ankle-brachial index Индекс глезен-мишница
ACE	Angiotensin-converting enzyme Ангиотензин-конвертиращ ензим
ACS	Acute coronary syndrome(s) Остър/и коронарен/и синдром/и
ACTION	A Coronary disease Trial Investigating Outcome with Nifedipine gastrointestinal therapeutic system

AF	Atrial fibrillation Предсърдно мъждене
ARB	Angiotensin receptor blocker Ангиотензин рецепторен блокер
AUGUSTUS	An Open-label, 22 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
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) Два пъти дневно
BMI	Body mass index Индекс на телесната маса
BP	Blood pressure Кръвно (артериално) налягане
b.p.m.	Beats per minute Удара в минута
CABG	Coronary artery bypass grafting Коронарен артериален байпас (графтинг)
CAD	Coronary artery disease Коронарна артериална болест
CAPRIE	Clopidogrel vs. Aspirin in Patients at Risk of Ischaemic Events
CASS	Coronary Artery Surgery Study
CCB	Calcium channel blocker Калциев антагонист
CCS	Chronic coronary syndrome(s) Хроничен/и коронарен/и синдром/и
CFR	Coronary flow reserve Резерв на коронарния кръвоток
CHA ₂ DS ₂ -VASc	Cardiac failure, Hypertension, Age ≥75 [Doubled], Diabetes, Stroke [Doubled] – Vascular disease, Age 65–74 and Sex category [Female] Сърдечна недостатъчност, Хипертония, Възраст ≥75 [по две], Диабет, Инсулт [по две] – Съдова болест, Възраст 65–74 и Полова категория [Жена]
CHD	Coronary heart disease Коронарна болест (на сърцето)
CI	Confidence interval Доверителен интервал
CKD	Chronic kidney disease Хронично бъбречно заболяване
CMR	Cardiac magnetic resonance Сърдечен ядрено магнитен резонанс
COMPASS	Cardiovascular Outcomes for People Using Anticoagulation Strategies
COURAGE	Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation
CPG	Committee for Practice Guidelines Комитет по практически препоръки
CRT	Cardiac resynchronization therapy Сърдечна ресинхронизационна терапия
CT	Computed tomography Компютърна томография
CTA	Computed tomography angiography Компютърна томографска ангиография
CVD	Cardiovascular disease Сърдечносъдово/и заболяване/ия

DAPT	Dual antiplatelet therapy Двойна антитромбоцитна терапия	NT-proBNP	N-terminal pro-B-type natriuretic peptide N-терминален про-В-тип натриуретичен пептид
DES	Drug-eluting stent(s) Медикамент-излъчващ/и стент/ове	OAC	Oral anticoagulant Перорален антикоагулант
DHP	Dihydropyridine Дихидропиридин	o.d.	Omni die (once a day) Веднъж дневно
ECG	Electrocardiogram Електрокардиограма	ORBITA	Objective Randomised Blinded Investigation with optimal medical Therapy of Angioplasty in stable angina
eGFR	Estimated glomerular filtration rate (Изчислена скорост на) гломерулна филтрация	PAD	Peripheral artery disease Периферна артериална болест
ESC	European Society of Cardiology Европейско кардиологично дружество	PCI	Percutaneous coronary intervention Перкутанна коронарна интервенция
FAME 2	Fractional Flow Reserve versus Angiography for Multivessel Evaluation 2	PCSK9	Proprotein convertase subtilisin-kexin type 9 Протеин конвертаза субтилизин-кексин тип 9
FFR	Fractional flow reserve Фракционен резерв на кръвотока	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
FFRCT	Computed tomography-based fractional flow reserve Фракционен резерв на кръвотока на базата на компютърна томография	PET	Positron emission tomography Позитрон емисионна томография
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	PROMISE	Prospective Multicenter Imaging Study for Evaluation of Chest Pain
GFR	Glomerular filtration rate (Скорост на) гломерулна филтрация	PTP	Pre-test probability Предтестова вероятност
GLS	Global longitudinal strain Глобален надлъжен стрейн	RAS	Renin-angiotensin system Ренин-ангиотензинова система
GOSPEL	Global secondary prevention strategies to limit event recurrence after myocardial infarction	RCT	Randomized clinical trial Рандомизирано клинично изпитване
HbA1c	Glycated haemoglobin Гликиран хемоглобин	REACH	Reduction of Atherothrombosis for Continued Health
HF	Heart failure Сърдечна недостатъчност	RIVER-PCI	Ranolazine for Incomplete Vessel Revascularization Post-Percutaneous Coronary Intervention
ICA	Invasive coronary angiography Инвазивна коронарна ангиография	SCORE	Systematic COronary Risk Evaluation
IMR	Index of microcirculatory resistance Индекс на микроциркулаторна резистентност	SCOT-HEART	Scottish Computed Tomography of the HEART
IMT	Intima-media thickness Дебелина интима-медия	SIGNIFY	Study Assessing the Morbidity Mortality Benefits of the If Inhibitor Ivabradine in Patients with Coronary Artery Disease
IONA	Impact Of Nicorandil in Angina	SPECT	Single-photon emission computed tomography Еднофотонна емисионна компютърна томография
iwFR	Instantaneous wave-free ratio (instant flow reserve) Моментно безвънново отношение (едномоментен резерв на кръвотока)	VKA	Vitamin K antagonist Витамин К антагонист
LAD	Left anterior descending Лява предна десцендентна (коронарна артерия)		
LBBD	Left bundle branch block Ляв бедрен блок		
LDL-C	Low-density lipoprotein cholesterol Холестерол в липопротеини с ниска плътност		
LM	Left main (coronary artery) Ствол (на лявата коронарна артерия)		
LV	Left ventricular Левокамерен/а/о/и		
LVEF	Left ventricular ejection fraction Левокамерна изтласкваща фракция		
MI	Myocardial infarction Микарден инфаркт		
MRA	Mineralocorticoid receptor antagonist Минералкортикоид рецепторен антагонист		
NOAC	Non-vitamin K antagonist oral anticoagulant Не-витамин К антагонистичен перорален антикоагулант		

1. Предисловие

Препоръките обобщават и оценяват наличните доказателства с цел подпомагане на здравните специалисти да предложат най-добрите стратегии за поведение при конкретен пациент с дадено състояние. Препоръките и насоките им трябва да улеснят вземането на решения от здравните специалисти в ежедневната им практика. Окончателните решения по отношение на конкретния пациент обаче трябва да бъдат взети от лекуващия/те здравен/и специалист/и след обсъждане с пациента и при нужда с лицето полагащо грижи за него.

В последните години, от Европейското кардиологично дружество (ESC), както и от други дружества и организации, бяха публикувани голям брой препоръки. Поради значението им за клиничната практика, бяха изработени качествени критерии за разработване на препоръки. Указанията

Таблица 1: Класове на препоръките

Класове на препоръките	Дефиниция	Препоръки за употреба
Клас I	Доказателства и/или общо съгласие, че дадено лечение или процедура е благоприятно(а), полезно(а), ефективно(а).	Препоръчва се/показано(а) е
Клас II	Противоречиви доказателства и/или разнопосочност на мненията относно полезността/ефикасността на дадено лечение или процедура.	
<i>Клас IIa</i>	Преобладаващите данни/мнения са в полза на полезност/ефикасност	Трябва да се вземе предвид
<i>Клас IIb</i>	Ползата/ефикасността е по-слабо установена с данни/мнения	Може да се вземе предвид
Клас III	Доказателства и/или общо съгласие, че дадено лечение или процедура не е благоприятно(а)/полезно(а)/ефективно(а), а в някои случаи може да бъде увреждащо(а)	Не се препоръчва

Таблица 2: Нива на доказателственост

Ниво на доказателственост A	Данни, получени от многобройни рандомизирани клинични изпитвания или мета-анализи.
Ниво на доказателственост B	Данни, получени от единично рандомизирано клинично изпитване или големи нерандомизирани проучвания.
Ниво на доказателственост C	Консенсус на експертни мнения и/или малки проучвания, ретроспективни проучвания, регистри.

за формулиране и издаване на препоръки на ESC могат да бъдат намерени в уебсайта на ESC (<http://www.escardio.org/Guidelines-&-Education/Clinical-Practice-Guidelines/Guidelines-development/Writing-ESC-Guidelines>). Препоръките на ESC представят официалната позиция на ESC върху дадена тема и подлежат на редовна актуализация.

ESC провежда редица регистри, които имат решаващо значение за оценката, диагностичните/терапевтични процеси, използването на ресурсите и придържането към препоръките. Тези регистри целят да осигурят по-добро разбиране на медицинската практика в Европа и в целия свят, базиращо се на данни събрани по време на рутинната клинична практика.

Препоръките се разработват едновременно с производни образователни материали насочени към културни и професионални нужди на кардиолозите и сътрудниците им. Събирането на висококачествени обсервационни данни през подходящи интервали след публикуването на препоръки на ESC ще помогне за оценка на нивото на възприемане на препоръките, чрез приоритетна проверка на ключовите крайни резултати дефинирани от препоръките на ESC и участващите образователни комитети и членове на работни групи.

Членовете на тази работна група бяха подбрани от ESC, включително чрез представянето им от съответната група подспециалности в ESC, с цел да представляват специалистите участващи в медицинските грижи при пациенти с тази патология. Избраните експерти в областта направиха изчерпателен преглед на публикуваните доказателства за поведе-

нието при дадено състояние в съответствие с политиката на комитета по практически препоръки (CPG) на ESC. Беше извършена критична оценка на диагностичните и терапевтични процедури, включваща оценка на отношението риск-полза. Нивото на доказателственост и силата на препоръките за дадени видове поведение бяха преценени и степенувани по предварително определени скали, които са очертани в Таблицы 1 и 2.

Експертите от работната и ревизиращата групи предоставиха стандартни декларации за интереси за всички връзки, които могат да бъдат възприемани като реални или потенциални източници на конфликт на интереси. Тези бланки бяха събрани в един файл и могат да бъдат намерени в уебсайта на ESC (<http://www.escardio.org/guidelines>). Всички промени в декларираните интереси, които са се появили по време на написването на препоръките бяха съобщени на ESC и актуализирани. Работната група получи цялата финансова подкрепа от ESC без участие на здравната индустрия.

CPG на ESC надзирава и координира подготовката на нови препоръки. Комитетът отговаря и за процеса на одобрение на тези препоръки. Препоръките на ESC се подлагат на подробен преглед от CPG и външни експерти. След подходящи ревизии препоръките се одобряват от всички експерти включени в работната група. Окончателният документ се одобрява от CPG за публикуване в *European Heart Journal*. Препоръките бяха разработени след старателно съобразяване с научните и медицинските знания и доказателствата налични към датата на създаването им.

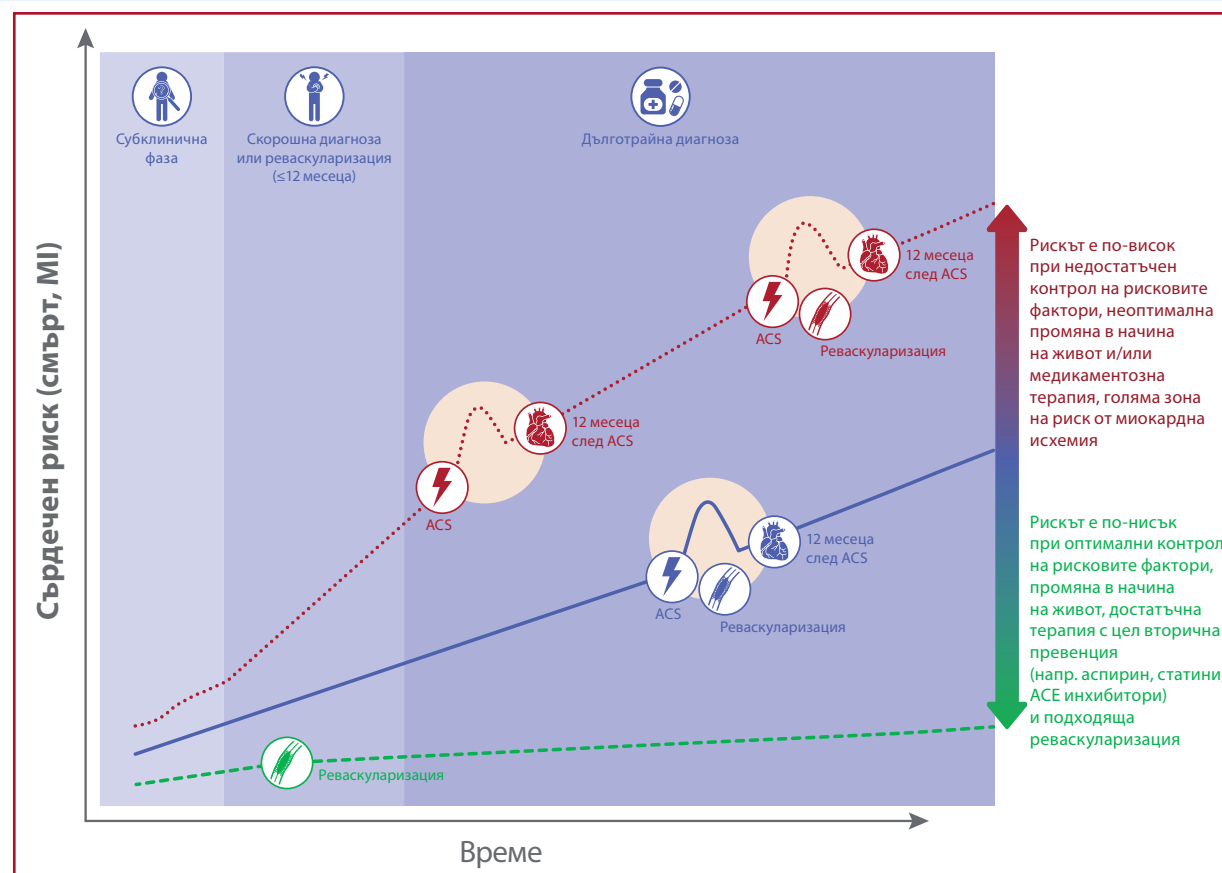
Задачата за разработване на препоръки на ESC включва и създаване на образователни инструменти и програми за внедряване на препоръките, включително сбити джобни версии на препоръките, обобщаващи слайдове, брошури с основни послания, обобщени карти за неспециалисти и електронна версия за дигитални приложения (смартфони и т.н.) Тези версии са съкратени и поради това, за по-подробна информация, потребителят трябва винаги да използва пълната текстуална версия на препоръките, която е свободно достъпна чрез уебсайта на ESC и се намира на уебсайта на ЕНУ. Националните дружества членуващи в ESC се насърчават да възприемат, превеждат и прилагат всички препоръки на ESC. Необходими са внедрителни програми, тъй като е доказано, че изходът от заболяването може да бъде повлиян благоприятно при цялостно приложение на клиничните препоръки.

Здравните специалисти се насърчават да вземат изцяло предвид препоръките на ESC, когато правят клиничната си преценка, както и при определяне и прилагане на превантивни, диагностични или терапевтични медицински стратегии. Препоръките на ESC обаче не отменят по никакъв начин личната отговорност на здравните специалисти при вземане на правилни и точни решения, съобразени със здравословното състояние на всеки конкретен пациент и след обсъждане с пациента или, когато е подходящо и/или необходимо, с лицето полагащо грижи за пациента. Здравният специалист носи отговорност и за спазване на правилата и наредбите приложими във всяка страна за лекарствата и медицинските устройства към момента на предписването им.

2. Увод

Коронарната артериална болест (CAD) е патологичен процес, който се характеризира с натрупване на атеросклеротична плака в епикардните артерии, която е обструктивна или не-обструктивна. Този процес може да бъде модифициран чрез модификация на начина на живот, фармакологични терапии и инвазивни интервенции предназначени да постигнат стабилизация или регресия на болестта. Болестта може да има дълги стабилни периоди, но може и да стане нестабилна по всяко време, в типичните случаи поради остро атеротромботично усложнение причинено от руптура на плака или ерозия. Болестта обаче е хронична, най-често прогресираща и следователно сериозна, дори и през клинични видимо тихи периоди. Динамичният характер на процеса на CAD води до различни клинични картини, които могат да бъдат съответно категоризирани като остри коронарни синдроми (ACS) или хронични коронарни синдроми (CCS). Представените тук препоръки се отнасят за поведението при пациенти с CCS. Естествената еволюция на CCS е илюстрирана във *Фигура 1*.

Най-често срещаните клинични сценарии при пациенти със suspectни или потвърдени CCS са: (i) пациенти със suspectна CAD и „стабилна“ ангинозна симптоматика и/или диспнея (вижте *раздел 3*); (ii) пациенти с новопоявила се сърдечна недостатъчност (HF) или левокамерна (LV) дисфункция и suspectна CAD (вижте *раздел 4*); (iii) безсимптомни и симптомни пациенти със стабилизирани симптоми <1 годи-



Фигура 1: Схематична илюстрация на естествената еволюция на хроничните коронарни синдроми.

ACE = ангиотензин-конвертиращ ензим; ACS = остри коронарни синдроми; CCS = хронични коронарни синдроми; MI = миокарден инфаркт.

на след ACS или пациенти със скорошна реваскуларизация (вижте раздел 5.1); (iv) безсимптомни и симптомни пациенти >1 година след начална диагноза или реваскуларизация (вижте *раздел 5.2*); (v) пациенти с ангина и суспектна вазоспастична или микроваскуларна болест (вижте *раздел 6*); и (vi) безсимптомни лица, при които със скрининг е открита CAD (вижте *раздел 7*).

Всички такива сценарии са класифицирани като CCS, но включват различни рискове за бъдещи сърдечносъдови усложнения [напр. смърт от миокарден инфаркт (MI)] и с времето рискът може да се промени. Развитието на ACS може да дестабилизира остро всеки от тези клинични сценарии. Рискът може да нарасне в резултат на недостатъчно контролирани сърдечносъдови рискови фактори, субоптимална

модификация на начина на живот и/или медикаментозната терапия или неуспешна реваскуларизация. Алтернативно, рискът може да намалее в резултат на подходяща вторична превенция и успешна реваскуларизация. Следователно, CCS се определят от различните еволюционни фази на CAD, с изключение на ситуации, при които клиничната картина се доминира от остра тромбоза на коронарна артерия (т.е. ACS).

В настоящите препоръки всеки раздел е посветен на основните клинични сценарии на CCS. Тази структура има за цел да опрости използването на препоръките в клиничната практика. Допълнителна информация, таблици, фигури и литературни източници са налични в Допълнителните данни приложени в уебсайта на ESC (www.escardio.org), както и в *Учебника по сърдечносъдова медицина на ESC*.

2.1. Какво е ново в препоръките 2019

Нови/ревизирани концепции през 2019 г.

Препоръките бяха ревизирани с цел фокусиране върху CCS, вместо стабилна CAD.

Тази промяна подчертава факта, че клиничните картини на CAD могат да бъдат категоризирани като ACS или като CCS. CAD е динамичен процес на акумулиране на атеросклеротична плака и функционални промени в коронарната циркулация, които могат да бъдат модифицирани чрез начина на живот, фармакологични терапии и реваскуларизация, водещи до стабилизация или регресия на болестта.

В настоящите препоръки върху CCS са идентифицирани шест клинични сценария, които се срещат най-често при пациентите: (i) пациенти със суспектна CAD и „стабилна“ ангинозна симптоматика и/или диспнея; (ii) пациенти с нововъзникнала HF или LV дисфункция и суспектна CAD; (iii) безсимптомни и симптомни пациенти със стабилизирана симптоматика <1 година след ACS или пациенти със скорошна реваскуларизация; (iv) безсимптомни и симптомни пациенти със стабилизирана симптоматика >1 година след начална диагноза или реваскуларизация; (v) пациенти с ангина и суспектна вазоспастична или микроваскуларна болест; (vi) безсимптомни пациенти, при които скринингът е открил CAD.

Предтестовата вероятност (PTP) за CAD, въз основа на възраст, пол и характер на симптоматиката беше подложена на съществена ревизия. Освен това, ние въведохме нов израз „клинична вероятност за CAD“, който използва и различни рискови фактори за CAD като модификатори на PTP. Приложението на различни диагностични тестове при различни пациентски групи с цел потвърждаване или изключване на CAD беше осъвременено.

Препоръките подчертават решаващата роля на здравословния начин на живот и други превантивни действия за намаляване на риска от последващи сърдечносъдови усложнения и смъртност.

ACS = остри коронарни синдроми; CAD = коронарна артериална болест; CCS = хронични коронарни синдроми; HF = сърдечна недостатъчност; LV = левокамерна; PTP = предтестова вероятност.

Нови основни препоръки 2019

Начално изследване, диагностика и рискова оценка

Неинвазивна функционална образна диагностика за миокардна исхемия или коронарна CTA се препоръчва като начален метод за диагностициране на CAD при симптомни пациенти, при които не може да се изключи обструктивна CAD само с клинична оценка.

I

Препоръчва се изборът на началното неинвазивно диагностично изследване да се базира на клиничната вероятност за CAD и други пациентски характеристики, влияещи върху ползата от изследването, локалния опит и достъпността на методите.

I

Функционална образна диагностика за миокардна исхемия се препоръчва, ако коронарната CTA е показала CAD с несигурна функционална значимост или недиагностичен резултат.

I

Инвазивна ангиография се препоръчва като алтернативен метод за диагностика на CAD при пациенти с висока клинична вероятност и тежка симптоматика, рефрактерна на медикаментозна терапия, или типична ангина при ниска степен на натоварване и клинична оценка, която показва висок риск от усложнения. Необходими са възможности за прилагане на инвазивен функционален метод, който се използва за оценка на стенозите преди реваскуларизация, освен когато са много високостепенни (>90% диаметърна стеноза).

I

Инвазивна коронарна ангиография с възможности за инвазивна функционална оценка трябва да се вземе предвид с цел потвърждаване на диагнозата CAD при пациенти с несигурен резултат от неинвазивното изследване.

IIa

Коронарна CTA трябва да се вземе предвид като алтернатива на инвазивната ангиография, ако друг неинвазивен тест е несигурен или недиагностичен.

IIa

Коронарна CTA не се препоръчва, когато обширна коронарна калцификация, неритмична сърдечна честота, значително затлъстяване, неспособност за спазване на команди за задържане на дишането или други състояния правят малко вероятно доброто качество на образите.

III

Антитромбозна терапия при пациенти с CCS и синусов ритъм

Добавяне на второ антитромбозно лекарство към аспирин с цел дългосрочна вторична превенция трябва да се вземе предвид при пациенти с висок риск от исхемични усложнения и без висок хеморагичен риск (вижте вариантите в *раздел 3.3.2*).

IIa

Добавяне на второ антитромбозно лекарство към аспирин с цел дългосрочна вторична превенция може да се вземе предвид при пациенти с най-малко умерено повишен риск от исхемични усложнения и без висок хеморагичен риск (вижте вариантите в *раздел 3.3.2*).

IIb

Продължава

Продължение

Антитромбозна терапия при пациенти с CCS и AF			
При стартиране на перорална антикоагулантна терапия при пациент с AF, при който е допустимо приложение на NOAC, препоръките са да бъде предпочетен NOAC пред VKA.			I
Дълготрайна терапия с OAC (NOAC или VKA с време в терапевтични граници >70%) се препоръчва при пациенти с AF и CHA ₂ DS ₂ -VASc скор ≥2 при мъже и ≥3 при жени.			I
Дълготрайна терапия с OAC (NOAC или VKA с време в терапевтични граници >70%) се препоръчва при пациенти с AF и CHA ₂ DS ₂ -VASc скор 1 при мъже и 2 при жени.			IIa
Антитромбозна терапия при пациенти след PCI с AF или друго показание за OAC			
При пациенти, при които е допустимо приложение на NOAC, препоръките са да се предпочете NOAC (апиксабан 5 mg b.i.d., дабигатран 150 mg b.i.d., едоксабан 60 mg o.d. или ривароксабан 20 mg o.d.) пред VKA в комбинация с антитромбоцитна терапия.			I
Когато се използва ривароксабан и преобладават опасения за висок хеморагичен риск спрямо опасения за стент тромбоза или исхемичен риск, в периода на едновременна моно- или двойна антитромбоцитна терапия трябва да се предпочете ривароксабан 15 mg o.d. пред ривароксабан 20 mg o.d.			IIa
Когато се използва дабигатран и преобладават опасения за висок хеморагичен риск спрямо опасения за стент тромбоза или исхемичен риск, в периода на едновременната моно- или двойна антитромбоцитна терапия трябва да се предпочете дабигатран 110 mg b.i.d. пред дабигатран 150 mg b.i.d.			IIa
След неусложнена PCI, ако рискът от стент тромбоза е нисък или опасенията за хеморагичен риск преобладават спрямо опасенията за стент тромбоза, трябва да се вземе предвид ранно спиране (≤1 седмица) на аспирин и продължаване на двойна терапия с OAC и клопидогрел, независимо от вида на използвания стент.			IIa
Тройна терапия с аспирин, клопидогрел и OAC за ≥1 месец трябва да се вземе предвид, когато рискът от стент тромбоза надхвърля хеморагичния риск, а решението за пълната продължителност (≤6 месеца) трябва да се вземе според величината на тези рискове и да бъде ясно посочена при дехоспитализацията.			IIa
При пациенти с показание за VKA в комбинация с аспирин и/или клопидогрел, величината на дозата на VKA трябва да бъде регулирана внимателно с целева стойност на международното нормализирано отношение в диапазон 2.0–2.5 и с време в терапевтични граници >70%.			IIa
Двойна терапия с OAC и тикагрелор или прасугрел може да се вземе предвид като алтернатива на тройната терапия с OAC, аспирин и клопидогрел при пациенти с умерен или висок риск от стент тромбоза, независимо от вида на използвания стент.			IIb
Друга фармакологична терапия			
Едновременна употреба на инхибитор на протонната помпа се препоръчва при пациенти получаващи аспиринова монотерапия, DAPT или монотерапия с OAC, които са с висок риск от гастроинтестинална хеморагия.			I
Липидопонижаващи лекарства: ако целите не са постигнати с максималната поносима доза статин, се препоръчва комбинация с езетимиб.			I
Липидопонижаващи лекарства: при пациенти с много висок риск, които не постигат целите с максимални поносими дози статин и езетимиб се препоръчва комбиниране с PCSK9 инхибитор.			I
АСЕ инхибитори трябва да се вземат предвид при пациенти с CCS с много висок риск от сърдечносъдови усложнения.			IIa
Натрий-глюкоза котранспортер 2 инхибиторите емпаглифлозин, канаглифлозин или дапаглифлозин се препоръчват при пациенти със захарен диабет и CVD.			I
Глюкагон-подобен пептид-1 рецепторен агонист (лираглутид или семаглутид) се препоръчва при пациенти със захарен диабет и CVD.			I
Скрининг за CAD при безсимптомни лица			
Каротидна ултразвукова IMT с цел оценка на сърдечносъдовия риск не се препоръчва.			III
Препоръки за варианти на лечение при рефрактерна ангина			
Редуциращо устройство за констрикция на коронарния синус може да се вземе предвид с цел облекчаване на симптомите на инвалидизираща ангина рефрактерна на оптимална медикаментозна и реваскуляризация стратегия.			IIb
АСЕ = ангиотензин-конвертиращ ензим; ACS = остри коронарни синдроми; AF = предсърдно мъждене; b.i.d. = bis in die (два пъти дневно); CAD = коронарна артериална болест; CCS = хронични коронарни синдроми; CHA₂DS₂-VASc = Cardiac failure, Hypertension, Age > 75 [Doubled], Diabetes, Stroke [Doubled] Vascular disease, Age 65-74 and Sex category [Female] (Сърдечна недостатъчност, Хипертония, Възраст ≥75 [x2], Диабет, Инсулт [x2], Съдова болест, Възраст 65–74 и Полова категория [Жена]); CTA = компютърна томографска ангиография; CVD = сърдечносъдова болест; HF = сърдечна недостатъчност; IMT = дебелина интима-медия; LV левокамерна; NOAC = не-витамин К антагонистичен перорален антикоагулант; OAC = перорален антикоагулант; o.d. = omni die (веднъж дневно); PCI = перкутанна коронарна интервенция; PCSK9 = пропротеин конвертаза субтилизин-кексин тип 9; VKA = витамин К антагонист. ^a Клас на препоръките			
Промени в основните препоръки			
2013	Клас^a	2019	Клас^a
Работна ECG се препоръчва като първоначален тест за поставяне на диагноза стабилна CAD при пациенти със симптоми на ангина и умерена РТР за CAD (15–65%), свободни от антиишемични лекарства, освен когато са непригодни да я проведат и имат ECG промени, които правят ECG неподходяща за оценка.	I	Работна ECG се препоръчва с цел при подбрани пациенти да се направи оценка за поносимост към натоварване, симптоматика, аритмии, отговор на ВР и риск от усложнения.	I
		Работна ECG може да се вземе предвид като алтернативен тест за потвърждаване или изключване на CAD, когато не са налице други неинвазивни или инвазивни образни методи.	IIb

Продължава

Продължение

Работна ECG трябва да се вземе предвид при пациенти провеждащи лечение с цел да се направи оценка върху контрола на симптоматиката и исхемията.	IIa	Работна ECG може да се вземе предвид при пациенти провеждащи лечение с цел да се направи оценка върху контрола на симптоматиката и исхемията.	IIb
Като лечение от втора линия се препоръчва добавяне на нитрати с удължено действие, ивабрадин, никорандил или ранолозин, в зависимост от сърдечната честота, BP и поносимостта.	IIa	Нитрати с удължено действие трябва да се вземат предвид като вариант за лечение от втора линия, когато началната терапия с бета-блокери и/или не-DHP-CCB е противопоказана, с лоша поносимост или недостатъчна за постигане на контрол върху ангинозната симптоматика.	IIa
Като лечение от втора линия може да се вземе предвид триметазидин.	IIb	Никорандил, ранолозин, ивабрадин или триметазидин трябва да бъдат взети предвид като лечение от втора линия целящо намаляване на честотата на ангина и подобряване на поносимостта към натоварване при лица, които не понасят, имат противопоказания или чиято симптоматика не се контролира достатъчно с бета-блокери, CCBs и нитрати с удължено действие.	IIa
		При подбрани пациенти, в зависимост от сърдечната честота, BP и поносимостта, като лечение от първа линия може да се вземе предвид комбинация от бета-блокери или CCB с лекарства от втора линия (ранолозин, никорандил, ивабрадин и триметазидин).	IIb
При пациенти със suspectна коронарна микроваскуларна ангина: по време на коронарна ангиография, ако артериограмата е визуално нормална, може да се вземе предвид интракоронарно приложение на ацетилхолин и аденозин с Доплер измервания с цел оценка за ендотел-зависим и не-ендотел-зависим CFR и откриване на микроваскуларен/епикарден вазоспазм.	IIb	CFR с коронарен водач и/или измервания на микроциркуляторната резистентност трябва да се вземат предвид при пациенти с персистираща симптоматика, но с коронарни артерии, които са или ангиографски нормални, или с умерени стенози със запазен iwFR/FFR.	IIa
		Интракоронарно приложение на ацетилхолин с ECG мониториране може да се вземе предвид по време на ангиография, ако коронарните артерии са или ангиографски нормални, или с умерени стенози със запазен iwFR/FFR, с цел оценка за микроваскуларен вазоспазм.	IIb
При пациенти със suspectна коронарна микроваскуларна ангина: с цел неинвазивно измерване на CFR може да се вземе предвид трансторакална Доплер ехокардиография на LAD с измерване на диастоличния коронарен кръвоток след венозно приложение на аденозин и в покой.	IIb	Трансторакален Доплер на LAD, CMR и PET може да се вземат предвид с цел неинвазивна оценка на CFR.	IIb

BP = кръвно налягане; CAD = коронарна артериална болест; CCB = калциев антагонист; CFR = резерв на коронарния кръвоток; CMR = сърдечен ядрено-магнитен резонанс; DHP-CCB = дихидропиридинови калциеви антагонисти; ECG = електрокардиограма; FFR = фракционен резерв на кръвотока; iwFR = едновременно невълново отношение (моментен резерв на кръвотока); LAD = лява предна десцендентна артерия; PET = позитрон-емисионна томография; PTP = предтестова вероятност.

^a Клас на препоръките

3. Пациенти с ангина и/или диспнея и suspectна коронарна артериална болест

3.1. Начална преценка, диагностика и оценка на риска

Общият подход към началното диагностично поведение при пациенти с ангина и suspectна обструктивна CAD е представен във *Фигура 2*. Диагностичният подход включва шест етапа. Първият етап е оценка на симптомите и признаците, идентификация на пациентите с вероятна нестабилна ангина или други форми на ACS (етап 1). Следващият етап при пациенти без нестабилна ангина или други форми на ACS е да се направи оценка на общото състояние на пациента и качеството на живота му (етап 2). Преценяват се коморбидностите, които могат потенциално да повлияят на терапевтичните решения, отчитат се и други причини за симптомите. Етап 3 включва начално тестване и оценка на LV функция. След това се изчислява клиничната вероятност за обструктивна CAD (етап 4) и на тази база на избрани пациенти се предлага диагностично тестване с цел потвърждаване на диагнозата CAD (етап 5). След пот-

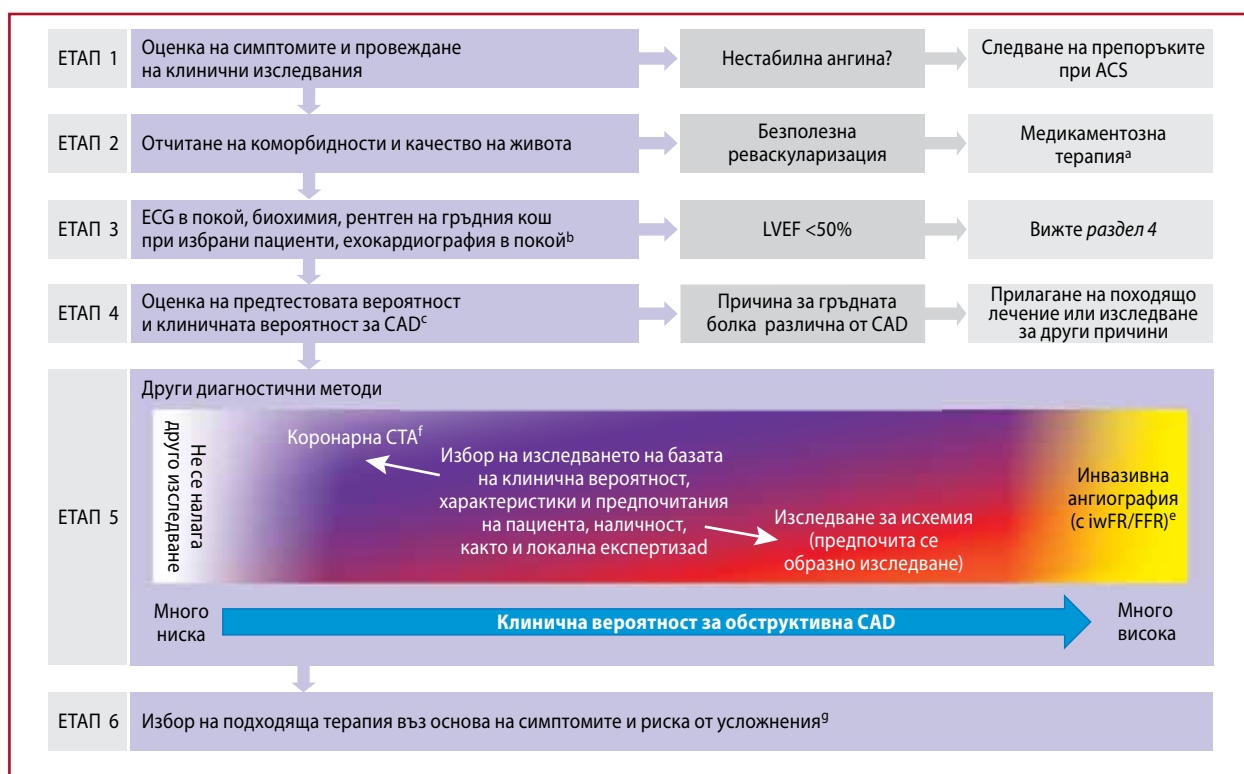
върждаване на диагнозата обструктивна CAD трябва да се определи рискът от усложнения при пациента (етап 6), тъй като той има голямо отражение върху последващите терапевтични решения.

След тези етапи трябва да бъде започната съответна терапия, която включва мерки по отношение на начина на живот (вижте *раздел 3.2*), медикаментозна терапия (вижте *раздел 3.3*) и реваскуларизация, когато е показана (вижте *раздел 3.4*).

3.1.1. Етап 1: симптоми и признаци

Внимателно снетата анамнеза е крайгълният камък на диагнозата ангина. Възможно е постигане на висока степен на сигурност за диагнозата единствено на базата на анамнезата, въпреки че най-често за потвърждаване на диагнозата са необходими физикално изследване и обективни тестове, изключване на алтернативни диагнози и оценка на тежестта на подлежащата болест. Анамнезата трябва да включва всяка проява на сърдечносъдова болест (CVD) и всеки рисков фактор (напр. фамилна анамнеза за CVD, дислипидемия, диабет, хипертония, тютюнопушене и други фактори отнасящи се до начина на живот).

Характеристиката на дискомфорта свързан с миокардна исхемия (ангина пекторис) може да бъде разделена на четири категории: локализация, характер, продължител-



Фигура 2: Подход за начално диагностично поведение при пациенти с ангина и suspectна коронарна артериална болест.

ACS = остър коронарен синдром; BP = кръвно налягане; CAD = коронарна артериална болест; СТА = компютърна томографска ангиография; ECG = електрокардиограма; FFR = фракционен резерв на кръвотока; iwFR = едномоментно невърлново отношение; LVEF = левокамерна изтласваща фракция. ^aАко диагнозата CAD е несигурна, с цел установяване на диагнозата, преди лечението може да бъде разумно използване на неинвазивна функционална образна диагностика за миокардна исхемия. ^bМоже да се пропусне при много млади и здрави пациенти, при които ехокардиографският резултат не би имал никакво отражение върху по-нататъшното поведение при пациента. ^cПри подбрани пациенти да се вземе предвид работна ECG с цел оценка за симптоматика, аритмии, поносимост към натоварване, отговор на BP и риск от усложнения. ^dГодност за натоварване, индивидуални свързани с теста рискове и вероятност за получаване на диагностични резултати от теста. ^eВисока клинична вероятност и недостатъчно повлияване на симптоматиката от медикаментозна лечение, висок риск от усложнения въз основа на клиничната оценка (например депресия на ST-сегмента, в комбинация със симптоми при ниска степен на натоварване или систолна дисфункция насочваща към CAD) или несигурна диагноза при неинвазивно изследване. ^fФункционална образна диагностика за миокардна исхемия, ако СТА не е показала сигурна CAD или е недиагностична. ^gДа се има предвид и ангина без обструктивна болест в епикардните коронарни артерии (вижте раздел 6).

ност и връзка с натоварване, както и с други обострящи или облекчаващи фактори. Дискомфортът причинен от миокардна исхемия е обичайно локализиран в гръдния кош, близо до стернума, но може да бъде усетен навсякъде от епигастриума до долната челюст или зъбите, между скапулите или във всяка ръка до китката и пръстите. Дискомфортът се описва често като притискане, стягане или тежест; понякога душене, стискане или парене. Може да бъде полезно пациентът да бъде попитан директно за наличие на „дискомфорт“, тъй като много от пациентите не чувстват „болка“ или „притискане“ в гръдния си кош. Ангината може да бъде придружена от недостиг на въздух, а гръдният дискомфорт може да бъде придружен и от по-неспецифични симптоми, като умора или прималяване, гадене, парене, безпокойство или чувство за предстояща смърт. Недостигът на въздух може да бъде единственият симптом на CAD и може да бъде труден за разграничаване от недостига на въздух причинен от други състояния.

Продължителността на дискомфорта е кратка – ≤10 min в мнозинството от случаите, а още по-често само няколко минути или по-малко – а гръдна болка продължаваща секунди е малко вероятно да се дължи на CAD. Важна характеристика е връзката с усилие. Симптомите класически се появяват или стават по-тежки с увеличаване на степента на натоварване – като вървене нагоре по наклон или срещу вятър, или в студено време – и изчезват бързо за няколко минути при отслабване на тези фактори. Екзацербацията на симптомите след обилно хранене или след събуждане сутрин са класически признаци на ангина. Ангината може парадоксално да отслабне с продължаване на натоварването (преминаване през ангина) или при допълнително натоварване (свиване с ангина).¹ Сублингвалните нитрати бързо облекчават ангина. Симптомите не са свързани с дишане или поза. Прагът на ангина и следователно симптоматиката могат да варират значително от един до друг ден и дори през едни и същи дни.

Таблица 3: Традиционна клинична класификация за суспектна ангинозна симптоматика

Типична ангина	Покрива следните три критерии: (i) Дискомфорт с характер на стягане в прената част на гръдния кош или в шията, долната челюст, рамо или мишница; (ii) Провокирана от физическо усилие; (iii) Облекчава се от покой или нитрати в рамките на 5 min.
Нетипична ангина	Покрива два от горните критерии.
Неангинозна гръдна болка	Покрива само един или не покрива никой от горните критерии.

Дефинициите за типична и нетипична ангина са обобщени в Таблица 3. Класификацията, макар и субективна, е практическа и с доказана стойност за определяне на вероятността за обструктивна CAD.^{2,3} Проучванията публикувани след 2015 г. съобщават, че мнозинството от пациентите, подозирани че имат CAD, се представят с нетипична или неангинозна гръдна болка,⁴⁶ а едва 10–15% – с типична ангина.^{3,7,8} Класификацията на канадското сърдечносъдово дружество все още се използва широко като система за степенуване на ангина,⁹ с цел определяне на прага на физическо усилие, при който настъпва симптоматика (Таблица 4).

Физикалният статус при пациент със суспектна CAD е важен за оценка на наличието на анемия, хипертония, клапна сърдечна болест, хипертрофична кардиомиопатия или аритмии. Препоръчва се практикуващите да измерят и индекса на телесната маса (BMI) и да търсят признаци на некоронарна съдова болест, която може да бъде безсимптомна [което включва палпация на периферните пулсации и аускултация на каротидните и феморалните артерии, както и измерване на индекса глезен-мишница (ABI)], както и други признаци на коморбидни състояния, като тиреоидна болест, бъбречна болест или диабет. Това трябва да се използва в контекста на друга клинична информация, като наличие на кашлица или пробощаща болка, която прави CAD по-малко вероятна. Трябва да се опита провокиране на симптоматиката чрез палпация¹⁰ и да се провери ефектът от сублингвалнен нитроглицерин с цел класифициране на симптомите (Таблица 3).

3.1.1.1. Стабилна спрямо нестабилна ангина

Нестабилната ангина може да се представи по едни от следващите три начина: (i) като ангина в покой, т.е. болка с характерно естество и локализация настъпваща в покой и за по-дълги периоди (>20 min); (ii) новопоявила се ангина, т.е. скорошно (до 2 месеца) начало на умерена до тежка ангина

(клас II или III на канадското сърдечносъдово дружество) или (iii) кресчендо ангина, т.е. предшестваша ангина, която нараства прогресивно по тежест и интензивност и става с по-нисък праг за кратък период от време. Поведението при покриваща тези критерии ангина е обект на препоръките на ESC за поведение при ACS.^{11,12} Новопоявилата се ангина обикновено се разглежда като нестабилна ангина; ако ангината обаче настъпва за първи път при тежко натоварване и утихва в покой, подозираното състояние отговаря по-скоро на дефиницията за CCS, отколкото за нестабилна ангина. При пациенти с нестабилна ангина идентифицирани като нискорискови се препоръчва след отминаване на периода на нестабилност да се приложат диагностичните и прогностичните алгоритми представени в тези препоръки.¹¹ Нискорискови пациенти с нестабилна ангина се характеризират с липса на рецидивирание на ангина, липса на признаци на HF, липса на промени в началната или следващата електрокардиограма (ECG) и липса на повишаване на тропониновите нива.¹¹ В тази ситуация се препоръчва неинвазивна диагностична стратегия, преди да се вземе решение за инвазивна стратегия. На базата на горната дефиниция, стабилната и нестабилната ангина може да се припокрият, а много пациенти с CCS преминават през период на нестабилна ангина.

3.1.1.2. Разграничаване между симптоми причинени от епикард-на болест и микроваскуларна/вазоспастична болест

Не може да бъде направено достатъчно сигурно разграничение между симптоми причинени от епикардна стеноза и симптоми причинени от микроваскуларна или вазоспастична болест. Разчитане на тестове за исхемия или изобразяване на коронарната анатомия са често неизбежни за изключване на обструктивна CAD, каквато може да липсва при симптомни пациенти.^{13,14} Диагностичният алгоритъм при микроваскуларна или вазоспастична болест се обсъжда в раздел 6 на тези препоръки.

3.1.2. Етап 2: коморбидности и други причини за симптоматика

Преди да се вземе предвид каквото и да е изследване, трябва да се направи оценка на общото здравословно състояние на пациента, коморбидностите и качеството на живота. Ако вероятността ревазуларизацията да бъде приемлив вариант е малка, допълнителното изследване може да се ограничи до клинично показан минимум и е необходимо да се назначи подходяща терапия, която може да включва изпробване на антиангинозна медикация, дори и ако диагнозата CAD не е напълно потвърдена. Неинвазивната образна диагностика за исхемия е възможен вариант, ако е необходимо потвърждаване на диагнозата (Фигура 2).

Таблица 4: Степенуване на тежестта на ангина при усилие според канадското сърдечносъдово дружество (Canadian Cardiovascular Society)

Степен	Описание на тежестта на ангина	
I	Ангина само при голямо физическо натоварване	Наличие на ангина по време на енергично, бързо или продължително обичайно натоварване (вървене или качване по стълби).
II	Ангина при умерено натоварване	Леко ограничение на обичайните натоварвания, когато се извършват бързо, след хранене, на студено, при вятър, под емоционален стрес или в първите часове след събуждане, но също и при вървене нагоре, изкачване на повече от един етаж по обичайни стълбища с нормална скорост и при нормални условия.
III	1. Ангина при леко натоварване	Затруднено преминаване на една или две пресечки или изкачване на един етаж с нормална скорост и при нормални условия.
IV	2. Ангина в покой	Провокиране на ангина без никакви усилия.

Ако болката е очевидно неангинозна, може да са показани други диагностични изследвания с цел идентификация на гастроинтестинални, белодробни или скелетномускулни причини за гръдна болка. Независимо от това, при тези пациенти трябва да се назначи базирана на препоръките модификация на рисковите фактори, въз основа на често използвани рискови карти, като например SCORE (Systematic COronary Risk Evaluation) (www.heartscore.org).¹⁵

3.1.3. Етап 3: начално изследване

Началното (първа линия) изследване при пациенти със suspectна CAD включва стандартни лабораторни биохимични изследвания, ECG в покой, евентуално амбулаторно ECG мониториране, ехокардиография в покой и при избрани пациенти рентген на гръдния кош. Тези изследвания могат да бъдат направени амбулаторно.

3.1.3.1. Биохимични изследвания

Лабораторните изследвания се използват с цел идентификация на възможни причини за исхемия, установяване на сърдечносъдови рискови фактори и придружаващи състояния и определяне на прогнозата. Хемоглобинът като част от пълната кръвна картина и когато има клинично съмнение за тиреоидно нарушение – нивата на тиреоидните хормони дават информация за възможни причини за исхемия. При всички пациенти със suspectна CAD трябва да се изследват кръвна захар на гладно и гликиран хемоглобин (HbA1c). Ако и двете изследвания са недостатъчни, се препоръчва допълнително глюкозо-толерансен тест.¹⁶ Информацията за глюкозния метаболизъм е важна, поради добре доказаната връзка между диабет и неблагоприятен сърдечносъдов изход. Подходът към пациентите с диабет трябва да съответства на специфичните препоръки.^{15,16} При всеки пациент със suspectна CAD трябва да се направи и липиден профил включващ общ холестерол, холестерол в липопротеините с висока плътност, холестерол в липопротеините с ниска плътност (LDL-C) и триглицериди с цел установяване на рисковия профил на пациента и потвърждаване на нуждата от лечение.^{15,17} За установяване на тежка дислипидемия или проследяване при висока триглицеридемия се препоръчват стойности на гладно.¹⁷

Периферната артериална болест (PAD) и бъбречната дисфункция повишават вероятността за CAD и имат негативно

отражение върху прогнозата.^{18–20} Следователно, базалната бъбречна функция трябва да бъде оценена чрез изчисляване на скоростта на гломерулната филтрация (GFR). Можа би е разумно да се изследва и нивото на пикочната киселина, тъй като хиперурикемията е често коморбидно състояние и може също да засегне бъбречната функция.

При клинична suspectия за нестабилна CAD трябва да се направи изследване на биохимичните маркери за миокардно увреждане – като тропонин Т или тропонин I – предпочита се използването на високочувствителни проби, а поведението трябва да следва препоръките при ACS без персистираща елевация на ST-сегмента.¹¹ Ако се използват високочувствителни проби, ниски нива на тропонин могат да бъдат открити при много пациенти със стабилна ангина. Повишените тропонинови нива са свързани с неблагоприятен изход,^{21–25} а малки проучвания са показали възможно повишено значението на диагностициране на CAD,^{26,27} но за да бъде потвърдена ползата от такава системна оценка при пациенти със suspectия за CAD са необходими по-големи изпитвания. Макар че за прогностиката може да бъдат полезни множество биомаркери (вижте ^{раздел 5}), те все още не играят роля в диагностиката на обструктивна CAD.

3.1.3.2. Електрокардиограма в покой и амбулаторно мониториране

Почти един век образецът за диагностициране на миокардна исхемия се базира на откриване на реполяризационни нарушения, главно под формата на депресии на ST-сегмента. Така, 12-каналната ECG в покой остава задължителен компонент на първоначалната оценка при пациент с гръдна болка без очевидна несърдечна причина. Срещат се два сценария за клинична оценка: (i) пациент без симптоми на гръдна болка или дискомфорт и (ii) пациент с продължаваща ангинозна симптоматика.

Първата ситуация преобладава с много по-голяма честота и обикновено се записва нормална ECG в покой. Все пак, дори и в отсъствие на реполяризационни промени, ECG може да демонстрира индиректни признаци за CAD, като белези на прекаран MI (патологични Q-вълни) или проводни нарушения [главно ляв бедрен блок (LBBB) и нарушена атриовентрикуларна проводимост]. Предсърдното мъждене (AF) е честа находка при пациенти с гръдна болка (обикновено

Основни биохимични изследвания в началния диагностичен подход при пациенти със suspectна коронарна артериална болест

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
Ако направената оценка насочва към клинична нестабилност или ACS, препоръчват се повторни изследвания на тропонин, за предпочитане с помощта на високо-чувствителен или свръхчувствителен анализ, с цел изключване на миокардно увреждане свързано с ACS. ^{28,29}	I	A
Следните лабораторни кръвни изследвания се препоръчват при всички пациенти:		
• Пълна кръвна картина (включително хемоглобин); ³⁰	I	B
• Изследване на креатинин и оценка на бъбречната функция; ^{31,32}	I	A
• Липиден профил (включително LDL-C). ^{33,34}	I	A
Препоръчва се скринингът за захарен диабет тип 2 при пациенти със suspectен и установени CCS да се извърши с HbA1c и измервания на плазмената кръвна захар на гладно и да се добави перорален глюкозо-толерансен тест, ако резултатите от HbA1c и кръвната захар на гладно са неокончателни. ^{16,35}	I	B
Оценка на тиреоидната функция се препоръчва в случай на клинична suspectия за тиреоидни нарушения.	I	C

ACS = остри коронарни синдроми; CAD = коронарна артериална болест; CCS = хронични коронарни синдроми; HbA1c = гликиран хемоглобин; LDL-C = холестерол в липопротеините с ниска плътност.

^a Клас на препоръките.

^b Ниво на доказателственост.

Електрокардиограма в покой в началния диагностичен подход при пациенти със suspectна коронарна артериална болест

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
ECG в 12 отвеждания в покой се препоръчва при всички пациенти с гръдна болка без очевидна несърдечна причина.	I	C
ECG в 12 отвеждания в покой се препоръчва при всички пациенти по време или веднага след епизод на ангина suspectна, че показва клинична нестабилност на CAD.	I	C
ST-сегментните промени записани по време на суправентрикуларни тахикардии не трябва да се използват като доказателство за CAD.	III	C

CAD = коронарна артериална болест; CCS = хронични коронарни синдроми; ECG = електрокардиограма.

^a Клас на препоръките.
^b Ниво на доказателственост.

атипична). Депресията на ST-сегмента по време на суправентрикуларни тахикардии няма предсказваща стойност за обструктивна CAD.³⁶⁻³⁹

ECG може да има решаваща роля за диагностициране на миокардна исхемия, ако по време на продължаваща ангина бъдат записани динамични промени на ST-сегмента. Диагноза на ангина на Prinzmetal и вазоспастична ангина се базира на откриване на типична преходна елевация на ST-сегмента или депресия по време на ангинозен пристъп (обикновено в покой).

Продължителното амбулаторно ECG мониториране и запис не трябва да се използва като заместител на работната проба; все пак, 12-канално ECG мониториране може да се вземе предвид при избрани пациенти с цел откриване на ангинозни пристъпи несвързани с физическо усилие. Амбулаторното ECG мониториране може да разкрие данни за тиха миокардна исхемия при пациенти с CCS, но рядко добавя практическа диагностична или прогностична информация, която не може да бъде получена със стрес тест.⁴⁰ ECG промените насочващи към предполагаема исхемия при амбулаторно ECG мониториране са много чести при жени, но не корелират с находките по време на стрес тест.⁴¹ Нещо по-важно, терапевтичните стратегии насочени към тиха исхемия открита чрез амбулаторно мониториране не са демонстрирали очевидна полза по отношение на преживяемостта.^{42,43}

Амбулаторно електрокардиографско мониториране в началния диагностичен подход при пациенти със suspectна коронарна артериална болест

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
Амбулаторно ECG мониториране се препоръчва при пациенти с гръдна болка и suspectни аритмии.	I	C
Амбулаторен ECG запис, за предпочитане мониториране с 12-канална ECG, трябва да се вземе предвид при пациенти със suspectна вазоспастична ангина.	IIa	C
Амбулаторно ECG мониториране не трябва да се прилага като рутинно изследване при пациенти със suspectни CCS.	III	C

CAD = коронарна артериална болест; CCS = хронични коронарни синдроми; ECG = електрокардиограма.

^a Клас на препоръките.
^b Ниво на доказателственост.

3.1.3.3. *Ехокардиография и ядрено-магнитен резонанс в покой*
Ехокардиографското изследване дава важна информация за сърдечната функция и анатомия. LV изтласкваща фракция (LVEF) е често нормална при пациенти с CCS.⁴⁴ Понижена LV функция и/или сегментни нарушения в кинетиката на сърдечната стена могат да увеличат съмненията за исхемично миокардно увреждане,⁴⁵ а модел на LV дисфункция следващ теоретичната територия на разпределение на коронарните артерии е типичен при пациенти, които вече са преживяли MI.^{46,47} Откриването на сегментни нарушения в кинетиката на сърдечната стена, макар и трудно за визуализация, и откриването на ранно систолно скъсяване чрез метода за изобразяване на стрейн, биха могли да бъдат от полза при пациенти с видимо нормална LV функция, но с клинична suspectция за CCS.⁴⁸⁻⁵⁰ Има съобщения, че нарушената диастолна LV функция е ранен белег на исхемична миокардна дисфункция и би могла да бъде показателна за микроваскуларна дисфункция.^{51,52}

Ехокардиографията е важен клиничен метод за изключване на алтернативни причини за гръдна болка, а помага и за диагностициране на придружаващи сърдечни заболявания, като клапни пороци, HF и повечето кардиомиопatii,⁵³ но е важно да се помни, че тези заболявания често съществуват едновременно с обструктивна CAD. Използването на ехокардиографски контраст може да бъде полезно при пациенти с лош акустичен прозорец.⁵⁴

Сърдечен ядрено-магнитен резонанс (CMR) може да се вземе предвид при пациенти със suspectна CAD, когато ехокардиограмата (с използване на контраст) не дава окончателен резултат.⁵⁵ CMR ще осигури полезна информация за сърдечната анатомия и систолната сърдечна функция, подобна на тази от ехокардиограмата, при пациенти без противоположания за CMR. CMR може да оцени глобалната и сегментната функция,⁵⁶ а прилагането на CMR с късно гадолиниево контрастиране може да разкрие типичен модел на цикатризиран миокард при пациенти, които вече са преживели MI.⁵⁷

Ехокардиография в покой и сърдечен ядрено-магнитен резонанс в началния диагностичен подход при пациенти със suspectна коронарна артериална болест

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
Трансторакална ехокардиограма в покой се препоръчва при всички пациенти с цел: (1) Изключване на алтернативни причини за ангина; (2) Идентификация на сегментни нарушения в кинетиката на сърдечната стена насочващи към CAD; (3) Измерване на LVEF с цел рисковата стратификация и; (4) Оценка на диастолната функция. ^{44,45,52,58}	I	B
Ултразвук на каротидните артерии трябва да се вземе предвид и да се извърши от достатъчно обучени клиницисти с цел откриване на плака при пациенти със suspectни CCS без известно атеросклеротично заболяване.	IIa	C
CMR може да се вземе предвид при пациенти с неубедително ехокардиографско изследване.	IIb	C

CAD = коронарна артериална болест; CCS = хронични коронарни синдроми; CMR = сърдечен ядрено-магнитен резонанс; LVEF = левокамерна изтласкваща фракция.

^a Клас на препоръките.

^b Ниво на доказателственост.

Рентген на гръдния кош в началния диагностичен подход при пациенти със suspectна коронарна артериална болест

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
Рентген на гръдния кош се препоръчва при пациенти с атипична картина, признаци и симптоми на HF или съмнение за белодробна болест.	I	C
HF = сърдечна недостатъчност.		
^a Клас на препоръките.		
^b Ниво на доказателственост.		

Оценката на LV функция с цел рисковата стратификация е важна при всички пациенти (вижте Допълнителни данни раздел 3.2) и следователно трябва да се направи при всички симптомни пациенти със suspectна CAD. Поведението при пациенти със симптоми на ангина или HF, с намалена LVEF <40% или междинно намалена LVEF 40–49%, е описано в раздел 4 на препоръките.

3.1.3.4. Рентген на гръдния кош

При оценката на пациенти с гръдна болка често се използва рентген на гръдния кош. Въпреки това, при CCS той не предоставя специфична информация за диагностика или стратификация на риска от усложнения. В отделни случаи изследването може да бъде полезно за оценка на пациенти със suspectна HF. Рентгенът на гръдния кош може да бъде полезен и при пациенти с белодробни проблеми, които често придружават CAD или за изключване на друга причина за гръдна болка при нетипична картина.

3.1.4. Етап 4: оценка на предтестовата вероятност и клиничната вероятност за коронарна артериална болест

Ефективността на наличните методи за диагностика на обструктивна CAD (т.е. вероятността пациентът да има болестта, ако изследването е абнормно и вероятността пациентът да няма болестта, ако изследването е нормално) зависи от преобладаването на болестта сред проучваната популация и оттук вероятността даден пациент действително да има CAD. Диагностичното тестване е най-полезно, когато вероятността е умерена. Когато вероятността е висока, трябва да бъдат тествани голям брой пациенти, за да се идентифицира малкият брой пациенти, които нямат заболяване, а негативният резултат от теста рядко може да изключи наличието на обструктивна CAD (т.е. негативната предсказваща стойност е ниска). Когато вероятността е ниска, негативният тест може да изключи болестта, но колкото по-ниска е вероятността, толкова по-голяма е вероятността за фалшиво-позитивен резултат (т.е. позитивен тест при липса на обструктивна CAD). Следователно, при пациенти попадащи в двата края на диапазона за вероятност е разумно да се въздържим от диагностично тестване и да приемем, че пациентът има или няма обструктивна CAD само на базата на клинична преценка.

Вероятността за обструктивна CAD зависи от честотата на заболяването сред проучваното население, но и от клиничните характеристики на конкретния пациент. Може да се използва прост предсказващ модел за измерване на предтестовата вероятност (PTP) за обструктивна CAD включващ възраст, пол и характер на симптоматиката.⁵⁹ В предишната версия на тези препоръки⁶⁰ оценката на PTP се базира на

данни събрани от Genders *et al.*⁶¹ и актуализиращи предишни данни на Diamond и Forrester.⁵⁹ Честотата на заболяването при дадено съчетание на възраст, пол и характер на симптомите е очевидно по-ниска от тази в данните на Diamond и Forrester. След публикуването на предишната версия на препоръките няколко проучвания показаха, че преобладаването на обструктивна болест сред пациентите със suspectна CAD е по-ниско отколкото в предишната актуализация.^{7,8,62,63}

Обединен анализ⁶⁴ на три кохорти от съвременни проучвания включващи пациенти оценени за suspectна CAD^{7,8,62} е показал, че изчислената въз основа на възраст, пол и симптоматика PTP е приблизително една трета от предсказаната стойност с модела използван в предишната версия на препоръките.^{57,62} Преувеличаването на PTP е важен допринасящ фактор за ниска диагностична ефективност на неинвазивните и инвазивните изследвания. Новият набор PTPs, представен в Таблица 5, може да намали значително нуждата от неинвазивни и инвазивни изследвания при пациенти със стабилна CAD. В сегашната таблица са включени и пациенти представящи се с основен симптом диспнея. Заслужава отбелязване обаче, че PTPs представени в Таблица 5 (както и в таблицата PTP в предишната версия на препоръките) са изчислени главно на пациенти от страни с нисък CVD риск и може да варират между различни райони и страни.

Приложението на новите PTPs (Таблица 5) има важно значение за насочването на пациентите за диагностично изследване. Ако при пациенти с новоизчислена PTP <15% диагностичното изследване се отсрочи, това ще доведе до голямо нарастване на процента пациенти, при които не се препоръчва диагностично изследване, тъй като повечето пациенти се класират в групата с PTP <15%. В данните получени от изпитване PROMISE (Prospective Multicenter Imaging Study for Evaluation of Chest Pain) 50% от пациентите причислени преди това като групата с умерена вероятност за обструктивна CAD са били прекласифицирани към PTP <15% съгласно новата PTP. В данните получени от обединения анализ⁶⁴ (Таблица 5) 57% от всички пациенти са били причислени към PTP <15%.

Проучванията показаха, че клиничният изход при пациенти принадлежащи към новата PTP <15% е добър (годишният риск от сърдечносъдова смърт или MI е <1%).^{7,62} Следователно, при пациенти с PTP <15% отсрочването на рутинното изследване е безопасно, а така ненужните изследвания и разходите намаляват.

Скорошни проучвания са демонстрирали, че при пациенти с PTP <15%, съгласно версията на препоръките от 2013 г., действителната наблюдавана честота на обструктивна CAD е била <5%.^{7,63} По тази причина, нашата работна група признава, че извършването на диагностично изследване при пациенти с новоопределена PTP 5–15% отразява по-точно сегашната клинична практика и може да се вземе предвид, особено ако симптомите са лимитиращи и се нуждаят от изясняване.^{7,63} Предпочитанията на пациента, локалните ресурси и достъпността на изследванията, клиничната преценка и подходящата информация за пациента остават важни, когато се взема решение за продължаване с неинвазивно диагностично изследване при даден пациент с PTP 5–15%, като трябва да се отчита по-високата вероятност за фалшиво-позитивно изследване. Що се отнася до пациентите с PTP ≤5%, може да се приеме толкова ниска вероятност за заболяване, че диагностичното изследване трябва да се извършва само по наложителни причини. Прилагането на новите PTPs сочи, че пациентите не трябва да бъдат рутинно насочвани напра-

Таблица 5: Предтестова вероятност за обструктивна коронарна артериална болест при 15 815 симптомни пациенти в зависимост от възраст, пол и естеството на симптомите в обединен анализ⁶⁴ на съвременни данни^{7,8,62}

Възраст	Типични		Нетипични		Неангинозни		Диспнея ^a	
	Мъже	Жени	Мъже	Жени	Мъже	Жени	Мъже	Жени
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%

CAD = коронарна артериална болест; PTP = предтестова вероятност.

^a В допълнение към класическите класове на Diamond and Forrester⁵⁹ са включени пациенти само с диспнея или диспнея като основен симптом. Полетата оцветени в по-тъмно зелено показват групите, в които неинвазивното изследване е с най-голяма полза (PTP >15%). Полетата оцветени в по-светло зелено обозначават групите с PTPs за CAD 5–15%, при които диагностичното изследване може да се вземе предвид след оценка на общата клинична вероятност на базата на модификатори на PTPs представени във *Фигура 3*.

во за инвазивна оценка, освен когато клиничните или други данни показват висока вероятност за обструктивна CAD.

Клиничните модели, които включват информация за рисков фактори за CVD, ECG промени в покой или коронарна калцификация, подобрява идентификацията на пациенти с обструктивна CAD в сравнение с моделите вземащи предвид само възраст, пол и симптоматика.^{3,7,60,65–68} По тази причина, наличието на рискови фактори за CVD (като фамилна анамнеза за CVD, дислипидемия, диабет, хипертония, тютюнопушене и други фактори от начина на живот), които увеличават вероятността за обструктивна CAD могат да бъдат използвани като модификатори на величината на PTP. Промените в Q-зъбеца, ST-сегмента, или T-вълната в ECG, LV дисфункция насочваща към исхемия и находката при работна ECG, както и информацията за коронарния калций получена чрез компютърна томография (СТ), ако са нали-

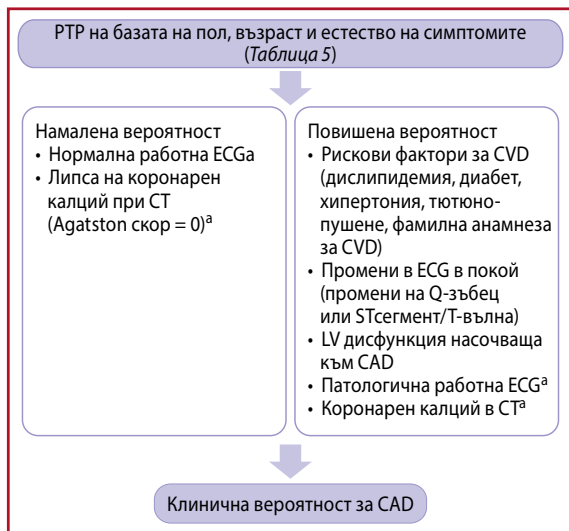
це, могат да бъдат използвани с цел по-точно изчисляване на PTP за обструктивна CAD.^{3,69} Отсъствието на коронарен калций (Agatston скор = 0) е свързано по-специално с ниска честота на обструктивна CAD (<5%) и нисък риск от смърт или нефатален MI (<1% годишен риск).^{69,70} Все пак трябва да се отбележи, че образната диагностика за коронарен калций не изключва коронарна стеноза причинена от некалцирана атеросклеротична лезия,⁷⁰ а наличието на коронарен калций е лош предиктор за обструктивна CAD.⁶⁹ Макар че оптималното използване на тези фактори за по-добро изчисление на PTP все още не е уточнено, те трябва да бъдат взети предвид като допълнение към PTP на базата на пол, възраст и характер на симптоматиката с цел определяне на общата клинична вероятност за обструктивна CAD, както е обобщено във *Фигура 3*. Това е особено важно за прецизиране на вероятността за CAD при пациенти с PTP 5–15% на базата на възраст, пол и естество на симптоматиката.

3.1.5. Етап 5: избор на подходящ тест

При пациенти, при които реваскуларизацията е безполезна, поради коморбидности и цялостния начин на живот, диагнозата CAD може да се постави клинично и се изисква само медикаментозна терапия. Ако диагнозата CAD е несигурна, разумно е преди започване на лечение диагнозата да бъде потвърдена с помощта на неинвазивна функционална образна диагностика за миокардна исхемия (*Фигура 2*).

При пациент с висока клинична вероятност за CAD, неповлияващи се от медикаментозна терапия симптоми или типична ангина при ниско ниво на натоварване и начална клинична оценка (включително ехокардиограма и при избрани пациенти работна ECG), която показва висок риск от усложнения, директното преминаване към инвазивна коронарна ангиография (ICA) без допълнителни диагностични изследвания е разумен вариант. В тези условия, показанието за реваскуларизация трябва да се основава на съответно инвазивно потвърждаване на хемодинамичната значимост на стенозата.^{71,72}

При други пациенти, при които CAD не може да бъде изключена само с клинична оценка, се препоръчват неинвазивни диагностични тестове с цел потвърждаване на диагнозата и оценка на риска от усложнения. Настоящите указания препоръчват употребата на неинвазивни функционални образни изследвания за исхемия или анатомична образна диагностика с помощта на коронарна СТ ангиография (СТА) като начално изследване за диагностициране на CAD.



Фигура 3: Детерминанти на клиничната вероятност за обструктивна коронарна артериална болест.

CAD = коронарна артериална болест; СТ = компютърна томография, CVD = сърдечносъдови заболявания, ECG = електрокардиограма, LV = левокамерна; PTP = предтестова вероятност.

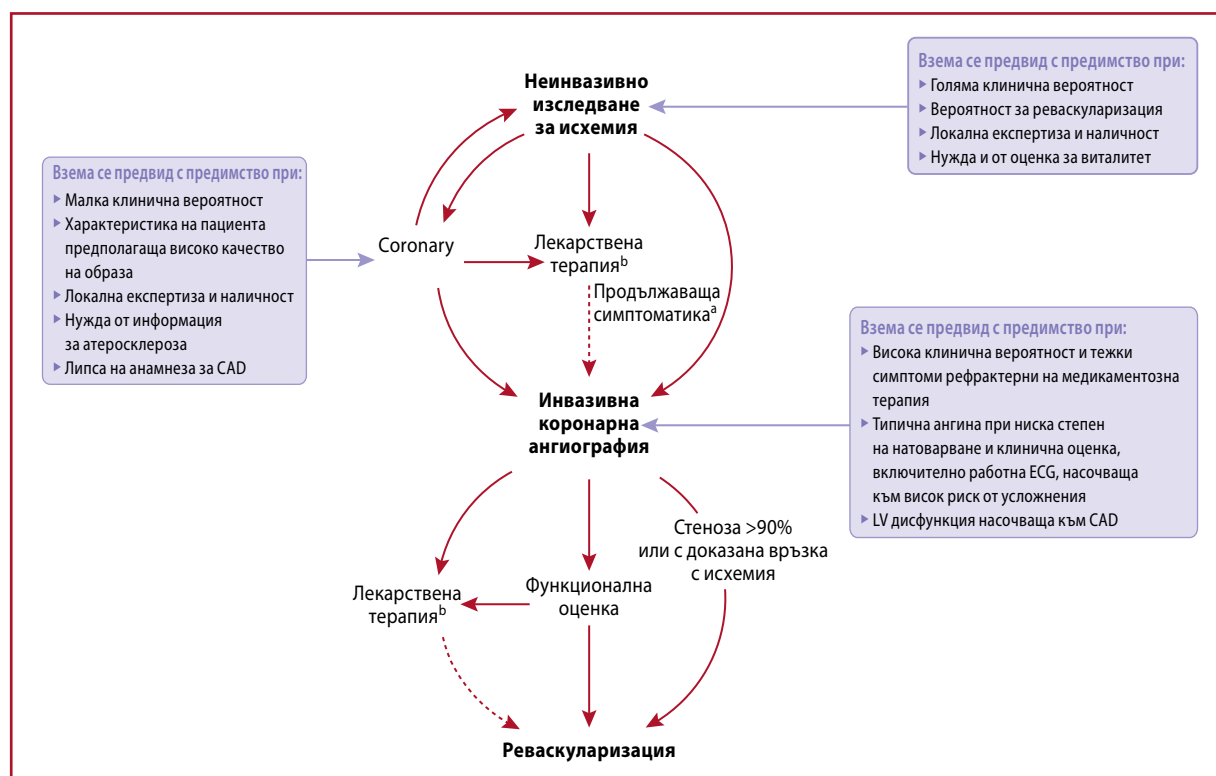
^a При наличност.

3.1.5.1. Функционални неинвазивни тестове

Функционалните неинвазивни тестове за диагностициране на обструктивна CAD са предназначени за откриване на миокардна исхемия чрез ECG промени, промени в кинетиката на сърдечната стена чрез стрес CMR или стрес ехокардиография или перфузионни промени при еднофотонна емисионна CT (SPECT), позитрон-емисионна томография (PET), ехокардиограма с миокарден контраст или контрастен CMR. Исхемията може да бъде провокирана чрез натоварване или фармакологични стресори, посредством повишаване на миокардната работа и кислородните нужди или хетерогенност на миокардната перфузия при вазодилатация. Неинвазивните функционални изследвания са свързани с висока прецизност за откриване на ограничаваща кръвотока коронарна стеноза, сравнима с инвазивните функционални проби [фракционен резерв на кръвотока (FFR)].⁷³ Нискостепенната коронарна атеросклероза несвързана с исхемия обаче остава недоловена с функционално изследване и при наличие на негативен функционален тест пациентите трябва да бъдат подложени на модификация на рисковите фактори въз основа на обичайните налични рискови таблици и препоръки.

3.1.5.2. Анатомична неинвазивна оценка

Анатомичната неинвазивна оценка, чрез визуализация на лумена на коронарната артерия и стената с помощта на венозен контраст, може да бъде осъществена с коронарна CTA, която осигурява висока прецизност за откриване на обструктивни коронарни стенози установени чрез ICA,⁷³ защото и двата вида изследване се базират на анатомия. Стенозите оценени на 50–90% чрез визуална преценка обаче не са непременно функционално сигнификантни, т.е. те не винаги индуцират миокардна исхемия.^{73,74} По тази причина се препоръчва неинвазивно или инвазивно функционално изследване за допълнителна оценка на ангиографската стеноза открита с коронарна CTA или инвазивна ангиография, освен когато с инвазивна ангиография се открива високостепенна стеноза (>90% диаметърна стеноза). Наличието или липсата на необструктивна коронарна атеросклероза при коронарна CTA осигурява прогностична информация и може да се използва за провеждане на превантивна терапия.⁷⁵ Изпитването SCOT-HEART (Scottish Computed Tomography of the HEART) е демонстрирало значимо по-ниска честота на комбиниран краен показател включващ сърдечносъдова смърт или нефатален MI (2.3 vs. 3.9% по време на 5-годишно проследяване) при пациенти, при които в допълнение към рутинното



Фигура 4: Основни диагностични пътища при симптомни пациенти със suspectна обструктивна коронарна артериална болест.

В зависимост от клиничните състояния и условията на здравеопазването, диагностичната обработка на пациента може да започне с един от трите варианта: неинвазивно изследване, коронарна компютърна томографска ангиография, или инвазивна коронарна ангиография. При всеки вариант се събира функционална и анатомична информация необходима за правилна диагностична и терапевтична стратегия. При всички пациенти трябва да се вземе предвид модификация на рисковите фактори. CAD = коронарна артериална болест; CTA = компютърна томографска ангиография; ECG = електрокардиограма; LV = левокамерна.

^a Да се има предвид микроваскуларна ангина.

^b Антиангинозна медикация и/или модификация на рисковите фактори.

тестуване, което се е състояло предимно от работна ECG, е направена СТА.⁶ Други рандомизирани проспективни клинични изпитвания са показали, че диагностичното изследване с коронарна СТА е свързано с клиничен изход подобен на този на функционално образно изследване при пациенти със суспектна CAD.^{4,6,76} При пациенти с разпространена CAD, коронарната СТА допълнена от СТ-базиран FFR е била с не по-малка стойност от ICA и FFR за вземане на решение и за идентификация на таргети за реваскуларизация.⁷⁷

3.1.5.3. Роля на работната електрокардиограма

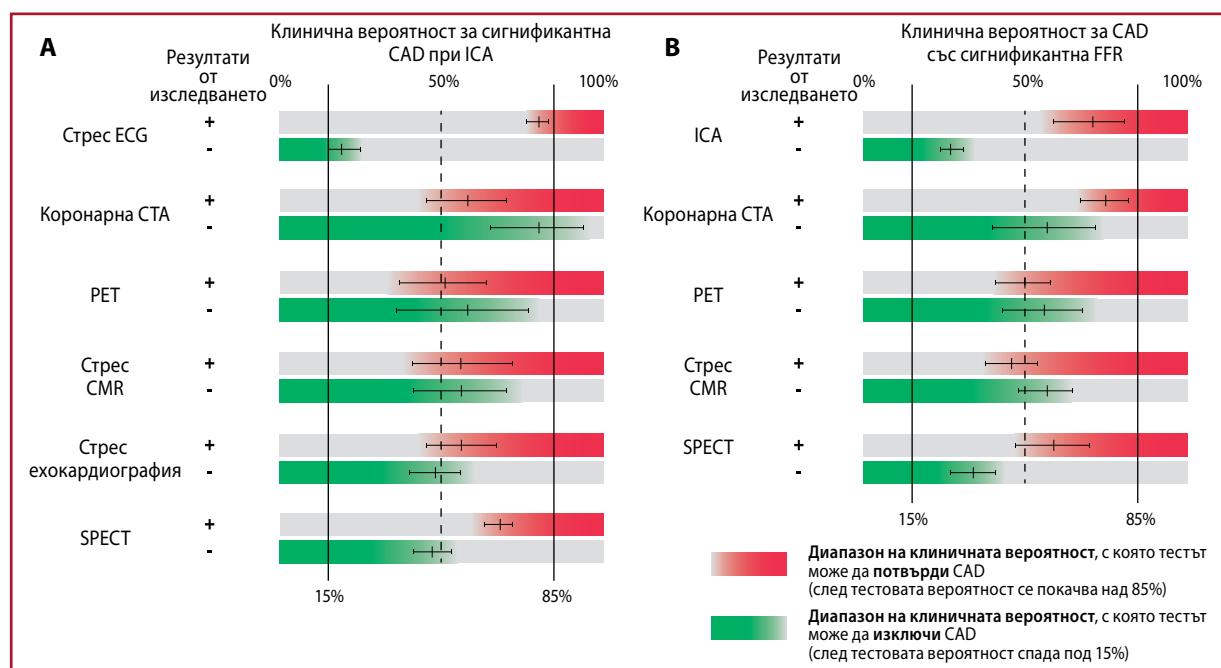
Работната ECG има по-ниска диагностична стойност в сравнение с диагностичните образни тестове и ограничена способност да потвърди или изключи обструктивна CAD.⁷³ След публикуването на предишната версия на тези препоръки рандомизирани клинични проучвания (RCTs) са сравнили ролята на диагностични стратегии на базата на работна ECG или образен диагностичен тест^{6,78,79} за клиничните последиствия. Тези проучвания показаха, че добавянето на коронарна СТА^{5,6,78,80} или функционален образен метод⁷⁹ изяснява диагнозата, дава възможност за определяне на целите на превантивните терапии и интервенции и намалява потенциално риска от MI в сравнение с работната ECG. Проучването на някои, макар и не всички, регистри показва сходни ползи от използването на образни диагностични тестове при пациенти лекувани в обичайната клинична практика.^{81,82} По тези причини настоящите указания препоръчват употребата на

образни диагностични тестове, вместо работна ECG като начално изследване за диагностика на обструктивна CAD.

Единствено работна ECG може да се вземе предвид като алтернативен метод за диагностициране на обструктивна CAD, ако няма възможности за провеждане на образни тестове, като не се забравя рискът от фалшиво-негативни и фалшиво-позитивни резултати от теста.^{73,83} Работната ECG няма диагностична стойност при пациенти с ECG промени, които не позволяват интерпретация на промени в ST-сегмента по време на стрес (напр. LBBB, пейсиран ритъм, синдром на Wolff-Parkinson-White, депресия на ST-сегмента ≥ 0.1 mV в ECG или при лекувани с дигиталис пациенти). Работната ECG осигурява допълнителна клинично полезна информация, надхвърляща промените в ECG, и ценна прогностична информация. Приложението на работна ECG може следователно да се вземе предвид при избрани пациенти с цел допълване на клиничния подход с цел оценка на симптоматиката, промените в ST-сегмента, непоносимостта към натоварване, аритмиите, отговора на кръвното налягане (BP) и риска от усложнения.

3.1.5.4. Избор на диагностични тестове

С цел поставяне на диагнозата обструктивна CAD може да се използва или функционален, или анатомичен тест. Във *Фигура 4* са резюмирани основните диагностични пътища. Вземането на решение за реваскуларизация изисква информация и за анатомията, и за исхемията.



Фигура 5: Диапазони на клинична вероятност за коронарна артериална болест.

Всяко изследване може да потвърди (червено) или да изключи (зелено) обструктивна коронарна артериална болест. (А) Референтен стандарт е анатомична оценка с помощта на инвазивна коронарна ангиография. (Б) Референтен стандарт е функционална оценка с помощта на фракционен резерв на кръвотока. Забележете в (Б), че данните получени със стрес ехокардиография и еднофотонна емисионна компютърна томография са по-ограничени, отколкото с другите методи.⁷³ Вмъкнатите тънки линии маркират средните стойности и съответния им 95% доверителен интервал. Фигурата е взимана от Knuuti et al.⁷³ CAD = коронарна артериална болест; CMR = сърдечен ядрено-магнитен резонанс; СТА = компютърна томографска ангиография; ECG = електрокардиограма; FFR = фракционен резерв на кръвотока; ICA = инвазивна коронарна ангиография; PET = позитрон-емисионна томография; SPECT = еднофотонна емисионна компютърна томография.

3.1.5.5. Значение на клиничната вероятност за избора на диагностичен тест

При всеки неинвазивен диагностичен тест има специфичен диапазон на клинична вероятност за обструктивна CAD, в който ползата от приложението му е максимална. Коефициентите на вероятност на тестовете представляват полезни параметри на способността им за правилно класифициране на пациентите и могат да се използват за улесняване на избора на най-подходящия тест при всеки конкретен пациент.^{73,84} Вземайки предвид клиничната вероятност за обструктивна CAD и коефициентът за вероятност на даден тест, човек може да прецени след-тестовата вероятност за обструктивна CAD след прилагане на същия тест. Използването на този подход позволява оценка на оптималния диапазон на клинична вероятност на всеки тест, чрез която пациентите могат да бъдат прекласифицирани от средна към ниска или висока след-тестова вероятност за CAD (Фигура 5).⁷³

Коронарната СТА е предпочитаното изследване при пациенти с по-нисък диапазон на клинична вероятност за CAD, липса на предшестваща диагноза CAD и характеристики даващи висока вероятност за добро качество на образа. Тя открива субклинична коронарна атеросклероза, но може и прецизно да отхвърли анатомична и функционално значима CAD (Фигура 5). Методът дава възможност за по-голяма точност, когато подложените на изследване популации са с по-ниска клинична вероятност за болестта.⁸⁵ Изпитванията за оценка на клиничния изход след коронарна СТА проведени досега включват предимно пациенти с ниска клинична вероятност.^{4,5}

Неинвазивните функционални тестове за исхемия имат типично по-големи потвърдителни възможности. В изпитванията за клиничен изход функционалните образни тестове

са свързани с по-малък процент насочване към последваща ICA в сравнение със стратегията разчитаща на анатомично образна диагностика.^{55,76,86} При повечето пациенти, за да се вземе решение за реваскуларизация, се изисква функционална оценка за исхемия (неинвазивна или инвазивна). По тази причина функционалното неинвазивно тестване може да се предпочете при пациенти, попадащи в горния край на диапазона за клинична вероятност, ако реваскуларизацията е вероятна или пациентът е с предшестваща диагностицирана CAD. При пациенти, при които има суспекция за CAD, но които са с много ниска вероятност ($\leq 5\%$) за CAD, трябва да бъдат изключени други сърдечни причини за гръдна болка, а техните сърдечносъдови рискови фактори да бъдат уточнени на базата на оценка на рисковия скор. При пациенти с повторни непровокирани пристъпи на ангинозна симптоматика главно в покой, трябва да се вземе предвид, да се търси и да бъде съответно лекувана вазоспастична ангина (вижте раздел 6).

В допълнение към диагностичната точност и клиничната вероятност, изборът на неинвазивен тест зависи от други характеристики на пациента, местната експертиза и наличността на тестовете. Някои диагностични тестове могат да играят поддържаща роля при едни пациенти, отколкото при други пациенти. Например, неритмичната сърдечна дейност и наличието на обширна коронарна калциноза са свързани с повишена вероятност за недиагностично качество на образа при коронарна СТА и не се препоръчва при такива пациенти.⁸⁵ Стрес ехокардиографията или перфузионната образна диагностика с SPECT може да се комбинира с динамичен работен тест и може да се предпочете, ако допълнителната информация получена с работна проба, като поносимост към усилие или отговор на сърдечната честота към натоварване се счита за важна. Работната

Използване на образни диагностични изследвания в началния диагностичен подход при симптомни пациенти със суспектна коронарна артериална болест

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
Неинвазивна функционална образна диагностика за миокардна исхемия ^c или коронарна СТА се препоръчва като начално изследване за диагностициране на CAD при симптомни пациенти, при които обструктивна CAD не може да се изключи само с клинична оценка. ^{4,5,55,73,78–80}	I	B
Препоръчва се изборът на начално неинвазивно диагностично изследване да се направи въз основа на клиничната вероятност за CAD и други особености на пациента, които влияят върху провеждането на изследването, ^d локалната експертиза и достъпността до изследванията.	I	C
Функционална образна диагностика за миокардна исхемия се препоръчва, ако коронарната СТА е разкрила CAD с несигурна функционална значимост или е недиагностична. ^{4,55,73}	I	B
Инвазивна коронарна ангиография се препоръчва като алтернативно изследване за диагностициране на CAD при пациенти с висока степен на клинична вероятност, тежка симптоматика рефрактерна на медикаментозна терапия или типична ангина при ниско ниво на натоварване и клинична оценка, която показва висок риск от усложнения. Трябва да има възможности за инвазивна функционална оценка, която да се използва за оценяване на стенозите преди реваскуларизация, освен когато е много високостепенна (>90% диаметърна стеноза). ^{71,72,74}	I	B
Инвазивна коронарна ангиография с възможности за функционална инвазивна оценка трябва да се вземе предвид с цел потвърждаване на диагнозата CAD при пациенти с несигурна диагноза от неинвазивното изследване. ^{71,72}	IIa	B
Коронарна СТА трябва да се вземе предвид като алтернатива на инвазивната ангиография, ако друго неинвазивно изследване е противоречиво или недиагностично.	IIa	C
Коронарна СТА не се препоръчва, когато обширна коронарна калцификация, неритмична сърдечна дейност, значително затлъстяване, неспособност за изпълнение на команди за спиране на дишането или други състояния правят получаването на добро качество на образа малко вероятно.	III	C
Откриването на коронарен калций с СТ не се препоръчва с цел идентификация на лица с обструктивна CAD.	III	C

CAD = коронарна артериална болест; СТ = компютърна томография; СТА = компютърна томографска ангиография.

^a Клас на препоръките.

^b Ниво на доказателственост.

^c Стрес ехокардиография, стрес сърдечен ядрено-магнитен резонанс, еднофотонна емисионна СТ или позитрон емисионна томография.

^d Характеристики определящи годността за натоварване, вероятността за добро качество на образа, очакваната лъчева експозиция и рискове или противопоказания.

Извършване на работна електрокардиограма в началния диагностичен подход при симптомни пациенти със suspectна коронарна артериална болест

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
Работна ECG се препоръчва с цел оценка на поносимост към натоварване, симптоми, аритмии, отговор на BP и риск от усложнения при избрани пациенти. ^c	I	C
Работна ECG може да се вземе предвид като алтернативно изследване за потвърждаване и отхвърляне на CAD, когато няма възможности за неинвазивна образна диагностика. ^{73,83}	IIb	B
Работна ECG може да се вземе предвид при пациенти провеждащи лечение с цел оценка на контрола на симптоматиката и исхемията.	IIb	C
Работна ECG не се препоръчва с диагностични цели при пациенти с депресия на ST-сегмента ≥ 0.1 mV при ECG в покой или които са лекувани с дигиталис.	III	C

BP = кръвно налягане; CAD = коронарна артериална болест; ECG = електрокардиограма.

^a Клас на препоръките.
^b Ниво на доказателственост.
^c Когато тази информация би оказала отражение върху диагностичната стратегия или поведението.

ECG не може да се използва с диагностична цел при наличие на промени в ECG, които пречат на оценката за исхемия. Рисковете свързани с различни диагностични тестове трябва да бъдат съпоставени с ползите за конкретното лице.⁸⁷ Трябва да се вземе предвид например експозицията на йонизиращо лъчение свързана с коронарна СТА и нуклеарна перфузионна образна диагностика, особено при млади лица.⁸⁷ Трябва също така да се вземат предвид противопоказанията за фармакологични стресори и контрастни средства (йод-контрастни средства и гадолиниев хелати). При правилно приложение на тестването клиничната полза от точната диагноза и терапия надхвърля прогнозираните рискове от самото тестване.⁸⁷

3.1.5.6. Инвазивно изследване

ICA с диагностични цели е необходима при пациенти със suspectна CAD само в случаите на неубедително неинвазивно тестване или по изключение при пациенти със специфични професии, поради регулаторни изисквания.⁸⁸ Ако неинвазивната оценка показва висок риск от усложнения обаче, ICA може да бъде показана с цел определяне на възможностите за реваскуларизация.⁸⁸

При пациент с висока клинична вероятност за CAD и симптоми неповлияващи се от медикаментозна терапия или с типична ангина при ниско ниво на натоварване и начална клинична оценка показваща висок риск от усложнения, ранната ICA без предшестваща неинвазивна рискова стратификация може да бъде разумна с цел идентификация на лезии потенциално податливи на реваскуларизация (Фигура 4). ICA трябва да бъде допълнена от инвазивна функционална оценка, по-

специално при пациенти с коронарни стенози 50–90% или многоклонова болест, предвид честото несъответствие между ангиографската и хемодинамичната тежест на коронарните стенози.^{89–91} Беше демонстрирано, че системното интегриране на ICA с FFR води до промени в стратегиите на поведение при 30–50% от пациентите подложени на планова ICA.^{92,93} Методите използвани за извършване на ICA са се подобрили значително, което води до намалена честота на усложненията с бърза дехоспитализация. Това е особено валидно за ICA извършена през радиалната артерия.⁹⁴ Комбинираната честота на големите усложнения свързани с рутинна феморална диагностична катетеризация – главно хеморагия изискваща кръвопреливания – все още е 0.52%.⁹⁵ Комбинираната честота включваща смърт, MI или инсулт е от порядъка на 0.1–0.2%.⁹⁶ ICA не трябва да се извършва при пациенти с ангина, които отказват инвазивни процедури, предпочитат да избягнат реваскуларизация, които не са кандидати за перкутанна коронарна интервенция (PCI) или коронарен артериален байпас графтинг (CABG) или при които не се очаква реваскуларизацията да подобри функционалния статус или качеството на живота. Интракоронарни техники за диагностична оценка на коронарната анатомия са споменати накратко в Допълнителни данни към този документ.

3.1.6. Етап 6: оценка на риска от усложнения

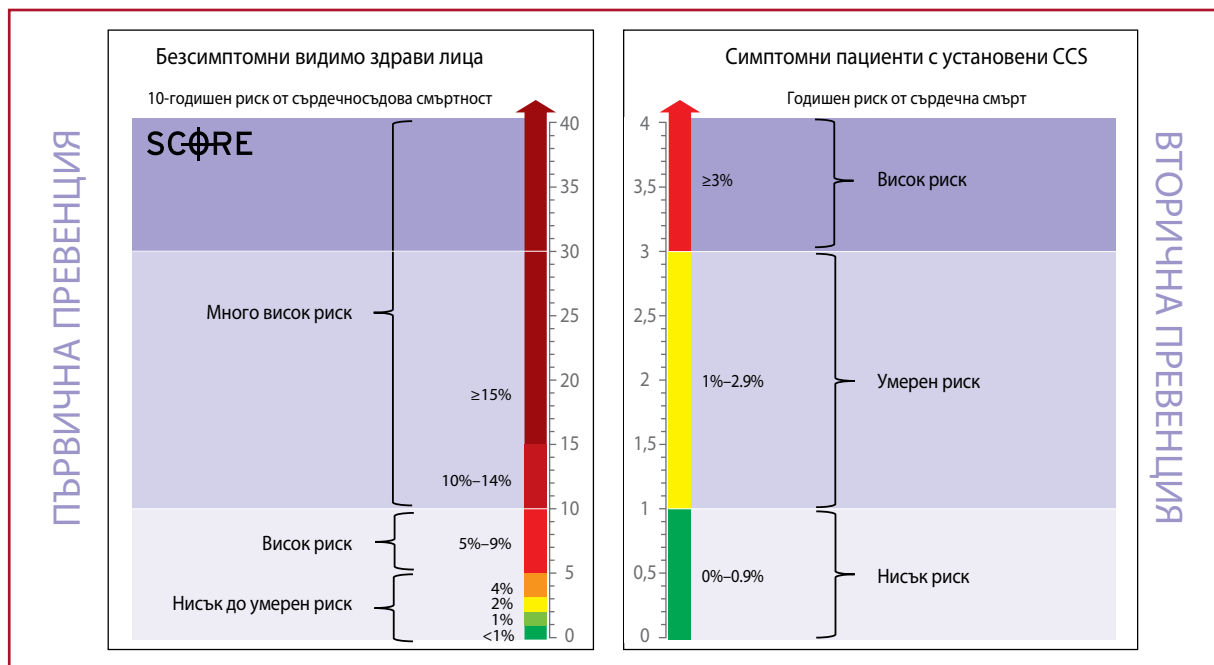
Оценка на риска от усложнения се препоръчва при всеки пациент преценяван за suspectна CAD или с новодиагностицирана CAD, тъй като тя има голямо значение за терапевтичните решения. Процесът на рискова стратификация служи за идентификация на пациенти с висок риск от усложнения, при

Таблица 6: Дефиниции за висок риск от усложнения в различните диагностични методи при пациенти с установени хронични коронарни синдроми^a 102–104

Работна ECG	Сърдечносъдова смъртност $>3\%$ годишно според Duke Treadmill Score
Перфузионна образна диагностика с SPECT или PET	Площ на исхемията $\geq 10\%$ от левокамерния миокард
1. Стрес ехокардиография	≥ 3 от 16 сегмента със стрес-индуцирана хипокинезия или акинезия
2. CMR	≥ 2 от 16 сегмента с перфузионни дефекти при стрес или ≥ 3 добутамин-индуцирани дисфункционални сегмента
3. Коронарна СТА или ICA	Three-vessel disease with proximal stenoses, LM disease, or proximal anterior descending disease
4. Инвазивно функционално изследване	FFR ≤ 0.8 , iwFR ≤ 0.89

СТА = компютърна томографска ангиография; CMR = сърдечен ядрено-магнитен резонанс; ECG = електрокардиограма; FFR = фракционен резерв на кръвотока; ICA = инвазивна коронарна ангиография; iwFR = едновременно невълново отношение (моментен резерв на кръвотока); LM = ствол на лявата коронарна артерия; PET = позитрон-емисионна томография; SPECT; еднофотонна емисионна компютърна томография.

^a За подробни обяснения, направете справка в Допълнителни данни.



Фигура 6: Сравнение между рисковите оценки при безсимптомни видимо здрави лица (първична превенция) и при пациенти с доказани хронични коронарни синдроми (вторична превенция).

Забележете, че при безсимптомни лица (ляво каре) SCORE изчислява 10-годишната сърдечносъдова смъртност, докато при симптомни пациенти (дясно каре) е изчислена годишната сърдечна смъртност. CCS = хронични коронарни синдроми; SCORE = Systematic COronary Risk Evaluation.

Препоръки за оценка на риска

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
Рискова стратификация се препоръчва на базата на клинична оценка и на резултата от приложения първоначално диагностичен тест с цел диагностика на CAD. ^{6,75,102,103}	I	B
Ехокардиография в покой се препоръчва за количествена оценка на LV функция при всички пациенти със suspectна CAD.	I	C
Рискова стратификация, за предпочитане с помощта на образен стрес тест или коронарна CTA (ако локалната експертиза и наличността позволява това) или като алтернатива с работна стрес ECG (ако е възможно да се приложи значително натоварване и ECG позволява идентификация на исхемични промени) се препоръчва при пациенти със suspectна или новодиагностицирана CAD. ^{6,75,102,106}	I	B
С цел сърдечносъдова рискова стратификация при симптомни пациенти с високорисков клиничен профил се препоръчва ICA допълнена от инвазивна физиологична оценка (FFR), особено ако симптоматиката не се поддава достатъчно на медикаментозно лечение и се придвижва реваascularизация целяща подобряване на прогнозата. ^{104,107}	I	A
ICA допълнена от инвазивна физиологична оценка (FFR/iwFR) се препоръчва при пациенти с лека или никаква симптоматика, които са на медикаментозно лечение, а неинвазивната рискова стратификация показва висок риск от усложнения и се предвижда реваascularизация целяща подобряване на прогнозата. ^{104,107}	I	A
ICA допълнена от инвазивна физиологична оценка (FFR) трябва да се вземе предвид с цел рискова стратификация при пациенти с неокончателни или противоречиви резултати от неинвазивното тестване. ⁷⁴	IIa	B
Ако има възможности за коронарна CTA с цел стратификация на риска от усложнения, при пациенти с лека/никаква симптоматика трябва да се извърши допълнителна стресова образна диагностика преди да бъдат насочвани за ICA. ^{108,109}	IIa	B
Ехокардиографската оценка на глобалния надлъжен стрейн осигурява допълнителна информация към LVEF и може да се вземе предвид, когато LVEF е >35%. ¹¹⁰⁻¹¹⁴	IIb	B
Вътресъдов ултразвук може да се вземе предвид за рискова стратификация при пациенти с умерена стеноза на LM. ^{115,116}	IIb	B
ICA не се препоръчва единствено с цел рискова стратификация.	III	C

CAD = коронарна артериална болест; CTA = компютърна томографска ангиография; ECG = електрокардиограма; FFR = фракционен резерв на кръвотока; ICA = инвазивна коронарна ангиография; iwFR = едновременно невълново отношение; LM = ствола на лявата коронарна артерия; LV = левокамерна; LVEF = LV изтласкваща фракция.

^a Клас на препоръките.

^b Ниво на доказателственост.

които ползата от реваскуларизацията надхвърля облекчаване на симптоматиката. Стратификацията на риска от усложнения обикновено се основава на преценки използвани за поставяне на диагноза CAD. Всички пациенти трябва да бъдат подложени на стратификация на риска от усложнения с помощта на клинична преценка, оценка на LV чрез ехокардиография в покой и в мнозинството от случаите неинвазивна оценка за исхемия или на коронарната анатомия. Въпреки че диагностичната стойност на работната ECG е ограничена,⁷³ настъпването на депресия на ST-сегмента при ниско натоварване в комбинация със симптоми при усилие (ангина или диспнея), нисък работен капацитет, комплексна камерна ектопия или аритмии и патологичен отговор на BP са маркери за висок риск от сърдечна смърт.^{97–100} Пациенти с типична ангина и LV систолна дисфункция по модел съответстващ на CAD са също с висок риск от сърдечна смърт.¹⁰¹ ICA с цел рисковата стратификация ще бъде необходима само при избрана подгрупа пациенти, а с цел правилна стратификация на риска от усложнения може допълнително да се наложи FFR (Фигура 4). Оценката на риска при пациенти със HF и LV дисфункция, безсимптомни пациенти с известна CAD и пациенти с рекурентна симптоматика след предшестваща коронарна интервенция се обсъжда в *раздели 4 и 5*.

3.1.6.1. Определяне на нивата на риска

При пациенти с установени CCS, за описание на риска от усложнения се използва годишната смъртност. Както в предишната версия на препоръките,⁶⁰ като висок риск от усложнения се определя сърдечна смъртност >3% годишно, а като нисък риск от усложнения: <1% годишно. Дефинициите за висок риск от усложнения на базата на резултати от диагностични тестове при симптомни пациенти или при пациенти с установени CCS са показани в Таблица 6.

Нивото на риск е очевидно различен от рисковата оценка на базата на SCORE при безсимптомни лица без диабет, които са очевидно здрави (вижте *раздел 7*). SCORE определя 10-годишната сърдечносъдова смъртност при безсимптомни лица. Разликите в тези методи за рисковата оценка и скалите са илюстрирани във Фигура 6. Резултатите при различни модели на тестване, които съответстват на висок риск от усложнения, са представени в Таблица 6 и са разгледани по-подробно в Допълнителни данни (*раздел 1.1 и 1.2*).^{102–104} Във всички ненвазивни тестове представени в Таблица 6 нормалният резултат от теста е свързан с нисък риск от усложнения.¹⁰⁵

3.2. Подход към начина на живот

3.2.1. Общ подход при пациенти с коронарна артериална болест

Общото поведение при CCS цели облекчаване на симптоматиката и подобряване на прогнозата чрез подходящо медикамен-

тозно лечение и интервенции и контрол на рисковите фактори, включително начина на живот. Оптималната медикаментозна терапия в изпитване COURAGE (Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation) е включвала поощряване на придържането към лекарствата, поведенчески съвети и подкрепа за овладяване на рисковите фактори в начина на живот осъществявана от обучени медицински сестри.¹¹⁷ Постигането на оптимален подход може да се осъществи най-добре с помощта на мултидисциплинарен екип, който е в състояние да осигури оптимална и гъвкава подкрепа на пациента.

Докладвани от пациента резултати могат да дадат подходяща и системна информация за симптоматиката на пациента, ефективността и основанията за безпокойство. Докладване на резултатите от пациента се въвежда последователно все по-често в здравеопазването и е доказано, че подобрява клиничната помощ и опитността на пациента, комуникацията между доставчици и пациенти (включително уязвими лица), спестяват време за консултации и подобряват удовлетвореността на доставчиците.¹¹⁸

3.2.2. Промени в начина на живот и контрол на рисковите фактори

Осъществяването на здравословен начин на живот намалява риска от бъдещи сърдечносъдови усложнения и смърт и допринася за правилната вторична превантивна терапия. Препоръките за начин на живот и намесите в него са описани по-подробно в препоръките на ESC 2016 по превенция на CVD в клиничната практика.¹⁵ Факторите на начина на живот са важни и въвеждането на здравословно поведение (включително отказ от тютюнопушене, препоръчвана физическа активност и здравословна диета и поддържане на здравословно телесно тегло; вижте Таблица 7) намалява сигнификантно рискът от бъдещи сърдечносъдови усложнения и смърт, дори когато са съчетани с доказаната вторична превантивна терапия и намеси.^{119–122} Ползите стават очевидни само 6 месеца след съответно усложнение.¹¹⁹

Доставчиците на първични грижи играят важна роля в превенцията. Рамото за първични грижи в рандомизираната група на изпитване EUROACTION демонстрира, че координираната от медицински сестри програма за първични грижи е била по-ефективна от обичайните мерки за помагане на пациентите да постигнат поставените цели върху на начина на живот и рисковите фактори.¹²³ В друго рандомизирано проучване сестринската практика в Нидерландия се е оказала толкова ефективна, колкото практикуващите лекари по отношение на намаляването на сърдечносъдовия риск.¹²³

3.2.2.1. Тютюнопушене

Спирането на тютюнопушенето подобрява прогнозата при пациенти с CCS, което включва 36% рисковата редукция на

Таблица 7: Препоръки за начина на живот при пациенти с хронични коронарни синдроми

Спиране на тютюнопушенето	Да се използват фармакологични и поведенчески стратегии, които да помогнат на пациента да спре да пуши. Де се избягва пасивно пушене.
Здравословно хранене	Храна богата на зеленчуци, плодове и пълнозърнеста. Ограничаване на мазнините до <10% от общия прием. Ограничаване на алкохола <100 g/седмица или 15 g/дневно.
1. Физическа активност	30–60 min умерена физическа активност през повечето дни, но дори и неравномерната активност е благоприятна.
2. Здравословно телесно тегло	Постигане и поддържане на здравословно тегло (BMI < 25 kg/m ²) или намаляване на теглото чрез препоръчителен енергиен прием и повишена физическа активност.
3. Други	Приемане на предписаните лекарства. Сексуалната активност носи нисък риск при стабилни пациенти, които не са симптомни при ниски до умерени нива на натоварване.

смъртността за тези, които са прекратили.¹²⁴ Мерките за подпомагане на отказа от тютюнопушене включват кратки съвети, консултации и поведенчески намеси, и фармакологична терапия включваща никотиново заместване. Пациентите трябва да избягват и пасивно пушене.

Кратките съвети в сравнение с никаква намеса удвоява вероятността за спиране на тютюнопушенето в краткосрочен план, но по-настойчивият съвет и подкрепа (поведенчески намеси, телефонна подкрепа или мерки за самопомощ) е по-ефективен от краткия съвет, особено ако продължи повече от 1 месец.^{125,126} Всички форми на никотин-заместваща терапия, бупропион и варениклин са по-ефективни средства за повишаване на вероятността за отказ от тютюнопушене спрямо контролна група, а комбинирането на поведенчески и фармакологични подходи е ефективно и горещо се препоръчва.¹²⁵ Системен метаанализ на 63 клинични изпитвания (включващ осем изпитвания при пациенти със CVD) е установил липса на нарастване на големите неблагоприятни сърдечносъдови усложнения във връзка с никотин-заместителна терапия, бупропион или варениклин.¹²⁷ Никотин-заместващата терапия е била свързана с малки усложнения, като аритмии и ангина, а бупропион се е оказало че има протективен ефект срещу големи неблагоприятни сърдечносъдови усложнения.¹²⁷ Употребата на електронни цигари се разглежда като алтернатива с намалена вреда на конвенционалните цигари, но не е безвредни. По-нови устройства могат да отделят по-високо никотиново съдържание, а електронните цигари излъчват други съставки, като карбонили и финни и ултрафинни частици.¹²⁸ Въпреки че предишни системни обзори показваха много ограничени и непоследователни данни, че електронните цигари (предимно устройства от първо поколение) са полезно средство за подобряване на отказа от тютюнопушене в сравнение с плацебо или никотин-заместителна терапия, скорошно голямо клинично изпитване установи, че електронните цигари са по-ефективно средство за спиране на тютюнопушенето от никотин-заместителната терапия.^{129–133} В това рандомизирано изпитване с 886 пушачи, разпределените към електронни цигари са имали продължително 1-годишно въздържане 18% в сравнение с 9.9% при никотин-заместващата терапия [релативен риск, 1.83; 95% доверителен интервал (CI) 1.30 до 2.58; $P < 0.001$].¹³³



Фигура 7: Петте „А“ на отказ от тютюнопушене.

При медицински преглед на пушачи клиницистите трябва да следват „петте А“: питайте дали пуши (ask about smoking), посъветвайте да ги откаже (advise to quit), преценете готовността да ги откаже (assess readiness to quit), помогнете да откаже тютюнопушенето (assist with smoking cessation: фармакологична подкрепа насочване за поведенческа консултация) и организирате проследяване (arrange follow-up) (Фигура 7).

3.2.2.2. Диета и алкохол

Нездравословните храни имащ водещ принос за CAD и прогресирането ѝ, а промените към модели на здравословно хранене при пациенти с CCS са довели до намаляване на смъртността и сърдечносъдовите усложнения¹³⁴ (препоръчваните характеристики на храната са детайлизирани в Таблица 8).

Препоръчва се модел средиземноморска храна богата на плодове, зеленчуци, варива, фибри, полиненаситени мазнини, ядки и риба с избягване или ограничаване на рафинирани мазнини, червено месо, млечни продукти и наситени мазнини.^{135–138} Макар че лекият до умерен прием на алкохол (12 пъти дневно) не увеличили свързани с по-висока обща смъртност и друга смъртност от CVD.¹³⁹ В анализ Global Burden of Disease 1990–2016 се прави извод, че нулевият алкохол прием е нивото, при което рискът от смърт и инвалидност е най-нисък.¹⁴⁰

3.2.2.3. Подход към телесното тегло

В популационно проучване доживотният риск от събития свързани със CVD, сърдечносъдовата болестност и смъртност са били по-високи при тези с наднормено тегло или затлъстяване в сравнение с тези с нормален BMI (20–25 kg/m²). Затлъстяването е било свързано като цяло с по-кратка продължителност на живота, а наднорменото тегло – с развитие на CVD в по-млада възраст.¹⁴³ Обиколката на талията е признак за централно затлъстяване и е силно свързана с развитие на CVD и диабет. Препоръчва се обиколка на талията ≤ 94 cm за мъже (< 90 cm за мъже от Южна Азия и Азия) и ≤ 80 cm за жени.

При лица с CAD плановата загуба на тегло е свързана със сигнификантно по-нисък риск от неблагоприятен клиничен изход.¹⁴⁴ Макар че има много спорове за относителната пол-

Таблица 8: Характеристика на здравословното хранене^{134,137,141,142}

Характеристика

Повишена консумация на плодове и зеленчуци (по ≥ 200 g и от двете на ден).
35–45 g фибри дневно, за предпочитане от пълнозърнести храни.
Умерена консумация на ядки (30 g дневно, несолени).
1–2 порции риба седмично (едната да бъде мазна риба).
Ограничено количество нетлъсто месо, нискомаслени млечни продукти и растително олио.
Наситените мазнини трябва да бъдат $< 10\%$ от общия енергиен прием; да бъдат заменени от полиненаситени мазнини.
Възможно най-нисък прием на транс ненаситени мазнини, за предпочитане нулев прием на консервирана храна и $< 1\%$ от общия енергиен прием.
≤ 5 –6 g сол дневно.
Ако се употребява алкохол, препоръчва се ограничаване на приема до ≤ 100 g/седмица или < 15 g/ден.
Да се избягва прием на високоенергийни храни, като подсладени със захар безалкохолни напитки.

за от диетите с ниско съдържание на мазнини спрямо ниско съдържание на въглехидрати, Gardner *et al.*¹⁴⁵ са установили сходна загуба на тегло и полза при пациенти рандомизирани към здравословно хранене с ниско съдържание на мазнини или към нисковъглехидратна диета. Тези данни се запазват, независимо от генотипните модели на пациентите и базалната инсулинова секреция.

3.2.2.4. Физическа активност

Физическата активност се посочва като „универсално хапче“ поради многобройните благоприятни ефекти върху рисковите фактори на сърдечно-съдовата система и физиологията на сърдечно-съдовата система.^{146,147} Здравословните храни с енергиен прием ограничен до количеството необходимо за облекчаване на ангина чрез покачване на кислородната доставка към миокарда, а повишаването на работния капацитет е независим предиктор на удължена преживяемост след мъже и жени с CCS, даже и сред тези спазващи лечение-то с доказано въздействие.^{122,147,148}

Всяко нарастване на пиковата работна кислородна консумация с 1 mL/kg/min се свързва с 14–17% редукция на риска от сърдечносъдови и обща смъртност при жени и мъже.¹²²

Препоръките за физическа активност при пациенти с CCS са 30–60 min умерено интензивна аеробна активност ≥ 5 дни седмично.¹⁴⁷ Дори нередовната физическа активност за удоволствие намалява риска от смърт сред поначало обездвижени пациенти,¹⁴⁹ а увеличената активност е свързана с по-ниска сърдечносъдова смъртност.¹⁵⁰ Първоначално обездвижените пациенти се нуждаят от подкрепа, за да достигнат до натоварване 30–60 min през повечето дни, окучававане относно ползата от натоварването и обучение какво да правят, ако по време на активност се появи ангина. Упражненията срещу съпротивление поддържат мускулната маса, сила и функция и заедно с аеробната активност носят полза по отношение на инсулиновата чувствителност и контрола на липидите и BP.

3.2.2.5. Сърдечна рехабилитация

Рехабилитацията на базата на упражнения е демонстрирала последователно ефективността си изразяваща се в намаляване на сърдечносъдовата смъртност и хоспитализациите в сравнение с контроли без физическа активност при пациенти с CAD, като тази полза продължава и в днешно време.^{151–153} Повечето пациенти участващи в сърдечна рехабилитация са насочени след остър MI или след реваскуларизация, а в общо 12 европейски страни се установява, че 0–24% от пациентите са насочени за поради CCS.¹⁵⁴ Значение има, че ползите от сърдечната рехабилитация обхващат различни диагностични категории.^{151–153}

3.2.2.6. Психосоциални фактори

Пациенти със сърдечни заболявания имат два пъти по-висок риск от нарушения на настроението и тревожност в сравнение с хора без сърдечно заболяване.^{155,156} Психосоциалният стрес, депресията и тревожността са свързани с по-лош клиничен изход и затрудняват пациентите при осъществяването на положителни промени в начина им на живот или при поддържането на терапевтичния режим. Указанията за превенция на ESC препоръчват да се направи оценка на психосоциалните рискови фактори.¹⁵ Клиничните изпитвания показват, че психологическите (напр. консултации и/или когнитивна поведенческа терапия) и фармакологичните намеси имат благоприятен ефект върху депресията, тревожността и

стреса, с известни доказателства за понижаване на сърдечната смъртност и усложненията в сравнение с плацебо.^{157–159}

3.2.2.7. Фактори на околната среда

Изчисленията показват, че въздушните замърсители са един от 10-те водещи рискови фактора за глобална смъртност. Излагането на въздушно замърсяване увеличава риска от MI, както и хоспитализацията и смъртта от сърдечна недостатъчност, инсулт и аритмия.¹⁶⁰ Пациенти с CCS трябва да избягват места с тежко натоварен трафик. Очистители на въздуха с високоефективни („HEPA“) филтри намаляват замърсяването в помещенията, а носенето на N95 респираторни лицеви маски в силно замърсени пространства има доказана протективност.¹⁶⁰ Шумът в околната среда също увеличава риска от CVD.¹⁶¹ Политики и регулации, които намаляват замърсяването на въздуха и шума в околната среда, трябва да бъдат подкрепяни, а пациентите трябва да бъдат съветвани относно тези рискове.

3.2.2.8. Сексуална активност

Пациенти с CCS често се тревожат за сърдечносъдовия риск свързан със сексуална активност и/или изпитват сексуална дисфункция.¹⁶² Рискът от предизвикване на внезапна смърт или остър MI е много нисък, особено когато сексуалната активност е със стабилен партньор в семейна обстановка без стрес или прекомерен предшестваш прием на храна или алкохол.^{163,164} Макар че сексуалната активност увеличава преходно риска от MI, тя е причина за <1% от острите MIs и <1.7% от случаите на внезапна смърт настъпваща по време на сексуална активност.¹⁶⁴ Енергийният разход по време на сексуална активност е по принцип нисък до умерен (3–5 метаболитни еквивалента), а изкачването на два етажа се използва често като еквивалентна активност по отношение на изразходваната енергия.^{163,164} Редовната физическа активност намалява риска от нежелани реакции по време на сексуална активност.¹⁶⁵ Сексуалната дисфункция при пациенти с CCS включва намалено либидо и сексуална активност и висока честота на еректилна дисфункция. Сексуалната дисфункция може да е причинена от подлежащи съдови състояния, психосоциални фактори, специфични медикаменти, броя медикаменти и промени във връзката.¹⁶⁶ Тиазидните диуретици и бета-блокери (с изключение на небиволол) могат да повлияят негативно еректилната функция, но проучванията публикувани след 2011 г. не откриват закономерна връзка между повечето съвременни сърдечносъдови средства и еректилната дисфункция.^{162,164,165} За лечение на еректилна дисфункция фосфодиестераза-5 инхибитори са по принцип безопасни при пациенти с CCS, но не трябва да се използват при тези, които вземат нитрати.¹⁶⁴ Доставчиците на здравни грижи трябва да питат пациентите за сексуална активност и да предложат съвет и консултации.

3.2.2.9. Придържане и постоянство

Придържането към промените в начина на живот и към медикаментите е предизвикателство. Системен преглед на епидемиологични проучвания е показал, че значителен процент от пациентите не се придържат към сърдечносъдовите назначения и че 9% от сърдечносъдовите усложнения в Европа могат да се припишат на лошо придържане.¹⁶⁷ При по-стари мъже с исхемична сърдечна болест по-доброто придържане към препоръките за лечение се оказва позитивно свързано с по-добър клиничен изход, независимо от други условия.¹⁶⁸ Полифармацията играе негативна роля за придържане към лечението,¹⁶⁹ а сложността на лекарствения режим е свързана с непридържане и по-чести хос-

питализации.¹⁷⁰ Лекарствените назначения трябва да дават предимство на медикаменти, които са доказали ползата си с най-високо ниво на доказателственост и тези, при които амплитудата на ползи е най-широка. Опростяването на медикаментозните режими може да помогне, а има и известни доказателства за ползи от когнитивни стратегии на обучение, електронно мониторирана обратна връзка и подкрепа от организирана сестринска помощ. Проверка на лечението от доставчиците на първични грижи при пациенти с множество коморбидности може да спомогне за намаляване на риска от нежелани взаимодействия и за опростяване на лекарствените режими.^{117,171–173}

Насърчаването на поведенчески промени и придържане към лекарствата трябва да бъде част от всеки клиничен контакт в първичната помощ и специализираните прегледи, чрез подчертаване на значението им, при нужда насочване за помощ и поздравления към пациентите за постигнатото от тях. Дългосрочната подкрепа (интензивна през първите 6 месеца и на всеки 6 месеца за 3 години) в изпитване GOSPEL (Global secondary prevention strategies to limit event recurrence after myocardial infarction) е довела до сигнификантно подобрене на рисковите фактори и намаляване на няколко крайни показателя за клинична смъртност и морбидност.¹²¹ Multicenter Lifestyle Demonstration Project показва, че пациентите с CCS могат да направят радикални промени в начина на живот и да подобрят рисковите си фактори и годността си при спазване на промените за 12 месеца.¹⁷⁴

3.2.2.10. Грипна ваксинация

Годишната грипна ваксинация може да подобри превенцията на острия MI при пациенти с CCS,^{175,176} да промени прогнозата на HF¹⁷⁷ и да намали сърдечносъдовата смъртност при възрастни ≥ 65 години.^{178–180} Следователно, при пациенти с CAD се препоръчва ежегодна грипна ваксинация, особено при по-възрастните.

Препоръки за подход към начина на живот

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
Препоръчва се подобряване на компонентите на начина на живот в допълнение към подходящ фармакологичен подход. ^{119–122,124,148–153}	I	A
Препоръчват се когнитивни поведенчески намеси с цел помагане на лицата да постигнат здравословен начин на живот. ^{181–183}	I	A
Препоръчва се сърдечна рехабилитация на базата на физически упражнения, като ефективно средство при пациенти с CCS за постигане на здравословен начин на живот и овладяване на рисковите фактори. ^{151–153}	I	A
Препоръчва се привличане на мултидисциплинарни здравни специалисти (напр. кардиолози, GPs, медицински сестри, диетолози, физиотерапевти, психолози и фармацевти). ^{121,123,181,184}	I	A
Препоръчват се психологически намеси с цел овладяване на симптомите на депресия при пациенти с CCS. ^{126,157}	I	B
Препоръчва се ежегодна противогрипна ваксинация при пациенти с CCS, особено по-възрастните от тях. ^{175,176,178,179,185,187}	I	B

CCS = хроничен коронарен синдром; GPs = общопрактикуващи лекари.

^a Клас на препоръките.

^b Ниво на доказателственост.

3.3. Фармакологично лечение

Целите на фармакологичното лечение при пациенти с CCS са да се намали ангинозната симптоматика и провокираната при усилие исхемия и да се предотвратят сърдечносъдови усложнения.

Незабавно облекчаване на ангинозните симптоми или превенция на симптоматиката в условия създаващи вероятност за провокиране на ангина обикновено се получава с бързодействащи форми на нитроглицерин. Антиисхемичните лекарства – но и редовните физически тренировки, обучението на пациента и реваascularизацията – играят роля за свеждане до минимум или премахване на симптоматиката за продължителен период от време (дългосрочна превенция).

Превенцията на сърдечносъдовите усложнения е насочена срещу MI и смъртта свързана с CAD и е фокусирана главно върху намаляването на честотата на острите тромбозни усложнения и развитието на камерна дисфункция. Стратегиите включват фармакологични намеси и промени в начина на живот, които са дадени подробно в европейските препоръки 2016 за превенция на CVD в клиничната практика.¹⁵

3.3.1. Антиисхемични лекарства

3.3.1.1. Обща стратегия

Оптималното лечение може да бъде дефинирано като лечение, което контролира достатъчно симптоматиката и предотвратява сърдечни усложнения свързани с CCS при максимално придържане на пациента и минимум нежелани реакции.^{188–191} Няма обаче универсална дефиниция за оптимално лечение при пациенти с CCS, а лекарствената терапия трябва да бъде пригодена към характеристиките и предпочитанията на всеки пациент.¹⁹² Началната лекарствена терапия обикновено се състои според нуждите от едно или две антиангинозни лекарства плюс лекарства за вторична превенция на CVD.¹⁹³ Началният избор на антиангинозно/и лекарство/и зависи от очакваната поносимост свързана с профила и коморбидностите на конкретния пациент, потенциалните лекарствени взаимодействия с други прилагани терапии, предпочитанията на информирания за потенциални нежелани реакции и лекарствена наличност пациент. Остава неясно дали комбинираната терапия с две антиангинозни лекарства [напр. бета-блокери и калциев антагонист (CCB)] превъзхожда монотерапията с който и да е клас антиангинозно средство по отношение на редуцията на клиничните усложнения.^{194–197}

Бета-адренергични блокери или CCBs се препоръчват като първи избор, макар че нито едно RCT досега не е сравнило тази стратегия спрямо алтернативна стратегия използваща начално предписване на други антиисхемични лекарства или комбинацията от бета-блокери и CCB.^{191,195} Резултат от системен метаанализ на 46 проучвания и 71 сравнения на лечение подкрепя началната комбинация от бета-блокери и CCB.¹⁹⁸ Същият метаанализ подсказва, че няколко добавени във втора линия антиисхемични лекарства (дългодействащи нитрати, ранолазин, триметазидин и в по-малка степен ивабрадин) могат да се окажат полезни в комбинация с бета-блокери или CCB като терапия от първа линия, докато за никорандил няма данни. Трябва да се отбележи обаче, че проучването обединява RCTs използващи крайни показатели за употреба на нитрати, а именно честота на ангина, време до появата на ангина или до депресия на ST-сегмента и общо работно време, а в нито едно проучване или метаанализ до-

сега не е направена оценка с достатъчна статистическа сила на ефекта от комбинация на бета-блокери или ССВ с антиишемично лекарство от втора линия върху заболяемостта или смъртността.¹⁹⁸ Независимо от началната стратегия, отговорът към инициалната антиангинозна терапия трябва да бъде повторно оценен 24 седмици след началото на лечението.

3.3.1.2. Налични лекарства

Антиишемичните лекарства са с доказани ползи по отношение на симптомите свързани с миокардна исхемия, но не предотвратяват сърдечносъдови усложнения при повечето пациенти с ССВ. *Допълнителна таблица 3* в Допълнителни данни обобщава основните големи нежелани реакции, противопоказания, лекарствени взаимодействия и предупреждения свързани с антиишемичните лекарства. *Допълнителна таблица 2* обобщава основните механизми на действие на антиишемичните лекарства.

3.3.1.2.1. Нитрати.

Бързодействащи нитрати за остра ангина при усилие

Сублингвални и спрей форми на нитроглицерин осигуряват незабавно облекчение на ангина при усилие. Спрей нитроглицерин действа по-бързо от сублингвален нитроглицерин.¹⁹⁹ При поява на ангинозна симптоматика пациентът трябва да остане седнал (правото положение провокира синкоп, а лягането увеличава венозното връщане и преднатоварването) и да вземе нитроглицерин (таблетка с 0.3–0.6 mg сублингвално, без поглъщане или 0.4 mg спрей на езика без поглъщане или вдишване) на всеки 5 min до изчезване на болката или в рамките на 15 min са взети 1.2 mg. Ако ангината персистира след този период от време, е необходимо незабавно медицинско внимание. Нитроглицерин може да бъде приложен профилактично преди физическо усилие, за което се знае че провокира ангина. Изосорбид динитрат (5 mg сублингвално) има малко по-бавно започващо действие от нитроглицерин, поради чернодробна конверсия до мононитрат. Ефектът на изосорбид динитрат може да продължи ≤ 1 h, ако лекарството е взето сублингвално или персистира няколко часа, ако лекарството е погълнато през устата.

Нитрати с удължено действие за профилактика на ангина

Формите нитрати с удължено действие (напр. нитроглицерин, изосорбид динитрат и изосорбид мононитрат) трябва да се разглеждат като терапия от втора линия за облекчаване на ангина, когато началната терапия с бета-блокери или недихидропиридинови (non-DHP) ССВ е противопоказана, с лоша поносимост или недостатъчна за контрол на симптоматиката. На практика, данните сравняващи нитрати с бета-блокери или ССВ, от които да се направи категоричен извод за тяхната относителна ефикасност, са оскъдни.²⁰⁰ Когато се вземат продължително време, нитратите с удължено действие предизвикват толеранс със загуба на ефикасност, което налага предписване на свободен от нитрат интервал или интервал с ниско ниво на нитрат от ~10–14 h.²⁰¹ Нитроглицерин може да се прилага перорално или трансдермално чрез пач-системи за бавно освобождаване. Бионаличността на изосорбид динитрат зависи от индивидуалната вариабилност на чернодробната конверсия и е по принцип по-ниска от бионаличността на изосорбид мононитрат (активния му метаболит), който е със 100% бионаличност. Постепенното покачване на дозата има основно значение при всички форми с цел получаване на максимален контрол върху симптоматиката в поносима доза. Спирането трябва да бъде постепенно, а не внезапно, за да се избегне ребаунд-увеличение

на ангината.²⁰² Най-честите нежелани реакции са хипотония, главоболие и зачервяване. Противопоказанията включват хипертрофична обструктивна кардиомиопатия, тежка аортна клапна стеноза и едновременно приложение на фосфодиестеразни инхибитори (напр. силденафил, тадалафил или варденафил) или риоцигуат.

3.3.1.2.2. Бета-блокери.

Дозата на бета-блокери трябва да бъде приспособена да ограничи сърдечната честота до 55–60 b.p.m. (удара в минута) в покой.^{203,204} Спирането трябва да бъде постепенно, а не рязко. Бета-блокерите могат да бъдат комбинирани с DHP ССВ за намаляване на DHP-индуцираната тахикардия, но при несигурна допълнителна клинична стойност.^{205–208} Необходимо е повишено внимание, когато бета-блокери се комбинират с верапамил или дилтиазем, поради риска от развитие на по-тежка HF, прекомерна брадикардия и/или атриовентрикуларен блок. Комбинацията от бета-блокери и нитрат смекчава рефлексната тахикардия предизвикана от втория. Основните нежелани реакции при бета-блокерите са умора, депресия, брадикардия, сърдечен блок, бронхоспазм, периферна вазоконстрикция, постурална хипотония, импотентност и маскиране на симптомите на хипогликемия.

При някои пациенти със скорошен MI и тези с хронична HF с намалена изтласкваща фракция бета-блокерите са свързани със сигнификантна редукция на смъртността и/или сърдечносъдовите усложнения.^{209–215} но протективната полза при пациенти с CAD без предшестваш MI или HF е по-слабо доказана поради липса на плацебо-контролирани изпитвания.²¹⁶ Ретроспективен анализ на 21 860 съответстващи си пациенти в регистър REACH (REduction of Atherothrombosis for Continued Health) е показал липса на редукция на сърдечносъдовата смъртност с бета-блокери при пациенти с CAD и рискови фактори, предшестваш MI или известна CAD без MI.²¹⁷ В ретроспективен национален регистър на 755 215 пациенти на възраст ≥ 65 години с анамнеза за CAD без предшестваш MI или HF с понижена изтласкваща фракция, подложени на планова PCI, употребата на бета-блокери при изписване не е била свързана с никаква редукция на сърдечносъдовата заболяемост или смъртност до 30 дни и при 3-годишно проследяване.²¹⁸ Все пак, при пациенти с или без предшестваш MI подложени на CABG, бета-блокерите са били свързани с по-нисък риск от дългосрочна смъртност и неблагоприятни сърдечносъдови събития.²¹⁹ Други обсервационни проучвания и метаанализи поставят под въпрос ползата от дългосрочна (>1 година) бета-блокерна терапия при пациенти с предшестваш MI.^{216,220–224} Това е все още обект на дебати,²²⁵ а сравнителната роля на бета-блокерите и ангиотензин-конвертиращ ензим (ACE) инхибиторите остава неизяснена.

3.3.1.2.3. Калциеви антагонисти.

Макар че ССВ облекчават симптоматиката и миокардната исхемия, за тях не е доказано, че намаляват големите крайни показатели за заболяемост или смъртността при пациенти с ССВ.^{192,226–228}

НЕ-ДИХИДРОПИРИДИНОВИ СРЕДСТВА

(ПОНИЖАВАЩИ СЪРДЕЧНАТА ЧЕСТОТА КАЛЦИЕВИ АНТАГОНИСТИ)

Верапамил. Верапамил има широк кръг от одобрени показания, включително всички варианти на ангина (при усилие, автостпастична и нестабилна), суправентрикуларни тахикардии и хипертония. Непреки данни показват добра безопасност, но с рискове от сърдечен блок, брадикардия и HF. В сравнение с метопролол антиангинозната активност е била

подобна.²²⁹ В сравнение с атенолол при хипертония с CAD верапамил е свързан с по-малко случаи на диабет, по-малко ангинозни пристъпи²³⁰ и по-малко психическа депресия.²³¹ Бета-блокада комбинирана с верапамил не се препоръчва (поради риск от сърдечен блок).

Дилтиазем. Дилтиазем, с неговия нисък профил на нежелани реакции, има преимущества в сравнение с верапамил при лечението на ангина при усилие. Подобно на верапамил, той действа чрез периферна дилатация, облекчаване на провокираната при усилие коронарна констрикция, умерен негативен инотропен ефект и инхибция на синусовия възел. Не са провеждани проучвания за клиничен изход сравняващи дилтиазем и верапамил.

При някои избрани пациенти не-DHP средства могат да бъдат комбинирани с бета-блокери за лечение на ангина. В тези случаи обаче те трябва да се използват при внимателно проследяване на поносимостта на пациента, отнасяща се до прекомерна брадикардия или признаци на HF. Употребата на не-DHP CCBs при пациенти с LV дисфункция не се препоръчва.

ДИХИРОПИРИДИНОВИ СРЕДСТВА

Нифедипин с удължено действие. Това средство е мощен артериален вазодилатор с много сериозни нежелани реакции. Нифедипин с удължено действие е особено добре тестван при хипертензивни пациенти с ангина, при които е добавян към бета-блокада.²³² В голямото плацебо-контролирано изпитване ACTION (A Coronary disease Trial Investigating Outcome with Nifedipine gastrointestinal therapeutic system) добавянето на нифедипин с удължено действие [60 mg o.d. (веднъж дневно)] към конвенционално лечение на ангина не е имало ефект върху голямата сърдечносъдова преживяемост без усложнения. Нифедипин с удължено действие е показал безопасност и е намалил нуждата от коронарна ангиография и сърдечносъдови интервенции.²³² Относителните противопоказания за нифедипин са малко (тежка аортна стеноза, хипертрофична обструктивна кардиомиопатия или HF), а внимателното комбиниране с бета-блокада е обикновено осъществимо и желано. Вазодилаторните нежелани реакции включват главоболие и оток на глезените.

Амлодипин. Много дългият полуживот на амлодипин и добрата му поносимост го правят ефективно антиангинозно и антихипертензивно средство с еднократен дневен прием, разграничавайки го от лекарства, които се вземат два или три пъти дневно. Нежеланите реакции са малко, главно оток на глезените. При пациенти с CCS и нормално BP (~75% получаващи бета-блокери), амлодипин 10 mg/ден е намалил коронарните реваскуларизации и хоспитализациите за ангина в 24-месечно изпитване.²³³ Ишемията при усилие се разрежда по-ефективно с амлодипин, 5 mg титриран до 10 mg/ден, отколкото с бета-блокери атенолол, 50 mg/ден, а комбинацията им е даже още по-добра.²³⁴ Комбинацията CCB–бета-блокери обаче често не се използва достатъчно, дори и в някои проучвания докладващи за „оптимално лекувана“ стабилна ангина при усилие.

3.3.1.2.4. Ивабрадин.

За ивабрадин има доклади, че има не по-малко значение от атенолол или амлодипин за лечение на ангина и ишемия при пациенти с CCS.^{235,236} Добавянето на ивабрадин 7.5 mg b.i.d. [bis in die (два пъти дневно)] към терапия с атенолол е довело до по-добър контрол на сърдечната честота и ангинозната симптоматика.²³⁷ При 10 917 пациенти с предшестваща лимитираща ангина набрани за оценка на заболяемост/смъртност в изпитване BEAUTIFUL (If Inhibitor Ivabradine

in Patients With Coronary Artery Disease and Left Ventricular Dysfunction) ивабрадин не е довел до намаляване на комбинирания първичен краен показател включващ сърдечносъдова смърт, хоспитализация с MI или HF.²³⁸ Освен това, в проучване SIGNIFY (Study Assessing the Morbidity/Mortality Benefits of the If Inhibitor Ivabradine in Patients with Coronary Artery Disease) включващо 19 102 пациенти с CAD без клинична HF и със сърдечна честота ≥ 70 b.p.m., не е установена сигнификантна разлика между групата с ивабрадин и плацебо-групата по отношение на честотата на първичния комбиниран краен показател включващ смърт по сърдечносъдови причини или нефатален MI.²³⁹ Ивабрадин е бил свързан с повишаване на честотата на първичния краен показател сред 12 049 пациенти с ограничаваща активността ангина ($P=0.02$ за взаимодействие). През 2014 г. European Medicines Agency публикува препоръки за намаляване на риска от брадикардия и постави ивабрадин под допълнително наблюдение.²⁴⁰ В обобщение, тези резултати подкрепят употребата на ивабрадин като лекарство от втора линия при пациенти с CCS.

3.3.1.2.5. Никорандил.

Никорандил е нитратно производно на никотинамид с антиангинозни ефекти подобни на тези на нитратите или бета-блокерите.^{241–244} Нежеланите реакции включват гадене, повръщане и потенциално тежки орални, интестинални и мукозни улцерации.²⁴⁵

В плацебо-контролираното изпитване IONA (Impact Of Nicorandil in Angina) ($n = 5126$) никорандил е намалил сигнификантно комбинацията от смърт от коронарна сърдечна болест (CHD), нефатален MI или непланова хоспитализация за суспектна ангинозна симптоматика при пациенти с CCS, но не е имал ефект върху смъртта от исхемична болест на сърцето или нефаталния MI.²⁴⁶ Тези резултати подкрепят употребата на никорандил като лекарство от втора линия при пациенти с CCS.

3.3.1.2.6. Ранолазин.

Ранолазин е селективен инхибитор на късния насочен навътре натриев поток. Нежеланите реакции включват виене на свят, гадене и констипация. Освен това, ранолазин удължава Qtc и по тази причина трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с удължен QT или приемащи лекарства удължаващи QT.

В плацебо-контролирано изпитване на 6560 пациенти с ACS без елевация на ST-сегмента добавянето на ранолазин към стандартно лечение не се е оказало ефективно за редуциране на първичната крайна точка обхващаща сърдечносъдова смърт, MI или рекурентна ишемия.²⁴⁷ В относително голяма подгрупа пациенти с хронична ангина ($n = 3565$) обаче е наблюдавано сигнификантно намаление на рекурентната ишемия, влошената ангина и интензификация на антиангинозната терапия.²⁴⁸ В друго плацебо-контролирано изпитване при пациенти с диабет и CAD получаващи едно или две антиангинозни лекарства ранолазин е редуцирал ангина и употребата на сублингвален нитроглицерин при добра поносимост.²⁴⁹ В изпитване RIVER-PCI (Ranolazine for Incomplete Vessel Revascularization Post-Percutaneous Coronary Intervention) ранолазин не е редуцирал комбинацията от водена от ишемия реваскуларизация или хоспитализация без реваскуларизация при 2651 пациенти с анамнеза за хронична ангина и непълна реваскуларизация след PCI, включително тези с и без PCI с показание CAD, нито е намалил ангинозната симптоматика в срок от 1 година.^{250,251}

Тези резултати подкрепят утретбата на ранолазин като лекарство от втора линия при пациенти с CCS с рефрактерна ангина, въпреки обичайно използваните антиангинозни средства, като бета-блокери, CCBs и/или нитрати с удължено действие. От друга страна, липсват доказателства подкрепящи употребата на ранолазин при пациенти с CCS след PCI с непълна реваскуларизация.

3.3.1.2.7. Триметазидин.

Триметазидин изглежда има хемодинамично неутрален профил на нежелани реакции.²⁵² Триметазидин (35 mg b.i.d.) добавен към бета-блокада (атенолол) е подобрил миокардната исхемия при усилие, както сочи ревизията на European Medicines Agency от юни 2012 г.^{253,254} Той остава противопоказан при болест на Parkinson и двигателни нарушения, като тремор (разтреперване), мускулна ригидност, нарушения на походката и синдром на неспокойните крака. Метаанализ от 2014 г. на 13 предимно китайски проучвания включващ 1628 пациенти е показал, че лечението с триметазидин като добавка към други антиангинозни лекарства е било свързано с по-малък седмичен брой ангинозни пристъпи, по-ниска седмична употреба на нитроглицерин, по-дълго време до 1 mm депресия на ST-сегмента, по-голяма обща работа и по-голяма продължителност на усилието до пиковото натоварване, отколкото лечението с другите антиангинозни лекарства за стабилна ангина пекторис.²⁵⁵ Тези резултати подкрепят употребата на триметазидин като лекарство от втора линия при пациенти с CCS, чиито симптоми не се контролират достатъчно или не понасят други медикаменти за ангина пекторис.

3.3.1.2.8. Алопуринол.

През 2010 г. рандомизирано кръстосано проучване на 65 пациенти с CAD е показало, че алопуринол 600 mg/ден удължава времето до депресия на ST-сегмента и до ангина.²⁵⁶ Обсервационно проучване на 29 298 епизода на инцидентна употреба на алопуринол е установило връзка между употреба на алопуринол и намаляване на риска от MI при лица в напреднала възраст, особено когато е бил използван >2 години.²⁵⁷ Ролата на алопуринол за редуциране на клинични усложнения CVD обаче остава неясна.²⁵⁸

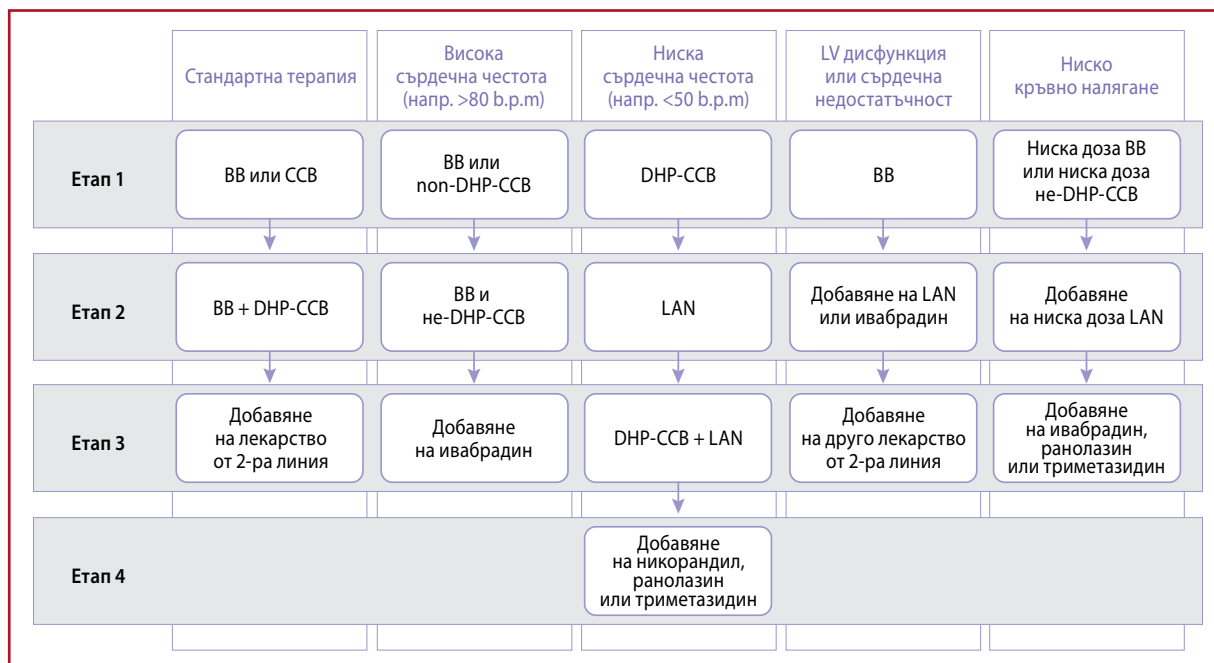
Препоръчва се етапна стратегия за антиисхемична лекарствена терапия при CCS, в зависимост от някои базални характеристики на пациентите (Фигура 8). Непълните отговори или лошата поносимост на всеки етап оправдава преминаването към следващия етап. Стратегията трябва да бъде адаптирана към особеностите и предпочитанията на всеки пациент и не следва задължително етапите показани във фигурата.

3.3.1.3. Пациенти с ниско кръвно налягане

При пациенти с ниско BP се препоръчва започване на антиангинозни лекарства в много ниски дози с преференциална употреба на лекарства с никакъв или ограничен ефект върху BP. Може да се тества ниска доза бета-блкер или ниска доза не-DHP-CCB при внимателно наблюдение на поносимостта. Могат също да бъдат използвани ивабрадин (при пациенти в синусов ритъм), ранолазин или триметазидин.

3.3.1.4. Пациенти с ниска сърдечна честота

Повишената сърдечна честота е в линейна корелация със сърдечносъдовите усложнения, а ползата от намаляване на сърдечната честота като цел на лечението в подгрупа пациен-



Фигура 8: Предложение за поэтапна стратегия за дългосрочна антиисхемична терапия при пациенти с хронични коронарни синдроми и специфични базални характеристики.

BB = бета-блокери; b.p.m. = удара в минута; CCB = [всякакъв клас] калциев антагонист; DHP-CCB = дихидропиридинов калциев антагонист; HF сърдечна недостатъчност; LAN = нитрат с удължено действие; LV = левокамерна; не-DHP-CCB: недихидропиридинов калциев антагонист. аКомбинацията от BB и DHP-CCB трябва да се има предвид като първи етап; комбинацията от BB или CCB с лекарство от втора линия може да се има предвид като първи етап.

Препоръки за антиисхемични лекарства при пациенти с хронични коронарни синдроми

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
Медикаментозното лечение на симптомни пациенти изисква едно или повече лекарства за облекчаване на ангина/исхемия в комбинация с лекарство/а за превенция на усложнения.	I	C
Препоръчва се пациентите да бъдат обучавани за болестта, рисковите фактори и стратегията на лечение.	I	C
Препоръчва се своевременна проверка на отговора при пациента към медикаментозните терапии (напр. 2–4 седмици след започване на лечението). ²⁶²	I	C
Облекчаване на ангина/исхемията^c		
Препоръчват се бързо действащи нитрати за незабавно облекчаване на ангина при усилие. ^{195,263}	I	B
Показано е лечение от първа линия с бета-блокери и/или CCBs с цел контрол на сърдечната честота и симптоматиката. ^{205,264}	I	A
Ако не бъде постигнат успешен контрол над ангинозната симптоматика с бета-блокери или CCB, трябва да се вземе предвид комбинация от бета-блокери и DHP-CCB.	IIa	C
Трябва да се вземе предвид начално лечение от първа линия с комбинация от бета-блокери и DHP-CCB. ^{194,198,264}	IIa	B
Нитратите с удължено действие трябва да се вземат предвид като вариант на лечение от втора линия, когато началната терапия с бета-блокери и/или не-DHP-CCB е противопоказана, не е с добра поносимост или не е достатъчна за контролиране на ангинозната симптоматика. ^{200,201}	IIa	B
При предписване на нитрати с удължено действие трябва да се вземе предвид интервал свободен от нитрат или с ниско ниво на нитрат с цел намаляване на толеранса. ²⁰¹	IIa	B
Никорандил, ^{241,244,246} ранолозин, ^{248,265} ивабрадин, ^{235,237} или триметазидин ^{252,255} трябва да се вземат предвид като лечение от втора линия с цел намаляване на честотата на ангина и подобряване на поносимостта към усилие при лица, които не понасят, имат противопоказания или чиито симптоми не се контролират достатъчно от бета-блокери, CCBs и нитрати с удължено действие.	IIa	B
При лица с ниска базална сърдечна честота и ниско ВР като средство от първа линия може да се вземе предвид ранолозин или триметазидин с цел намаляване на честотата на ангина и подобряване на поносимостта към усилие.	IIb	C
При избрани пациенти комбинацията от бета-блокери или CCB с лекарства от втора линия (ранолозин, никорандил, ивабрадин и триметазидин) може да се вземе предвид като лечение от първа линия, в зависимост от сърдечната честота, ВР и поносимостта. ¹⁹⁸	IIb	B
Нитрати не се препоръчват при пациенти с хипертрофична обструктивна кардиомиопатия ²⁶⁶ или в съчетание с приложение на фосфодиестеразни инхибитори. ²⁶⁷	III	B

ВР = кръвно налягане; CCB = калциев антагонист; CCS = хронични коронарни синдроми; DHP-CCB = дихидропиридинов калциев антагонист.

^a Клас на препоръките.

^b Ниво на доказателственост.

^c Не е демонстрирана полза по отношение на прогнозата.

ти с CCS е демонстрирана с най-различни лекарства.^{203,259–261} При пациенти с базална брадикардия обаче (т.е. сърдечна честота <60 b.p.m.) лекарствата понижават сърдечната честота (бета-блокери, ивабрадин и понижават сърдечната честота CCBs) трябва да се избягват или да се използват с повишено внимание и – ако са нужни – да бъдат стартирани в много ниски дози. За предпочитане е да се дават антиангинозни лекарства, които не намаляват сърдечната честота.

3.3.2. Превенция на усложнения

3.3.2.1. Антитромбоцитни лекарства

Тромбоцитната активация и агрегация е механизмът за настъпване на симптомна коронарна тромбоза, което определя основата за употреба на антитромбоцитни лекарства при пациенти с CCS съобразена с благоприятен баланс между превенцията на исхемични усложнения и повишения хеморагичен риск. Двойната антитромбоцитна терапия (DAPT) с аспирин и перорален P2Y₁₂ инхибитор е основният стълба на антитромбозна терапия след MI и/или PCI.

3.3.2.1.1. Ниска доза аспирин.

Аспирин действа чрез необратима инхибция на тромбоцитната циклооксигеназа-1 и по този начин на продукцията на тромбоксан, която нормално е пълна при хроничен прием на ≥75 mg/ден. Гастроинтестиналните нежелани реакции на аспирин нарастват при по-високи дози, а сегашните данни подкрепят дневна доза 75–100 mg за превенцията на

исхемични усложнения при пациенти с CAD с или без анамнеза за MI.^{268–270} Тъй като инхибицията на циклооксигеназа-1 с аспирин е закономерна и предсказуема при придържачи се пациенти, не е необходимо изследване на тромбоцитната функция с цел мониториране на индивидуалния отговор.²⁷¹ Макар че други неселективни нестероидни и противовъзпалителни лекарства, като ибупрофен, инхибират обратимо циклооксигеназа-1, техните нежелани реакции върху сърдечносъдовия риск показват, че те не могат да бъдат препоръчани като алтернативно лечение при пациенти с непоносимост към аспирин.²⁷²

3.3.2.1.2. Перорални P2Y₁₂ инхибитори.

Инхибиторите на P2Y₁₂ блокират тромбоцитния P2Y₁₂ рецептор, който играе ключова роля за активиране на тромбоцитите и засиленото образуване на артериален тромб. Клопидогрел и прасугрел са тиенопиридинови лекарствени предшественици, които блокират необратимо P2Y₁₂ чрез активни метаболити. Тикагрелор е обратимо свързващ P2Y₁₂ инхибитор, който не се нуждае от метаболитна активация.

Изпитването CAPRIE (Clopidogrel vs. Aspirin in Patients at Risk of Ischaemic Events) показва като цяло лека полза от клопидогрел в сравнение с аспирин с подобен профил на безопасност за превенция на сърдечносъдови усложнения при пациенти с предшестваш MI, прекаран инсулт или с PAD.²⁷³ Подгрупов анализ подсказва по-голяма полза от клопидогрел при пациенти с PAD. Въпреки по-малката му антитромбоцит-

на ефикасност, клопидогрел демонстрира еквивалентна ефикасност с тикагрелор при пациенти с PAD.²⁷⁴ Клопидогрел е лимитиран от различни фармакодинамични ефекти свързани с различна ефикасност на конверсията към активния му метаболит, понякога във връзка с варианти със загуба на функция на ген *CYP2C19*, което води до липса на ефикасност при някои пациенти.²⁷¹ Лекарства инхибиращи *CYP2C19*, като омепразол, могат да редуцират отговора към клопидогрел.²⁷⁵

Прасургел има по-бърз, по-предсказуем и средно по-голям антитромбоцитен ефект в сравнение с клопидогрел и не е податлив на лекарствени взаимодействия или на ефекта загуба на функция при варианти на *CYP2C19*. Прасургел има по-голяма ефикасност от клопидогрел при лекувани с аспирин пациенти с ACS подложени на PCI, но не и при медикаментозно лекувани пациенти с ACS.^{276,277} Прасургел е бил свързан с повече нефатални и фатални хеморагични усложнения от клопидогрел при пациенти с ACS подложени на PCI, което води до очевидна вреда при тези с анамнеза за исхемичен инсулт и липса на явна полза при тези на възраст >75 години или с телесно тегло <60 kg.²⁷⁶

Тикагрелор има най-предсказуемо и предвидимо високо ниво на P2Y₁₂ инхибиция по време на поддържаща терапия при придържащи се пациенти,²¹⁹ а има и по-бързо настъпващо действие, както и по-бързо и предсказуемо спиране на действието в сравнение с клопидогрел.^{278–280} Като монотерапия, тикагрелор изглежда има еднаква ефикасност и безопасност с аспириновата монотерапия при пациенти с предшествваща PCI.²⁸¹ Тикагрелор в насищаща доза 180 mg, последвана от 90 mg b.i.d., е постигнал по-голяма редукция на исхемични усложнения в сравнение с клопидогрел при лекувани с аспирин пациенти с ACS, независимо от реваскуларизационната стратегия, на цената на повече нефатални хеморагии.^{282,283} Тикагрелор в дози 90 или 60 mg b.i.d. е редуцирал 3-годишната комбинирана честота на MI, инсулт или сърдечносъдова смърт в сравнение с плацебо при стабилни лекувани с аспирин пациенти с анамнеза за MI преди 1–3 години.²⁸⁴ И двете дозировки тикагрелор са повишили нефаталните, но не и фаталните хеморагии. Еквивалентната ефикасност и сходната безопасност на двете дози тикагрелор се обясняват със сходните нива на тромбоцитна инхибиция.²⁸⁵ Тикагрелор може да причини диспнея, която е често транзиторна и най-често лека и поносима, но понякога изисква замяна с тиенопирин.^{286,287} Тикагрелор се метаболизира чрез CYP3A, и съответно не трябва да се използва със силни CYP3A инхибитори или индуктори.

Оптималният момент за инициране на P2Y₁₂ инхибиция преди ангиография и евентуална PCI при пациенти с е неуточен, но нарастващото използване на достъп през радиална артерия и клиничният опит са позволили да се вземе предвид предварително лечение с клопидогрел при пациенти с висока вероятност да е необходима PCI.²⁸⁴ Ограничени фармакодинамични проучвания подкрепят нелецензираната употреба на прасургел или тикагрелор при стабилни пациенти подложени на планова PCI, които са с висок риск от стент тромбоза, но балансът безопасност/ефикасност на този подход, в сравнение с клопидогрел, не е установен.²⁸⁸

3.3.2.1.3. Продължителност на двойната антитромбоцитна терапия.

След PCI за стабилна ангина 6-месечната DAPT постига оптималния баланс между ефикасност и безопасност при повечето пациенти.²⁸⁴ Преждевременното спиране на P2Y₁₂ инхибитора е свързано с повишен риск от стент тромбоза и не се насърчава.²⁸⁴ Все пак, по-кратка продължителност на DAPT

може да се вземе предвид при тези с висок риск от животозастрашаваща хеморагия, предвид много ниския риск от стент тромбоза след 1–3 месеца.²⁸⁴ На базата на фаза III изпитвания, препоръчаната по подразбиране продължителност на DAPT след ACS е 12 месеца, но отново може да се има предвид по-кратка продължителност при тези с висок хеморагичен риск.^{11,284} Проучване на DAPT при пациенти подложени на PCI е показало, че удължената над 12 месеца терапия с клопидогрел или прасургел е редуцирала исхемичните усложнения и стент тромбозата, но без полза по отношение на смъртността и на цената на повече хеморагии.²⁸⁹ По-голяма полза от удължаване на клопидогрел или прасургел е установена при пациенти, които са били лекувани за MI.²⁹⁰

Изпитването 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) демонстрира, че дългосрочна терапия с тикагрелор 60 или 90 mg b.i.d., започната при стабилни пациенти ≥1 година след MI, е намалила исхемичните усложнения на цената на повече нефатални хеморагии.²⁸⁴ Дозата 60 mg изглежда се понася по-добре и е одобрена в много страни с това показание. Подгруповият анализ е демонстрирал по-голяма абсолютна редукция на исхемични усложнения с дългосрочен прием на тикагрелор (60 mg b.i.d.) при по-високорискови пациенти след MI с диабет, PAD или многоклонова CAD.^{291–293}

3.3.2.2. Антикоагулантни лекарства при синусов ритъм

Антикоагулантните лекарства инхибират действието и/или образуването на тромбин, който играе основна роля в коагулацията и активирането на тромбоцитите. Доказано е съответно, че антикоагулантите намаляват риска от артериална тромбоза. Превъзхождащата ефикасност и безопасност на DAPT в сравнение с аспирин и антикоагулация за превенция на стент тромбоза доведе до отпадане на по-старата стратегия след PCI в полза на DAPT.²⁸⁴ Комбинирането на антитромбоцитна терапия и стандартни антикоагулантни дози варфарин или апиксабан с цел вторична превенция след ACS се свързва с неблагоприятен баланс между ефикасност и хеморагии.^{294,295} Публикуваните напоследък проучвания обаче подновиха интереса към комбиниране на по-ниски антикоагулантни дози с антитромбоцитна терапия.

3.3.2.2.1. Ривароксабан в ниска доза.

Ривароксабан е фактор Ха инхибитор, който беше проучен в ниска доза от 2.5 mg b.i.d сред няколко групи пациенти в синусов ритъм, като тази доза е една четвърт от стандартната доза използвана за антикоагулация при пациенти с AF. Ривароксабан 2.5 mg b.i.d., в сравнение с плацебо, е редуцирал комбинацията от MI, инсулт или сърдечносъдова смърт при стабилизирани пациенти лекувани предимно с аспирин и клопидогрел след ACS, за сметка на повишена хеморагия, но без доказателства за редукция на сърдечносъдовата смъртност.²⁹⁶ По-късно, в изпитване COMPASS (Cardiovascular Outcomes for People Using Anticoagulation Strategies) същият режим в комбинация с аспирин е бил сравнен със само аспирин, както и само с с ривароксабан 5 mg b.i.d. при пациенти с CCS или PAD и е показал спадане на исхемичните усложнения за сметка на повишен риск от предимно нефатални хеморагии.²⁹⁷ Трябва да се подчертае, че предварително определените прагове на значимост за сърдечносъдовата смъртност и общата смъртност не са били достигнати. По-големи редукции на абсолютния риск са наблюдавани при по-високорискови пациенти с диабет, PAD или умерена хронична бъбречна болест (CKD), както и при настоящи пуша-

чи. В 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) ривароксабан 2.5 mg b.i.d. е бил сравнен с аспирин при пациенти лекувани с P2Y₁₂ инхибитор, които са били стабилни след извършване на PCI. Резултатите в тези условия подсказват сходна безопасност на ривароксабан и аспирин, но за доказването им са необходими по-големи проучвания.²⁹⁸ Допълнително, безопасността на извършване на PCI без предварителен прием на аспирин е неизвестна.

3.3.2.3. Антикоагулантни лекарства при предсърдно мъждене

Антикоагулантна терапия се препоръчва при пациенти с AF и CCS с цел редукция на исхемичния инсулт и други исхемични усложнения. Антикоагулацията при пациенти с AF е показала преимущество над аспиринова монотерапия или базираща се на клопидогрел DAPT в превенцията на инсулта и следователно се препоръчва при тези показания.²⁹⁹ Когато при пациент с AF, който е подходящ за не-витаминов K антагонистичен перорален антикоагулант (NOAC; апиксабан, дабигатран, едоксабан или ривароксабан), се инициира перорална антикоагулация, се препоръчва да бъде предпочетен NOAC пред витамин K антагонист (VKA).²⁹⁹

3.3.2.3.1. Комбиниране на антикоагулантна и антитромбоцитна терапия след перкутанна коронарна интервенция при пациенти с предсърдно мъждене или друго показание за перорална антикоагулация.

Досега няма проучвания фокусирани специфично върху пациенти с CCS и AF подложени на PCI и клиничното решение трябва да се основава на клинични изпитвания, които са включвали висок дял пациенти с ACS. Перипроцедурно се препоръчва по възможност да се избягва спиране на VKA, докато при NOAC терапия се препоръчва спиране за 12–48 часа преди планова PCI, в зависимост от бъбречната функция и режима на конкретния NOAC.³⁰⁰ Предпочита се достъп през радиална артерия заедно с интрапроцедурен нефракциониран хепарин в стандартна доза (70–100 U/kg) или при тези с непрекъснат VKA по-ниска доза от 30–50 U/kg.³⁰⁰ Препоръчва се да се предпочита предварително лечение с аспирин 75–100 mg дневно и клопидогрел (300–600 mg насищаща доза, ако пациентът не е на поддържаща терапия) пред прасугрел или тикагрелор.³⁰⁰ Пациенти лекувани с VKA и получаващи аспирин и клопидогрел след PCI трябва да бъдат с прицелна стойност на международно нормализирано отношение в диапазон 2.0–2.5 и стремеж към високо време в терапевтични граници (>70%).³⁰⁰ Изпитване AUGUSTUS (An Open-label, 2 X 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) последвало взетите предвид в предишни препоръки изпитвания на различни антитромбоцитни режими след PCI,^{88,284} показва първо, че апиксабан 5 mg b.i.d. (т.е. лицензираната доза за тромбопрофилактика при AF) е бил свързан със сигнификантно по-малко клинично значими неголеми хеморагии от VKA; и второ, че аспирин в сравнение с плацебо е бил свързан със сигнификантно повече хеморагии, като най-безопасната комбинация е била апиксабан и плацебо в допълнение към P2Y₁₂ инхибитор (предимно клопидогрел).³⁰¹ Все пак са отчетени, числено, но не и статистически значимо, повече стент тромбози с плацебо, отколкото с аспирин, а изпитването не е имало статис-

тическа сила да оцени разликите в тези усложнения между групите.³⁰¹ Следователно, когато загрижеността за тромботичен риск преобладава над загрижеността за хеморагичен риск, се препоръчва ≥ 1 месец тройна терапия [перорален антикоагулант (OAC), аспирин и клопидогрел] с цел покриване на периода, за който се приема, че рискът от стент тромбоза надхвърля хеморагичния риск.^{300,301} Понастоящем има ограничени доказателства в подкрепа на употребата на OACs с тикагрелор или прасугрел за двойна терапия след PCI, като алтернатива на тройната терапия.^{300,301}

3.3.2.3.2. Дългосрочна комбинирана терапия при пациенти с предсърдно мъждене или други показания за антикоагулация.

По принцип, при пациенти с AF след изминаване на 6–12 месеца от датата на PCI се препоръчва монотерапия с OAC, тъй като липсват специфични данни подкрепящи дългосрочно лечение състоящо се от OAC и едно антитромбоцитно средство; в строго подобрени случаи с висок исхемичен риск обаче може да се вземе предвид двойна терапия с OAC и аспирин или клопидогрел.³⁰⁰

3.3.2.4. Инхибитори на протонната помпа

Инхибиторите на протонната помпа намаляват риска от гастроинтестинална хеморагия при пациенти лекувани с антитромбоцитни лекарства и мога да бъдат полезна допълнителна терапия за подобряване на безопасността.²⁷⁵ Продължителната употреба на инхибитор на протонната помпа е свързана с хипомагнезиемия, но ролята на мониторирането на нивата на серумния магнезий е несигурна. Инхибитори на протонната помпа, които инхибират CYP2C19, особено омепразол и есомепразол, могат да намалят фармакодинамичния отговор към клопидогрел. Макар че не е доказано, че това повлиява риска от исхемични усложнения или стент тромбоза, едновременното приложение на омепразол или есомепразол с клопидогрел по принцип не се препоръчва.

3.3.2.5. Сърдечна хирургия и антитромбоцитна терапия

При пациенти с CCS подлежащи на планова сърдечна хирургия аспирин нормално трябва да бъде продължен, а други антитромбоцитни лекарства – спряни за срок зависим от продължителността на тяхното действие и показанията (прасугрел да се спре ≥ 7 дни; клопидогрел ≥ 5 дни; тикагрелор ≥ 3 дни; а ривароксабан, апиксабан, едоксабан и дабигатран 1–2 дни преди операцията, в зависимост от дозата и бъбречната функция). Възстановяването на аспирин след CABG хирургия може да подобри проходимостта на графтовете.³⁰² Ролята на DAPT или двойната терапия с аспирин и ривароксабан след CABG хирургия е несигурна, тъй като липсват големи проспективни проучвания. Резултатите от едно RCT обаче подсказват по-честа проходимост на графтовете с DAPT в сравнение с аспиринова монотерапия.^{284,303,304}

3.3.2.6. Несърдечна хирургия и антитромбоцитна терапия

Несърдечната хирургия е свързана с повишен риск от MI. След PCI се препоръчва, когато е възможно, да се отложи плановата хирургия до завършване на препоръчания курс DAPT. Това обикновено означава забавяне на хирургията до 6 месеца след PCI, но мултидисциплинарен тим, включващ интервенционен кардиолог, може ако има клинични показания, да вземе предвид хирургия след 3–6 месеца. При повечето видове хирургия аспирин трябва да бъде продължен, тъй като ползата превъзхожда хеморагичния риск, но това може да не е подходящ подход при процедури свързани с изключително висок хе-

Препоръки за превенция на усложненията I

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
Антитромбозна терапия при пациенти с CCS в синусов ритъм		
Аспирин 75–100 mg дневно се препоръчва при пациенти с предшествал MI или реваскуларизация. ²⁷⁰	I	A
Клопидогрел 75 mg дневно се препоръчва като алтернатива на аспирин при пациенти с непоносимост към аспирин. ²⁷³	I	B
Клопидогрел 75 mg дневно може да се вземе предвид с предимство пред аспирин при симптомни или безсимптомни пациенти с PAD или анамнеза за исхемичен инсулт или транзиторна исхемична атака. ²⁷³	IIb	B
Аспирин 75–100 mg дневно може да се вземе предвид при пациенти без анамнеза за MI или реваскуларизация, но с окончателни доказателства за CAD получени с образна диагностика.	IIb	C
Добавянето на второ антитромбозно лекарство към аспирин с цел дългосрочна вторична превенция трябва да се вземе предвид при пациенти с висок риск от исхемични усложнения ^c и без висок хеморагичен риск ^d (вижте Таблица 9 за варианти). ^{289,296,297,307}	IIa	A
Добавянето на второ антитромбозно лекарство към аспирин с цел дългосрочна вторична превенция може да се вземе предвид при пациенти с най-малко умерено повишен риск от исхемични усложнения ^e и без висок хеморагичен риск ^d (вижте Таблица 9 за варианти). ^{289,296,297,307}	IIb	A
Антитромбозна терапия след PCI при пациенти с CCS в синусов ритъм		
Аспирин 75–100 mg дневно се препоръчва след стентирание. ²⁸⁴	I	A
Клопидогрел 75 mg дневно след подходящо насищане (напр. 600 mg или >5 дена поддържаща терапия) се препоръчва в допълнение към аспирин за 6 месеца след коронарно стентирание, независимо от вида на стента, освен когато е показана по-кратка продължителност (1–3 месеца), поради риск от настъпване на животозастрашаваща хеморагия. ²⁸⁴	I	A
Клопидогрел 75 mg дневно след подходящо насищане (напр. 600 mg или >5 дена поддържаща терапия) трябва да се вземе предвид за 3 месеца при пациенти с по-висок риск от животозастрашаваща хеморагия. ²⁸⁴	IIa	A
Клопидогрел 75 mg дневно след подходящо насищане (напр. 600 mg или >5 дена поддържаща терапия) може да се вземе предвид за 1 месец при пациенти с много висок риск от животозастрашаваща хеморагия. ²⁸⁴	IIb	C
Прасургел или тикагрелор може да се вземат предвид, поне като начална терапия, при специфични високорискови ситуации на планово стентирание (напр. субоптимално отваряне на стента или други процедурни характеристики свързани с висок риск от стент тромбоза, сложен ствол на лявата коронарна артерия или многоклоново стентирание) или ако не може да се използва DAPT, поради непоносимост към аспирин.	IIb	C
Антитромбозна терапия при пациенти с CCS и AF		
Когато при пациенти с AF, подходящи за приложение на NOAC, ^f се инициира перорална антикоагулация, NOAC се препоръчва с предимство пред VKA. ^{299–301,308–311}	I	A
Дългосрочна OAC терапия (NOAC или VKA с време в терапевтични граници >70%) се препоръчва при пациенти с AF и CHA ₂ DS ₂ -VASc скор ^g ≥2 при мъже и ≥3 при жени. ²⁹⁹	I	A
Дългосрочна OAC терапия (NOAC или VKA с време в терапевтични граници >70%) трябва да се вземе предвид при пациенти с AF и CHA ₂ DS ₂ -VASc скор ^g 1 при мъже и 2 при жени. ²⁹⁹	IIa	B
Аспирин 75–100 mg дневно (или клопидогрел 75 mg дневно) може да се вземе предвид в допълнение към дългосрочна терапия с OAC при пациенти с AF, анамнеза за MI и с висок риск от рекурентни исхемични усложнения, ^c които не са с висок хеморагичен риск. ^{d 295,297,299}	IIb	B
Антитромбозна терапия след PCI при пациенти с AF или друго показание за OAC		
Препоръчва се при пациенти подлежащи на имплантация на коронарен стент перипроцедурно да се прилага аспирин и клопидогрел.	I	C
При пациенти, подходящи за приложение на NOAC, се препоръчва приложение с предимство на NOAC (апиксабан 5 mg b.i.d., дабигатран 150 mg b.i.d., едоксабан 60 mg o.d. или ривароксабан 20 mg o.d.) ^f пред VKA в комбинация с антитромбоцитна терапия. ^{300,301,308,310,311}	I	A
Когато се използва ривароксабан и опасенията за висок хеморагичен риск ^d преобладават над опасенията за стент тромбоза ^h или исхемичен инсулт, ^g трябва да се вземе предвид ривароксабан 15 mg o.d. с предимство пред ривароксабан 20 mg o.d. в периода на едновременно единична или двойна антитромбоцитна терапия. ^{300,301,308,310}	IIa	B
Когато се използва дабигатран и опасенията за висок хеморагичен риск ^d преобладават над опасенията за стент тромбоза ^h или исхемичен инсулт, ^g трябва да се взема предвид дабигатран 110 mg b.i.d. с предимство пред дабигатран 150 mg b.i.d. в периода на едновременно единична или двойна антитромбоцитна терапия. ^{300,301,308}	IIa	B
След неусложнена PCI, трябва да се вземе предвид ранно спиране (≤1 седмица) на аспирина и продължаване на двойна терапия с OAC и клопидогрел, ако рискът от стент тромбоза ^h е нисък или ако опасенията за хеморагичен риск преобладават над опасенията за риск от стент тромбоза, ^h независимо от вида на използвания стент. ^{301,308,310}	IIa	B
Тройна терапия с аспирин, клопидогрел и OAC за ≥1 месец трябва да се вземе предвид, когато рискът от стент тромбоза ^h надхвърля хеморагичния риск, а решението за пълната продължителност (≤6 месеца) трябва да се вземе според оценката на тези рискове и да бъде ясно обявено при дехоспитализацията.	IIa	C
При пациенти с показание за VKA в комбинация с аспирин и/или клопидогрел величината на дозата на VKA трябва да се регулира внимателно с таргетно международно нормализирано отношение в диапазон 2.0–2.5 и с време в терапевтични граници >70%. ^{300,301,308,310}	IIa	B
Двойна терапия с OAC и тикагрелор или прасургел може да се вземе предвид като алтернатива на тройната терапия с OAC, аспирин и клопидогрел при пациенти с умерен или висок риск от стент тромбоза, ^h независимо от вида на използвания стент.	IIb	C

Продължава

Продължение

Употреба на тикагрелор или прасугрел не се препоръчва като част от тройна антитромбозна терапия с аспирин и ОАС.

III

C

Употреба на инхибитори на протонната помпа

Едновременна употреба на инхибитор на протонната помпа се препоръчва при пациенти получаващи монотерапия с аспирин, DAPT или монотерапия с ОАС, които са с висок риск от гастроинтестинална хеморагия.²⁸⁴

I

A

AF = предсърдно мъждене; b.i.d. = bis in die (два пъти дневно); CAD = коронарна артериална болест; CCS = хронични коронарни синдроми; CHA₂DS₂-VASc = Cardiac failure, Hypertension, Възраст ≥75 [Doubled], Diabetes, Stroke [Doubled] Vascular disease, Възраст 65–74 и полова категория [Жена] (Сърдечна недостатъчност, Хипертония, Възраст ≥75 [x2], Диабет, Инсулт [x2], Съдова болест, Възраст 65–74 и полова категория [Жена]); CKD = хронична бъбречна болест; DAPT = двойна антитромбоцитна терапия; eGFR = изчислена (скорост на) гломерулна филтрация; HF = сърдечна недостатъчност; MI = миокарден инфаркт; NOAC = не-витамин К антагонистичен перорален антикоагулант; ОАС = орален антикоагулант; o.d. = omni die (веднъж дневно); PAD = периферна артериална болест; PCI = перкутанна коронарна интервенция; VKA = витамин К антагонист.

^a Клас на препоръките.

^b Ниво на доказателственост.

^c Дифузна многоклонова CAD с минимум една от следните ситуации: захарен диабет изискващ медикаментозно лечение, рекурентен MI, PAD или CKD с eGFR 15–59 mL/min/1.73 m².

^d Предшестваща анамнеза за интрацеребрална хеморагия или исхемичен инсулт, анамнеза за друг вид интракраниална патология, скорошна гастроинтестинална хеморагия или анемия поради вероятна гастроинтестинална кръвозагуба, друг вид гастроинтестинална патология свързана с повишен хеморагичен риск, чернодробна недостатъчност, хеморагична диатеза или коагулопатия, екстремно напреднала възраст или немощност или бъбречна недостатъчност изискваща диализа или с eGFR <15 mL/min/1.73 m².

^e Минимум една от следните ситуации: многоклонова/дифузна CAD, захарен диабет изискващ медикаментозно лечение, рекурентен MI, PAD или CKD с eGFR 15–59 mL/min/1.73 m².

^f Вижте кратката характеристика на продукта за редуцирани дози или противопоказания за всеки NOAC при пациенти с CKD, телесно тегло <60 kg, възраст >75–80 години и/или лекарствени взаимодействия.

^g Застойна HF, хипертония, възраст ≥75 years (2 точки), диабет, предшестващ/а инсулт/транзиторна исхемична атака/емболия (2 точки), съдова болест (данни за CAD при образна диагностика или ангиография,³¹² преживян MI, PAD или аортна плака), възраст 65–74 години и женски пол.

^h Рискът от стент тромбоза обхваща (i) риск от настъпване на тромбоза и (ii) риск от смърт, ако настъпи тромбоза, като и двата са свързани с анатомични, процедурни и клинични характеристики. Рикови фактори за CCS са стентирание на ствола на лявата коронарна артерия, проксимален сегмент на LAD или на единствена останала проходима артерия; неоптимално отваряне на стента; стентирана дължина >60 mm; захарен диабет; CKD; бифуркация с два имплантирани стента; лечение на хронична тотална оклузия; предшестваща стент тромбоза на фона на достатъчна антитромбозна терапия.

Таблица 9: Варианти за лечение с двойна антитромбозна терапия в комбинация с аспирин 75–100 mg дневно при пациенти с висок^a или умерен^b риск от исхемични усложнения и без висок хеморагичен риск^c

Лекарства	Доза	Показания	Допълнителни предупреждения	Литература
Клопидогрел	75 mg o.d.	След MI при пациенти, които са понесли DAPT за 1 година		289,290
Прасугрел	10 mg o.d. или 5 mg o.d. при телесно тегло <60 kg или възраст >75 години	След PCI за MI при пациенти, които са понесли DAPT за 1 година	Възраст >75 години	289,290,313
Ривароксабан	2.5 mg b.i.d.	След MI >1 година или многоклонова CAD	Креатининов клирънс 15–29 mL/min	297
Тикагрелор	60 mg b.i.d.	След MI при пациенти, които са понесли DAPT за 1 година		291–293,307,314

Вариантите на лечение са представени в азбучен ред.

b.i.d. = bis in die (два пъти дневно); CAD = коронарна артериална болест; CKD = хронична бъбречна болест; DAPT = двойна антитромбоцитна терапия; eGFR = изчислена (скорост на) гломерулна филтрация; HF = сърдечна недостатъчност; MI = миокарден инфаркт; o.d. = omni die (веднъж дневно); PAD = периферна артериална болест; PCI = перкутанна коронарна интервенция.

^a Като висок риск от исхемични усложнения се определя дифузна многоклонова CAD с минимум един от следните фактори: захарен диабет изискващ медикаментозно лечение, рекурентен MI, PAD или CKD с eGFR 15–59 mL/min/1.73 m².

^b Като умерено повишен риск от исхемични усложнения се определя минимум една от следните ситуации: многоклонова/дифузна CAD, захарен диабет изискващ медикаментозно лечение, рекурентен MI, PAD, HF или CKD с eGFR 15–59 mL/min/1.73 m².

^c Като висок хеморагичен риск се определя анамнеза за интрацеребрална хеморагия или исхемичен инсулт, анамнеза за друг вид интракраниална патология, скорошна гастроинтестинална хеморагия или анемия дължаща се на вероятна гастроинтестинална кръвозагуба, друг вид гастроинтестинална патология свързана с повишен хеморагичен риск, чернодробна недостатъчност, хеморагична диатеза или коагулопатия, екстремно напреднала възраст или немощност, бъбречна недостатъчност изискваща диализа или с eGFR <15 mL/min/1.73 m².

морагичен риск (интракраниални процедури, трансуретрална простатектомия, интаокуларни процедури и т.н.).²⁸⁴ Проучването COMPASS е включвало пациенти с CCS с анамнеза за периферни ревазуларизационни процедури и е демонстрирало полза от аспирин и ривароксабан 2.5 mg b.i.d. в сравнение само с аспирин, включително редукация на големите неблагоприятни усложнения от крайниците и смъртността, което подсказва необходимост от рисковата стратификация на пациентите след несърдечна съдова хирургия за атеросклеротична болест.^{305,306}

3.3.3. Статини и други липидопонижаващи лекарства

Дислипидемията трябва да се лекува в съответствие с препоръките за липиди чрез фармакологични намеси и намеси върху начина на живот.³¹⁵ Пациенти с установена CAD се считат за лица с много висок риск от сърдечносъдови усложнения и трябва да се вземе предвид лечение със статин, независимо от нивата на LDL-C. Целта на лечението е LDL-C да се намали до <1.8 mmol/L (<70 mg/dL) или поне да се редуцира с 50%, ако

базалното ниво на LDL-C е 1.8–3.5 mmol/L (70–135 mg/dL). Има доказателства, че когато това ниво не може да се постигне при пациенти след ACS и при тези с диабет,³¹⁶ добавянето на езетимиб намалява холестерола и сърдечносъдовите усложнения без допълнителен ефект върху смъртността.³¹⁷ В допълнение към двигателна активност, диета и контрол на телесното тегло, които биха могли да се препоръчат при всички пациенти, хранителни добавки включващи фитостероли могат да понижат в по-малка степен LDL-C, но не е доказано, че подобряват клиничния изход.³¹⁸ Те се използват при пациенти с непоносимост към статини, които съставляват група с по-висок риск от сърдечносъдови усложнения.³¹⁹ Изпитвания публикувани след 2015 г. са демонстрирали, че пропротеин конвертаза субтилизин-кексин тип 9 (PCSK9) инхибитори (евелокумаб³²⁰ и алирокумаб^{321–323}) са много ефективни средства за понижаване на холестерола, защото понижават LDL-C по предвидим начин до ≤ 1.3 mmol/L (50 mg/dL). В изпитвания за клиничен изход тези средства са демонстрирали редуция на сърдечносъдовите и главно исхемичните усложнения при малък или никакъв ефект върху смъртността.³²⁴ Много ниските нива на холестерол се понасят добре и са свързани с по-малко усложнения,³²⁵ но високата цена на PCSK9 инхибиторите, непосилна за много здравни системи,³²⁶ и неизвестната им дългосрочна ефикасност за момента ограничават употребата им. Аферезата на липопротеини с ниска плътност и нови терапии, като мипомерсен и ломитапид се нуждаят от допълнително проучване.

При пациенти подложени на PCI беше показано, че аторвастатин във висока доза намалява честотата на перипроцедурните усложнения при статин-наивни пациенти и при пациенти получаващи хронична статинова терапия.³²⁷

3.3.4. Блокери на ренин-ангиотензин-алдостероновата система

ACE инхибиторите могат да намалят смъртността, MI, инсулт и HF сред пациенти с LV дисфункция,^{328–330} предшестваща съдова болест,^{331–333} и високорисков диабет.³³⁴ Препоръчва се ACE инхибиторите [или ангиотензин-рецепторните блокери (ARBs) в случай на непоносимост] да се вземат предвид

за лечение при пациенти с CCS и придружаваща хипертония, LVEF $\leq 40\%$, диабет или CKD, ако няма противопоказания (като тежко бъбречно нарушение, хиперкалиемия и т.н.). Не всички изпитвания обаче са демонстрирали, че ACE инхибиторите намаляват общата смъртност, сърдечносъдовата смъртност, нефаталния MI, инсулта или HF при пациенти с атеросклероза, но без нарушена LV функция.^{331,332,335} Метаанализ включващ 24 изпитвания и 61 961 пациенти е документирал, че при пациенти с CCS без HF, инхибиторите на ренин-ангиотензиновата система (RAS) са редуцирали сърдечносъдовите усложнения и смъртността само в сравнение с плацебо, но не и в сравнение с активни контроли.³³⁶ Следователно, ACE инхибиторната терапия при пациенти с CCS без HF или без висок сърдечносъдов риск по принцип не се препоръчва, освен когато е необходима за постигане на таргетното BP.

Неприлизин е ендегенен ензим, който деградира вазоактивните пептиди, като брадикинин и натриуретичен пептид. Фармакологичната инхибиция на неприлизин повишава нивата на тези пептиди, като засилва диурезата, натриурезата, миокардната релаксация и антиремоделирането и намалява секрецията на ренин и алдостерон. Първият от този клас е LCZ⁶⁹⁶, който комбинира валсартан и сакубитрил (неприлизин инхибитор) в едно хапче. При пациенти със HF (LVEF $\leq 35\%$), които остават симптомни въпреки оптималното лечение с ACE инхибитор, бета-блокери и минералкортикоид рецепторен антагонист (MRA), сакубитрил/валсартан се препоръчва за заместване на ACE инхибитора с цел допълнително намаляване на риска от хоспитализация и смърт при амбулаторни пациенти.³³⁷

Алдостеронова блокада със спиронолактон или еплеренон се препоръчва да се прилага при пациенти след MI, които вече получават терапевтични дози ACE инхибитор и бета-блокери, имат LVEF $\leq 35\%$ и са с диабет ил HF.^{338,339} Необходимо е повишено внимание, когато MRAs се използват при пациенти с нарушена бъбречна функция [изчислена GFR (eGFR) < 45 mL/min/1.73 m²] и при тези със серумни калиеви нива ≥ 5.0 mmol/L.³⁴⁰

Препоръки за превенция на усложненията II

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
Липидопонижаващи лекарства		
Статини се препоръчват при всички пациенти с CCS. ^{c 341,342}	I	A
Ако при пациента целта не е постигната с максимална поносима доза статин, се препоръчва комбинация с езетимиб. ^{317,320}	I	B
При пациенти с много висок риск, които не постигат целта със с максимални поносими дози статин и езетимиб, се препоръчва комбиниране с PCSK9 инхибитор. ^{320,323}	I	A
ACE инхибитори		
ACE инхибитори (или ARBs) се препоръчват, ако пациентът има други състояния (напр. сърдечна недостатъчност, хипертония или диабет). ^{328–330}	I	A
ACE инхибитори трябва да се вземат предвид при пациенти с CCS с много висок риск от сърдечносъдови усложнения. ^{331,332,335,336}	IIa	A
Други лекарства		
Бета-блокери се препоръчват при пациенти с LV дисфункция или систолна HF. ^{211,212,214}	I	A
При пациенти с предшестваш STEMI, трябва да се вземе предвид дългосрочно перорално лечение с бета-блокери. ^{213,220–222,225,343}	IIa	B

ACE = ангиотензин-конвертиращ ензим; ARB = ангиотензин-рецепторен блокери; CCS = хроничен коронарен синдром; HF = сърдечна недостатъчност; LV = левокамерна; PCSK9 = пропротеин конвертаза субтилизин-кексин тип 9; STEMI = миокарден инфаркт с ST-елевация.

^a Клас на препоръките.

^b Ниво на доказателственост.

^c Целите на лечението са дадени в препоръките на европейското кардиологично дружество/европейското дружество по атеросклероза за поведение при дислипидемии.³¹⁵

3.3.5. Хормон-заместителна терапия

Резултатите от големи рандомизирани изпитвания са показали, че хормон-заместителната терапия не осигурява прогностична полза и увеличава риска от CVD при жени на възраст >60 години.³⁴⁴

3.4. Реваскуларизация

При пациенти с CCS оптималната медикаментозна терапия има ключова роля за облекчаване на симптоматиката, спиране на прогресията на атеросклерозата и превенция на атеротромбозните усложнения. Миокардната реваскуларизация играе централна роля в поведението при CCS на фона на медикаментозно лечение, но винаги като допълнение към медикаментозната терапия, без да я замества. Двата мотива за реваскуларизация са облекчаване на симптоматиката и/или подобряване на прогнозата.

Предидните препоръки подкрепяха показания за реваскуларизация главно при пациенти с CCS, които получават посочената от препоръките оптимална медикаментозна терапия и продължават да бъдат симптомни и/или при които реваскуларизацията може да подобри прогнозата.⁸⁸ Тези препоръки внушаваха, че реваскуларизацията при пациенти с ангина и сигнификатна стеноза е често терапия от втора линия след неуспех от медикаментозната терапия. Ангината обаче е свързана с нарушено качество на живота, намалена физическа издръжливост, психическа депресия и рекурентни хоспитализации и прегледи в кабинета, с нарушен клиничен изход.^{345,346}

Реваскуларизацията чрез PCI или CABG може да облекчи ефективно ангина, да намали употребата на антиангинозни лекарства и да подобри работния капацитет и качество на живота в сравнение със стратегията включваща само медикаментозна терапия. В 5-годишния период на проследяване в изпитване FAME 2 (Fractional Flow Reserve versus Angiography for Multivessel Evaluation 2) реваскуларизацията е подобрила качеството на живота и е намалила употребата на антиангинозни лекарства и придружаващите нежелани реакции.³⁴⁷ Проучването ORBITA (Objective Randomised Blinded Investigation with optimal medical Therapy or Angioplasty in stable angina) включващо симулативна процедура в контролната група не е открило сигнификантно подобрене на работния капацитет с PCI.²⁶² Проучването подчертава сигнификантна плацебо-компонента на клиничните ефекти и ни сигнализира за капани при интерпретацията на крайните точки, които са обект на пристратия в отсъствие на симуляционен контрол и заслепяване в изпитванията. Резултатите от ORBITA обаче не могат да определят препоръките, поради ограничения размер на изпитването, краткия период на проследяване до прекръстосване и недостатъчна статистическа сила за оценка на клиничните крайни точки.

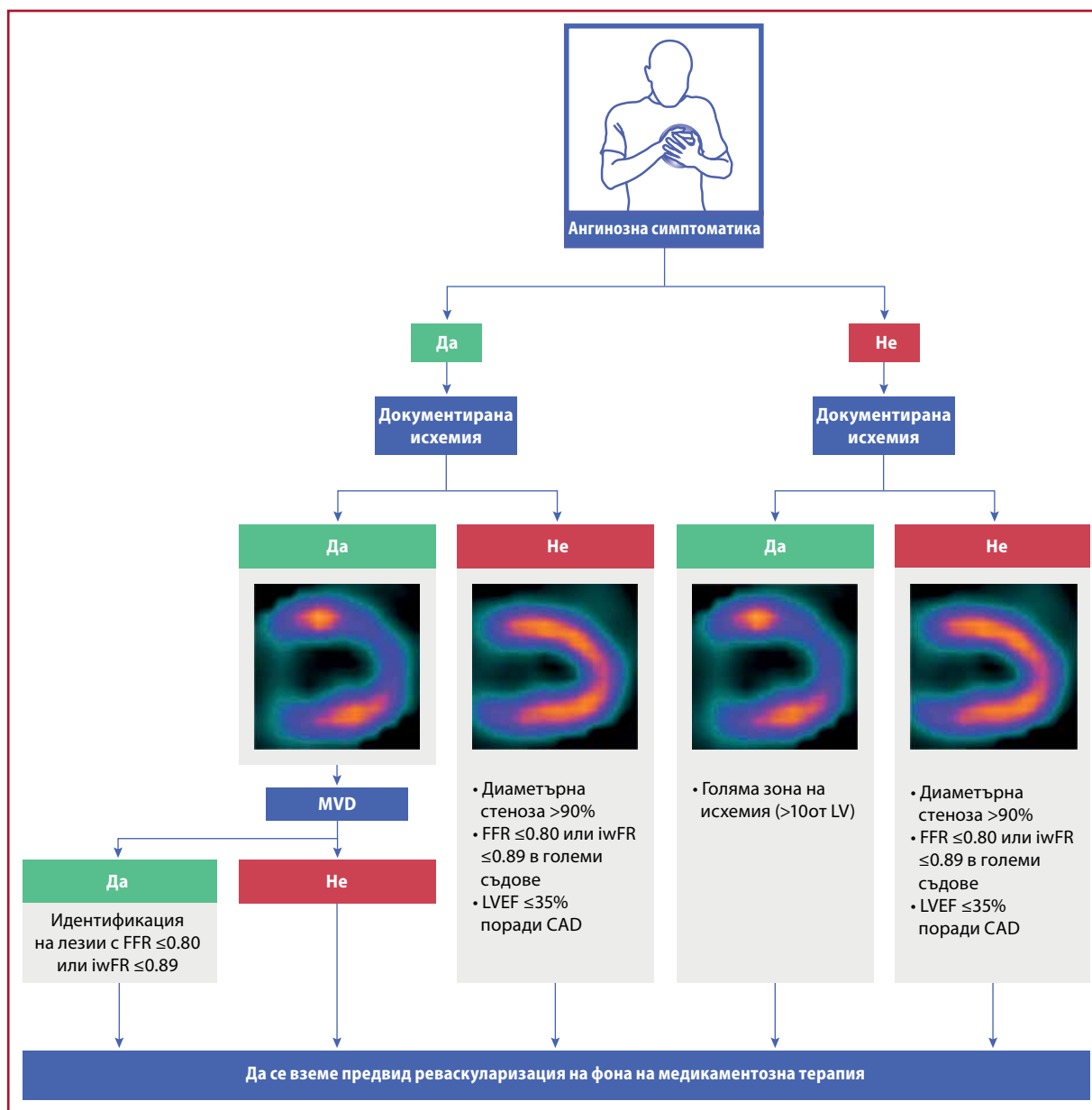
Реваскуларизацията чрез PCI или CABG има за цел и да елиминира миокардната исхемия и нежеланите й клинични прояви сред пациенти със сигнификантна коронарна стеноза и да намали риска от големи остри сърдечносъдови усложнения, включително MI и сърдечносъдова смърт. Много метаанализи сравняващи стратегия за PCI с начална медикаментозна терапия сред пациенти с CCS установиха липсваща^{348,349} или малка^{104,350,351} полза по отношение на преживяемостта или MI от инвазивната стратегия. В това отношение, предишните препоръки идентифицираха специфични подгрупи пациенти (на базата на анатомия на коронарното дърво, LV функция, рискови фактори и т.н.), при

които реваскуларизацията би могла да подобри прогнозата, което показва че в други групи това подобрение може да не се случи.⁸⁸

Метаанализ на Windecker *et al.* съобщава за частична редукция на смъртността и MI при реваскуларизация спрямо само медикаментозна терапия при пациенти с CCS, когато реваскуларизацията е била извършена с CABG или ново поколение медикамент-излъчващи стентове (DES) за разлика от балонна ангиопластика, голи метални стентове или ранни DES.³⁵¹ Данни публикувани през 2018 г. показват потенциално по-широко прогностично значение на реваскуларизационните стратегии. Петгодишното проследяване в изпитване FAME 2 потвърди трайна клинична полза при пациенти лекувани с PCI обхващаща специално поражащите исхемия стенози (т.е. FFR <0.80) плюс оптимална медикаментозна терапия спрямо само оптимална медикаментозна терапия, която се изразява в сигнификантно по-ниска честота на неотложна реваскуларизация (hazard ratio 0.27, 95% CI 0.18–0.41) и по-ниска честота на спонтанен MI (hazard ratio 0.62, 95% CI 0.39–0.99).³⁴⁷ За разлика от някои по-ранни метаанализи, тази находка беше потвърдена в мета анализ на пациентско ниво включващ 2400 лица подложени на инвазивно физиологично потвърждение, показвайки сигнификантна редукция на сърдечната смъртност и MI след срок на проследяване средно 33 месеца с определена чрез FFR PCI vs. медикаментозна терапия (hazard ratio 0.74, 95% CI 0.56–0.989; P=0.041).³⁵² Взети заедно, тези нови данни подкрепят по-малко рестриктивни показания за реваскуларизация при CCS, освен при специфична анатомия [напр. ствол на лявата коронарна артерия (LM)] или разширена исхемия (>10%), като PCI се ограничава до ангиографски стенози на големи съдове причиняващи сигнификантен интракоронарен градиент на налягане. *Фигура 9* обобщава практичен подход към показанията за реваскуларизация при CCS, според наличието или липсата на симптоматика и регистриране на неинвазивна исхемия. Индивидуалното отношение риск-полза трябва обаче винаги да се оценява, а реваскуларизация да се вземе предвид само ако очакваната полза от нея превъзхожда потенциалния риск. Ключово значение има и споделеното вземане на решение с пълно информиране на пациента за очакваните предимства и недостатъци на двете стратегии, включително свързани с DAPT хеморагични рискове в случай на реваскуларизация чрез PCI. С цел обсъждане на най-добрия избор между реваскуларизационните методи PCI или CABG за конкретен пациент, ние насочваме читателите към препоръките на ESC 2018 за миокардна реваскуларизация.⁸⁸

4. Пациенти с новопоявила се сърдечна недостатъчност или намалена левокамерна функция

CAD е най-честата причина за HF в Европа, а повечето от данните от изпитвания подкрепящи препоръките за поведение се базират на проучвания проведени при пациенти с исхемична кардиомиопатия. Патифизиологията води до систолна дисфункция поради миокардно увреждане и исхемия, а повечето пациенти със симптомна HF имат редуцирана изтласкваща фракция (<40%), макар че пациентите с CCS могат



Фигура 9: Схема за вземане на решение при пациенти подложени на инвазивна коронарна ангиография.

Решенията за реваскуларизация чрез перкутанна коронарна интервенция или коронарен артериален байпас графтинг се базират на клинична картина (наличие или липса на симптоматика) и предшестващо документиране на исхемия (наличие или липса). В отсъствие на предшестващо документиране на исхемия, показанията за реваскуларизация зависят от инвазивна оценка на тежестта на стенозата или прогностични показания. Групите пациенти без симптоматика и исхемия включват кандидати за транскатетърна аортна клапа имплантация, клапа и друга хирургия. CAD = коронарна артериална болест; FFR = фракционен резерв на кръвотока; iwFR = едновременно невълново отношение; LV = лява камера; LVEF = левокамерна изтласкваща фракция; MVD = многоклонова болест.

да имат и симптомна HF при запазена изтласкваща фракция ($\geq 50\%$). Пациенти със симптомна HF трябва да бъдат лекувани клинично в съответствие с препоръките на ESC 2016 при сърдечна недостатъчност.³⁴⁰

Анамнезата трябва да включва преценка за симптоми насочващи към HF, особено непоносимост към усилие и диспнея при натоварване. Записват се всички големи минали събития свързани с CAD включително MI и реваскуларизационни процедури, както и всички големи сърдечносъдови

коморбидности изискващи лечение, като AF, хипертония или клапа дисфункция и не-сърдечносъдови коморбидности, като CKD, диабет, анемия или карцином. Трябва да се прегледа настоящата медикаментозна терапия, придължаването и поносимостта.

Физикалното изследване трябва да направи оценка на хранителния статус на пациента и да прецени биологичната възраст и когнитивните способности. Записваните физикални признаци включват сърдечна честота, сърдечен ритъм,

ВР в покой, шумове насочващи към аортна стеноза или митрална insuficienция, признаци на белодробен застои с влажни хрипове в основата или плеврален излив, белези на системен застои със зависим оток, хепатомегалия и повишено югуларно венозно налягане.

Рутинната ECG дава информация за сърдечната честота и ритъма, екстрасистоли, белези на исхемия, патологични Q-зъбци, хипертрофия, проводни нарушения и бедрен блок.

Образната диагностика трябва да включва ехокардиографско изследване с Доплер с цел преценка на данните за исхемична кардиомиопатия със HF с понижена изтласкваща фракция, HF с междинна изтласкваща фракция или HF със запазена изтласкваща фракция, фокална/дифузна LV или деснокамерна систолна дисфункция, данни за диастолна дисфункция, хипертрофия, обеми на кухините, клапна функция и данни за белодробна хипертония. Рентгенът на гръдния кош може да открие белези на белодробен застои, интерстициален едем, инфилтрация или плеврален излив. Ако

не е вече извършена, трябва да се направи коронарна ангиография (или коронарна CTA) с цел установяване на наличие и обхват на CAD и да се направи оценка на възможностите за реваскуларизация.^{52,53}

Лабораторните изследвания трябва да определят нивата на натиуретичните пептиди с цел изключване на суспектната диагноза HF. Когато е налице, трябва да се направи оценка на тежестта на HF.^{25,49} Трябва рутинно да се изследва бъбречната функция заедно със серумните електролити, за да се установи развитие на бъбречна недостатъчност, хипонатриемия или хиперкалиемия, особено при инициране и етапно увеличаване на фармакологичната терапия.

Лечението при пациенти със симптомна HF изисква достатъчна диуретична терапия, за предпочитане с бримков диуретик, с цел облекчаване на проявите и симптомите на белодробен и системен застои. При всички симптомни пациенти със HF са показани инхибитори на RAS (ACE инхибитори, ARBs, ангиотензин-рецепторен-неприлизин инхибитор)

Общи препоръки за поведение при пациенти с хронични коронарни синдроми и симптомна сърдечна недостатъчност дължаща се на исхемична кардиомиопатия и левокамерна систолна дисфункция

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
Диуретична терапия се препоръчва при симптомни пациенти с признаци на пулмонална или системна конгестия с цел облекчаване на симптомите на HF. ^{359,360}	I	B
Бета-блокери се препоръчват като основни компоненти на лечение, поради ефикасността си да облекчават ангина и да намаляват заболяемостта и смъртността при HF. ^{214,361–367}	I	A
ACE инхибиторна терапия се препоръчва при пациенти със симптомна HF или безсимптомна LV дисфункция след MI с цел облекчаване на симптоматиката и намаляване на заболяемостта и смъртността. ^{333,368}	I	A
ARB се препоръчва като алтернатива при пациенти, които не понасят ACE инхибиция, или ангиотензин рецепторен-неприлизин инхибитор при пациенти с персистираща симптоматика, въпреки оптимална медикаментозна терапия. ^{337,369}	I	B
MRA се препоръчва при пациенти, които остават симптомни, въпреки достатъчно лечение с ACE инхибитор и бета-блокери, с цел намаляване на заболяемостта и смъртността. ^{360,370}	I	A
Трябва да се вземе предвид бързодействащ перорален нитрат или транскутанен нитрат (ефективно антиангинозно лечение, безопасен при HF). ³⁷¹	IIa	A
Ивабрадин трябва да се вземе предвид при пациенти със синусов ритъм, LVEF ≤35% и сърдечна честота в покой >70 b.p.m. които остават симптомни, въпреки достатъчно лечение с бета-блокери, ACE инхибитор и MRA, с цел намаляване на заболяемостта и смъртността. ^{238,372,373}	IIa	B
Амлодипин може да се вземе предвид с цел облекчаване на ангина при пациенти със HF, които не понасят бета-блокери, и се счита за безопасен при HF. ^{374,375}	IIb	B

За устройства, коморбидности и реваскуларизация

При пациенти със HF и брадикардия с високостепенен атриовентрикуларен блок, които се нуждаят от пейсиране, се препоръчва по-скоро CRT с пейсмейкър, отколкото деснокамерно пейсиране. ³⁵³	I	A
Имплантируем кардиовертер-дефибрилатор се препоръчва при пациенти с документирана камерна дисритмия, предизвикваща хемодинамична нестабилност (вторична превенция), както и при пациенти със симптомна HF и LVEF ≤35%, с цел намаляване на риска от внезапна смърт и общата смъртност. ^{354,376–382}	I	A
CRT се препоръчва при симптомни пациенти със HF в синусов ритъм с продължителност на QRS ≥150 ms и QRS морфология на LBBB, и с LVEF ≤35%, въпреки оптималната медикаментозна терапия, с цел облекчаване на симптоматиката и намаляване на заболяемостта и смъртността. ^{355,356,383–392}	I	A
CRT се препоръчва при симптомни пациенти със HF в синусов ритъм с продължителност на QRS 130–149 ms и QRS морфология на LBBB, и с LVEF ≤35%, въпреки оптималното медикаментозно лечение, с цел облекчаване на симптоматиката и намаляване на заболяемостта и смъртността. ^{355,356,383–392}	I	B
Препоръчва се изчерпателно профилиране на риска и мултидисциплинарно поведение, включващо лечение на основни коморбидности, като хипертония, хиперлипидемия, диабет, анемия и затлъстяване, както и спиране на тютюнопушенето и модификация на начина на живот. ^{393–396}	I	A
Миокардна реваскуларизация се препоръчва, когато ангина персистира, въпреки лечението с антиангинозни лекарства. ^{348,357,397}	I	A

ACE = ангиотензин-конвертиращ ензим; ARB ангиотензин рецепторен блокери; b.p.m. = удара в минута; CCS = хронични коронарни синдроми; CRT = сърдечна ресинхронизираща терапия; HF = сърдечна недостатъчност; LBBB ляв бедрен блок; LV = левокамерна; LVEF = левокамерна изтласкваща фракция; MI = миокарден инфаркт; MRA = минералкортикоид рецепторен антагонист.

^a Клас на препоръките.

^b Ниво на доказателственост.

и адренергичната нервна система (бета-блокери).³⁴⁰ При пациенти с персистираща симптоматика е показан и MRA. Покачването на дозата на тези лекарства трябва да става постепенно, за да се избегне симптомна систолна хипотония, бъбречна недостатъчност или хиперкалиемия.

Пациенти, които остават симптомни, с LV систолна дисфункция и данни за камерна дисритмия или бедрен блок може да са подходящи за устройство [сърдечна ресинхронизираща терапия (CRT)/имплантируем кардиовертер-дефибрилатор]. Такива устройства могат да осигурят симптомно облекчение, да намалят заболяемостта и да подобрят преживяемостта.^{353–356} Пациенти със HF могат бързо да декомпенсират след поява на предсърдна или камерна дисритмия и трябва да бъдат лекувани в съответствие с настоящите препоръки. Пациенти със HF и хемодинамично сигнификантна аортна стеноза или митрална инсуфициенция може да се нуждаят от перкутанна или хирургична интервенция.

Миокардна реваскуларизация трябва да се вземе предвид при подходящи пациенти със HF на базата на тяхната симптоматика, коронарна анатомия и рисков профил. Успешната реваскуларизация при пациенти със HF дължаща се на исхемична кардиомиопатия може да намали LV дисфункция и да подобри прогнозата чрез редукция на исхемията на виталния хибериращ миокард. Силно се препоръчва, ако е осъществимо, сътрудничество с мултидисциплинарен тим по HF.^{348,357,358}

5. Пациенти с дългогодишна диагноза хроничен коронарен синдром

При пациенти с дългогодишна диагноза CCS се нуждаят от джизовотно лечение и наблюдение (*Фигура 10*). Клиничното протичане при пациенти CCS може да бъде бенигнено с течение на времето. Пациенти с CCS могат обаче да развият различни сърдечносъдови усложнения или да бъдат подложени на терапевтични мерки, някои от които пряко свързани с подлежащата CAD, а други – водещи до терапевтични или прогностични взаимодействия с подлежащата болест. Риск от настъпване на усложнения може да има при иначе безсимптомен пациент, поради което оценката на риска е приложима за симптомни и безсимптомни пациенти.

Може да се вземе предвид периодична оценка на индивидуалния пациентски риск (*Фигура 10*). Доказано е, че скорове прилагащи клинични параметри предсказват клиничния изход при пациенти с CCS. Нещо повече, ако към клиничните параметри се добавят биомаркери, такъв рисков скор може даже да бъде още по-точен. През 2017 г. при пациенти с CCS беше разработен и външно потвърден рисков модел на базата на биомаркер.³⁹⁸

5.1. Пациенти със стабилизирана симптоматика <1 година след остър коронарен синдром или със скорозна реваскуларизация

След реваскуларизация и/или след стабилизиране ACS (<1 година) пациентите трябва да бъдат по-зорко следени, защото те са с по-голям риск от усложнения и защото са обект на промени на фармакологичното лечение.⁴⁵ Така,

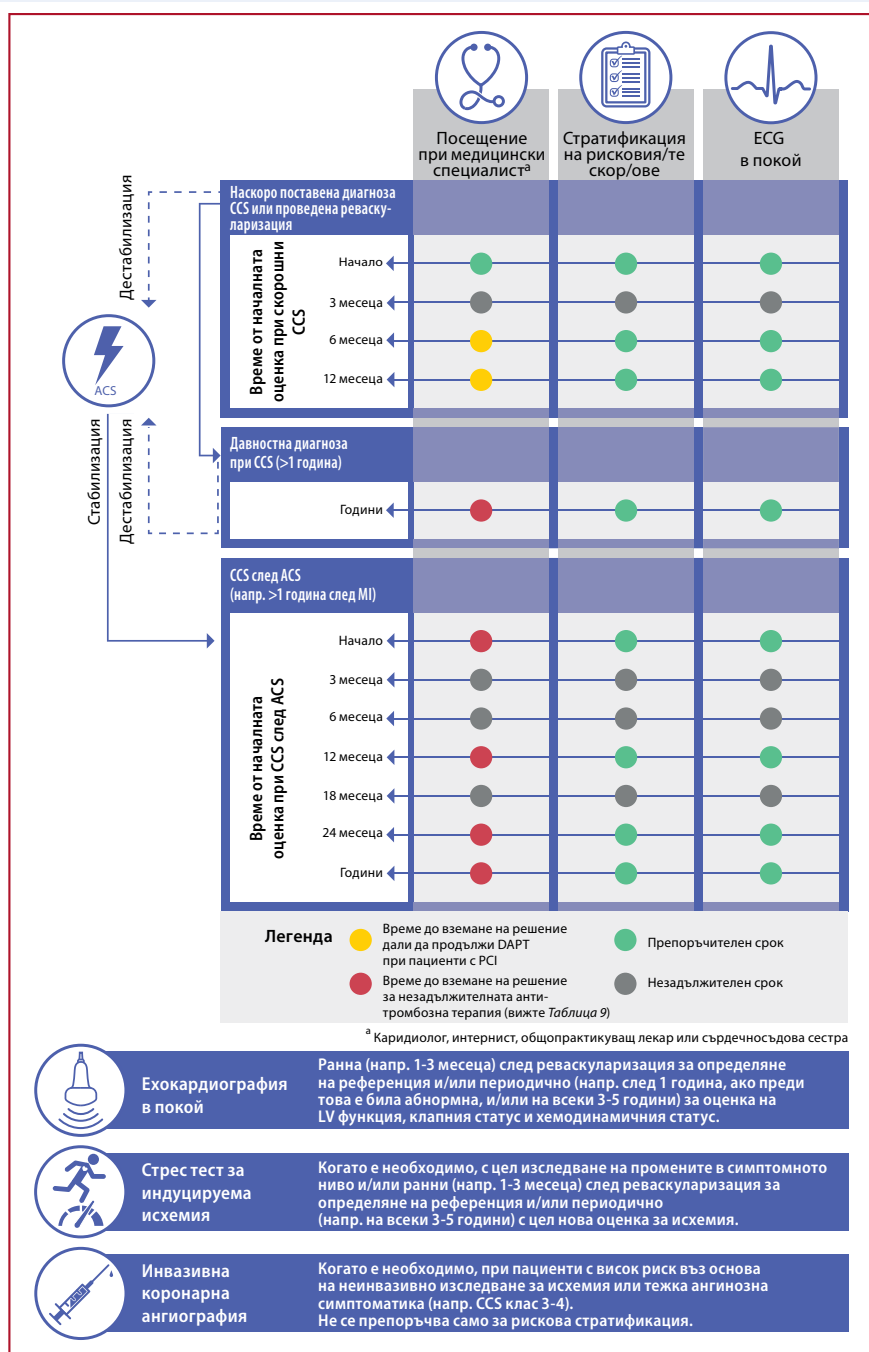
ние препоръчваме най-малко два контролни прегледа през първата година на проследяване. При пациент, който е имал LV дисфункция преди реваскуларизационната процедура или след ACS, трябва да се вземе предвид нова оценка 8–12 седмици след интервенцията. Сърдечната функция може да се е подобрила поради механизми, като възстановяване от миокардно зашеметяване или хибернация, които могат да бъдат овладяни чрез реваскуларизация.^{52,53} От друга страна, сърдечната функция може да се е влошила при наличие на други придружаващи CVD (напр. клапно заболяване, инфекция или възпаление, аритмия и т.н.). В такива случаи, други подобни увреждащи фактори трябва да бъдат идентифицирани и лекувани. Също така, след реваскуларизация може да се вземе предвид неинвазивна оценка за миокардна исхемия с цел изключване на остатъчна исхемия или документиране на остатъчна исхемия, като основа на последващи оценки във времето.

5.2. Пациенти >1 година след началната диагноза или след реваскуларизация

За оценка на пациентския риск е задължителна ежегодна сърдечносъдова оценка (кардиолог, общопрактикуващ лекар или специализирана сестра), дори и когато пациентът е безсимптомен. Препоръчва се ежегодната оценка да включва общото клинично състояние на пациента и придържане към медикаментите, както и рисков профил (изразен в рисков скор). Лабораторни изследвания – които включват липиден профил, бъбречна функция и пълна кръвна картина, а евентуално и биомаркери – трябва да се правят на всеки 2 години.⁴⁵ Пациент с влошаващ се с времето рисков скор може да се нуждае от по-интензивна терапия или диагностични мерки, макар че все още няма доказателства за подобряване на клиничния изход в резултат на определена от рисков скор терапия.

ECG в 12 отвеждания трябва да бъде част от всеки преглед с цел определяне на сърдечната честота и сърдечния ритъм, откриване на промени предполагащи тиха исхемия/ инфаркт и за разпознаване на промени в специфични електрокардиографски сегменти (напр. PR, QRS и QT-интервал). Полезно може да бъде на всеки 3–5 години при видимо безсимптомни пациенти да се изследват LV функция (диастолна и систолна), клапния статус и сърдечните размери.^{52,53} В случаите на необяснима редукция на систолната LV функция, особено ако е сегментна, се препоръчва образна диагностика на анатомията на коронарните артерии. Може също така да бъде полезно на всеки 3–5 години да се прави неинвазивна оценка за тиха исхемия при видимо безсимптомни пациенти, за предпочитане чрез стрес образна диагностика. Коронарна СТА не трябва да се използва за проследяване на пациенти с уточнена CAD, предвид липсата на функционална информация за исхемия, въпреки добрите възможности за морфологично изясняване. Коронарна СТА може все пак да бъде използвана по изключение, като например изобразяване на проходимостта на коронарни артериални байпас графове.

Липидният профил и гликемичният статус подлежат на периодична оценка с цел определяне на ефикасността на лечението и при пациенти без диабет с цел откриване на нововъзникнал диабет. Няма доказателства в подкрепа на



Фигура 10: Предложение за алгоритъм в зависимост от видовете пациенти, които се срещат най-често в доболнични звена за хронични коронарни синдроми. Честотата на контролните прегледи може да варира въз основа на клиничната преценка.

ACS = остри коронарни синдроми; CCS = хронични коронарни синдроми; DAPT = двойна антиромбоцитна терапия; ECG = електрокардиограма; LV = левокамерна; MI миокарден инфаркт; PCI = перкутанна коронарна интервенция.

^a Кардиолог, интернист, общопрактикуващ лекар или сърдечносъдова сестра.

препоръки за честотата на повторната оценка на рисковите фактори, но консенсусът подсказва ежегодна оценка.

В много проучвания повишените възпалителни маркери, особено високочувствителният С-реактивен протеин, също се свързват с повишен риск от усложнения при пациенти с и без CAD,²⁵ макар че силата на свързаност се поставя под въпрос, поради пристрастност в начина на

докладване и публикуване.³⁹⁹ В допълнение, фактор von Willebrand, интерлевкин-6 и N-терминален про-B-тип натриуретичен пептид (NT-proBNP) са доказани предиктори за клиничен изход.²⁵ Други лесно установими биомаркери, за които е установено че предсказват прогнозата при пациенти с CCS включват сърдечна честота, хемоглобин и брой левкоцити.⁴⁰⁰ Скорове на базата на комбинация

от биомаркери може да бъдат по-успешни от отделните биомаркери. Комбинираният биомаркерен скор включващ високочувствителен С-реактивен протеин, топлинен шокс протеин 70 и фибрин-деградационни продукти е подобрил сигнификантно С-статистиката и нетния прекласификационен индекс в сравнение с базален модел използващ клинични данни.⁴⁰¹ Подобни данни се съобщават за комбинация от високочувствителен сърдечен тропонин Т, NT-proBNP и LDL-C.³⁹⁸ Няколко проучвания са показали, че генетичните рискови скорове подобряват рисковата предикция над традиционните рискови фактори в извадки от общото население^{402,403} и че предсказват рекурентни усложнения в популации с налични CCS.^{404–407} Макар че използването на няколко отделни и съчетани биомаркери има допълнителна прогностична стойност, понастоящем няма доказателства, че рутинната им употреба води до подобрене на грижите. Въпреки това, тези измервания могат да играят роля при избрани пациенти (напр. когато се направят изследвания за аномалии на хемостазата при пациенти с прекаран MI без конвенционални рискови фактори или голяма фамилна анамнеза за CAD).

Пациенти с недвусмислени симптоми насочващи към ACS трябва експедитивно да бъдат насочени за оценка в съответствие със сегашните препоръки за диагностика и лечение. Сред пациенти с по-противоречиви симптоми се препоръчва образна стрес диагностика,⁴⁰⁸ а ако тя не е налична, а ECG е подходяща за идентификация на исхемия, като алтернатива може да се използва работна стрес електрокардиография. При пациенти с тежка ангина и високорисков клиничен профил се препоръчва директно насочване за ICA, при условие че в катетеризационната лаборатория има възможност за специализирана физиологична оценка на хемодинамичната значимост на стенозата [т.е. едновременно невълново отношение (iwFR) или FFR]. ICA се препоръчва също така при пациенти с данни за сигнификантна исхемия получени при неинвазивно тестване.

6. Ангина без обструктивна болест в епикардните коронарни артерии

В клиничната практика често се среща изразено несъответствие между получените данни за коронарната анатомия, наличната симптоматика и резултатите от неинвазивните тестове.¹³ При такива пациенти е необходимо повишено внимание, тъй като ангина при необструктивна болест насочва към повишен риск от нежелани клинични събития.¹⁴ Ниската диагностична продуктивност на ICA може да се обясни с наличието на: (i) стенози с лека или умерена ангиографска тежест или дифузни коронарни стенози с подценена функционална значимост, идентифицирани от ICA; (ii) нарушения засягащи микроцируляторното русло, които не се поддават на разграничение с ангиографските методи; и (iii) динамични стенози на епикардните съдове причинени от коронарен спазъм или вътремускулни мостове, които не са изобразени по време на СТА или ICA. Интракоронарните измервания на налягането са полезни за избягване на първия от тези сценарии. При диагностична обработка пациенти с ангина и/или миокардна исхемия показващи коронарни стенози с неискемични стойности на FFR или iwFR може да бъдат обозначени и като имащи необструктивна епикардна болест.

Наличието на отчетливи ангинозни симптоми и патологични неинвазивни тестове при пациенти с необструктивни епикардни съдове трябва да доведе до суспекция за необструктивна причина за исхемия. Доста често и главно в резултат на персистирание на симптоматиката, пациенти с ангина без обструктивна болест биват подлагани на много диагностични тестове, включително повторна коронарна СТА или ICA, които допринасят за повишаване на разходите за здравеопазване.⁴⁰⁹ Тъй като диагностичните алгоритми за изследване на микроцируляторните или вазомоторните коронарни нарушения често не са внедрени, рядко се стига

Препоръки при пациенти с дълготрайна диагноза хроничен коронарен синдром

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
Препоръчва се периодично посещение при сърдечносъдов здравен специалист с цел нова оценка на всяка потенциална промяна в рисковия статус на пациентите изискваща клинична оценка на мерките по отношение на промените в начина на живот, придържане към прицелните стойности на сърдечносъдовите рискови фактори и развитието на коморбидности, които могат да повлияят на лечението и последствията.	I	C
При пациенти с лека или липсваща симптоматика получаващи медикаментозно лечение, при които неинвазивната рискова стратификация показва висок риск и при които се обсъжда реваскуларизация с цел подобряване на прогнозата, се препоръчва инвазивна коронарна ангиография (когато е необходимо и FFR).	I	C
Коронарна СТА не се препоръчва като рутинно контролно изследване при пациенти с установена CAD.	III	C
Инвазивна коронарна ангиография не се препоръчва единствено с цел рискова стратификация.	III	C
Симптомни пациенти		
Препоръчва се нова оценка на статуса на CAD при пациенти с влошаваща се LV систолна функция, която не може да бъде отдалена на обратима причина (напр. продължителна тахикардия или миокардит).	I	C
Рискова стратификация се препоръчва при пациенти с нови или влошаващи се симптомни нива, за предпочитане с помощта на образна стрес диагностика или, като алтернатива, работна стрес ECG. ⁴⁰⁸	I	B
Препоръчва се бързо насочване за оценка на пациенти със значимо влошаване на симптоматиката.	I	C
Инвазивна коронарна ангиография (когато е необходимо с FFR/iwFR) се препоръчва с цел рискова стратификация при пациенти с тежка CAD, особено ако симптоматиката е рефрактерна на медикаментозно лечение или ако те са с високорисков клиничен профил.	I	C
CAD = коронарна артериална болест; СТА = компютърна томографска ангиография; ECG = електрокардиограма; FFR = фракционен резерв на кръвотока; iwFR = едновременно невълново отношение; LV = левокамерна.		
^a Клас на препоръките.		
^b Ниво на доказателственост.		

до окончателна диагноза подкрепена от обективни данни. Поради това, страхът и депресията при пациентите не са редки в тази клинична популация.^{410,411} За отбелязване, има доказателства, че използването на очертания по-долу структуриран системен подход за изследване на микроциркулаторните и вазомоторните нарушения при пациенти с необструктивна CAD подобрява диагностичните резултати.^{412,413} Нещо повече, RCT докладвало резултатите си през 2018 г., е установило, че при пациенти с необструктивна коронарна болест лечението, съобразено с резултатите от интракоронарно тестване [коронарен резерв на кръвотока (CFR), микроциркулаторно съпротивление и ацетилхолиново тестване], е довело до сигнификантна редукция на ангинозната симптоматика в сравнение с конвенционално ненасочено медикаментозно лечение.⁴¹⁴

6.1. Микроваскуларна ангина

Пациенти с микроваскуларна ангина типично получават ангина при усилие, имат данни за исхемия в неинвазивни тестове и нямат никакви или имат леки до умерени стенози (40–60%), установени с ICA или СТА, които се считат за функционално незначими.⁴¹⁵ Предвид сходството на ангинозната симптоматика, микроваскуларен произход на ангината се подозира закономерно след изключване на obstructивни епикардни коронарни стенози при диагностичната обработка на пациенти със suspectна миокардна исхемия. По време на натоварване или стрес при пациенти с микроваскуларна ангина рядко се развиват сегментни нарушения в кинетиката на LV стена.^{412,416} Някои пациенти могат да имат и смесен модел ангина с някои епизоди в покой, особено свързани с излагане на студено.

Вторична микроваскуларна ангина, в отсъствието на епикардна обструкция, може да се дължи на сърдечни или системни състояния, включително тези които причиняват LV хипертрофия (като хипертрофична кардиомиопатия, аортна стеноза и хипертонична сърдечна болест) или възпаление (като миокардит или васкулит).⁴¹⁷

6.1.1. Рискова стратификация

Наличието на микроциркулаторна дисфункция при пациенти с CCS има по-лоша прогноза, отколкото се мислеше преди, вероятно защото най-новите данни се базират на проследяване на пациенти, при които нарушенията на микроциркулацията са били обективно документирани с инвазивни или неинвазивни методи.^{418–423}

Микроциркулаторна дисфункция предшества развитието на епикардни лезии, особено при жени,⁴¹⁹ и е свързана с нарушен клиничен изход. Сред пациенти с диабет подложени на диагностично уточняване, тези без obstructивна епикардна болест, но с нарушен CFR, са имали сходно лоша дългосрочна прогноза, като тези с obstructивна епикардна болест.⁴²¹ При пациенти с несигнификантни коронарни стенози от FFR, наличието на нарушен CFR е свързано с повече усложнения в дългосрочен план,^{418,422,423} особено когато индексът на микроциркулаторно съпротивление (IMR) е също абнормен.⁴²²

6.1.2. Диагноза

Вероятността за микроциркулаторен произход на ангина трябва да се вземе предвид при пациенти с отчетлива ангина, патологични неинвазивни функционални тестове и

коронарни съдове, които са нормални или с леки стенози считани за функционално несигнификантни при ICA или СТА. Едно от предизвикателствата при извършване на подробна оценка на микроваскуларната функция е тестване на двата главни механизма на дисфункция поотделно: нарушена микроциркулаторна проводимост и артериоларна дисрегулация.^{424–426} Въпреки това, определянето кой от тези два механизма е нарушен има решаващо значение за медикаментозното лечение, което се назначава с цел за облекчаване на оплакванията при пациента.⁴¹⁴

Нарушена микроциркулаторна проводимост може да се диагностицира чрез измерване на CFR или минимално микроциркулаторно съпротивление (обратното на проводимост). CFR може да се измери неинвазивно с трансторакална Доплер ехокардиография [чрез изобразяване на кръвотока в лявата предна десцендентна коронарна артерия (LAD)],⁴²⁷ ядрено-магнитен резонанс (индекс на миокардна перфузия)^{428–430} или PET.⁴³¹ Микроциркулаторното съпротивление може да се измери в катетеризационната лаборатория чрез комбиниране на интракоронарното налягане с данни получени с термодилуция (за изчисляване на IMR) или скорост на кръвотока с Доплер (за изчисляване на хиперемичното микросъдово съпротивление или HMR).^{432,433} Интракоронарната хемодилуция, както и Доплера, позволяват изчисляването на CFR. За вземане на решение стойностите на $IMR \geq 25$ единици или $CFR < 2.0$ са показатели за нарушена микроциркулаторна функция.⁴¹⁴ CFR, както и IMR, се измерват обичайно чрез приложение на венозни вазодилатори, като аденозин или регаденосон.

От друга страна, диагностицирането на артериоларна дисрегулация изисква оценка на ендотелната функция в коронарната микроциркулация чрез селективна интракоронарна ацетилхолинова инфузия (вижте раздел 6.5). При наличие на дисфункционален съдов ендотел или нарушена функция на гладкомускулните клетки, ацетилхолинът (ендотел-зависим вазодилатор, който действа и директно върху гладкомускулните клетки) отключва парадоксална артериоларна вазоконстрикция.⁴³⁴ Така, при пациенти с микроваскуларна ангина и артериална дисрегулация ацетилхолиновата провокация най-вероятно ще отключи микроваскуларен спазъм. Този артериоларен отговор към ацетилхолин причинява ангинозни симптоми с или без едновременно исхемични ECG промени, както и намаляване на скоростта на коронарния кръвоток, ако едновременно се извършат измервания с Доплер. Периферната пулсова тонометрия по време на реактивна хиперемия може също да разкрие нарушена системна ендотелна функция при пациенти с ангина и необструктивна CAD.⁴³⁵

6.1.3. Лечение

Лечението на микроваскуларната ангина трябва да бъде насочено към доминиращия механизъм на микроциркулаторна дисфункция. При пациенти с нарушен CFR < 2.0 или $IMR \geq 25$ единици и негативен ацетилхолинов провокационен тест има показания за бета-блокери, ACE инхибитори и статини, заедно с промени в начина на живот и редукция на телесното тегло.^{436,437} Пациенти развиващи ECG промени и ангина в отговор на ацетилхолинова провокация, но без тежка епикардна вазоконстрикция (което подсказва микроваскуларен спазъм) може да бъдат лекувани като пациенти с вазоспастична ангина. Ефективността на адаптирана стратегия за лечение е била изследвана в изпитване CorMiCa със 151 ранодомизирани пациенти към стратифицирано медикаментозно лечение (на

Изследвания при пациенти със суспектна коронарна микроваскуларна ангина

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
CFR с водач и/или измервания на микроциркулаторното съпротивление трябва да се вземат предвид при пациенти с персистираща симптоматика, но коронарни артерии, които са ангиографски нормални или с умерени стенози при запазени iwFR/FFR. ^{412,413}	IIa	B
Интракоронарно приложение на ацетилхолин с ECG мониториране може да се вземе предвид по време на ангиография, ако коронарните артерии са ангиографски нормални или с умерени стенози при запазени iwFR/FFR с цел оценка за микроваскуларен вазоспазъм. ^{412,438–440}	IIb	B
Трансторакален Доплер на LAD, CMR и PET може да се вземат предвид с цел неинвазивна оценка на CFR. ^{430,432,441}	IIb	B

CFR = резерв на коронарния кръвоток; CMR = сърдечен ядрено-магнитен резонанс; ECG = електрокардиограма; FFR = фракционен резерв на кръвотока; iwFR = едновременно неволново отношение; LAD = лява предна десцендентна коронарна артерия; PET = позитрон-емисионна томография.

^a Клас на препоръките.

^b Ниво на доказателственост.

базата на резултатите от CFR, IM и ацетилхолиново тестване) vs. група със стандартни грижи (включително симулативна интвенционална диагностична процедура). След 1 година е установена сигнификантна разлика в ангинозните скорове в полза на пациентите попаднали в рамото със стратифицирано медикаментозно лечение.⁴¹⁴

6.2. Вазоспастична ангина

Вазоспастична ангина трябва да се подозира при пациенти с ангинозна симптоматика настъпваща предимно в покой със запазена поносимост към усилие. Вероятността за вазоспастична ангина нараства, когато пристъпите следват циркаден модел с повече епизоди през нощта и в ранните сутрешни часове. Пациентите са често по-млади и имат по-малко сърдечносъдови рискови фактори от пациентите с ангина при усилие, освен пушене на цигари.⁴⁴² Коронарен спазъм трябва да се подозира и при пациенти с проходимими коронарни стенове и персистираща ангина.^{443,444}

6.2.1. Диагноза

Диагнозата вазоспастична ангина се базира на откриване на преходни исхемични промени на ST-сегмента по време на ангинозен пристъп (обикновено в покой). Пациенти с ангина на Prinzmetal представляват специфична подгрупа, при която ангина в покой се съпровожда от преходна елевация на ST-сегмента.^{442,445} Тези ECG промени корелират с оклузия на проксималния съдов сегмент и дифузно дистално субоклузивно стеснение на епикардни съдове. Тъй като повечето пристъпи на вазоспастична ангина са самоограничаващи се, документирането на тези ECG промени е предизвикателство. Амбулаторно ECG мониториране, за предпочитане с 12-канален запис, може да бъде от полза при пациенти със суспектна вазоспастична ангина. Настъпването на отклонения в ST-сегмента при нормална сърдечна честота подкрепя вероятността за миокардна исхемия причинена от спазъм.

За успешно документиране на преходни промени на ST-сегмента при тези пациенти може да е необходимо удължено Holter мониториране (за >1 седмица). Може да се използва и амбулаторно ECG мониториране с цел оценка на резултатите от медикаментозната терапия целяща намаляване на честотата на вазоспастичните прояви.

СТА или ICA са показани при пациенти със суспектна вазоспастична ангина и документиран ECG промени с цел отхвърляне на наличието на фиксирана коронарна стеноза. Ангиографското документиране на коронарен спазъм изисква употреба на провокационен тест в катетеризационната лаборатория. Предвид ниската чувствителност на хипервентиляцията и на студения пресорен тест, интракоронарното приложение на ацетилхолин или ергоновин по време на ICA са предпочитаните провокационни тестове.⁴⁴² И двете фармакологични средства са безопасни, при условие че се прилагат със селективна инфузия в лявата или дясната коронарна артерии и че провокираният спазъм се овладява своевременно с интракоронарни нитрати. Нисък процент от пациентите могат да развият камерна тахикардия/камерно мъждене или брадиаритмии по време на провокационния тест (3.2 и съответно 2.7%), подобни на тези докладвани по време на спонтанни спастични пристъпи (7%).⁴⁴⁶ Венозното приложение на ергоновин при неинвазивни тестове не трябва да се поощрява, поради рискът от провокиране на продължителен спазъм в повече от един съд, който може да бъде много труден за овладяване и може да се окаже фатален.⁴⁴⁷

Провокационен тест за коронарен спазъм се счита за позитивен, когато предизвиква: (i) ангинозна симптоматика, (ii) исхемични ECG промени и (iii) тежка вазоконстрикция на епикардния съд. Ако тестът не успее да провокира всичките три компоненти, той трябва да се счита за несигурен.⁴⁴² Развитието на ангина в отговор на ацетилхолинови инжекции при отсъствие на ангиографски видим спазъм, с или без придружаващи промени на ST-сегмента, може да означава ми-

Препоръки за изследвания при пациенти със суспектна вазоспастична ангина

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
Препоръчва се, ако е възможно, ECG по време на ангина.	I	C
Инвазивна ангиография или коронарна СТА се препоръчват при пациенти с характерни епизоди на ангина в покой и промени на ST-сегмента, които преминават с нитрати и/или калциеви антагонисти, с цел определяне на размера на подлежащата коронарна болест.	I	C
Амбулаторно мониториране на ST-сегмента трябва да се вземе предвид с цел идентификация на отклоненията на ST-сегмента при липса на повишена сърдечна честота.	IIa	C
Трябва да се вземе предвид интракоронарен провокационен тест с цел идентифициране на коронарен спазъм при пациенти с нормална нахodka или необструктивни лезии в коронарната ангиография и клинична картина на коронарен спазъм с цел диагностика на мястото и определяне на модела на спазъма. ^{412,414,438–440}	IIa	B

СТА = компютърна томографска ангиография; ECG = електрокардиограма.

^a Клас на препоръките.

^b Ниво на доказателственост.

кровоаскуларен спазъм и се наблюдава често при пациенти представящи се с микроваскуларна ангина.⁴⁴⁵

6.2.2. Лечение

При пациенти с епикардни или микроциркулаторни вазомоторни нарушения CCBs и нитрати с удължено действие съставляват лечение на избор, в допълнение към контрол на сърдечносъдовите рискови фактори и промени в начина на живот.^{437,445} Доказано е, че нифедипин е ефективно средство за редукция на коронарния спазъм свързан с имплантация на стент.⁴⁴⁴

7. Скрининг за коронарна артериална болест при безсимптомни лица

В опит за намаляване на голямото обременяване с коронарна смърт при безсимптомни възрастни, често като скрининг се извършват многократни изследвания на рискови маркери, както и стрес тестове. Европейските препоръки 2016 върху превенцията на CVD в клиничната практика са фокусирани върху тези проблеми в детайли.¹⁵ Тези препоръки бяха възприети за целите на нашите препоръки.

По принцип се препоръчва употребата на системи за оценка на риска, като SCORE (вижте и *Фигура 6*). Лица с фамилна анамнеза за преждевременна CAD трябва да бъдат скринирани за фамилна хиперхолестеролемия. Коронарни-

ят калциев скор, индексът глезен-мишница и каротидният ултразвук с цел откриване на плаки могат да осигурят важна информация относно атеросклеротичния риск при избрани пациенти, но рутинната употреба на биомаркери или други образни тестове за CAD не се препоръчват. Новите биомаркери имат допълнителна предиктивна стойност към класическите показатели,⁴⁴⁸ но нетното прекласификационно подобрене е все още скромно (7–18%) в сравнение например с коронарния калциев скор, който води до нетно прекласификационно подобрене с 66%.⁴⁴⁹

Само лица с висок риск от усложнения трябва да бъдат взети предвид за допълнително неинвазивно или инвазивно тестване. Няма данни как да се подходи при безсимптомни лица, при които е проведено тестване и имат позитивен резултат от теста извън списъка на указанията изброени в тези препоръки. Все пак, принципите на рисковата стратификация, както бяха описани по-горе при симптомни пациенти, са приложими и при тези лица.⁴⁵⁰ Важно е да се помни, че все още липсват данни демонстриращи подобрена прогноза след подходящо лечение на базата на нови биомаркери.

Важно е да се отбележи, че пациенти с карцином и провеждащо се онкологично лечение или хронични възпалителни заболявания, като възпалителни заболявания на червата, ревматоиден артрит и системен лупус еритематозус, може би заслужават по-интензивен рисков скрининг, консултации и лечение.^{451–454}

Лица, чиято професия включва обществена безопасност (напр. пилоти на самолети или шофьори на камиони или автобуси) или които са професионални или високопрофилни

Препоръки за скрининг за коронарна артериална болест при безсимптомни лица

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
Оценка на общия риск с помощта на система за оценка на риска, като SCORE, се препоръчва при безсимптомни лица на възраст >40 години без данни за CVD, диабет, CKD или фамилна хиперхолестеролемия.	I	C
Оценка на фамилната анамнеза за преждевременни CVD (дефинирани като фатални или нефатални усложнения на CVD или/и установена диагноза на CVD при роднини от първа линия с мъжки пол на възраст под 55 години или с женски пол на възраст под 65 години) се препоръчва като част от оценката за сърдечносъдов риск.	I	C
Препоръчва се всички лица на възраст <50 години с фамилна анамнеза за преждевременни CVD при роднини от първа линия (мъже <55-годишна възраст или жени <65-годишна възраст) или фамилна хиперхолестеролемия да бъдат скринирани с помощта на утвърден клиничен скор. ^{455,456}	I	B
Оценка на коронарния артериален калциев скор с компютърна томография може да се вземе предвид като рисков модификатор при оценката на сърдечносъдовия риск при безсимптомни лица. ^{449,457}	IIb	B
Откриването на атеросклеротична плака с каротиден артериален ултразвук може да се вземе предвид като рисков модификатор ^c при оценката на сърдечносъдовия риск при безсимптомни лица. ⁴⁵⁸	IIb	B
ABI може да се вземе предвид като рисков модификатор при оценката на сърдечносъдовия риск. ⁴⁵⁹	IIb	B
При високорискови безсимптомни възрастни (с диабет, сериозна фамилна анамнеза за CAD или когато предишни изследвания за оценка на риска подсказват висок риск от CAD), функционална образна диагностика или коронарна CTA може да се вземе предвид за оценка на сърдечносъдовия риск.	IIb	C
При безсимптомни възрастни (включително обездвижени възрастни обмислящи започване на програма с енергични натоварвания) може да се вземе предвид работна ECG с цел оценка на сърдечносъдовия риск, с особено обръщане на внимание на не-ECG маркери, като работен капацитет.	IIb	C
Кротидна ултразвукова IMT с цел оценка на сърдечносъдовия риск не се препоръчва. ⁴⁶⁰	III	A
При нискорискови недиабетни безсимптомни възрастни, коронарна CTA или функционална образна диагностика на исхемия не са показани с цел допълнителна диагностична оценка.	III	C
Рутинно изследване на циркулиращи биомаркери не се препоръчва с цел стратификация на сърдечносъдовия риск. ^{448,449,461,462}	III	B

ABI = индекс глезен-мишница; CAD = коронарна артериална болест; CKD = хронична бъбречна болест; CTA = компютърна томографска ангиография; CVD = сърдечносъдови заболявания; ECG = електрокардиограма; IMT = дебелина интима-медия; SCORE = Systematic COronary Risk Evaluation (система за количествена оценка на коронарния риск).

^a Клас на препоръките.

^b Ниво на доказателственост.

^c Прекласифицира по-добре пациентите към нискорискови или високорискови групи.

състезатели обикновено се подлагат на периодично тестване за оценка на работния капацитет и оценка за възможно сърдечно заболяване, включително CAD. Макар че данните оправдаващи такъв подход са недостатъчни, тези оценки може би се правят по законови медицински причини. Прагът за извършване на образен тест при такива лица може да бъде по-нисък отколкото при средния пациент. Иначе, при тези лица са приложими същите съображения обсъдени по-горе при други безсимптомни лица.

8. Хронични исхемични синдроми при конкретни обстоятелства

8.1. Сърдечносъдови коморбидности

8.1.1. Хипертония

Хипертонията е най-често срещаният сърдечносъдов рисков фактор и е тясно свързана с CCS. Праговете за дефиниране на хипертонията са предоставени в Таблица 10. Понижаването на BP може да редуцира сигнификантно големия сърдечносъдов риск, включително CHD. Метаанализ подсказва, че при всеки 10 mmHg понижение на систолното BP CAD може да се редуцира със 17%.⁴⁶³ По-строгите прицелни стойности на BP (офисно BP <130 mmHg) са свързани с благоприятен клиничен изход и са включени в препоръки 2018 на ESC/ESH за поведение при артериална хипертония.⁴⁶⁴ Препоръчва се хипертоници с CCS да бъдат лекувани до прицелни офисни стойности 130/80 mmHg, защото повишеното систолно BP ≥140 mmHg и диастолно BP ≥80 mmHg, но от друга страна систолно BP <120 mmHg и диастолно BP <70 mmHg са свързани с повишен риск^{465,466} (Таблица 10). Дали феномен на J-кривата съществува при пациенти с ревазкуляризирана CAD остава несигурно. При хипертоници с CHD, бета-блокери и RAS блокери могат да подобрят клиничния изход след MI.⁴⁶⁷ При пациенти със симптомна ангина бета-блокери и калциевите антагонисти са предпочитаните компоненти на стратегията за лекарствено лечение. Комбинацията от ACE и ARBs не се препоръчва за лечение на хипертония, поради

Таблица 10: Прагове на кръвно налягане за определяне на хипертония при различни видове измерване на кръвното налягане^{470–472}

Категория	Систолно BP (mmHg)	Диастолно BP (mmHg)
Офисно BP	≥140	и/или ≥90
≥80-годишна възраст	≥160	и/или ≥90
Амбулаторно BP		
Дневно (или в будно състояние)	≥135	и/или ≥85
Нощно (или в спящо състояние)	≥120	и/или ≥70
24 h	≥130	и/или ≥80
Домашно BP	≥135	и/или ≥85

BP = кръвно налягане.

Препоръки за лечение на хипертонията при хронични коронарни синдроми

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
Препоръчва се офисното BP да бъде контролирано до таргетни стойности: систолно BP 120–130 mmHg при обичайни пациенти и систолно BP 130–140 mmHg при по-възрастни пациенти (на възраст >65 години). ^{463–467,470–472}	I	A
При хипертензивни пациенти със скорошен MI се препоръчват бета-блокери и RAS блокери. ⁴⁶⁷	I	A
При пациенти със симптомна ангина се препоръчват бета-блокери и/или CCBs. ⁴⁶⁷	I	A
Комбинацията от ACE инхибитори и ARBs не се препоръчва. ^{468,469}	III	A

ACE = ангиотензин конвертиращ ензим; ARB = ангиотензин рецепторен блокери; BP = кръвно налягане; CCB = калциев антагонист; RAS = ренин-ангиотензинова система.

^a Клас на препоръките.

^b Ниво на доказателственост.

по-високите бъбречни нежелани последствия, без благоприятно повлияване на резултатите.^{468,469}

8.1.2. Клапни сърдечни заболявания (включително планова транскатетърна аортна клапна имплантация)

Коронарна ангиография за оценка на CAD се препоръчва преди клапна хирургия или когато се планира перкутанна клапна интервенция с цел да се определи дали е необходима ревазкуларизация. При пациенти с нисък риск от CAD или при които конвенционалната ICA е технически невъзможна

Препоръки при клапни заболявания при хронични коронарни синдроми⁴⁷⁶

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
ICA се препоръчва преди клапна хирургия и при някои от следните фактори: анамнеза за CVD, suspectна миокардна исхемия, LV систолна дисфункция, мъже на възраст >40 години и жени след менопауза, един или повече сърдечносъдови рискови фактори.	I	C
ICA се препоръчва за оценка при умерена до тежка функционална митрална регургитация.	I	C
Коронарна СТА трябва да се вземе предвид като алтернатива на коронарна ангиография преди клапна интервенция при пациенти с тежка сърдечна клапна болест и ниска вероятност за CAD.	IIa	C
PCI трябва да се вземе предвид при пациенти подлежащи на транскатетърна аортна клапна имплантация и диаметърна стеноза на коронарна артерия >70% в проксимални сегменти.	IIa	C
При тежка клапна сърдечна болест стрес тест не трябва да се използва рутинно за откриване на CAD, поради ниска диагностична стойност и потенциални рискове.	III	C

CAD = коронарна артериална болест; СТА = компютърна томографска ангиография; CVD = сърдечносъдови заболявания; ICA = инвазивна коронарна ангиография; LV = левокамерна; PCI = перкутанна коронарна интервенция.

^a Клас на препоръките.

^b Ниво на доказателственост.

или е свързана с повишен риск, може да се вземе предвид коронарна СТА. Комбинацията от PCI и транскатетърна аортна клапна имплантация изглежда оправдана и безопасна, но са необходими повече данни преди даване на окончателни препоръки.^{473,474} Рутинното използване на стрес тест за откриване на CAD съчетана с тежка симптомна клапна болест не се препоръчва, поради ниска диагностична стойност и потенциален риск. Симптом-лимитирано стрес тестване при пациенти с клапно сърдечно заболяване изглежда безопасно и може да бъде полезно за разкриване на симптоми при безсимптомни пациенти или при пациенти с противоречива симптоматика.⁴⁷⁵

8.1.3. След сърдечна трансплантация

Проследяването и оценката на пациенти с дългосрочна преживяемост след сърдечна трансплантация изисква специфична квалификация. Трансплантационната CAD е до голяма степен имунен феномен и остава сигнификантна причина за заболяемост и смъртност.⁴⁷⁷ За оценка на трансплантационна CAD се препоръчва ICA, която трябва да се провежда ежегодно в продължение на 5 години след трансплантация. След този срок, при липса на значими нарушения ангиография може да се прави веднъж на две години. За оценка на васкулопатия при сърдечен алографт и плакова стабилност може да бъдат полезни вътресъдови ултразвукови изследвания.⁴⁷⁸ Възможните варианти за лечение на CAD при реципиенти на трансплантат включват фармакотерапия и реваскуларизация. PCI на трансплантирано сърце стана общоприета терапия.⁴⁷⁹

8.2. Не-сърдечносъдови коморбидности

8.2.1. Карцином

Появата на CAD при пациенти с активен карцином зачестява^{451,452} като страничен ефект от онкологичното лечение (напр. лъчелечение на гръдния кош/медиастинум, кардиотоксична химиотерапия или имунотерапии) или в резултат на продължителни онкотерапии при лица в напреднала възраст. CAD при пациенти с активен карцином е свързана с предизвикателства за клиницистите, тъй като лечебните решения трябва да бъдат подложени на индивидуализирано обсъждане въз основа на очакваната продължителност на живота, допълнителни коморбидности, като тромбоцитопения, повишена тромбогенност и тенденция към хемора-

гия, както и потенциални взаимодействия между лекарства използвани за лечение на CCS и антинеопластични лекарства. При пациенти с карцином с подчертана немощност се препоръчват най-малко инвазивни реваскуларизационни процедури. За допълнителна информация, вижте доклада на ESC за сърдечносъдовата токсичност на онкологичното лечение.⁴⁸⁰

8.2.2. Захарен диабет

Захарният диабет води до близо двукратно повишение на риска от CAD⁴⁸¹ и по тази причина се препоръчва контрол на рисковите фактори с цел превенция на CVD. Систолното BP при пациенти с диабет трябва да има за цел стойности ≤ 130 mmHg, ако се понасят, но не и < 120 mmHg, а диастолното BP – стойности < 80 mmHg, но не и < 70 mmHg.⁴⁸² Инициалното антихипертензивно лечение трябва да се състои от комбинация от RAS блокери и CCB или тиазиден/тиазидоподобен диуретик. ACE инхибиторите редуцират албуминурията и появата или прогресирането на диабетна нефропатия по-ефективно от други лекарствени класове.⁴⁸² Пациенти с диабет и CAD се считат за много високорискови; съответно LDL-C трябва да бъде понижен до < 1.8 mmol/L (< 70 mg/dL) или редуциран с $\geq 50\%$, ако базалният LDL-C е между 1.8 и 3.5 mmol/L (70 и 135 mg/dL).¹⁵ При мнозинството от пациентите с диабет и CAD се препоръчва таргетно ниво на гликирания HbA1c $< 7\%$ (< 53 mmol/L).^{483,484} Големи проучвания за

Препоръки при захарен диабет при хронични коронарни синдроми

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
Препоръчва се контрол на рисковите фактори (BP, LDL-C и HbA1c) до таргетите при пациенти с CAD и захарен диабет. ⁴⁸²⁻⁴⁸⁴	I	A
При безсимптомни пациенти със захарен диабет се препоръчва периодично ECG в покой с цел откриване на сърдечносъдови проводни нарушения, AF и тих MI.	I	C
Лечение с ACE инхибитор се препоръчва при пациенти с CCS и диабет с цел превенция на усложнения. ⁴⁸²	I	B
Натрий-глюкоза ко-транспортър 2 инхибиторите емпаглифлозин, канаглифлозин или дапаглифлозин се препоръчват при пациенти с диабет и CVD. ^{c 485-487}	I	A
Глюкагон-подобен пептид-1 рецепторен агонист (лираглутид или семаглутид) се препоръчва при пациенти с диабет и CVD. ^{c 488-490}	I	A
При безсимптомни възрастни (на възраст > 40 години) с диабет, може да се вземе предвид функционална образна диагностика или коронарна СТА с цел модерна оценка на сърдечносъдовия риск. ^{491,492}	IIb	B

ACE = ангиотензин-конвертиращ ензим; AF = предсърдно мъждене; BP = кръвно налягане; CAD = коронарна артериална болест; CCS = хронични коронарни синдроми; СТА = компютърна томографска ангиография; CVD = сърдечносъдови заболявания; ECG = електрокардиограма; HbA1c = гликиран хемоглобин; LDL-C = холестерол в липопротеините с ниска плътност; MI = миокарден инфаркт.

^a Клас на препоръките.

^b Ниво на доказателственост.

^c Лечебен алгоритъм има в Препоръки 2019 на европейското кардиологично дружество/европейското дружество за проучване на диабета при захарен диабет, предиабет и сърдечносъдови заболявания.¹⁶

Препоръки при активен карцином при хронични коронарни синдроми

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
Решенията за лечение трябва да се базират на очакваната продължителност на живота, допълнителни коморбидности, като тромбоцитопения, повишена склонност към тромбоза и потенциални взаимодействия между лекарства използвани за овладяване на CCS и антинеопластични средства.	I	C
Ако е показана реваскуларизация при тежко симптомни пациенти с активен карцином и повишена неустойчивост, препоръчва се най-малко инвазивната процедура.	I	C

CCS = хронични коронарни синдроми.

^a Клас на препоръките.

^b Ниво на доказателственост.

безопасност върху нови глюкозо-понижаващи лекарства, а именно натрий-глюкоза ко-транспортър-2 инхибитори и глюкагон-подобни пептид-1 рецепторни агонисти, са демонстрирали сигнификантна редукция на сърдечносъдовите усложнения. Показанията за тяхната клинична употреба са описани в препоръки 2019 на ESC/европейска асоциация за проучване на диабета върху захарен диабет, предиабет и сърдечносъдови заболявания.¹⁶

ECG в 12-отвеждания се препоръчва като част от рутинната оценка с цел скрининг за проводни нарушения, LV хипертрофия и аритмии. Високата честота на сигнификантна CAD и твърде високата сърдечносъдова смъртност показват, че има полза от рутинен скрининг за CAD (с функционални образни тестове или коронарна СТА) при безсимптомни пациенти с диабет, но засега няма данни показващи подобрение в клиничния изход. Следователно, при безсимптомни пациенти с диабет не се препоръчва СТА.

8.2.3. Хронично бъбречно заболяване

CAD е с висока честота при пациенти с CKD и нарастващ брой пациенти подложени на PCI имат придружаваща CKD.⁴⁹³ С намаляване на GFR рискът от сърдечносъдова смъртност нараства линейно.⁴⁹⁴ Медицинското лечение за контрол на рисковите фактори (липиди, BP и глюкоза) може да подобри клиничния изход. По време на диагностичното уточняване на suspectна обструктивна CAD при пациенти с CKD трябва да се обърне специално внимание на факта, че ангина е по-рядка, а тихата исхемия по-честа.⁴⁹⁵ Допълнително, неинвазивното стрес тестуване показва намалена точност при пациенти с CKD.⁴⁹⁶ Употребата на йод-контрастно средство трябва да бъде сведена до минимум с цел превенция на допълнително влошаване на бъбречната функция. Решенията относно диагностиката и начина на лечение трябва да бъдат съобразени. Интересно е, че при пациенти с CKD в сравнение с тези без CKD има по-малка вероятност за прилагане на инвазивно лечение при CAD, макар че ползите от инвазивно поведение са документирани.⁴⁹⁷ Реваскуларизационните варианти при пациенти с CKD включват CABG и PCI. Метаанализи подсказват, че CABG е свързан с по-висок краткосрочен риск от смърт, инсульт и повторна реваскуларизация, докато PCI с ново поколение DES е свързана с по-висок дългосрочен риск от повторна реваскуларизация.^{498,499} Данните при

Препоръки при хронично бъбречно заболяване при хронични коронарни синдроми

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
Препоръчва се рисковите фактори да бъдат контролирани до таргетни стойности. ^{500–502}	I	A
Препоръчва се да се обърща специално внимание на потенциалното съобразяване на дозите на бъбречно излъчваните лекарства използвани при CCS.	I	C
Препоръчва се използването на йод-контрастни средства да бъде сведено до минимум при пациенти с тежка CKD и запазено образуване на урина с цел превенция на допълнително влошаване. ^{503,504}	I	B

CKD = хронична бъбречна болест; CCS = хронични коронарни синдроми.

^a Клас на препоръките.

^b Ниво на доказателственост.

пациенти на хемодиализа са силно ограничени, което прави трудно даването на общи препоръки за лечение.

8.2.4. Напреднала възраст

Остаряването предразполага пациентите към по-често появяване и по-голяма честота на CAD при мъже и жени. Пациентите в напреднала възраст (възраст >75 години) имат най-висок риск от смъртност и заболяемост свързани с CCS, към които се добавя висока честота на коморбидности (напр. хипертония, захарен диабет, CKD и т.н.).⁵⁰⁵ Макар че делът на по-възрастните пациенти с CAD нараства, тази популация обичайно е недостатъчно лекувана, недостатъчно диагностицирана и недостатъчно представена в клинични изпитвания. Пациентите в напреднала възраст обикновено се представят с нетипична симптоматика, която може да забави правилната диагноза. Лечението на CCS при по-възрастните се затруднява от по-голяма податливост на усложнения при консервативните, както и при инвазивните стратегии, като хеморагия, бъбречна недостатъчност и неврологични нарушения, които се нуждаят от специално внимание. Препоръчва се, ако бъде избрана инвазивна стратегия за лечение на пациента, винаги когато е възможно да се използва радиален достъп с цел редукция на усложнения от мястото на достъп.^{506,507} При пациенти в напреднала възраст употребата на DES, в сравнение с голи метални стентове, в комбинация с кратка продължителност на DAPT е свързана със сигнификантни ползи относно безопасността и ефикасността.^{508,509}

Препоръки при пациенти в напреднала възраст с хронични коронарни синдроми

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
Препоръчва се обръщане на особено внимание на нежелани лекарствени реакции, непоносимост и предозиране при пациенти в напреднала възраст.	I	C
При пациенти в напреднала възраст се препоръчва използване на DES. ^{508,509}	I	A
Радиален достъп се препоръчва при пациенти в напреднала възраст с цел намаляване на хеморагичните усложнения от мястото на достъп. ^{506,507}	I	B
Препоръчва се диагностичните и реваскуларизационните решения да се базират на симптоматика, обхват на исхемията, немоощност, очаквана продължителност на живота и коморбидности.	I	C

DES = медикамент-излъчващи стентове.

^a Клас на препоръките.

^b Ниво на доказателственост.

8.3. Пол

Съставлявайки ≤30% от проучените популации, жените са значително непредставени в сърдечносъдови проучвания.⁵¹⁰ Тази пристрастност на набирането води до доказателствена недостатъчност, тъй като липсват базиращи се на пола рандомизирани контролирани проучвания, а повечето данни се извличат от метаанализи и post hoc анализи на изпитвания при пациенти с ACS. Разлики в представянето на симптомите, точността на диагностичните тестове за CAD и други фактори, които водят до различна сортировка, оценка или ранно лечение на жени в сравнение с мъже с миокард-

Препоръки по сексуални въпроси и хронични коронарни синдроми

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
Хормон-заместителна терапия не се препоръчва с цел намаляване на риска при жени след менопауза.	III	C

^a Клас на препоръките.

^b Ниво на доказателственост.

на исхемия, вероятно има принос за по-лошия клиничен изход при тях.^{511–514} Дали има истински полови разлики в смъртността след миокардна исхемия, дали те се дължат на по-голяма възраст или на висока честота на придружаващи заболявания при жени, остава не напълно изяснено. Стана ясно, че свързаните с пола разлики в смъртността са особено очевидни при по-млади пациенти, типично при тези на възраст <60 години.^{511,512,515} Причините за това зависимо от възрастта неравенство в клиничния изход остават неясни. Има тенденция жените да бъдат лекувани по-малко агресивно от мъжете.⁵¹⁵ Пациентските характеристики и лечение обаче не са единствена причина за половите разлики в клиничния изход, дори и след PCI.⁵¹² По тази причина се препоръчва жени, които се представят с признаци насочващи към сърдечна исхемия, да бъдат изследвани с повишено внимание, тъй като клиничната симптоматика би могла да бъде нетипична. Диагностичната точност на работната ECG е още по-ниска при жени отколкото при мъже, което отчасти е свързано с функционално нарушение, което предотвратява постигането на достатъчно натоварване при жените. Стрес ехокардиографията с натоварване или добутаминаов стрес е точен неинвазивен метод за откриване на обструктивна CAD и риска сред жени със суспектни CCS.⁵¹⁶ И жените, и мъжете са показали намаление на смъртността, когато са използвани ново поколение DES.^{517–519} Редукциите на смъртността са били сходни сред жени и мъже с липса на промяна в половите различия по отношение на клиничния изход.⁵¹² Жените имат повече усложнения след CABG и може би имат по-ви-

сок риск от смърт,^{520,521} особено при пациенти в напреднала възраст. Хормон-заместителната терапия при следменопаузални жени не намалява риска от исхемична миокардна болест (вижте *раздел 3.3.5*), поради което не се препоръчва за първична и вторична превенция.^{344,522,523}

8.4. Пациенти с рефрактерна ангина

Като рефрактерна ангина се обозначават продължително съществуващи симптоми (за ≥ 3 месеца), дължащи се на доказана обратима исхемия при наличие на обструктивна CAD, които не могат да бъдат контролирани чрез нарастваща медикаментозна терапия с употреба на фармакологични средства от втора и трета линия, байпас графтинг или стентирание включващо и PCI на хронична тотална оклузия. Честотата нараства при по-напреднала CAD, множество коморбидности и застаряване на населението. Качеството на живота на пациентите с рефрактерна ангина е ниско, с честа хоспитализация и висок разход на ресурси. Броят на потенциалните възможности за лечение се увеличава, но доказателственото ниво в подкрепа на безопасността им и ефикасността им варира от несъществуващо (в случая с трансмиокардно лазерно приложение) до обещаващо. RCTs с крайни точки, като тежест и честота на ангина, както и качество на живота, очевидно са нужни, заедно с оценка за безопасност. С цел потвърждаване на лечебна ефикасност са необходими изпитвания със симулационен дизайн на контролната група, защото плацебо-ефектът съпътства терапевтичния ефект. Най-добре е пациенти с рефрактерна ангина да бъдат лекувани в специализирани „клиники за ангина“ от опитни мултидисциплинарни тимове с цел избор на най-подходящия терапевтичен подход при конкретния пациент въз основа на точна диагноза на механизмите на болковия синдром. След изчерпване на конвенционалните антиисхемични цели (чрез повишаване на доставката на хранителен кръвоток и/или редукция на кислородната консумация), новите терапии могат да бъдат подредени по механизма си на действие: стимулация на образуването на колатерали, трансмурално

Таблица 11: Потенциални варианти на лечение при рефрактерна ангина и обобщение на данните от изпитвания

Терапия	Вид терапия	RCT	Вид контролна група	Брой включени пациенти
Външна контрапулсация	Усилена външна контрапулсация	MUST ⁵²⁴	Симулативна	139
Екстракорпорална шокова вълна	Терапия с нискоенергийна екстракорпорална шокова вълна	Не е налично	Не е налична	—
Констрикция на коронарния синус	Редуциращо устройство	COSIRA ⁵²⁵	Симулативна	104
Невромодуляция	Гръбначномозъчна стимулация	STARTSTIM ⁵²⁶	Не е налична	68
	Транскутанна електрическа невростимулация	Не е налично	Не е налична	—
	Субкутанна електрическа невростимулация	Не е налично	Не е налична	—
	Симпатектомия	Denby <i>et al.</i> ⁵²⁷	Плацебо	65
Генна терапия	Аденовирусен фибробластен растежен фактор 5	Не е налично	Не е налична	—
Автоложна клетъчна терапия	Мононуклеарни извлечени от костния мозък хематопоеични стволови клетки	RENEW ⁵²⁸	Плацебо	112

RCT = рандомизирано клинично изпитване.

Препоръки за варианти на лечение при рефрактерна ангина

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
Усиленa външна контрапулсация може да се вземе предвид с цел облекчаване на симптоматиката при пациенти с инвалидизираща ангина рефрактерна на оптимални медикаментозни и реваскуларизационни стратегии. ⁵²⁴	IIb	B
Редуциращо устройство за констрикция на коронарния синус може да се вземе предвид с цел облекчаване на симптомите на инвалидизираща ангина рефрактерна на оптимални медикаментозни и реваскуларизационни стратегии. ⁵²⁵	IIb	B
може да се вземе предвид с цел облекчаване на симптомите на инвалидизираща ангина рефрактерна на оптимални медикаментозни и реваскуларизационни стратегии. ⁵²⁶	IIb	B
Трансмиокардна реваскуларизация не се препоръчва при пациенти с инвалидизираща ангина рефрактерна на оптимални медикаментозни и реваскуларизационни стратегии. ⁵²⁹	III	A

^a Клас на препоръките.

^b Ниво на доказателственост.

препределение на кръвотока и невромодуляция на сърдечния болков синдром (Таблица 11).

И двете изпитвания STARTSTIM и RENEW (Efficacy and Safety of Targeted Intramyocardial Delivery of Auto CD34+ Stem Cells for Improving Exercise Capacity in Subjects With Refractory Angina) не са достигнали статистическа сила, поради преждевременно приключване на проучването. За отбелязване, обединен анализ на пациентско ниво с 304 пациенти включени в три двойно-слепи плацебо-контролирани проучвания на клетъчна терапия сред които е изпитването RENEW, са показали че активното лечение с автоложни хематопоетични клетки е имало сигнификантни ефекти върху времето на натоварване и честотата на ангината.⁵²⁸

Въз основа на позитивните резултати в две RCTs при малки групи пациенти, усилената външна контрапулсация и редуциращото устройство на коронарния синус представляват алтернативни възможности при пациенти с рефрактерна ангина, който са били резистентни след изчерпване на всички възможности за медицинска терапия и механична реваскуларизация. Контролираното стеснение на коронарния синус чрез имплантация на голямо устройство от неръждаема стомана повишава налягането в коронарния синус, което води до подобрена перфузия в територията на LAD.

Целият докладван опит с всички нови терапевтични варианти остава ограничен, което се отнася както за броя на лекуваните пациенти, така и за продължителността на проследяването. Необходими са по-големи RCTs с цел дефиниране на ролята на всеки метод на лечение при специфични подгрупи, ограничаване на дела на нон-респондерите и потвърждаване на полза надхвърляща потенциалните плацебо-ефекти.

9. Основни послания

- (1) Решаващо значение за диагностиката и поведението при CCS има внимателната оценка на анамнезата на пациента, включително характеристика на ангинозната симптоматика и оценка на рисковите фактори и прояви на CVD, както и точно физикално изследване и базално тестване.
- (2) Освен когато обструктивна CAD може да се изключи само на базата на клинична оценка, като начален тест за изключване или потвърждаване на диагнозата CCS може да се използва неинвазивен функционален образен метод или анатомична образна диагностика с коронарна СТА.

- (3) Изборът на началния неинвазивен диагностичен тест се базира на РТР, възможностите на теста да потвърди или изключи обструктивна CAD, характеристиките на пациента, локалната експертиза и възможностите за извършване на теста.
- (4) При вземане на решение за реваскуларизация трябва да се вземе предвид анатомичната, както и функционалната оценка. Необходима е или неинвазивна, или инвазивна функционална оценка, за да бъде преценено дали ангиографската стеноза е свързана с миокардна исхемия, освен когато е много високостепенна (>90% диаметърна стеноза).
- (5) Оценката на риска служи за идентификация на пациенти с CCS с висок риск от усложнения, за които се очаква да имат прогностична полза от реваскуларизация. Рисковата стратификация включва оценка на LV функция.
- (6) Пациенти с висок риск от усложнения трябва да бъдат подложени на инвазивно изследване с готовност за реваскуларизация, дори когато те са с лека или липсваща симптоматика.
- (7) Осъществяването на здравословен начин на живот намалява риска от последващи съдечносъдови усложнения и смърт и допълва подходящата терапия за вторична превенция. Клиницистите трябва да препоръчват и поощряват необходимите промени в начина на живот при всеки клиничен преглед.
- (8) Когнитивните поведенчески намеси, като помагане на пациентите да си поставят реалистични цели, да се самонаблюдават, да си направят план как да приложат промените и да се справят с трудни ситуации, да си изработят сигнали за напомняне и да си организират социална подкрепа, са ефективни средства за поведенческа промяна.
- (9) Мултидисциплинарният тим може да помогне на пациента да постигне промени в начина на живот и да бъдат обсъдени трудно преодолими аспекти на поведението и на риска.
- (10) Антиисхемичното лечение трябва да бъде съобразено с конкретния пациент на базата на коморбидности, придружаващи терапии, очаквана поносимост и спазване и предпочитанията на пациента. Изборът на антиисхемични лекарства за лечение на CCS трябва да бъде съобразен със сърдечната честота на пациента, ВР и LV функция.
- (11) Бета-блокери и/или CCBs остават лекарствата от първа линия при пациенти с CCS. Бета-блокери се препоръчват при пациенти с LV дисфункция или HF с понижена изтласкваща фракция.

- (12) Нитратите с удължено действие предизвикват толеранс със загуба на ефикасност. Това налага предписване на ежедневен свободен от нитрат или ниско-нитратен интервал ~10–14 h.
- (13) Анти тромбозната терапия е основна част от вторичната превенция при пациенти с CCS и налага повишено внимание. При пациенти с предшестваш MI, които са с висок риск от исхемични усложнения и нисък риск от фатална хеморагия, трябва да се вземе предвид дългосрочна DAPT с аспирин и P2Y₁₂ инхибитор или много ниска доза ривароксабан, освен когато те имат показание за ОАС, например AF.
- (14) Статини се препоръчват при всички пациенти с CCS. ACE инхибитори (или ARBs) се препоръчват при наличие на HF, диабет или хипертония и трябва да се вземат предвид при високорискови пациенти.
- (15) Инхибитори на протонната помпа се препоръчват при пациенти получаващи аспирин или комбинирана анти-тромбозна терапия, които са с висок риск от гастроинтестинална хеморагия.
- (16) Трябва да се положат усилия на пациента да се обясни значението на доказани прескрипции с цел повишаване на придържането към лечение, а повторното терапевтично обучение при всеки преглед има важно значение.
- (17) Пациенти с дълготрайна диагноза CCS се нуждаят от периодични прегледи с цел оценка за потенциални промени в рисковия статус, придържане към лечебните таргети и откриване на нови коморбидности. При наличие на влошаваща се симптоматика и/или повишен рисков статус се препоръчват повторни образни стрес тестове или ICA с функционално тестване.
- (18) При безсимптомни пациенти с дълготрайна диагноза CCS на всеки 3–5 години може да се планира оценка на миокардната и клапната функция и на сърдечните размери, както и функционален тест за отхвърляне на сигнификантна миокардна тиха исхемия.
- (19) При пациенти с несигнификантна епикардна CAD и обективни данни за исхемия трябва да се вземе предвид оценка на коронарната вазомоторна функция.

10. Пропуски в доказателствата

10.1. Диагноза и оценка

Необходима е повече информация за ефектите на различни рискови фактори, биомаркери и коморбидности върху RPT за обструктивна CAD. Необходими са RCTs с достатъчна статистическа сила за сравняване на ефективността на различни диагностични стратегии и за изясняване как да се постигне най-добра интеграция на диагностичните тестове с пациентските грижи по по критериите за клиничен изход и необходими здравни ресурси.

10.2. Оценка на риска

Има нужда от проучвания насочени към въпроса дали при пациенти с CCS и индуцирана исхемия при неинвазивно тестване началната инвазивна стратегия в допълнение към оптимална медикаментозна терапия подобрява клиничния изход. Необходими са по-големи изпитвания за потвърждаване на ползата от системно изследване на биомаркери при пациенти със суспектна обструктивна CAD.

10.3. Подход към начина на живот

Необходими са изследвания за откриване на най-ефективните методи за подкрепа на здравословния начин на живот при кратки или много кратки клинични прегледи и на поддържане на медикаментозното лечение и здравословния начин на живот във времето. Остават неясни дългосрочните сърдечносъдови ефекти на по-новите електронни цигари, както и тяхната ефективност за отказ от тютюнопушене.

Необходимо е по-нататъшна оценка на относителните ползи от интервални тренировки с висока интензивност спрямо упражнението с умерена интензивност при пациенти с CCS. Ползата от ограничаването на заседналия живот и най-подходящата „доза“ и вид физическа активност при пациенти с CCS са неизвестни, както са ефективността и рентабилността на нарастващото участие в сърдечна рехабилитация сред пациенти с CCS.

10.4. Фармакологично лечение

Нуждата и продължителността на бета-блокерна терапия след MI с цел поддържане на протективен ефект върху сърдечните усложнения при липса на LV систолна дисфункция са неизвестни.

При пациенти с CCS и без прекаран MI все още остава да се уточни дали сегашните антиисхемични лекарства подобряват прогнозата.

При пациенти с CCS трябва да се докаже дали началната употреба на антиисхемична терапия от втора линия (т.е. нитрати с удължено действие, ранолазин, никорандил, ивабрадин или триметазидин), самостоятелно или в комбинация с лекарство от първа линия (т.е. бета-блокери или CCB), превъзхожда комбинацията от бета-блокери с CCB за контролиране на ангинозната симптоматика и миокардната исхемия.

Ефикасността и безопасността на аспирин или алтернативна анти тромбозна терапия при пациенти с малка степен на атеросклеротична болест, като тази открита чрез коронарна CTA, изисква по-нататъшна оценка, включително на ефекта върху честотата на карцинома, както и върху сърдечносъдовите усложнения. Оптималната дългосрочна анти тромбозна терапия и стратегиите за индивидуализацията ѝ при пациенти с висок риск от исхемични усложнения са неустановени. Съответно, има нужда от клинични проучвания сравняващи ефикасността и безопасността на аспирин + P2Y₁₂ инхибитор с аспирин + фактор Ха инхибитор за определяне коя подгрупа може да бъде лекувана преференциално с една или друга стратегия. Потенциалните клинични ползи от монотерапия с тикагрелор при спрян аспирин засега остават недоказани.

Ролята на биомаркерите за статификация на риска от исхемични и хеморагични усложнения при пациентите се нуждае от изясняване, включително ролята на фактор-15 на растежната диференциация за контрол на хеморагичния риск с DAPT. Несигурно е какъв ефект ще имат новите липидопонижаващи стратегии върху нетната клинична полза от DAPT, придружени от приложението на други стратегии, като интензивно понижаване на BP и евентуално бъдещи селективни противовъзпалителни терапии.

10.5. Реваскуларизация

Необходими са допълнителни проучвания, включително RCTs, за оценка на функционалното спрямо анатомичното

насочване за CABG. Концепцията за пълна реваскуларизация и ефектът ѝ върху прогнозата се нуждае от нова оценка с проспективни сравнения на функционалните спрямо анатомичните основания за стентирание от една страна и байпас от друга страна. За отбелязване, в нито едно от RCTs сравняващи PCI с CABG досега не са използвани комбинирани анатомични и функционални критерии за PCI, т.е. стратегия, за която се предполага, че подобрява сигнификантно клиничния изход от PCI (регистър Syntax II).

10.6. Сърдечна недостатъчност и левокамерна дисфункция

Повечето от доказателствата от RCTs подкрепящи препоръките за употреба на лекарства и устройства при пациенти с хронична сърдечна недостатъчност се базират на кохорти със стабилна исхемична сърдечна болест и понижена LV функция. Пациенти с CCS нуждаещи се от остра или хронична механична подкрепа са до голяма степен изключени от клинични изпитвания и оптималното лечение на такива пациенти с лекарства и устройства по време на епизоди на остра декомпенсация не е достатъчно проучено.

10.7. Пациенти с дълготрайна диагноза хроничен коронарен синдром

Допълнителната стойност на приложението на рискови скорове за етапна оценка на риска при пациентите и още по-важно за определяне на интензивността на лечението се нуждае от изясняване.

Оптималните интервали от време за етапни прегледи се нуждаят от уточняване.

10.8. Ангина без обструктивна коронарна артериална болест

Разработването на безопасни и ефикасни нови фармакологични средства за това показание остава неудовлетворена потребност.

10.9. Скрининг при безсимптомни лица

Необходими са по-нататъшни проучвания на биомаркери и образни тестове за скрининг на CAD при безсимптомни лица. Нещо повече, има ограничени данни как да се подходи при безсимптомни лица, които се подлагат на тестване и имат позитивни резултати от теста, тъй като все още липсват доказателства демонстриращи подобряване на прогнозата след съответно лечение.

10.10. Коморбидности

Ролята на PCI при пациенти с аортна стеноза остава неопределена по отношение на показанията за коронарна реваскуларизация и избиране на подходящия момент спрямо клапната интервенция. Необходима е допълнителна информация как да бъдат адаптирани сърдечносъдовите терапии при пациенти с хронични възпалителни заболявания.

10.11. Пациенти с рефрактерна ангина

Необходими са по-големи RCTs и регистри за определяне на ролята на допълнителните методи на лечение при специфични подгрупи с цел намаляване на дела на нон-респондерите и потвърждаване на полза надхвърляща потенциалните плацебо-ефекти.

11. Послания „Какво да правим и какво да не правим“ от препоръките

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
Основни биохимични изследвания в началния диагностичен подход при пациенти със suspectна CAD		
Ако направената оценка насочва към клинична нестабилност или ACS, препоръчват се повторни изследвания на тропонин, за предпочитане с помощта на високо-чувствителен или свръхчувствителен анализ, с цел изключване на миокардно увреждане свързано с ACS	I	A
Следните лабораторни кръвни изследвания се препоръчват при всички пациенти:		
• Пълна кръвна картина (включително хемоглобин);	I	B
• Изследване на креатинин и оценка на бъбречната функция;	I	A
• Липиден профил (включително LDL-C).	I	A
Препоръчва се скринингът за захарен диабет тип 2 при пациенти със suspectен и установен CCS да се извърши с HbA1c и измервания на плазмената кръвна захар на гладно и да се добави перорален глюкозо-толерансен тест, ако резултатите от HbA1c и кръвната захар на гладно са неокончателни.	I	B
Оценка на тиреоидната функция се препоръчва в случай на клинична suspectия за тиреоидни нарушения.	I	C
Електрокардиограма в покой в началния диагностичен подход при пациенти със suspectна CAD		
ECG в 12 отвеждания в покой се препоръчва при всички пациенти с гръдна болка без очевидна несърдечна причина.	I	C
ECG в 12 отвеждания в покой се препоръчва при всички пациенти по време или веднага след епизод на ангина suspectна, че показва клинична нестабилност на CAD.	I	C
ST-сегментните промени записани по време на суправентрикуларни тахикардии не трябва да се използват като доказателство за CAD.	III	C
Амбулаторно електрокардиографско мониториране в началния диагностичен подход при пациенти със suspectна CAD		
Амбулаторно ECG мониториране се препоръчва при пациенти с гръдна болка и suspectни аритмии.	I	C
Амбулаторно ECG мониториране не трябва да се прилага като рутинно изследване при пациенти със suspectни CCS.	III	C

Продължава

Продължение

Ехокардиография в покой и CMR в началния диагностичен подход при пациенти със суспектна CAD		
Трансторакална ехокардиограма в покой се препоръчва при всички пациенти с цел: • Изключване на алтернативни причини за ангина; • Идентификация на сегментни нарушения в кинетиката на сърдечната стена насочващи към CAD; • Измерване на LVEF с цел рискова стратификация; • Оценка на диастолната функция.	I	B
Рентген на гръдния кош в началния диагностичен подход при пациенти със суспектна CAD		
Рентген на гръдния кош се препоръчва при пациенти с атипична картина, признаци и симптоми на HF или съмнение за белодробна болест.	I	C
Използване на образни диагностични изследвания в началния диагностичен подход при симптомни пациенти със суспектна CAD		
Неинвазивна функционална образна диагностика за миокардна исхемия или коронарна CTA се препоръчва като начално изследване за диагностициране на CAD при симптомни пациенти, при които обструктивна CAD не може да се изключи само с клинична оценка.	I	B
Препоръчва се изборът на начално неинвазивно диагностично изследване да се направи въз основа на клиничната вероятност за CAD и други особености на пациента, които влияят върху провеждането на изследването, локалната експертиза и достъпността до изследванията.	I	C
Функционална образна диагностика за миокардна исхемия се препоръчва, ако коронарната CTA е разкрила CAD с несигурна функционална значимост или е недиагностична.	I	B
Инвазивна коронарна ангиография се препоръчва като алтернативно изследване за диагностициране на CAD при пациенти с висока степен на клинична вероятност, тежка симптоматика рефрактерна на медикаментозна терапия или типична ангина при ниско ниво на натоварване и клинична оценка, която показва висок риск от усложнения. Трябва да има възможности за инвазивна функционална оценка, която да се използва за оценяване на стенозите преди реваскуларизация, освен когато е много високостепенна (>90% диаметърна стеноза).	I	B
Коронарна CTA не се препоръчва, когато обширна коронарна калцификация, неритмична сърдечна дейност, значително затлъстяване, неспособност за изпълнение на команди за спиране на дишането или други състояния правят получаването на добро качество на образа малко вероятно.	III	C
Откриването на коронарен калций с CT не се препоръчва с цел идентификация на лица с обструктивна CAD.	III	C
Извършване на работна ECG в началния диагностичен подход при симптомни пациенти със суспектна CAD		
Работна ECG се препоръчва с цел оценка на поносимост към натоварване, симптоми, аритмии, отговор на BP и риск от усложнения при избрани пациенти.	I	C
Препоръки за оценка на риска		
Рискова стратификация се препоръчва на базата на клинична оценка и на резултата от диагностичното изследване приложено първоначално с цел диагностициране на CAD.	I	B
Ехокардиография в покой се препоръчва за количествена оценка на LV функция при всички пациенти със суспектна CAD.	I	C
Рискова стратификация, за предпочитане с помощта на стресова образна диагностика или коронарна CTA (ако локалната експертиза и наличността позволява това), или като алтернатива работна стрес ECG (ако е възможно да се приложи значително натоварване и ECG позволява идентификация на исхемични промени), се препоръчва при пациенти със суспектна или новодиагностицирана CAD.	I	B
С цел сърдечносъдова рискова стратификация при симптомни пациенти с високорисков клиничен профил се препоръчва ICA допълнена от инвазивна физиологическа оценка (FFR), особено ако симптоматиката не се поддава достатъчно на медикаментозно лечение и се придвижда реваскуларизация целяща подобряване на прогнозата.	I	A
ICA допълнена от инвазивна физиологична оценка (FFR/iwFR) се препоръчва при пациенти с лека или никаква симптоматика, които са на медикаментозно лечение, а неинвазивната рискова стратификация показва висок риск от усложнения и се предвижда реваскуларизация целяща подобряване на прогнозата.	I	A
ICA не се препоръчва единствено с цел рискова стратификация.	III	C
Препоръки за подход към начина на живот		
Препоръчва се подобряване на компонентите на начина на живот в допълнение към подходящ фармакологичен подход.	I	A
Препоръчват се когнитивни поведенчески намеси с цел помагане на лицата да постигнат здравословен начин на живот.	I	A
Препоръчва се сърдечна рехабилитация на базата на физически упражнения като ефективно средство при пациенти с CCS с цел постигане на здравословен начин на живот и овладяване на рисковите фактори.	I	A
Препоръчва се привличане на мултидисциплинарни здравни специалисти (кардиолози, GPs, медицински сестри, диетолози, физиотерапевти, психолози и фармацевти).	I	A
Препоръчват се психологически намеси с цел овладяване на симптомите на депресия при пациенти с CCS.	I	B
Препоръчва се ежегодна противогрипна ваксинация при пациенти с CCS, особено по-възрастните от тях.	I	B

Продължава

Продължение

Препоръки за антиисхемични лекарства при пациенти с CCS		
Общи съображения		
Медикаментозното лечение на симптомни пациенти изисква едно или повече лекарства за облекчаване на ангина/исхемия в комбинация с лекарство/а за превенция на усложнения.	I	C
Препоръчва се пациентите да бъдат обучавани за болестта, рисковите фактори и стратегията на лечение.	I	C
Препоръчва се своевременна проверка на отговора при пациента към медикаментозните терапии (напр. 2–4 седмици след започване на лечението).	I	C
Облекчаване на ангина/исхемията		
Препоръчват се бързо действащи нитрати за незабавно облекчаване на ангина при усилие.	I	B
Показано е лечение от първа линия с бета-блокери и/или CCBs с цел контрол на сърдечната честота и симптоматиката.	I	A
Нитрати не се препоръчват при пациенти с хипертрофична обструктивна кардиомиопатия или в съчетание с приложение на фосфодиестеразни инхибитори.	III	B
Препоръки за превенция на усложненията		
Антитромбозна терапия при пациенти с CCS в синусов ритъм		
Аспирин 75–100 mg дневно се препоръчва при пациенти с предшестваш MI или реваскуларизация.	I	A
Клопидогрел 75 mg дневно се препоръчва като алтернатива на аспирин при пациенти с непоносимост към аспирин.	I	B
Антитромбозна терапия след PCI при пациенти с CCS в синусов ритъм		
Аспирин 75–100 mg дневно се препоръчва след стентирание.	I	A
Клопидогрел 75 mg дневно след подходящо насищане (напр. 600 mg или >5 дена поддържаща терапия) се препоръчва в допълнение към аспирин за 6 месеца след коронарно стентирание, независимо от вида на стента, освен когато е показана по-кратка продължителност (1–3 месеца), поради риск от настъпване на животозастрашаваща хеморагия.	I	A
Антитромбозна терапия при пациенти с CCS и AF		
Когато при пациент с AF, подходящ за приложение на NOAC, се инициира перорална антикоагулация, NOAC се препоръчва с предимство пред VKA.	I	A
Дългосрочна OAC терапия (NOAC или VKA с време в терапевтични граници >70%) се препоръчва при пациенти с AF и CHA2DS2-VASc скор ≥2 при мъже и ≥3 при жени.	I	A
Антитромбозна терапия след PCI при пациенти с AF или друго показание за OAC		
Препоръчва се при пациенти подлежащи на имплантация на коронарен стент перипроцедурно да се прилага аспирин и клопидогрел.	I	C
При пациенти, подходящи за приложение на NOAC, се препоръчва приложение с предимство на NOAC (апиксабан 5 mg b.i.d., дабигатран 150 mg b.i.d., едоксабан 60 mg o.d. или ривароксабан 20 mg o.d.) пред VKA в комбинация с антитромбоцитна терапия.	I	A
Употреба на тикагрелор или прасугрел не се препоръчва като част от тройна антитромбозна терапия с аспирин и OAC.	III	C
Употреба на инхибитори на протонната помпа		
Едновременна употреба на инхибитор на протонната помпа се препоръчва при пациенти получаващи монотерапия с аспирин, DAPT или монотерапия с OAC, които са с висок риск от гастроинтестинална хеморагия.	I	A
Липидопонижаващи лекарства		
Статини се препоръчват при всички пациенти с CCS.	I	A
Ако при пациента целта не е постигната с максимална поносима доза статин, препоръчва се комбинация с езетимиб.	I	B
При пациенти с много висок риск, които не постигат целта си с максимални поносими дози статин и езетимиб, се препоръчва комбиниране с PCSK9 инхибитор.	I	A
ACE инхибитори		
ACE инхибитори (или ARBs) се препоръчват, ако пациентът има други състояния (напр. HF, хипертония или диабет).	I	A
Други лекарства		
Бета-блокери се препоръчват при пациенти с LV дисфункция или систолна HF.	I	A
Общи препоръки за поведение при пациенти с CCS и симптомна HF дължаща се на исхемична кардиомиопатия и LV систолна дисфункция		
Препоръки за лекарствена терапия		
Диуретична терапия се препоръчва при симптомни пациенти с признаци на пулмонална или системна конгестия с цел облекчаване на симптомите на HF.	I	B
Бета-блокери се препоръчват като основни компоненти на лечение, поради ефикасността си да облекчават ангина и да намаляват заболяемостта и смъртността при HF.	I	A
ACE инхибиторна терапия се препоръчва при пациенти със симптомна HF или безсимптомна LV дисфункция след MI с цел облекчаване на симптоматиката и намаляване на заболяемостта и смъртността.	I	A
ARB се препоръчва като алтернатива при пациенти, които не понасят ACE инхибиция или ангиотензин рецепторен-неприлизин инхибитор при пациенти с персистираща симптоматика, въпреки оптимална медикаментозна терапия.	I	B

Продължава

Продължение

MRA се препоръчва при пациенти, които остават симптомни, въпреки достатъчно лечение с ACE инхибитор и бета-блокатор, с цел намаляване на заболяемостта и смъртността.	I	A
За устройства, коморбидности и реваскуларизация		
При пациенти със HF и брадикардия с високостепенен атриовентрикуларен блок, които се нуждаят от пейсиране, се препоръчва по-скоро CRT с пейсмейкър, отколкото деснокамерно пейсиране.	I	A
Имплантируем кардиовертер-дефибрилатор се препоръчва при пациенти с документирана камерна дисритмия, предизвикваща хемодинамична нестабилност (вторична превенция), както и при пациенти със симптомна HF и LVEF $\leq 35\%$, с цел намаляване на риска от внезапна смърт и общата смъртност.	I	A
CRT се препоръчва при симптомни пациенти със HF в синусов ритъм с продължителност на QRS ≥ 150 ms и QRS морфология на LBBB, и с LVEF $\leq 35\%$, въпреки оптималната медикаментозна терапия, с цел облекчаване на симптоматиката и намаляване на заболяемостта и смъртността.	I	A
CRT се препоръчва при симптомни пациенти със HF в синусов ритъм с продължителност на QRS 130–149 ms и QRS морфология на LBBB, и с LVEF $\leq 35\%$, въпреки оптималното медикаментозно лечение, с цел облекчаване на симптоматиката и намаляване на заболяемостта и смъртността.	I	B
Препоръчва се изчерпателно профилиране на риска и мултидисциплинарно поведение, включващо лечение на основни коморбидности, като хипертония, хиперлипидемия, диабет, анемия и затлъстяване, както и спиране на тютюнопушенето и модификация на начина на живот.	I	A
Миокардна реваскуларизация се препоръчва, когато ангината персистира, въпреки лечението с антиангинозни лекарства.	I	A
Препоръки при пациенти с дълготрайна диагноза CCS		
Безсимптомни пациенти		
Препоръчва се периодично посещение при сърдечносъдов здравен специалист с цел нова оценка на всяка потенциална промяна в рисковия статус на пациентите изискваща клинична оценка на мерките по отношение на промените в начина на живот, придържане към прицелните стойности на сърдечносъдовите рискови фактори и развитието на коморбидности, които могат да повлияят на лечението и последствията.	I	C
При пациенти с лека или липсваща симптоматика получаващи медикаментозно лечение, при които неинвазивната рискова стратификация показва висок риск и при които се обсъжда реваскуларизация с цел подобряване на прогнозата, се препоръчва инвазивна коронарна ангиография (когато е необходимо и FFR).	I	C
Коронарна СТА не се препоръчва като рутинно контролно изследване при пациенти с установена CAD.	III	C
Инвазивна коронарна ангиография не се препоръчва единствено с цел рискова стратификация.	III	C
Симптомни пациенти		
Препоръчва се нова оценка на статуса на CAD при пациенти с влошаваща се LV систолна функция, която не може да бъде отдалена на обратима причина (напр. продължителна тахикардия или миокардит).	I	C
Рискова стратификация се препоръчва при пациенти с нови или влошаващи се симптомни нива, за предпочитане с помощта на образна стрес диагностика или, като алтернатива, работна стрес ECG.	I	B
Препоръчва се бързо насочване за оценка на пациенти със значимо влошаване на симптоматиката.	I	C
Инвазивна коронарна ангиография (когато е необходимо с FFR/iwFR) се препоръчва с цел рискова стратификация при пациенти с тежка CAD, особено ако симптоматиката е рефрактерна на медикаментозно лечение или ако те са с високорисков клиничен профил.	I	C
Препоръки за изследвания при пациенти със суспектна вазоспастична ангина		
Препоръчва се, ако е възможно, ECG по време на ангина.	I	C
Инвазивна ангиография или коронарна СТА се препоръчват при пациенти с характерни епизоди на ангина в покой и промени на ST-сегмента, които преминават с нитрати и/или калциеви антагонисти, с цел определяне на размера на подлежащата коронарна болест.	I	C
Скрининг за CAD при безсимптомни лица		
Оценка на общия риск с помощта на система за оценка на риска, като SCORE, се препоръчва при безсимптомни лица на възраст >40 години без данни за CVD, диабет, CKD или фамилна хиперхолестеролемия.	I	C
Оценка на фамилната анамнеза за преждевременни CVD (дефинирани като фатални или нефатални усложнения на CVD или/и установена диагноза на CVD при роднини от първа линия с мъжки пол на възраст под 55 години или с женски пол на възраст под 65 години) се препоръчва като част от оценката за сърдечносъдов риск.	I	C
Препоръчва се всички лица на възраст <50 години с фамилна анамнеза за преждевременни CVD при роднини от първа линия (мъже <55-годишна възраст или жени <65-годишна възраст) или фамилна хиперхолестеролемия да бъдат скринирани за фамилна хиперхолестеролемия с помощта на утвърден клиничен скор.	I	B
Кротидна ултразвукова IMT с цел оценка на сърдечносъдовия риск не се препоръчва.	III	A
При нискорискови недиабетни безсимптомни възрастни, коронарна СТА или функционална образна диагностика на исхемия не са показани с цел допълнителна диагностична оценка.	III	C
Рутинно изследване на циркулиращи биомаркери не се препоръчва с цел стратификация на сърдечносъдовия риск.	III	B

Продължава

Продължение

Препоръки за лечение на хипертонията при CCS

Препоръчва се офисното BP да бъде контролирано до таргетни стойности: систолно BP 120–130 mmHg при обичайни пациенти и систолно BP 130–140 mmHg при по-възрастни пациенти (на възраст >65 години).	I	A
При хипертензивни пациенти със скоросен MI се препоръчват бета-блокери и RAS блокери.	I	A
При пациенти със симптомна ангина се препоръчват бета-блокери и/или CCBs.	I	A
Комбинацията от ACE инхибитори и ARBs не се препоръчва.	III	A

Препоръки при клапни заболявания при CCS

ICA се препоръчва преди клапна хирургия и при някои от следните фактори: анамнеза за CVD, суспектна миокардна исхемия, LV систолна дисфункция, мъже на възраст >40 години и жени след менопауза, един или повече сърдечносъдови рискови фактори.	I	C
ICA се препоръчва за оценка при умерена до тежка функционална митрална регургитация.	I	C
При тежка клапна сърдечна болест стрес тест не трябва да се използва рутинно за откриване на CAD, поради ниска диагностична стойност и потенциални рискове.	III	C

Препоръки при активен карцином при CCS

Решенията за лечение трябва да се базират на очакваната продължителност на живота, допълнителни коморбидности, като тромбоцитопения, повишена склонност към тромбоза и потенциални взаимодействия между лекарства използвани за овладяване на CCS и антинеопластични средства.	I	C
Ако е показана ревакуларизация при тежко симптомни пациенти с активен карцином и повишена неустойчивост, препоръчва се най-малко инвазивната процедура.	I	C

Препоръки при захарен диабет при CCS

Препоръчва се контрол на рисковите фактори (BP, LDL-C и HbA1c) до таргетите при пациенти с CAD и захарен диабет.	I	A
При безсимптомни пациенти със захарен диабет се препоръчва периодично ECG в покой с цел откриване на сърдечносъдови проводни нарушения, AF и тих MI.	I	C
Лечение с ACE инхибитор се препоръчва при пациенти с CCS и диабет с цел превенция на усложнения.	I	B
Натрий-глюкоза ко-транспортър 2 инхибиторите емплаглифлозин, канаглифлозин или дапаглифлозин се препоръчват при пациенти с диабет и CVD.	I	A
Глюкагон-подобен пептид-1 рецепторен агонист (лираглутид или семаглутид) се препоръчва при пациенти с диабет и CVD.	I	A

Препоръки при CKD при CCS

Препоръчва се рисковите фактори да бъдат контролирани до таргетни стойности.	I	A
Препоръчва се да се обръща специално внимание на потенциалното съобразяване на дозите на бъбречно излъчваните лекарства използвани при CCS.	I	C
Препоръчва се използването на йод-контрастни средства да бъде сведено до минимум при пациенти с тежка CKD и запазено образуване на урина с цел превенция на допълнително влошаване.	I	B

Препоръки при пациенти в напреднала възраст с CCS

Препоръчва се обръщане на особено внимание на нежелани лекарствени реакции, непоносимост и предозиране при пациенти в напреднала възраст.	I	C
При пациенти в напреднала възраст се препоръчва използване на DES.	I	A
Радикален достъп се препоръчва при пациенти в напреднала възраст с цел намаляване на хеморагичните усложнения от мястото на достъп.	I	B
Препоръчва се диагностичните и ревакуларизационните решения да се базират на симптоматика, обхват на исхемията, немоощност, очаквана продължителност на живота и коморбидности.	I	C

Препоръки по сексуални въпроси и CCS

Хормон-заместителна терапия не се препоръчва с цел намаляване на риска при жени след менопауза.	III	C
---	-----	---

Варианти на лечение при рефрактерна ангина

Трансмиокардна ревакуларизация не се препоръчва при пациенти с инвалидизираща ангина рефрактерна на оптимални медикаментозни и ревакуларизационни стратегии.	III	A
--	-----	---

ACE = ангиотензин-конвертиращ ензим; ACS = остри коронарни синдроми; AF = предсърдно мъждене; ARB = ангиотензин рецепторен блокер; b.i.d. = bis in die (два пъти дневно); BP = кръвно налягане; CHA2DS2-VASc = Cardiac failure, Hypertension, Age ≥ 75 [Doubled], Diabetes, Stroke [Doubled], Vascular disease, Age 65–74 and Sex category [Female] (Сърдечна недостатъчност, Хипертония, Възраст ≥ 75 [x2], Диабет, Инсулт [x2], Съдова болест, Възраст 65–74 и Полова категория [Жена]); CAD = коронарна артериална болест; CCB = калциев антагонист; CCS = хронични коронарни синдроми; CKD = хронична бъбречна болест; CMR = сърдечен ядрено-магнитен резонанс; CRT = сърдечна ресинхронизираща терапия; CTA = компютърна томографска ангиография; CVD = сърдечносъдови заболявания; DAPT = двойна антитромбоцитна терапия; DES = медикамент-излъчващ стент; ECG = електрокардиограма; FFR = фракционен резерв на кръвотока; GPs = общопрактикуващи лекари; HbA1c = гликиран хемоглобин; HF = сърдечна недостатъчност ICA = инвазивна коронарна ангиография; IMT = дебелина интима-медия; iwFR = едновременно невълново отношение (моментен резерв на кръвотока); LBBB = ляв бедрен блок LDL-C = холестерол в липопротеини с ниска плътност; LV = левокамерна; LVEF = левокамерна изтласкваща фракция; MI = миокарден инфаркт; MRA = минералкортикоид рецепторен антагонист; NOAC = не-витамин К антагонистичен перорален антикоагулант; OAC = перорален антикоагулант; o.d. = omni die (веднъж дневно); PCI = перкутанна коронарна интервенция; PCSK9 = пропротеин конвертаза субтилизин-кексин тип 9; RAS = ренин-ангиотензинова система; VKA = витамин К антагонист.

^a Клас на препоръките.

^b Ниво на доказателственост.

12. Допълнителни данни

Допълнителните данни с Допълнителни таблици и фигури, които допълват пълния текст – както и раздел 3 посветен на пациенти с ангина и/или диспнея и суспектна коронарна болест – могат да бъдат намерени в уебсайта на *European Heart Journal* и чрез уебсайта на ESC на www.escardio.org/guidelines.

13. Приложение

Автори/членове на работната група:

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, Paris, 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/Consorti 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.

Комитет за практически препоръки (CPG) в ESC: Stephan Windecker (Председател) (Швейцария), Victor Aboyans (Франция), Colin Baigent (Обединено кралство), Jean-Philippe Collet (Франция), Veronica Dean (Франция), Victoria Delgado (Нидерландия), Donna Fitzsimons (Обединено кралство), Christopher P. Gale (Обединено кралство), Diederick E. Grobbee (Нидерландия), Sigrun Halvorsen (Норвегия), Gerhard Hindricks (Германия), Bernard Jung (Франция), Peter Jüni (Канада), Hugo A. Katus (Германия), Ulf Landmesser (Германия), Christophe Leclercq (Франция), Maddalena Lettino (Италия), Basil S. Lewis (Израел), Bela Merkely (Унгария), Christian Mueller (Швейцария), Steffen Petersen (Обединено кралство), Anna Sonia

Petronio (Италия), Dimitrios J. Richter (Гърция), Marco Roffi (Швейцария), Evgeny Shlyakhto (Руска федерация), Iain A. Simpson (Обединено кралство), Miguel Sousa-Uva (Португалия), Rhian M. Touyz (Обединено кралство).

Национални кардиологични дружества към ESC участвали активно в процеса на ревизия на 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes.

Алжир: Algerian Society of Cardiology, Salim Benkhedda; **Австрия:** Austrian Society of Cardiology, Bernhard Metzler; **Беларус:** Belorussian Scientific Society of Cardiologists, Volha Sujayeva; **Белгия:** Belgian Society of Cardiology, Bernard Cosyns; **Босна и Херцеговина:** Association of Cardiologists of Bosnia and Herzegovina, Zumreta Kusljagic; **България:** Bulgarian Society of Cardiology, Vasil Velchev; **Кипър:** Cyprus Society of Cardiology, Georgios Panayi; **Чешка република:** Czech Society of Cardiology, Petr Kala; **Дания:** Danish Society of Cardiology, Sune Ammentorp Haahr-Pedersen; **Египет:** Egyptian Society of Cardiology, Hamza Kabil; **Естония:** Estonian Society of Cardiology, Tiia Ainla; **Финландия:** Finnish Cardiac Society, Tomi Kaukonen; **Франция:** French Society of Cardiology, Guillaume Cayla; **Грузия:** Georgian Society of Cardiology, Zurab Pagava; **Германия:** German Cardiac Society, Jochen Woehrl; **Гърция:** Hellenic Society of Cardiology, John Kanakakis; **Унгария:** Hungarian Society of Cardiology, Kálmán Tóth; **Исландия:** Icelandic Society of Cardiology, Thorarinn Gudnason; **Ирландия:** Irish Cardiac Society, Aaron Peace; **Израел:** Israel Heart Society, Doron Aronson; **Италия:** Italian Federation of Cardiology, Carmine Riccio; **(Република) Косово:** Kosovo Society of Cardiology, Shpend Elezi; **Киргизстан:** Kyrgyz Society of Cardiology, Erkin Mirrakhimov; **Латвия:** Latvian Society of Cardiology, Silvija Hansone; **Ливан:** Lebanese Society of Cardiology, Antoine Sarkis; **Литва:** Lithuanian Society of Cardiology, Ruta Babarskiene; **Люксембург:** Luxembourg Society of Cardiology, Jean Beissel; **Малта:** Maltese Cardiac Society, Andrew J. Cassar Maempel; **(Република) Молдова:** Moldavian Society of Cardiology, Valeriu Revenco; **Нидерландия:** Netherlands Society of Cardiology, G.J. de Grooth; **Северна Македония:** Macedonian FYR Society of Cardiology, Hristo Pejkov; **Норвегия:** Norwegian Society of Cardiology, Vibeke Juliebo; **Полша:** Polish Cardiac Society, Piotr Lipiec; **Португалия:** Portuguese Society of Cardiology, José Santos; **Румъния:** Romanian Society of Cardiology, Ovidiu Chioncel; **Руска федерация:** Russian Society of Cardiology, Dmitry Duplyakov; **Сан Марино:** San Marino Society of Cardiology, Luca Bertelli; **Сърбия:** Cardiology Society of Serbia, Ana Djordjevic Dikic; **Словакия:** Slovak Society of Cardiology, Martin Studencan; **Словения:** Slovenian Society of Cardiology, Matjaz Bunc; **Испания:** Spanish Society of Cardiology, Fernando Alfonso; **Швеция:** Swedish Society of Cardiology, Magnus Bäck; **Швейцария:** Swiss Society of Cardiology, Michael Zellwege; **Тунис:** Tunisian Society of Cardiology and Cardio-Vascular Surgery, Faouzi Addad; **Турция:** Turkish Society of Cardiology, Aylin Yildirim; **Украйна:** Ukrainian Association of Cardiology, Yuriy Sirenko; **Обединено кралство Великобритания и Северна Ирландия:** British Cardiovascular Society, Brian Clapp.

14. Източници

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, Alkadhi H, Leschka S, Desbiolles L, Meijis 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, Feuchtnr G, De Zordo T, Auer T, Plank F, Friedrich G, Pugliese F, Petersen SE, Davies LC, Schoepf UJ, Rowe GW, van Mieghem CA, van Driessche L, Sinitsyn V, Gopalan D, Nikolaou K, Bamberg F, Cury RC, Battle J, Maurovich-Horvat P, 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, parallel-group, 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, Thermaning 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 YY, 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, Herzog 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, Borgner 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, Goudevanos JA, Halvorsen S, Hindricks G, Kastrati 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, Galatius 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, Rosjo H, cSalyte 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, Hoefer 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, Buergle C, Potocki M, Noveanu M, Breidhardt 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**:21-26.
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, Rothembacher 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, Pyorala 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**:72-77.
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, Kalikazaros 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, Schreier 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, Hjelm Dahl 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**:58-65.
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; 2014-2016 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 2014-16 and 2016-18. Clinical practice of contrast echocardiography: recommendation by the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) 2017. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2017;**18**:1205-1205af.
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, Gheorghiadu 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, Alkadhi 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, Sinityn V, Bogaert J, Goetschalckx K, Schoepf UJ, Rowe GW, Schuijff JD, Bax JJ, de Graaf FR, Knuuti J, Kajander S, van Mieghem CA, Meijjs MF, Cramer MJ, Gopalan D, Feuchtner 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, Udelsion 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 contempo-

- rary 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. Versteilen 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**:e007019.
 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 VY, 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, Probert O, Curzen N, Johnson JB, Juni P, Fearon WF; FAME 2 Trial Investigators. Fractional flow reserve-guided PCI versus medical therapy in stable coronary disease. *N Engl J Med* 2012;**367**:991-1001.
 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, McClean 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, Wijeyesundera HC, Austin PC, Rezai 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**:e005462.
 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. Guert P, Deux JF, Bonello L, Sarra N, 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, Alexanderson E, Vitola J, Kraft O, Ozkan E, Sharma S, Purohit G, Dolenc Novak M, Meave A, Trevethan 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 (IAEA-SPECT/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. Neumann 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**:87-165.
 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, Baucum J, Moreno R, Meuwissen M, Mishkel G, van Geuns RJ, Levite H, Lopez-Palop R, Mayhew M, Serruys PW, Samady H, Piek JJ, Lerman A; ADVISE II Study Group. Prospective assessment of the diagnostic accuracy of instantaneous wave-free ratio to assess coronary stenosis relevance: results of ADVISE II international, multicenter study (ADenosine Vasodilator Independent Stenosis Evaluation II). *JACC Cardiovasc Interv* 2015;**8**:824-833.
 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, Asstress 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, Petraro 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, Hanssens 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 Franc.ais de la FFR-R3F. 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 RIPCORDER 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**:e000035.
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 (SCAI). *Cathet Cardiovasc Diagn* 1991;**24**:75-83.
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, Appelman Y, Arslan F, Barbato E, Chen SL, Di Serafino L, Dominguez-Franco AJ, Dupouy P, Esen AM, Esen OB, Hamlilos 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, Bucerius 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, Sjøli 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, Almalla 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, Speritus JA, Dada M, Kostuk WJ, Knudtson M, Harris CL, Sedlis SP, Zoble RG, Tittle 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, Urbanini 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**:86-97.
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, Dahan I, Critchley JA. Psychosocial interventions for smoking cessation in patients with coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;**7**:CD006886.
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**:28-41.
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**:e006353.
129. El Dib R, Suzumura EA, Akl EA, Gomaa H, Agarwal A, Chang Y, Prasad M, Ashoorion V, Heels-Ansell D, Mazziak 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**:e012680.
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**:CD010216.
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 randomised 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, Ros E, Agatston A, Devries S, O'Keefe J, Miller M, Ornish D, Williams 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, Kuttly 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, Arós F, Gómez-Gracia E, Ruiz-Gutiérrez V, Fiol M, Lapetra J, Lamuela-Raventos RM, Serra-Majem L, Pintó B, Basora J, Muñoz MA, Sorlí JV, Martínez JA, Gea A, Hernán MA, Martínez-González MA; PREDIMED Study Investigators. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet supplemented with extra-virgin olive oil or nuts. *N Engl J Med* 2018;**378**:e34.
139. Wood AM, Kaptoge S, Butterworth AS, Willleit 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, Salomaa 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 Camara 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, Quiros 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, Kiehl S, Krumholz HM, Grioni S, Palli D, Huerta JM, Price J, Sundstrom 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, Kauhaneen J, Wareham N, Langenberg C, Forouhi N, Wennberg M, Despres JP, Cushman M, Cooper JA, Rodriguez CJ, Sakurai M, Shaw JE, Knuiman M, Voortman T, Meisinger C, Tjonneland 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. Fiura-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, Juntila MJ, Piira OP, Lepojarvi S, Kaariainen M, Hui-kuri HW, 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**:CD001800.
152. Rauch B, Davos CH, Doherty P, Saure D, Metzendorf MI, Salzwedel 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, Pogossova 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**:58-67.
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**:CD008012.
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**:1-10.
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, Lindau ST, Maron BJ, Moser DK, Ohman EM, Seftel AD, Stewart WJ; 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. Gnjjidic 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 community-dwelling older men: a population-based study. *Int J Cardiol* 2015;**192**:49-55.
169. Mohammed S, Arabi A, El-Menyar A, Abdulkarim S, AlJundi A, Alqahtani A, Arafat 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. Nieuwlaet R, Wilczynski N, Navarro T, Hobson N, Jeffery R, Keepanasseril 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**:CD000011.
172. Demonceau J, Ruppar T, Kristanto P, Hughes DA, Fargher E, Kaldas 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, Gosselin 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-Worden TA, Marlin R, Lipsenthal L, Guarneri M, Finkel R, Saunders DE Jr, McCormack 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. Kadooglou 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, Keshkar-Jahromi M, Rees K. Influenza vaccines for preventing cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;**5**:CD005050.
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. Psychoeducational rehabilitation for health behavior change in coronary artery disease: a systematic review of controlled trials. *J Cardiopulm 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**:40-46.
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, Karlsson 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, Tisell 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**:4-12.
202. Ferratini M. Risk of rebound phenomenon during nitrate withdrawal. *Int J Cardiol* 1994;**45**:89-96.
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**:96-103.
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**:23-28.
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. beta-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**:7-13.
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 placebo-controlled 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 beta-blocker 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**:12-20.
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. beta-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, Ferrières J, Juillière Y, Simon T, Danchin N. beta 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. beta-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**:e004356.
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, Björkander 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**:76-81.
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, Fakhouri 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, placebo-controlled 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-recommends-measures-reduce-risk-heart-problems-corlentor-procoralan> (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**:S74-S81.
 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, 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, Karwowska-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, Karwowska-Prokopczuk E, Burros 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**:39-47.
 251. Weisz G, Genereux P, Iniguez A, Zurakowski 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**:31-40.
 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**:CD011747.
 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**:25-31.
 268. CURRENT-OASIS 7 Investigators, Mehta SR, Bassand JP, Chrolavich 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**:71-86.
 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, Komócsi 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**:32-40.
 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**:1708-1713,1713a-1713b.
 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, Butler K, 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, Thorsén 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, Hermler J, Daurman 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 anti-platelet therapy after PCI in patients with and without acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2015;**65**:2211-2221.
 291. Bhatt DL, Bonaca MP, Bansal 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. Bansal 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, Gerales 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, Wiwiot 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**:9-19.
 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 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, multi-centre, 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, Amour 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, Lanas 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, Lanius 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, Wiwiot 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, Merkleby 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, Wiwiot 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**:62-73.
 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, Tokgozoglu L, Wiklund O. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* 2019; doi:10.1093/eurheartj/ehz455.
 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, Wiwiot SD, Tereshakovec 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, Pordy R, Bessac L, Minini P, Eckel RH, Cannon CP. Reductions in atherogenic lipids and major 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**:CD011748.
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-converting-enzyme 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-converting-enzyme inhibitors in stable vascular disease without left ventricular systolic dysfunction or heart failure: a combined analysis of three trials. *Lancet* 2006;**368**:581-588.
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, Fakheri 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**:993-1004.
338. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, Palensky 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, Girerd N, Bakris G, Vardeny O, Claggett B, McMurray JJV, Swedberg K, Krum H, van Veldhuisen DJ, Shi H, Spanners 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, Nihoyanopoulos 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, Bhaln 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. Kerns 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, Dambink JH, Rioufol G, Toth GG, Piroth Z, Witt N, Frobert O, Kala P, Linke A, Jagic N, Mates M, Mavromatis K, Samady H, Iriripen A, Oldroyd K, Campo G, Rothenbuehler 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, Sillelta 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, Laufer G, Neumann FJ, Richter D, Schaefer 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, Rothenbuehler 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, Yip 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, Chranowski 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**:CD003838.
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, Kjeksus J, Wikstrand J, El Alaf 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**:9-13.
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 left-ventricular 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**:11-21.
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, Neuberger 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. Wijeyesundera 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, Schaeffer 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, Cerkenvenik 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 multi-site 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, Kutyifa 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**:e1000286.
400. Rapsomaniki E, Shah A, Perel P, Denaxas S, George J, Nicholas O, Udamyan 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, Hammadah 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**:77-85.
409. Bugiardini R, Bairey Merz CN. Angina with "normal" coronary arteries: a changing philosophy. *JAMA* 2005;**293**:477-484.
410. Vermeltfoort IA, Rajmakers 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, Yui E, Sidik N, McCartney P, Corcoran D, Collison 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**:16-20.
 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**:e003064.
 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 thermodilution coronary flow reserve 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 echo-cardiography. *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, Rajmakers 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**:19-27.
 432. Echavarria-Pinto M, Escaned J, Macias E, Medina M, Gonzalo N, Petraro R, Sen S, Jimenez-Quevedo P, Hernandez R, Milla R, Ibanez B, Nunez-Gil IJ, Fernandez C, Alfonso F, Banuelos 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 micro-circulatory 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, Matsumura Y, Sumida H, Kaikita K, Kojima S, Nagayoshi Y, Yamamoto 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**:65-71.
 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**:1-9.
 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**:11-19.
 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 long-acting 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, Kauhanen 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, Luscher 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. Dahlén T, Edgren G, Lambe M, Höglund M, Björkholm M, Sandin F, Sjölander A, Richter J, Olsson-Strömberg U, Ohm L, Bäck 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 population-based cohort study. *Ann Intern Med* 2016;**165**:161-166.
452. Darby S, McGale P, Peto R, Granath F, Hall P, Ekbom 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, Dijkman 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, Nurmohtamed 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, Catapano AL, Kuivenhoven JA, Pajukanta P, Ray K, Stalenhoef AF, Stroes E, Taskiran 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**:3478-3490a.
457. Zeb J, 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**:91-97.
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, Hooi 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, Tynkynen 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, Vasan 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, Ruilope L, Zanchetti A, Kerin 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. Böhm 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. 1. Overview, meta-analyses, and meta-regression 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, Pawajski 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**:63-69.
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, Tchetchet D, Monteil B, Testa L, Tarantini G, Facchin M, Lefevre T, Lindman BR, Harii B, Patel J, Takahashi N, Matar G, Mirocha J, Cheng W, Tuzcu ME, Sievert H, Rodes-Cabau J, Colombo A, Finkelstein A,

- Fajadet J, Makkar 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, Iung 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, Otogiri 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 Escrive E, Patel S, Reeves GR, Boyle AJ, Entwistle JW, Morris RJ, Massey HT, Tchanchaleishvili 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**:19-30.
 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 Zeeuw D, 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, Erondu 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, Erondu 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, Consoli 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, Sigmon 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, Giannopoulos AA, Buechel RR, Luscher TF, Pazhenkottil AP, Kaufmann PA, Gaemperli O. Non-invasive 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 end-stage renal disease in individuals with and without diabetes: a meta-analysis. *Lancet* 2012;**380**:1662-1673.
 495. Schmidt A, Stefenelli 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**:56-63.
 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**:1-7.
 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**:28-35.
 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**:CD007784.
 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**:13-18.
 503. Marenzi G, Assanelli E, Campodonico J, Lauri G, Marana I, De Metrio M, Moltrasio M, Grazi M, Rubino M, Veglia F, Fabbicci 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 ACCA-CIA registry. *BMJ Open* 2012;**2**:e000540.

506. Vranckx P, Frigoli E, Rothenbuehler 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, Jędrzejowski 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**:41-50.
509. Urban P, Meredith IT, Abizaid A, Pocock SJ, Carrie D, Naber C, Lipiecki J, Richardt G, Iniguez A, Brunel P, Valdes-Chavarrri 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**:e007519.
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, Polyarchou K, Felekos I, Zisimos K, Venieri E, Verveniots A, Varvarousis D, Toutouzias 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 everolimuseluting 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**:677-683 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, Galatius 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**:e002995.
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**:e000386.
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**:e0145371.
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**:24-28.
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 HealthRelated Quality of Life continue 12 months after treatment: a substudy of the Multicenter Study of Enhanced External Counterpulsation. *J Investig Med* 2002;**50**:25-32.
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**:550-558; discussion 558-559.
527. Denby C, Groves DG, Eleuteri A, Tsang HK, Leach A, Hammond C, Bridson JD, Fisher M, Elt M, Laflin 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.