

Wytyczne postępowania w stabilnej dławicy piersiowej

Eksperti Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego do spraw postępowania w stabilnej dławicy piersiowej

Niniejsze wytyczne są tłumaczeniem, dokonany za zgodą ESC, oryginalnego tekstu opublikowanego w *European Heart Journal* (*Eur Heart J* 2006; 27: 1341-81.)

Autorzy/członkowie Grupy Roboczej

Kim Fox, przewodniczący¹, Maria Angeles Alonso Garcia, Madryt (Hiszpania), Diego Ardissino, Parma (Włochy), Paweł Buszman, Katowice (Polska), Paolo G. Camici, Londyn (Wielka Brytania), Filippo Crea, Rzym (Włochy), Caroline Daly, Londyn (Wielka Brytania), Guy De Backer, Ghent (Belgia), Paul Hjerdahl, Sztokholm (Szwecja), José Lopez-Sendon, Madryt (Hiszpania), Jean Marco, Tuluza (Francja), João Morais, Leiria (Portugalia), John Pepper, Londyn (Wielka Brytania), Udo Sechtem, Stuttgart (Niemcy), Maarten Simoons, Rotterdam (Holandia) oraz Kristian Thygesen, Aarhus (Dania)

Komisja ESC ds. Wytycznych Postępowania (CPG)

Silvia G. Priori, przewodnicząca (Włochy), Jean-Jacques Blanc (Francja), Andrzej Budaj (Polska), John Camm (Wielka Brytania), Veronica Dean (Francja), Jaap Deckers (Holandia), Kenneth Dickstein (Norwegia), John Lekakis (Grecja), Keith McGregor (Francja), Marco Metra (Włochy), João Morais (Portugalia), Ady Ostterspey (Niemcy), Juan Tamargo (Hiszpania), José Luis Zamorano (Hiszpania)

Recenzenci

José L. Zamorano, koordynator ds. recenzji (Hiszpania), Felicita Andreotti (Włochy), Harald Becher (Wielka Brytania), Rainer Dietz (Niemcy), Alan Fraser (Wielka Brytania), Huon Gray (Wielka Brytania), Rosa Ana Hernandez Antolin (Hiszpania), Kurt Huber (Austria), Dimitris T. Kremastinos (Grecja), Attilio Maseri (Włochy), Hans-Joachim Nesser (Austria), Tomasz Pasiński (Polska), Ulrich Sigwart (Szwajcaria), Marco Tubaro (Włochy), Michael Weis (Niemcy)

¹ **Adres do korespondencji:** Kim Fox, Department of Cardiology, Royal Brompton Hospital, Sydney Street, London SW3 6NP, UK, tel.: +44 207 351 8626; faks: +44 207 351 8629, e-mail: k.fox@rbh.nthames.nhs.uk

Spis treści

Przedmowa	825
Wstęp	826
Definicja i patofizjologia	826
Epidemiologia	826
Przebieg choroby i rokowanie	826
Diagnostyka	828
Objawy	828
Badania laboratoryjne	829
Rentgen klatki piersiowej	830
Nieinwazyjne badania kardiologiczne	830
EKG spoczynkowe	831
EKG wysiłkowe	831
Obrazowe próby obciążeniowe	832
Echokardiografia spoczynkowa	835
Nieinwazyjne techniki oceniające uwapnienie i anatomię tętnic wieńcowych	836
Inwazyjne techniki oceniające anatomię tętnic wieńcowych	836
Koronarografia	836
Stratyfikacja ryzyka	837
Stratyfikacja ryzyka na podstawie oceny klinicznej	838
Stratyfikacja ryzyka na podstawie badania wysiłkowego	838
Stratyfikacja ryzyka na podstawie oceny funkcji komór	840
Stratyfikacja ryzyka na podstawie koronarografii	841
Szczególne sytuacje diagnostyczne: dławica z <i>prawidłowym</i> obrazem tętnic wieńcowych	842
Zespół X	842
Rozpoznanie zespołu X	845
Dławica naczynioskurczowa/odmienna	845
Leczenie	846
Cele leczenia	846
Ogólne zasady postępowania	846
Nadciśnienie, cukrzyca oraz inne choroby	847
Kontakty seksualne	847
Leczenie farmakologiczne stabilnej dławicy piersiowej	847
Leczenie farmakologiczne mające na celu poprawę rokowania	847
Farmakologiczne leczenie objawów i niedokrwienia	853
Szczególne sytuacje terapeutyczne: kardiologiczny zespół X i dławica naczynioskurczowa	858
Rewaskularyzacja mięśnia sercowego	859
Chirurgiczna rewaskularyzacja naczyń wieńcowych	859
Przezskórne interwencje wieńcowe	860
Rewaskularyzacja a leczenie zachowawcze	861
PCI w porównaniu z CABG	862
Szczególne grupy chorych i specyficzne umiejscowienie zmian	863
Wskazania do rewaskularyzacji	863
Szczególne podgrupy chorych	866
Kobiety	866
Cukrzyca	867
Osoby w podeszłym wieku	868
Przewlekła dławica oporna na leczenie	868
Końcowe wnioski i zalecenia	869
Piśmiennictwo	871

Przedmowa

Wytyczne postępowania oraz uzgodnienia ekspertów mają na celu przedstawienie zaleceń opartych na wszystkich istotnych faktach dotyczących danego zagadnienia, aby pomóc lekarzom wybrać najlepsze możliwe strategie terapeutyczne, biorąc pod uwagę nie tylko wynik leczenia, ale także potencjalne korzyści i ryzyko związane ze stosowaniem poszczególnych procedur diagnostycznych i terapeutycznych. Wiele badań wykazało, że lepszy wynik leczenia zależy od stosowania w praktyce klinicznej wytycznych postępowania opartych na rygorystycznej ocenie danych z badań.

W ostatnich latach Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne (*European Society of Cardiology, ESC*) oraz różne organizacje i pokrewne stowarzyszenia wydały bardzo wiele dokumentów zawierających zalecenia postępowania i uzgodnienia ekspertów. Tak duża liczba publikacji może rodzić pytania o ich wartość merytoryczną, szczególnie jeśli pojawiają się rozbieżności na dany temat pomiędzy różnymi dokumentami. Aby tego uniknąć, ESC i inne organizacje sformułowały zalecenia dotyczące sposobu przygotowania i ogłaszania tego typu dokumentów. Zalecenia ESC w tym zakresie są dostępne na stronie internetowej www.escardio.org. Przedstawienie wszystkich reguł w niniejszym wstępie nie jest możliwe, ale wymienimy te najbardziej podstawowe.

Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne wyznacza ekspertów, którzy dokonują szczegółowego przeglądu literatury, krytycznej oceny procedur diagnostycznych i terapeutycznych oraz korzyści i ryzyka zalecanego leczenia i/lub prewencji. Oceny spodziewanych wyników leczenia dokonuje się, gdy istnieją wystarczające do tego dane. Siła dowodu za lub przeciw danej procedurze jest oceniana wg zdefiniowanej uprzednio klasy zaleceń oraz stopnia wiarygodności danych.

Członkowie Grupy Roboczej, podobnie jak recenzenci, proszeni są o ujawnienie wszystkich powiązań mogących wskazywać na realny lub potencjalny konflikt interesów. Dokumenty w tej sprawie gromadzone są w aktach w *European Heart House*, siedzibie władz ESC, i mogą być udostępniane na pisemną prośbę skierowaną na ręce Przewodniczącego ESC. Jakiegokolwiek zmiany w zakresie konfliktu interesów, które pojawią się w czasie tworzenia wytycznych, muszą być zgłoszone do ESC.

Wytyczne i zalecenia przedstawione są w formie łatwej do interpretacji. Poprzez przedstawienie powszechnie akceptowanych metod diagnostycznych i leczniczych powinny one pomóc lekarzom w podejmowaniu decyzji klinicznych w codziennej praktyce. Ostateczną decyzję dotyczącą każdego chorego musi jednak podjąć lekarz.

Komitet ds. Wytycznych Postępowania (*ESC Committee for Practice Guidelines, CPG*) powołany przez ESC nadzoruje i koordynuje opracowywanie nowych dokumentów przez grupy robocze, grupy ekspertów i komisje wspólne. Komitet jest także odpowiedzialny za aprobatę wytycznych, uzgodnień ekspertów lub sprawozdań.

Dokument ukończony i zatwierdzony przez wszystkich ekspertów z grupy roboczej przedkładany jest zewnętrznym ekspertom z prośbą o dokonanie recenzji. W niektórych wypadkach dokument może zostać poddany pod dyskusję największych autorytetów w Europie, specjalistów w danej dziedzinie. Jeśli to konieczne, dokument jest poddawany ponownemu przeglądowi i ostatecznej akceptacji przez CPG oraz wybranych członków zarządu ESC, a następnie publikowany.

Po publikacji zaleceń najważniejszym zadaniem jest rozpowszechnienie ich przekazu. Pomocne są w tym streszczenia, wersje kieszonkowe oraz elektroniczne, przeznaczone do pobrania na PDA. Badania ankietowe wykazały jednak, iż lekarze, do których adresowane są te wytyczne, często nie są świadomi ich istnienia lub po prostu ich nie stosują. Dlatego programy wdrożeniowe są tak ważne i stanowią istotny czynnik w rozpowszechnianiu tejże wiedzy. Spotkania informacyjne organizowane są przez ESC, a ich adresatem są poszczególne towarzystwa krajowe oraz opiniotwórcy eksperci europejscy. W razie potrzeby spotkania poświęcone wprowadzaniu w życie zaleceń można organizować również na szczeblu krajowym, ponieważ poszczególne towarzystwa przyjmują zalecenia europejskie jako obowiązujące na obszarze swojej działalności i dokonują ich tłumaczenia na lokalne języki.

Klasy zaleceń

Klasa I

Istnieją dowody naukowe i/lub powszechne przekonanie, że rozpatrywana procedura diagnostyczna/sposób leczenia jest korzystna, przydatna i skuteczna.

Klasa II

Dane z badań naukowych są niejednoznaczne i/lub istnieją rozbieżne opinie dotyczące przydatności/skuteczności danej formy terapii.

Klasa IIa – przeważają dowody/opinie potwierdzające przydatność/skuteczność metody;

Klasa IIb – dowody/opinie nie potwierdzają wystarczająco przydatności/skuteczności metody.

Klasa III

Istnieją dowody naukowe lub powszechne przekonanie, że sposób leczenia jest nieprzydatny/nieskuteczny, a w niektórych przypadkach może być szkodliwy.

Celem tworzenia wytycznych postępowania lub uzgodnień ekspertów jest nie tylko scalenie danych z badań, ale także tworzenie narzędzi edukacyjnych i programów pozwalających na wdrażanie zaleceń do praktyki. Warunkiem zapewnienia ciągłości między badaniami naukowymi, formułowanymi zaleceniami i ich implementacją w praktyce klinicznej jest prowadzenie badań ankietowych i rejestrów oceniających, czy aktualna praktyka kliniczna nie odbiega od tych zaleceń. Takie próby dają też możliwość sprawdzenia wpływu ścisłej realizacji wytycznych na wyniki leczenia.

Gradacja dowodów naukowych

Poziom A: Dane pochodzą z wielu badań klinicznych z randomizacją lub metaanaliz.

Poziom B: Dane pochodzą z pojedynczego badania klinicznego z randomizacją lub kilku dużych badań bez randomizacji.

Poziom C: Zgodna opinia ekspertów i/lub wyniki małych badań; dane z badań retrospektywnych i rejestrów.

Wstęp

Stabilna dławica piersiowa jest częstym schorzeniem, niekiedy powodującym kalectwo. Wprowadzenie nowych metod diagnostycznej i prognostycznej oceny chorego w połączeniu z coraz to nowymi strategiami leczenia, opartymi na wiarygodnych doniesieniach naukowych, skutkuje koniecznością ponownej analizy i uaktualnienia obowiązujących dotychczas wytycznych [1]. Dlatego Grupa Robocza zebrała opinie od szerokiej grupy ekspertów i podjęła próbę uzgodnienia wspólnego stanowiska na temat optymalnego leczenia chorych ze stabilną dławicą piersiową, mając na względzie nie tylko skuteczność i bezpieczeństwo leczenia, ale także jego koszt i dostępność środków finansowych. Członkowie Grupy Roboczej podzielają pogląd, że niższe wytyczne powinny odzwierciedlać patofizjologię i postępowanie w dławicy piersiowej spowodowanej niedokrwieniem mięśnia sercowego na podłożu choroby wieńcowej, wynikającej zwykle z patologii tętnic niasierdziejowych, u niektórych chorych jednak także drobnych naczyń. Członkowie Grupy Roboczej nie zajmowali się profilaktyką pierwotną, którą omówiono w innych opublikowanych ostatnio wytycznych [2], ograniczając się do prewencji wtórnej. Ostatnio opublikowane wytyczne i uzgodnienia, które w znacznym stopniu pokrywają się z tym dokumentem, wymienione są w pełnej wersji tego dokumentu dostępnej w formie elektronicznej na stronach internetowych ESC.

Definicja i patofizjologia

Stabilna dławica jest zespołem objawów klinicznych charakteryzującym się występowaniem dyskom-

fortu w obrębie klatki piersiowej, żuchwy, barku, pleców lub kończyn górnych, spowodowanych wysiłkiem lub stresem emocjonalnym i ustępujących po odpoczynku lub zażyciu nitrogliceryny. Mniej typowo dolegliwości mogą występować w nadbrzuszu. Zwykle przyjęto się używać tego określenia wyłącznie w odniesieniu do przypadków, w których przyczyną jest niedokrwienie mięśnia sercowego, aczkolwiek podobne objawy mogą być spowodowane przez schorzenia przetyku, płuc lub ściany klatki piersiowej. Pomimo że w większości wypadków przyczyną niedokrwienia mięśnia sercowego jest miażdżycza tętnic wieńcowych, dające się wykazać niedokrwienie mięśnia sercowego może być spowodowane kardiomiopatią przerostową lub rozstrzeniową, zwężeniem zastawki aortalnej lub innymi rzadkimi schorzeniami mięśnia sercowego przy braku miażdżycy naczyń wieńcowych, czym nie zajmują się poniższe wytyczne.

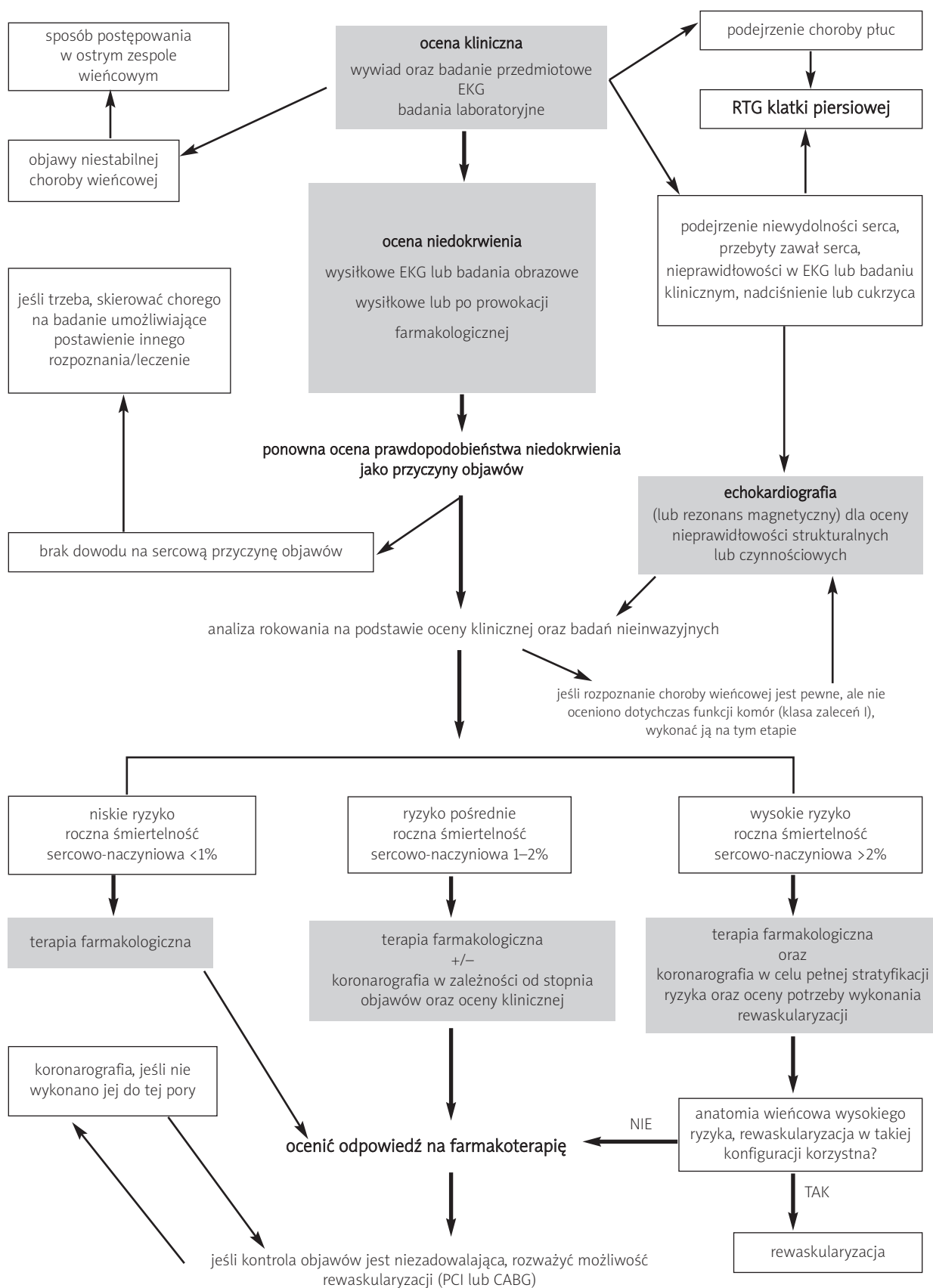
Epidemiologia

Częstość występowania dławicy rośnie gwałtownie z wiekiem u obojga płci: od 0,1–1% u kobiet w wieku 45–54 lat do 10–15% u kobiet w wieku 65–74 lat oraz od 2–5% u mężczyzn w wieku 45–54 lat do 10–20% u mężczyzn w wieku 65–74 lat. Dlatego szacuje się, że w większości krajów europejskich na dławicę piersiową cierpi od 20 000 do 40 000 osób na milion mieszkańców.

Przebieg choroby i rokowanie

Informacje dotyczące rokowania w przewlekłej, stabilnej dławicy pochodzą z długoterminowych, prospektywnych badań populacyjnych, badań klinicznych dotyczących terapii przeciwdławicowej oraz danych z obserwacji z selekcją próby, ważnym czynnikiem brany pod uwagę przy ocenie i porównywaniu dostępnych danych. Dane z badania *Framingham Heart Study* [3, 4] wykazały, że u mężczyzn i kobiet z pierwszymi objawami w postaci stabilnej dławicy, 2-letnie wskaźniki występowania zawału serca bez skutku śmiertelnego oraz zgonu z powodu choroby wieńcowej wynosiły odpowiednio: 14,3 i 5,5% u mężczyzn oraz 6,2 i 3,8% u kobiet. Bardziej współczesne dane z badań klinicznych w terapii przeciwdławicowej i/lub rewaskularyzacji pozwalają oszacować roczny wskaźnik umieralności na 0,9–1,4% [5–9], częstość zawałów serca niezakończonych zgonem na od 0,5% (INVEST) [8] do 2,6% (TIBET) [6]. Szacunki te są zgodne z danymi pochodzącymi z odpowiednich rejestrów [10].

Rokowanie poszczególnych chorych w populacji osób ze stabilną dławicą może się znacznie różnić, u niektórych ryzyko bywa nawet 10-krotnie wyższe niż



Rycina 1. Algorytm wstępnej oceny chorych z klinicznymi objawami dławicy

u pozostałych. Zależy ono od czynników klinicznych, czynnościowych i anatomicznych, co pokazuje, jak ważna jest precyzyjna ocena indywidualnego zagrożenia.

Diagnostyka

Diagnostyka dławicy obejmuje ocenę kliniczną, badania laboratoryjne oraz specjalistyczne badania kardiologiczne. W tym rozdziale zostały omówione zagadnienia związane z oceną kliniczną oraz podstawowymi badaniami dodatkowymi. Badania kardiologiczne mogą mieć charakter nieinwazyjny lub inwazyjny. Wykorzystuje się je do potwierdzenia rozpoznania niedokrwienia u chorych z podejrzeniem stabilnej dławicy, do identyfikacji lub wykluczenia chorób towarzyszących i czynników wyzwalających, określenia czynników istotnych dla stratyfikacji ryzyka oraz do oceny skuteczności leczenia. W praktyce oceny diagnostyczne oraz prognostyczne przeprowadza się raczej łącznie niż oddzielnie, zaś wiele z badań wykorzystywanych do diagnostyki dostarcza również informacji prognostycznych. W celu prezentacji metody i dowodów naukowych na jej przydatność, poszczególne techniki diagnostyczne wraz z zaleceniami ich stosowania omawiane są po kolei. Pewne badania kardiologiczne stosowane rutynowo w ocenie ryzyka zostaną omówione oddzielnie w następnym rozdziale. Algorytm wstępnej oceny chorych z objawami klinicznymi sugerującymi dławicę przedstawiono na Rycinie 1.

Objawy

Dokładnie zebrany wywiad jest niezmiennie podstawą rozpoznania dławicy piersiowej. W większości przypadków pewne rozpoznanie można postawić na podstawie samego wywiadu, jednak badanie fizykalne oraz obiektywne testy dodatkowe są niezbędne do jego potwierdzenia oraz oceny zaawansowania choroby.

Główne cechy bólu związanego z niedokrwieniem mięśnia sercowego (dławica piersiowa) opisano bardzo

szczegółowo. Ból charakteryzują: lokalizacja, charakter, czas trwania i stosunek do wysiłku, a także reakcja na inne czynniki wywołujące lub uśmierzające. Ból spowodowany niedokrwieniem mięśnia sercowego zwykle umiejscowiony jest w klatce piersiowej, blisko mostka. Może być także odczuwany w dowolnym miejscu pomiędzy nadbrzuszem i żuchwą lub zębami, między łopatkami lub też w którejkolwiek kończynie górnej, od barku do nadgarstka i palców. Dolegliwości zwykle określa się jako ucisk lub uczucie ciężaru, czasem dławienie, ściskanie lub pieczenie. Natężenie bólu bywa bardzo różne i nie koreluje z ciężkością choroby wieńcowej. Dławicy może towarzyszyć duszność, a dolegliwościom w klatce piersiowej mniej swoiste objawy, takie jak męczliwość lub osłabienie, mdłości, czkawka, niepokój lub strach przed śmiercią.

Ból na ogół trwa krótko, w większości przypadków nie przekracza 10 min, zwykle nawet krócej. Ważną cechą jest jego powiązanie z wysiłkiem, określonymi czynnościami lub stresem emocjonalnym. Objawy zwykle nasilają się wraz ze zwiększeniem intensywności wysiłku, np. podczas wchodzenia pod górę lub pod wiatr, i szybko ustępują, w ciągu kilku min po ustąpieniu działania czynnika sprawczego. Klasyczną cechą dławicy jest zaostrenie objawów po ciężkostrawnym posiłku lub rano tuż po wstaniu z łóżka. Dławicę szybko łagodzą azotany podane na błonę śluzową policzków lub podjęzykowo; podobny efekt obserwuje się też po rozgryzieniu tabletki nifedypiny.

Ból niedławicowy nie ma charakterystycznych cech opisanych powyżej, może obejmować jedynie niewielką część lewej strony klatki piersiowej i utrzymywać się przez kilka godz. lub nawet dni. Zwykle nie zmniejsza się po zażyciu nitrogliceryny (wyjątek stanowi skurcz przełyku) i można go wywołać poprzez ucisk. W takich przypadkach należy brać pod uwagę przyczyny pozasercowe.

Definicje dławicy typowej i atypowej zostały sformułowane we wcześniejszych opracowaniach [11], teraz skrótkowo przedstawiono je w Tabeli I. Ważne jest, by podczas zbierania wywiadu wyodrębnić tych chorych z niestabilną dławicą, u których objawy wywołane są pęknięciem blaszki miażdżycowej. Należą oni bowiem do grupy osób obciążonych istotnie wyższym ryzykiem wystąpienia ostrego incydentu wieńcowego w najbliższej przyszłości. Niestabilna dławica może występować w jednej z trzech postaci: 1) jako dławica spoczynkowa, tzn. ból o charakterystycznych właściwościach i lokalizacji, ale występujący w spoczynku i trwający dłużej, do 20 min; 2) dławica gwałtownie narastająca, inaczej *crescendo*, tzn. wyjściowo stabilna dławica, w której nasilenie i czas trwania dolegliwości narastają szybko, z niższym progmem bólowym, w ciągu 4 tygodni lub krócej lub 3) dławica *de novo*, tzn. świeży początek ciężkiej

Tabela I. Kliniczna klasyfikacja bólu w klatce piersiowej

typowa dławica (pewna)	występują trzy poniższe: • dyskomfort zmostkowy o charakterystycznych właściwościach oraz czasie trwania • dolegliwości wywołuje wysiłek lub stres emocjonalny • dolegliwości ustępują po odpoczynku i/lub NTG
atypowa dławica (prawdopodobna)	występują dwa spośród wyżej wymienionych
pozasercowy ból w klatce piersiowej	występuje jedno lub żadne spośród wyżej wymienionych

dławicy powodującej znaczne ograniczenie zwykłej aktywności, która wystąpiła po raz pierwszy w ciągu ostatnich 2 mies. Badania i postępowanie przy podejrzeniu niestabilnej dławicy omówiono w wytycznych dotyczących postępowania w ostrych zespołach wieńcowych.

U chorych ze stabilną dławicą pomocna jest także klasyfikacja ciężkości objawów wg stopniowanej skali, takiej jak zaproponowana przez *Canadian Cardiovascular Society* (Tabela II) [12]. Do określenia stopnia ograniczenia czynnościowego oraz odpowiedzi na leczenie stosuje się też alternatywne systemy klasyfikacyjne, takie jak *Duke Specific Activity Index* [13] oraz *Seattle Angina Questionnaire* [14], które ponadto mają większą wartość prognostyczną [15].

Badanie przedmiotowe chorego z dławicą piersiową lub jej podejrzeniem służy weryfikacji obecności nadciśnienia, wad zastawkowych serca lub kardiomiopatii przerostowej. Powinno ono uwzględniać ocenę wskaźnika masy ciała (*body mass index*, BMI) oraz obwodu talii pod kątem obecności zespołu metabolicznego [16, 17], poszukiwanie wykładników potencjalnie bezobjawowej niewieńcowej choroby naczyniowej oraz innych współistniejących schorzeń. Podczas epizodu niedokrwienia mięśnia sercowego lub tuż po nim może być słyszalny trzeci lub czwarty ton serca, w czasie niedokrwienia pojawia się też nierzadko niedomykalność mitralna. Objawy takie są jednak trudne do uchwycenia i nieswoiste.

Badania laboratoryjne

Badania laboratoryjne można ogólnie podzielić na takie, które dostarczają informacji na temat możliwych przyczyn niedokrwienia, są przydatne w identyfikacji czynników ryzyka sercowo-naczyniowego i innych schorzeń oraz służą do oceny rokowania.

Stężenie hemoglobiny, a także (gdy istnieje kliniczne podejrzenie zaburzeń czynności tarczycy) stężenie hormonów tarczycy dostarczają informacji na temat możliwych przyczyn niedokrwienia. Dodatkowych informacji prognostycznych dostarcza pełna ocena morfologii krwi, łącznie z określeniem liczby białych krwinek i stężenia hemoglobiny [18]. Pomiar stężenia kreatyniny w surowicy krwi jest prostą metodą szacunkowej oceny funkcji nerek i jego oznaczanie zaleca się w wstępnej ocenie u wszystkich chorych z podejrzeniem dławicy. W razie klinicznego podejrzenia niestabilnej dławicy, aby wykluczyć uszkodzenie mięśnia sercowego, należy dokonać pomiaru stężenia markerów biochemicznych, takich jak troponina lub izoenzym sercowy kinazy kreatynowej (pomiar masy enzymu).

Jeśli stężenie tych markerów jest podwyższone, leczenie należy raczej prowadzić wg zasad ustalonych dla

ostrego zespołu wieńcowego niż stabilnej dławicy. Po dokonaniu wstępnej oceny nie zaleca się rutynowego powtarzania tych badań podczas kolejnych testów kontrolnych.

U wszystkich chorych z podejrzeniem choroby niedokrwiennej, także u tych ze stabilną dławicą, należy oznaczyć na czczo stężenie glukozy oraz frakcji lipidowych, a więc cholesterolu całkowitego (*total cholesterol*, TC), cholesterolu i lipoprotein o dużej gęstości (*high density lipoproteins*, HDL), lipoprotein o małej gęstości (*low density lipoproteins*, LDL) oraz triglicerydów. Jest to potrzebne do oceny profilu czynników ryzyka i ewentualnych wskazań do leczenia. Dla oceny skuteczności leczenia oraz w celu wczesnego wykrycia cukrzycy u osób dotychczas bez tej choroby należy okresowo powtarzać ocenę profilu lipidowego oraz glikemii. Nie ma podstaw naukowych, na których można by się oprzeć, ustalając częstość przeprowadzania takich badań. Według uzgodnień ekspertów należy je powtarzać raz w roku. Chorzy z bardzo wysokimi stężeniami lipidów lub glukozy, u których proces leczniczy należy monitorować, powinni mieć badania wykonywane częściej.

Wykazano, że podwyższona glikemia na czczo, po obciążeniu glukozą, a także HbA1c, niezależnie od konwencjonalnych czynników prognostycznych zwiększa ryzyko niekorzystnego przebiegu choroby. Otyłość, a w szczególności zespół metaboliczny są niekorzystnymi czynnikami rokowniczymi u osób z potwierdzoną chorobą, podobnie jak w populacji osób bezobjawowych. Zespół metaboliczny rozpoznaje się na podstawie pomiaru obwodu talii (lub

Tabela II. Klasyfikacja ciężkości dławicy wg *Canadian Cardiovascular Society*

klasa	objawy
klasa I	zwykła aktywność fizyczna nie wywołuje dławicy piersiowej; dławica występuje tylko przy większym, gwałtowniejszym lub dłużej trwającym wysiłku fizycznym
klasa II	niewielkie ograniczenie zwyczajnej aktywności fizycznej; dławica występuje przy szybkim chodzeniu po płaskim terenie lub szybkim wchodzeniu po schodach, wchodzeniu pod górę lub wysiłku po posiłkach, gdy jest zimno, pod wpływem stresu emocjonalnego lub tylko w ciągu kilku godz. po przebudzeniu
klasa III	znaczne ograniczenie zwykłej aktywności fizycznej; dławica piersiowa występuje przy przejściu 1–2 przecznicy po terenie płaskim [#] lub przy wchodzeniu po schodach na pierwsze piętro w normalnym tempie i w normalnych warunkach ^a
klasa IV	niemożność wykonywania jakiegokolwiek aktywności fizycznej bez objawów dławicowych; objawy dławicowe mogą występować w spoczynku

[#]Śródnowaźnik odległości 100–200 m

BMI), ciśnienia tętniczego, stężenia HDL, triglicerydów oraz glukozy na czczo, uzyskując dodatkowe informacje prognostyczne ponad te wynikające z oceny wg kryteriów z Framingham, bez badań laboratoryjnych generujących duże dodatkowe koszty [19].

W analizach przydatności do oceny ryzyka brano też pod uwagę inne badania laboratoryjne, jak pomiar stężenia subfrakcji cholesterolowych (ApoA oraz ApoB), homocysteiny, lipoproteiny a (Lpa), wskaźników krzepliwości krwi [20] oraz zapalenia, takich jak białko C-reaktywne w pomiarze wysokiej czułości (hs-CRP) [21]. Są one przedmiotem dużego zainteresowania w aspekcie ich przydatności w bardziej precyzyjnej ocenie ryzyka ponad dotychczasowe standardy. Wskaźniki zapalenia zmieniają się jednak w czasie i mogą nie być wiarygodnym narzędziem oceny ryzyka odległego [23]. Ostatnio wykazano, że NT-BNP jest ważnym czynnikiem rokowniczym odległej śmiertelności, niezależnym od wieku, frakcji wyrzutowej lewej komory (*left ventricular ejection fraction*, LVEF) oraz tradycyjnych czynników ryzyka [24]. Jak dotąd nie wiemy wszystkiego o tym, jak modyfikacja tych wskaźników biochemicznych może poprawić obecnie stosowane strategie terapeutyczne, nie można zatem zalecać ich oceny u wszystkich chorych, szczególnie pamiętając o ograniczeniach finansowych i dostępności. Niemniej jednak badania te są ważne w szczególnych grupach chorych, np. przy ocenie zaburzeń krzepnięcia u osób po przebytych zawałach serca bez typowych czynników ryzyka [25] bądź z silnym obciążeniem rodzinnym chorobą wieńcową, bądź też tam, gdzie nie ma ograniczeń finansowych.

Zalecenia dotyczące badań laboratoryjnych we wstępnej ocenie diagnostycznej dławicy

Klasa I (u wszystkich chorych)

- (1) profil lipidowy na czczo, obejmujący TC, LDL, HDL oraz triglicerydy (poziom wiarygodności B)
- (2) glikemia na czczo (poziom wiarygodności B)
- (3) pełna morfologia krwi obejmująca Hb i WBC (poziom wiarygodności B)
- (4) kreatynina (poziom wiarygodności C)

Klasa I (jeśli istnieją szczególne wskazania na podstawie oceny klinicznej)

- (1) wskaźniki uszkodzenia mięśnia sercowego, jeśli są przesłanki wskazujące na niestabilność kliniczną lub ostry zespół wieńcowy (poziom wiarygodności A)
- (2) ocena funkcji tarczycy, jeśli istnieją wskazania kliniczne (poziom wiarygodności C)

Klasa IIa

- (1) doustny test tolerancji glukozy (poziom wiarygodności B)

Klasa IIb

- (1) hs-CRP (poziom wiarygodności B)
- (2) Lpa, ApoA i ApoB (poziom wiarygodności B)
- (3) homocysteina (poziom wiarygodności B)
- (4) HbA1c (poziom wiarygodności B)
- (5) NT-BNP (poziom wiarygodności B)

Zalecenia dotyczące badań laboratoryjnych w okresowej kontroli u chorych z przewlekłą stabilną dławicą

Klasa IIa

- (1) profil lipidowy na czczo oraz glikemia na czczo co rok (poziom wiarygodności C)

Rentgen klatki piersiowej

Rentgen klatki piersiowej jest badaniem wykonywanym często u osób z podejrzeniem choroby serca. Tym niemniej w stabilnej dławicy RTG klatki piersiowej nie dostarcza informacji przydatnych swoiście w diagnostyce czy stratyfikacji ryzyka. Badanie powinno się wykonywać jedynie u chorych z podejrzeniem niewydolności serca, wadą zastawkową lub chorobą płuc. Związek z rokowaniem ma obecność kardiomegalii, zastojów w krążeniu płucnym, powiększenia przedsionków oraz zwapnień w naczyniach wieńcowych.

Zalecenia dotyczące RTG klatki piersiowej we wstępnej ocenie diagnostycznej dławicy

Klasa I

- (1) RTG klatki piersiowej u chorych z podejrzeniem niewydolności serca (poziom wiarygodności C)
- (2) RTG klatki piersiowej u chorych z klinicznymi objawami choroby płuc (poziom wiarygodności B)

Nieinwazyjne badania kardiologiczne

Rozdział ten opisuje badania wykonywane u chorych z dławicą i koncentruje się na zaleceniach dotyczących ich stosowania w diagnostyce oraz ocenie skuteczności leczenia. Wskazania do ich wykorzystania w stratyfikacji ryzyka zostaną omówione w następnym rozdziale. Ponieważ dotąd przeprowadzono niewiele badań z randomizacją oceniających skutki zdrowotne

badan diagnostycznych, dostępne dowody zostały uszeregowane zgodnie z wynikami badań bez randomizacji lub metaanaliz.

EKG spoczynkowe

Wszyscy chorzy, u których na podstawie objawów można podejrzewać dławicę piersiową, powinni mieć wykonany 12-odprowadzeniowy elektrokardiogram spoczynkowy (EKG). Należy podkreślić, że prawidłowe spoczynkowe EKG nie jest rzadkie nawet u chorych z ciężką dławicą i nie wyklucza rozpoznania niedokrwienia. Tym niemniej spoczynkowe EKG może ujawniać cechy choroby niedokrwiennej serca, takie jak przebyty zawał serca lub nieprawidłowa repolaryzacja. Elektrokardiogram jest pomocny w diagnostyce różnicowej, jeśli zostanie wykonany w czasie dolegliwości bólowych, co pozwala na wykrycie dynamicznych zmian odcinka ST w trakcie niedokrwienia lub poprzez identyfikację cech choroby osierdza. Elektrokardiogram wykonany w trakcie bólu może być szczególnie przydatny przy podejrzeniu kurczu naczyniowego, może ponadto ukazywać inne nieprawidłowości, takie jak przerost lewej komory (*left ventricular hypertrophy*, LVH), bloki odnóg, preekscytację, arytmie lub zaburzenia przewodzenia. Taka informacja bywa pomocna w ustaleniu mechanizmów odpowiedzialnych za ból w klatce piersiowej, w wyborze dalszych badań diagnostycznych lub doborze odpowiedniej terapii. Spoczynkowe EKG odgrywa także istotną rolę w stratyfikacji ryzyka. Bezpośrednie przesłanki naukowe przemawiające za rutynowym powtarzaniem spoczynkowego EKG w krótkich odstępach czasu są ograniczone, wyjątek stanowi wykonywanie badań podczas bólu oraz w razie zmiany klasy czynnościowej.

Zalecenia dotyczące wykonywania EKG spoczynkowego we wstępnej diagnostyce dławicy

Klasa I (u wszystkich chorych)

- (1) EKG spoczynkowe w okresie bez bólu (poziom wiarygodności C)
- (2) EKG spoczynkowe podczas epizodu bólowego (jeśli to możliwe) (poziom wiarygodności B)

Zalecenia dotyczące wykonywania EKG spoczynkowego w okresowej kontroli u chorych z przewlekłą stabilną dławicą

Klasa IIb

- (1) rutynowo okresowe powtarzanie EKG przy braku zmiany stanu klinicznego (poziom wiarygodności C)

Elektrokardiogram wysiłkowy

Elektrokardiogram wysiłkowy jest badaniem bardziej czułym i swoistym niż spoczynkowy w wykrywaniu niedokrwienia mięśnia sercowego, zaś ze względu na dostępność oraz koszty jest badaniem z wyboru w rozpoznawaniu indukowanego niedokrwienia u większości chorych z podejrzeniem stabilnej dławicy. Istnieje wiele doniesień oraz metaanaliz na temat wartości EKG wysiłkowego w diagnostyce choroby wieńcowej [26–29]. Przy zastosowaniu kryterium obniżenia odcinka ST podczas wysiłku, czułość i swoistość w wykrywaniu choroby wieńcowej wynoszą odpowiednio: 23–100% (średnio 68%) oraz 17–100% (średnio 77%). Większość doniesień pochodzi z badań, w których badana populacja osób nie miała istotnych nieprawidłowości w wyjściowym zapisie EKG, nie była poddawana terapii przeciwdławicowej lub zaprzestano jej stosowania na czas badania. EKG wysiłkowe nie ma wartości diagnostycznej, gdy występuje blok lewej odnogi, rytm z rozrusznika lub zespół WPW. Ponadto wyniki fałszywie dodatnie są częstsze u chorych z nieprawidłowym spoczynkowym EKG z powodu przerostu lewej komory, zaburzeń elektrolitowych, zaburzeń przewodzenia śródkomorowego oraz przyjmowania preparatów naporstnicy. EKG wysiłkowe jest także mniej czułe i swoiste u kobiet [30].

Interpretacja wyników EKG wysiłkowego wymaga zastosowania teorii Bayesa. W podejściu tym wykorzystuje się kliniczną ocenę prawdopodobieństwa obecności choroby przed testem oraz wyniki badań diagnostycznych w celu określenia indywidualnego prawdopodobieństwa obecności choroby wieńcowej po uwzględnieniu wyniku testu wysiłkowego. Na prawdopodobieństwo istnienia choroby wieńcowej przed testem ma wpływ jej rozpowszechnienie w badanej populacji oraz indywidualna charakterystyka kliniczna chorego [31], wiek oraz płeć badanego, a także charakter występujących objawów. Dopiero w połączeniu z wynikiem samej próby można określić prawdopodobieństwo po teście.

W ocenie testu należy wziąć pod uwagę nie tylko zmiany w EKG, ale także obciążenie, przyspieszenie czynności serca, zachowanie się ciśnienia krwi, czynność serca w okresie powysiłkowym oraz aspekty kliniczne [32]. Sugeruje się, że ocena zmian odcinka ST w stosunku do częstości rytmu serca zwiększa wiarygodność rozpoznania [33], może to jednak nie dotyczyć chorych objawowych [34].

Test wysiłkowy powinien być wykonywany tylko po dokładnej klinicznej ocenie objawów oraz badaniu fizykalnym, łącznie z EKG spoczynkowym. Wysiłkowego EKG nie należy wykonywać rutynowo u chorych z rozpoznaniem krytycznego zwężenia zastawki aortalnej lub kardiomiopatii przerostowej, aczkolwiek ostrożnie

przeprowadzony test może być użyteczny dla oceny wydolności u wybranych osób z tymi schorzeniami. Należy zaznaczyć przyczynę przerwania testu wysiłkowego oraz objawy występujące w tym okresie, łącznie z ich natężeniem. Należy także ocenić czas do wystąpienia zmian w EKG i/lub objawów, całkowity czas wysiłku, ciśnienie krwi, czynność serca, rozmiar oraz natężenie zmian w EKG, zmiany w EKG oraz czynność serca w okresie powysiłkowym. Przy powtarzanych testach można w celach porównawczych zastosować skalę Borga lub podobne metody oceny odczuwania ciężkości wysiłku [35]. Wskazania do przerwania testu wysiłkowego przedstawiono w Tabeli III.

U niektórych chorych wynik EKG wysiłkowego nie jest rozstrzygający, jeśli np. nie uda się osiągnąć minimum 85% tętna maksymalnego przy braku objawów niedokrwienia, jeśli wysiłek jest ograniczony poprzez ortopedyczne lub inne pozasercowe schorzenia, na które cierpi pacjent, albo gdy zmiany w EKG są niejednoznaczne. Poza sytuacjami, w których prawdopodobieństwo choroby przed badaniem (<10%) jest bardzo niskie, po nierozstrzygającym teście wysiłkowym należy przeprowadzić inne nieinwazyjne testy diagnostyczne. Prawidłowy wynik testu u chorych przyjmujących leki przeciwdziałające niedokrwieniu nie wyklucza choroby wieńcowej istotnej hemodynamicznie [36]. Dla celów diagnostycznych test powinien być przeprowadzony u chorych nieprzyjmujących leków tego typu, choć nie zawsze jest to możliwe czy też bezpieczne.

Test wysiłkowy bywa także pomocny w ocenie sku-

Tabela III. Wskazania do przerwania testu wysiłkowego

Próbę wysiłkową należy przerwać przy wystąpieniu jednej z poniższych przyczyn:
1. objawy: ból, zmęczenie, duszność, chromanie przestankowe;
2. połączenie objawów, np. bólu z istotnymi zmianami w EKG;
3. poza tym: (ze względów bezpieczeństwa)
a. obniżenie odcinka ST (>2 mm można uznać za względne wskazanie do przerwania, zaś ≥ 4 mm za bezwzględne wskazanie do przerwania testu);
b. uniesienie odcinka ST ≥ 1 mm;
c. istotna arytmia;
d. spadek ciśnienia tętniczego o ponad 10 mmHg w stosunku do wartości wyjściowej;
e. nadmierny wzrost ciśnienia tętniczego (>250 mmHg skurczowego lub >115 mmHg rozkurczowego);
4. osiągnięcie maksymalnego przewidywanego tętna może być także powodem przerwania testu u pacjentów z doskonałą tolerancją wysiłku, którzy nie są zmęczeni oraz wg uznania lekarza nadzorującego badanie.

teczności leczenia po zastosowaniu terapii farmakologicznej lub rewaskularyzacji, a także w ocenie wielkości wysiłku fizycznego, jaki można zalecać choremu po opanowaniu objawów. Nie oceniono jednak formalnie, na ile wyniki rutynowo powtarzanych testów wysiłkowych wpływają na kliniczne wyniki leczenia chorych.

Zalecenia dotyczące EKG wysiłkowego we wstępnej ocenie diagnostycznej dławicy

Klasa I

- (1) chorzy z objawami dławicy oraz z pośrednim lub wysokim prawdopodobieństwem choroby wieńcowej przed testem wynikającym z wieku, płci oraz objawów, chyba że są niezdolni do wysiłku lub gdy w EKG występują zmiany uniemożliwiające jego ocenę (poziom wiarygodności B)

Klasa IIb

- (1) chorzy z obniżeniem odcinka ST o ≥ 1 mm w EKG spoczynkowym lub przyjmujący digoksynę (poziom wiarygodności B)
- (2) chorzy z niskim prawdopodobieństwem choroby wieńcowej przed testem (<10%) wynikającym z wieku, płci oraz objawów (poziom wiarygodności B)

Zalecenia dotyczące EKG wysiłkowego w okresowej kontroli u chorych z przewlekłą stabilną dławicą

Klasa IIb

- (1) rutynowo okresowe EKG wysiłkowe przy braku zmian klinicznych (poziom wiarygodności C)

Obrazowe próby obciążeniowe

Najbardziej uznanymi technikami obrazowania obciążeniowego są echokardiografia oraz scyntygrafia perfuzyjna. Obie mogą być stosowane w połączeniu z wysiłkiem fizycznym lub stymulacją farmakologiczną. Przeprowadzono wiele badań oceniających ich wykorzystanie zarówno w celach prognostycznych, jak i diagnostycznych. Stosuje się nowe techniki obrazowania obciążeniowego, między innymi obciążeniowy rezonans magnetyczny serca, który z przyczyn logistycznych wykonywany jest najczęściej w połączeniu z obciążeniem farmakologicznym.

Techniki obrazowania obciążeniowego mają kilka zalet w porównaniu z tradycyjnym EKG wysiłkowym: z większą precyzją wykrywają chorobę wieńcową (Tabela IV), lepiej oceniają ilościowo i lokalizują obszar

niedokrwienia, a także dostarczają informacji diagnostycznych w razie nieprawidłowości w EKG spoczynkowym lub gdy chory jest niezdolny do wysiłku. Techniki obrazowania obciążeniowego są często chętniej stosowane u chorych po przezskórnych interwencjach wieńcowych (*percutaneous coronary intervention*, PCI) lub pomostowaniu aortalno-wieńcowym (*coronary artery bypass graft*, CABG) ze względu na ich przewagę w określaniu lokalizacji niedokrwienia. U chorych ze zmianami granicznymi potwierdzonymi angiograficznie wykazanie niedokrwienia odpowiedniego obszaru anatomicznego jest czynnikiem prognostycznym późniejszych zdarzeń, podczas gdy ujemny wynik obrazowej próby obciążeniowej identyfikuje osoby obciążone niskim ryzykiem sercowym, które można utwierdzić w przekonaniu o małym zagrożeniu zdrowotnym.

Echokardiografia wysiłkowa Echokardiografia wysiłkowa stała się alternatywą klasycznego testu wysiłkowego z EKG i jest badaniem uzupełniającym, wykonywanym w celu określenia obecności lub lokalizacji oraz rozmiaru niedokrwienia mięśnia sercowego podczas wysiłku. Przed badaniem wysiłkowym należy wykonać echokardiogram spoczynkowy. Wysiłkowa echokardiografia wykonywana jest najczęściej przy użyciu ergometru rowerowego, z obrazowaniem – jeśli to możliwe – podczas każdego etapu wysiłku oraz na szczycie obciążenia. Może to być wyzwanie techniczne [37]. Czułość oraz swoistość wykrywania istotnej choroby wieńcowej wynoszą odpowiednio 53–93% oraz 70–100%. W zależności od metaanalizy, czułość oraz swoistość echokardiografii wysiłkowej wynoszą odpowiednio: 80–85% oraz 84–86% [38–41]. Ostatnie postępy w technologii obejmują udoskonalenie definiowania granicy wsierdza z użyciem środków kontrastowych ułatwiających identyfikację regionalnych zaburzeń ruchu ściany oraz wstrzykiwanych środków do obrazowania perfuzji miokardium [42]. Postęp w stosowaniu dopplera tkankowego oraz obrazowaniu *strain rate* budzą jeszcze większe nadzieje.

Obrazowanie za pomocą dopplera tkankowego pozwala na regionalną ocenę ilościową ruchu (prędkości) miokardium, zaś obrazowanie *strain* i *strain rate* pozwalają na określenie regionalnego odkształcania. Obrazowanie *strain* to pomiar różnicy prędkości ruchu sąsiadujących obszarów miokardium, zaś *strain rate* wyraża tę różnicę w odniesieniu do jednostki długości. Obrazowanie za pomocą dopplera tkankowego oraz *strain rate* zwiększyły przydatność diagnostyczną echokardiografii obciążeniowej [43] poprzez zwiększenie jej zdolności do rozpoznawania niedokrwienia w jego wcześniejszym stadium. Ze względu na ilościowy charakter tych technik mniejsze są w przypadku ich stosowania roz-

Tabela IV. Podsumowanie właściwości testów wykorzystywanych w diagnostyce stabilnej dławicy

	rozpoznanie choroby wieńcowej czułość (%)	swoistość (%)
EKG wysiłkowe	68	77
echokardiografia wysiłkowa	80–85	84–86
wysiłkowa scyntygrafia perfuzyjna	85–90	70–75
echokardiografia obciążeniowa z dobutaminą	40–100	62–100
echokardiografia obciążeniowa z lekiem rozszerzającym naczynia	56–92	87–100
scyntygrafia perfuzyjna z lekiem rozszerzającym naczynia	83–94	64–90

bieżności między poszczególnymi badającymi i subiektywizm oceny. Dlatego oczekuje się, że doppler tkankowy oraz obrazowanie *strain rate* będą uzupełniać techniki echokardiograficzne obecnie stosowane w wykrywaniu niedokrwienia, zwiększając dokładność i powtarzalność echokardiografii wysiłkowej w szerszym wachlarzu zastosowań klinicznych. Są też pewne dowody wskazujące na to, że obrazowanie za pomocą dopplera tkankowego może zwiększyć przydatność prognostyczną echokardiografii obciążeniowej [44].

Wysiłkowa scyntygrafia perfuzyjna mięśnia sercowego. Radiofarmaceutyki: Tal 201 oraz Technet 99m, są najczęściej używanymi znacznikami w emisyjnej tomografii komputerowej pojedynczego fotonu (*single photon emission computed tomography*, SPECT) w połączeniu z testem wysiłkowym na ergometrze rowerowym lub bieżni. Pomimo że do scyntygrafii perfuzyjnej mięśnia sercowego były początkowo wykorzystywane obrazy planarne w kilku projekcjach, to zostały one w większości zastąpione przez SPECT, które ma przewagę ze względu na lepszą lokalizację zmian, ocenę ilościową oraz jakość obrazowania. Scyntygrafia perfuzyjna SPECT obrazuje regionalny wychwyty znacznika, odzwierciedlając tym samym przepływ krwi w danym obszarze. W technice tej zmniejszona perfuzja mięśnia sercowego charakteryzuje się mniejszym wychwytem znacznika podczas wysiłku w porównaniu z wychwytem spoczynkowym. Zwiększony wychwyty znacznika perfuzji mięśnia sercowego na obszarze płuc identyfikuje chorych z ciężką oraz rozległą chorobą wieńcową. Perfuzyja SPECT jest badaniem bardziej czutym oraz

swoistym dla przewidywania niż elektrokardiografia wysiłkowa. Czulość oraz swoistość scyntygrafii wysiłkowej wahają się odpowiednio 70–98% oraz 40–90%, ze średnimi wartościami w zakresie 85–90% oraz 70–75% w zależności od metaanalizy [40, 41, 45, 46].

Techniki obrazowania z obciążeniem farmakologicznym. Pomimo że obrazowanie wysiłkowe jest badaniem preferowanym, pozwalającym na bardziej fizjologiczne odtworzenie niedokrwienia oraz ocenę objawów, można tutaj zastosować również obciążenie farmakologiczne. Badanie za pomocą scyntygrafii perfuzyjnej lub echokardiografii z obciążeniem farmakologicznym jest wskazane u chorych niezdolnych do wykonania odpowiedniego wysiłku lub jako alternatywa testu wysiłkowego. Można zastosować dwie metody obciążenia farmakologicznego: 1) wlew dożylny leku sympatykomimetycznego o krótkim czasie działania (np. dobutaminy) w dawkach wzrastających zgodnie z protokołem, co zwiększa zużycie tlenu przez mięsień sercowy i nasładowuje efekt wysiłku fizycznego lub 2) infuzję preparatów rozszerzających naczynia wieńcowe (adenozyny lub dipirydamolu), co prowadzi do wytworzenia się różnic perfuzji pomiędzy obszarami zaopatrywanymi przez prawidłowe tętnice wieńcowe, gdzie ukrwienie wzrasta a obszarami zaopatrywanymi przez istotnie zwężone tętnice wieńcowe, gdzie wzrost ukrwienia jest mniejszy lub ukrwienie nawet maleje (zjawisko podkradania).

Generalnie obciążenie farmakologiczne jest bezpieczne i dobrze tolerowane przez chorych. Należy być szczególnie ostrożnym i upewnić się, że chorzy obciążani wazodylatorami (adenozyną lub dipirydamolem) nie przyjmują dipirydamolu jako leku przeciwplatekowego lub z innych wskazań oraz że nie spożywali kofeiny przez 12–24 godz. przed badaniem, ponieważ wpływa to na ich metabolizm. Adenozyna może powodować skurcz oskrzeli u chorych na astmę, ale w takich przypadkach jako czynnik stresowy można zastosować dobutaminę. Zdolności diagnostyczne scyntygrafii perfuzyjnej oraz echokardiografii po obciążeniu farmakologicznym są podobne do technik obrazowania podczas obciążenia wysiłkiem fizycznym. Czulość i swoistość echokardiografii obciążeniowej z dobutaminą oraz lekiem rozszerzającym naczynia wynoszą odpowiednio: 40–100% i 62–100% oraz 56–92% i 87–100% [39, 40]. Czulość i swoistość w rozpoznawaniu choroby wieńcowej dla SPECT z adenozyną wynoszą odpowiednio: 83–94% oraz 64–90% [40].

Podsumowując, echokardiografia obciążeniowa i wysiłkowa scyntygrafia perfuzyjna, niezależnie od zastosowanego rodzaju obciążenia, mają podobne zastosowanie. Decyzja, którą metodę wybrać, zależy w dużej

mierze od dostępności sprzętu i doświadczenia ośrodka. Przewaga echokardiografii wysiłkowej nad wysiłkową scyntyografią perfuzyjną to przede wszystkim wyższa swoistość, możliwość szerszej oceny anatomii oraz czynności mięśnia sercowego, a także większa dostępność, niższe koszty oraz brak ekspozycji na promieniowanie. Trzeba jednak pamiętać, że 5–10% chorych ma nieodpowiednie okno echokardiograficzne. Rozwój echokardiograficznych technik oceny ilościowej, a także obrazowanie za pomocą dopplera tkankowego stanowi wg obserwatorów krok naprzód w zakresie zwiększenia zgodności oceny między poszczególnymi osobami wykonującymi echokardiografię oraz wiarygodności echokardiografii obciążeniowej.

Chociaż istnieją dowody na potwierdzenie wyższości diagnostycznej obrazowych technik obciążeniowych nad wysiłkowym EKG, stosowanie badania obrazowego z wyboru u wszystkich osób zgłaszających się na badania budzi wątpliwości ze względu na koszty. Obrazowanie obciążeniowe odgrywa istotną rolę w ocenie chorych z niskim wyjściowym prawdopodobieństwem choroby, szczególnie u kobiet [47, 48], gdy wynik testu wysiłkowego nie rozstrzyga o wyborze zmian kwalifikujących się do rewaskularyzacji oraz ocenie niedokrwienia po rewaskularyzacji [49, 50].

Opis metod identyfikacji żywnotnego mięśnia sercowego nie jest przedmiotem tych wytycznych, omówienie roli technik obrazowania w wykrywaniu hibernowanego mięśnia sercowego zostało opublikowane przez Grupę Roboczą ESC [51]. Chociaż techniki obrazowania obciążeniowego pozwalają na dokładną ocenę zmian lokalizacji oraz zasięgu niedokrwienia, okresowe powtarzanie takich badań, przy braku zmian stanu klinicznego chorego, nie jest zalecane jako postępowanie rutynowe.

Zalecenia dotyczące stosowania obciążenia wysiłkiem fizycznym z technikami obrazowania (echokardiografią lub scyntyografią perfuzyjną) we wstępnej ocenie diagnostycznej dławicy

Klasa I

- (1) chorzy z nieprawidłowościami w spoczynkowym EKG, LBBB, obniżeniem odcinka ST o >1 mm, rytmem z rozrusznika lub zespołem WPW uniemożliwiającymi właściwą interpretację zmian w EKG podczas wysiłku (poziom wiarygodności B)
- (2) chorzy z niejednoznacznym EKG wysiłkowym, wystarczającą tolerancją wysiłku, niemający wysokiego prawdopodobieństwa choroby wieńcowej, ale u których rozpoznanie jest nadal kwestią wątpliwą (poziom wiarygodności B)

Klasa IIa

- (1) chorzy po wcześniejszej rewaskularyzacji (PCI lub CABG), u których ważna jest lokalizacja niedokrwienia (poziom wiarygodności B)
- (2) jako alternatywa wobec EKG wysiłkowego, tam gdzie pozwala na to dostępność sprzętu, zasoby finansowe i odpowiedni personel (poziom wiarygodności B)
- (3) jako alternatywa EKG wysiłkowego u chorych z niskim prawdopodobieństwem choroby przed testem, jak kobiety z atypowym bólem w klatce piersiowej (poziom wiarygodności B)
- (4) do oceny czynnościowej przy średnio zaawansowanych zmianach w koronarografii (poziom wiarygodności C)
- (5) do lokalizacji niedokrwienia przy planowaniu sposobu rewaskularyzacji u chorych po koronarografii (poziom wiarygodności B)

Zalecenia dotyczące stosowania obciążenia farmakologicznego z technikami obrazowania (echokardiografią lub scyntyografią perfuzyjną) we wstępnej ocenie diagnostycznej dławicy

Klasa I, IIa oraz **IIb**, jak określono powyżej, jeśli chory nie jest w stanie wykonać odpowiedniego wysiłku fizycznego

Wysiłkowy rezonans magnetyczny serca Badanie wysiłkowe rezonansem magnetycznym serca (*cardiovascular magnetic resonance, CMR*) w połączeniu z infuzją dobutaminy znajduje zastosowanie w wykrywaniu nieprawidłowości ruchu ścian serca wywołanych niedokrwieniem lub zaburzeń perfuzji. Wykazano, że dzięki wyższej jakości obrazowania badanie to przewyższa wysiłkową echokardiografię dobutaminową w wykrywaniu zaburzeń ruchomości ścian serca [52]. Mimo że rozwój technik oceny perfuzji w CMR do celów klinicznych wciąż trwa, dotychczasowe wyniki porównań z koronarografią rentgenowską, pozytronową tomografią emisyjną oraz SPECT są bardzo pozytywne.

W niedawnych uzgodnieniach ekspertów oceniających wskazania do CMR, obrazowaniu CMR przyznano klasę II w zakresie oceny ruchu ścian serca oraz perfuzji (klasa II oznacza, że badanie to dostarcza istotnych klinicznie informacji i jest często przydatne, inne techniki mogą dostarczać podobnych informacji, niewielka liczba publikacji potwierdza wartość metody) [53].

Echokardiografia spoczynkowa

Spoczynkowa echokardiografia dwuwymiarowa oraz dopplerowska jest przydatna do wykrywania lub wykluczenia

obecności innych zaburzeń, takich jak wady zastawkowe [54] lub kardiomiopatia przerostowa [55], jako przyczyn występujących objawów oraz do oceny funkcji komór [38]. Z powodów czysto diagnostycznych echokardiografia jest przydatna u chorych, u których stwierdzono obecność szmerów nad sercem, z wywiadem oraz zmianami w EKG odpowiadającymi kardiomiopatii przerostowej lub po zawale serca i z objawami niewydolności serca. Do oceny strukturalnych nieprawidłowości serca oraz funkcji komór wykorzystuje się też sercowy rezonans magnetyczny, ale jego rutynowe stosowanie do tych celów jest ograniczone małą dostępnością.

Postęp w zakresie obrazowania dopplerem tkankowym oraz pomiarów z użyciem strain rate, jaki dokonał się w ostatnim czasie, w bardzo dużym stopniu poprawił możliwość oceny funkcji rozkurczowej [56, 57], ale implikacje kliniczne izolowanej dysfunkcji rozkurczowej w aspekcie leczniczym lub prognostycznym są mniej sprecyzowane. Chociaż diagnostyczne informacje z oceny struktury serca oraz jego funkcji u osób z dławicą są szczególnie istotne w niektórych podgrupach chorych, ocena funkcji komór jest niezmiernie ważna w stratyfikacji ryzyka, gdzie echokardiografia (lub alternatywne metody oceny funkcji komór) ma dużo szersze zastosowanie.

Zalecenia dotyczące echokardiografii we wstępnej ocenie diagnostycznej dławicy

Klasa I

- (1) chorzy z nieprawidłowościami w ostłuchiwaniu sugerującymi chorobę zastawkową lub kardiomiopatię przerostową (poziom wiarygodności B)
- (2) chorzy z podejrzeniem niewydolności serca (poziom wiarygodności B)
- (3) chorzy po zawale serca (poziom wiarygodności B)
- (4) chorzy z LBBB, załamkiem Q lub innymi istotnymi zmianami patologicznymi w EKG, łącznie z blokiem przedniej wiązki lewej odnogi pęczka Hisa (LAH) (poziom wiarygodności C)

Ambulatoryjne monitorowanie EKG. Ambulatoryjne monitorowanie EKG (metoda Holtera) może ujawnić niedokrwienie mięśnia sercowego podczas normalnej, codziennej aktywności, ale rzadko wnosi ważną informację diagnostyczną lub prognostyczną na temat przewlekłej stabilnej dławicy piersiowej ponad tę uzyskaną na podstawie testu wysiłkowego [59, 60]. Monitorowanie ambulatoryjne może mieć znaczenie u chorych z podejrzeniem dławicy naczynioskurczowej. Ponadto monitorowanie holterowskie jest ważną metodą dia-

gnostyczną u chorych ze stabilną dławicą oraz podejrzeniem poważnych zaburzeń rytmu. Nie zaleca się powtarzanie ambulatoryjnego monitorowania EKG w celu oceny chorych z przewlekłą stabilną dławicą.

Zalecenia dotyczące ambulatoryjnego EKG we wstępnej ocenie diagnostycznej dławicy

Klasa I

- (1) dławica z podejrzeniem arytmii (poziom wiarygodności B)

Klasa IIa

- (1) podejrzenie dławicy naczynioskurczowej (poziom wiarygodności C)

Nieinwazyjne techniki oceniające uwapnienie i anatomię tętnic wieńcowych

Tomografia komputerowa Tomografia komputerowa wiązki elektronowej (*electron beam computed tomography*, EBCT) oraz tomografia wielorzędowa (*multi-detector lub multi-slice computed tomography*, MDCT) zostały uznane za efektywne metody wykrywania zwapnień w tętnicach wieńcowych oraz ilościowej oceny rozległości takich zmian. Najczęściej stosowana skala Agatstona [61] bazuje na ocenie powierzchni oraz gęstości blaszki miażdżycowej. Obliczeń dokonuje się za pomocą specjalnego oprogramowania i używa do ilościowej oceny rozmiaru uwapnienia tętnic wieńcowych. W badaniach populacyjnych wykazano, iż wykrycie wapnia w tętnicach wieńcowych identyfikuje osoby obciążone większym ryzykiem istotnej choroby wieńcowej, nie zaleca się jednak rutynowej oceny uwapnienia tętnic wieńcowych w diagnostyce oraz ocenie chorych ze stabilną dławicą [62, 63].

Akwizycja obrazów i rozdzielczość EBCT oraz MDCT poprawiły się na tyle w ostatnich czasach, że umożliwiają wykonywanie angiografii tętnic wieńcowych po dożylnym podaniu środka cieniującego [64]. Wielorzędowa tomografia komputerowa wydaje się najbardziej obiecującą z tych dwóch technik nieinwazyjnego obrazowania tętnic wieńcowych, i – jak wynika ze wstępnych badań – cechuje się doskonałą rozdzielczością oraz umożliwia badania ściany tętnicy oraz właściwości blaszki miażdżycowej. Czulość oraz swoistość angiografii CT przy użyciu skanerów 16-rzędowych w wykrywaniu choroby wieńcowej wynosi odpowiednio 95 i 98% [65]. Badania przy użyciu skanerów 64-rzędowych oceniają czulość i swoistość na odpowiednio 90–94% i 95–97% oraz, co ważne, negatywną war-

tość prognostyczną na 93–99% [66, 67]. Według konserwatywnych poglądów wskazaniem do angiografii CT jest niejednoznaczny wynik badania czynnościowego (EKG wysiłkowe lub obciążeniowe badanie obrazowe) u osoby z niskim prawdopodobieństwem choroby wieńcowej przed testem (<10%).

Zalecenia dotyczące zastosowania angiografii CT w stabilnej dławicy

Klasa IIb

- (1) osoby z niskim prawdopodobieństwem choroby przed testem, z niejednoznacznym wynikiem wysiłkowego EKG lub obciążeniowego badania obrazowego (poziom wiarygodności C)

Arteriografia rezonansem magnetycznym. Podobnie jak w przypadku CT, postępy technologii rezonansu magnetycznego pozwalają na nieinwazyjną arteriografię kontrastową tętnic wieńcowych [53]. Jednakże obecnie traktowana jest ona jako cenne narzędzie badawcze, a nie zaleca się jej rutynowego stosowania do diagnostycznej oceny stabilnej dławicy klinicznie.

Inwazyjne techniki oceniające anatomię tętnic wieńcowych

Koronarografia

Koronarografię generalnie wykonuje się jako część serii badań mających na celu postawienie rozpoznania oraz ustalenie opcji terapeutycznych. Badania nieinwazyjne pozwalają wystarczająco dokładnie ustalić prawdopodobieństwo obecności istotnej hemodynamicznej choroby wieńcowej i poprzez odpowiednią stratyfikację ryzyka wskazują na konieczność wykonania koronarografii, która pozwala jeszcze dokładniej określić ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych. Przeciwwskazaniem do tego badania bywa inwalidztwo lub współistnienie ciężkiej choroby, a jego wyniki są czasem niejednoznaczne. Po skutecznej resuscytacji w przypadku nagłego zatrzymania krążenia lub opanowaniu zagrażającej życiu arytmii komorowej ostateczne potwierdzenie lub wykluczenie choroby wieńcowej jest pomocne w podjęciu decyzji klinicznych [68, 69]. Dodatkowo badanie nieinwazyjne nie pozwala na ocenę warunków do ewentualnej rewaskularyzacji, którą rozważa się ze względu na objawy lub zagrożenie incydentami sercowymi w przyszłości. Koronarografia jest podstawowym badaniem u chorych ze stabilną dławicą, dostarcza wiarygodnej wiedzy anatomicznej koniecznej do rozpo-

znania zwężenia tętnic wieńcowych, co pozwala określić opcje terapeutyczne (leczenie zachowawcze lub rewaskularyzacja mięśnia sercowego) oraz rokowanie. Częstość poważnych powikłań związanych z rutynowym diagnostycznym cewnikowaniem serca wynosi 1–2%. Częstość zgonów, zawałów serca lub udarów wynosi łącznie ok. 0,1–0,2% [70]. Tradycyjna koronarografia wieńcowa pozwala ocenić wielkość zwężenia, ale inne techniki inwazyjne, takie jak ultrasonografia wewnątrznaczyniowa (intravascular ultrasound, IVUS) lub wewnątrzwieńcowe pomiary fizjologiczne pozwalają na pełniejszą ocenę zmian patologicznych w tętnicach. Ultrasonografia wewnątrznaczyniowa, pomiar szybkości przepływu krwi w tętnicach wieńcowych (wieńcowa rezerwa przepływu) lub ciśnienia wewnątrz tętnic (częstkowa rezerwa wieńcowa) bywają szczególnie przydatne u chorych z granicznymi zmianami w ocenie angiograficznej i ułatwiają wybór optymalnej metody interwencji przezskórnej, choć nie są rutynowo zalecane w ocenie chorych ze stabilną dławicą (pełny tekst dokumentu dostępny na stronie: www.escardio.org).

Zalecenia dotyczące koronarografii w celu ustalenia rozpoznania w stabilnej dławicy

Klasa I

- (1) ciężka stabilna dławica (Klasa 3. lub wyższa wg klasyfikacji CCS), z wysokim prawdopodobieństwem choroby przed testem, szczególnie jeśli objawy niewystarczająco reagują na leczenie farmakologiczne (poziom wiarygodności B)
- (2) osoby po zatrzymaniu krążenia (poziom wiarygodności B)
- (3) chorzy z poważnymi arytmiami komorowymi (poziom wiarygodności C)
- (4) chorzy uprzednio leczeni za pomocą rewaskularyzacji mięśnia sercowego (PCI, CABG), u których nastąpił wczesny nawrót umiarkowanej lub ciężkiej dławicy piersiowej (poziom wiarygodności C)

Klasa IIa

- (1) chorzy z niejednoznacznym rozpoznaniem w badaniach nieinwazyjnych lub ze sprzecznymi wynikami różnych badań nieinwazyjnych, mający umiarkowane lub wysokie ryzyko choroby wieńcowej (poziom wiarygodności C)
- (2) chorzy z wysokim ryzykiem restenozy po PCI, jeśli interwencja dotyczyła miejsca o dużym znaczeniu prognostycznym (poziom wiarygodności C)

Stratyfikacja ryzyka

Długoterminowe rokowanie w stabilnej dławicy jest zmienne, zaś liczba dostępnych opcji terapeutycznych bardzo się powiększyła: od prostej kontroli objawów do skutecznych i często drogich strategii poprawiających rokowanie. Podczas omawiania stratyfikacji ryzyka w stabilnej dławicy pojęcie ryzyka odnosi się głównie do ryzyka zgonu sercowo-naczyniowego, ale pod pojęciem tym często rozumie się zagrożenie zgonem sercowo-naczyniowym oraz zawałem serca lub w niektórych przypadkach nawet szerszą kombinacją zdarzeń. Proces stratyfikacji ma dwa cele. Po pierwsze ułatwia odpowiedź na pytania o rokowanie samych chorych, pracodawców, ubezpieczycieli, ale także lekarzy innych specjalności, rozważających opcje terapeutyczne w schorzeniach współistniejących, po drugie pomaga w doborze odpowiedniego leczenia.

Dla niektórych opcji terapeutycznych, szczególnie rewaskularyzacji i/lub zintensyfikowanego leczenia farmakologicznego, korzyść prognostyczna jest widoczna jedynie w podgrupie chorych wysokiego ryzyka. Z tego powodu należy identyfikować osoby obciążone najwyższym ryzykiem już na samym początku oceny stabilnej dławicy, ponieważ prawdopodobnie odniosą one większe korzyści z bardziej agresywnego leczenia.

Częstość zgonów sercowo-naczyniowych w okresie 10 lat przekraczająca 5% (>0,5% rocznie) wyznacza granicę wysokiego ryzyka do celów implementacji zaleceń w prewencji pierwotnej [71]. Nie ma jednak jasnej definicji charakteryzującej poziom wysokiego i niskiego ryzyka u osób z rozpoznaną chorobą wieńcową [72, 73]. Wynika to z trudności w porównywaniu różnych systemów oceny ryzyka w różnych populacjach, określaniu dokładności indywidualnych szacunków zagrożenia oraz syntezy wielu składowych ryzyka, często badanych osobno, w ocenie indywidualnego ryzyka.

Tym niemniej, dopóki nie zostanie wprowadzony wiarygodny i jasny model prognostyczny, łączący wszystkie potencjalne aspekty stratyfikacji ryzyka, istnieje pragmatyczna alternatywa, opierająca się na wynikach badań klinicznych. Trzeba pamiętać o typowych problemach z błędem informacyjnym podczas interpretowania oraz uogólniania danych z badań klinicznych. Dane takie umożliwiają jednak ocenę wielkości ryzyka bezwzględne, osiągalnego dzięki nowoczesnemu leczeniu konwencjonalnemu nawet u chorych z rozpoznaną patologią naczyniową. To z kolei ułatwia szacowanie progów wysokiego, niskiego oraz pośredniego ryzyka w celu określenia wskazań do badania inwazyjnego czy intensyfikacji terapii farmakologicznej.

Wskaźnik częstości zgonów sercowo-naczyniowych w badaniu PEACE [74] wyniósł <1% rocznie, podczas gdy

w populacjach wysokiego ryzyka, jak chorzy na cukrzycę w badaniu MICRO HOPE [75] oraz populacja IONA [76], śmiertelność sercowo-naczyniowa wynosiła >2% rocznie. Jeżeli nie zaznaczono inaczej, dla celów tych wytycznych przyjmuje się, że jeżeli roczne ryzyko zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych określone na podstawie obowiązującego modelu szacowania ryzyka u chorego z dławicą wynosi >2%, to uważa się je za ryzyko wysokie, jeżeli jest ono niższe niż 1%, uważa się je za niskie, zaś pomiędzy 1 a 2% – za umiarkowane.

Ocena kliniczna, reakcja podczas badania wysiłkowego, ilościowa ocena funkcji komór oraz zaawansowanie choroby wieńcowej stanowią cztery składowe informacje niezbędnej do oszacowania ryzyka indywidualnego. Proces stratyfikacji można przedstawić jako piramidę. Na najniższym poziomie mieszczą się wszystkie osoby poddawane w tym celu ocenie klinicznej, na kolejnym większość z nich, u których wykonuje się nieinwazyjne badania wykrywające niedokrwienie i oceniające czynność komory, na najwyższym zaś wybrani chorzy poddawani koronarografii.

Stratyfikacja ryzyka na podstawie oceny klinicznej

Wywiad oraz badanie fizykalne mogą dostarczyć bardzo ważnych informacji prognostycznych. Na tym poziomie w stratyfikacji ryzyka można wykorzystać także EKG, zaś wyniki badań laboratoryjnych omawiane w poprzednim rozdziale dodatkowo modyfikują szacunki ryzyka. Cukrzyca, nadciśnienie, zespół metaboliczny, palenie tytoniu oraz podwyższone stężenie cholesterolu całkowitego (bez leczenia lub pomimo leczenia), okazały się czynnikami obciążającymi rokowanie u chorych ze stabilną dławicą oraz u pozostałych osób z rozpoznaną chorobą wieńcową. Ważnym czynnikiem brany pod uwagę jest wiek oraz przebyty zawał serca [77, 78], objawy niewydolności serca [77–79], a także charakterystyka występowania (nowo powstała lub narastająca) oraz ciężkość dławicy, szczególnie jeśli nie reaguje ona na leczenie [80–82].

Typowa dławica okazała się istotnym czynnikiem prognostycznym u chorych poddawanych koronarogra-

wynik = przebieg dławicy x (1 + częstotliwość) + nieprawidłowości

stabilna = 0	(do 5)	(6 punktów)	ST/T
narastająca = 1			
ból nocny = 2			
niestabilna = 3			

Rycina 2. Prognostyczna skala dławicy. Okoliczności pojawiania się bólu [80] można wykorzystać do określenia rokowania

fii, chociaż związek typowej dławicy z rokowaniem jest uzależniony od stopnia rozległości zmian w tętnicach wieńcowych. Okoliczności występowania dławicy, częstotliwość napadów oraz nieprawidłowości w spoczynkowym EKG są niezależnymi czynnikami prognostycznymi przeżycia ogólnie oraz bez zawału serca i można te czynniki połączyć w prostą skalę oceny rokowania (Rycina 2.), szczególnie w ciągu najbliższego roku. Wpływ wyniku takiej oceny na rokowanie nie jest widoczny po 3 latach od jej dokonania i jest ono najlepsze, gdy utrzymuje się prawidłowa czynność komór [72, 80].

W określaniu ryzyka pomocne bywa również badanie przedmiotowe. Obecność choroby naczyń obwodowych u chorych ze stabilną dławicą (tętnic kończyn dolnych lub tętnic szyjnych) świadczy o podwyższonym ryzyku zdarzeń sercowo-naczyniowych w przyszłości. Dodatkowo niekorzystne rokowanie wyznaczają objawy związane z niewydolnością serca (które odzwierciedlają funkcję lewej komory).

Chorzy ze stabilną dławicą, którzy mają nieprawidłowości w spoczynkowym EKG: cechy przebytego zawału, LBBB, blok przedniej wiązki lewej odnogi, LVH, blok przedsionkowo-komorowy II° lub III° lub migotanie przedsionków, są w grupie podwyższonego ryzyka przyszłych zdarzeń sercowo-naczyniowych w porównaniu z osobami z prawidłowym EKG. Możliwe, że w niewyselekcjonowanej populacji chorych ze stabilną dławicą podstawowe ryzyko jest niższe niż w wielu cytowanych badaniach, zwłaszcza przy założeniu, iż wiele z tych badań przeprowadzono u chorych kierowanych na dalszą ocenę angiograficzną.

Zalecenia dotyczące stratyfikacji ryzyka w stabilnej dławicy za pomocą oceny klinicznej obejmującej EKG oraz badania laboratoryjne

Klasa I

- (1) dokładny wywiad oraz badanie fizykalne obejmujące ocenę BMI i/lub obwodu w talii u wszystkich chorych, ponadto pełny opis objawów, ilościowa ocena pogorszenia sprawności czynnościowej, leczenie prowadzone w przeszłości oraz profil ryzyka sercowo-naczyniowego (poziom wiarygodności B)
- (2) spoczynkowe EKG u wszystkich chorych (poziom wiarygodności B)

Stratyfikacja ryzyka na podstawie testu obciążeniowego

Test obciążeniowy może mieć formę obciążenia wysiłkiem fizycznym lub farmakologicznego z obrazowa-

niem lub bez. Informacje prognostyczne uzyskane podczas badania wysiłkowego to nie tylko wykrycie niedokrwienia, ale także określenie prognozy jego wystąpienia, rozległości oraz ciężkości (na podstawie technik obrazowych), a także wydolności fizycznej. Samo badanie wysiłkowe nie wystarcza do oceny ryzyka przyszłych zdarzeń. Stratyfikacja ryzyka na jego podstawie nie powinna być dokonywana w oderwaniu, ale powinna być częścią procesu uwzględniającego łatwo osiągalne informacje z badania klinicznego. Tak więc badanie wysiłkowe wykonuje się, by uzyskać dodatkowe informacje na temat ryzyka.

Chorzy objawowi z podejrzeniem lub rozpoznaniem choroby wieńcowej powinni zostać poddani badaniu wysiłkowemu w celu oceny ryzyka późniejszych zdarzeń sercowo-naczyniowych, chyba że istnieje pilne wskazanie do cewnikowania serca. Tym niemniej nie opublikowano wyników żadnego badania z randomizacją dotyczącego stosowania testu wysiłkowego i dlatego podstawą takiego zalecenia są jedynie badania obserwacyjne. Wyboru wstępnego badania obciążeniowego należy dokonać na podstawie EKG spoczynkowego, fizycznej zdolności do wykonania wysiłku, doświadczeń ośrodka oraz dostępności specjalistycznego sprzętu..

Wysiłkowe EKG. Wysiłkowe EKG jest uznaną metodą w stratyfikacji ryzyka u objawowych chorych z rozpoznaniem lub podejrzeniem choroby wieńcowej. Prognostyczne wskaźniki badania wysiłkowego obejmują wydolność fizyczną oraz wystąpienie niedokrwienia wywołanego wysiłkiem (potwierzonego klinicznie i elektrokardiograficznie). Maksymalna wydolność fizyczna jest stałym wskaźnikiem prognostycznym, na którego wymiar ma częściowo wpływ rozmiar dysfunkcji komór w spoczynku oraz stopień narastania zaburzeń czynności lewej komory podczas wysiłku [29, 83]. Wydolność fizyczna jest także uzależniona od wieku, ogólnej kondycji fizycznej, chorób współistniejących oraz stanu psychicznego. Można ją określić poprzez pomiar maksymalnego czasu trwania wysiłku, maksymalnego poziomu obciążenia wyrażonego w MET-ach lub w watach, maksymalnej częstotliwości pracy serca oraz ilości tętna i ciśnienia. Wybór określonego parametru stosowanego do pomiaru wydolności fizycznej jest mniej ważny niż sam fakt włączenia tego wskaźnika do oceny ryzyka. Wśród chorych z rozpoznaną chorobą wieńcową oraz prawidłową lub nieznacznie upośledzoną funkcją lewej komory 5-letnie przeżycie jest wyższe u osób z lepszą tolerancją wysiłku [29, 77, 84–86].

W kilku badaniach podjęto próbę włączenia różnorodnych parametrów wysiłkowych do oceny rokowniczej. Kliniczna wartość badania wysiłkowego znacznie wzrasta dzięki zastosowaniu analizy wieloczynnikowej obejmującej u tego samego badanego kilka zmiennych, takich jak częstotliwość rytmu serca na szczycie wysiłku, obniżenie odcinka ST, obecność lub brak dławicy podczas testu, obciążenie maksymalne oraz nachylenie odcinka ST [84, 87–89].

Skala testu wysiłkowego na bieżni wg Duke University (*Duke Treadmill Score*, DTS) to sprawdzona metoda uwzględniająca czas trwania wysiłku, odchylenie odcinka ST od linii izoelektrycznej oraz występowanie dławicy podczas badania dla wyliczenia ryzyka pacjenta (Rycina 3.). W oryginalnym opisie tej skali, ustalonej dla populacji z podejrzeniem choroby wieńcowej, 2/3 badanych z wynikiem wskazującym na niskie ryzyko miało 99% wskaźnik przeżycia 4-letniego (średnia umieralność roczna wyniosła 0,25%), zaś 4% chorych z wynikiem sugerującym wysokie ryzyko miało wskaźnik przeżycia 4-letniego na poziomie 79% (średnia umieralność w ciągu roku wyniosła 5%). Wykazano, że w populacji osób z rozpoznaniem lub podejrzeniem choroby wieńcowej połączenie parametrów wysiłkowych oraz klinicznych, z zastosowaniem skali takiej jak DTS lub bez jej zastosowania, jest skuteczną metodą różnicującą grupy wysokiego i niskiego ryzyka.

Echokardiografia obciążeniowa. Echokardiografia obciążeniowa może być także efektywnie wykorzystywana do stratyfikacji ryzyka zdarzeń sercowych w przyszłości [41, 90] oraz ma ogromną negatywną wartość predykcyjną [91, 92] u chorych z ujemnym wynikiem testu – wskazuje wówczas na ryzyko wystąpienia poważnych zdarzeń (zgonu lub zawału serca) poniżej 0,5% rocznie. Na ryzyko incydentów klinicznych wpływ ma zarówno ilość segmentów z nieprawidłowościami ruchomości ścian serca w spoczynku, jak i zaburzeń indukowanych obciążeniem w echokardiografii wysiłkowej. Większy zakres zaburzeń w spoczynku oraz większy za-

wskaźnik dla bieżni ruchomej wg Duke University

czas wysiłku w minutach	n
obniżenie odcinka ST w mm x 5	- n
dławica (nie ograniczająca wysiłku x 4)	- n
dławica (ograniczająca wysiłek x 8)	- n

ryzyko		roczna śmiertelność
niskie ryzyko	≥5	0,25%
umiarkowane ryzyko	4 do -10	1,25%
wysokie ryzyko	≤-11	5,25%

Rycina 3. Skala Duke University [88]

n – wartości dodatnie

- n – wartości ujemne

kres indukowanego niedokrwienia wiążą się z wyższym ryzykiem [38]. Identyfikacja grupy wysokiego ryzyka pozwala właściwie pokierować dalszą diagnostyką i/lub leczeniem.

Wysiłkowa scyntygrafia perfuzyjna. Prawidłowy wynik obciążeniowego badania perfuzyjnego z dużą pewnością wskazuje na korzystne rokowanie. Wiele badań z udziałem tysięcy osób wykazało, że prawidłowy wynik badania wiąże się z częstością występowania zgonów sercowych i zawałów serca mniejszą niż 1% rocznie, co jest wskaźnikiem prawie tak niskim jak w populacji ogólnej. Jedynym wyjątkiem są chorzy z prawidłową perfuzją oraz wysokim ryzykiem w skali EKG wysiłkowego lub ciężką spoczynkową dysfunkcją lewej komory [93].

Nieprawidłowe wyniki wysiłkowej scyntygrafii perfuzyjnej związane były natomiast z ciężką chorobą wieńcową oraz późniejszymi zdarzeniami sercowymi. Niekorzystnymi wskaźnikami prognostycznymi są: duże upośledzenie perfuzji podczas wysiłku, zaburzenia perfuzji w wielu obszarach zaopatrywanych przez różne tętnice, przemijające powysiłkowe poszerzenie lewej komory, zaś u chorych badanych przy użyciu talu-201 zwiększony wychwyty płucny w odpowiedzi na obciążenie wysiłkiem fizycznym lub farmakologicznym [46, 94].

Obrazowanie z obciążeniem wysiłkiem fizycznym ma większą wartość prognostyczną niż z zastosowaniem obciążenia farmakologicznego, ponieważ dostarcza informacji o objawach, tolerancji wysiłku oraz odpowiedzi hemodynamicznej na wysiłek, które mają wartość dodatkową w stosunku do danych pochodzących z samego badania scyntygraficznego lub echokardiograficznego.

Zalecenia dotyczące stratyfikacji ryzyka na podstawie EKG wysiłkowego w stabilnej dławicy u chorych mogących wykonać wysiłek

Klasa I

- (1) wszyscy chorzy bez istotnych nieprawidłowości w EKG spoczynkowym poddawani ocenie wstępnej (poziom wiarygodności B)
- (2) chorzy ze stabilną chorobą wieńcową po istotnej zmianie poziomu objawów (poziom wiarygodności C)

Klasa IIa

- (1) chorzy po rewaskularyzacji z objawami wskazującymi na istotne pogorszenie stanu klinicznego (poziom wiarygodności B)

Zalecenia dotyczące stratyfikacji ryzyka na podstawie obrazowania po obciążeniu wysiłkiem fizycznym (perfuzyji lub echokardiografii) w stabilnej dławicy u chorych mogących wykonać wysiłek

Klasa I

- (1) chorzy z nieprawidłowościami w spoczynkowym EKG, LBBB, obniżeniem ST o >1 mm, rytmem z rozrusznika lub zespołem WPW, które nie pozwalają na prawidłową interpretację zmian w EKG podczas wysiłku (poziom wiarygodności C)
- (2) chorzy z niejednoznacznym EKG wysiłkowym, ale z umiarkowanym lub wysokim prawdopodobieństwem choroby (poziom wiarygodności B)

Klasa IIa

- (1) u chorych z pogorszeniem się objawów po rewaskularyzacji (poziom wiarygodności B)
- (2) jako alternatywa wobec EKG wysiłkowego, po uwzględnieniu dostępności sprzętu i personelu oraz kosztów (poziom wiarygodności B)

Zalecenia dotyczące stratyfikacji ryzyka na podstawie obrazowania po stymulacji farmakologicznej (perfuzyji lub echokardiografii) w stabilnej dławicy

Klasa I

- (1) chorzy niezdolni do wykonania wysiłku

Pozostałe wskazania w klasie I oraz II są takie jak w obrazowaniu poprzez ocenę perfuzji lub echokardiografię po obciążeniu wysiłkiem fizycznym (perfuzyji lub echokardiografii) w stabilnej dławicy u chorych zdolnych do wykonania wysiłku fizycznego, ale lokalne warunki nie dają możliwości obrazowania po obciążeniu wysiłkiem fizycznym.

Stratyfikacja ryzyka na podstawie oceny funkcji komór

Najsilniejszym czynnikiem prognostycznym długoterminowego przeżycia jest funkcja lewej komory. U chorych ze stabilną dławicą śmiertelność wzrasta wraz ze spadkiem LVEF. Spoczynkowa LVEF <35% wiąże się z umieralnością w okresie roku >3% [77, 79, 95, 96]. Długoterminowe dane obserwacyjne z rejestru CASS wykazały, że 72% zgonów wydarzyło się w grupie chorych stanowiącej 38% wszystkich badanych, którzy cechowali się albo dysfunkcją lewej komory, albo ciężką chorobą wieńcową. Wskaźnik przeżycia 12-letniego u chorych z LVEF >50%, 35–49% [96] oraz <35% wynosił odpowiednio 73, 54 oraz 21%

($p < 0,0001$). Z drugiej strony, rokowanie u osób z prawidłowym EKG oraz niskim klinicznym ryzykiem ciężkiej choroby wieńcowej jest znakomite. Ocena funkcji komór dostarcza dodatkowych informacji prognostycznych uzupełniających te dotyczące anatomii wieńcowej.

Ocena kliniczna może wskazywać, którzy chorzy mają niewydolność serca, i co za tym idzie – znacznie zwiększone ryzyko przyszłych zdarzeń sercowo-naczyniowych. Częstość występowania bezobjawowej dysfunkcji lewej komory nie jest jednak mała [97–99] i wg doniesień występuje 2-krotnie częściej niż niewydolność objawowa. Głównym czynnikiem ryzyka jej rozwoju jest choroba niedokrwienna serca.

Wykazano, iż pomiar wymiarów komory wnosi dodatkowe informacje prognostyczne, sumujące się z wynikami testu wysiłkowego u chorych ze stabilną dławicą podczas 2-letniej obserwacji [100]. Zastosowanie echokardiografii do oceny struktury oraz czynności komór u chorych z nadciśnieniem bez dławicy doprowadziło do zmiany klasyfikacji ryzyka z pośredniego/niskiego na wysokie u 37% wszystkich badanych [101]. Europejskie wytyczne w zakresie postępowania w nadciśnieniu zalecają wykonywanie badania echokardiograficznego u chorych z podwyższonym ciśnieniem tętniczym [102]. Chorzy z cukrzycą i dławicą także wymagają szczególnej uwagi. U takich chorych echokardiografia jest przydatna w rozpoznawaniu LVH oraz dysfunkcji zarówno rozkurczowej, jak i skurczowej, które powszechnie występują w takiej populacji chorych. Tak więc ocena funkcji komór jest wskazana w stratyfikacji ryzyka u chorych ze stabilną dławicą, zaś ocena przerostu komór (poprzez echokardiografię lub rezonans magnetyczny), podobnie jak ocena funkcji komór, jest szczególnie istotna u chorych z nadciśnieniem i cukrzycą. Dla większości chorych wybór badania określającego funkcję komór będzie zależny od innych przeprowadzonych lub zaplanowanych badań lub stopnia ryzyka oszacowanego innymi metodami. Na przykład u chorego poddawanego obciążeniowemu badaniu obrazowemu ocena funkcji komór jest zwykle możliwa bez dodatkowych badań. Podobnie u chorego zakwalifikowanego do koronarografii na podstawie wybitnie dodatniego testu wysiłkowego przy niewielkim obciążeniu, bez zawału w przeszłości i przy braku innych wskazań do echokardiografii, funkcję skurczową lewej komory można ocenić podczas wykonywania arteriografii.

Zalecenia dotyczące stratyfikacji ryzyka na podstawie oceny echokardiograficznej funkcji komór w stabilnej dławicy

Klasa I

- (1) echokardiografia spoczynkowa u chorych po zawale serca, z objawami niewydolności serca lub nieprawidłowościami w EKG spoczynkowym (poziom wiarygodności B)

- (2) echokardiografia spoczynkowa u chorych z nadciśnieniem (poziom wiarygodności B)
- (3) echokardiografia spoczynkowa u chorych z cukrzycą (poziom wiarygodności C)

Klasa IIa

- (1) echokardiografia spoczynkowa u chorych z prawidłowym EKG spoczynkowym, bez zawału serca w przeszłości, którzy nie będą rozważani jako kandydaci do koronarografii (poziom wiarygodności C).

Stratyfikacja ryzyka na podstawie koronarografii

Poza znanymi ograniczeniami tomografii w identyfikacji niestabilnych blaszek miażdżycowych mogących powodować ostre zespoły wieńcowe, zasięg, stopień zwężenia światła naczynia oraz lokalizacja choroby wieńcowej określone w koronarografii są, jak potwierdziły liczne badania, ważnymi wskaźnikami prognostycznymi u chorych z dławicą [79, 95, 103, 104].

Do wykazania związku ciężkości choroby z ryzykiem późniejszych zdarzeń wieńcowych użyto kilku wskaźników. Najprostszy i najszerzej stosowany jest podział na chorobę wieńcową jednonaczyniową, dwunaczyniową, trójnaczyniową lub pnia lewej tętnicy wieńcowej. W rejestrze CASS dla chorych leczonych farmakologicznie odsetek chorych przeżywających 12 lat wyniósł 91% w grupie osób z prawidłowymi tętnicami wieńcowymi, 74% u osób z chorobą jednonaczyniową, 59% z chorobą dwunaczyniową oraz 50% z chorobą trójnaczyniową ($p < 0,001$) [96]. Chorzy z ciężkim zwężeniem pnia lewej tętnicy wieńcowej mają niekorzystne rokowanie w razie stosowania tylko leczenia farmakologicznego. Obecność ciężkiej choroby proksymalnego odcinka gałęzi przedniej zstępującej lewej tętnicy wieńcowej (*left anterior descending artery*, LAD) także istotnie redukuje przeżycie. Odsetek chorych przeżywających 5 lat w grupie osób z chorobą trójnaczyniową oraz z $>95\%$ proksymalnym zwężeniem LAD wynosi 54% w porównaniu z 79% w chorobie trójnaczyniowej bez zwężenia LAD [104].

Odpowiednio wykorzystane badania nieinwazyjne mają uznaną wartość rokowniczą dla zdarzeń niepożądanych. Jest to najbardziej widoczne, gdy prawdopodobieństwo ciężkiej choroby wieńcowej przed testem jest niskie. Gdy szacowana roczna śmiertelność sercowo-naczyniowa jest $\leq 1\%$, zastosowanie koronarografii do identyfikacji chorych z nadzieją na poprawę rokowania wydaje się niewłaściwe. Przeciwnie, jest ona odpowiednia dla chorych, u których roczne ryzyko zgonu sercowo-naczyniowego wynosi $>2\%$. Decyzje dotyczące potrzeby wykonania koronarografii w grupie umiarko-

wanego ryzyka, czyli u osób z roczną umieralnością sercowo-naczyniową w granicach 1–2%, powinny być podjęte na podstawie szeregu czynników, takich jak objawy, stan czynnościowy, tryb życia, zawód, choroby współistniejące oraz odpowiedź na terapię wstępną.

Wraz ze wzrostem zainteresowania społecznego i mediów technologią medyczną, coraz szerszym dostępem do Internetu oraz innych źródeł informacji, chorzy częściej będą mieli obszerną wiedzę na temat badań oraz opcji terapeutycznych stosowanych w ich schorzeniu. Obowiązkiem lekarza jest upewnienie się, że chory jest w pełni poinformowany o ryzyku oraz potencjalnych korzyściach lub ich braku przy zastosowaniu danej procedury oraz doradzanie im w podjęciu odpowiedniej decyzji. Niektórzy chorzy pomimo przedstawionych im dowodów mogą skłaniać się do prowadzenia raczej leczenia zachowawczego niż interwencyjnego lub mieć wątpliwości dotyczące prawdziwości samego rozpoznania. Koronarografii nie należy wykonywać u chorych z dławicą, którzy odmawiają poddania się procedurom inwazyjnym, wolą uniknąć rewaskularyzacji, nie są kandydatami do PCI lub CABG lub którym nie poprawi to jakości życia.

Zalecenia dotyczące stratyfikacji ryzyka na podstawie koronarografii u chorych ze stabilną dławicą

Klasa I

- (1) chorzy o wysokim ryzyku wystąpienia zdarzeń niepożądanych określonym na podstawie badania nieinwazyjnego, nawet jeśli wykazują jedynie łagodne lub umiarkowane objawy dławicy (poziom wiarygodności B)
- (2) ciężka stabilna dławica (Klasa 3. wg klasyfikacji CCS), szczególnie jeśli objawy wskazują na nieadekwatną reakcję na terapię farmakologiczną (poziom wiarygodności B)
- (3) stabilna dławica u chorych, u których rozważa się przeprowadzenie poważnej operacji niekardiochirurgicznej, szczególnie operacji naczyniowej (tętniaka aorty, pomostowania udowego, endarterektomii szyjnej) z umiarkowanym lub wysokim ryzykiem wynikającym z badań nieinwazyjnych (poziom wiarygodności B)

Klasa IIa

- (1) chorzy z niejednoznacznym rozpoznaniem w badaniach nieinwazyjnych lub sprzecznymi wynikami różnych badań nieinwazyjnych (poziom wiarygodności C)
- (2) chorzy z wysokim ryzykiem restenozy po PCI, jeśli dotyczyła ona ważnego prognostycznie miejsca (poziom wiarygodności C)

Podsumowanie zaleceń dotyczących rutynowego stosowania badań w ocenie stabilnej dławicy, z właściwymi poziomami wiarygodności w odniesieniu do diagnostyki i oceny rokowania, przedstawiono w Tabeli V i Tabeli VI.

Szczególne sytuacje diagnostyczne: dławica z *prawidłowymi* tętnicami wieńcowymi

U znacznego odsetka chorych, szczególnie kobiet, poddanych koronarografii z powodu objawów steno-kardialnych nie występują istotne cechy CAD [105]. U tych chorych cechy bólu w klatce piersiowej mogą sugerować jedną z trzech możliwości: 1) ból niedławicowy, 2) dławicę atypową, w tym naczynioskurczową oraz 3) sercowy zespół X.

Zespół X

Obraz kliniczny. Chociaż nie ma powszechnie zaakceptowanej definicji zespołu X, aby spełnić kryteria jego klasycznego opisu [106], wymaga się obecności następującej triady:

- 1) typowa dławica indukowana wysiłkiem (dodatkowo z dławicą spoczynkową lub bez oraz dusznościami),
- 2) dodatni wynik testu wysiłkowego EKG lub innego badania obrazowego z obciążeniem,
- 3) prawidłowe tętnice wieńcowe.

Ból w klatce piersiowej występuje często, zaś ataki dławicowe pojawiają się kilka razy w tygodniu, ale ich charakter jest stabilny. Dlatego zespół X przypomina przewlekłą stabilną dławicę. Objawy kliniczne u chorych w badaniach nad zespołem X wysoce się różnią, zaś dławica spoczynkowa często bywa uzupełnieniem bólu wywołanego wysiłkiem [107]. W podgrupie chorych z zespołem X można wykazać dysfunkcję małych naczyń i dlatego zespół kwalifikowany jest jako dławica mikronaczyniowa [108].

Nadciśnienie tętnicze z lub bez LVH często spotyka się w populacji z bólem w klatce piersiowej oraz prawidłowymi tętnicami wieńcowymi. Choroba nadciśnieniowa serca charakteryzuje się dysfunkcją śródbłonna [109], LVH, włóknieniem śródmiąższowym oraz okołonaczyniowym z dysfunkcją rozkurczową [110], ultrastrukturalnymi zmianami w mięśniu sercowym i tętnicach wieńcowych [111] oraz zmniejszoną wieńcową rezerwą przepływu [112]. Zmiany te, łącznie lub z osobna, mogą powodować zmniejszenie przepływu krwi w naczyniach wieńcowych w stosunku do zapotrzebowania tlenowego, wywołując dławicę. Leczenie w takich przypadkach powinno się koncentrować na kontroli ciśnienia w celu przywrócenia czynnościowej oraz strukturalnej integralności układu sercowo-naczyniowego [113].

Tabela V. Rutynowe badania nieinwazyjne w ocenie chorych ze stabilną dławicą – podsumowanie zaleceń

badanie	w celach diagnostycznych		w celach rokowniczych	
	klasa zalecenia	poziom wiarygodności	klasa zalecenia	poziom wiarygodności
badania laboratoryjne				
pełna morfologia, kreatynina	I	C	I	B
glukoza na czczo	I	B	I	B
profil lipidowy na czczo	I	B	I	B
hs-CRP, homocysteina, Lpa, ApoA, ApoB	IIb	B	IIb	B
EKG				
wstępna ocena	I	C	I	B
podczas epizodu dławicy	I	B		
rutynowe okresowe EKG podczas kolejnych wizyt	IIb	C	IIb	C
ambulatoryjne monitorowanie EKG				
podejrzenie arytmii	I	B		
podejrzenie dławicy naczynioskurczowej	IIa	C		
w podejrzeniu dławicy z prawidłowym testem wysiłkowym	IIa	C		
RTG klatki piersiowej				
podejrzenie niewydolności serca lub nieprawidłowości w osłuchiowaniu	I	B	I	B
podejrzenie istotnej choroby płuc	I	B		
echokardiogram				
podejrzenie niewydolności serca, nieprawidłowości w osłuchiowaniu, nieprawidłowe EKG, załamki Q, BBB, istotne zmiany odcinka ST	I	B	I	B
przebyty zawał mięśnia sercowego			I	B
nadciśnienie lub cukrzyca	I	C	I	B/C
pacjent z umiarkowanym lub niskim ryzykiem ze względu na brak alternatywnej oceny funkcji lewej komory			IIa	C
wysiłkowe EKG				
wstępna ocena, o ile nie występuje niezdolność do wysiłku/EKG nie do oceny	I	B	I	B
pacjenci z rozpoznaną chorobą wieńcową oraz istotnym pogorszeniem objawów			I	B
rutynowe okresowe badanie w dławicy kontrolowanej	IIb	C	IIb	C
wysiłkowe badania obrazowe (echo, scyntygrafia)				
wstępna ocena u pacjentów z EKG nienadającym się do interpretacji	I	B	I	B
pacjenci z niejednoznacznym testem wysiłkowym (ale dostateczną tolerancją wysiłku)	I	B	I	B
dławica po rewaskularyzacji	IIa	B	IIa	B
celem identyfikacji lokalizacji niedokrwienia w planowaniu rewaskularyzacji	IIa	B		
ocena znaczenia hemodynamicznego zmian granicznych w koronarografii	IIa	C		
badania obrazowe po obciążeniu farmakologicznym				
pacjenci niezdolni do wysiłku	I	B	I	B
pacjenci z niejednoznacznym wynikiem testu wysiłkowego z powodu złej tolerancji wysiłku	I	B	I	B
dla oceny żywotności mięśnia sercowego	IIa	B		
wskazania takie jak dla wysiłkowych badań obrazowych, gdy lokalne uwarunkowania preferują obciążenie farmakologiczne, a nie wysiłkowe	IIa	B	IIa	B
nieinwazyjna arteriografia tomografią komputerową				
pacjenci z niskim prawdopodobieństwem choroby i niejednoznacznym lub pozytywnym wynikiem testu obciążeniowego	IIb	C		

Tabela VI. Rewaskularyzacja w stabilnej dławicy – podsumowanie zaleceń

wskazanie	dla poprawy rokowania ^a		dla złagodzenia objawów ^b		badania
	klasa zalecenia	poziom wiarygodności	klasa zalecenia	poziom wiarygodności	
PCI (zakładając odpowiednią anatomię dla PCI, właściwą stratyfikację ryzyka oraz rozmowę z pacjentem)					
dławica w klasach 1.–4. wg CCS pomimo leczenia farmakologicznego, z chorobą jednonacyniową			I	A	ACME, MASS
dławica w klasach 1.–4. wg CCS pomimo leczenia farmakologicznego, z chorobą wielonacyniową (bez cukrzycy)			I	A	RITA 2, VA-ACME
stabilna dławica z minimalnymi (1. klasa wg CCS) objawami w trakcie leczenia farmakologicznego oraz jedno-, dwu-, trójnacyniową chorobą, ale obiektywnymi wykładnikami znacznego niedokrwienia	II ^b	C			ACIP
CABG (zakładając odpowiednią anatomię dla operacji, właściwą stratyfikację ryzyka oraz rozmowę z pacjentem)					
dławica oraz choroba pnia lewej tętnicy wieńcowej	I	A	I	A	CASS, badanie <i>European Coronary Surgery</i> , VA Study, metaanaliza Yusuf
dławica oraz trójnacyniowa choroba z obiektywnym znacznym niedokrwieniem	I	A	I	A	
dławica oraz trójnacyniowa choroba z upośledzoną funkcją lewej komory	I	A	I	A	
dławica z dwu- lub trójnacyniową chorobą obejmującą ciasne zwężenie proksymalnego odcinka LAD	I	A	I	A	
dławica w klasach 1.–4. wg CCS z chorobą wielonacyniową (z cukrzycą)	II ^a	B	I	B	BARI, GABI, ERACI-I, SoS, ARTs, Yusuf i wsp., Hoffman i wsp.
dławica w klasach 1.–4. wg CCS z chorobą wielonacyniową (bez cukrzycy)			I	A	
dławica w klasach 1.–4. wg CCS pomimo leczenia farmakologicznego, z chorobą jednonacyniową obejmującą ciasne zwężenie proksymalnego odcinka LAD			I	B	MASS
dławica w klasach 1.–4. wg CCS pomimo leczenia farmakologicznego, z chorobą jednonacyniową bez ciasnego zwężenia proksymalnego odcinka LAD			II ^b	B	
dławica z minimalnymi (1. klasa wg CCS) objawami w trakcie leczenia farmakologicznego oraz jedno-, dwu-, trójnacyniową chorobą, ale obiektywnymi wykładnikami znacznego niedokrwienia	II ^b	C			ACIP
<i>CCS – Kanadyjskie Towarzystwo Kardiologiczne</i> <i>a – rokowanie uwzględnia wpływ na śmiertelność, śmiertelność sercową lub sercowo-nacyniową lub śmiertelność związaną z zawałem serca</i> <i>b – objawy zmiany w klasie dławicy, czasie trwania wysiłku, czasie do dławicy w teście wysiłkowym, powtórnej hospitalizacji z powodu dławicy lub innych parametrów</i>					

Rokowanie. Chociaż rokowanie co do życia u chorych z zespołem X wydaje się korzystne [114], chorobowość jest u nich wysoka [115, 116], zaś powtarzające się epizody bólu w klatce piersiowej wymagają częstych hospitalizacji [117]. Coraz więcej doniesień wskazuje, że identyfikacja dysfunkcji śródbrzońka pozwala wyodrębnić podgrupę chorych obciążonych ryzykiem rozwoju choroby wieńcowej [118] oraz mniej korzystnym rokowaniem niż dotąd sądzono [116].

Rozpoznanie zespołu X

Rozpoznanie zespołu X można postawić, jeśli chory z dławicą indukowaną wysiłkiem ma prawidłowe tętnice wieńcowe w arteriografii oraz obiektywne objawy niedokrwienia wywołanego wysiłkiem (obniżenie odcinka ST w EKG wysiłkowym, zmiany niedokrwienne w scyntygrafii). Niezbędne jest odróżnianie bólu występującego w tej jednostce chorobowej od bólu niekardiogenego, spowodowanego zaburzeniem motoryki przetyku, fibromialgią lub zapaleniem chrząstek żebrowych. Odpowiednimi testami prowokacyjnymi należy wykluczyć kurcz tętnicy wieńcowej. Dysfunkcję endotelium można zidentyfikować za pomocą pomiaru ze średnicy tętnicy nasierdziejowej w odpowiedzi na acetylocholinę. Inwazyjne badanie wykorzystujące prowokację acetylocholiną może służyć dwóm celom: wykluczeniu skurczu naczyniowego oraz ujawnieniu dysfunkcji śródbrzońka, co może wiązać się z gorszym rokowaniem. W pewnych okolicznościach, np. przy obecności rozległego upośledzenia perfuzji radioizotopu lub nieprawidłowości ruchomości ścian serca podczas testu wysiłkowego oraz zmian w tętnicy wieńcowej stwierdzonych podczas konorarografii, warto rozważyć wykonanie ultrasonografii wewnątrzwieńcowej w celu wykluczenia obecności nierozpoznanych dotychczas zmian. Należy podkreślić, że rokowanie w przypadku braku dysfunkcji śródbrzońka jest znakomite, zaś chory powinien zostać poinformowany o niegroźnym charakterze i przebiegu choroby oraz braku zagrożenia dla życia.

Zalecenia dotyczące badań u chorych z klasyczną triadą zespołu X

Klasa I

- (1) spoczynkowe echokardiogramu u chorych z dławicą oraz prawidłowymi tętnicami wieńcowymi w celu oceny obecności LVH i/lub dysfunkcji rozkurczowej (poziom wiarygodności C)

Klasa IIb

- (1) jeśli podczas konorarografii oceniający stwierdza prawidłowy obraz tętnic wieńcowych, dowieńcowe

podanie acetylocholinę w celu oceny wieńcowej rezerwy przepływu zależnej od śródbrzońka oraz wykluczenia skurczu naczyniowego (poziom wiarygodności C)

Klasa IIb

- (1) ultrasonografia wewnątrzwieńcowa, pomiar wieńcowej rezerwy przepływu lub cząstkowej rezerwy wieńcowej w celu wykluczenia niezauważonych zmian zwężających światło, jeżeli badanie angiograficzne sugeruje raczej obecność zmian nie zwężających niż prawidłowy obraz tętnic i technika obrazowania obciążeniowego wskazują na znaczny obszar niedokrwienia (poziom wiarygodności C)

Dławica naczynioskurczowa/odmienna

Obraz kliniczny. Chorzy z dławicą odmienną lub naczynioskurczową mają typowo zlokalizowany ból, ale pojawia się on w spoczynku, a nie występuje lub występuje jedynie sporadycznie podczas wysiłku. Azotany zwykle łagodzą ból w ciągu kilku min. Terminu *dławica naczynioskurczowa* lub *dławica odmienna* można używać do opisu takich objawów, aczkolwiek używa się także terminu *dławica Prinzmetala* [119]. Dławica w spoczynku z dobrą tolerancją wysiłku może być także związana z istotną hemodynamicznie miażdżycą tętnic wieńcowych bez dającego się udowodnić kurczu naczyniowego, zaś postępowanie jest wówczas takie jak w przypadku typowych objawów. W przypadku bólu w klatce piersiowej bez istotnej choroby wieńcowej lub skurczu tętnic wieńcowych powinno się wziąć pod uwagę przyczyny niekardiologiczne i przestrzegać zasad prewencji pierwotnej.

Istotny odsetek chorych z wywiadem sugerującym dławicę naczynioskurczową ma chorobę wieńcową i u takich osób dławica naczynioskurczowa może współistnieć z typową dławicą wysiłkową z powodu utrwalonych zmian w tętnicach wieńcowych. Kurcz naczyniowy może zostać spowodowany paleniem tytoniu, zaburzeniami elektrolitowymi (potas, magnez), zażywaniem kokainy, ekspozycją na zimno, chorobami autoimmunologicznymi, hiperwentylacją lub opornością na insulinę.

Przebieg naturalny oraz rokowanie. Rokowanie w dławicy naczynioskurczowej zależy od rozległości choroby wieńcowej. Zgony oraz zawały serca nie są częste u chorych bez istotnej angiograficznie choroby wieńcowej, ale się zdarzają [120]. Do zgonu z przyczyn wieńcowych w populacji bez istotnych przewężeń dochodzi u ok. 0,5% chorych rocznie [121], ale osoby, u których kurcz nakłada się na zmiany stenotyczne, mają wyraźnie gorsze rokowanie [122].

Rozpoznanie dławicy naczynioskurczowej

EKG. Elektrokardiogram rejestrowany podczas kurczu naczyń klasycznie ujawnia uniesienie odcinka ST [119]. U niektórych chorych obserwuje się też obniżenie odcinka ST [123], pozostali zaś mogą nie mieć żadnych zmian odcinka ST [124, 125]. Ponieważ napady zwykle szybko ustępują, uzyskanie zapisu 12-odprowadzeniowego EKG podczas napadu bywa jednak trudne. U tych chorych jedynie powtarzane 24-godz. monitorowanie EKG może pozwolić uchwycić zmiany odcinka ST podczas objawów dławicy [126].

Koronarografia. Chociaż pojawienie się uniesienia ST podczas bólu dławicowego oraz prawidłowy obraz tętnic wieńcowych w koronarografii czynią rozpoznanie odmiennej dławicy bardzo prawdopodobnym, często w przypadkach gorzej udokumentowanych lub mniej wyrazistych klinicznie rozpoznanie nie jest pewne. Ponadto nie ma jasnej i precyzyjnej definicji tego, co składa się na kurcz naczyń wieńcowych.

Odruchowy kurcz podczas koronarografii obserwuje się sporadycznie u chorych z objawami sugerującymi dławicę naczynioskurczową. W związku z tym do wykazania obecności kurczu wieńcowego powszechnie używa się testów prowokacyjnych. Hiperwentylacja oraz test zimna mają raczej ograniczoną czułość w wykrywaniu skurczu wieńcowego [127]. Tak więc w większości ośrodków stosuje się wstrzyknięcia acetylocholino do tętnicy wieńcowej [128], podobne rezultaty daje prowokacja ergonowiną [129, 130]. Nie zaleca się przeprowadzania badań prowokacyjnych bez koronarografii lub u chorych z bardzo istotnymi zmianami w tętnicach wieńcowych.

Zalecenia dotyczące badań diagnostycznych przy podejrzeniu dławicy naczynioskurczowej

Klasa I

(1) jeśli to możliwe, EKG podczas dławicy (poziom wiarygodności B)

(2) koronarografia u chorych z charakterystycznymi epizodami bólu w klatce piersiowej oraz zmianami odcinka ST, które mijają po zastosowaniu azotanów i/lub antagonistów wapnia, w celu oceny rozległości choroby wieńcowej (poziom wiarygodności B)

Klasa IIa

(1) dowieńcowe testy prowokacyjne w celu identyfikacji kurczu tętnic wieńcowych u chorych bez zmian w koronarografii i z klinicznym obrazem kurczu tętnic wieńcowych (poziom wiarygodności B)

(2) ambulatoryjne monitorowanie EKG w celu uwidocznienia zmian odcinka ST (poziom wiarygodności C)

Leczenie

Cele leczenia

Poprawa rokowania poprzez zapobieganie zawałowi serca oraz zgonowi

Wysiłki w zapobieganiu zawałowi serca oraz zgonowi w chorobie niedokrwiennej serca koncentrują się głównie na zmniejszeniu częstości występowania ostrych incydentów zakrzepowych oraz rozwoju dysfunkcji komór. Zmiana stylu życia oraz farmakoterapia odgrywają zasadniczą rolę w modyfikowaniu rozwoju miażdżycy oraz stabilizacji blaszek miażdżycowych, podobnie jak hamowanie aktywności płytek krwi oraz korygowanie zaburzeń fibrylizacji i stanu zapalnego, predisponujących do nagłego pęknięcia blaszki i zamknięcia naczyń skrzepliną. Takie działania mogą też zahamować postęp lub nawet spowodować cofanie się zmian miażdżycowych. W pewnych okolicznościach, na przykład u chorych z ciężkimi zmianami w tętnicach wieńcowych, które narażają na niedokrwienie duży obszar mięśnia sercowego, rewaskularyzacja niesie dodatkową szansę na poprawę rokowania poprzez zwiększenie ukrwienia drogą tętnic naturalnych lub zapewniając alternatywne drogi perfuzji.

Minimalizacja lub likwidacja objawów

Zmiana stylu życia, leki oraz rewaskularyzacja, choć niekoniecznie stosowane zawsze u wszystkich chorych, odgrywają kluczową rolę w minimalizacji lub likwidacji dolegliwości dławicowych.

Ogólne zasady postępowania

Chorzy i ich bliscy powinni być poinformowani o naturze dławicy piersiowej, konsekwencjach wynikających z jej rozpoznania oraz możliwościach leczenia. Chorym należy zalecać unikanie, przynajmniej przez pewien czas, aktywności wywołującej dławicę oraz podjęzykowe stosowanie azotanów w celu doraźnego łagodzenia objawów. Należy ich także poinformować o potrzebie zabezpieczenia się przed możliwością wystąpienia spadku ciśnienia tętniczego poprzez przyjmowanie pozycji siedzącej podczas stosowania kilku pierwszych dawek azotanów oraz o możliwości występowania innych działań niepożądanych, szczególnie bólu głowy. Można też zachęcać chorych do profilaktycznego zażywania azotanów przed spodziewanymi napadami dławicy w odpowiedzi na wysiłek. Powinni zostać też poinstruowani o konieczności zwrócenia się po pomoc medyczną, jeśli dławica utrzymuje się przez po-

nad 10–20 min po zaprzestaniu wysiłku i/lub nie ustępuje po podjęzykowym podaniu azotanu.

Szczególną uwagę należy zwrócić na te elementy stylu życia, które mogły przyczynić się do rozwoju choroby i mają wpływ na rokowanie, a więc aktywność fizyczną, palenie tytoniu oraz zwyczaje dietetyczne. Należy postępować zgodnie z zaleceniami Trzeciej Wspólnej Komisji Towarzystw Europejskich ds. Prewencji Chorób Układu Krążenia w Praktyce Klinicznej (*Third Joint European Societies Task Force on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice*) [71].

Należy zdecydowanie zwalczać palenie tytoniu i zalecać stosowanie diety śródziemnomorskiej, opierającej się na warzywach, owocach, rybach i drobiu. Intensywność zmian dietetycznych można uzależniać od stężenia cholesterolu całkowitego i LDL oraz zaburzeń innych frakcji lipidowych [131]. Osoby z nadwagą powinny zastosować dietę redukującą masę ciała. Alkohol w umiarkowanych ilościach może być korzystny [132], natomiast spożywany w nadmiarze szkodzi. Olej rybny bogaty w kwasy tłuszczowe Ω -3 (n-3 wielonienasycone kwasy tłuszczowe) jest pomocny w redukcji hipertriglicerydemii, zaś w badaniu GISSI-*Prevenzione* wykazano, że podawanie jednej kapsułki oleju rybnego dziennie (Omacor) zmniejsza ryzyko nagłej śmierci chorych z ostrym zawałem serca [133]. Zaleca się spożywanie ryb przynajmniej raz w tygodniu. Nie zaleca się suplementacji witamin o właściwościach antyoksydacyjnych ani żadnych innych.

Należy zachęcać chorych do podejmowania indywidualnie dobranej aktywności fizycznej, ponieważ poprawia to tolerancję wysiłku, łagodzi objawy i korzystnie wpływa na masę ciała, stężenie lipidów, ciśnienie krwi, tolerancję glukozy oraz wrażliwość na insulinę. Podczas gdy rola stresu w patogenezie choroby wieńcowej jest dyskusyjna, nie ma wątpliwości, że czynniki psychologiczne odgrywają ważną rolę w wywoływaniu napadów dławicy. Samo rozpoznanie dławicy często prowadzi też do nadmiernego niepokoju. Kluczowe jest rozważne uspokojenie chorego, przydatne są też techniki relaksacyjne oraz inne metody zwalczania stresu.

Nadciśnienie, cukrzyca i inne choroby

Choroby współistniejące, takie jak cukrzyca i nadciśnienie, wymagają odpowiedniego leczenia. Należy zwrócić uwagę, że raport Task Force dotyczący prewencji chorób układu krążenia (*cardiovascular disease, CVD*) [71] wskazuje na niższą wartość graniczną, przy której należy rozpocząć farmakologiczne leczenie nadciśnienia (130/85) w grupie chorych z rozpoznaną chorobą wieńcową (do której zalicza się osoby z dławicą oraz potwierdzoną metodami nieinwazyjnymi lub in-

wazyjnymi chorobą wieńcową). Chorych ze współistniejącą cukrzycą i/lub chorobami nerek należy leczyć w celu osiągnięcia ciśnienia tętniczego krwi o wartościach mniejszych niż 130/80 mmHg [102]. Cukrzyca jest istotnym czynnikiem ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych, dlatego w tej grupie chorych należy szczególnie zwrócić uwagę na dobrą kontrolę glikemii i inne występujące czynniki ryzyka [102, 136, 137]. Interwencja w zakresie wielu czynników u chorych z cukrzycą może istotnie zmniejszyć ryzyko wystąpienia zarówno powikłań sercowo-naczyniowych, jak i innych powikłań związanych z cukrzycą [138]. Ostatnio wykazano, że dodanie pioglitazonu do innych leków hipoglikemizujących istotnie zmniejsza ryzyko zgonu, zawału serca (MI) lub udaru (o 16%) u chorych z cukrzycą typu 2, aczkolwiek nie stwierdzono zmniejszenia częstości występowania pierwotnego punktu końcowego – czyli łącznej liczby powikłań naczyniowych [139]. Należy także zwalczać niedokrwistość oraz nadczynność tarczycy w razie ich obecności u chorych z dławicą.

Kontakty seksualne

Współżycie seksualne może wywoływać dolegliwości dławicowe. Pomocne bywa zastosowanie nitrogliceryny przed stosunkiem. Inhibitory fosfodiesterazy, takie jak sildenafil, tadalafil czy wardenafil, stosowane w leczeniu zaburzeń erekcji, mogą istotnie wydłużać czasu trwania wysiłku. Można je bezpiecznie zalecać mężczyznom z chorobą wieńcową, pod warunkiem że nie stosuje się ich jednocześnie z długo działającymi azotanami [140].

Leczenie farmakologiczne stabilnej dławicy piersiowej

Celem farmakologicznego leczenia stabilnej dławicy piersiowej jest poprawa jakości życia chorych poprzez zmniejszenie ciężkości i/lub częstości występowania objawów oraz poprawa rokowania.

Leczenie farmakologiczne mające na celu poprawę rokowania

Leczenie przeciwzakrzepowe

Leczenie przeciwptkowe wskazane jest w celu zapobiegania zakrzepicy naczyń wieńcowych, ze względu na korzystny stosunek korzyści i ryzyka w grupie osób ze stabilną chorobą wieńcową. Kwas acetylosalicylowy w małych dawkach jest wskazany w większości przypadków, a stosowanie kłopidogrelu należy rozważyć tylko u niektórych chorych.

Kwas acetylosalicylowy w małych dawkach

Kwas acetylosalicylowy (ASA) wciąż pozostaje podstawą farmakologicznego zapobiegania zakrzepicy tętnic. Działa ona poprzez nieodwracalne blokowanie płytkowej cyklooksygenazy 1 (COX-1), a tym samym hamowanie wytwarzania tromboskanu. Całkowite zahamowanie COX-1 następuje przy przewlekłym przyjmowaniu leku w dawce ≥ 75 mg/dobę [141]. Dawka 75–150 mg/dobę wydaje się optymalna, ponieważ stopień redukcji ryzyka względnego po ASA maleje przy zastosowaniu zarówno dawek mniejszych, jak i większych od tego zakresu [142].

W przeciwieństwie do wpływu na płytki, działania niepożądane ASA na układ pokarmowy nasilają się przy stosowaniu dużych dawek leku [141]. Względne ryzyko wystąpienia krwawienia śródczaszkowego wzrasta podczas stosowania ASA o 30% [143], ale całkowite ryzyko tego typu powikłań wynikające z leczenia przeciwplatekowego jest mniejsze niż 1 przypadek na 1000 pacjentolat leczenia ASA w dawkach ≥ 75 mg/dobę [141, 144]. Nie ma dowodów na zależność ryzyka krwawienia śródczaszkowego od dawki ASA w zakresie terapeutycznym. U osób z chorobą miażdżycową naczyń, u których głównym czynnikiem etiologicznym udaru jest niedokrwienie, ostateczny efekt leczenia ASA w odniesieniu do udaru jest ewidentnie korzystny [141, 144]. Dlatego w celu optymalizacji równowagi między korzyściami terapeutycznymi a występowaniem działań niepożądanych dotyczących układu pokarmowego w leczeniu przewlekłym należy stosować możliwie najmniejszą skuteczną dawkę leku.

Inhibitory cyklooksygenazy 2 (COX-2) i niesteroidowe leki przeciwzapalne (NSAID)

Zahamowanie aktywności enzymu COX-2 zmniejsza produkcję prostacykliny, która ma działanie wazodylatacyjne i hamujące płytki. Ograniczenie wytwarzania prostacykliny może predysponować do wzrostu ciśnienia krwi, przyspieszać rozwój miażdżycy oraz zwiększać ryzyko zakrzepicy w wyniku pęknięcia blaszki miażdżycowej [145]. Wycofanie w ostatnim czasie rofekoksybu (Vioxx), wysoce selektywnego inhibitora COX-2, wiązało się z udokumentowaniem zwiększenia ryzyka poważnych incydentów wieńcowych w badaniu z kontrolą placebo, dotyczącym prewencji choroby nowotworowej [146]. Zwiększone ryzyko zawałów serca zakończonych zgonem lub bez skutku śmiertelnego wykazano także w metaanalizie innych badań z randomizacją oceniających rofekoksyb [147]. Dostępne są zatem wyniki badań z kilkoma inhibitorami COX-2, wskazujące na prawdopodobny wzrost ryzyka incydentów wieńcowych na podłożu zakrzepicy w popula-

cjach chorych o różnym ryzyku sercowo-naczyniowym. Co więcej, zahamowanie COX-2 zwiększa ryzyko udaru, niewydolności serca oraz nadciśnienia [148]. Dlatego u chorych ze stabilną dławicą piersiową należy raczej unikać stosowania inhibitorów COX-2 (tzn. niehamujących jednocześnie aktywności płytkowej COX-1).

Leczenie z zastosowaniem nieselektywnych, odwracalnych inhibitorów COX (*non-steroidal anti-inflammatory drugs*, NSAID) w sytuacji, kiedy zaleca się je z innych powodów, powinno się łączyć z ASA w niewielkich dawkach, by zapewnić skuteczne leczenie przeciwplatekowe u chorych ze stabilną dławicą piersiową. W takiej sytuacji należy unikać stosowania ibuprofenu, ponieważ lek ten nie dopuszcza do wywołanej przez ASA nieodwracalnej acetylacji enzymu płytkowego COX-1. Być może działanie takie wykazuje także naproksen. Diklofenak jest względnie selektywnym inhibitorem COX-2, a tym samym słabym inhibitorem płytkowym [149], nie wpływa jednak na efekt przeciwplatekowy ASA i dlatego może być stosowany łącznie z kwasem acetylosalicylowym.

Klopidogrel

Klopidogrel i tiklopidyna to pochodne tienopirydyny, które niekompetycyjnie hamują aktywność receptora ADP, wykazując podobne do ASA działanie przeciwzakrzepowe [141]. Tiklopidyna została wyparta przez klopidogrel ze względu na zwiększone ryzyko neutropenii i trombocytopenii oraz bardziej nasilone objawy niepożądane. Podstawowym badaniem dokumentującym stosowanie klopidogrelu u chorych ze stabilną chorobą wieńcową jest badanie CAPRIE [150], które obejmowało trzy równie duże grupy chorych po zawale serca, udarze mózgu lub z chorobą naczyń obwodowych (*peripheral vascular disease*, PVD). W porównaniu z ASA w dawce 325 mg/dobę, klopidogrel w dawce 75 mg/dobę okazał się nieco bardziej skuteczny (ARR 0,51%/rok; $p=0,043$) w zapobieganiu powikłaniom sercowo-naczyniowym w grupie chorych wysokiego ryzyka [150]. Porównując wyniki uzyskane w trzech podgrupach uczestników CAPRIE, wykazano, że korzyści ze stosowania klopidogrelu dotyczą tylko chorych z PVD [150]. Krwawienia z przewodu pokarmowego obserwowano tylko nieznacznie rzadziej u chorych leczonych klopidogrelem w porównaniu z leczonymi ASA (1,99 vs 2,66% w czasie 1,9 lat leczenia), pomimo względnie dużych dawek ASA [150]. Do badania CAPRIE nie włączono chorych z nietolerancją ASA i nie jest znane ryzyko wystąpienia krwawień z przewodu pokarmowego w wyniku leczenia klopidogrelem w porównaniu z grupą placebo. Klopidogrel jest lekiem znacznie droższym niż ASA, ale należy rozważyć jego użycie w grupie chorych z nietolerancją

ASA i z istotnym ryzykiem zakrzepicy tętniczej. W wypadku braku tolerancji ze strony przewodu pokarmowego można postępować w inny sposób (patrz poniżej). Po angioplastyce naczyń wieńcowych ze wszczepieniem stentu lub po ostrym zespole wieńcowym, klopidogrel można łączyć z ASA przez pewien czas, jednak terapia skojarzona tymi lekami nie jest obecnie jednoznacznie zalecana u chorych ze stabilną dławicą piersiową.

Jednym z częściej omawianych powodów zmienności odpowiedzi przeciwplatekowej na klopidogrel są interakcje lekowe, co wynika z faktu, że klopidogrel działa poprzez aktywne metabolity wytwarzane z udziałem CYP3A4. Dane na ten temat są jednak wciąż nie do końca zgodne. Dotychczas przeprowadzone obserwacyjne analizy post-hoc wyników leczenia chorych otrzymujących jednocześnie klopidogrel i statynę nie wykazały żadnych różnic i nie ma obecnie prawidłowo zaprojektowanych badań prospektywnych na ten temat.

Leczenie przeciwplatekowe chorych z nietolerancją ASA ze strony przewodu pokarmowego

Kwas acetylosalicylowy wywołuje zależne od dawki uszkodzenie błony śluzowej żołądka, co może być przyczyną dolegliwości i zwiększać częstość krwawień z przewodu pokarmowego. Klopidogrel jest alternatywnym lekiem przeciwplatekowym, który nie ma bezpośredniego wpływu na śluzówkę żołądka, a tym samym rzadziej wywołuje objawy dyspeptyczne, częstość krwawień z przewodu pokarmowego wzrasta jednak podczas stosowania jakiegokolwiek leczenia przeciwplatekowego. Ze względu na brak badań kontrolowanych placebo, nie jest znany rzeczywisty wpływ klopidogrelu na występowanie tego powikłania. W przypadku istnienia nadżerek błony śluzowej żołądka powstałych w wyniku przyjmowania ASA lub innych leków z grupy NSAID, działanie to można złagodzić zastosowaniem leków hamujących wydzielanie żołądkowe. Eradykacja zakażenia *Helicobacter pylori* także zmniejsza ryzyko krwawienia z przewodu pokarmowego związanego z przyjmowaniem ASA [151]. Jedno z ostatnich badań wykazało, że dodanie esomeprazolu do terapii ASA (w dawce 80 mg/dobę) okazało się bardziej korzystne niż zmiana na leczenie klopidogrelem w celu zapobiegania ponownym krwawieniom z przewodu pokarmowego u chorych z rozpoznaną chorobą wrzodową i naczyniową [152].

Dipirydamol i doustne leki przeciwzakrzepowe

Ze względu na słaby efekt działania przeciwzakrzepowego oraz ryzyko nasilenia objawów dławicowych wynikające ze zjawiska podkradania wieńcowego dipirydamol nie jest lekiem zalecanym w terapii przeciwzakrzepowej u chorych ze stabilną dławicą piersiową

[142]. Nie zaleca się stosowania leków przeciwzakrzepowych (*warfaryna lub inhibitory trombiny*) u chorych ze stabilną chorobą wieńcową, jeśli nie istnieją inne dodatkowe wskazania, np. takie jak migotanie przedsionków (*atrial fibrillation*, AF). Dołącza się je jednak do leczenia ASA u niektórych chorych z grupy wysokiego ryzyka, np. po zawale serca.

Oporność na kwas acetylosalicylowy

Problemy związane z opornością na ASA [153, 154] oraz opornością na klopidogrel budzą duże zainteresowanie, ale ponieważ nie ma jasnych wniosków wynikających z badań na ten temat oraz złotego standardu oceny oporności na ASA, konieczne są dalsze badania, zanim wprowadzi się odpowiednie schematy postępowania.

Leki hipolipemizujące

Leczenie statynami zmniejsza ryzyko miażdżycowych powikłań sercowo-naczyniowych zarówno w prewencji pierwotnej, jak i wtórnej [156]. U chorych z miażdżycą stosowanie simwastatyny i prawastatyny [157–159] zmniejsza ryzyko poważnych powikłań sercowo-naczyniowych o ok. 30%. Analiza podgrupy osób z cukrzycą oraz chorobą naczyniową, a także chorych w starszym wieku (>70 lat) wykazała korzystny efekt leczenia statynami [160, 161]. U chorych z cukrzycą bez objawowej choroby naczyniowej simwastatyna w dawce 40 mg/dobę [162] oraz atorwastatyna w dawce 10 mg/dobę [163] w podobny sposób zapobiegały wystąpieniu poważnych incydentów sercowo-naczyniowych. Zmniejszenie częstości występowania takich incydentów zaobserwowano także w kontrolowanym placebo badaniu ASCOT-LLA (*Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm*) [164], w którym oceniano leczenie atorwastatyną w prewencji pierwotnej choroby wieńcowej u chorych z nadciśnieniem i stężeniem TC $\leq 6,5$ mmol/l. Nie ma dotychczas badań nad statynami przeprowadzonych wyłącznie u chorych ze stabilną dławicą piersiową, ale ta grupa stanowiła istotny odsetek badanych we wspomnianych badaniach, np. w badaniu HPS 41% chorych było po zawale serca, a 24% miało inną postać choroby wieńcowej.

Statyny skutecznie obniżają stężenie cholesterolu [156], jednak także inne mechanizmy niż zahamowanie syntezy cholesterolu, takie jak działanie przeciwzapalne czy przeciwzakrzepowe, mogą prowadzić do zmniejszenia ryzyka sercowo-naczyniowego. Na podstawie oceny biomarkerów sercowych wykazano, że u chorych ze stabilną chorobą wieńcową 7-dniowe leczenie atorwastatyną w dawce 40 mg/dobę przed planowanym zabiegiem PCI zmniejszało uszkodzenie mięśnia sercowego związane z zabiegiem w porównaniu z *placebo*

[165]. Ochrona taka, związana z krótkotrwałym zastosowaniem wysokich dawek atorwastatyny, może wynikać z pozalipidowych efektów działania statyn. Podobne korzyści z długotrwałego leczenia statynami zaobserwowano u chorych z różnymi wyjściowymi stężeniami cholesterolu, nawet w zakresie wartości *prawidłowych* [161, 163]. Dlatego zalecenia leczenia statynami można formułować zarówno na podstawie poziomu indywidualnego ryzyka sercowo-naczyniowego, jak i stężenia cholesterolu (w zakresie wartości prawidłowych oraz nieznacznie podwyższonych). Ryzyko związane ze stężeniem cholesterolu wrasta liniowo, poczynając od niskich stężeń prawidłowych [156], dlatego trudno oceniać, jaki jest względny udział obniżenia stężenia cholesterolu i innych efektów leczenia statynami w obserwowanych korzyściach terapeutycznych.

Najnowsze europejskie wytyczne dotyczące prewencji chorób sercowo-naczyniowych zalecają następujące docelowe wartości TC i cholesterolu LDL w grupie chorych z rozpoznaną chorobą wieńcową oraz u osób z wieloma czynnikami ryzyka (>5% ryzyko incydentów sercowo-naczyniowych zakończonych zgonem w ciągu 10 lat): odpowiednio <4,5 mmol/l (175 mg/dl) oraz 2,5 mmol/l (96 mg/dl). Leczenie prowadzone tylko w celu obniżenia stężenia cholesterolu do wartości określonych jako docelowe może jednak nie przynieść maksymalnych możliwych do uzyskania korzyści z terapii statynami.

Leczenie z zastosowaniem statyn należy zawsze rozważyć u chorych ze stabilną chorobą wieńcową i stabilną dławicą piersiową, kierując się podwyższonym poziomem ryzyka tych chorych oraz dowodami świadczącymi o istotnych korzyściach leczenia hipolipemizującego, nawet w przypadku *prawidłowego* wyjściowego stężenia cholesterolu [166]. Leczenie statynami powinno się odbywać na podstawie dawkowania stosowanego w badaniach klinicznych, w których udowodniono zmniejszenie chorobowości/śmiertelności ocenianych grup chorych. Jeśli dawkowanie to jest niewystarczające, by osiągnąć docelowe, wymienione powyżej wartości TC i cholesterolu LDL, dawkę statyny można zwiększyć (jeśli jest tolerowana przez chorego) w celu uzyskania pożądanego stężenia lipidów. Dawki stosowane w tych badaniach wynoszą: 40 mg dla simwastatyny, 40 mg dla prawastatyny oraz 10 mg dla atorwastatyny. Ostatnio wykazano, że w grupie chorych ze stabilną chorobą wieńcową leczenie wysokimi dawkami atorwastatyny (80 mg/dobę) zmniejsza ryzyko incydentów sercowo-naczyniowych w porównaniu z dawką 10 mg/dobę [167]. Większej skuteczności leczenia z zastosowaniem wysokich dawek atorwastatyny towarzyszył 6-krotny wzrost częstości dodatnich wskaźników enzymatycznych świadczących o uszko-

dzeniu wątroby (z 0,2 do 1,2%; $p < 0,001$), natomiast nie obserwowano zwiększenia częstości występowania bólów mięśniowych. Dlatego też należy pamiętać, że leczenie wysokimi dawkami atorwastatyny powinno być ograniczone do chorych z grupy wysokiego ryzyka.

Leczenie statynami wiąże się z występowaniem niewielu objawów ubocznych, może jednak wystąpić uszkodzenie mięśni szkieletowych [objawy: podwyższenie aktywności kinazy kreatynowej (CK) i rzadko rhabdomyoliza], a po wdrożeniu leczenia należy także monitorować aktywność enzymów wątrobowych. Objawy niepożądane ze strony przewodu pokarmowego ograniczają czasem wielkość dawki leku. Jeśli wysokie dawki statyn są słabo tolerowane lub mimo zastosowania najwyższych dawek leku nie osiągnięto właściwych poziomów lipidów, zmniejszenie dawki statyny oraz dołączenie inhibitora wchłaniania cholesterolu (ezetimibu) może zaowocować pożądaną redukcją stężenia cholesterolu [168]. Niestety nie ma wciąż wyników badań dotyczących wpływu takiej terapii na chorobowość i umieralność.

W celu zapewnienia właściwej kontroli stężenia lipidów u chorych z ciężką dyslipidemią konieczne bywa stosowanie innych leków obniżających stężenie cholesterolu, np. fibratów, kwasu nikotynowego o przedłużonym uwalnianiu oraz ich łączne podawanie ze statynami i innymi lekami hipolipemizującymi. Ma to szczególne znaczenie u chorych z niskim stężeniem cholesterolu HDL oraz hipertriglicydemią. Torcetrapib to nowy lek, który, jak wykazano w badaniach, istotnie zwiększa stężenie cholesterolu HDL [169]. Jak dotąd jest zbyt mało dowodów, by stworzyć ogólne rekomendacje dotyczące docelowych stężeń cholesterolu HDL oraz triglicerydów u chorych z dławicą, które powinno się osiągać, stosując leczenie farmakologiczne. Łączne leczenie z zastosowaniem wspomnianych leków i statyn należy rozważać indywidualnie u chorych z ciężką dyslipidemią, którzy nadal należą do grupy wysokiego ryzyka (wyliczona śmiertelność sercowo-naczyniowa >2% rocznie), mimo konwencjonalnego leczenia.

Inhibitory konwertazy angiotensyny

Inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę (inhibitory ACE) to leki o udowodnionej skuteczności w leczeniu nadciśnienia i niewydolności serca. Ze względu na redukcję częstości zawałów serca oraz zgonów sercowych, obserwowaną w badaniach u chorych z niewydolnością oraz po zawale serca, inhibitory ACE przebadano także w prewencji wtórnej u chorych z chorobą wieńcową bez współistniejącej niewydolności serca [170–174].

Zmniejszenie względnego ryzyka złożonego głównego punktu końcowego wyniosło 20% w badaniach

HOPE oraz EUROPA, podczas gdy w badaniu PEACE nie wykazano istotnej redukcji ryzyka w wyniku leczenia z zastosowaniem inhibitorów ACE. Ze względu na odmiennie punkty końcowe nie można niestety bezpośrednio porównać wyników tych trzech badań.

Możliwym wytłumaczeniem odmienności uzyskanych wyników mogą być różnice wynikające z użycia trzech inhibitorów ACE i/lub względnie różnego ich dawkowania. Wszyscy chorzy włączeni do badania PEACE należeli do grupy niższego całkowitego ryzyka niż chorzy zakwalifikowani do badania HOPE i EUROPA. Wyjściowe różnice ryzyka chorych oraz różnice w zakresie leczenia niezwiązanego z badaniem mogły istotnie przyczynić się do uzyskania odmiennych wyników leczenia w grupach chorych leczonych inhibitorem ACE. Względny wpływ leczenia ramipilem i perindopilem na uzyskane wyniki parametrów sercowo-naczyniowych był podobny wśród chorych z grupy wysokiego i średniego ryzyka, aczkolwiek z oczywistych względów zmniejszenie ryzyka bezwzględnego było większe w grupie chorych wysokiego ryzyka.

Efekt obniżenia ciśnienia tętniczego krwi w leczeniu z zastosowaniem ramiprilu i perindoprilu, w porównaniu z grupą *placebo*, prawdopodobnie przyczynił się do zmniejszenia ryzyka chorych w badaniach HOPE i EUROPA, chociaż leczenie inhibitorami ACE może także powodować dodatkowe efekty kardioprotekcyjne [172]. Co więcej, hamowanie aktywności ACE jest uznawanym sposobem leczenia chorych z niewydolnością serca lub dysfunkcją lewej komory [173] oraz chorych z cukrzycą [136]. Dlatego też zastosowanie inhibitorów ACE należy rozważyć w leczeniu chorych ze stabilną dławicą piersiową i współistniejącym nadciśnieniem, cukrzycą, niewydolnością serca, bezobjawową dysfunkcją lewej komory oraz po zawale serca. U chorych z dławicą bez innych wskazań do stosowania inhibitorów ACE oczekiwany efekt leczenia (możliwa całkowita redukcja ryzyka) należy przeciwstawić kosztom i ryzyku wystąpienia działań niepożądanych, a dawkę i określony lek dobrać zgodnie z udowodnioną skutecznością dotyczącą danego wskazania.

Hormonalna terapia zastępcza (*hormone replacement therapy, HTZ*)

Wyniki badań epidemiologicznych sugerowały istotne korzyści sercowo-naczyniowe ze stosowania HTZ w okresie pomenopauzalnym. Ostatnio jednak w prospektywnych badaniach klinicznych z podwójnie ślepą próbą i kontrolą *placebo* wykazano, że jednoczesne stosowanie estrogenów i progesteronu nie przynosi żadnych korzyści sercowo-naczyniowych u kobiet z rozpoznaną CAD [174, 175], a zwiększa ryzyko wystąpienia

chorób sercowo-naczyniowych w prewencji pierwotnej, a także ryzyko rozwoju raka sutka [176]. Prewencja pierwotna z użyciem samych estrogenów u kobiet po histerektomii także nie wpływa na poprawę rokowania sercowo-naczyniowego [177]. Dlatego nowe wytyczne odradzają rutynowe stosowanie HTZ w chorobach przewlekłych, a u kobiet, które już ją stosują, zaleca się stopniowe zmniejszenie dawki w celu zakończenia leczenia [179].

β -adrenolityki

W badaniach dotyczących stosowania β -adrenolityków u chorych po zawale serca wykazano, że ryzyko zgonu sercowo-naczyniowego lub zawału serca zmniejsza się o 30% [180]. Ostatnia metaanaliza dotycząca wpływu różnych β -adrenolityków na umieralność w zawale serca wykazała nieistotne statystycznie korzyści z leczenia w ostrej fazie i jednocześnie 24% redukcję umieralności u chorych poddanych długotrwałemu leczeniu w prewencji wtórnej [181]. Wydaje się, że β -adrenolityki z wewnętrzną aktywnością sympatykomimetyczną zapewniają mniejszą ochronę. Zwrócono także szczególną uwagę na fakt, że najczęściej przepisywany β -adrenolityk – atenolol – ma słabo udokumentowany wpływ na umieralność u chorych po zawale serca [181]. Na podstawie ekstrapolacji dostępnych wyników badań z β -adrenolitykami stosowanymi u chorych po zawale serca uznaje się, że leki z tej grupy mogą działać kardioprotekcyjnie także u chorych ze stabilną dławicą piersiową. Nie zostało to jednak dotychczas potwierdzone w badaniach z kontrolą *placebo*. Badania nad stosowaniem β -adrenolityków u chorych po zawale przeprowadzono zanim do praktyki włączono leczenie innymi preparatami w prewencji wtórnej, takimi jak statyny czy inhibitory ACE, co jest przyczyną pewnych kontrowersji na temat ich skuteczności w połączeniu z nowoczesnym leczeniem.

Duże badania dotyczące stosowania β -adrenolityków u chorych z dławicą piersiową – próby APSIS [7] oraz TIBET [6] – nie wykazały istotnej różnicy między chorymi leczonymi β -adrenolitykami a poddawanymi terapii antagonistami wapnia – nifedypiną lub werapamilem. W mniejszym badaniu (ok. 300 pacjentolat) u chorych z niewielkimi dolegliwościami dławicowymi lub bez żadnych dolegliwości porównywano atenolol z *placebo* (badanie ASIST) i wykazano większą częstość występowania głównego złożonego punktu końcowego (objawy wymagające leczenia) w grupie chorych otrzymujących *placebo* [182]. Potwierdza to korzystne działanie przeciwdławicowe β -adrenolityków, ale nie wskazuje, czy leczenie takie poprawia rokowanie chorych ze stabilną dławicą.

Jak wykazano, blokowanie receptorów β -1 adrenergicznych za pomocą metoprololu lub bisoprololu sku-

tecznie zmniejsza częstość występowania incydentów sercowych u chorych z zastoinową niewydolnością serca [183, 184]. Karwedilol, nieselektywny β -adrenolityk blokujący także receptory α -1, również zmniejsza ryzyko zgonu oraz częstość hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych u chorych z niewydolnością serca [185]. Reasumując, istnieją dowody wskazujące na korzyści prognostyczne wynikające ze stosowania β -adrenolityków u chorych ze stabilną dławicą piersiową po zawale serca lub z niewydolnością serca. Ekstrapolując niniejsze wyniki, zaleca się ich stosowanie jako leków pierwszego rzutu w terapii chorych z dławicą piersiową, jeśli nie ma przeciwwskazań.

Blokery kanału wapniowego (calcium channel blockers, CCB)

Jak wykazano w badaniu DAVIT II z zastosowaniem werapamilu [186] oraz w analizie podgrupy chorych bez objawów niewydolności serca w badaniu MDPIIT z użyciem diltiazemu [187], CCB obniżające częstotliwość rytmu serca prawdopodobnie poprawiają rokowanie chorych po zawale serca. Trzeba jednak pamiętać, że wcześniejsze badania z krótko działającą nifedypiną nie wykazały żadnych korzyści w zakresie twardych punktów końcowych u osób z chorobą wieńcową, co więcej, stwierdzono zwiększone ryzyko zgonu w przypadku stosowania wysokich dawek leku [188]. Było to początkiem ożywionej dyskusji na temat CCB, w której zwrócono uwagę na niebezpieczeństwa związane z leczeniem krótko działającymi preparatami rozszerzającymi naczynia, takimi jak pochodne dihydropirydyny. Metaanaliza badań dotycząca bezpieczeństwa stosowania nifedypiny wykazała, że lek ten można bezpiecznie podawać chorym ze stabilną dławicą piersiową [189].

W opublikowanym niedawno badaniu ACTION [190], w którym porównywano leczenie długo działającym preparatem nifedypiny i placebo przez 4,9 lat u 7665 chorych ze stabilną dławicą piersiową, rozpatrując złożone punkty końcowe badania obejmujące zgon, zawały serca, dławicę oporną na leczenie, udary mózgu prowadzące do inwalidztwa oraz niewydolność serca, nie wykazano korzyści z leczenia nifedypiną. Leczenie nifedypiną wiązało się ze zwiększeniem częstości koniecznych rewaskularyzacji naczyń obwodowych (HR 1,25; $p=0,073$) i zmniejszało konieczność chirurgicznej rewaskularyzacji serca (HR 0,79; $p=0,0021$). Autorzy badania stwierdzili, że leczenie nifedypiną jest bezpieczne i zmniejsza częstość koniecznych interwencji wieńcowych [190]. Brak korzystnych efektów terapii nifedypiną w odniesieniu do twardych punktów końcowych nie spełnia jednak wymogów bezpieczeństwa sercowo-naczyniowego. W badaniu CAMELOT [191] porównywano leczenie 1991 chorych ze stabilną chorobą

wieńcową i prawidłowym ciśnieniem krwi przez 2 lata amlodypiną, enalaprylem lub placebo. Leczenie amlodypiną i enalaprylem jednakowo obniżało ciśnienie tętnicze, zaobserwowano także podobną tendencję polegającą na zmniejszaniu się ryzyka wystąpienia twardych punktów końcowych, przy czym spadek ten nie osiągnął znamienności statystycznej.

Reasumując, należy stwierdzić, że nie ma dowodów wspierających stosowanie CCB w celu poprawy rokowania u chorych z niepowikłaną stabilną dławicą piersiową, tym niemniej preparaty z tej grupy obniżające częstotliwość rytmu serca są alternatywą dla β -adrenolityków u chorych po zawale serca bez cech niewydolności, którzy nie tolerują β -adrenolityków.

Zalecenia dotyczące leczenia farmakologicznego w celu poprawy rokowania chorych ze stabilną dławicą piersiową

Klasa I

- (1) ASA w dawce 75 mg/dobę u wszystkich chorych bez określonych przeciwwskazań (tzn. aktywne krwawienie z przewodu pokarmowego, uczulenie na ASA lub wcześniejsza nietolerancja leku) (poziom wiarygodności A)
- (2) leczenie statyną u wszystkich chorych z chorobą wieńcową (poziom wiarygodności A)
- (3) leczenie inhibitorem ACE chorych z dodatkowymi wskazaniami do stosowania leków z tej grupy, takimi jak nadciśnienie, niewydolność serca, dysfunkcja lewej komory, stan po zawale serca z dysfunkcją lewej komory lub cukrzyca (poziom wiarygodności A)
- (4) doustne leczenie β -adrenolitykami chorych po zawale serca lub z niewydolnością serca (poziom wiarygodności A)

Klasa IIa

- (1) leczenie inhibitorem ACE wszystkich chorych z dławicą i rozpoznaną chorobą wieńcową (poziom wiarygodności B)
- (2) klopidogrel jako alternatywny lek przeciwplateletkowy u chorych ze stabilną dławicą, którzy nie mogą przyjmować ASA, np. z powodu uczulenia (poziom wiarygodności B)
- (3) statyny w dużej dawce u chorych z grupy wysokiego ryzyka (> 2% umieralność roczna z przyczyn sercowo-naczyniowych) (poziom wiarygodności B)

Klasa IIb

- (1) leczenie fibratami chorych z niskim stężeniem cho-

lesterolu HDL oraz wysokim stężeniem triglicerydów, u których występuje cukrzyca lub zespół metaboliczny (poziom wiarygodności B)

Farmakologiczne leczenie objawów niedokrwienia

Objawy dławicy piersiowej i oznaki niedokrwienia (także niemego) można zmniejszyć za pomocą leków, które redukują zapotrzebowanie mięśnia sercowego na tlen i/lub zwiększają przepływ krwi do niedokrwionych obszarów serca. Najczęściej stosowanymi lekami przeciwdławicowymi są β -adrenolityki, CCB i organiczne azotany.

Azotany krótko działające

Szybko działające preparaty nitrogliceryny zapewniają ustąpienie dolegliwości dławicowych i można je stosować jako sytuacyjne leki profilaktyczne. Ustąpienie bólu i przeciwdziałanie niedokrwieniu związane jest z rozszerzeniem naczyń żylnych i zmniejszeniem powrotu żylnego do serca w trakcie rozkurczu (redukcja ciśnienia wewnątrzsercowego), co sprzyja zwiększeniu przepływu krwi w warstwie podwsięrdziowej. Istotne jest także rozszerzanie naczyń wieńcowych oraz przeciwdziałanie ich kurczowi. Tolerancja azotanów (patrz poniżej) zmniejsza odpowiedź na krótko działającą nitroglicerynę, dlatego należy przeciwdziałać powstawaniu tego zjawiska.

Nitrogliceryna powoduje zależne od dawki objawy niepożądane związane z rozszerzeniem naczyń, takie jak ból głowy i zaczerwienienie skóry. Przedawkowanie może być przyczyną hipotonii ortostatycznej oraz odruchowego pobudzenia współczulnego serca, które może prowadzić do paradoksalnych objawów dławicy. Napad dławicy, który nie odpowiada na leczenie krótko działającą nitrogliceryną, należy traktować jako potencjalny zawał serca. Dlatego chorzy powinni być szczególnie poinformowani o tym, jak stosować krótko działającą nitroglicerynę. Wielkość spożycia krótko działających azotanów jest prostym i dobrym miernikiem skuteczności terapeutycznej innych leków przeciwdławicowych.

Azotany długo działające

Leczenie z zastosowaniem długo działających azotanów zmniejsza częstość i ciężkość ataków dławicy, a także może zwiększać tolerancję wysiłku. Badania z azotanami o długim okresie działania u chorych po zawale serca nie wykazały ich korzystnego wpływu na rokowanie.

Ze względu na rozwój tolerancji, chorzy leczeni azotanami długo działającymi powinni codziennie mieć

okres bez leku w celu zachowania skuteczności terapeutycznej azotanów. Można to osiągnąć, ustalając odpowiednie pory podawania średnio działającego dwuazotanu izosorbidu (*isosorbide dinitrate*, ISDN) lub preparatów monoazotanu izosorbidu (*isosorbide mononitrate*, ISMN), które zapewniają właściwy profil stężenia w osoczu. Ciągłe leczenie z zastosowaniem przezskórnej nitrogliceryny nie jest skuteczne, dlatego chorzy powinni usuwać plastry po południu lub na noc, by zapewnić odpowiednią przerwę w jej uwalnianiu.

β -adrenolityki

β -adrenolityki skutecznie redukują objawy dławicowe oraz niedokrwienie [40, 192–194]. Zmniejszają zapotrzebowanie na tlen poprzez zwolnienie czynności serca i zmniejszenie jego kurczliwości, a także poprzez obniżenie ciśnienia tętniczego. Częstotliwość rytmu serca w spoczynku i podczas wysiłku ulega obniżeniu po większości β -adrenolityków. Wyjątkiem są β -adrenolityki z wewnętrzną aktywnością sympatykomimetyczną, które obniżają częstotliwość rytmu serca tylko podczas wysiłku. Perfuzja niedokrwionych obszarów serca może się poprawić dzięki wydłużeniu czasu rozkurczu serca (tzn. czasu perfuzji) i odwrócenie zjawiska podkradania wieńcowego przez zwiększenie oporności naczyniowej w obszarach, które nie są niedokrwione.

Ze względu na mniejszą częstość objawów niepożądanych oraz większe bezpieczeństwo w porównaniu z nieselektywnymi β -adrenolitykami zaleca się stosowanie leków działających tylko na receptory β -1. Do powszechnie stosowanych selektywnych β -adrenolityków o udokumentowanym działaniu przeciwdławicowym należą metoprolol, atenolol i bisoprolol. W celu osiągnięcia 24-godz. skuteczności działania leku można zastosować β -adrenolityk o długim okresie półtrwania (np. bisoprolol) lub preparat zapewniający dłuższe utrzymywanie się odpowiedniego stężenia leku w surowicy (np. metoprolol CR). W wypadku atenololu (o okresie półtrwania w osoczu 6–9 godz.) korzystniejsze jest dawkowanie 2 razy dziennie, zwiększanie dawki wydłuża jednak także czas działania leku. Docelowe dawki β -adrenolityków stosowanych w celu uzyskania pełnego działania przeciwdławicowego wynoszą: dla bisoprololu 10 mg raz dziennie, metoprololu CR 200 mg raz dziennie, atenololu 100 mg raz dziennie (lub 50 mg 2 razy dziennie). Stopień skuteczności blokady receptorów β można oceniać w badaniach wysiłkowych. β -adrenolityki są skutecznymi lekami przeciwdławicowymi, które zwiększają tolerancję wysiłku oraz zmniejszają częstość występowania objawów dławicowych i konieczność stosowania krótko działających azotanów. U chorych

z dławicą przebiegającą z kurczem naczyń (*vasospastic angina*) przyjmujących te leki objawy mogą się nasilać.

Do działań niepożądanych β -adrenolityków należy ziębnięcie kończyn oraz objawowa bradykardia, oba związane z hamującym wpływem na serce, a także nasilenie objawów ze strony układu oddechowego w przebiegu astmy i przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP) (rzadziej w wypadku stosowania leków selektywnych). β -adrenolityki mogą powodować uczucie zmęczenia, ale tylko 0,4% chorych uczestniczących w badaniach nad tymi lekami przerwało leczenie z tego powodu [195]. Nie stwierdzono także wzrostu częstości występowania depresji, a częstość obserwowanych zaburzeń seksualnych wyniosła tylko 5 przypadków na 1000 pacjentolat leczenia (co było przyczyną przerwania leczenia u 0,2% chorych) [196]. Jakość życia, którą szeroko oceniano u chorych leczonych z powodu nadciśnienia, jest dobra u chorych stosujących leki z tej grupy [196,197], jak dotąd nie poddano jednak tego zagadnienia systematycznej ocenie u chorych z dławicą piersiową [198].

Blokery kanału wapniowego

Antagoniści wapnia to także uznane leki przeciwdławicowe [40, 191–194]. Jest to zróżnicowana klasa leków, które rozszerzają tętnice wieńcowe i inne tętnice, hamując napływ wapnia poprzez kanały typu L. Leki nieselektywne lub obniżające częstotliwość rytmu (werapamil i diltiazem) w pewnym stopniu zmniejszają także kurczliwość mięśnia sercowego oraz przewodzenie w węzle przedsionkowo-komorowym [40, 192]. Nacyniowo selektywne pochodne dihydropirydynowe (np. nifedypina, amlodypina lub felodypina) mogą działać nieco kardiodepresyjnie, ale jest to równoważone przez odruchową aktywację współczulną z niewielkim wzrostem częstotliwości rytmu serca, który jednak szybko ustępuje. Należy jednak podkreślić, że aktywację współczulną obserwuje się czasem nawet po miesiącach leczenia z zastosowaniem pochodnych dihydropirydynowych [199].

W celu zminimalizowania zmienności stężenia leku w osoczu i działań sercowo-naczyniowych zaleca się stosowanie długo działających CCB (np. amlodypiny) lub leków krótko działających w postaci preparatów o przedłużonym uwalnianiu (np. nifedypina, felodypina, werapamil i diltiazem) [200]. Objawy niepożądane zależne są także od stężenia leku i związane głównie z odpowiedzią wazodylatacyjną naczyń tętniczych (ból głowy, zaczerwienienie skóry oraz obrzęki w okolicy kostek); objawy te są wyraźnie bardziej nasilone przy stosowaniu pochodnych dihydropirydynowych. Werapamil może powodować zaparcia.

Przeciwdławicowe działanie CCB związane jest ze zmniejszeniem obciążenia serca poprzez systemowe rozszerzenie naczyń, a także rozszerzanie naczyń wieńcowych i przeciwdziałanie ich obkurczeniu [40, 192]. Leki te są szczególnie skuteczne u chorych z dławicą Prinzmetala, chociaż u niektórych chorych mogą nasilać niedokrwienie [201].

W badaniu CAMELOT [191] wykazano, że przeciwdławicowe działanie amlodypiny, w porównaniu z placebo, istotnie zmniejszyło częstość hospitalizacji z powodu dławicy, a także konieczność przeprowadzenia rewaskularyzacji w 2-letniej obserwacji. Podobnych efektów przeciwniedokrwiennych nie obserwowano w wypadku leczenia enalapilem. W badaniu CAPE [202] leczenie amlodypiną, w porównaniu z placebo, było przyczyną niewielkiej, ale istotnej dalszej redukcji niedokrwienia, ocenianego w badaniu holterowskim (w grupie placebo efekty niedokrwienia były wyraźne widoczne) po 7 tygodniach leczenia. Chorzy zgłaszali także istotne zmniejszenie napadów dławicowych (70% vs 44%) oraz znaczne ograniczenie przyjmowania nitrogliceryny (67% vs 22%) ocenianych po 10 tygodniach leczenia amlodypiną, w porównaniu z placebo. Zarówno w badaniu CAMELOT, jak i CAPE profil objawów niepożądanych związanych ze stosowaniem amlodypiny był korzystny. W badaniu ACTION, pomimo że nie wykazano zmniejszenia częstości występowania głównych punktów końcowych (zgonu, ostrego zawału serca, dławicy odpornej na leczenie, nowej niewydolności mięśnia sercowego, udaru prowadzącego do inwalidztwa oraz rewaskularyzacji naczyń obwodowych), zaobserwowano, że leczenie nifedypiną wyraźnie zmniejszyło częstość konieczności chirurgicznej rewaskularyzacji naczyń wieńcowych (HR 0,79; p=0,002) [190].

Przeciwdławicowe i przeciwniedokrwienne efekty działania CCB są addytywne do działania β -adrenolityków u wielu, choć nie u wszystkich chorych. Zaleca się łączenie pochodnych dihydropirydynowych z β -adrenolitykami, co zapobiega odruchowemu współczulnemu pobudzeniu serca. Antagoniści wapnia, zwalniając czynność serca, mogą wywoływać zaburzenia przewodzenia u chorych z predyspozycjami, otrzymujących β -adrenolityki. Wszystkie leki z tej grupy mogą wyzwać niewydolność serca u predysponowanych chorych. Próby stosowania pochodnych dihydropirydynowych jako leków rozkurczających naczynia w niewydolności serca nie zakończyły się powodzeniem. Wolno jednak stosować amlodypinę w leczeniu dławicy piersiowej lub nadciśnienia u chorych z wyrównaną niewydolnością serca, jeśli choroby te nie poddają się skutecznemu leczeniu lekami z innych grup (tzn. azotanami i β -adrenolitykami) [203].

Porównanie β -adrenolityków i CCB w leczeniu stabilnej dławicy piersiowej

W badaniu IMAGE [204] porównano chorych ze stabilną dławicą leczonych metoprololem CR w dawce 200 mg raz dziennie lub nifedypiną SR w dawce 20 mg 2 razy dziennie przez 6 tygodni (140 chorych w każdej grupie). Zarówno metoprolol, jak i nifedypina zwiększały tolerancję wysiłku w porównaniu z okresem sprzed leczenia, ale istotnie lepsze wyniki uzyskano w grupie otrzymującej metoprolol ($p < 0,05$). Odpowiedź na leki stosowane w badaniu była różna i trudna do przewidzenia. W badaniu APSIS, oceniającym wpływ terapii na tolerancję wysiłku, leczenie werapamillem SR przez miesiąc okazało się nieco bardziej skuteczne niż terapia metoprololem CR [205]. Mimo że niedokrwienie indukowane wysiłkiem było czynnikiem prognostycznym incydentów sercowo-naczyniowych w czasie trwania badania [205], krótkotrwałe zmniejszenie niedokrwienia indukowanego wysiłkiem w wyniku leczenia nie stanowiło niezależnego czynnika rokowniczego w odległej perspektywie.

W badaniu TIBBS [206] wykazano przeciwniedokrwienny i przeciwdławicowy efekt działania zarówno bisoprololu, jak i nifedypiny, aczkolwiek bisoprolol był lekiem wyraźnie skuteczniejszym. W badaniu TIBET, z podwójnie ślepej próbą i grupami równoległymi, porównywano wpływ atenololu, nifedypiny i ich łącznego stosowania na niedokrwienie indukowane wysiłkiem oraz całkowity ładunek niedokrwienia (*total ischaemic burden*, TIB). Oba leki, stosowane osobno lub w skojarzeniu, powodowały istotną poprawę parametrów wysiłkowych i istotne zmniejszenie cech niedokrwienia podczas codziennych czynności w porównaniu z placebo. Nie wykazano jednak istotnych różnic pomiędzy grupami w zakresie żadnego z badanych parametrów charakteryzujących niedokrwienie. W grupie otrzymującej nifedypinę, w porównaniu z grupą leczoną atenolem i chorymi przyjmującymi oba leki, stwierdzono istotnie więcej przypadków wycofania się z badania z powodu wystąpienia działań niepożądanych [6, 207]. Metaanalizy porównujące efekty leczenia β -adrenolitykami i CCB u chorych ze stabilną dławicą piersiową wykazały, że β -adrenolityki skuteczniej zmniejszają częstość napadów dławicy, aczkolwiek wpływ obu badanych grup leków na tolerancję wysiłku i niedokrwienie jest podobny [40, 208].

Dlatego też, na podstawie dostępnych danych, u chorych bez zawału serca w wywiadzie w leczeniu przeciwdławicowym zaleca się wybór β -adrenolityka albo CCB, w zależności od osobniczej tolerancji, wystę-

powania innych chorób oraz stosowania jednocześnie innych leków. Jeśli na tej podstawie nie udaje się wskazać lepszej opcji terapeutycznej, lekiem z wyboru powinien być β -adrenolityk.

Porównanie azotanów z β -adrenolitykami lub CCB

Niewiele jest badań porównujących przeciwdławicowy i przeciwniedokrwienny efekt długo działających azotanów z efektami β -adrenolityków lub CCB, nie ma też danych dotyczących wpływu azotanów na chorobowość u osób ze stabilną dławicą piersiową [208]. W metaanalizie Heidenreicha i wsp. wykazano nieistotne rzadsze stosowanie nitrogliceryny w trakcie leczenia β -adrenolitykami oraz mniejszą liczbę epizodów dławicowych tygodniowo u chorych przyjmujących CCB w porównaniu z tymi, którzy przyjmowali długo działające azotany [208]. Dlatego też długo działające azotany nie mają żadnej przewagi terapeutycznej zarówno nad β -adrenolitykami, jak i CCB.

Leki otwierające kanały potasowe

Głównym przedstawicielem tej grupy leków jest nikorandil, który wykazuje podwójny mechanizm działania: za pomocą reszty azotowej aktywuje kanały potasowe oraz wykazuje działanie podobne do azotanów [209]. Nikorandil standardowo podawany jest w dawce 20 mg 2 razy dziennie w celu zapobiegania napadom dławicy. Tolerancja działania przeciwdławicowego leku może rozwinąć się w trakcie przewlekłego leczenia, jednak tolerancja krzyżowa w azotanami nie powinna stanowić problemu. Uważa się, że oprócz właściwości przeciwdławicowych, nikorandil ma także działanie kardioprotekcyjne. W badaniu IONA (*The Impact Of Nicorandil in Angina*) wykazano istotne zmniejszenie występowania poważnych incydentów wieńcowych u osób ze stabilną dławicą leczonych nikorandilem jako lekiem dodatkowym w połączeniu ze standardowym leczeniem w porównaniu z placebo [76]. Różnica ta wynikała jednak z wpływu nikorandilu na liczbę przyjęć do szpitala z powodu bólu w klatce piersiowej, natomiast nie uzyskano istotnych statystycznie wyników dotyczących redukcji ryzyka zgonu sercowego i zawału serca bez skutku śmiertelnego podczas leczenia trwającego 1,6 roku. Dlatego wartość leczenia nikorandilem jest nadal przedmiotem dyskusji [210]. Nikorandil nie jest dostępny we wszystkich krajach.

Inne leki

Wykazano, że inhibitory węzła zatokowego, takie jak iwabradyna, które wykazują ujemny efekt chrono-

tropowy zarówno w spoczynku, jak i podczas wysiłku, mają udowodnioną skuteczność przeciwdławicową i można je stosować jako leczenie alternatywne u chorych, którzy nie tolerują β -adrenolityków [171, 211, 212].

Leki o działaniu metabolicznym chronią przed niedokrwieniem poprzez nasilenie metabolizmu glukozy w stosunku do przemian kwasowo-tłuszczowo. Zarówno trimetazydyna [213, 214], jak i randazylna [215, 216] mają wykazane działanie przeciwdławicowe. Można je stosować w połączeniu w innymi lekami o działaniu hemodynamicznym, ponieważ ich podstawowy efekt nie wynika ze zmniejszenia częstotliwości rytmu serca lub ciśnienia tętniczego. Trimetazydyna jest dostępna już od kilku lat, ale nie we wszystkich krajach. Ranolazylna, pomimo prowadzonych intensywnych badań, nie otrzymała jeszcze licencji EMA (*European Agency for the Evaluation of Medicinal Products*). Jak dotąd nie określono, czy leki te wpływają na rokowanie chorych ze stabilną dławicą. Molsidomina jest lekiem rozszerzającym naczynia o działaniu podobnym do azotanów organicznych i w odpowiednich dawkach jest skutecznym środkiem przeciwniedokrwinnym i przeciwdławicowym [217]. Podobnie jak ww. leki, także molsidomina nie jest dostępna we wszystkich krajach.

Zalecenia dotyczące leczenia farmakologicznego

Leczenie przeciwdławicowe powinno być dostosowane do indywidualnych potrzeb chorego, należy je także indywidualnie monitorować. Krótco działające azotany, jeśli są tolerowane, zaleca się wszystkim chorym w celu natychmiastowego zmniejszenia ostrych objawów dławicy. Pomimo że leki z innych grup mają dodatkowe działanie przeciwdławicowe, co udowodniono w badaniach klinicznych, to niekoniecznie powodują podobny efekt u każdego chorego. Bardziej intensywne leczenie przeciwdławicowe także bywa problematyczne. Wykazano bowiem, że stosowanie trzech leków przeciwdławicowych słabiej zapobiega występowaniu objawów niż terapia dwoma lekami [218, 219]. Dlatego przed włączeniem dodatkowego środka dawkowanie pierwszego leku powinno zostać zoptymalizowane. Zanim włączony zostanie trzeci preparat przeciwdławicowy, zaleca się także zmianę kombinacji dotychczasowych leków. Zawsze gdy leczenie farmakologiczne nie odnosi oczekiwanego skutku, należy wziąć pod uwagę nieprzestrzeganie przez pacjenta zaleceń terapeutycznych.

Dla chorych, którzy zostali w odpowiedni sposób zakwalifikowani do leczenia po wstępnej ocenie i stratyfikacji ryzyka, zaleca się strategię postępowania

przeciwdławicowego (Rycina 4.). Niniejsze zalecenia odnoszą się do leczenia przeciwdławicowego, poziom wiarygodności odnosi się do skuteczności przeciwdławicowej i przeciwniedokrwiennej, chyba że zaznaczono inaczej.

Zalecenia dotyczące leczenia farmakologicznego, którego celem jest ustąpienie objawów i/lub zmniejszenie niedokrwienia u chorych ze stabilną dławicą piersiową

Klasa I

- (1) zapewnienie dostępu do krótco działającej nitrogliceryny stosowanej w celu zwalczania ostrych dolegliwości oraz poinstruowanie chorych o zasadach leczenia (poziom wiarygodności B)
- (2) sprawdzanie skuteczności działania β -adrenolityków i stopniowe zwiększanie dawek do osiągnięcia pełnej dawki; rozważyć potrzebę 24-godz. ochrony przed niedokrwieniem (poziom wiarygodności A)
- (3) w razie nietolerancji β -adrenolityków lub słabej skuteczności leczenia podjąć próbę monoterapii z zastosowaniem CCB (poziom wiarygodności A), długo działającego azotanu (poziom wiarygodności C) lub nikorandilu (poziom wiarygodności C)
- (4) jeśli monoterapia β -adrenolitykiem jest niewystarczająca, dodać CCB z grupy pochodnych dihydropirydyny (poziom wiarygodności B)

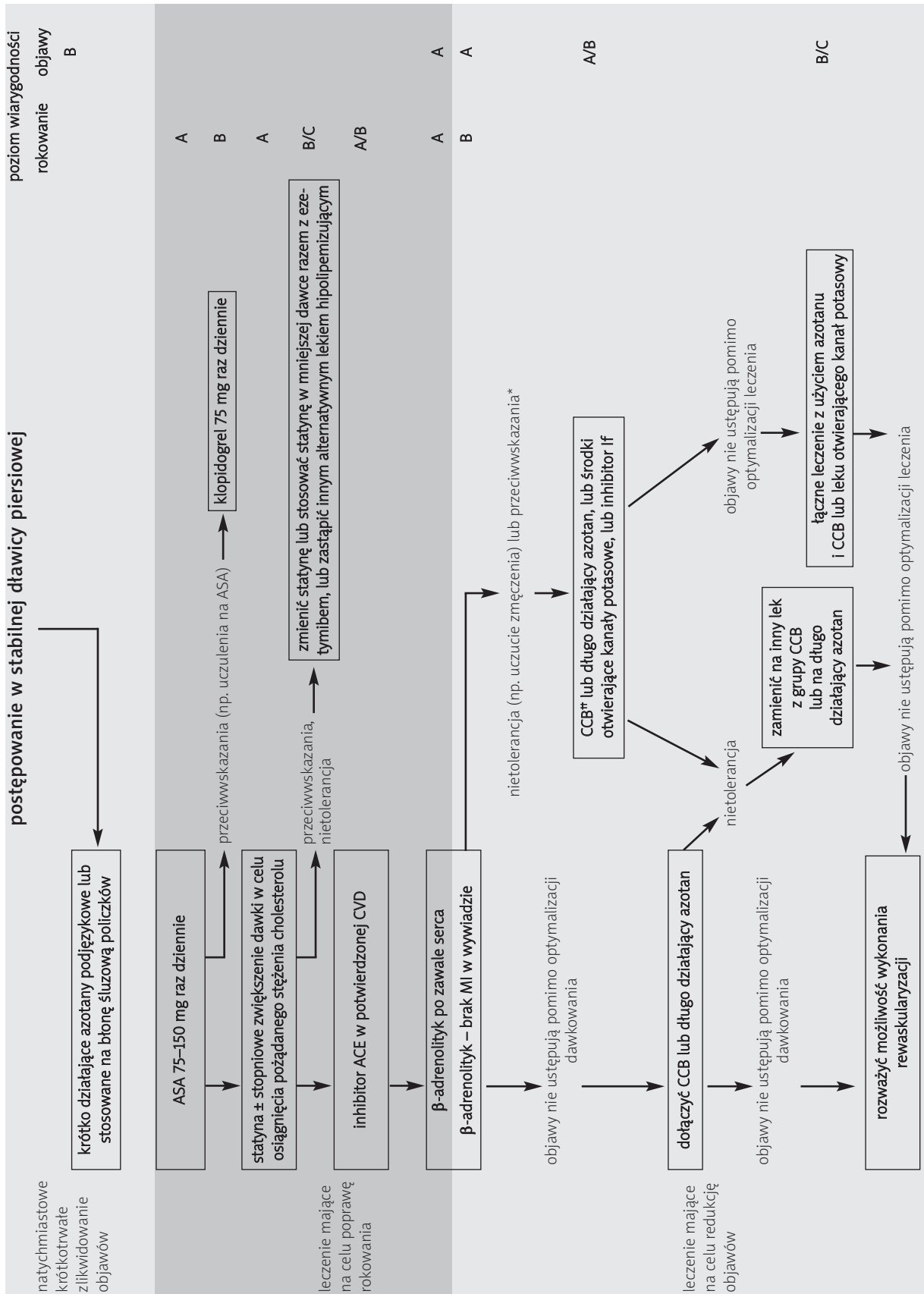
Klasa IIa

- (1) w razie nietolerancji β -adrenolityków próba leczenia z zastosowaniem inhibitorów węzła zatokowego (poziom wiarygodności B)
- (2) jeśli monoterapia CCB lub leczenie skojarzone (z β -adrenolitykiem) jest nieskuteczne, należy zastąpić CCB długo działającym azotanem lub nikorandilem. Wskazana jest ostrożność, by uniknąć rozwoju tolerancji azotanów (poziom wiarygodności C)

Klasa IIb

- (1) leki metaboliczne, o ile są dostępne, mogą być dołączone do dotychczasowej terapii lub użyte jako zamiennik, gdy dotychczas stosowane leczenie jest źle tolerowane (poziom wiarygodności B)

Leczenie z zastosowaniem trzech leków należy rozważyć tylko wtedy, gdy terapia z użyciem dwóch środków w optymalnych dawkach jest niewystarczająca. Należy szczegółowo oceniać efekt działania dodatkowych leków. U chorych, u których leczenie z zastoso-



Rycina 4. Algorytm postępowania w stabilnej dławicy piersiowej. By poprawić rokowanie, należy zidentyfikować i skierować na odpowiednie leczenie osoby z grupy wysokiego ryzyka, będące potencjalnymi kandydatami do rewaskularyzacji

waniem dwóch leków słabo przeciwdziała występowaniu objawów, należy rozważyć wykonanie rewaskularyzacji, podobnie jak u osób, które wyraźnie preferują leczenie inwazyjne, a nie farmakoterapię. Należy szczegółowo wyjaśnić choremu konieczność ciągłego leczenia w celu poprawy rokowania, niezależnie od tego, czy zostanie poddany rewaskularyzacji, czy też nie oraz indywidualnego określenia stosunku ryzyka do spodziewanych korzyści. Niezależnie od przedstawionych powyżej możliwości leczenia, postępowanie w dławicy odpornej na leki jest wciąż wyzwaniem, a opcje postępowania w takich przypadkach przedstawiono w osobnym rozdziale.

**Szczególne sytuacje terapeutyczne:
kardiologiczny zespół X oraz dławica
naczynioskurczowa**

Leczenie zespołu X. Celem leczenia powinno być łagodzenie objawów [220]. Ze względu na fakt, że działanie azotanów jest skuteczne u ponad połowy chorych, zaleca się rozpoczęcie terapii od długo działających leków z tej grupy. W razie utrzymywania się objawów, można dołączyć CCB lub β -adrenolityk. Chociaż zablokowanie receptorów α -adrenergicznych powoduje zwiększenie rezerwy naczyniorozkurczowej u chorych z zespołem X, leki hamujące aktywność receptorów α są klinicznie nieskuteczne [221, 222]. Istnieją doniesienia, że u niektórych chorych skuteczne są inne leki, takie jak nikorandil i trimetazydyna.

Inhibitory ACE i statyny są pomocne w procesie przywracania prawidłowej funkcji śródbłonna i powinny być poważnie brane pod uwagę u chorych z zespołem X jako część postępowania mającego na celu niwelowanie istniejących czynników ryzyka. Dostępne są dane, z których wynika, że inhibitory ACE oraz statyny mogą być także użyteczne w zmniejszaniu niedokrwienia indukowanego wysiłkiem u takich chorych.

Aby osiągnąć długotrwałe efekty terapeutyczne u chorych z zespołem X, konieczne jest multidyscyplinarne podejście do choroby [223]. Może ono obejmować leczenie przeciwbólne z zastosowaniem imipraminy i aminofiliny, leczenie psychologiczne, techniki elektrostymulacji oraz ćwiczenia fizyczne. Dostępne są wyniki badań wskazujące na korzystny wpływ perzskórnej HTZ [224, 225] u chorych kobiet w okresie pomenopauzalnym w postaci poprawy funkcji śródbłonna oraz zmniejszenia objawów, jednak w świetle najnowszych badań dokumentujących niekorzystny wpływ takiej terapii na występowanie powikłań serco-

wo-naczyniowych zaleca się ostrożność w podejmowaniu decyzji o wprowadzaniu HTZ w celu leczenia zespołu X.

**Zalecenia dotyczące leczenia farmakologicznego,
którego celem jest łagodzenie objawów u chorych
z kardiologicznym zespołem X**

Klasa I

- (1) leczenie z zastosowaniem azotanów, β -adrenolityków oraz CCB w monoterapii lub skojarzeniu (poziom wiarygodności B)
- (2) leczenie statynami u chorych z hiperlipidemią (poziom wiarygodności B)
- (3) inhibitory ACE u chorych z nadciśnieniem (poziom wiarygodności C)

Klasa IIa

- (1) próba leczenia innymi środkami przeciwdławicowymi, w tym nikorandilem i lekami o działaniu metabolicznym (poziom wiarygodności C)

Klasa IIb

- (1) aminofilina – w razie utrzymywania się dolegliwości bólowych mimo stosowania leków wymienionych w zaleceniach klasy I (poziom wiarygodności C)
- (2) imipramina – w razie utrzymywania się dolegliwości bólowych mimo stosowania leków wymienionych w zaleceniach klasy I (poziom wiarygodności C)

Leczenie dławicy naczynioskurczowej. Istotne jest usunięcie czynników nasilających proces chorobowy, takich jak palenie papierosów [226]. Głównymi elementami leczenia są azotany oraz CCB. Podczas gdy azotany są bardzo skuteczne w zwalczaniu ostrego kurczu naczyń, nie wykazują działania zapobiegającego napadom dławicy w spoczynku [129]. Większą skuteczność w znoszeniu objawów kurczu naczyń wieńcowych mają CCB, a w leczeniu należy docelowo stosować wysokie dawki: do 480 mg/dobę werapamilu, 260 mg/dobę diltiazemu, do 120 mg/dobę nifedypiny. Należy jednak podkreślić, że tylko u 38% chorych leczenie z zastosowaniem CCB całkowicie niweluje dolegliwości dławicowe [129]. U większości chorych terapia skojarzona z użyciem długo działających azotanów oraz wysokich dawek CCB powoduje istotną poprawę w odniesieniu do występowania objawów dławicy. Rola

α -adrenolityków jest kontrowersyjna, są jednak pojedyncze doniesienia wskazujące na korzystny efekt terapeutyczny [227]. Nikorandil, lek aktywujący kanały potasowe, bywa przydatny u niektórych chorych z dławicą naczynioskurczową oporną na leczenie [228].

Samoistne ustąpienie skłonności do kurczu naczyń obserwuje się u ok. połowy chorych z krajów zachodnich po co najmniej roku leczenia [229]. Dlatego dopuszcza się zmniejszanie intensywności i zaprzestanie leczenia po 6–12 mies. od ustąpienia objawów dławicowych w wyniku stosowanej terapii. Jeśli kurcz naczyń pojawia się u osób z istotną chorobą wieńcową, należy również stosować się do wytycznych postępowania leczniczego, których celem jest poprawa rokowania i wtórna profilaktyka choroby wieńcowej.

Zalecenia dotyczące farmakologicznego leczenia dławicy naczynioskurczowej

Klasa I

- (1) stosowanie CCB i, jeśli to konieczne, azotanów u chorych z prawidłowym wynikiem koronarografii lub jedynie nieistotnymi hemodynamicznie zmianami w tętnicach wieńcowych (poziom wiarygodności B)

Rewaskularyzacja mięśnia sercowego

Dostępne są dwie uznane metody rewaskularyzacji stosowane w leczeniu przewlekłej stabilnej dławicy piersiowej będącej wynikiem miażdżycy tętnic wieńcowych: CABG oraz PCI. W ostatnich latach obie metody szybko się rozwijają, wprowadzono bowiem minimalnie inwazyjne techniki chirurgii serca, operacje bez użycia krążenia pozaustrojowego, a także stenty uwalniane leki (*drug eluting stents*, DES). Podobnie jak w wypadku leczenia farmakologicznego, są dwa główne cele rewaskularyzacji: przedłużenie życia lub okresu bez zawału serca oraz redukcja/likwidacja objawów. Indywidualnie rozpatrywane ryzyko dla chorego i nasilenie objawów powinny być głównymi czynnikami brnymi pod uwagę przy podejmowaniu decyzji terapeutycznych.

Chirurgiczna rewaskularyzacja naczyń wieńcowych

Istnieją dwa główne rodzaje wskazań do operacji CABG: rokownicze oraz objawowe. Korzyści rokownicze z CABG wynikają głównie ze zmniejszenia śmiertelności sercowej, mniej jest bowiem dowodów na redukcję ryzyka zawałów serca po operacji [230, 231].

Oceniając korzyści rokownicze u chorych z grupy niskiego ryzyka (roczna umieralność <1%), nie wykazano jak dotąd przewagi rewaskularyzacji chirurgicznej nad leczeniem zachowawczym [231]. W metaanalizie obejmującej badania porównawcze CABG z leczeniem farmakologicznym wykazano, że CABG wpływa na poprawę rokowania tylko chorych z grup umiarkowanego oraz wysokiego ryzyka. U chorych leczonych zachowawczo nawet z umiarkowanym ryzykiem, 5-letnia umieralność wynosiła 13,9%, a roczna 2,8%, co jest wynikiem zbyt wysokim w odniesieniu do aktualnych standardów. Dalsze badania obserwacyjne, wykonane na podstawie rejestru *Duke University* potwierdziły, że zmniejszenie umieralności odległej w wyniku chirurgicznego leczenia choroby wieńcowej dotyczyło tylko grup wysokiego ryzyka sercowego [232]. Analiza badań obserwacyjnych i prób z randomizacją, kontrolowanych placebo, wykazała, że obecność zmian w tętnicach wieńcowych o charakterystycznej lokalizacji anatomicznej wiąże się z lepszym rokowaniem u chorych poddanych operacji w porównaniu z leczeniem zachowawczym. Do stanów takich należą:

- istotne zwężenia pnia lewej tętnicy wieńcowej (left main, LM);
- istotne proksymalne zwężenie trzech głównych tętnic;
- istotne zwężenie dwóch głównych tętnic, w tym ciasne proksymalne zwężenie gałęzi przedniej zstępującej lewej tętnicy wieńcowej (left anterior descending, LAD).

Za istotne zwężenie w powyższych badaniach uważano zmiany $\geq 70\%$ w głównych tętnicach wieńcowych oraz $\geq 50\%$ w pniu LM. Uszkodzenie mięśnia lewej komory serca zwiększa korzyści prognostyczne związane z operacją w porównaniu z leczeniem zachowawczym we wszystkich grupach ryzyka. Niniejsze informacje pochodzą z dwóch głównych badań z randomizacją: *The European Coronary Artery Study* oraz *The North American CASS Study* [103, 233].

Wykazano, że u chorych z przewlekłą dławicą leczenie chirurgiczne wiąże się z istotną redukcją objawów i niedokrwienia oraz poprawą jakości życia. Efekty te daje się zaobserwować w znacznie szerszej grupie chorych niż w wypadku poprawy śmiertelności [230]. Pomimo postępu, jaki dokonał się w kardiologii, ważnym problemem pozostaje chorobowość i śmiertelność związana z operacją. Dlatego też indywidualne ryzyko chorego oraz korzyści z operacji powinny być tak samo szczegółowo omawiane u chorych

z grupy niskiego ryzyka, u których decyzja o operacji podejmowana jest tylko na podstawie objawów, jak u chorych z grupy wysokiego ryzyka.

Całkowita częstość zgonów okołoperacyjnych wynosi 1–4% [9, 234–237] i zależy od charakterystyki badanej populacji. U chorych kwalifikowanych do rewaskularyzacji chirurgicznej dostępne są sprawdzone modele oceny ryzyka indywidualnego związanego z operacją [238]. Przez ostatnie 20 lat standardem postępowania operacyjnego było pomostowanie tętnicy LAD z użyciem tętnicy piersiowej wewnętrznej lewej (*left internal thoracic artery*, LITA) oraz żyły odpiszczelowej w wypadku pozostałych pomostów. Problem kliniczny stanowi nadal nawrót objawów w wyniku zmian w pomostach żylnych (choroba pomostów żylnych). Na podstawie dużych badań obserwacyjnych wykazano, że zastosowanie pomostu tętniczego LITA poprawia przeżycie i zmniejsza ryzyko zawału serca, nawrotu dolegliwości dławicowych oraz konieczności dalszych interwencji sercowych [239]. Do innych stosowanych pomostów tętnicznych należą tętnica promieniowa oraz prawa tętnica żołądkowo-sięciowa. Największe doświadczenie związane jest z tętnicą promieniową, przy jej zastosowaniu dostępne wyniki badań wskazują ponad 90% odsetek drożności naczynia w pierwszych 3 latach po operacji.

Zastosowanie krążenia pozaustrojowego (*cardiopulmonary bypass*, CPB) podczas zabiegów chirurgicznej rewaskularyzacji serca pozostaje nadal najpowszechniej stosowaną metodą operacyjną, ale tzw. chirurgia bez krążenia (*off-pump coronary artery bypass*, OPCAB) może prowadzić do zmniejszenia śmiertelności i chorobowości okołoperacyjnej. Dostępne wyniki badania z randomizacją, porównującego technikę OPCAB ze standardową procedurą nie ujawniły różnic w zakresie analizowanych wyników leczenia w okresie pierwszych 1–3 lat po operacji [240, 241]. Co więcej, w jednym z ostatnich badań z randomizacją Khan i wsp., na podstawie kontrolnego badania angiograficznego wykonanego 3–6 mies. po operacji, wykazali istotne zmniejszenie drożności pomostów (90 vs 98%) w grupie chorych operowanych bez CPB [242]. Wyniki te wskazują, że rezygnacja z CPB nie jest panaceum, ale powinno ono być stosowane ostrożnie i w wybranej grupie chorych z dogodnymi do zabiegu naczyniami i istotnymi chorobami współistniejącymi.

Przezkórne interwencje wieńcowe

Początkowo angioplastykę przezskórną stosowano tylko do leczenia choroby niedonaczyniowej, ale ogrom-

ny wzrost doświadczenia, rozwój narzędzi, szczególnie stentów i leczenia wspomagającego, doprowadził w ostatnich latach do istotnego zwiększenia roli tego sposobu leczenia. U chorych ze stabilną dławicą i odpowiednim przebiegiem anatomicznym naczyń wieńcowych zastosowanie stentów i leczenia wspomagającego pozwala kompetentnemu operatorowi na przeprowadzenie angioplastyki jednego lub wielu naczyń wieńcowych z dużym prawdopodobieństwem powodzenia samej procedury i z ryzykiem możliwym do zaakceptowania [243]. Ryzyko zgonu związanego z zabiegiem rutynowej angioplastyki waha się od 0,3 do 1% z możliwością znacznych odchyłeń. PCI można traktować jako zabieg alternatywny dla CABG wykonywanej w celu zmniejszenia objawów praktycznie we wszystkich przypadkach. Jak wynika z dostępnych danych, PCI w porównaniu z leczeniem zachowawczym nie wydaje się przynosić istotnych korzyści co do zmniejszenia umieralności chorych ze stabilną dławicą [244].

Na podstawie wyników badań wykazano natomiast, że PCI jest istotnie bardziej skuteczna niż leczenie farmakologiczne w redukcji incydentów sercowo-naczyniowych, które wpływają na jakość życia chorych (dławica piersiowa, duszność, konieczność ponownej hospitalizacji czy ograniczenie wydolności wysiłkowej). Autorzy badania ACME [245] wykazali istotną przewagę PCI w porównaniu z leczeniem zachowawczym, obserwując rzadsze występowanie objawów oraz lepszą wydolność fizyczną chorych poddanych PCI. Częstość zgonów i zawałów serca była podobna w obu grupach. Średnioterminowe wyniki leczenia chorych z chorobą dwunaczyniową nie dowodzą jednak różnicy w stopniu kontroli objawów w porównaniu z leczeniem farmakologicznym (jednakowa poprawa czasu trwania wysiłku, okresu bez objawów dławicowych oraz poprawa jakości życia po 6 mies. obserwacji), przeciwnie niż u osób z chorobą jednonaczyniową [246]. Wyniki tego niewielkiego badania (n=328) wskazują, że PCI może być mniej skuteczna pod względem zwalczania objawów u osób z chorobą dwunaczyniową ze stabilną dławicą niż u chorych z chorobą jednego naczynia.

W badaniu RITA-2 [247] wykazano, że PCI lepiej kontroluje objawy niedokrwienia i poprawia wydolność fizyczną niż leczenie zachowawcze, ale związana jest z częstszym występowaniem złożonego punktu końcowego – śmierci i zawału serca w okresie okołozabiegowym. Do badania włączono 1018 chorych (62% z chorobą wielonaczyniową i 34% z istotnymi zmianami w proksymalnym odcinku LAD zstępującej) ze sta-

bilną dławicą, których zgodnie z zasadami randomizacji przydzielono do PCI lub leczenia zachowawczego, a następnie obserwowano przez średnio 2,7 lat. Chorym, u których optymalne leczenie zachowawcze nie zapewniało wystarczającej kontroli objawów, zezwalało na krzyżową zmianę grupy i wykonanie przezskórnej rewaskularyzacji mięśnia sercowego. Do badania AVERT [248] włączono 341 chorych ze stabilną chorobą wieńcową, prawidłową funkcją lewej komory, z dławicą piersiową I i/lub II klasy, których losowo włączono do grupy PCI lub leczonej farmakologicznie z zastosowaniem atorwastatyny w dawce 80 mg/dobę. W ciągu 18 mies. obserwacji incydenty niedokrwienne stwierdzono u 13% chorych leczonych zachowawczo i 21% chorych poddanych PCI ($p=0,048$). Redukcja objawów dławicowych była natomiast większa w grupie PCI. Dane te wskazują, że leczenie farmakologiczne z agresywną terapią hipolipemizującą może być równie skuteczne jak PCI w redukcji incydentów niedokrwienne u chorych z grupy niskiego ryzyka ze stabilną chorobą wieńcową.

Planowa implantacja stentu i DES. Porównując rutynowe stentowanie naczyń wieńcowych i angioplastykę balonową w metaanalizie 29 badań obejmujących łącznie 9918 chorych nie wykazano istotnych różnic pod względem liczby zgonów, zawałów serca oraz konieczności wykonania rewaskularyzacji chirurgicznej. Natomiast stentowanie zmniejsza częstość występowania restenozy i konieczność przeprowadzenia ponownej angioplastyki [249], co potwierdziła także kolejna, niedawno opublikowana metaanaliza [250]. Restenoza w stencie wciąż jednak ogranicza skuteczność PCI u chorych ze stabilną chorobą wieńcową z koniecznością docelowej rewaskularyzacji zmiany w 5–25% przypadków.

Stenty typu DES są przedmiotem zainteresowania ze względu na możliwość inwazyjnego leczenia choroby wieńcowej od czasu ogłoszenia wyników badania RAVEL [251]. Obecnie trzy leki (paklitaksel, sirolimus i jego pochodna everolimus) mają istotnie korzystne działanie, co potwierdzono w prospektywnych badaniach z randomizacją. Do dziś dysponujemy tylko badaniami obejmującymi chorych z chorobą jednonacyniową oraz ze stabilną lub niestabilną dławicą. Leczenie z zastosowaniem stentów DES jest skuteczniejsze niż stosowanie normalnych stentów metalowych: zmniejsza ryzyko restenozy oraz poważnych incydentów sercowych, w tym rewaskularyzacji naczynia docelowego. Na podstawie dostępnych danych oceniono,

że częstość występowania poważnych incydentów sercowych (major adverse cardiac events, MACE) w ciągu 9-mies. obserwacji wynosi od 7,1 do 10,3% dla stentów DES w porównaniu z 13,3–18,9% dla stentów klasycznych. Bardziej szczegółowe dane dotyczące stosowania stentów DES zawarte są w wytycznych ESC dotyczących PCI.

Rewaskularyzacja a leczenie zachowawcze

Oprócz badań porównujących wyłącznie efekty PCI z wynikami z leczenia zachowawczego lub rewaskularyzacji chirurgicznej z leczeniem zachowawczym, dostępnych jest także kilka badań porównujących efekt rewaskularyzacji (PCI albo chirurgicznej) z farmakoterapią. Badanie ACIP (*The Asymptomatic Cardiac Ischemia Pilot Study*) [253] dostarcza dodatkowych danych na temat leczenia zachowawczego w porównaniu z PCI lub CABG u chorych z rozpoznaną CAD i bezobjawowym niedokrwieniem, stwierdzonym zarówno w badaniu wysiłkowym, jak i ambulatoryjnym monitorowaniu EKG metodą Holtera. Do badania włączono 558 chorych z niewielkimi objawami, ale z potwierdzonym niedokrwieniem w badaniach dodatkowych kwalifikujących do PCI lub CABG, których wg zasad randomizacji przydzielono do leczenia farmakologicznego pod kontrolą dławicy, leczenia farmakologicznego pod kontrolą dławicy i niedokrwienia oraz rewaskularyzacji metodą PCI lub CABG. W ciągu 2 lat obserwacji zgon lub zawał serca stwierdza się u 4,7% chorych poddanych rewaskularyzacji, w porównaniu z 8,8% chorych leczonych pod kontrolą niedokrwienia i 12,1% pod kontrolą dławicy ($p<0,01$ dla chorych poddanych rewaskularyzacji w porównaniu z grupami leczonymi farmakologicznie). Wyniki badania ACIP wykazały, że chorzy z grupy wysokiego ryzyka, bezobjawowi lub zgłaszający niewielkie dolegliwości, u których stwierdza się istotną chorobę wieńcową, odnoszą istotnie większe korzyści z rewaskularyzacji serca metodą PCI lub CABG niż z leczenia farmakologicznego.

W szwajcarskim badaniu TIME [254] przeprowadzonym w grupie chorych w podeszłym wieku (średni wiek wynosił 80 lat) z ciężką dławicą, pacjentów randomizowano do pilnej rewaskularyzacji inwazyjnej lub kontynuacji leczenia zachowawczego. W grupie chorych poddanych leczeniu inwazyjnemu u 52% przeprowadzono PCI, a u 21% CABG. Leczenie inwazyjne wiązało się z istotnym statystycznie zmniejszeniem objawów po 6 mies. od zabiegu. Po roku natomiast nie zaobserwowano żadnych różnic, co częściowo wiązało się z przeprowadzeniem późnej rewaskularyzacji

u 48% chorych w farmakologicznym ramieniu badania. Porównując obie grupy, nie zaobserwowano różnic w częstości występowania zgonów i zawału serca. Do badania MASS (*The Medicine, Angioplasty or Surgery Study*) włączono chorych ze stabilną dławicą i izolowaną chorobą lewej tętnicy zstępującej przedniej, których zgodnie z zasadami randomizacji przydzielono do leczenia zachowawczego lub PCI (z wszczepieniem stentu) albo CABG. Oceniano występowanie złożonego głównego punktu końcowego: zgonu sercowego, zawału serca oraz dławicy odpornej na leczenie, wymagającej ponownej rewaskularyzacji metodą chirurgiczną. W okresie 3 lat obserwacji zdarzenia składające się na złożony punkt końcowy wystąpiły u 24% chorych poddanych PCI, 17% leczonych farmakologicznie i u 3% chorych poddanych rewaskularyzacji chirurgicznej. Co istotne, porównując wszystkie trzy grupy, nie wykazano różnic istotnych statystycznie w odniesieniu do ogólnej częstości zgonów. Zgon lub zawał serca wystąpił u 1% chorych poddanych CABG, 2% chorych z grupy PCI oraz 1,4% leczonych farmakologicznie.

PCI w porównaniu z CABG

W celu określenia najlepszej metody rewaskularyzacji w wielu przeprowadzonych dotychczas badaniach klinicznych porównywano PCI z leczeniem chirurgicznym – zarówno przed, jak i po wprowadzeniu stentowania [236, 256, 257] oraz w chorobie wielo- jak i jednonaczyniowej. Metaanaliza badań przeprowadzonych przed 1995 r. [258], kiedy rzadkością było wszczepianie stentów do naczyń wieńcowych, na podstawie oceny częstości zgonów lub złożonego punktu końcowego obejmującego zgon lub zawał serca, nie wykazała żadnych różnic obu strategii leczenia. Śmiertelność we wczesnym okresie hospitalizacji po zabiegu wyniosła 1,3% dla chorych poddanych CABG i 1% dla PCI. Konieczność kolejnych rewaskularyzacji była istotnie większa w grupie PCI, a objawy dławicowe występowały znacznie rzadziej po roku po CABG niż po PCI. Natomiast po 3 latach obserwacji nie zanotowano już istotnej statystycznej różnicy między grupami. Wyniki badania BARI, największej próby z randomizacją porównującej PCI i CABG, której nie włączono do powyższej metaanalizy, są podobne, choć w badaniu tym stwierdzono przewagę CABG w podgrupie chorych z cukrzycą, przekładającą się na zmniejszenie śmiertelności [259].

W nowszych badaniach, takich jak ARTS [260] i SOS [256], ocenie poddano już chorych, którym wszczepiono stenty jako część zabiegu PCI. W badaniu

ARTS-1 [260] porównano PCI z implantacją wielu stentów w celu wykonania pełnej rewaskularyzacji, z CABG u chorych z chorobą wielonaczyniową (*multivessel disease*, MVD). Badania tego jednak nie przeprowadzono wyłącznie u chorych ze stabilną dławicą piersiową: odpowiednio 37 i 35% stanowili chorzy z niestabilną dławicą piersiową, 57 i 60% chorzy ze stabilną dławicą, a 6 i 5% osoby z niemym niedokrwieniem. Po roku obserwacji wykazano, że pod względem częstości występowania zgonu, udaru i zawału serca, PCI z wszczepieniem stentów u wybranych chorych z chorobą wielonaczyniową jest równie skuteczna jak CABG. Zaobserwowano jednak, że u chorych poddanych PCI ze stentowaniem częściej zachodziła konieczność wykonania ponownej rewaskularyzacji.

W metaanalizie badań z wykorzystaniem stentów [234] stwierdzono istotną przewagę w zakresie śmiertelności u chorych poddanych CABG w porównaniu z PCI po 5 latach obserwacji i utrzymanie się tej tendencji po 8 latach od początku badania w grupie osób z chorobą wielonaczyniową. U osób poddanych CABG stwierdzono także istotnie rzadsze występowanie objawów dławicowych oraz konieczność ponownej rewaskularyzacji. Analiza przeprowadzona w podgrupach badania, wśród chorych poddanych PCI ze stentowaniem naczyń wieńcowych i bez, wykazała istotną heterogenność wyników w badaniach przeprowadzonych przed wprowadzeniem stentów do powszechnego użytku. Zaobserwowano tendencję do mniejszej śmiertelności w grupie CABG, natomiast nie stwierdzono podobnej różnicy, porównując CABG ze stentowaniem naczyń wieńcowych. Brak istotnych różnic w ocenie głównego punktu końcowego – zgonu, zawału serca lub udaru mózgu w ciągu rocznej obserwacji, wykazano w jednej z ostatnich metaanaliz, czterech kontrolowanych badań klinicznych z randomizacją, porównujących PCI z zastosowaniem stentów i chirurgiczne leczenie choroby wieńcowej (n=3051). W przeciwieństwie do powyższych wyników, dane z trwającego 3 lata badania obserwacyjnego, obejmującego prawie 60 000 chorych z *New York Cardiac Registry* wykazały, że u chorych z chorobą dwóch lub więcej naczyń wieńcowych CABG wiązało się z większą szansą na przeżycie odległe niż PCI z implantacją stentu.

Reasumując, jak wynika z powyższych badań, poza populacją chorych z grupy wysokiego ryzyka, u których bezsprzecznie udowodniono korzyści rokownicze z chirurgicznej rewaskularyzacji serca, zarówno PCI, jak i CABG można rozważać jako skuteczne metody zmniejszające występowanie objawów dławicowych.

Rewaskularyzację chirurgiczną można zalecić chorym z odpowiednią anatomią naczyń wieńcowych, którzy po wstępnym leczeniu farmakologicznym nie uzyskują oczekiwanej poprawy lub indywidualnie tym chorym, którzy, niezależnie od wieku, chcą być aktywni fizycznie (wykonywać regularnie wysiłek fizyczny).

U chorych bez cukrzycy, z chorobą jedno- lub dwunaczyniową, bez istotnego zwężenia w proksymalnej części LAD, u których angioplastyka jednej lub większej liczby zmian ma dużą szansę powodzenia, na ogół wybiera się PCI jako wstępną metodę postępowania. Składa się na to wiele czynników, takich jak mniej inwazyjny charakter metody, mniejsze ryzyko zabiegu i brak przewagi CABG pod względem czasu przeżycia dla podgrup niskiego ryzyka. Planując strategię postępowania leczniczego, należy szczegółowo rozważyć indywidualne okoliczności i preferencje każdego chorego.

U chorych bezobjawowych rewaskularyzacja z natury rzeczy nie wpływa na zmniejszenie objawów, dlatego jedynym właściwym wskazaniem do PCI jest zmniejszenie prawdopodobieństwa powikłań niedokrwiennych w przyszłości. Dowody wspierające tę strategię postępowania ograniczają się tylko do chorych z obiektywnymi cechami rozległego niedokrwienia, u których rewaskularyzacja (PCI lub CABG) może zmniejszyć prawdopodobieństwo zgonu w porównaniu z leczeniem farmakologicznym pod kontrolą dolegliwości dławicowych (badanie ACIP) [253]. PCI rozważać można w grupie chorych z łagodnymi objawami oraz niedokrwieniem wysokiego ryzyka i ciężką anatomiczną postacią choroby wieńcowej, jeśli tylko istnieje wysokie prawdopodobieństwo powodzenia i niskie ryzyko powikłań i zgonu.

Szczególne grupy chorych oraz specyficzne umiejscowienie zmian

Szczególną ostrożność przy wyborze sposobu rewaskularyzacji serca trzeba zachować u chorych ze znacznie upośledzoną funkcją lewej komory i/lub wysokim ryzykiem chirurgicznym, ze zwężeniem pnia lewej tętnicy wieńcowej, z cukrzycą i chorobą wielonaczyniową oraz po zabiegu CABG.

Chorzy, których ryzyko leczenia operacyjnego jest nieakceptowalnie wysokie, mogą odnieść korzyści z PCI, szczególnie gdy uda się wykazać obecność żywego miokardium w obszarze mięśnia sercowego zaopatrywanym przez naczynie(a) docelowe. Zagadnienie to jest obecnie analizowane w dwóch dużych badaniach z randomizacją: STICH [261] oraz HEART UK [262].

Chociaż przezskórna angioplastyka pnia lewej tętnicy wieńcowej jest technicznie możliwa i, jak wynika z rejestrów porównujących DES i standardowe stenty metalowe, jej wyniki są dobre [263], to chirurgiczna rewaskularyzacja serca powinna pozostać metodą z wyboru do czasu ogłoszenia wyników kolejnych badań.

Analiza podgrup chorych w badaniach klinicznych z randomizacją wykazała zmniejszenie śmiertelności u chorych z cukrzycą i chorobą wielonaczyniową poddanych CABG w porównaniu z PCI [264, 265]. Badanie BARI było największą spośród powyższych prób oraz jedyną, w której wykazano istotną statystycznie różnicę śmiertelności pomiędzy grupami u chorych z cukrzycą [259, 266]. Ograniczeniem wspomnianych badań jest fakt, że przeprowadzono je, zanim do użycia powszechnie wprowadzono stenty typu DES oraz dodatkowe okotozabiegowe leczenie przeciwplatek. Odpowiedzi na wiele ważnych pytań mają dostarczyć dwie trwające duże próby kliniczne – badanie BARI 2 Diabetes (BARI 2D) oraz FREEDOM (*Future Revascularization Evaluation in Patients with Diabetes Mellitus*). Obecnie, dopóki nieznane są wyniki kolejnych badań klinicznych, należy brać pod uwagę dostępne dowody i u chorych z cukrzycą oraz chorobą wielonaczyniową PCI stosować jedynie sporadycznie.

Jak dotąd nie ma kontrolowanych badań z randomizacją porównujących metody leczenia chorych wymagających pochirurgicznej rewaskularyzacji serca. O ile istnieją odpowiednie warunki anatomiczne, można przeprowadzić ponowną operację, przy podejmowaniu decyzji kierując się obecnością objawów wieńcowych. Ryzyko ponownej operacji jest jednak 3-krotnie wyższe niż ryzyko pierwszego zabiegu, a u chorych z drożnym pomostem tętniczym ITA (z tętnicy piersiowej wewnętrznej) istnieje dodatkowe zagrożenie uszkodzenia tego pomostu.

Z drugiej strony PCI można wykonać także u chorych poddanych wcześniej chirurgicznej rewaskularyzacji serca: w pomoście żylnym, tętniczym lub natywnych naczyniach wieńcowych niezabezpieczonych pomostem. PCI jest zatem metodą alternatywną dla ponownego leczenia chirurgicznego, stosowaną w celu zmniejszenia dolegliwości dławicowych.

U chorych ze zmianami wielonaczyniowymi i zamykającymi światło tętnicy od dłuższego czasu, których nie da się przejść cewnikiem, nieskuteczność PCI w obrębie takich zmian skutkowałaby niepełną rewaskularyzacją, można tego jednak uniknąć, wybierając CABG.

Wskazania do rewaskularyzacji

Generalnie chorzy ze wskazaniami do koronarografii, u których ujawnia ona obecność istotnych zwężeń

tętnic wieńcowych, mają też potencjalnie wskazania do rewaskularyzacji serca. Dodatkowo chorzy są kandydatami do rewaskularyzacji, gdy:

- (1) w ocenie chorego leczenie farmakologiczne nieskutecznie kontroluje objawy dławicy;
- (2) badania nieinwazyjne wskazują na zagrożenie niedokrwieniem dużego obszaru mięśnia sercowego;
- (3) istnieje duże prawdopodobieństwo powodzenia zabiegu przy możliwym do zaakceptowania ryzyku powikłań i zgonu;
- (4) chory preferuje leczenie inwazyjne i został szczegółowo poinformowany o ryzyku związanym z tym sposobem leczenia w jego sytuacji.

Skuteczność leczenia należy oceniać w porozumieniu z chorym. Niektórzy akceptują objawy klasy I (ból dławicowy pojawiają się tylko przy dużym wysiłku fizycznym, a nie podczas codziennej aktywności), inni mogą jednak dążyć do całkowitego uwolnienia się od dolegliwości. Zalecenia co do rewaskularyzacji wykonywanej ze wskazań objawowych przedstawiono w Tabeli VI i dalszej części rozdziału. Uwzględniają one klasy nasilenia objawów, w odniesieniu do których dysponujemy dowodami naukowymi. Taki sposób kwalifikacji do rewaskularyzacji jest najwłaściwszy, należy zatem unikać kierowania do leczenia tego typu jedynie na podstawie ogólnej oceny pełnego zakresu występujących objawów. Należy również określić indywidualnie u każdego chorego, jak wysokie ryzyko powikłań i zgonu jest przez niego akceptowane. Chorym nie należy proponować przeprowadzenia zabiegu, kiedy śmiertelność związana z procedurą przewyższa śmiertelność roczną ocenianą indywidualnie dla chorego, chyba że są podstawy, by spodziewać się istotnych korzyści rokowniczych w dłuższym okresie czasu lub gdy dolegliwości znacznie pogarszają jakość życia mimo odpowiedniego leczenia farmakologicznego.

Wybór metody rewaskularyzacji powinien zostać dokonany na podstawie oceny:

- (1) ryzyka powikłań i zgonu w okresie okołozabiegowym;
- (2) prawdopodobieństwa powodzenia zabiegu na podstawie oceny takich czynników, jak łatwość rewaskularyzacji naczynia metodą PCI lub CABG;
- (3) ryzyka restenozy lub zamknięcia pomostu;
- (4) możliwości przeprowadzenia pełnej rewaskularyzacji. Jeśli rozważa się przeprowadzenie PCI u chorych z chorobą wielonaczyniową, to czy istnieje wysokie prawdopodobieństwo, że PCI zapewni pełną rewa-

skularyzację lub przynajmniej taki sam stopień jak CABG;

- (5) współistnienia cukrzycy;
- (6) doświadczenia danego ośrodka w wykonywaniu zabiegów chirurgicznej rewaskularyzacji serca i kardiologicznych procedur inwazyjnych;
- (7) preferencji chorego.

Przeciwwskazania do rewaskularyzacji serca obejmują:

- (1) chorych z chorobą jednego lub dwóch naczyń, bez istotnego proksymalnego zwężenia LAD, którzy mają łagodnie nasilone dolegliwości lub nie mają ich wcale i jak dotąd nie otrzymywali odpowiedniego leczenia farmakologicznego lub nie wykazują cech niedokrwienia serca, lub demonstrują tylko niedokrwienie/obecność żywotnego miokardium o ograniczonym zasięgu w badaniach nieinwazyjnych;
- (2) graniczne zwężenia tętnic wieńcowych (50–70%) z wyjątkiem pnia lewej tętnicy wieńcowej, bez cech niedokrwienia w badaniach nieinwazyjnych;
- (3) nieistotne zwężenia tętnic wieńcowych (<50%);
- (4) chorych z wysokim ryzykiem powikłań i zgonów związanych z zabiegiem (>10–15% ryzyko zgonu), z wyjątkiem sytuacji, kiedy ryzyko zrównoważone jest poprzez oczekiwaną istotną poprawę rokowania co do życia lub jeśli jakość życia chorego bez zabiegu jest niezwykle niska.

Ciągły i dynamiczny rozwój technik PCI i CABG, a także istotny postęp w leczeniu farmakologicznym i prewencji wtórnej stabilnej dławicy piersiowej stwarza potrzebę przeprowadzenia dużych badań klinicznych z randomizacją porównujących różne strategie leczenia w wybranych grupach chorych. Wiele pytań dotyczących leczenia chorych ze stabilną dławicą wciąż pozostaje bez odpowiedzi, a dalsze wątpliwości pojawiają się w miarę rozwoju nowych sposobów leczenia, wymuszając ciągłą weryfikację i aktualizację niniejszych wytycznych. Lekarze praktycy muszą też być na bieżąco z najnowszym piśmiennictwem z zakresu interesującego ich przedmiotu i wiedzę tą wykorzystywać na co dzień w okresie między publikacją kolejnych wersji zaleceń.

Zalecenia dotyczące rewaskularyzacji serca w celu poprawy rokowania chorych ze stabilną dławicą piersiową

Klasa I

- (1) CABG u chorych ze zwężeniem pnia lewej tętnicy wieńcowej lub ekwiwalentem zwężenia pnia (tzn.

- istotnym zwężeniem w ostialnym/proksymalnym odcinku gałęzi przedniej zstępującej i okalającej lewej tętnicy wieńcowej (poziom wiarygodności A)
- (2) CABG w istotnym proksymalnym zwężeniu trzech głównych tętnic wieńcowych, szczególnie u chorych z upośledzoną funkcją lewej komory lub szybko pojawiającym się i rozległym odwracalnym niedokrwieniem w badaniach czynnościowych (poziom wiarygodności A)
 - (3) CABG w chorobie jedno- lub dwunaczyniowej z istotnym zwężeniem proksymalnej części LAD z odwracalnym niedokrwieniem w badaniach nieinwazyjnych (poziom wiarygodności A)
 - (4) CABG w istotnej chorobie wieńcowej z upośledzoną funkcją lewej komory i obecnością żywego miokardium w badaniach nieinwazyjnych (poziom wiarygodności B)

Klasa IIa

- (1) CABG w chorobie jedno- lub dwunaczyniowej bez istotnego proksymalnego zwężenia LAD u chorych, którzy przeżyli nagłe zatrzymanie krążenia lub utrwalony częstoskurcz komorowy (poziom wiarygodności B)
- (2) CABG w istotnej chorobie trójnaczyniowej u chorych z cukrzycą i odwracalnym niedokrwieniem w badaniach czynnościowych (poziom wiarygodności C)
- (3) PCI lub CABG u chorych z odwracalnym niedokrwieniem w badaniach czynnościowych i udokumentowanymi częstymi epizodami niedokrwienia podczas codziennej aktywności (poziom wiarygodności C)

Zalecenia dotyczące rewaskularyzacji serca w celu zmniejszenia objawów u chorych ze stabilną dławicą piersiową

Klasa I

- (1) CABG w chorobie wielonaczyniowej, gdy są techniczne warunki do wykonania operacji u chorych z umiarkowanymi lub ciężkimi objawami nieskutecznie kontrolowanymi za pomocą farmakoterapii, pod warunkiem że ryzyko operacji nie przewyższa potencjalnych korzyści terapeutycznych (poziom wiarygodności A)
- (2) PCI w chorobie jednonaczyniowej, gdy są techniczne warunki do wykonania przezskórnej rewaskularyzacji u chorych z umiarkowanymi lub ciężkimi objawami nieskutecznie kontrolowanymi za pomocą farmakoterapii, pod warunkiem że ryzyko zabiegu

nie przewyższa potencjalnych korzyści terapeutycznych (poziom wiarygodności A)

- (3) PCI w chorobie wielonaczyniowej przy braku anatomicznych czynników ryzyka samego zabiegu, gdy są techniczne warunki do wykonania przezskórnej rewaskularyzacji u chorych z umiarkowanymi lub ciężkimi objawami nieskutecznie kontrolowanymi za pomocą farmakoterapii, pod warunkiem że ryzyko zabiegu nie przewyższa potencjalnych korzyści terapeutycznych (poziom wiarygodności A)

Klasa IIa

- (1) PCI w chorobie jednonaczyniowej, gdy są techniczne warunki do wykonania przezskórnej rewaskularyzacji u chorych z dolegliwościami łagodnymi lub umiarkowanymi, których nie są oni w stanie zaakceptować, pod warunkiem że ryzyko zabiegu nie przewyższa potencjalnych korzyści terapeutycznych (poziom wiarygodności A)
- (2) CABG w chorobie jednonaczyniowej, gdy są techniczne warunki do wykonania zabiegu u chorych z umiarkowanymi lub ciężkimi objawami nieskutecznie kontrolowanymi za pomocą farmakoterapii, pod warunkiem że ryzyko zabiegu nie przewyższa potencjalnych korzyści terapeutycznych (poziom wiarygodności A)
- (3) CABG w chorobie wielonaczyniowej, gdy są techniczne warunki do wykonania zabiegu u chorych z dolegliwościami łagodnymi lub umiarkowanymi, których nie są oni w stanie zaakceptować, pod warunkiem że ryzyko zabiegu nie przewyższa potencjalnych korzyści terapeutycznych (poziom wiarygodności A)
- (4) PCI w chorobie wielonaczyniowej, gdy są techniczne warunki do wykonania zabiegu u chorych z dolegliwościami łagodnymi lub umiarkowanymi, których nie są oni w stanie zaakceptować, pod warunkiem że ryzyko zabiegu nie przewyższa potencjalnych korzyści terapeutycznych (poziom wiarygodności A)

Klasa IIb

- (1) CABG w chorobie jednego naczynia, gdy są techniczne warunki do wykonania zabiegu u chorych z dolegliwościami łagodnymi lub umiarkowanymi, których nie są oni w stanie zaakceptować, a ryzyko zabiegu nie przewyższa prognozowanego ryzyka zgonu w okresie jednego roku (poziom wiarygodności B)

Szczególne podgrupy chorych

Kobiety

Ocena bólu w klatce piersiowej u kobiet jest mniej pewna pod wieloma względami niż u mężczyzn z powodu związanych z płcią różnic objawów choroby [267] oraz znacznej przewagi doniesień w piśmiennictwie dotyczących mężczyzn.

Istnieją liczne różnice epidemiologiczne oraz związane z pierwotnymi objawami choroby wieńcowej u kobiet i mężczyzn. Stabilna dławica jest najczęstszym pierwszym objawem choroby wieńcowej u kobiet, natomiast u mężczyzn choroba ta najczęściej ujawnia się jako zawał serca lub nagła śmierć [3, 268, 269]. Mimo że częstość zgonów z powodu choroby wieńcowej i zawałów serca jest większa u mężczyzn niż u kobiet, niezależnie od wieku, to częstość występowania dławicy u kobiet, mniejsza niż u mężczyzn w młodszych grupach wiekowych, w okresie pomenopauzalnym jest wyższa niż u mężczyzn. Dlatego nie budzi zdziwienia fakt, że kilka badań dowodzi częstszego występowania w skali populacyjnej dławicy rozpoznanej wg kwestionariusza Rose u kobiet w średnim i podeszłym wieku niż u mężczyzn w porównywalnym wieku [270–274]. Tym niemniej choroba wieńcowa prowadząca do śmierci jest częstsza u mężczyzn z dławicą niż u kobiet z dławicą, prawdopodobnie częściowo wskutek błędnego zakwalifikowania dławicy u części kobiet jako choroby wieńcowej.

Rozpoznanie dławicy u kobiet jest dużo trudniejsze niż u mężczyzn z kilku powodów. Nietypowe objawy są częstsze u kobiet, jednak wynika to jedynie z odnośnienia ich do typowych dolegliwości u mężczyzn. Percepcja bólu oraz sposób opisywania dolegliwości przez mężczyzn i kobiety różnią się [275].

Także korelacja pomiędzy objawami i obecnością istotnego zwężenia światła naczynia w koronarografii jest słabsza u kobiet. W badaniu *Coronary Artery Surgery Study* [276] 62% kobiet z typową dławicą miało istotne zwężenia tętnic wieńcowych w porównaniu z 40% kobiet z atypową dławicą oraz 4% kobiet bez bólu niedokrwiennego. Ilustruje to rzadsze występowanie potwierdzonej angiograficznie choroby wieńcowej u kobiet niż u mężczyzn z wszystkimi formami bólu w klatce piersiowej, a więc z typową i atypową dławicą oraz bólem o charakterze pozasercowym.

Test wysiłkowy EKG wykonywany w celu rozpoznania choroby wieńcowej cechuje się u kobiet wyższym odsetkiem wyników fałszywie dodatnich (38–67%) niż u mężczyzn (7–44%) [277], głównie z powodu niższego

prawdopodobieństwa występowania choroby przed testem [31], ale jednocześnie niższym odsetkiem wyników fałszywie ujemnych [278]. Skutkuje to wysoką negatywną wartością prognostyczną, bowiem ujemny wynik badania nieinwazyjnego wiarygodnie wyklucza obecność choroby wieńcowej. Trudności w stosowaniu próby wysiłkowej w diagnostyce istotnej hemodynamicznie choroby wieńcowej u kobiet zrodziły spekulacje, że u kobiet należy preferować obrazowe testy obciążeniowe. Scyntygrafia perfuzyjna mięśnia sercowego lub echokardiografia mogłyby być w tej sytuacji logicznym uzupełnieniem testu wysiłkowego na bieżni. Jednak czułość scyntyigrafii z wykorzystaniem talu jest prawdopodobnie niższa u kobiet niż u mężczyzn [279]. Artefakty spowodowane osłabieniem promieniowania przez piersi, dotyczące zwykle przedniej ściany, poważnie utrudniają interpretację obrazów u kobiet. Zastosowanie echokardiografii obciążeniowej z prowokacją wysiłkiem lub stymulacją farmakologiczną może ograniczyć artefakty, zwłaszcza te związane z atenuacją promieniowania przez piersi. Wiele badań dowodzi znaczenia echokardiografii obciążeniowej jako niezależnego czynnika prognostycznego zdarzeń sercowych u kobiet z rozpoznaniem lub podejrzeniem choroby wieńcowej [45, 280, 281].

Pomimo tych ograniczeń rutynowe wysiłkowe badanie EKG u kobiet, jak wykazały badania, zmniejsza ilość procedur bez wpływu na dokładność diagnostyczną. Rzeczywiście, jedynie 30% kobiet, u których nie można było postawić pewnego rozpoznania, wymagało przeprowadzenia dalszych badań [282]. Chociaż nie udało się dotychczas określić optymalnej strategii w diagnostyce istotnej hemodynamicznie choroby wieńcowej u kobiet, wg członków Grupy Roboczej nie ma obecnie wystarczających przesłanek, by zalecać zastępowanie standardowej próby wysiłkowej badaniami obrazowymi z obciążeniem u wszystkich kobiet ocenianych pod kątem choroby wieńcowej. U wielu kobiet z niskim prawdopodobieństwem choroby przed testem wystarczający jest ujemny wynik takiego badania i nie ma potrzeby wykonywania badań obrazowych [282].

Należy podkreślić, że kobiety z obiektywnymi wykładnikami umiarkowanego lub ciężkiego niedokrwienia w badaniach nieinwazyjnych powinny mieć zagwarantowany równy z mężczyznami dostęp do koronarografii. Ponadto ograniczona reprezentacja kobiet w badaniach klinicznych dotyczących prewencji wtórnej nie usprawiedliwia odmiennego postępowania u kobiet niż u mężczyzn po rozpoznaniu choroby wieńcowej.

Wiadomo, że chorobowość i śmiertelność po zawale serca jest wyższa u kobiet niż u mężczyzn i wg niektórych może się do tego przyczyniać mniej intensywne leczenie stosowane u kobiet [283]. Analiza 27 badań wykazała, że przyczyną większej śmiertelności wczesnej wśród kobiet był starszy wiek i niekorzystny wyjściowy kliniczny profil ryzyka [284]. Później wykazano, że istnieje korelacja między płcią a wiekiem oraz że w grupie młodszych kobiet (<50. roku życia) śmiertelność jest podwyższona, ale efekt ten maleje z wiekiem [285].

Doniesienia na temat wpływu płci na wykorzystanie badań i metod terapeutycznych oraz wyniki leczenia stabilnych przypadków są również rozbieżne. W przeprowadzonym niedawno badaniu Dutch przez 16 lat (1981–1997) śledzono losy 1894 chorych (1526 mężczyzn, 368 kobiet) z angiograficznie udokumentowaną chorobą wieńcową. W miarę upływu czasu ilość procedur angioplastyki wzrosła istotnie z 11,6 do 23,2% u mężczyzn oraz z 17,6 do 28,0% u kobiet, podczas gdy liczba procedur CABG zmniejszyła się u mężczyzn z 34,9 do 29,5% oraz u kobiet z 42,6 do 30,6% [286]. Interpretacja powyższych wyników i innych danych z rejestrów badań koronarograficznych jest jednak ograniczona przez ich wewnętrzny błąd związany z kwalifikacją. Dane z badania *Euro Heart Survey of Stable Angina*, przeprowadzonego w 2003 r., wykazały, że istnieje istotne ograniczenie w wykonywaniu nie tylko koronarografii, ale także testów wysiłkowych u kobiet, nawet po uwzględnieniu czynników ryzyka, takich jak wiek, choroby współistniejące, nasilenie objawów oraz wyników badań nieinwazyjnych w przypadku koronarografii [287]. W tym samym badaniu zaobserwowano, że kobiety rzadziej były poddawane zabiegom rewaskularyzacji oraz rzadziej otrzymywały skuteczne leczenie farmakologiczne w prewencji wtórnej. Jak wynika z powyższych spostrzeżeń, istniejące w ogólnym przekonaniu trudności diagnostyczne oraz ograniczona dostępność piśmiennictwa dotyczącego kobiet w aspekcie leczenia dławicy, w połączeniu z prawdopodobnie bardziej złożonymi problemami społecznymi powoduje, że kobiety ze stabilną dławicą są często niedostatecznie diagnozowane i leczone.

Cukrzyca

Zarówno cukrzyca insulinozależna (typ 1), jak i niezależna od insuliny (typ 2) wiąże się ze wzrostem ryzyka sercowo-naczyniowego. Umieralność z powodu choroby wieńcowej wzrasta 3-krotnie u mężczyzn i 2- do 5-krotnie u kobiet z cukrzycą w porównaniu z osobami bez cu-

krzycy w tym samym wieku i tej samej płci [288]. Liczne dane epidemiologiczne wskazują, że im większe jest stężenie glukozy we krwi, tym większe ryzyko chorób układu krążenia [289, 290] u chorych z cukrzycą.

Objawy kliniczne choroby wieńcowej u osób z cukrzycą są podobne jak u chorych bez cukrzycy: dominuje u nich dławica piersiowa, zawał serca oraz niewydolność serca, przy czym występują one zazwyczaj w młodszym wieku. Ogólnie przyjmuje się, że częstość występowania bezobjawowego niedokrwienia jest większa u chorych z cukrzycą, jednak w opublikowanych dotychczas badaniach, że względu na znaczne różnice w kryteriach włączenia i wyłączenia oraz testach przesiewowych, trudno jest dokładnie ocenić wzrost częstości występowania niemeo niedokrwienia w tej grupie chorych [291].

W ostatnich latach wzrasta zainteresowanie obrazowaniem perfuzji mięśnia sercowego oraz innymi technikami diagnostycznymi stosowanymi w celu wykrycia niedokrwienia u bezobjawowych chorych z cukrzycą [292]. Dostępne są również dane wskazujące na to, że u osób z cukrzycą może występować subkliniczna dysfunkcja lewej komory, co ujemnie wpływa na wydolność fizyczną [293], będącą ważnym parametrem oceny w interpretacji testu wysiłkowego. Niestety wpływ powyższej obserwacji na wiarygodność informacji diagnostycznych i rokowniczych uzyskanych na podstawie standardowych badań w populacji osób objawowych jest wciąż niejasny. Dlatego ocena parametrów sercowych w przypadku objawowego niedokrwienia u chorych z cukrzycą powinna być taka sama jak w u osób bez cukrzycy, z jednakowymi wskazaniami do przeprowadzenia badania wysiłkowego, oceny perfuzji oraz koronarografii. Pamiętając, że choroby układu sercowo-naczyniowego odpowiadają za 80% zgonów chorych cierpiących na cukrzycę, należy zwrócić szczególną uwagę na wczesne rozpoznanie i agresywne leczenie tej grupy chorych.

Aktualne strategie optymalnego leczenia chorych z cukrzycą obejmują stałe i energiczne działania mające zapewnić fizjologiczne stężenie glukozy we krwi oraz odpowiednią kontrolę innych czynników ryzyka, takich jak dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, choroby nerek, otyłość oraz palenie papierosów. Obecnie dostępne są liczne dowody wskazujące na to, że przewlekłe postępowanie lecznicze, mające na celu utrzymanie stężenia glukozy we krwi na poziomie bliskim wartościom prawidłowym chroni chorych na cukrzycę i istotnie zmniejsza częstość powikłań i śmiertelność zarówno osób z cukrzycą typu 1, jak i 2 [295].

Wskazania do standardowego leczenia choroby niedokrwiennej serca obejmującego stosowanie azotanów, β -adrenolityków, CCB, statyn, leków przeciwplatekcyjnych oraz technik rewaskularyzacji tętnic wieńcowych są takie same u chorych z cukrzycą i bez cukrzycy. Co więcej, u chorych z cukrzycą i rozpoznaną chorobą naczyniową zaleca się stosowanie inhibitorów ACE [75]. Znaczenie PCI i CABG u chorych z cukrzycą przedstawiono w rozdziale dotyczącym rewaskularyzacji serca. Niestety ze względu na stałe zaburzenia metaboliczne w cukrzycy, zwykle u tych chorych obserwuje się ciągły postęp procesu miażdżycowego prowadzący do zaawansowanej choroby wieńcowej z dużym odsetkiem zmian wielonaczyniowych i restenoz. Dlatego nawet w wypadku zastosowania procedury inwazyjnej zakończonej sukcesem, dla uzyskania dobrych wyników odległych bardzo ważne jest właściwe zwalczanie czynników ryzyka sercowo-naczyniowego oraz ścisła kontrola glikemii [296].

Osoby w podeszłym wieku

Częstość występowania choroby wieńcowej u kobiet i mężczyzn powyżej 75. roku życia jest taka sama [297]. Choroba wówczas często jest rozsiana, a zmiany w tętnicach ciężkie; u osób starszych częściej występuje zwężenie pnia lewej tętnicy wieńcowej oraz choroba trójnaczyniowa, podobnie jak upośledzenie funkcji lewej komory. Ocena bólów w klatce piersiowej u osób w podeszłym wieku może być trudna ze względu na powszechnie występujące dolegliwości jak dyskomfort w klatce piersiowej, osłabienie i duszność, a choroby nasilające dławicę piersiową są częste. Zmniejszenie poziomu aktywności oraz zaburzenie oceny objawów dławicowych to częste zachowanie osób w zaawansowanym wieku [298]. W dużych badaniach populacyjnych kobiet i mężczyzn powyżej 65. roku życia wykazano, że występowanie zarówno typowych, jak i nietypowych objawów dławicowych wiąże się z podobną 3-letnią umieralnością z przyczyn sercowych [299]. Przeprowadzenie próby wysiłkowej niesie ze sobą dodatkowe trudności u osób w podeszłym wieku. Wydolność fizyczna jest często upośledzona w związku z osłabieniem mięśni i brakiem treningu. Należy zwrócić uwagę na mechaniczne zagrożenia związane z wysiłkiem oraz wprowadzić bardziej odpowiednie protokoły badania dla tej grupy chorych. Wraz z wiekiem wzrasta też częstość występowania zaburzeń rytmu. Częstsze występowanie choroby oznacza, że więcej uzyskanych ujemnych wyników badania będzie fałszywych [300]. Ze względu

na częstsze występowanie stanów towarzyszących, takich jak przebyty zawał serca, LVH w związku z chorobą zastawkową, nadciśnienie i zaburzenia przewodzenia, obserwuje się również częstsze wyniki fałszywie dodatnie. Mimo to próba wysiłkowa jest ważnym badaniem także u osób w podeszłym wieku. Według opinii autorów niniejszych zaleceń wstępnym badaniem potwierdzającym chorobę wieńcową u osób w wieku podeszłym powinno pozostać wysiłkowe badanie EKG, z wyjątkiem sytuacji, kiedy chory nie może wykonywać żadnych wysiłków. Wtedy należy wykonać obrazowe badanie obciążeniowe z pomocą farmakologiczną.

Trzeba podkreślić, że chorzy w podeszłym wieku z obiektywnymi cechami umiarkowanego lub ciężkiego niedokrwienia w badaniach nieinwazyjnych powinni mieć taki sam dostęp do badania koronarograficznego jak chorzy młodszy, zwłaszcza że diagnostyczna koronarografia ze wskazań planowych wiąże się z niewielkim wzrostem ryzyka (w porównaniu z chorymi w młodym wieku) u starszych chorych [70]. Tym niemniej wiek powyżej 75 lat stanowi ważny czynnik prognostyczny wystąpienia nefropatii po podaniu środka cieniującego [301].

U chorych w podeszłym wieku leczenie farmakologiczne jest bardziej złożone. Zmiany w biodostępności leków, ich eliminacji i wrażliwości oznaczają, że przy przepisywaniu leków sercowo-naczyniowych osobom starszym konieczna jest modyfikacja dawek [302]. Interakcje lekowe, polipragmazja i przestrzeganie zaleceń terapeutycznych to kolejne problemy, które zawsze należy uwzględnić w procesie leczenia osób starszych. Tym niemniej w omawianej populacji chorych leczenie przeciwdławicowe jest tak samo skuteczne jak u osób młodszych w redukcji objawów, a statyny poprawiają rokowanie [160]. Biorąc pod uwagę występowanie objawów i rokowanie, chorzy w podeszłym wieku odnoszą te same korzyści z leczenia farmakologicznego, angioplastyki i chirurgicznej rewaskularyzacji serca co osoby młodsze [303–305].

Przewlekła dławica oporna na leczenie

Leczenie farmakologiczne i procedury rewaskularyzacji, tzn. CABG i PCI, zapewniają skuteczne postępowanie u większości chorych z chorobą niedokrwinną serca. Istnieje jednak grupa chorych, u których mimo wdrożenia różnych form standardowego leczenia nadal występują silne objawy dławicowe, co uniemożliwia im prawidłowe funkcjonowanie. Problem przewlekłej dławicy piersiowej odpornej na leczenie poru-

szo w opublikowanym w 2002 r. Raporcie Połączonej Grupy Roboczej ESC ds. Leczenia Dławicy Piersiowej Opornej na Leczenie [306].

Przewlekłą dławicę piersiową oporną na leczenie można zdefiniować jako rozpoznanie kliniczne oparte na występowaniu objawów stabilnej dławicy piersiowej wywołanych niedokrwieniem w związku z zaawansowaną chorobą wieńcową, które nie dają się kontrolować, pomimo łącznego stosowania maksymalnego leczenia farmakologicznego, CABG oraz PCI. Należy wykluczyć pozasercowe przyczyny bólu w klatce piersiowej, a kiedy jest to stosowne, rozważyć terapię poznawczo-behawioralną, leczenie psychologiczne i/lub konsultację psychiatryczną.

Przewlekła dławica oporna na leczenie wymaga optymalizacji leczenia farmakologicznego, polegającego na stosowaniu różnych leków w maksymalnych tolerowanych dawkach. Problem ten został szczegółowo przedstawiony w Raporcie Połączonej Grupy Roboczej. W ostatnim czasie szeroko ocenia się nowe sposoby leczenia, nie wszystkie jednak okazały się skuteczne:

- techniki neuromodulacji (przezskórna elektryczna stymulacja nerwów, stymulacja rdzenia kręgowego);
- piersiowe znieczulenie nadoponowe;
- piersiowa sympatektomia endoskopowa;
- blokada zwoju gwieździstego;
- laserowa terapia przezmięśniowa lub przezskórna;
- angiogeneza;
- zewnętrzna kontrapulsacja (*enhanced external counterpulsation*, EECP);
- transplantacja serca;
- leki o działaniu metabolicznym.

Przezskórna elektryczna stymulacja nerwów i rdzenia kręgowego to uznane metody stosowane w kilku ośrodkach w celu leczenia dławicy opornej na leczenie. Technika ta pozytywnie działa na objawy i ma niewielkie skutki uboczne [307–309]. Techniki te mają korzystne działanie przeciwbólowe nawet w wypadku braku poprawy ukrwienia mięśnia sercowego. Obserwowano jednak istotne wydłużenie średniego czasu trwania wysiłku w badaniach na bieżni ruchomej. Ze względu na małą liczbę opublikowanych jak dotąd badań i chorych włączonych do obserwacji, nieznane są odległe efekty działania tych technik.

Kolejną poddawaną ocenie, interesującą metodą niefarmakologiczną jest EECP. Stosowana przez 35 godz. aktywnej kontrapulsacji w ciągu 4–7 tygodni, jest dobrze tolerowana. Zmniejszenie objawów dławicowych stwierdza się u 75–80% chorych.

W kilku dostępnych badaniach porównywano przezięśniową laserową rewaskularyzację serca z leczeniem farmakologicznym. W jednym z takich badań, do którego włączono 275 chorych z objawami w klasie 4. CCS, u 76% chorych poddanych laserowej rewaskularyzacji stwierdzono poprawę o 1 lub 2 klasy czynnościowe CCS po roku obserwacji, w porównaniu z 32% chorych ($p < 0,001$) leczonych wyłącznie farmakologicznie [310]. Śmiertelność w obu badanych grupach nie różniła się istotnie. W kolejnych badaniach z zastosowaniem przezięśniowej rewaskularyzacji serca (z dostępu chirurgicznego lub przezskórnego) nie potwierdzono jednak podobnie korzystnych wyników [311, 312]. Choć nie musi ograniczać długości życia, wiąże się jednak ze zwiększonym ryzykiem.

Końcowe wnioski i zalecenia

- (1) Dławica piersiowa będąca wynikiem miażdżycy naczyń wieńcowych jest chorobą powszechnie występującą, upośledzającą normalne funkcjonowanie. Choć nie musi ograniczać długości życia, wiąże się jednak ze zwiększ zawału serca i/lub zgonu. Wdrożenie odpowiedniego postępowania umożliwi zazwyczaj dobrą kontrolę objawów i istotną poprawę rokowania.
- (2) Każdy chory z podejrzeniem stabilnej dławicy piersiowej wymaga przeprowadzenia natychmiastowych i odpowiednich badań kardiologicznych, by upewnić się, że rozpoznanie jest prawidłowe, oraz by oszacować rokowanie. Jako niezbędne minimum, u każdego chorego należy dokładnie zebrać wywiad, przeprowadzić szczegółowe badanie przedmiotowe, dokładną ocenę czynników ryzyka oraz wykonać spoczynkowy zapis EKG.
- (3) W celu potwierdzenia rozpoznania i zaplanowania dalszego postępowania zaleca się zastosowanie wstępnej strategii nieinwazyjnej z użyciem wysiłkowego badania EKG, echokardiografii obciążającej lub scyntyigrafii perfuzyjnej mięśnia sercowego. Pozwala to na ocenę prawdopodobieństwa i ciężkości choroby wieńcowej u chorych z objawami łagodnymi lub umiarkowanymi oraz na skuteczną stratyfikację ryzyka. U wielu chorych można wykonać badanie koronarograficzne, ale wstępne inwazyjne badanie diagnostyczne bez przeprowadzenia wcześniejszych badań czynnościowych jest zalecane rzadko i można je rozważać jedynie u chorych z ostrymi, ciężkimi lub niepoddającymi się kontroli objawami.
- (4) Test wysiłkowy należy interpretować, zwracając uwagę na odpowiedź hemodynamiczną, osiągnięte obciążenia i indywidualny obraz klinicznych chorego, a także obserwowanych objawów i zmian odcinka ST.

- Jeśli badanie wysiłkowe EKG jest trudne do interpretacji lub rozpoznanie jest niepewne, a ocena czynnościowa niewystarczająca, należy wykonać inne, alternatywne badania diagnostyczne.
- (5) Oprócz ich istotnej roli we wstępnej ocenie objawów stabilnej dławicy piersiowej scyntygrafia perfuzyjna serca oraz echokardiografia obciążeniowa odgrywają szczególną rolę w ocenie wielkości i lokalizacji niedokrwienia mięśnia sercowego.
- (6) Echokardiografia i inne metody obrazowania nieinwazyjnego, takie jak rezonans magnetyczny, są pomocne w ocenie czynności komór serca.
- (7) Ocena bólu w klatce piersiowej jest szczególnie trudna u kobiet młodych i w średnim wieku. Klasyczny zespół objawów przewlekłej dławicy piersiowej, który jest pewnym wskaźnikiem występowania choroby wieńcowej u mężczyzn, nie ma zastosowania u młodych kobiet. Problem ten jest wynikiem częstszego występowania kurczu naczyń wieńcowych oraz kardiologicznego zespołu X u kobiet z bólem w klatce piersiowej oraz częstych fałszywie dodatnich wyników testów wysiłkowych. Trudności te nie powinny jednak przeszkodzić w wykonaniu właściwych badań i wdrożeniu odpowiedniego leczenia, szczególnie z zastosowaniem badań nieinwazyjnych służących stratyfikacji ryzyka oraz leczenia typowego dla prewencji wtórnej.
- (8) Po wstępnej ocenie ryzyka, w celu poprawy profilu czynników ryzyka, oprócz leczenia farmakologicznego należy koniecznie wprowadzić zmianę stylu życia. Osobom z chorobą wieńcową zdecydowanie zaleca się dokładną kontrolę cukrzycy, masy ciała, zaprzestanie palenia papierosów, a także, co jest szczególnie istotne, kontrolę ciśnienia krwi. Właściwe postępowanie, mające na celu usunięcie istniejących czynników ryzyka, może istotnie zmienić wstępnie wyliczone ryzyko.
- (9) W leczeniu farmakologicznym, dla usunięcia ostrych objawów dławicy można stosować krótko działające azotany, jeśli są tolerowane. W razie braku przeciwwskazań lub nietolerancji chorzy ze stabilną dławicą piersiową powinni otrzymywać aspirynę w dawce 75 mg/dobę i statynę. W celu uzyskania efektu przeciwdławicowego jako leczenie pierwszego rzutu należy stosować β -adrenolityki lub alternatywnie blokery kanału wapniowego, lub długo działające azotany, łącznie z dodatkowym leczeniem, jeśli istnieje taka konieczność. Inhibitory ACE zaleca się u chorych ze współistniejącą dysfunkcją lewej komory serca, nadciśnieniem lub cukrzycą. Należy także rozważyć ich stosowanie u chorych z innymi czynnikami kwalifikującymi do grupy wysokiego ryzyka. Jeśli nie ma przeciwwskazań, stosowanie β -adrenolityków zaleca się wszystkim chorym po zawale serca i chorym z dysfunkcją lewej komory.
- (10) Leczenie przeciwdławicowe należy zawsze dostosowywać do indywidualnych potrzeb chorego, powinno być ono także indywidualnie monitorowane. Dawkowanie jednego leku powinno być optymalne, zanim zostanie wprowadzony kolejny lek. Przede wszystkim zaleca się zamianę leków, zanim podejmie się próbę terapii trójlekowej.
- (11) Wykonanie badania koronarograficznego, jeśli nie zostało wykonane w celu dalszej oceny rokowania, zaleca się w wypadku niewystarczającej kontroli objawów pomimo optymalnego leczenia farmakologicznego, z myślą o rewaskularyzacji mięśnia sercowego.
- (12) PCI jest skuteczną metodą leczenia stabilnej dławicy piersiowej, zalecaną u chorych z objawami dławicowymi niewystarczająco kontrolowanymi farmakoterapią, jeśli są techniczne możliwości wykonania zabiegu (ze względu na anatomiczną lokalizację zmiany). Restenoza wciąż jest istotnym problemem, który jednak zmniejszył się w wyniku technologicznego postępu budowy stentów. Wciąż nie ma dowodów, że PCI zmniejsza ryzyko zgonu u chorych ze stabilną dławicą piersiową w porównaniu z leczeniem farmakologicznym i rewaskularyzacją chirurgiczną.
- (13) CABG jest wysoce skuteczną metodą, powodującą ustąpienie objawów dławicy i zmniejszającą ryzyko zgonu w obserwacji odległej w niektórych podgrupach chorych, w tym ze zwężeniem pnia lewej tętnicy wieńcowej, z proksymalnym zwężeniem LAD, z chorobą trójnaczyńową, szczególnie w wypadku upośledzenia funkcji lewej komory.
- (14) Dostępne dane wskazują, że wciąż istnieją pewne rozbieżności pomiędzy najlepszą praktyką lekarską a codziennym postępowaniem z chorymi ze stabilną dławicą piersiową. Dotyczy to szczególnie wielu chorych ze stabilną dławicą, którzy nie są kierowani na badania czynnościowe w celu potwierdzenia rozpoznania i ustalenia rokowania. Co więcej, istnieją różnice dotyczące częstości przepisywania statyn i aspiryny w tej grupie chorych. Ze względu na duże różnice dotyczące jakości opieki nad chorymi z dławicą piersiową istnieje potrzeba kontroli niektórych etapów leczenia choroby. Przykładem niektórych krajów, należy stworzyć lokalne, regionalne lub krajowe rejestry wyników PCI i rewaskularyzacji chirurgicznej.

Piśmiennictwo

1. Management of stable angina pectoris. Recommendations of the Task Force of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 1997; 18: 394-413.
2. De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: third joint task force of European and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of eight societies and by invited experts). *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2003; 10: S1-S10.
3. Kannel WB, Feinleib M. Natural history of angina pectoris in the Framingham study. Prognosis and survival. *Am J Cardiol* 1972; 29: 154-63.
4. Murabito JM, Evans JC, Larson MG, et al. Prognosis after the onset of coronary heart disease. An investigation of differences in outcome between the sexes according to initial coronary disease presentation. *Circulation* 1993; 88: 2548-55.
5. Juul-Moller S, Edvardsson N, Jahnmatz B, et al. Double-blind trial of aspirin in primary prevention of myocardial infarction in patients with stable chronic angina pectoris. The Swedish Angina Pectoris Aspirin Trial (SAPAT) Group. *Lancet* 1992; 340: 1421-5.
6. Dargie HJ, Ford I, Fox KM. Total Ischaemic Burden European Trial (TIBET). Effects of ischaemia and treatment with atenolol, nifedipine SR and their combination on outcome in patients with chronic stable angina. The TIBET Study Group. *Eur Heart J* 1996; 17: 104-12.
7. Rehnqvist N, Hjelm Dahl P, Billing E, et al. Effects of metoprolol vs verapamil in patients with stable angina pectoris. The Angina Prognosis Study in Stockholm (APSIS). *Eur Heart J* 1996; 17: 76-81.
8. Pepine CJ, Handberg EM, Cooper-DeHoff RM, et al. A calcium antagonist vs a non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease. The International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST): a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 290: 2805-16.
9. Henderson RA, Pocock SJ, Clayton TC, et al. Seven-year outcome in the RITA-2 trial: coronary angioplasty versus medical therapy. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 1161-70.
10. Brunelli C, Cristofani R, l'Abbate A. Long-term survival in medically treated patients with ischaemic heart disease and prognostic importance of clinical and electrocardiographic data (the Italian CNR Multicentre Prospective Study OD1). *Eur Heart J* 1989; 10: 292-303.
11. Diamond GA. A clinically relevant classification of chest discomfort. *J Am Coll Cardiol* 1983; 1: 574-5.
12. Campeau L. Letter: Grading of angina pectoris. *Circulation* 1976; 54: 522-3.
13. Hlatky MA, Boineau RE, Higginbotham MB, et al. A brief self-administered questionnaire to determine functional capacity (the Duke Activity Status Index). *Am J Cardiol* 1989; 64: 651-4.
14. Spertus JA, Winder JA, Dewhurst TA, et al. Development and evaluation of the Seattle Angina Questionnaire: a new functional status measure for coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 333-41.
15. Spertus JA, Jones P, McDonnell M, et al. Health status predicts long-term outcome in outpatients with coronary disease. *Circulation* 2002; 106: 43-9.
16. Malik S, Wong ND, Franklin SS, et al. Impact of the metabolic syndrome on mortality from coronary heart disease, cardiovascular disease, and all causes in United States adults. *Circulation* 2004; 110:1245-50.
17. Girman CJ, Rhodes T, Mercuri M, et al. The metabolic syndrome and risk of major coronary events in the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) and the Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study (AFCAPS/TexCAPS). *Am J Cardiol* 2004; 93: 136-41.
18. Horne BD, Anderson JL, John JM, et al. Which white blood cell subtypes predict increased cardiovascular risk. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 1638-43.
19. Guclu F, Ozmen B, Hekimsoy Z, et al. Effects of a statin group drug, pravastatin, on the insulin resistance in patients with metabolic syndrome. *Biomed Pharmacother* 2004; 58: 614-8.
20. Haverkate F, Thompson SG, Pyke SD, et al. Production of C-reactive protein and risk of coronary events in stable and unstable angina. European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities Angina Pectoris Study Group. *Lancet* 1997; 349: 462-6.
21. Blake GJ, Ridker PM. Inflammatory bio-markers and cardiovascular risk prediction. *J Intern Med* 2002; 252: 283-94.
22. Pearson TA. New tools for coronary risk assessment: what are their advantages and limitations? *Circulation* 2002; 105: 886-92.
23. Bogaty P, Brophy JM, Boyer L, et al. Fluctuating inflammatory markers in patients with stable ischemic heart disease. *Arch Intern Med* 2005; 165: 221-6.
24. Kragelund C, Gronning B, Kober L, et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and long-term mortality in stable coronary heart disease. *N Engl J Med* 2005; 352: 666-75.
25. Andreotti F, Becker RC. Atherothrombotic disorders: new insights from hematology. *Circulation* 2005; 111: 1855-63.
26. Gianrossi R, Detrano R, Mulvihill D, et al. Exercise-induced ST depression in the diagnosis of coronary artery disease. A meta-analysis. *Circulation* 1989; 80: 87-98.
27. Kwok Y, Kim C, Grady D, et al. Meta-analysis of exercise testing to detect coronary artery disease in women. *Am J Cardiol* 1999; 83: 660-6.
28. Gibson RS. The diagnostic and prognostic value of exercise electrocardiography in asymptomatic subjects and stable symptomatic patients. *Curr Opin Cardiol* 1991; 6: 536-46.
29. Ashley EA, Myers J, Froelicher V. Exercise testing in clinical medicine. *Lancet* 2000; 356: 1592-7.
30. Hung J, Chaitman BR, Lam J, et al. Noninvasive diagnostic test choices for the evaluation of coronary artery disease in women: a multivariate comparison of cardiac fluoroscopy, exercise electrocardiography and exercise thallium myocardial perfusion scintigraphy. *J Am Coll Cardiol* 1984; 4: 8-16.
31. Diamond GA, Forrester JS. Analysis of probability as an aid in the clinical diagnosis of coronary-artery disease. *N Engl J Med* 1979; 300: 1350-8.
32. Lauer MS. Exercise electrocardiogram testing and prognosis. Novel markers and predictive instruments. *Cardiol Clin* 2001; 19: 401-14.
33. Elamin MS, Boyle R, Kardash MM, et al. Accurate detection of coronary heart disease by new exercise test. *Br Heart J* 1982; 48: 311-20.

34. Yamada H, Do D, Morise A, et al. Review of studies using multivariable analysis of clinical and exercise test data to predict angiographic coronary artery disease. *Prog Cardiovasc Dis* 1997; 39: 457-81.
35. Borg G, Holmgren A, Lindblad I. Quantitative evaluation of chest pain. *Acta Med Scand Suppl* 1981; 644: 43-5.
36. Guidelines for cardiac exercise testing. ESC Working Group on Exercise Physiology, Physiopathology and Electrocardiography. *Eur Heart J* 1993; 14: 969-88.
37. Davidavicius G, Kowalski M, Williams RI, et al. Can regional strain and strain rate measurement be performed during both dobutamine and exercise echocardiography, and do regional deformation responses differ with different forms of stress testing? *J Am Soc Echocardiogr* 2003; 16: 299-308.
38. Cheitlin MD, Alpert JS, Armstrong WF, et al. ACC/AHA guidelines for the clinical application of echocardiography: executive summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines (Committee on Clinical Application of Echocardiography). Developed in collaboration with the American Society of Echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29: 862-79.
39. Marwick TH. Current status of stress echocardiography for diagnosis and prognostic assessment of coronary artery disease. *Coron Artery Dis* 1998; 9: 411-26.
40. Gibbons RJ, Chatterjee K, Daley J, et al. ACC/AHA/ACP-ASIM guidelines for the management of patients with chronic stable angina: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Patients With Chronic Stable Angina). *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 2092-197.
41. Schinkel AF, Bax JJ, Geleijnse ML, et al. Noninvasive evaluation of ischaemic heart disease: myocardial perfusion imaging or stress echocardiography? *Eur Heart J* 2003; 24: 789-800.
42. Korosoglou G, Labadze N, Hansen A, et al. Usefulness of real-time myocardial perfusion imaging in the evaluation of patients with first time chest pain. *Am J Cardiol* 2004; 94: 1225-31.
43. Madler CF, Payne N, Wilkeshoff U, et al. Non-invasive diagnosis of coronary artery disease by quantitative stress echocardiography: optimal diagnostic models using off-line tissue Doppler in the MYDISE study. *Eur Heart J* 2003; 24: 1584-94.
44. Marwick TH, Case C, Leano R, et al. Use of tissue Doppler imaging to facilitate the prediction of events in patients with abnormal left ventricular function by dobutamine echocardiography. *Am J Cardiol* 2004; 93: 142-6.
45. Ritchie JL, Bateman TM, Bonow RO, et al. Guidelines for clinical use of cardiac radionuclide imaging. Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Assessment of Diagnostic and Therapeutic Cardiovascular Procedures (Committee on Radionuclide Imaging), developed in collaboration with the American Society of Nuclear Cardiology. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 521-47.
46. Underwood SR, Anagnostopoulos C, Cerqueira M, et al. Myocardial perfusion scintigraphy: the evidence. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004; 31: 261-91.
47. Marwick TH, Shaw LJ, Lauer MS, et al. The noninvasive prediction of cardiac mortality in men and women with known or suspected coronary artery disease. Economics of Noninvasive Diagnosis (END) Study Group. *Am J Med* 1999; 106: 172-8.
48. Shaw LJ, Hachamovitch R, Redberg RF. Current evidence on diagnostic testing in women with suspected coronary artery disease: choosing the appropriate test. *Cardiol Rev* 2000; 8: 65-74.
49. Elhendy A, van Domburg RT, Bax JJ, et al. Dobutamine-atropine stress myocardial perfusion SPECT imaging in the diagnosis of graft stenosis after coronary artery bypass grafting. *J Nucl Cardiol* 1998; 5: 491-7.
50. Shapira I, Heller I, Kornizky Y, et al. The value of stress thallium-201 single photon emission CT imaging as a predictor of outcome and long-term prognosis after CABG. *J Med* 2001; 32: 271-82.
51. Underwood SR, Bax JJ, vom Dahl J, et al. Imaging techniques for the assessment of myocardial hibernation. Report of a Study Group of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2004; 25: 815-36.
52. Nagel EL, Bocksch HB, Klein W, et al. Noninvasive diagnosis of ischemia-induced wall motion abnormalities with the use of high-dose dobutamine stress MRI. Comparison with dobutamine stress echocardiography. *Circulation* 1999; 99: 763-70.
53. Pennell DJ, Sechtem UP, Higgins CB, et al. Clinical indications for cardiovascular magnetic resonance (CMR): Consensus Panel report. *Eur Heart J* 2004; 25: 1940-65.
54. Xu M, McHaffie DJ. Nonspecific systolic murmurs: an audit of the clinical value of echocardiography. *N Z Med J* 1993; 106: 54-6.
55. Nagueh SF, Bachinski LL, Meyer D, et al. Tissue Doppler imaging consistently detects myocardial abnormalities in patients with hypertrophic cardiomyopathy and provides a novel means for an early diagnosis before and independently of hypertrophy. *Circulation* 2001; 104: 128-30.
56. Mottram PM, Marwick TH. Assessment of diastolic function: what the general cardiologist needs to know. *Heart* 2005; 91: 681-95.
57. Yip G, Abraham T, Belohlavek M, et al. Clinical applications of strain rate imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2003; 16: 1334-42.
58. Gill JB, Cairns JA, Roberts RS, et al. Prognostic importance of myocardial ischemia detected by ambulatory monitoring early after acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1996; 334: 65-70.
59. Cohn PF, Fox KM, Oaly C. Silent myocardial ischemia. *Circulation* 2003; 108: 1263-77.
60. Mulcahy D, Knight C, Patel D, et al. Detection of ambulatory ischaemia is not of practical clinical value in the routine management of patients with stable angina. A long-term follow-up study. *Eur Heart J* 1995; 16: 317-24.
61. Agatston AS, Janowitz WR, Hildner FJ, et al. Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography. *J Am Coll Cardiol* 1990; 15: 827-32.
62. O'Rourke RA, Brundage BH, Froelicher VF, et al. American College of Cardiology/American Heart Association Expert Consensus Document on electron-beam computed tomography for the diagnosis and prognosis of coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 326-40.
63. Daly C, Saravanan P, Fox K. Is calcium the clue? *Eur Heart J* 2002; 23: 1562-5.

64. de Feyter PJ, Nieman K. Noninvasive multi-slice computed tomography coronary angiography: an emerging clinical modality. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 1238-40.
65. Hoffmann MH, Shi H, Schmitz BL, et al. Noninvasive coronary angiography with multislice computed tomography. *JAMA* 2005; 293: 2471-8.
66. Raff GL, Gallagher MJ, O'Neill WW, et al. Diagnostic accuracy of noninvasive coronary angiography using 64-slice spiral computed tomography. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 552-7.
67. Leschka S, Alkadhi H, Plass A, et al. Accuracy of MSCT coronary angiography with 64-slice technology: first experience. *Eur Heart J* 2005; 26: 1482-7.
68. Spaulding CM, Joly LM, Rosenberg A, et al. Immediate coronary angiography in survivors of out-of-hospital cardiac arrest. *N Engl J Med* 1997; 336: 1629-33.
69. Borger van der Burg AE, Bax JJ, Boersma E, et al. Impact of percutaneous coronary intervention or coronary artery bypass grafting on outcome after nonfatal cardiac arrest outside the hospital. *Am J Cardiol* 2003; 91: 785-9.
70. Noto TJ Jr, Johnson LW, Krone R, et al. Cardiac catheterization 1990: a report of the Registry of the Society for Cardiac Angiography and Interventions (SCA&I). *Cathet Cardiovasc Diagn* 1991; 24: 75-83.
71. De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Third Joint Task Force of European and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. *Eur Heart J* 2003; 24: 1601-10.
72. Califf RM, Armstrong PW, Carver JR, et al. 27th Bethesda Conference: matching the intensity of risk factor management with the hazard for coronary disease events. Task Force 5. Stratification of patients into high, medium and low risk subgroups for purposes of risk factor management. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 1007-19.
73. Hense HW. Risk factor scoring for coronary heart disease. *BMJ* 2003; 327: 1238-9.
74. Braunwald E, Domanski MJ, Fowler SE, et al. Angiotensin-converting-enzyme inhibition in stable coronary artery disease. *N Engl J Med* 2004; 351: 2058-68.
75. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *Lancet* 2000; 355: 253-9.
76. 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: 1269-75.
77. Weiner DA, Ryan TJ, McCabe CH, et al. Prognostic importance of a clinical profile and exercise test in medically treated patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1984; 3: 772-9.
78. Harris PJ, Harrell FE Jr, Lee KL, et al. Survival in medically treated coronary artery disease. *Circulation* 1979; 60: 1259-69.
79. Hammermeister KE, DeRouen TA, Dodge HT, et al. Prognostic and predictive value of exertional hypotension in suspected coronary heart disease. *Am J Cardiol* 1983; 51: 1261-6.
80. Califf RM, Mark DB, Harrell FE Jr, et al. Importance of clinical measures of ischemia in the prognosis of patients with documented coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1988; 11: 20-6.
81. Hultgren HN, Peduzzi P. Relation of severity of symptoms to prognosis in stable angina pectoris. *Am J Cardiol* 1984; 54: 988-93.
82. Pryor DB, Shaw L, McCants CB, et al. Value of the history and physical in identifying patients at increased risk for coronary artery disease. *Ann Intern Med* 1993; 118: 81-90.
83. Morris CK, Ueshima K, Kawaguchi T, et al. The prognostic value of exercise capacity: a review of the literature. *Am Heart J* 1991; 122: 1423-31.
84. Mark DB, Shaw L, Harrell FE Jr, et al. Prognostic value of a treadmill exercise score in outpatients with suspected coronary artery disease. *N Engl J Med* 1991; 325: 849-53.
85. Dagenais GR, Rouleau JR, Christen A, et al. Survival of patients with a strongly positive exercise electrocardiogram. *Circulation* 1982; 65: 452-6.
86. McNeer JF, Margolis JR, Lee KL, et al. The role of the exercise test in the evaluation of patients for ischemic heart disease. *Circulation* 1978; 57: 64-70.
87. Morrow K, Morris CK, Froelicher VF, et al. Prediction of cardiovascular death in men undergoing noninvasive evaluation for coronary artery disease. *Ann Intern Med* 1993; 118: 689-95.
88. Mark DB, Hlatky MA, Harrell FE Jr, et al. Exercise treadmill score for predicting prognosis in coronary artery disease. *Ann Intern Med* 1987; 106: 793-800.
89. Prakash M, Myers J, Froelicher VF, et al. Clinical and exercise test predictors of all-cause mortality: results from > 6,000 consecutive referred male patients. *Chest* 2001; 120: 1003-13.
90. Marwick TH, Mehta R, Arheart K, et al. Use of exercise echocardiography for prognostic evaluation of patients with known or suspected coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 83-90.
91. Geleijnse ML, Elhendy A, van Domburg RT, et al. Cardiac imaging for risk stratification with dobutamine-atropine stress testing in patients with chest pain. Echocardiography, perfusion scintigraphy, or both? *Circulation* 1997; 96: 137-47.
92. Olmos LJ, Dakik H, Gordon R, et al. Long-term prognostic value of exercise echocardiography compared with exercise 201TI, ECG, and clinical variables in patients evaluated for coronary artery disease. *Circulation* 1998; 98: 2679-86.
93. Hachamovitch R, Berman DS, Shaw LJ, et al. Incremental prognostic value of myocardial perfusion single photon emission computed tomography for the prediction of cardiac death: differential stratification for risk of cardiac death and myocardial infarction. *Circulation* 1998; 97: 535-43.
94. Brown KA. Prognostic value of thallium-201 myocardial perfusion imaging. A diagnostic tool comes of age. *Circulation* 1991; 83: 363-81.
95. Mock MB, Ringqvist I, Fisher LD, et al. Survival of medically treated patients in the coronary artery surgery study (CASS) registry. *Circulation* 1982; 66: 562-8.
96. Emond M, Mock MB, Davis KB, et al. Long-term survival of medically treated patients in the Coronary Artery Surgery Study (CASS) Registry. *Circulation* 1994; 90: 2645-57.
97. McDonagh TA, Morrison CE, Lawrence A, et al. Symptomatic and asymptomatic left-ventricular systolic dysfunction in an urban population. *Lancet* 1997; 350: 829-33.

98. Raymond I, Pedersen F, Steensgaard-Hansen F, et al. Prevalence of impaired left ventricular systolic function and heart failure in a middle aged and elderly urban population segment of Copenhagen. *Heart* 2003; 89: 1422-9.
99. Mosterd A, Hoes AW, de Bruyne MC, et al. Prevalence of heart failure and left ventricular dysfunction in the general population; The Rotterdam Study. *Eur Heart J* 1999; 20: 447-55.
100. Daly C, Norrie J, Murdoch DL, et al. The value of routine non-invasive tests to predict clinical outcome in stable angina. *Eur Heart J* 2003; 24: 532-40.
101. Cuspidi C, Ambrosioni E, Mancia G, et al. Role of echocardiography and carotid ultrasonography in stratifying risk in patients with essential hypertension: the Assessment of Prognostic Risk Observational Survey. *J Hypertens* 2002; 20: 1307-14.
102. European Society of Hypertension-European Society of Cardiology Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003; 21: 1011-53.
103. Long-term results of prospective randomised study of coronary artery bypass surgery in stable angina pectoris. European Coronary Surgery Study Group. *Lancet* 1982; 2: 1173-80.
104. Mark DB, Nelson CL, Califf RM, et al. Continuing evolution of therapy for coronary artery disease. Initial results from the era of coronary angioplasty. *Circulation* 1994; 89: 2015-25.
105. Kennedy JW, Killip T, Fisher LD, et al. The clinical spectrum of coronary artery disease and its surgical and medical management, 1974-1979. The Coronary Artery Surgery study. *Circulation* 1982; 66: III16-III23.
106. Kemp HG Jr. Left ventricular function in patients with the anginal syndrome and normal coronary arteriograms. *Am J Cardiol* 1973; 32: 375-6.
107. Cosin-Sales J, Pizzi C, Brown S, et al. C-reactive protein, clinical presentation, and ischemic activity in patients with chest pain and normal coronary angiograms. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 1468-74.
108. Cannon RO 3rd, Epstein SE. "Microvascular angina" as a cause of chest pain with angiographically normal coronary arteries. *Am J Cardiol* 1988; 61: 1338-43.
109. Luscher TF. The endothelium and cardiovascular disease – a complex relation. *N Engl J Med* 1994; 330: 1081-3.
110. Oki T, Tabata T, Yamada H, et al. Left ventricular diastolic properties of hypertensive patients measured by pulsed tissue Doppler imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 1998; 11: 1106-12.
111. Diamond JA, Phillips RA. Hypertensive heart disease. *Hypertens Res* 2005; 28: 191-202.
112. Schafer S, Kelm M, Mingers S, et al. Left ventricular remodeling impairs coronary flow reserve in hypertensive patients. *J Hypertens* 2002; 20: 1431-7.
113. Preik M, Kelm M, Strauer BE. Management of the hypertensive patient with coronary insufficiency but without atherosclerosis. *Curr Opin Cardiol* 2003; 18: 255-9.
114. Kaski JC, Rosano GM, Collins P, et al. Cardiac syndrome X: clinical characteristics and left ventricular function. Long-term follow-up study. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 807-14.
115. Atienza F, Velasco JA, Brown S, et al. Assessment of quality of life in patients with chest pain and normal coronary arteriogram (syndrome X) using a specific questionnaire. *Clin Cardiol* 1999; 22: 283-90.
116. Bugiardini R, Bairey Merz CN. Angina with "normal" coronary arteries: a changing philosophy. *JAMA* 2005; 293: 477-84.
117. Johnson BD, Shaw LJ, Buchthal SD, et al. Prognosis in women with myocardial ischemia in the absence of obstructive coronary disease: results from the National Institutes of Health-National Heart, Lung, and Blood Institute-Sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE). *Circulation* 2004; 109: 2993-9.
118. Bugiardini R, Manfrini O, Pizzi C, et al. Endothelial function predicts future development of coronary artery disease: a study of women with chest pain and normal coronary angiograms. *Circulation* 2004; 109: 2518-23.
119. Prinzmetal M, Kenamer R, Merliss R, et al. Angina pectoris. I. A variant form of angina pectoris; preliminary report. *Am J Med* 1959; 27: 375-88.
120. MacAlpin RN. Cardiac arrest and sudden unexpected death in variant angina: complications of coronary spasm that can occur in the absence of severe organic coronary stenosis. *Am Heart J* 1993; 125: 1011-7.
121. Bory M, Pierron F, Panagides D, et al. Coronary artery spasm in patients with normal or near normal coronary arteries. Long-term follow-up of 277 patients. *Eur Heart J* 1996; 17: 1015-21.
122. Yamagishi M, Ito K, Tsutsui H, et al. Lesion severity and hypercholesterolemia determine long-term prognosis of vasospastic angina treated with calcium channel antagonists. *Circ J* 2003; 67: 1029-35.
123. Matsubara T, Tamura Y, Yamazoe M, et al. Correlation between arteriographic and electrocardiographic features during spasm in the left anterior descending coronary artery. *Coron Artery Dis* 1997; 8: 525-35.
124. Koh KK, Moon TH, Song JH, et al. Comparison of clinical and laboratory findings between patients with diffuse three-vessel coronary artery spasm and other types of coronary artery spasm. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1996; 37: 132-9.
125. Sueda S, Kohno H, Fukuda H, et al. Clinical and angiographical characteristics of acetylcholine-induced spasm: relationship to dose of intracoronary injection of acetylcholine. *Coron Artery Dis* 2002; 13: 231-6.
126. Onaka H, Hirota Y, Shimada S, et al. Clinical observation of spontaneous anginal attacks and multivessel spasm in variant angina pectoris with normal coronary arteries: evaluation by 24-hour 12-lead electrocardiography with computer analysis. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 38-44.
127. Sueda S, Saeki H, Otani T, et al. Investigation of the most effective provocation test for patients with coronary spastic angina: usefulness of accelerated exercise following hyperventilation. *Jpn Circ J* 1999; 63: 85-90.
128. Yasue H, Horio Y, Nakamura N, et al. Induction of coronary artery spasm by acetylcholine in patients with variant angina: possible role of the parasympathetic nervous system in the pathogenesis of coronary artery spasm. *Circulation* 1986; 74: 955-63.
129. Sueda S, Kohno H, Fukuda H, et al. Limitations of medical therapy in patients with pure coronary spastic angina. *Chest* 2003; 123: 380-6.
130. Sueda S, Kohno H, Fukuda H, et al. Frequency of provoked coronary spasms in patients undergoing coronary

- arteriography using a spasm provocation test via intracoronary administration of ergonovine. *Angiology* 2004; 55: 403-11.
131. Smith GD, Shipley MJ, Marmot MG, et al. Plasma cholesterol concentration and mortality. The Whitehall Study. *JAMA* 1992; 267: 70-6.
 132. Doll R, Peto R, Hall E, et al. Alcohol and coronary heart disease reduction among British doctors: confounding or causality? *Eur Heart J* 1997; 18: 23-5.
 133. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico. *Lancet* 1999; 354: 447-55.
 134. Kris-Etherton PM, Harris WS, Appel LJ, et al. Fish consumption, fish oil, omega-3 fatty acids, and cardiovascular disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23: e20-30.
 135. He K, Song Y, Daviglius ML, et al. Accumulated evidence on fish consumption and coronary heart disease mortality: a meta-analysis of cohort studies. *Circulation* 2004; 109: 2705-11.
 136. American Diabetes Association. Standards of medical care for patients with diabetes mellitus. *Diab Care* 2003; 26 (Suppl. 1): s33-s50.
 137. Inzucchi SE, Amatruda JM. Lipid management in patients with diabetes: translating guidelines into action. *Diabetes Care* 2003; 26: 1309-11.
 138. Gaede P, Vedel P, Larsen N, et al. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2003; 348: 383-93.
 139. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 1279-89.
 140. Fox KM, Thadani U, Ma PT, et al. Sildenafil citrate does not reduce exercise tolerance in men with erectile dysfunction and chronic stable angina. *Eur Heart J* 2003; 24: 2206-12.
 141. Patrono C, Collier B, FitzGerald GA, et al. Platelet-active drugs: the relationships among dose, effectiveness, and side effects: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004; 126 (3 Suppl.): 234S-64S.
 142. 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.
 143. Sudlow C, Baigent C. The adverse effects of different doses of aspirin: a systematic review of randomised trials and observational studies (Abstract). *Stroke* 2000; 31: 2869.
 144. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy – I: Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. Antiplatelet Trialists' Collaboration. *BMJ* 1994; 308: 81-106.
 145. Fitzgerald GA. Coxibs and cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2004; 351: 1709-11.
 146. Bresalier RS, Sandler RS, Quan H, et al. Cardiovascular events associated with rofecoxib in a colorectal adenoma chemoprevention trial. *N Engl J Med* 2005; 352: 1092-102.
 147. Juni P, Nartey L, Reichenbach S, et al. Risk of cardiovascular events and rofecoxib: cumulative meta-analysis. *Lancet* 2004; 364: 2021-9.
 148. Bennett JS, Daugherty A, Herrington D, et al. The use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs): a science advisory from the American Heart Association. *Circulation* 2005; 111: 1713-6.
 149. Cronberg S, Wallmark E, Soderberg I. Effect on platelet aggregation of oral administration of 10 non-steroidal analgesics to humans. *Scand J Haematol* 1984; 33: 155-9.
 150. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. *Lancet* 1996; 348: 1329-39.
 151. Chan FK. Helicobacter pylori and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Gastroenterol Clin North Am* 2001; 30: 937-52.
 152. Chan FK, Ching JY, Hung LC, et al. Clopidogrel versus aspirin and esomeprazole to prevent recurrent ulcer bleeding. *N Engl J Med* 2005; 352: 238-44.
 153. McKee SA, Sane DC, Deliargyris EN. Aspirin resistance in cardiovascular disease: a review of prevalence, mechanisms, and clinical significance. *Thromb Haemost* 2002; 88: 711-5.
 154. Patrono C. Aspirin resistance: definition, mechanisms and clinical read-outs. *J Thromb Haemost* 2003; 1: 1710-3.
 155. Wiviott SD, Antman EM. Clopidogrel resistance: a new chapter in a fast-moving story. *Circulation* 2004; 109: 3064-7.
 156. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 720-32.
 157. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; 344: 1383-9.
 158. Sacks FM, Tonkin AM, Shepherd J, et al. Effect of pravastatin on coronary disease events in subgroups defined by coronary risk factors: the Prospective Pravastatin Pooling Project. *Circulation* 2000; 102: 1893-900.
 159. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. *N Engl J Med* 1998; 339: 1349-57.
 160. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, et al. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 1623-30.
 161. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 7-22.
 162. Collins R, Armitage J, Parish S, et al. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 2005-16.
 163. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 685-96.
 164. Sever PS, Dahlof B, Poulter NR, et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial –

- Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 1149-58.
165. Pasceri V, Patti G, Nusca A, et al. Randomized trial of atorvastatin for reduction of myocardial damage during coronary intervention: results from the ARMYDA (Atorvastatin for Reduction of MYocardial Damage during Angioplasty) study. *Circulation* 2004; 110: 674-8.
 166. Baigent C, Keech A, Kearney PM, et al. 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: 1267-78.
 167. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med* 2005; 352: 1425-35.
 168. Wierzbicki AS. Ezetimibe: a new addition to lipid-lowering therapy. *Int J Clin Pract* 2003; 57: 653-5.
 169. Brousseau ME, Diffenderfer MR, Millar JS, et al. Effects of cholesteryl ester transfer protein inhibition on high-density lipoprotein subspecies, apolipoprotein A-I metabolism, and fecal sterol excretion. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25: 1057-64.
 170. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, et al. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 2000; 342: 145-53.
 171. 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: 782-8.
 172. Faggiotto A, Paoletti R. State-of-the-Art lecture. Statins and blockers of the renin-angiotensin system: vascular protection beyond their primary mode of action. *Hypertension* 1999; 34: 987-96.
 173. Lonn EM, Yusuf S, Jha P, et al. Emerging role of angiotensin-converting enzyme inhibitors in cardiac and vascular protection. *Circulation* 1994; 90: 2056-69.
 174. Hulley S, Grady D, Bush T, et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. *JAMA* 1998; 280: 605-13.
 175. Grady D, Herrington D, Bittner V, et al. Cardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy: Heart and Estrogen/progestin Replacement Study follow-up (HERS II). *JAMA* 2002; 288: 49-57.
 176. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288: 321-33.
 177. Manson JE, Hsia J, Johnson KC, et al. Estrogen plus progestin and the risk of coronary heart disease. *N Engl J Med* 2003; 349: 523-34.
 178. Mosca L, Appel LJ, Benjamin EJ, et al. Evidence-based guidelines for cardiovascular disease prevention in women. *Circulation* 2004; 109: 672-93.
 179. Hersh AL, Stefanick ML, Stafford RS. National use of postmenopausal hormone therapy: annual trends and response to recent evidence. *JAMA* 2004; 291: 47-53.
 180. Yusuf S, Wittes J, Friedman L. Overview of results of randomized clinical trials in heart disease. I. Treatments following myocardial infarction. *JAMA* 1988; 260: 2088-93.
 181. Freemantle N, Urdahl H, Eastaugh J, et al. What is the place of beta-blockade in patients who have experienced a myocardial infarction with preserved left ventricular function? Evidence and (mis)interpretation. *Prog Cardiovasc Dis* 2002; 44: 243-50.
 182. Pepine CJ, Cohn PF, Deedwania PC, et al. Effects of treatment on outcome in mildly symptomatic patients with ischemia during daily life. The Atenolol Silent Ischemia Study (ASIST). *Circulation* 1994; 90: 762-8.
 183. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999; 353: 2001-7.
 184. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet* 1999; 353: 9-13.
 185. Packer M, Bristow MR, Cohn JN, et al. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. U.S. Carvedilol Heart Failure Study Group. *N Engl J Med* 1996; 334: 1349-55.
 186. Effect of verapamil on mortality and major events after acute myocardial infarction (the Danish Verapamil Infarction Trial II – DAVIT II). *Am J Cardiol* 1990; 66: 779-85.
 187. The effect of diltiazem on mortality and reinfarction after myocardial infarction. The Multicenter Diltiazem Postinfarction Trial Research Group. *N Engl J Med* 1988; 319: 385-92.
 188. Furberg CD, Psaty BM, Meyer JV. Nifedipine. Dose-related increase in mortality in patients with coronary heart disease. *Circulation* 1995; 92: 1326-31.
 189. Stason WB, Schmid CH, Niedzwiecki D, et al. Safety of nifedipine in angina pectoris: a meta-analysis. *Hypertension* 1999; 33: 24-31.
 190. Poole-Wilson PA, Lubsen J, Kirwan BA, et al. Effect of long-acting nifedipine on mortality and cardiovascular morbidity in patients with stable angina requiring treatment (ACTION trial): randomised controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 849-57.
 191. Nissen SE, Tuzcu EM, Libby P, et al. Effect of antihypertensive agents on cardiovascular events in patients with coronary disease and normal blood pressure: the CAMELOT study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 292: 2217-25.
 192. Kerins DM. Drugs used for the treatment of myocardial ischaemia. In: Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. 10th ed. McGraw-Hill, New York 2001.
 193. Savonitto S, Ardissino D. Selection of drug therapy in stable angina pectoris. *Cardiovasc Drugs Ther* 1998; 12: 197-210.
 194. Thadani U. Treatment of stable angina. *Curr Opin Cardiol* 1999; 14: 349-58.
 195. Ko DT, Hebert PR, Coffey CS, et al. Beta-blocker therapy and symptoms of depression, fatigue, and sexual dysfunction. *JAMA* 2002; 288: 351-7.
 196. Hjemdahl P, Wiklund IK. Quality of life on antihypertensive drug therapy: scientific end-point or marketing exercise? *J Hypertens* 1992; 10: 1437-46.
 197. Neaton JD, Grimm RH Jr, Prineas RJ, et al. Treatment of Mild Hypertension Study. Final results. Treatment of Mild Hypertension Study Research Group. *JAMA* 1993; 270: 713-24.

198. Gibbons RJ, Abrams J, Chatterjee K, et al. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with chronic stable angina – summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines (Committee on the Management of Patients With Chronic Stable Angina). *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 159-68.
199. Hjemdahl P, Wallen NH. Calcium antagonist treatment, sympathetic activity and platelet function. *Eur Heart J* 1997;18 (Suppl. A): A36-50.
200. Karlson BW, Emanuelsson H, Herlitz J, et al. Evaluation of the antianginal effect of nifedipine: influence of formulation dependent pharmacokinetics. *Eur J Clin Pharmacol* 1991; 40: 501-6.
201. Waters D. Proischemic complications of dihydropyridine calcium channel blockers. *Circulation* 1991; 84: 2598-600.
202. Deanfield JE, Detry JM, Lichtlen PR, et al. Amlodipine reduces transient myocardial ischemia in patients with coronary artery disease: double-blind Circadian Anti-Ischemia Program in Europe (CAPE Trial). *J Am Coll Cardiol* 1994; 24: 1460-7.
203. Packer M, O'Connor CM, Ghali JK, et al. 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: 1107-14.
204. Ardissino D, Savonitto S, Egstrup K, et al. Selection of medical treatment in stable angina pectoris: results of the International Multicenter Angina Exercise (IMAGE) Study. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 1516-21.
205. Forslund L, Hjemdahl P, Held C, et al. Prognostic implications of results from exercise testing in patients with chronic stable angina pectoris treated with metoprolol or verapamil. A report from the Angina Prognosis Study In Stockholm (APSYS). *Eur Heart J* 2000; 21: 901-10.
206. von Arnim T. Medical treatment to reduce total ischemic burden: total ischemic burden bisoprolol study (TIBBS), a multicenter trial comparing bisoprolol and nifedipine. The TIBBS Investigators. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 231-8.
207. Fox KM, Mulcahy D, Findlay I, et al. The Total Ischaemic Burden European Trial (TIBET). Effects of atenolol, nifedipine SR and their combination on the exercise test and the total ischaemic burden in 608 patients with stable angina. The TIBET Study Group. *Eur Heart J* 1996; 17: 96-103.
208. Heidenreich PA, McDonald KM, Hastie T, et al. Meta-analysis of trials comparing beta-blockers, calcium antagonists, and nitrates for stable angina. *JAMA* 1999; 281: 1927-36.
209. Markham A, Plosker GL, Goa KL. Nicorandil. An updated review of its use in ischaemic heart disease with emphasis on its cardioprotective effects. *Drugs* 2000; 60: 955-74.
210. Nicorandil for angina – an update. *Drug Ther Bull* 2003; 41: 86-8.
211. Borer JS, Fox K, Jaillon P, et al. Antianginal and antiischemic effects of ivabradine, an I(f) inhibitor, in stable angina: a randomized, double-blind, multicentered, placebo-controlled trial. *Circulation* 2003; 107: 817-823.
212. Tardif JC, Ford I, Tendera M, et al. Efficacy of ivabradine, a new selective I(f) inhibitor, compared with atenolol in patients with chronic stable angina. *Eur Heart J* 2005; 26: 2529-36.
213. Marzilli M, Klein WW. Efficacy and tolerability of trimetazidine in stable angina: a meta-analysis of randomized, double-blind, controlled trials. *Coron Artery Dis* 2003; 14: 171-9.
214. Chazov El, Lepakchin VK, Zharova EA, et al. Trimetazidine in Angina Combination Therapy – the TACT study: trimetazidine versus conventional treatment in patients with stable angina pectoris in a randomized, placebo-controlled, multicenter study. *Am J Ther* 2005; 12: 35-42.
215. Chaitman BR, Skettino SL, Parker JO, et al. Anti-ischemic effects and long-term survival during ranolazine monotherapy in patients with chronic severe angina. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 1375-82.
216. Chaitman BR, Pepine CJ, Parker JO, et al. Effects of ranolazine with atenolol, amlodipine, or diltiazem on exercise tolerance and angina frequency in patients with severe chronic angina: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291: 309-16.
217. Messin R, Opolski G, Fenyvesi T, et al. Efficacy and safety of molsidomine once-a-day in patients with stable angina pectoris. *Int J Cardiol* 2005; 98: 79-89.
218. Tolins M, Weir EK, Chesler E, et al. "Maximal" drug therapy is not necessarily optimal in chronic angina pectoris. *J Am Coll Cardiol* 1984; 3: 1051-7.
219. Jackson G. Stable angina: maximal medical therapy is not the same as optimal medical therapy. *Int J Clin Pract* 2000; 54: 351.
220. Kaski JC, Valenzuela Garcia LF. Therapeutic options for the management of patients with cardiac syndrome X. *Eur Heart J* 2001; 22: 283-93.
221. Botker HE, Sonne HS, Schmitz O, et al. Effects of doxazosin on exercise-induced angina pectoris, ST-segment depression, and insulin sensitivity in patients with syndrome X. *Am J Cardiol* 1998; 82: 1352-6.
222. Galassi AR, Kaski JC, Pupita G, et al. Lack of evidence for alpha-adrenergic receptor-mediated mechanisms in the genesis of ischemia in syndrome X. *Am J Cardiol* 1989; 64: 264-9.
223. Kaski JC. Pathophysiology and management of patients with chest pain and normal coronary arteriograms (cardiac syndrome X). *Circulation* 2004; 109: 568-72.
224. Sitges M, Heras M, Roig E, et al. Acute and mid-term combined hormone replacement therapy improves endothelial function in post-menopausal women with angina and angiographically normal coronary arteries. *Eur Heart J* 2001; 22: 2116-24.
225. Rosano GM, Peters NS, Lefroy D, et al. 17-beta-Estradiol therapy lessens angina in postmenopausal women with syndrome X. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28: 1500-5.
226. Chevalier P, Dacosta A, Defaye P, et al. Arrhythmic cardiac arrest due to isolated coronary artery spasm: long-term outcome of seven resuscitated patients. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 57-61.
227. Ricci DR, Orlick AE, Cipriano PR, et al. Altered adrenergic activity in coronary arterial spasm: insight into mechanism based on study of coronary hemodynamics and the electrocardiogram. *Am J Cardiol* 1979; 43: 1073-9.
228. Lablanche JM, Bauters C, McFadden EP, et al. Potassium channel activators in vasospastic angina. *Eur Heart J* 1993; 14 (Suppl. B): 22-4.
229. Waters DD, Bouchard A, Theroux P. Spontaneous remission is a frequent outcome of variant angina. *J Am Coll Cardiol* 1983; 2: 195-9.
230. Rihal CS, Raco DL, Gersh BJ, et al. Indications for coronary

- artery bypass surgery and percutaneous coronary intervention in chronic stable angina: review of the evidence and methodological considerations. *Circulation* 2003; 108: 2439-45.
231. Yusuf S, Zucker D, Peduzzi P, et al. Effect of coronary artery bypass graft surgery on survival: overview of 10-year results from randomised trials by the Coronary Artery Bypass Graft Surgery Trialists Collaboration. *Lancet* 1994; 344: 563-70.
232. Jones RH, Kesler K, Phillips HR 3rd, et al. Long-term survival benefits of coronary artery bypass grafting and percutaneous transluminal angioplasty in patients with coronary artery disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996; 111: 1013-25.
233. Myocardial infarction and mortality in the coronary artery surgery study (CASS) randomized trial. *N Engl J Med* 1984; 310: 750-8.
234. Hoffman SN, TenBrook JA, Wolf MP, et al. A meta-analysis of randomized controlled trials comparing coronary artery bypass graft with percutaneous transluminal coronary angioplasty: one- to eight-year outcomes. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 1293-304.
235. Hamm CW, Reimers J, Ischinger T, et al. A randomized study of coronary angioplasty compared with bypass surgery in patients with symptomatic multivessel coronary disease. German Angioplasty Bypass Surgery Investigation (GABI) *N Engl J Med* 1994; 331: 1037-43.
236. Rodriguez A, Rodriguez Alemparte M, Baldi J, et al. Coronary stenting versus coronary bypass surgery in patients with multiple vessel disease and significant proximal LAD stenosis: results from the ERACI II study. *Heart* 2003; 89: 184-8.
237. Goy JJ, Eeckhout E, Moret C, et al. Five-year outcome in patients with isolated proximal left anterior descending coronary artery stenosis treated by angioplasty or left internal mammary artery grafting. A prospective trial. *Circulation* 1999; 99: 3255-9.
238. Nilsson J, Algotsson L, Hoglund P, et al. Early mortality in coronary bypass surgery: the EuroSCORE versus The Society of Thoracic Surgeons risk algorithm. *Ann Thorac Surg* 2004; 77: 1235-9; discussion 1239-40.
239. Cameron A, Davis KB, Green G, et al. Coronary bypass surgery with internal-thoracic-artery grafts – effects on survival over a 15-year period. *N Engl J Med* 1996; 334: 216-9.
240. van Dijk D, Nierich AP, Jansen EW, et al. Early outcome after off-pump versus on-pump coronary bypass surgery: results from a randomized study. *Circulation* 2001; 104: 1761-6.
241. Angelini GD, Taylor FC, Reeves BC, et al. Early and midterm outcome after off-pump and on-pump surgery in Beating Heart Against Cardioplegic Arrest Studies (BHACAS 1 and 2): a pooled analysis of two randomised controlled trials. *Lancet* 2002; 359: 1194-9.
242. Khan NE, De Souza A, Mister R, et al. A randomized comparison of off-pump and on-pump multivessel coronary-artery bypass surgery. *N Engl J Med* 2004; 350: 21-8.
243. Smith SC Jr, Dove JT, Jacobs AK, et al. ACC/AHA guidelines for percutaneous coronary interventions (revision of the 1993 PTCA guidelines) – executive summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (committee to revise the 1993 guidelines for percutaneous transluminal coronary angioplasty). *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 2215-39.
244. Bucher HC, Hengstler P, Schindler C, et al. Percutaneous transluminal coronary angioplasty versus medical treatment for non-acute coronary heart disease: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2000; 321: 73-7.
245. Parisi AF, Folland ED, Hartigan P. A comparison of angioplasty with medical therapy in the treatment of single-vessel coronary artery disease. Veterans Affairs ACME Investigators. *N Engl J Med* 1992; 326: 10-6.
246. Folland ED, Hartigan PM, Parisi AF. Percutaneous transluminal coronary angioplasty versus medical therapy for stable angina pectoris: outcomes for patients with double-vessel versus single-vessel coronary artery disease in a Veterans Affairs Cooperative randomized trial. Veterans Affairs ACME InvestigatorS. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29: 1505-11.
247. Coronary angioplasty versus medical therapy for angina: the second Randomised Intervention Treatment of Angina (RITA-2) trial. RITA-2 trial participants. *Lancet* 1997; 350: 461-8.
248. Pitt B, Waters D, Brown WV, et al. Aggressive lipid-lowering therapy compared with angioplasty in stable coronary artery disease. Atorvastatin versus Revascularization Treatment Investigators. *N Engl J Med* 1999; 341: 70-6.
249. Brophy JM, Belisle P, Joseph L. Evidence for use of coronary stents. A hierarchical bayesian meta-analysis. *Ann Intern Med* 2003; 138: 777-86.
250. Al Suwaidi J, Holmes DR Jr, Salam AM, et al. Impact of coronary artery stents on mortality and nonfatal myocardial infarction: meta-analysis of randomized trials comparing a strategy of routine stenting with that of balloon angioplasty. *Am Heart J* 2004; 147: 815-22.
251. Morice MC, Serruys PW, Sousa JE, et al. A randomized comparison of a sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularization. *N Engl J Med* 2002; 346: 1773-80.
252. Silber S, Albertsson P, Aviles FF, et al. Guidelines for percutaneous coronary interventions. The Task Force for Percutaneous Coronary Interventions of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005; 26: 804-47.
253. Davies RF, Goldberg AD, Forman S, et al. Asymptomatic Cardiac Ischemia Pilot (ACIP) study 2 year follow-up: outcomes of patients randomized to initial strategies of medical therapy versus revascularization. *Circulation* 1997; 95: 2037-43.
254. Pfisterer ME, Kiowski W, Brunner H, et al. Long-term benefit of 1-year amiodarone treatment for persistent complex ventricular arrhythmias after myocardial infarction. *Circulation* 1993; 87: 309-11.
255. Hueb WA, Bellotti G, de Oliveira SA, et al. The Medicine, Angioplasty or Surgery Study (MASS): a prospective, randomized trial of medical therapy, balloon angioplasty or bypass surgery for single proximal left anterior descending artery stenoses. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 1600-5.
256. SoS Investigators. Coronary artery bypass surgery versus percutaneous coronary intervention with stent implantation in patients with multivessel coronary artery disease (the Stent or Surgery trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 965-70.
257. Goy JJ, Kaufmann U, Goy-Eggenberger D, et al. A prospective randomized trial comparing stenting to internal mammary artery grafting for proximal, isolated de novo left anterior coronary artery stenosis: the SIMA trial. Stenting vs Internal Mammary Artery. *Mayo Clin Proc* 2000; 75: 1116-23.

258. Pocock SJ, Henderson RA, Rickards AF, et al. Meta-analysis of randomised trials comparing coronary angioplasty with bypass surgery. *Lancet* 1995; 346: 1184-9.
259. Comparison of coronary bypass surgery with angioplasty in patients with multivessel disease. The Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI) Investigators. *N Engl J Med* 1996; 335: 217-25.
260. Serruys PW, Unger F, Sousa JE, et al. Comparison of coronary-artery bypass surgery and stenting for the treatment of multivessel disease. *N Engl J Med* 2001; 344: 1117-24.
261. Joyce D, Loebe M, Noon GP, et al. Revascularization and ventricular restoration in patients with ischemic heart failure: the STICH trial. *Curr Opin Cardiol* 2003; 18: 454-7.
262. Cleland JG, Freemantle N, Ball SG, et al. The heart failure revascularisation trial (HEART): rationale, design and methodology. *Eur J Heart Fail* 2003; 5: 295-303.
263. Park SJ, Kim YH, Lee BK, et al. Sirolimus-eluting stent implantation for unprotected left main coronary artery stenosis: comparison with bare metal stent implantation. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 351-6.
264. Flaherty JD, Davidson CJ. Diabetes and coronary revascularization. *JAMA* 2005; 293: 1501-8.
265. Brooks RC, Detre KM. Clinical trials of revascularization therapy in diabetics. *Curr Opin Cardiol* 2000; 15: 287-92.
266. Seven-year outcome in the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI) by treatment and diabetic status. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 1122-9.
267. Douglas PS, Ginsburg GS. The evaluation of chest pain in women. *N Engl J Med* 1996; 334: 1311-5.
268. Lerner DJ, Kannel WB. Patterns of coronary heart disease morbidity and mortality in the sexes: a 26-year follow-up of the Framingham population. *Am Heart J* 1986; 111: 383-90.
269. Reunanen A, Suhonen O, Aromaa A, et al. Incidence of different manifestations of coronary heart disease in middle-aged Finnish men and women. *Acta Med Scand* 1985; 218: 19-26.
270. Smith WC, Kenicer MB, Tunstall-Pedoe H, et al. Prevalence of coronary heart disease in Scotland: Scottish Heart Health Study. *Br Heart J* 1990; 64: 295-8.
271. Mittelmark MB, Psaty BM, Rautaharju PM, et al. Prevalence of cardiovascular diseases among older adults. The Cardiovascular Health Study. *Am J Epidemiol* 1993; 137: 311-7.
272. Ford ES, Giles WH, Croft JB. Prevalence of nonfatal coronary heart disease among American adults. *Am Heart J* 2000; 139: 371-7.
273. Campbell MJ, Elwood PC, Abbas S, et al. Chest pain in women: a study of prevalence and mortality follow up in south Wales. *J Epidemiol Community Health* 1984; 38: 17-20.
274. Shaper AG, Cook DG, Walker M, et al. Prevalence of ischaemic heart disease in middle aged British men. *Br Heart J* 1984; 51: 595-605.
275. Philpott S, Boynton PM, Feder G, et al. Gender differences in descriptions of angina symptoms and health problems immediately prior to angiography: the ACRE study. Appropriateness of Coronary Revascularisation study. *Soc Sci Med* 2001; 52: 1565-75.
276. Chaitman BR, Bourassa MG, Davis K, et al. Angiographic prevalence of high-risk coronary artery disease in patient subsets (CASS). *Circulation* 1981; 64: 360-7.
277. Gibbons RJ, Balady GJ, Bricker JT, et al. ACC/AHA 2002 guideline update for exercise testing: summary article. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1997 Exercise Testing Guidelines). *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 1531-40.
278. Villareal RP, Wilansky WJ. Noninvasive diagnostic testing. In: Wilansky WJ (ed.). *Heart disease in women*. Churchill Livingstone, Philadelphia 2002: 149-157.
279. Osbakken MD, Okada RD, Boucher CA, et al. Comparison of exercise perfusion and ventricular function imaging: an analysis of factors affecting the diagnostic accuracy of each technique. *J Am Coll Cardiol* 1984; 3: 272-83.
280. Dodi C, Cortigiani L, Masini M, et al. The incremental prognostic value of pharmacological stress echo over exercise electrocardiography in women with chest pain of unknown origin. *Eur Heart J* 2001; 22: 145-52.
281. Cortigiani L, Dodi C, Paolini EA, et al. Prognostic value of pharmacological stress echocardiography in women with chest pain and unknown coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 1975-81.
282. Melin JA, Wijns W, Vanbutsele RJ, et al. Alternative diagnostic strategies for coronary artery disease in women: demonstration of the usefulness and efficiency of probability analysis. *Circulation* 1985; 71: 535-42.
283. Clarke KW, Gray D, Keating NA, et al. Do women with acute myocardial infarction receive the same treatment as men? *BMJ* 1994; 309: 563-6.
284. Vaccarino V, Krumholz HM, Berkman LF, et al. Sex differences in mortality after myocardial infarction. Is there evidence for an increased risk for women? *Circulation* 1995; 91: 1861-71.
285. Vaccarino V, Krumholz HM, Yarzebski J, et al. Sex differences in 2-year mortality after hospital discharge for myocardial infarction. *Ann Intern Med* 2001; 134: 173-81.
286. Roeters van Lennep JE, Zwinderman AH, Roeters van Lennep HW, et al. Gender differences in diagnosis and treatment of coronary artery disease from 1981 to 1997. No evidence for the Yentl syndrome. *Eur Heart J* 2000; 21: 911-8.
287. Daly CA, Clemens F, Sendon JL, et al. Gender differences in the management and clinical outcome of stable angina. *Circulation* 2006; 113: 490-8.
288. Haffner SM. Coronary heart disease in patients with diabetes. *N Engl J Med* 2000; 342: 1040-2.
289. Turner RC, Millns H, Neil HA, et al. Risk factors for coronary artery disease in non-insulin dependent diabetes mellitus: United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS: 23) *BMJ* 1998; 316: 823-8.
290. Wei M, Gaskill SP, Haffner SM, et al. Effects of diabetes and level of glycemia on all-cause and cardiovascular mortality. The San Antonio Heart Study. *Diabetes Care* 1998; 21: 1167-72.
291. Young LH, Jose P, Chyun D. Diagnosis of CAD in patients with diabetes: who to evaluate. *Curr Diab Rep* 2003; 3: 19-27.
292. Anand DV, Lim E, Lahiri A, et al. The role of non-invasive imaging in the risk stratification of asymptomatic diabetic subjects. *Eur Heart J* 2006; 27: 905-12.
293. Fang ZY, Sharman J, Prins JB, et al. Determinants of exercise capacity in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28: 1643-8.

294. American Association of Clinical Endocrinologists. The American Association of Clinical Endocrinologists Medical Guidelines for the Management of Diabetes Mellitus: the AACE system of intensive diabetes self-management – 2000 update. *Endocr Pract* 2000; 6: 43-84.
295. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998; 352: 837-53.
296. Blendea MC, McFarlane SI, Isenovic ER, et al. Heart disease in diabetic patients. *Curr Diab Rep* 2003; 3: 223-9.
297. Lernfelt B, Landahl S, Svanborg A. Coronary heart disease at 70, 75 and 79 years of age: a longitudinal study with special reference to sex differences and mortality. *Age Ageing* 1990; 19: 297-303.
298. Kurita A, Takase B, Uehata A, et al. Painless myocardial ischemia in elderly patients compared with middle-aged patients and its relation to treadmill testing and coronary hemodynamics. *Clin Cardiol* 1991; 14: 886-90.
299. LaCroix AZ, Guralnik JM, Curb JD, et al. Chest pain and coronary heart disease mortality among older men and women in three communities. *Circulation* 1990; 81: 437-46.
300. Kasser IS, Bruce RA. Comparative effects of aging and coronary heart disease on submaximal and maximal exercise. *Circulation* 1969; 39: 759-74.
301. Mehran R, Aymong ED, Nikolsky E, et al. A simple risk score for prediction of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention: development and initial validation. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 1393-9.
302. Montamat SC, Cusack BJ, Vestal RE. Management of drug therapy in the elderly. *N Engl J Med* 1989; 321: 303-9.
303. Gundersen T, Abrahamsen AM, Kjekshus J, et al. Timolol-related reduction in mortality and reinfarction in patients ages 65-75 years surviving acute myocardial infarction. Prepared for the Norwegian Multicentre Study Group. *Circulation* 1982; 66: 1179-84.
304. Metzger JP, Tabone X, Georges JL, et al. Coronary angioplasty in patients 75 years and older; comparison with coronary bypass surgery. *Eur Heart J* 1994; 15: 213-7.
305. Bonnier H, de Vries C, Michels R, et al. Initial and long-term results of coronary angioplasty and coronary bypass surgery in patients of 75 or older. *Br Heart J* 1993; 70: 122-5.
306. Mannheimer C, Camici P, Chester MR, et al. The problem of chronic refractory angina; report from the ESC Joint Study Group on the Treatment of Refractory Angina. *Eur Heart J* 2002; 23: 355-70.
307. Yang EH, Barsness GW, Gersh BJ, et al. Current and future treatment strategies for refractory angina. *Mayo Clin Proc* 2004; 79: 1284-92.
308. Faircloth ME, Redwood SR, Marber MS. Strategies for refractory angina – electric not eclectic? *Int J Clin Pract* 2004; 58: 650-2.
309. Kim MC, Kini A, Sharma SK. Refractory angina pectoris: mechanism and therapeutic options. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 923-34.
310. Allen KB, Dowling RD, Angell WW, et al. Transmyocardial revascularization: 5-year follow-up of a prospective, randomized multicenter trial. *Ann Thorac Surg* 2004; 77: 1228-34.
311. Schneider J, Diegeler A, Krakor R, et al. Transmyocardial laser revascularization with the holmium:YAG laser: loss of symptomatic improvement after 2 years. *Eur J Cardiothorac Surg* 2001; 19: 164-9.
312. Schofield PM, Sharples LD, Caine N, et al. Transmyocardial laser revascularisation in patients with refractory angina: a randomised controlled trial. *Lancet* 1999; 353: 519-24.