

*Medicinska edukacija/
Medical education*

DIJAGNOZA, PROCENA RIZIKA I LEČENJE STABILNE ANGINE PEKTORIS

DIAGNOSIS, RISK EVALUATION, AND TREATMENT OF STABLE ANGINA PECTORIS

Correspondence to:

Prof. dr sc.med. **Milorad D. Borzanović**
Institut za kardiovaskularne bolesti
Dedinje,
Beograd, Milana Tepića 1
063-771-60-50

E-mail: mdb13@eunet.rs

Milorad D. Borzanović¹ i Svetomir P. Stožinić²

¹ Institut za kardiovaskularne bolesti Dedinje, Beograd

² Cardio Praxis, Beograd, Jurija Gagarina 151/G, L-3

Ključne reči

stabilna angina pectoris, dijagnoza,
procena rizika, lečenje

Key words

stable angina pectoris, diagnosis, risk
evaluation, treatment

Apstrakt

DIJAGNOZA, PROCENA RIZIKA I LEČENJE STABILNE ANGINE PEKTORIS

Pacijenti sa suspektom stabilnom anginom pectoris zahtevaju brzo i odgovarajuće kardiološko ispitivanje radi utvrđivanja korektno dijagnoze i prognoze. Kod svakog pacijenta treba uzeti pažljivu anamnezu i uraditi fizikalni pregled, detaljnu procenu faktora rizika i uraditi EKG u mirovanju. U cilju potvrde dijagnoze, efikasne stratifikacije rizika i plana daljeg lečenja, sprovodi se inicijalna neinvazivna stregija, primenom EKG-stres testiranja, stres-ehokardiografije ili perfuzione scintigrafije miokarda. Kod većine pacijenata može se planirati koronarna arteriografija ali inicijalna iinvazivna strategija bez prethodnih funkcionalnih testova retko je indikovana.

Korekciju faktora rizika putem promene životnog stila treba sprovesti kod svih pacijenata, sa nastavkom farmakološke terapije ukoliko je potrebno. U odsustvu kontraindikacija ili postojanja intolerancije, pacijente sa stabilnom anginom treba tretirati niskim dozama aspirina (75mg/dan) i statinima. Beta-blokatore treba primeniti kao lekove prve linije ili, alternativno, mogu se primeniti antagonisti kalcijuma ili dugodelujući nitrati zbog antianginoznih efekata, uz dopunsku terapiju ukoliko je potrebno. Kratkodelujući nitrati se mogu iskoristiti za oslobađanje od akutnih simptoma. Beta blokatore treba preporučiti kod svih pacijenata sa preležanim infarktomi miokarda i kod pacijenata sa disfunkcijom LV, ukoliko nisu kontraindikovani. ACE inhibitori su indikovani kod pacijenata sa koegzistentnom disfunkcijom LV, hipertenzijom ili sa dijabetesom i treba ih čvsto preporučiti kod visokorizičnih pacijenata.

Koronarografija je indikovana kada simptomi nisu zadovoljavajuće kontrolisani farmakološkom terapijom, uz razmatranje potrebe za evaskularizacijom. PCI je efikasna u lečenju stabilne angine i indikovana je kod pacijenata kod kojih angina nije zadovoljavajuće kontrolisana medikamentnim lečenjem i kada postoje anatomske podesne lezije. Ne postoji evidencija da PCI redukuje rizik od smrti kod pacijenata sa stabilnom anginom u poređenju sa medikamentnim ili hirurškim lečenjem. CABG je efikasan u oslobađanju od simptoma u stabilnoj angini i redukovanju rizika od smrti tokom dugotrajnog praćenja u posebnim podgrupama pacijenata, kao što su oni sa stenozom LM, proksimalnog stenozom LAD i trossudovnom koronarnom bolešću, posebno kada je funkcija LV oštećena.

DEFINICIJA

Angina pectoris je često, hronično i onesposobljavajuće stanje. Primenom odgovarajućeg lečenja simptomima se obično mogu kontrolisati a prognoza značajno poboljšati. Ipak, ovi pacijenti su na povišenom riziku od progresije ka infarktu miokarda i/ili smrti.

Stabilna angina pectoris je klinički sindrom koji se karakteriše diskomforom u grudima, vilici, ramenima, leđima ili rukama, tipično provociranim naporom ili emocionalnim stresom, koji popušta pri mirovanju ili na primenu nitroglicerina (1).

Termin angina pectoris ograničava se na slučajeve u kojima se sindrom može pripisati miokardnoj ishemiji, iako, u osnovi slični simptomi, mogu biti uzrokovani poremećajima ezofagusa, pluća ili struktura zida grudnog koša. Iako je najčešći uzrok miokardne ishemije aterosklerotska *koronarna bolest srca* (KBS), demonstrabilna miokardna ishemija može biti indukovana u prisustvu hipertrofične ili dilatativne kardiomiopatije, aortne stenoze ili drugih retkih kardijalnih stanja u odsustvu opstruktivne ateromatozne koronarne bolesti.

Patofiziologija

Ateroskleroza je najčešći anatomske supstrat angine, iako se angina ne retko javlja i u odsustvu dokumentovane ateroskleroze na angiogramu. Išemija se razvija kada fiksna opstrukcija postane dovoljno teška da poremeti koronarni protok krvi ili kada se nadoveže tromb ili spazam na manje tešku opstrukciju.

Miokardna ishemija je uzrokovana disbalansom između snabdevanja miokarda kiseonikom i miokardne potrošnje kiseonika. Snabdevanje miokarda kiseonikom određeno je:

1. arterijskom saturacijom kiseonikom i miokardnom ekstrakcijom kiseonika, koje su relativno fiksne pod normalnim okolnostima i

2. koronarnim protokom, koji je zavisian od luminalne poprečne površine koronarne arterije i tonusa koronarnih arteriola.

Ishemijska kaskada se karakteriše sekvencom događaja, koji rezultuju metaboličkim poremećajima, perfuzionim disbalansom, regionalnom a zatim i globalnom dijastolnom i sistolnom disfunkcijom, elektrokardiografskim (EKG) promenama i anginom.

Patoanatomska osnova stabilne angine je *stabilni plak*, koji dovodi do sužavanja lumena koronarnih arterija a patofiziološki postoji endotelna disfunkcija i poremećaj vazodilatacije.

Epidemiologija

Kako je dijagnoza angine pectoris u osnovi zasnovana na anamnezi, i stoga subjektivna, razumljivo je da je njenu pravu prevalencu teško proceniti i da ona može da varira među studijama zavisno od definicije koja je korišćena.

Prevalenca angine u populacionim studijama oštro raste sa starošću u oba pola, od 0,1-1% kod žena starosti 45-54 godina do 10-15% kod žena starosti 65-74 godina i od 2-5% kod muškaraca starosti 45-54 godina do 10-20% kod muškaraca starosti 65-74 godina (2-7). Procenjuje se da u najvećem broju zemalja Evrope, 20 000-40 000 osoba u populaciji na milion boluje od angine. Dostupni podaci, iz Seven Countries Study (8), studija iz Velike Britanije (9, 10), Israel Ischaemic Heart Disease Study (11), Honolulu Heart Study (12), Framingham Heart Study (13, 14) i drugih studija (15) ukazuju da je godišnja incidenca nekomplikovane angine pectoris oko 0,5% u zapadnim populacijama starosti >40 godina, ali sa evidentnim geografskim varijacijama.

Temporalni trendovi ukazuju na sniženje prevalencije angine pectoris u skorašnjim dekadama (16, 17) u liniji sa padom kardiovaskularnog mortaliteta opserviranog u MONICA studiji (18). Ipak, prevalencija istorije (anamneze) dijag-

nostikovane KBS nije bila snižena, što ukazuje da, iako je manji broj ljudi koji razviju anginu usled promena životnog stila i faktora rizika, oni koji imaju koronarnu bolest žive duže sa bolešću. Poboľšana senzitivnost dijagnostičkih metoda dodatno može doprineti savremenoj visokoj prevalenciji dijagnostikovane KBS.

Klasifikacija angine. – Različite klasifikacije uzimaju u obzir patofiziologiju, dijagnozu, težinu i prognozu angine. Razlika između nestabilne i stabilne angine zasnovana je na kliničkom uzorku angine: njenoj učestalosti, okidačima, pragovnim vrednostima, težini, trajanju, pridruženim manifestacijama i odgovoru na mirovanje ili nitroglicerina. Angina se smatra stabilnom kada se simptomi ne menjaju u skorije vreme i kada su precipitirani odgovarajućim stepenom napora, koji se mogu predvideti iz dana u dan i koji se mogu ukloniti mirovanjem, ili mnogo brže - primenom nitroglicerina. Nauprot tome, niži pragovi za nastanak bola, kao i progresija u smislu učestalosti, težine ili trajanja simptoma ukazuju na dijagnozu nestabilne angine.

Tipična angina se definiše potvrdnim odgovorom na tri prosta pitanja: 1) da li je diskomfor substernalno lokalizovan? 2) da li je precipitiran naporom? 3) da li promptno popušta u mirovanju ili na primenu nitroglicerina? Interpretacija dva afirmativna odgovora ukazuje na atipičnu anginu a nijedan ili jedan afirmativan odgovor odgovara ne kardijalnom bolu u grudima.

Atipična angina je mnogo češća kod žena, koje mnogo češće imaju varijabilne pragove za anginu kao i bolove koji imaju atipičnu lokalizaciju ili deskripciju.

Za pacijente sa stabilnom anginom, od koristi je klasifikacija simptoma prikazana u Klasifikaciji Kanadskog Kardiovaskularnog Udruženja (Canadian Cardiovascular Society Classification - CCS). Ovo je od koristi u određivanju funkcionalnog pogoršanja pacijenta i u kvantifikaciji odgovora na terapiju. Alternativni klasifikacioni sistemi, kao što su Duke Specific Activity Index (19) i Seattle Angina Questionnaire (20) mogu se primeniti u određivanju funkcionalnog pogoršanja pacijenta i u kvalifikaciji odgovora na terapiju i mogu ponuditi prognostičke informacije (21).

Klinički tok

Pacijent sa stabilnom anginom se tokom života može sresti sa naporom-indukovanim simptomatskim miokardnim ishemijama (stabilna angina pectoris), nemom ishemijom, progresivnom anginom, akutnim koronarnim sindromima (nestabilna angina pectoris i infarkt miokarda), akutnom i hroničnom srčanom insuficijencijom i životno-ugrožavajućim aritmijama.

Prolongirani periodi stabilnosti mogu se smenjivati sa periodima nestabilnosti (naglom progresijom ka akutnim koronarnim sindromima). Prema stanju bolesti, pacijent će zahtevati treman usmeren ka zaustavljanju progresije bolesti (prevencija), lečenju simptomatske bolesti (angina pectoris), lečenju akutnih koronarnih sindroma i lečenju srčane insuficijencije ili životno ugrožavajućih aritmija.

Informacije o prognozi udruženoj sa hroničnom stabilnom anginom izvedene su iz dugoročnih prospektivnih, populacionih studija, kliničkim studijama antianginozne terapije i iz opservacionih registara. Podaci iz Framingham

Heart Study (22,23) pokazuju da je kod muškaraca i žena sa inicijalnom kliničkom prezentacijom stabilne angine, 2-godišnja incidenca nefatalnog infarkta miokarda bila 14,3% i smrti od KBS 5,5% kod muškaraca i 6,2 i 3,8% kod žena. Ipak, u populaciji sa stabilnom anginom, individualna prognoza može značajno da varira, čak i 10-struko, zavisno od posmatranih bazičnih kliničkih, funkcionalnih i anatomskih faktora.

Konvencionalni faktori rizika za razvoj KBS (24, 25) - hipertenzija, hiperholesterolemija (26, 27), dijabetes (28, 29) i pušenje (30) imaju neželjeni uticaj na prognozu kod osoba sa ustanovljenom bolešću, verovatno preko svojih efekata na progresiju bolesti. Ipak, odgovarajući tretman može redukovati ili ukloniti njihove rizike.

Ishod je lošiji kod pacijenata sa redukovanom funkcijom levog ventrikula (LV), većim brojem obolelih koronarnih arterija, proksimalnijim lezijama koronarnih stenoza, težim lezijama, težom anginom, ekstenzivnijom ishemijom i odmaklijom starošću (31, 32).

DIJAGNOZA STABILNE ANGINE PEKTORIS

Svaki pacijent sa suspektom stabilnom anginom pektorisa zahteva neodložno i odgovarajuće kardiološko ispitivanje radi utvrđivanja dijagnoze i procene prognoze.

Dijagnoza suspektne stabilne angine i procena (stratifikacija) rizika kod pacijenata sa hroničnom stabilnom anginom uključuje kliničku procenu, laboratorijske testove i specifična kardijalna ispitivanja, koja mogu biti neinvazivna ili invazivna.

Funkcija leve komore, prisustvo indusibilne ishemije i anatomski obim i težina KBS predstavljaju ključne prediktore dugoročnog preživljavanja pacijenata sa hroničnom stabilnom anginom i utiču na odluke koje se tiču revaskularizacije.

Vodiči preporučuju uključivanje bilo ehokardiografskih ili radionuklidnih tehnika slikanja kod pacijenata sa depresijom ST-segmenta u mirovanju, blokom leve grane, pejsovanim ritmom komora, preeksitacijom komora ili repolarizacionim promenama usled primene terapije digoksinom. Pacijenti sa fizičkim ograničenjima, usled npr. teških bolesti pluća, artritisa ili periferne vaskularne bolesti, treba da se upute na farmakološke stres testove u kombinaciji sa odgovarajućim modalitetima slikanja.

Anamneza i fizikalno ispitivanje

Pažljivo uzeta detaljna anamneza predstavlja kamen temeljac dijagnoze angine pektorisa. U većini slučajeva moguće je postaviti pouzdanu dijagnozu samo na osnovu anamneze, iako su fizikalni pregled i objektivni testovi potrebni u cilju potvrde dijagnoze i procene težine postojeće bolesti.

Karakteristike diskomfora koji je povezan sa miokardnom ishemijom (angina pektorisa) mogu se podeliti u četiri kategorije: lokalizacije, karaktera, trajanja i povezanosti sa naporom i drugim provocirajućim ili olakšavajućim faktorima.

Fizikalno ispitivanje je od ograničene pomoći u proceni pacijenta sa bolom u grudima. Pregled može povremeno identifikovati kardijalne ili nekardijalne uzroke diskomfora u grudima koji nisu posledica KBS, kao što su aortna

stenoza, hipertrofična kardiomiopatija, perikarditis, disekcija aorte, kostohondritis ili plućni poremećaji. Fizikalno ispitivanje takođe može povećati verovatnoću postojanja KBS otkrivanjem hipertenzije, ksantoma, ksantelazmi, kornealnog arkusa, gojaznosti, oslabljenih pulseva ili vaskularnih šumova. Indirektni znaci tranzitorne miokardne ishemije prilikom fizikalnog ispitivanja uključuju plućne stazne šumove, S4 ili S3 galop, prominentni ili diskinetični impuls leve komore, tranzitorni šum mitralne regurgitacije uzrokovane disfunkcijom papilarnih mišića i paradoksnu udvajanje S2 usled tranzitorne disfunkcije leve komore ili bloka leve grane Hisovog snopa.

Fizikalni pregled treba da uključi i određivanje indeksa telesne mase (BMI) i obima struka, kao pomoći u proceni metaboličkog sindroma (33). Takođe, važno je utvrditi i eventualno postojanje nekoronarne vaskularne bolesti koja može proticati asimptomatski kao i postojanje drugih znakova komorbidnih stanja. Ipak, ne postoje specifični znaci angine pektorisa.

Laboratorijska ispitivanja (biohemijske analize krvi)

Laboratorijska ispitivanja obezbeđuju informacije povezane sa mogućim uzrocima ishemije, mogu se iskoristiti za utvrđivanje kardiovaskularnih faktora rizika i pridruženih stanja i mogu se upotrebiti za određivanje prognoze.

Rutinske analize krvi nisu dijagnostičke za anginu ali su važne u proceni faktora rizika i poremećaja koji mogu precipitirati ili pogoršati anginu i razlikovati nestabilnu anginu od akutnog infarkta miokarda bez ST-elevacije. Laboratorijska procena treba da uključi kompletnu krvnu sliku da se isključi anemija, kao i testove tireoidne funkcije da se isključi hipertireoza ili hipotireoza, koji mogu precipitirati ili pogoršavati anginu. Kreatinin i urea omoguću procenu postojanja renalne insuficijencije kao precipitirajućeg faktora, što može uticati na izbor lekova i pomoći i u određivanju prognoze. Pacijente treba takođe rutinski proceniti na prisustvo faktora rizika KBS, uključujući i procenu hiperlipidemije i dijabetes melitusa. Iako HbA1c predviđa ishod u opštoj populaciji, postoji manje podataka kod osoba sa koronarnom bolešću srca (34). Markeri miocitnog oštećenja (troponin T, troponin I, kreatin kinaza CK-MB) nisu rutinski indikovani osim u cilju razlikovanja angine od NSTEMI.

Dalja laboratorijska ispitivanja, koja su uključivala subfrakcije holesterola (Apo A i Apo B), homocistein, lipoprotein (a) (Lpa), hemostatske poremećaje i markere inflamacije kao što je hs-C-reaktivni protein bila su predmet velikog interesa kao metode za poboljšanje procene rizika (35, 36). Savremeni podaci pokazuju da se NT-BNP pokazao kao važan prediktor dugoročnog mortaliteta nezavisno od starosti, ejeckione frakcije (EF) leve komore i konvencionalnih faktora rizika (37).

Do danas, ne postoje adekvatne informacije koje pokazuju kako modifikacija ovih novih biohemijskih indikatora može značajno poboljšati savremene strategije lečenja kao i preporuke za njihovu primenu kod svih pacijenata, posebno u pogledu ograničenja koje nameću cena i dostupnost.

Rendgenski snimak grudnog koša

Rendgenski snimak (Rtg) grudnog koša često se koristi u proceni pacijenata sa suspektnim oboljenjem srca. Ipak, u stabilnoj angini, Rtg grudnog koša ne obezbeđuje specifičnu informaciju za postavljanje dijagnoze ili stratifikaciju rizika. Snimanje se zahteva samo kod pacijenata sa suspektnom srčanom isuficijencijom (38), valvularnom bolešću srca, aneurizmom aorte ili plućnim oboljenjem. Prisustvo kardiomegalije, plućne kongestije, uvećanja pretkomora i kardijalnih kalcifikacija povezano je sa pogoršanom prognozom (39, 40).

EKG

Kod svih pacijenata sa suspektnom anginom pectoris na osnovu simptoma treba uraditi 12-kanalni elektrokardiogram (EKG) u mirovanju, koji je lako dostupan test prve linije i koji omogućuje dijagnostičke i prognostičke informacije (Klasa I). Iako je EKG normalan u više od polovine pacijenata sa hroničnom stabilnom anginom, nije neuobičajen čak i kod pacijenata sa teškom anginom i potrebno je naglasiti da *normalan nalaz EKG-a ne isključuje dijagnozu ishemije*.

Normalan EKG u vreme dijagnoze udružen je sa povoljnom dugoročnom prognozom, dok prisutni poremećaji, kao što su hipertrofija leve komore, Q-zupci koji ukazuju na preležani infarkt miokarda ili perzistentna depresija ST-segmenta, identifikuju pacijente sa povišenim rizikom za buduće neželjene događaje (41, 42).

12-kanalni EKG snimljen tokom ili ubrzo nakon epizode bola u grudima od ekstremne je koristi za dijagnozu ishemije kao i za određivanje njene lokalizacije, obima i težine.

Devijacija ST segmenta, najčešće depresija, predstavlja najspecifičniji nalaz, praćena je inverzijom T talasa. Pseudonormalizacija ovih anomalija tokom bola takođe je pouzdani indikator ishemije. Tranzitorona elevacija ST segmenta tokom bola indikativna je za Princentalovu anginu ili za tešku opstruktivnu leziju sa preterćim infarktom miokarda. Duboka inverzija T talasa u anteriornim odvodima, ponekad evidentnija u satima ili danima koji slede epizodu angine, marker je značajne stenozе prednje descendente grane leve koronarne arterije (LAD). Difuzne promene ST segmenta sa elevacijom u odvodu aVR sugerišu bolest glavnog stabla (left main stenozu) ili višesudovnu bolest.

EKG snimljen van epizode bola u grudima može pokazati aritmije, prethodni infarkt miokarda ili hipertrofiju leve komore.

Dobijene informacije mogu biti od koristi u definisanju mehanizama odgovornih za bol u grudima, u selekciji daljih odgovarajućih ispitivanja ili u odmeravanju individualnog lečenja pacijenata. EKG u mirovanju takođe ima važnu ulogu u stratifikaciji rizika (43, 44).

Ehokardiografija u mirovanju

Najveći broj pacijenata koji se upućuje na dijagnostičku procenu stabilne angine ne zahteva ehokardiografsko ispitivanje, posebno pacijenti sa normalnim EKG-om, bez anamneze preležanog infarkta miokarda i bez kliničkih znakova ili simptoma srčane insuficijencije, valvularnih bolesti ili

hipertrofične kardiomiopatije (Klasa III). Izuzetak su pacijenti kod kojih se ehokardiografija može uraditi tokom bola ili tokom narednih 30 minuta od bola u cilju procene regionalnih poremećaja pokretljivosti zidova (Klasa I). U ovim uslovima regionalni poremećaji pokretljivosti zidova imaju pozitivnu prediktivnu vrednost za ishemiju od 50% (45).

Dvodimenzionalna ehokardiografija u mirovanju (i Doppler-ehokardiografija) korisna je u proceni ventrikularne funkcije ali i u detekciji ili isključivanju mogućnosti drugih poremećaja.

Normalna ehokardiografska studija identifikuje pacijente na niskom riziku od nastanka infarkta miokarda (46).

Ehokardiografija treba da se uradi kod svih pacijenata sa sistolnim šumom sugestivnim na aortnu stenozu, hipertrofičnu kardiomiopatiju ili mitralnu regurgitaciju i u proceni težine ishemijskih poremećaja zidne pokretljivosti. Kod pacijenata sa anginom ili anamnezom prethodnog infarkta miokarda ili sa simptomima srčane insuficijencije, funkcija leve komore treba da se proceni kvantitativno ehokardiografijom ili nuklearnim tehnikama. Kombinacija značajne koronarne bolesti i disfunkcije leve komore udružena je sa lošom prognozom, koja se često može popraviti revaskularizacijom miokarda. Segmentna disfunkcija može biti povezana sa *ošamućenim miokardom* (tranzitornom disfunkcijom sekundarno usled akutne ishemije) ili sa *hibernisanim miokardom* (loše funkcionišućim miokardom sekundarno usled hronične hipoperfuzije). Ova stanja su reverzibilna primenom odgovarajućeg tretmana.

Provokativni testovi

Standardni stresori za provokativne testove su test fizičkim opterećenjem na tredmilu (pokretnoj traci) ili bicikl ergometru i farmakološka stimulacija sa dobutaminom, dipiridamolom ili adenozinom. Dobutamin provocira nastanak ishemije povećanjem miokardnih potreba za kiseonikom putem hronotropne i inotropne stimulacije; adozin - potentnom vazodilatacijom proizvodi heterogenu perfuziju u prisustvu hemodinamski značajne stenozе, dok vazodilatacija u neopstruiranim arterijama može "ukrasti" krv iz krvnih sudova koji su već maksimalno dilatirani distalno od okludiranog krvnog suda i dipiridamol - oslobađanjem adenozina. *Markeri ishemije* tokom testova su devijacija ST segmenta na EKG-u, perfuzioni defekt na planarnom ili singl-foton emisijom kompjuterizovanom tomografskom (SPECT) nuklearnom skenu ili na pozitronskom emisijom tomografskom (PET) skenu i poremećaji zidne pokretljivosti i sistolno istanjenje zidova na ehokardiografiji. Kombinovane, kompjuterizovane tomografije i pozitronska emisija tomografija, omogućuju zajedničke studije koronarne anatomije, miokardne perfuzije i metabolizma.

EKG - test fizičkim opterećenjem

Iako je test fizičkim opterećenjem (TFO) manje senzitivna u poređenju sa stres testovima koji koriste modalitete slikanja, ostaje i dalje primarni neivazivni test kako za dijagnozu, tako i za stratifikaciju rizika kod pacijenata sa suspektnom KBS i interpretabilnim EKG-om. American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA) Vodiči preporučuju da, osim u slučaju urgentnih indikacija

za kateterizaciju srca, simptomatski pacijenti sa suspektnom ili sa poznatom KBS, treba da se razmotre za TFO u cilju procene rizika od budućih kardijalnih događaja kao i radi procene potrebe za angiografijom (47).

Kao dijagnostička alatka, TFO je najkorisniji kod pacijenata sa stabilnim sindromom bola u grudima i sa intermedijernim rizikom od KBS (Klasa I). Kod osoba sa niskom ili sa visokom *pretest* verovatnoćom koroanrne bolesti TFO ima indikaciju Klase IIB. Kao prognostička alatka, TFO je od pomoći u identifikaciji pacijenata sa ekstenzivnom aterosklerozom, koji će profitirati od koronarne angiografije i od moguće revaskularizacije.

Najvažnije prognostičke varijable koje se mere tokom TFO su kapacitet opterećenja, koji se izražava u metaboličkim ekvivalentima (MET) i naporom-indukovane ishemijske promene ST-segmenta. *Duke Treadmill* skor integriše ove dve objektivne varijable sa subjektivnim prisustvom ili odsustvom anginoznih simptoma, omogućuje kalkulaciju skora rizika, koji pacijente klasifikuje u podgrupe sa visokim, srednjim i niskim rizikom (35%, 10% i 3% - godišnji mortalitet) (48, 49). Pacijenti sa visokorizičnim *Duke Treadmill* skorom često imaju *left main* stenozu ili trosudovnu koronarnu bolest i mogu profitirati od revaskularizacije, dok niskorizični pacijenti imaju izvanrednu prognozu, za koju je malo verovatno da će imati poboljšanja od dalje procene ili revaskularizacije.

TFO je mnogo senzitivniji i specifičniji u poređenju sa EKG-om u mirovanju u detekciji miokardne ishemije (50, 51). U najvećoj objavljenoj meta analizi EKG-testa fizičkim opterećenjem, prosečna senzitivnost za detekciju angiografski značajne bolesti je 68% a specifičnost 77% (52).

U testu fizičkim opterećenjem EKG promene udružene sa miokardnom ishemijom uključuju horizontalnu ili nishodnu depresiju ST-segmenta ili elevaciju (1mm ili 0,1 mV) u trajanju 60-80 ms nakon završetka QRS kompleksa, posebno kada su ove promene udružene sa bolom u grudima sugestivnim na anginu, i koje se javljaju na niskom stepenu opterećenja i traju duže od 3 minuta nakon opterećenja. Pad u sistolnom pritisku ili odsustvo porasta krvnog pritiska tokom opterećenja i pojava sistolnog šuma mitralne regurgitacije ili ventrikularnih aritmija tokom opterećenja reflektuje poremećenu funkciju leve komore i povećava verovatnoću teške miokardne ishemije i teške KBS. U proceni značaja testa važne su ne samo EKG promene, već i radno opterećenje, porast srčane frekvencije i odgovor krvnog pritiska, oporavak srčane frekvencije nakon opterećenja i kliničko stanje pacijenta.

EKG u opterećenju nema dijagnostičku vrednost u prisustvu LBBB, ritma pejsmejкера i WPW sindroma, u kojim slučajevima EKG promene se ne mogu pouzdano interpretirati u smislu ishemije miokarda. Lažno pozitivni rezultati su mnogo češći kod pacijenata sa poremećenim EKG-om u mirovanju u prisustvu hipertrofije LV, elektrolitnog disbalansa, intraventrikularnih smetnji sprovođenja i primene digitalisa. EKG u testu opterećenja takođe je manje senzitivan i specifičan kod žena (53).

Komplikacije tokom testa opterećenja su malobrojne ali može doći do pojave teških aritmija pa i naprasne smrti. Smrtni ishod i infarkt miokarda javljaju se učestalošću manjom ili jednakom 1 na 2500 testova (54).

Test fizičkim opterećenjem može biti od koristi i u stratifikaciji rizika i u prognozi (55), u proceni efikasnosti lečenja (nakon medikamentnog ili revaskularizacionog tretmana) ili u indikovanju opterećenja ili vežbanja nakon kontrole simptoma, ali efekat rutinskih periodičnih testova opterećenja na ishode kod pacijenata sa stabilnom anginom do sada nije formalno procenjivan.

Alternativna ispitivanja u stabilnoj angini su potrebna: (1) kada fizičko opterećenje nije moguće ili (2) kada EKG nije interpretabilan ili (3) u nadovezivanju na TFO, kada dijagnoza ostane neizvesna ili je funkcionalna procena neadekvatna.

Stres testovi u kombinaciji sa „imaging” tehnikama (tehnikama slikanja)

Najbolje utvrđene stres - tehnike slikanja su ehokardiografija i perfuziona scintigrafija miokarda; obe mogu da se primene u kombinaciji bilo sa testom fizičkim opterećenjem ili sa farmakološkim stres - testom. Osim uloge u inicijalnoj proceni simptoma stabilne angine, perfuziona scintigrafija miokarda i stres ehokardiografija su od posebne važnosti u demonstriranju obima i lokalizacije miokardne ishemije

Nove stres-tehnike slikanja uključuju i stres MRI (MRI-slikanje magnetnom rezonancom), koja se, iz logističkih razloga, najčešće izvodi koristeći farmakološki stres test pre nego test fizičkim opterećenjem.

Stres-tehnike slikanja imaju nekoliko prednosti nad konvencionalnim EKG-testom fizičkim opterećenjem, uključujući superiorne dijagnostičke performanse za detekciju opstruktivne koronarne bolesti, mogućnosti kvantifikacije i lokalizacije područja ishemije i mogućnosti da obezbede dijagnostičku informaciju: 1) u prisustvu EKG poremećaja u mirovanju; 2) u slučaju da pacijent nije sposoban da se fizički optereti; 3) često im se daje prednost kod pacijenata sa prethodno urađenom PCI (PCI-perkutana koronarna intervencija) ili sa urađenom hirurškom revaskularizacijom miokarda (CABG – aortokoronarni bajpas), zbog toga što su superiorne u prikazivanju lokalizacije ishemije.

Kao i kod TFO, rezultati stres testova slikanja odvajaju pacijente kod kojih je odgovarajuća strategija medikamentna terapija (nizak rizik, godišnji mortalitet $\leq 1\%$) od pacijenata koji mogu imati povoljanosti od dalje angiografske procene i moguće revaskularizacije (intermedijeran rizik, godišnji mortalitet 1-3%; visoki rizik, godišnji mortalitet $\geq 3\%$) (56).

Ambulatorni (Holter) EKG monitoring

Ambulatorni EKG (Holter) monitoring može da otkrije postojanje miokardne ishemije tokom normalnih „dnevni” aktivnosti (57) ali retko pruža važnu dijagnostičku informaciju u hroničnoj stabilnoj angini pectoris u poređenju sa onom dobijenom testom opterećenjem (58).

Ambulatorna nema ishemija (57) predviđa neželjene koronarne događaje ali postoji konfliktna evidencija da supresija neme ishemije u stabilnoj angini poboljšava kardijalni ishod. Značaj neme ishemije u ovom kontekstu različit je od onog u nestabilnoj angini u kojoj je pokazano da rekurentna nema ishemija predviđa neželjeni ishod.

Ambulatorni EKG monitoring može imati ulogu kod pacijenata kod kojih se sumnja na vazospastičnu anginu a kod pacijenata sa stabilnom anginom i suspektnim značajnim aritmijama, Holter monitoring predstavlja važnu metodu dijagnostikovanja aritmija.

Kompjuterizovana tomografija

Iako su prostorna rezolucija i artefakti pokreta dugo vremena bili ograničavajući faktori u primeni *kompjuterizovane tomografije* (CT) u kardijalnom slikanju, napreci u tehnologiji načinjeni su u skorije vreme u cilju prevladavanja navedenih ograničenja. Dva modaliteta CT slikanja razvijena su u cilju poboljšanja spacijalne i temporalne rezolucije u CT: *ultra-fast* ili *electron beam* CT (EBCT) i *multi-detektor* CT (MDCT) (sin. *multi-slajs* CT -MSCT). Obe tehnike su vrednovane kao efikasne u detekciji koronarnog kalcijuma i u kvantifikaciji obima koronarnih kalcifikacija (59, 60).

U populacionim studijama, detekcija koronarnog kalcijuma može identifikovati osobe na višem riziku od značajne koronarne bolesti, ali procena koronarnih kalcifikacija se ne preporučuje rutinski u dijagnostičkoj evaluaciji pacijenata sa stabilnom anginom (61).

Koronarna angiografija

Koronarna angiografija (sin. koronarna arteriografija ili koronarografija) ima fundamentalnu poziciju („*zlatni standard*“) u ispitivanju pacijenata sa stabilnom anginom, obezbeđujući pouzdanu anatomsku informaciju u identifikaciji prisustva ili odsustva koronarne luminalne stenozе, definisanju terapijskih opcija (podesnost za medikamentni tretman ili revaskularizaciju miokarda) i u određivanju prognoze.

Kombinovana učestalost velikih komplikacija udruženih sa rutinskom dijagnostičkom kateterizacijom kod pacijenata kreće se između 1 i 2%; kombinovana učestalost smrti, infarkta miokarda ili šloga kreće se od 0,1-0,2% (62). Tehnike koje se danas koriste u izvođenju koronarografije značajno su poboljšane, što je rezultovalo redukcijom komplikacija i brzom mobilizacijom bolesnika.

Intravaskularni ultrazvuk

Intravaskularni ultrazvuk (IVUS) je tehnika koja omogućuje dobijanje ultrazvučnih slika iz koronarnih arterija plasiranjem ultrazvučnog katetera u lumen koronarne arterije (63). IVUS omogućuje precizno merenje koronarnog luminalnog dijametra, procenu ekscentričnih lezija kao i kvantifikaciju ateroma i depozicije kalcijuma. Takođe IVUS omogućuje i detaljnu procenu interventnih „*target*“ lezija i mogućnosti plasiranja stenta i procenu apozicije i ekspanzije trombotskih komplikacija i, bez sumnje, ima važnu ulogu u specijalizovanim kliničkim uslovima, posebno kao dodatak koronarnoj intervenciji.

Preporuke za koronarnu angiografiju u stabilnoj angini

Koronarna angiografija se indikuje u cilju postavljanja dijagnoze kod pacijenata sa suspektnom stabilnom anginom ili sa značajnim promenama u simptomima („*zlatni dijagnostički standard*“) i u cilju stratifikacije rizika kod pacijenata sa hroničnom stabilnom anginom pectoris.

ACC/AHA vodiči preporučuju koronarnu angiografiju (Klasa I) za pacijente sa stabilnom anginom: 1) kada simptomi perzistiraju uprkos primeni odgovarajuće medikamentne terapije; 2) sa visokorizičnim kriterijumima na neinvazivnom testiranju; 3) sa klinički dokazanom srčanom insuficijencijom i 4) koji su preživeli kardijak arrest.

Koronarna angiografija se može uraditi i kod pacijenata sa stabilnim sindromom bola u grudima, kada su neinvazivni testovi nekonkluzivni, kod pacijenata sa zanimanjima koja zahtevaju definitivno dijagnostičko razjašnjenje i, ređe, kod pacijenata kod kojih je suspektan koronarni spazam.

Vodiči ne preporučuju rutinsku primenu koronarne angiografije kao test prve linije kod asimptomatskih pacijenata sa značajnim komorbiditetima, kod koji rizik prevazilazi koristi i kod pacijenata sa minimalnim simptomima koji povoljno reaguju na primenu medikamentne terapije i koji nemaju evidentnu ishemijsku na neinvazivnom testiranju (64).

Anatomska procena obima bolesti i njene težine precizno identifikuje pacijente sa mogućim povoljnostima od hirurške revaskularizacije, u smislu preživljavanja. Poznato je da pacijenti sa teškom stenozom glavnog stabla (LM) leve koronarne arterije, sa trosudovnom bolešću koja zahvata proksimalni deo prednje leve descendente (LAD) arterije imaju povoljnosti od bajpas hirurgije u smislu preživljavanja (65).

STRATIFIKACIJA RIZIKA

Procena pacijenta sa suspektnom KBS počinje procenom prisustva anamnestičkih prediktora KBS, kao što su karakteristike bola, starost, pol, dijabetes melitus, pušenje i hiperlipidemija (66-68).

Na osnovu podataka iz kliničkih studija (69, 70) kategorija niskog rizika obuhvata godišnji KV mortalitet <1%, kategorija srednjeg rizika obuhvata godišnji KV mortalitet 1-3% i visoki rizik obuhvata godišnji KV mortalitet >3%. Ipak, apsolutni nivoi onoga šta konstituise visoki rizik i niski rizik nisu jasno definisani za osobe za ustanovljenom KBS (71, 72).

Kod pacijenata sa stabilnom KBS, spektar rizika je širok i zahteva različite terapijske strategije za različite nivoe rizika. Pažljiva primena neinvazivnih i invazivnih studija može pomoći u postavljanju dijagnoze KBS uporedo sa simultanom stratifikacijom rizika, važnom i za određivanje odgovarajućih terapijskih strategija za redukovanje rizika. Svi pacijenti sa dijagnostikovanom koronarnom bolešću treba da prime odgovarajuću farmakološku (medikamentnu) terapiju a dijagnostički testovi omogućuju i identifikaciju visokorizičnih pacijenata sa KBS koji mogu imati povoljnosti od revaskularizacije.

Stratifikacija rizika uključuje demografske podatke (npr. starost, pol), faktore rizika, nalaze fizikalnog ispitivanja i dijagnostičke testove. Povišeni serumski lipidi i pušenje cigareta su dva najvažnija faktora rizika i uz povišen krvni pritisak, dijabetes, abdominalnu gojaznost, stres, nedostatak dnevnog konzumiranja voća i povrća, nedostatak dnevnog fizičkog vežbanja predviđa rizik > 90% za nastanak infarkta miokarda. Visokorizični nalazi na testu fizičkim opterećenjem uključuju depresiju ST segmenta od 2 mm ili više, na nižem stepenu protokola po Bruceu, održavajuću depresiju

ST segmenta u trajanju od 5 minuta ili više nakon prekida opterećenja, sniženje krvnog pritiska od 10 mmHg ili više, teške ventrikularne aritmije tokom ili nakon opterećenja pri srčanoj frekvenciji > 120 u minuti i nemogućnost da se kompletira opterećenje od 6 minuta protokolom po Bruceu. Manje specifični simptomi, kao što su dispneja, takođe su važni za prognozu. Visokorizične manifestacije na nuklearnom skenu su: ishemija koja zahvata više od 15% leve komore, multipli perfuzioni defekti, široki i teški perfuzioni defekti, dilatacija leve komore, preuzimanje obeleživača u plućima tokom opterećenja i dilatacija leve ikomore nakon opterećenja. Visokorizični stress-ehoakardiografski kriterijumi su multipli reverzibilni poremećaji zidne pokretljivosti i mnogo teži i ekstenzivniji poremećaji zidne pokretljivosti.

Obim bolesti procenjen na osnovu broja obolelih krvnih sudova (>50% redukcije luminalnog dijametra) tradicionalni je angiografski marker rizika. U ovoj proceni, bolest glavnog stabla leve koronarne arterije je poseban visokorizični entitet ili ekvivalent dvosudovne bolesti a specifična pažnja pažnja se poklanja i proksimalnoj stenozu LAD.

Prema rezultatima neinvazivnih testova u stratifikaciji rizika, visoki rizik (godišnji mortalitet >3%)⁽⁷³⁾ nose:

- teška disfunkcija leve komore u mirovanju (LVEF <35%);
- visokorizični tredmil skor (skor ≤ - 11);
- teška disfunkcija leve komore na testu opterećenja (LVEF <35%);
- stresom - indukovani veliki perfuzioni defekt (posebno prednjeg zida);
- stresom - indukovani multipli perfuzioni defekti umerene veličine;
- veliki, fiksirani perfuzioni defekt sa dilatacijom leve komore ili sa povećanim preuzimanjem obeleživača (²⁰¹Tl) u plućima;
- stresom - indukovani umereni perfuzioni defekt sa dilatacijom leve komore ili povećanim preuzimanjem obeleživača (²⁰¹Tl) u plućima;
- ehokardiografski poremećaji zidne pokretljivosti (više od dva segmenta) koji nastaju pri niskoj dozi dobutamina ili pri niskoj srčanoj frekvenciji (<120 otkucaja/min);
- stres-ehokardiografska evidencija ekstenzivne ishemije.

Dugoročna prognoza stabilne angine je *varijabilna*, i opseg terapijskih opcija proširen je od proste kontrole simptoma do potentnih i često skupih strategija u cilju poboljšanja prognoze. Za pacijente procenjene da su na niskom riziku od neželjenih događaja, primena samo medikamentne terapije obično je dovoljna i može biti superiorna u odnosu na invazivni pristup⁽⁷⁴⁾. Za podgrupe na umerenom ili visokom riziku postojeća evidencija iz randomizovanih studija pokazuje da medikamentna terapija udružena sa hirurškom revaskularizacijom poboljšava dugoročno preživljavanje⁽⁷⁴⁾.

Kada se diskutuje o stratifikaciji rizika u stabilnoj angini, rizik se odnosi primarno na rizik od nastanka kardiovaskularne smrti, ali se termin mnogo slobodnije primenjuje da objedini kardiovaskularnu smrt i infarkt miokarda ili se, u nekim slučajevima, primenjuje na šire kombinacije kardiovaskularnih konačnih ishoda.

U pogledu izvesnih terapijskih opcija, posebno revaskularizacije i/ili intenzivirane farmakološke terapije, prognostička povoljnost je očigledna samo u visoko-rizičnim podgrupama, sa ograničenom (ukoliko uopšte postoji) povoljnošću kod onih čija je prognoza inače dobra.

Ovo nalaže identifikaciju onih pacijenata na najvišem riziku i time onih koji će najverovatnije profitirati od mnogo agresivnijeg tretmana.

Klinička procena, odgovor na stres test, kvantifikacija ventrikularne funkcije i obim KBS su četiri ključne informacije u stratifikaciji rizika pacijenta⁽⁷⁷⁻⁷⁸⁾.

Angina sa „normalnim” koronarnim arterijama

Kliničko-patološka korelacija simptoma sa koronarnom anatomijom široko varira u angini - od tipičnih simptoma angine usled signifikantnih koronarnih lezija, koje uzrokuju tranzitornu ishemiju kada su miokardni zahtevi povišeni, do očigledno nekardijalnog bola u grudima sa normalnim koronarnim arterijama na drugom kraju spektra.

Određena proporcija pacijenata, posebno žena, koje se upućuju na koronarnu arteriografiju zbog simptoma (bola u grudima) nema signifikantnu KBS⁽⁷⁹⁾.

Kod ovih pacijenata, manifestacija bola u grudima ukazuje na jednu od tri mogućnosti.

1) Bol uključuje malo područje levog hemitoraksa, traje nekoliko sati ili čak nekoliko dana, ne popušta na primenu nitroglicerina, i može biti provociran palpacijom (*neanginozni bol, često muskuloskletnog porekla*)

2) Bol ima tipične karakteristike angine u pogledu lokacije i trajanja ali se predominantno javlja u mirovanju (atipična angina, koja može biti posledica koronarnog spazma, *vazospastična angina*)

3) Angina sa uglavnom tipičnom slikom (iako trajanje može biti produženo a relacija sa fizičkim optečenjem ponekad nekonzistentna) i udružena sa nenormalnim rezultatom stres testa (*kardijalni Sindrom X*)

Diferencijalna dijagnoza

Diferencijalna dijagnoza bola u grudima uključuje brojne kardijalne i nekardijalne uzroke. Uobičajeni kardijalni uzroci bola u grudima koji nisu posledica miokardne ishemije obuhvataju perikarditis i disekciju aorte. Plućni uzroci uključuju plućnu emboliju, plućnu arterijsku hipertenziju, pneumotoraks, pneumoniju i pleuritis. Gastrointestinalni uzroci su ezofagitis, ezofagealni spazam ili refluks, prskanje ezofagusa, peptički ulkus, pankreatitis i bolesti bilijarnog trakta. Muskuloskletni uzroci bola su napregnutost ili spazam mišića, kostohondritis, fibromialgija, frakture rebra, cervikalna radikulopatija i herpes zoster. Bol u grudima se može javiti i kod pacijenata sa različitim psihijatrijskim stanjima, kao što su anksioznosti ili afektivni poremećaji.

Komplikacije

Stabilna angina može imati značajne neželjene efekte na kvalitet života pacijenta i, u najtežim oblicima, negativno utiče na individualni fizički kapacitet i na funkcionalnu nezavisnot. Medicinske komplikacije stabilne angine primarno su posledica same KBS (tj. *progresija* ka nestabilnoj

angini, infarktu miokarda, ishemijskoj kardiomiopatiji, kongestivnoj srčanoj insuficijenciji, pretkomorskim i komorskim aritmijama i naprasnoj smrti).

LEČENJE STABILNE ANGINE PEKTORIS

Ciljevi lečenja stabilne angine su: 1) oslobađanje od simptoma i 2) redukovanje rizika od morbiditeta (npr. infarkta miokarda) i mortaliteta.

1) Idealno je da uspešno lečenje dovede (i održi) pacijenta do funkcionalnog kapaciteta klase I CCS;

2) Naponi za prevenciju infarkta miokarda i smrti u koronarnoj bolesti fokusiraju se primarno na sprečavanje/redukovanje incidencije akutnih trombotičkih događaja i razvoj ventrikularne disfunkcije. Ovi ciljevi se postižu *promenom životnog stila* ili *farmakološkim intervencijama*, koji dovode do ⁽¹⁾ redukcije progresije plaka, ⁽²⁾ stabilizacije plaka redukovanjem inflamacije i očuvanjem endotelne funkcije i ⁽³⁾ prevencije tromboze, ukoliko se javi endotelna disfunkcija ili ruptura plaka. U izvesnim slučajevima, kao kod pacijenata sa teškim lezijama koronarnih arterija koje snabdevaju veliko područje ugroženog miokarda, revaskularizacija miokarda nudi dodatne mogućnosti za poboljšanje prognoze poboljšanjem postojeće perfuzije ili omogućavanjem alternativnih puteva perfuzije.

Faktori rizika, klinička prezentacija i nivo rizika za nastanak ozbiljnih kardiovaskularnih komplikacija treba da odrede potrebu za preventivnim i terapijskim intervencijama.

Doprinosni faktori, kao što su anemija, hipertireoza i loše kontrolisan krvni pritisak, treba da budu lečeni i korigovani. Incijalni terapijski program prikazan je u mnemotehničkoj formuli **ABCDE**, koja se sastoji se od sledećeg:

A: aspirin, ACE inhibitori, antianginalna terapija (nitrati, antagonisti kalcijuma, ranolazin)

B: beta blokatori, sniženje krvnog pritiska (engl. blood pressure)

C: prestanak pušenja cigareta i sniženje holesterola (engl. cholesterol)

D: dijeta i lečenje dijabetesa

E: edukacija i vežbanje (engl. exercise)

Kontrola faktora rizika

Kontrola faktora rizika predstavlja kamen temeljac primarne i sekundarne prevencije. Intervencije usmerene prema promeni životnog stila uključuju prekid pušenja, redukciju telesne težine, fizičko vežbanje i dijetu. Lekovi koji jasno popravljaju ishode (tj. aspirin, statini i lekovi za kontrolu krvnog pritiska) rutinski se indikuju. Pridružene bolesti koje mogu pogoršati KBS ili precipitirati ishemijsku, kao što su anemija, tireotoksikoza, febrilno stanje, infekcija, hronična bolest pluća, slin apneja, dijabetes, renalna insuficijencija i deperesija, treba da se prepoznaju i leče. Lekar takođe treba da dijagnostikuje i leči pridružena kardijalna stanja, kao što su valvularne bolesti srca, bradiaritmije i tahiaritmije i srčana insuficijencija.

Smrt i infarkt miokarda mogu se prevenirati primenom antitrombotske terapije i statina, i, kod mnogih pacijenata i primenom beta blokatora i ACE inhibitora. Revasku-

larizacija miokarda, bilo primenom aortokoronarnog bajpasa (CABG) ili perkutane koronarne intervencije (PCI), može takođe da prolongira život i da prevenira infarkt miokarda kod pacijenata sa kritičnim stenozama koronarnih arterija.

Farmakološko lečenje stabilne angine pektoris

Ciljevi farmakološkog lečenja stabilne angine pektoris su ⁽¹⁾ poboljšanje kvaliteta života (redukovanjem težine i/ili učestalosti simptoma) i ⁽²⁾ poboljšanje prognoze kod pacijenta ⁽⁸⁰⁾.

Farmakološka terapija u cilju poboljšanja prognoze

Antitrombotična i antitrombotska terapija

Antitrombotična (sin. antiagregaciona, antitrombotska) terapija u cilju prevencije koronarne tromboze je indikovana, usled pozitivnog efekta na odnos povoljnosti i rizika kod pacijenata sa stabilnom anginom.

Aspirin. – Aspirin deluje preko ireverzibilne inhibicije trombotične ciklooksigenaze 1 (COX-1) i time i na produkciju tromboksana, koja je normalno kompletirana pri hroničnom doziranju od 75mg na dan ⁽⁸¹⁾.

Povoljnosti od primene aspirina u širokom spektru pacijenata sa stabilnim i nestabilnim aterosklerotiskim sindromima dobro je ustanovljena u prethodnim decenijama ^(82, 83).

Iako ne popravlja simptome, ključne studije sa aspirinom kod pacijenata sa hroničnom stabilnom anginom pokazale su redukciju rizika za neželjene kardijalne događaje koji su slične veličine kao i oni koji se viđaju u nestabilnim koronarnim sindromima.

U Swedish Angina Pectoris Aspirin Trial ⁽⁸⁴⁾, najvećoj randomizovanoj studiji aspirinske terapije hronične stabilne angine, dodavanje 75 mg aspirina sotalolu rezultovalo je 34% redukcijom primarnog kombinovanog konačnog cilja (infarkta miokarda i naprasne smrti) i 22 do 32% sniženjem registrovanih sekundarnih vaskularnih događaja (vaskularne smrti, celokupnog mortaliteta i šloga)

Aspirin primenjen u dozi od 75 do 325 mg na dan, terapija je prve linije kod svih pacijenata sa hroničnom stabilnom anginom i bez kontraindikacija (Klasa I).

COX-2 inhibitori i NSAID. – Inhibicija ciklooksigenaze 2 (COX-2) redukuje produkciju prostaciklina, koji imaju vazodilatirajuće i antiagregacione efekte. Slabljenje formiranja prostaciklina može predisponirati povećanju krvnog pritiska, ubrzanju aterogeneze i trombozi sa rupturom plaka ⁽⁸⁵⁾.

Postoje podaci o štetnim efektima COX-2 inhibicije iz nekoliko ospervacionih studija ⁽³⁹⁶⁾, da oni mogu povećati rizik koronarnih trombotičkih događaja u populaciji pacijenata sa različitim nivoima kardiovaskularnog rizika. Povišeni rizik od nefatalnog infarkta miokarda registrovan je u meta-analizi drugih randomizovanih studija sa rofecoxibom ⁽⁸⁶⁾.

Primena samo COX-2 inhibitora (bez efiksane simultane trombotične COX-1 inhibicije) treba da se izbegava kod pacijenata sa stabilnom anginom pektoris.

Neselektivni, reverzibilni COX inhibitori (nesteroidni antiinflamatorni lekovi -NSAIL) mogu inhibisati produkciju tromboksana i trombotičnu agregaciju ⁽⁸⁷⁾.

Rezistencija na aspirin. – Ovaj fenomen je loše definisan i može se okarakterisati pojavom kardiovaskularnih događaja uprkos terapiji (tj. terapijskom neuspehu) ili rezistencijom na farmakološke efekte aspirina, što je određeno različitim laboratorijskim metodima (88).

Ne postoji do danas „zlatni standard” kojim se procenjuje aspirinska rezistencija i potrebna su dalja istraživanja pre donošenja zaljučaka i shema lečenja koje se mogu primeniti (89).

Sličan problem pojavio je i sa „rezistencijom na klopido-grel” i takođe nije u potpunosti jasno kako ga treba tretirati (90).

Klopidogrel. – Klopidogrel i tiklopidin su tienopiridini koji deluju kao nekompetitivni antagonisti ADP receptora i koji imaju antitrombotske efekte slične aspirinu (91).

Efikasnost tiklopidina uglavnom je dokumentovana kod pacijenata sa šlogom i sa PCI (92) ali je tiklopidin zamenjen klopidogrelom usled rizika od neutropenije i trombocitopenije i zbog više simptomatskih neželjenih efekata sa tiklopidinom.

Tienopiridini su efikasni u akutnim koronarnim sindromima i nakon perkutanih koronarnih intervencija, ali nisu specifično studirani u podgrupama aterosklerotskih pacijenata sa stabilnom anginom. U CAPRIE studiji, klopidogrel je bio lako efikasniji u poređenju sa aspirinom u pogledu snižavanja kombinovanog rizika od infarkta miokarda, vaskularne smrti i ishemijskog šloga kod pacijenata sa skorašnjim infarktomiokarda, šlogom ili simptomatskom perifernom vaskularnom bolešću (93).

Imajući u vidu ograničene podatke za klopidogrel u stabilnim koronarnim sindromima, danas se klopidogrel preporučuje kod pacijenata sa stabilnom anginom jedino kao zamena kod pacijenata sa kontraindikacijama za aspirin (Klasa IIa).

Dipiridamol. – Dipiridamol se ne preporučuje za antitrombotski tretman u stabilnoj angini usled loše antitrombotske efikasnosti (94) i rizika od pogoršanja anginoznih simptoma usled fenomena koronarne „krađe” (95).

Antikoagulantni lekovi (varfarin i inhibitori trombina), koji su alternativa ili se kombinuju sa aspirinom kod izvesnih visokorizičnih pacijenata, kao nakon infarkta miokarda, nisu indikovani u opštoj populaciji sa stabilnom anginom bez posebne indikacije, kao što je atrijalna fibrilacija.

Lekovi za snižavanje lipida

Prema podacima iz *National Cholesterol Education Program*, terapija za snižavanje holesterola indikovana je kod svih pacijenata sa stabilnim koronarnim sindromima i vrednostima LDL \geq 100 mg/dL (Klasa I). (96)

Statini. – Tretman statinima redukuje rizik od aterosklerotskih komplikacija u uslovima primarne i sekundarne prevencije.

Kod pacijenata sa aterosklerotskom vaskularnom bolešću, simvastatin (97) i pravastatin (98) redukovali su incidenciju ozbiljnih kardiovaskularnih komplikacija za oko 30%. Heart Protection Study (HPS) (99) i Prospective Pravastatin Pooling Project (PPPP), koji su uključili primarnu prevenciju (257) bile su dovoljno velike da pokažu redukciju mortaliteta. Analiza podgrupa pokazala je povoljne efekte takođe kod pacijenata sa dijabetesom sa vaskularnom bolešću (100).

Statini efikasno snižavaju holesterol (101) ali, i drugi mehanizmi van inhibicije sinteze holesterola, poput antiinflatornih i antitrombotskih efekata (102, 103), mogu doprineti redukciji kardiovaskularnog rizika.

Savremene evropske smernice za prevenciju ukazuju na *ciljne vrednosti* od 4,5 mmol/L (175mg/dL) za celokupni holesterol i 2,5mmol/L (96mg/dL) za LDL holesterol kod pacijenata sa ustanovljenom KBS ili čak i za one koji su na perzistentno visokom multifaktorijalnom riziku (rizik za fatalne kardiovaskularne događaje $>$ 5% tokom 10 godina). Terapija treba da se usmeri na doze statina koje dokumentovano snižavaju morbiditet/mortalitet u kliničkim studijama. Ukoliko ova doza nije dovoljna da postigne ciljne vrednosti celokupnog holesterola i LDL, doza statina može se povećati (koliko se toleriše) do postizanja ciljnih vrednosti.

Dnevne doze statina u već pomenutim studijama su za simvastatin 40mg, pravastatin 40mg i atorvastatin 10mg. Skorašnji podaci pokazuju da je lečenje visokim dozama atorvastatina od 80mg na dan redukovalo rizik od kardiovaskularnih događaja kada se upoređivalo sa 10mg atorvastatina ili 20mg simvastatina kod pacijenata sa stabilnom KBS (104).

Terapija visokim dozama atorvastatina treba da bude rezervisana za visokorizične pacijente. Terapija statinima takođe je udružena sa nekoliko neželjenih efekata, ali oštećenje skeletenih mšića (mialgije, elevacija CK i, retko, rabdomioliza) se mogu javiti, a enzimi jetre takođe treba da se monitoriraju tokom započinjanja terapije. Gastrointestinalni poremećaji mogu ograničiti dozu statina.

Ostali lekovi koji modifikuju lipide (a nisu statini), tj. fibrati, rezini ili nikotinska kiselina sa prolongiranim oslobađanjem, i njihove kombinacije sa statinima i drugim hipolipemicima mogu se razmotriti kod pacijenata sa teškim dislipidemijama. Ovo se posebno odnosi na pacijente sa niskim nivoima HDL holesterola i sa visokim trigliceridima (105).

Skorašnje meta-analize različitih terapija za snižavanje lipida na mortalitet zaključuju da statini i n-3 masne kiseline redukuju mortalitet, dok fibrati, rezini, niacin i dijetarne intervencije nisu uspele u tome; tendencija prema redukovanom kardijalnom mortalitetu sa jedne strane, balansirana je povećanjem nekardijalnog mortaliteta u studijama sa fibrati-ma sa druge strane (106).

ACE-inhibitori

Povoljnosti od ACE inhibitora kod pacijenata sa dijabetesom i poremećenom funkcijom levog ventrikula čvrsto su ustanovljene multiplim širokim kliničkim studijama, koje su konzistentno pokazale redukciju neželjenih kliničkih događaja. Zbog toga se ACE inhibitori preporučuju kao terapija prve linije (Klasa I) kod svih pacijenata sa KBS koji imaju i dijabetes ili poremećenu sistolnu funkciju leve komore. Kod pacijenata sa stabilnom koronarnom bolešću i očuvanom funkcijom leve komore podaci su manje konzistentni. Iako su i HOPE i EUROPA studije pokazale sniženje mortaliteta sa primenom ACE inhibitora (ramipril i perindopril) kod stabilnih kardiovaskularnih pacijenata sa očuvanom funkcijom leve komore, slična populacija pacijenata u PEACE studiji nije imala povoljnosti od primene tran-dolaprila (107-109).

ACE-inhibitori ili blokatori angiotenzinskih receptora (ARB) se preporučuju za lečenje dijabetičnih pacijenata sa mikroalbuminurijom radi prevencije progresije renalne disfunkcije i kao sredstva prvog izbora u lečenju povišenog krvnog pritiska kod dijabetičnih pacijenata ⁽¹¹⁰⁾.

Vodiči preporučuju da svi pacijenti sa angiografski dokumentovanom KBS ili sa prethodnim infarktom miokarda koji imaju i dijabetes ili disfunkciju leve komore ili drugu vaskularnu bolest, treba da uzimaju ACE inhibitor ⁽¹¹¹⁾.

Efekti ARB na prognozu u ishemijskoj bolesti srca manje su studirani, ali je VALIANT studija pokazala slične efekte valsartana i kaptoprila kod pacijenata sa stanjem nakon infarkta miokarda i sa srčanom insuficijencijom ⁽¹¹²⁾. Ipak, CHARM-preserved studija ⁽¹¹³⁾ nije pokazala značajnu povoljnost od kandesartana u poređenju sa placeboom kod pacijenata sa očuvanom ventrikularnom funkcijom. Tretman sa ARB može biti odgovarajuća terapija za lečenje srčane insuficijencije, hipertenzije ili dijabetične renalne disfunkcije kod pacijenata sa anginom kada su ACE-inhibitori indikovani ali se ne tolerišu, ali ne postoje indikacije za primenu ARB terapije kod pacijenata sa očuvanom ventrikularnom funkcijom i bez dijabetesa, kao sredstava za sekundarnu prevenciju.

Beta blokatori

Beta blokatori deluju kompetitivnom inhibicijom fizioloških dejstava kateholamina. Posledično sniženje srčane frekvencije, arterijskog krvnog pritiska i kontraktilnosti miokarda značajno redukuje miokardne zahteve za kiseonikom. Njihove funkcionalne povoljnosti u stabilnoj angini najjasnije su demonstrirane u studijama sa testovima fizičkim opterećenjem pri čemu su pacijenti na beta-blokadi imali odlaganje ili izbegavanje početka ishemije u aktivnosti u poređenju sa bazičnim vrednostima pre opterećenja.

Kod niskorizičnih pacijenata sa inače nekomplikovanom stabilnom anginom, beta blokatori nisu konzistentno redukovali incidenciju velikih ishemijskih događaja. Ipak, kod visokorizičnih podgrupa sa istorijom preležanog infarkta miokarda ili sa srčanom insuficijencijom, dugoročna povoljnost od beta blokatora u smislu redukovanja smrtnog ishoda i rekurentnog infarkta miokarda čvrsto je ustanovljena multiplim velikim randomizovanim studijama. Studije koje su upoređivale beta blokatore sa antagonistima kalcijuma nalaze sličnu efikasnost u kontroli simptoma bez merljivih razlika u neželjenim događajima ^(114, 115).

Ograničeni podaci koji se tiču direktnih upoređivanja nitrata sa beta blokatorima kao monoterapije stabilne angine sugerišu superiorno simptomatsko poboljšanje kod primene beta blokade ⁽¹¹⁶⁾.

Imajući u vidu povoljnosti od primene beta blokatora u redukovanju smrtnog ishoda i neželjenih kardiovaskularnih događaja kod visokorizičnih pacijenata sa stabilnom anginom, kao i njihovuj ekvivalentnu efikasnost u tretiranju simptoma, ovi lekovi su antianginozna sredstva prve linije (Klasa I) kod svih pacijenata sa stabilnom anginom.

Blokatori kalcijumskih kanala

Blokatori kalcijumskih kanala koji snižavaju srčanu frekvenciju mogu poboljšati prognozu kod pacijenata sa preležanim infarktom miokarda, kako je i pokazano u

DAVIT studiji za verapamil ⁽¹¹⁷⁾ i u analizi podgrupe pacijenata bez znakova srčane insuficijencije u MDPIT studiji za diltiazem ⁽¹¹⁸⁾.

Prognostička dokumentacija u stabilnoj KBS za dihidropiridinske blokatore kalcijumskih kanala do skoro nije bila dostupna. Starije studije sa kratkododelujućim nifedipinom nisu pokazale povoljnost u pogledu čvrstih konačnih događaja među pacijentima sa KBS i čak su pokazale povišen rizik od umiranja kod primene viših doza leka ⁽¹¹⁹⁾. Rezultati ACTION studije ⁽¹²⁰⁾, koja je upoređivala lečenje sa dugododelujućim nifedipinom i placeboom tokom 4,9 godina praćenja kod 7665 pacijenata sa stabilnom anginom pektoris, nisu pokazali povoljnost od lečenja sa dugododelujućim nifedipinom u pogledu kombinovanih konačnih ciljeva, uključujući smrt, infarkt miokarda, refrakternu anginu, šlog i srčanu insuficijenciju.

Meta-analiza 72 studije koja je poredila kalcijumske antagoniste i beta-blokatore u stabilnoj angini pektoris pokazala je slične ishode sa primenom ove dve klase lekova ⁽¹²¹⁾.

Ne postoji evidencija koja bi podržala primenu blokatora kalcijumskih kanala iz prognostičkih razloga kod pacijenata sa nekomplikovanom stabilnom anginom, iako se blokatori kalcijumskih kanala koji snižavaju srčanu frekvenciju mogu primeniti kao alternativa beta-blokatorima kod pacijenata sa preležanim infarktom miokarda i bez srčane insuficijencije koji ne tolerišu beta-blokatore.

Farmakološka terapija u cilju ublažavanja (ili uklanjanja) simptoma i znakova ishemije (simptomatska antianginozna medikamentna terapija)

Savremeni antianginozni lekovi suprotstavljaju se hemodinamskim efektima značajnih stenoza koronarnih arterija redukovanjem miokardnih zahteva za kiseonikom i/ili promocijom koronarne vazodilatacije. Ovi lekovi su efikasni u pogledu uklanjanja simptoma ali ne redukuju smrtni ishod ili infarkt miokarda kod pacijenata sa inače nekomplikovanom stabilnom anginom pektoris.

Nitroglicerini i dugododelujući nitrati. - Nitroglicerini (NTG) je lek prvog izbora pri pojavi simptoma, koristan i za prevenciju angine. Primenjen sublingvalno dovodi do oslobađanja od bola brzo, tokom 1-2 minuta. NTG se može primeniti i transkutano, u formi paste ili flastera, što omogućuje duže trajanje delovanja. Mehanizam dejstva ostvaruje putem transformisanja u NO („NO-donor“), dovodeći do snažnog vazodilatatornog delovanja, pretežno u venskom sistemu. Zavisno od načina primene dovodi do sistemske vazodilatacije vena i smanjenog venskog priliva u srce, što vodi smanjenju enddiastolnog pritiska leve komore i ima dekompresivni efekat na endokard, čime se povećava subendokardni protok i poboljšava odnos između potrebe i snabdevanja miokarda kiseonikom.

Dugododelujući oralni nitrati, smanjuju učestalost i trajanje anginoznog bola i povećavaju toleranciju napora. Izosorbid mononitrat je osnovni nitrat koji se preporučuje za hroničnu oralnu profilaksu. Izosorbid dinitrat ima malu bioraspoloživost zbog prvog prolaska i metabolizma u jetri i polako se napušta. U komparativnim studijama nitrati dugog dejstva nisu pokazali ukupne terapijske prednosti u poređenju sa beta blokatorima i antagonistima kalcijuma.

Dosadašnje studije nisu dokazale prognostičku korist (u smislu redukovanja infarkta miokarda ili smrti) od primene oralnih nitrata kod pacijenata sa hroničnom stabilnom anginom, tako da je poboljšanje od njihove primene isključivo simptomatsko.

Molsidomin je vazodilatator sa delovanjem sličnim organskim nitratima (ali nije nitrat) i u odgovarajućim dozama je efikasno antiishemijsko i antianginozno sredstvo (122). Za razliku od nitrata prema molsidominu se ne razvija tolerancija.

Otvarači kalijumovih kanala. Osnovno sredstvo iz ove klase je nikorandil, koji ima dvostruki mehanizam delovanja, aktivator je kalijumovih kanala i sa svojstvima je nitrata (ima *nitratima slične efekte*) (123). Nikorandil se primenjuje u uobičajenoj dozi od 20mg dva puta dnevno u cilju prevencije angine. Tolerancija na anti-anginozne efekte može se razviti prilikom hronične primene ali nema unakrsne tolerancije sa nitratima. Osim anti-anginoznih svostava veruje se da nikorandil ima i kardioprotektivna svojstva (124).

Impact Of Nicorandil in Angina (IONA) studija je pokazala značajnu redukciju velikih koronarnih događaja kod pacijenata sa stabilnom anginom tretiranih nikorandilom u poređenju sa placebom, kada se doda konvencionalnoj terapiji (125).

Ivabradin. Inhibitori sinusnog čvora kao što je, npr. ivabradin, deluju selektivnom inhibicijom kardijalne pejsmejske struje If i imaju negativne hronotropne efekte, kako u miru tako i tokom opterećenja. Inhibicija If ima dokazanu antianginoznu efikasnost (126) i ivabradin se može primeniti kao alternativno sredstvo kod pacijenata koji ne tolerišu beta-blokatore.

Trimetazidin i ranolazin. Metabolički aktivna sredstva štite od ishemije povećanjem metabolizma glukoze u odnosu prema masnim kiselinama. Pokazalo se da i trimetazidin (127, 128) i ranolazin (129) imaju metabolički aktivnu i antianginoznu efikasnost i posebno se mogu primeniti kod pacijenata kod kojih su anginozne tegobe refrakterne na primenu konvencionalnih lekova i kod kojih koronarna anatomija nije podesna zha revaskularizaciju. Mogu se primeniti i u kombinovanoj terapiji sa hemodinamski aktivnim sredstvima, pošto njihov primarni efekat nije preko redukcije srčane frekvencije i krvnog pritiska. Da li ovi lekovi utiču i na prognozu pacijenata sa stabilnom anginom nije određeno.

U zaključku, iako se nijedna pojedinačna klasa medikamentne terapije usmerena ka oslobađanju od simptoma nije pokazala prognostički superiornom u lečenju nekomplikovane stabilne angine pectoris, pokazalo se da beta blokatori redukuju mortalitet u visokorizičnim podgrupama kardiovaskularnih bolesti (prethodni infarkt miokarda, srčana insuficijencija, hipertenzija) i time predstavljaju lekove prve linije za simptomatsko lečenje. Antagonisti kalcijuma i nitrati rezervisani su za kombinovanu terapiju kod pacijenata sa perzistentnim simptomima ili kao lekovi druge linije kod pacijenata koji ne tolerišu beta blokatore.

U nastavku na simptomatsko lečenje, od esencijalne je važnosti da faktori rizika kod individualnog pacijenta budu identifikovani i tretirani. Najveći akcenat treba da bude stavljen na lečenje izmenjivih faktora koji imaju najveći potencijal u prevenciji progresije bolesti i u redukovanju

rizika od budućih ishemijskih događaja. Ovo uključuje antitrombocitnu terapiju primenom aspirina i agresivno lečenje hiperlipidemije, hipertenzije i dijabetes melitusa.

Nova farmakološka sredstva usmerena na metaboličke puteve (ranolazin, nikorandil) i lekovi za usporavanje sinusne frekvencije (ivabradin) imaju jedinstvene mehanizme delovanja, koji omogućuju dodatne povoljnosti kada se kombinuju sa tradicionalnom terapijom, ali dalja ispitivanja su i dalje potrebna pre zvaničnog odobravanja.

Revaskularizacija miokarda

Postoje dva dobro ustanovljena pristupa revaskularizacionom lečenju hronične stabilne angine uzrokovane aterosklerozom: hirurška revaskularizacija miokarda (koronarni arterijski bajpas graft - CABG) i perkutana koronarna intervencija (PCI). Danas obe metode doživljavaju brzi razvoj, sa uvođenjem minimalno invazivne i *off-pump* hirurgije i stentova sa oslobađanjem leka (DES).

Kao i u slučaju farmakološke terapije, potencijalni *ciljevi revaskularizacije* su dvostruki: (1) poboljšanje preživljavanja ili preživljavanje bez infarkta i (2) smanjenje ili uklanjanje simptoma.

Individualni rizik kod pacijenta kao i simptomatski status moraju biti glavni faktori u procesu donošenja odluke o revaskularizaciji.

Među pacijentima sa stabilnom anginom odluka da se nastavi sa revaskularizacijom obično se donosi u jednoj od tri situacije: 1) kod pacijenata sa anatomijom podesnom da revaskularizacija pruži povoljnost u pogledu preživljavanja; 2) kod pacijenata sa simptomima koji ograničavaju obavljanje aktivnosti uprkos maksimalnoj medikamentnoj terapiji i 3) kod aktivnih pacijenata koji žele revaskularizaciju radi poboljšanja kvaliteta života u poređenju sa medikamentnom terapijom.

Indikacije za revaskularizaciju miokarda

Pacijenti koji su indikovani za koronarnu angiografiju i kod kojih kateterizacija otkrije teške stenoze koronarnih arterija potencijalni su kandidati za revaskularizaciju ukoliko:

- (1) je medikamentna terapija neuspešna u zadovoljavajućoj kontroli simptoma
- (2) neinvazivni testovi otkriju značajno područje miokarda na riziku
- (3) postoji visoka verovatnoća uspeha i prihvatljivi rizik morbiditeta i mortaliteta
- (4) pacijent preferira intervenciju pre nego medikamentni pristup i ukoliko je u potpunosti informisan u vezi sa rizicima ovog načina terapije u svakom individualnom slučaju.

Izbor metode revaskularizacije zasnovan je na:

- (1) riziku od periproceduralnog morbiditeta i mortaliteta
- (2) verovatnoći uspeha, uključujući faktore kao što su tehnička podesnost lezije za angioplastiku ili za hirurški bajpas
- (3) riziku od restenoze ili okluzije grafta
- (4) kompletnosti revaskularizacije. Ukoliko se razmatra PCI za višesudovnu bolest, potrebno je proceniti da li postoji visoka verovatnoća da će PCI obezbediti kompletnu revaskularizaciju najmanje u istom obimu kao i CABG

- (5) dijabetični status
- (6) iskustvo lokalne bolnice u kardijalnoj hirurgiji i interventnoj kardiologiji
- (7) preferenca pacijenta.

Kontraindikacije za revaskularizaciju miokarda:

(1) Pacijenti sa jedno- ili dvosudovnom KBS bez značajne proksimalne stenozе LAD, koji imaju blage simptome ili su bez simptoma i nisu imali adekvatni pokušaj medikamentne terapije ili nisu imali demonstrabilnu ishemiју ili su imali samo ograničeno područje ishemiје/vijabilnost na neinvazivnom testu

(2) granična (50–70%) koronarna stenozа na lokaciji van LM i bez demonstrabilne ishemiје na neinvazivnom testiranju

(3) nesignifikantna (do 50%) koronarna stenozа

(4) visokorizična procedura u pogledu morbiditeta i mortaliteta (rizik od mortaliteta 10–15%) sve dok se rizik procedure ne izbalansira očekivanim značajnim poboljšanjem u preživljavanju ili ukoliko je kvalitet života pacijenta bez procedure ekstremno loš.

Perkutana koronarna intervencija

Iako je perkutana koronarna intervencija (PCI) inicijalno korišćena samo u tretmanu jednosudovne bolesti, napreci u iskustvu, opremi, posebno razvoj stentova kao i adjuvantne terapije, vodili su proširenoj ulozi ovih modaliteta u lečenju poslednjih godina.

Kod pacijenata sa stabilnom anginom i podesnom koronarnom anatomijom, primena stentova i adekvatne adjuvantne terapije dozvoljava kompetentnom lekaru da izvede PCI bilo na jednom ili na više koronarnih arterija, sa visokom verovatnoćom inicijalnog proceduralnog uspeha i prihvatljivog rizika⁽¹³⁰⁾.

Rizik od smrti udružen sa procedurom prilikom rutinske angioplastike je 0,3-1%. Nasuprot koronarne bajpas hirurgije, na osnovu dostupne evidencije, PCI upoređivana sa medikamentnom terapijom izgleda da ne nudi značajnu povoljnost u pogledu preživljavanja kod pacijenata sa stabilnom anginom⁽¹³¹⁾.

Evidencija na osnovu studija ukazuje, ipak, da je PCI mnogo efikasnija u poređenju sa medikamentnim tretmanom u redukovanju događaja koji remete kvalitet života (angina, dispneja i potreba za rehospitalizacijom ili ograničavanje fizičkog kapaciteta). ACME istraživači⁽¹³²⁾ pokazali su superiornu kontrolu simptoma i bolji fizički kapacitet kod pacijenata lečenih sa PCI u poređenju sa medikamentnom terapijom. Smrt i infarkt miokarda bili su slični u obe grupe. Ipak, srednjeročni rezultati kod pacijenata sa dvosudovnom bolešću nisu pokazali superiornu kontrolu simptoma u poređenju sa medikamentnom terapijom (slično poboljšanje u trajanju opterećenja, oslobođenosti od angine i poboljšanje u kvalitetu života u vreme 6-mesečnog praćenja) kao što su doživeli pacijenti sa jednosudovnom bolešću⁽¹³³⁾.

U RITA-2 studiji⁽¹³⁴⁾ pokazano je da PCI rezultuje boljom kontrolom simptoma ishemiје i poboljšava fizički kapacitet u poređenju sa medikamentnom terapijom, ali je

udružena sa višom učestalošću kombinovanih konačnih ishoda smrti i periproceduralnog infarkta miokarda.

AVERT⁽¹³⁵⁾ studija pokazala je da u niskorizičnih pacijenata sa stabilnom anginom, medikamentni tretman koji uključuje agresivnu terapiju za snižavanje lipida (Atorvastatin 80mg) može biti efikasan kao i PCI u redukovanju ishemijskih događaja. Veće poboljšanje u anginoznim simptomima javlja se kod PCI.

Primena stentova sa oslobađanjem leka. - U meta analizi 29 studija koja je uključila 9918 pacijenata, nije postojala razlika između rutinskog koronarnog stentiranja i standardne balon angioplastike u pogledu smrti ili infarkta miokarda ili potrebe za CABG hirurgijom. Ipak, koronarno stentiranje redukuje učestalost restenoze i potrebu za ponavljanjem PCI⁽¹³⁶⁾ i ovi nalazi su potvrđeni i u novijoj meta analizi⁽¹³⁷⁾. Ipak, instent restenoza i dalje ograničava efikasnost PCI za pacijente sa stabilnom KBS, sa potrebom za revaskularizacijom target lezije između 5 i 25%.

Stentovi sa oslobađanjem leka (DES) bili su u fokusu pažnje interventne koronarne terapije nakon RAVEL studije⁽¹³⁸⁾. Tri leka su pokazala značajno pozitivne efekte u prospektivnim randomizovanim studijama: paclitaxel, sirolimus i njegov derivat everolimus. Primena DES pokazuje konzistentno bolji terapijski efekat u poređenju sa metalnim stentovima (BMS), redukujući rizik restenoze i velike neželjene kardijalne događaje uključujući revaskularizaciju target - krvnog suda^(139, 140).

Koronarna bajpas hirurgija (CABG)

Rene Favalaro je prvi opisao upotrebu vene safene za bajpas obolele koronarne arterije 1967. godine. Od tada CABG je postao najčešća operacija pacijenata sa KBS i jedna od najčešće izvođenih hirurških operacija širom sveta.

Postoje dve glavne indikacije za CABG: prognostička i simptomatska. Prognostička povoljnost od CABG uglavnom je posledica redukcije kardijalnog mortaliteta s obzirom da postoji manja evidencija za redukciju infarkta miokarda^(141, 142).

Evidencija prognostičke povoljnosti od CABG u poređenju sa medikamentnom terapijom nije pokazana kod niskorizičnih pacijenata (godišnji mortalitet 1%)⁽³¹⁷⁾. U meta analizi hirurških studija koje su upoređivale CABG sa medikamentnom terapijom, pokazalo se da CABG popravija prognozu kod pacijenata koji su na srednjem ili visokom riziku, ali čak i osobe na srednjem riziku imale su 5-godišnji mortalitet na medikamentnoj terapiji 13,9%, godišnji mortalitet 2,8%, što je po savremenim standardima visoko. Dalji opservacioni podaci iz Duke registra potvrdili su da je povoljnost u smislu smanjenog dugoročnog mortaliteta udruženog sa hirurgijom ograničena na visokorizičnu grupu⁽¹⁴³⁾.

Analize opservacionih i randomizovanih studija pokazale su da je prisustvo *specifične koronarne anatomije* bilo udruženo sa boljom prognozom u slučaju hirurgije u poređenju sa medikamentnim tretmanom⁽¹⁴⁴⁾. Takve bolesti uključuju sledeće:

- (1) značajnu stenozu glavnog stabla (LM)
- (2) značajnu proksimalnu stenozu tri velike koronarne arterije

(3) značajnu stenozu dve velike koronarne arterije, uključujući visokostepenu proksimalnu stenozu leve prednje descendente koronarne arterije.

Značajna stenozu u ovim studijama definiše se kao 70% -suženje velike koronarne arterije ili 50% - suženje glavnog stabla leve koronarne arterije. Prisustvo oštećene funkcije LV povećava apsolutnu prognostičku prednost hirurģije nad medikamentnim tretmanom u svim kategorijama. Ova informacija dolazi iz dve velike randomizovane studije: European Coronary Artery Study i

North American CASS study (145, 146). Ubedljivo je pokazano da hirurģija redukuje simptome i ishemiju i da poboljšava kvalitet života kod pacijenata sa hroničnom anginom. Ovi efekti su evidentni u mnogo širem opsegu podgrupa nego što je to pokazano na poboljšanju preživljavanja (147).

Ipak, uprkos poboljšanjima tokom vremena, operativni morbiditet i mortalitet ostaju važne stavke. Tako je potrebno individualne rizike i povoljnosti pažljivo prodiskutovati u niskorizičnih pacijenata, kod kojih se hirurģija preduzima samo na simptomatskom planu, kao i kod visokorizičnih pacijenata.

Celokupni operativni mortalitet za CABG kreće se između 1 i 4% (51, 560–563) zavisno od studirane populacije i danas postoje dobro razvijeni modeli za stratifikaciju rizika dostupni za procenu rizika kod individualnih pacijenata (148).

Postoji utvrđeni paradoks, da što je viši rizik operacije veća je povoljnost hirurģskog nad medikamentnim tretmanom.

Najveći broj pacijenata nema anginu nakon CABG ali se rekurentna angina može javiti i prve godine nakon operacije. Dugoročna prohodnost leve unutrašnje torakalne arterije (LITA) kao grafta ekstremno je dobra. Deset godina nakon CABG 90% LITA graftova nastavlja da funkcioniše dobro dok je prohodnost venskog grafta 50-60% tokom 10 godina (149).

Trombotska okluzija venskog grafta se može javiti u ranom posoperativnom peperiodu, u 10% na kraju prve godine a nakon 5 godina vena sama po sebi može razviti ateromatoznu bolest. Tokom proteklih 20 godina standardna procedura bila je primena LITA grafta na LAD i korišćenje safenske vene za ostale bajpas graftove. Nakon 10 godina po hirurģiji najmanje 70% pacijenata je živo i povratak simptoma zbog bolesti venskog grafta javlja se kao klinički problem.

Velike opservacione studije su pokazale da primena LITA grafta poboljšava preživljavanje i redukuje incidenciju kasnog infarkta miokarda, rekurentne angine i potrebu za daljnim kardijalnim intervencijama. Skorašnje opservacione studije ukazuju na povoljnost od bilateralnog grafta unutrašnjim torakalnim arterijama (BITA) (159).

Primena ekstrakorporalne cirkulacije (kardiopulmonalnog bajpasa) u hirurģiji koronarnih arterija ostaje najčešće korišćen pristup. Ali tu postoje i pridruženi rizici, kao što je inflamatorni odgovor čitavog organizma i produkcija mikroembolusa. Takozvana „off-pump“ hirurģija može voditi redukciji perioperativnog mortaliteta i morbiditeta. Skorašnje uvođenje stabilizacionih uređaja (pomagala), koji dozvoljavaju izolaciju i kontrolu epikardnih arterija, olak-

šavaju plasiranje bajpas graftova bez zaustavljanja srca i omogućuju hiruzima da obave hirurģiju bez primene kardiopulmonalnog bajpasa. Dosadašnji klinički rezultati nisu pokazali razlike u učestalosti perioperativnih komplikacija niti razlike u ishodima u prve 1-3 godine nakon hirurģije između off-pump i standardne grupe (151). Studije ukazuju da off-pump hirurģija treba da se primenjuje oprezno i selektivno kod pacijenata sa dobrim target - krvnim sudovima i značajnim komorbiditetima.

Dijagnostičke i terapijske perspektive u stabilnoj angini

- 1) Savremene strategije primarne prevencije potrebno je usmeriti ka visokorizičnim osobama a ne ka osobama sa već razvijenim komplikacijama;
- 2) Noviji pristupi treba da omoguće identifikaciju vulnerabilnih plakova a mehaničke i farmakološke intervencije mogu modifikovati ravnotežu između inflamacije i rupture plaka u korist stabilizacije i oporavka;
- 3) Poboljšana sistematska i pažljiva stratifikacija rizika omogućuje ne samo uvid u prognozu već i u donošenje terapijskih odluka;
- 4) Razvijanje novih imidžing modaliteta (npr. IVUS visoke rezolucije, PET sa markiranjem metaboličke aktivnosti plaka, optička koherentna tomografija) omogućuje uvid u obim i strukturu koronarnog ateromatoznog plaka. Iako angiografija omogućuje dobijanje kritične informacije u vezi sa revaskularizacijom, ona je ograničena na procenu obima protruzije plaka u lumen koronarne arterije (težinu stenozu);
- 5) Kritični cilj novih dijagnostičkih tehnika je razlikovanje biološki aktivnih plakova, sa povećanim rizicima od rupture i od trombotskih događaja, od mirnih plakova sa stabilnom anatomskom i biološkom slikom. Takva diferencijacija treba da omogući ciljanu terapiju nestotičnih ali vulnerabilnih plakova i izbegavanje tretmana stabilnih, mirnih i neopstruktivnih lezija;
- 6) Nasuprot uslovima akutnog koronarnog sindroma, dostupna je samo ograničena informacija stratifikacije rizika u smislu navođenja terapijskih izbora u hroničnoj stabilnoj angini (stepen rizika varira od relativno niskog rizika od kardiovaskularnih događaja - sa godišnjim mortalitetom oko 1,5% , do gotovo desetostrukog rizika kod jednog broja pacijenata sa stabilnom anginom, koji zavisi od individualnih karakteristika pacijenta);
- 7) Od velike važnosti je određivanje da li markeri ushodne regulacije inflamatornog i koagulacionog sistema mogu obezbediti dodatnu i precizniju kliničku informaciju (tj. hsCRP, CD40, IL1, serumski amiloid A, markeri aktivacije trombocita) u poređenju sa klasičnim biohemijskim markerima;
- 8) Otkriće različitih genetskih uticaja na fenotipsku ekspresiju može obezbediti precizniju prognostičku informaciju, ukazati na terapijske izbore i omogućiti izbegavanje neželjenih efekata lekova kod posebnih osoba;
- 9) Od kritičnog je značaja da se PCI sa modernom tehnologijom testira naspram najboljih dostupnih (savremenih) hirurģskih revaskularizacionih tehnika, u kontekstu sekundarne prevencije;

- 10) „Pametne” tehnologije već su promenile proliferativne odgovore na implantaciju stenta, putem inhibitora ćelijskih ciklusa. Da li i sofisticiraniji stentovi sa oslobađanjem leka (DES) mogu menjati ponašanje i podložnost drugih plakova ka rupturi (postizanjem viših lokalnih koncentracija sredstva ili leka koji modifikuju inflamaciju plaka) ostaje da se odredi;
- 11) Angiogeneza ima veliki potencijal i još više obećava kao metod poboljšanja koronarne revaskularizacije;
- 12) U saglasju sa daljim razvojem terapije transfera gena mogu se omogućiti buduće visoko inovativne metode povoljnija miokardne perfuzije;
- 13) Pokazano je u eksperimentalnim studijama da cito-

protektivni mehanizmi, koji uključuju pre- i postkondicioniranje, imaju značajan uticaj na preživljavanje ćelija u tkivima koja su pod uticajem ishemije i reperfuzije;

- 14) Mnogo preciznije dijagnostičke i terapijske intervencije pružiće mogućnost boljeg predviđanja rizika kao i pomeranje od konvencionalnih pristupa lečenju ka „pametnijim” i više individualizovanim terapijama pacijenata sa stabilnom anginom pectoris.

Abstract

Patients with suspected stable angina requires prompt and appropriate cardiological investigation to establish correct diagnosis and prognosis. Each patient should have a carefully taken history and physical examination, a comprehensive risk factor evaluation, and a resting ECG.

To confirm the diagnosis, to make effective risk stratification and plan further management, an initial non-invasive strategy, using exercise ECG, stress echo, or myocardial perfusion scintigraphy is most appropriate. In many patients, coronary arteriography may follow, but an initial invasive strategy without prior functional testing is rarely indicated.

After initial risk evaluation, risk-factor correction by life-style modification should be implemented in addition to pharmacological intervention as necessary. In the absence of contraindications or intolerance, patients with stable angina pectoris should be treated with low dose aspirin and statin therapy. A beta-blocker should be used first line or, alternatively, a calcium-channel blocker or long-acting nitrate may be used to provide anti-anginal effects, with additional therapy as necessary. Short-acting nitrates, when tolerated, may be used to provide acute symptomatic relief. Beta-blockers should be recommended in all post-MI patients and in patients with LV dysfunction, unless contraindicated. ACE-inhibition is indicated in patients with co-existing ventricular dysfunction, hypertension, or diabetes and should be strongly considered in patients with other high-risk features.

Coronary arteriography should be undertaken when symptoms are not satisfactorily controlled by medical means, with a view to revascularization. PCI is an effective treatment for stable angina pectoris and is indicated for patients with angina not satisfactorily controlled by medical treatment when there are anatomically suitable lesions. There is no evidence

that PCI reduces the risk of death in patients with stable angina compared with medical or surgical therapy. CABG is highly effective in relieving the symptoms of stable angina and reduces the risk of death over longterm follow-up in particular subgroups of patients, such as those with LM stem stenosis, proximal LAD stenosis, and three-vessel disease, especially if LV function is impaired.

LITERATURA

1. The Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology. Guidelines on the management; European Heart Journal, 2006, p. 3;
2. Hagman M, Jonsson D, Wilhelmsen L. Prevalence of angina pectoris and myocardial infarction in a general population sample of Swedish men. *Acta Med Scand* 1977;201:571-577;
3. Bainton D, Baker IA, Sweetnam PM, Yarnell JW, Elwood PC. Prevalence of ischaemic heart disease: the Caerphilly and Speedwell surveys. *Br Heart J* 1988;59:201-206;
4. Krogh V, Trevisan M, Panico S, Farinara E, Mancini M, Menotti A et al. Prevalence and correlates of angina pectoris in the Italian nine communities study. Research Group ATS-RF2 of the Italian National Research Council. *Epidemiology* 1991;2:26-32;
5. Ford ES, Giles WH, Croft JB. Prevalence of nonfatal coronary heart disease among American adults. *Am Heart J* 2000;139:371-377;
6. Smith WC, Kenicer MB, Tunstall-Pedoe H, Clark EC, Crombie IK. Prevalence of coronary heart disease in Scotland: Scottish Heart Health Study. *Br Heart J* 1990;64:295-298;
7. Mittelmark MB, Psaty BM, Rautaharju PM, Fried LP, Borhani NO, Tracy RP et al. Prevalence of cardiovascular diseases among older adults. The Cardiovascular Health Study. *Am J Epidemiol* 1993;137:311-317;
8. Keys A. Wine, garlic, and CHD in seven countries. *Lancet* 1980;1: 145-146;
9. Lampe FC, Morris RW, Whincup PH, Walker M, Ebrahim S, Shaper AG. Is the prevalence of coronary heart disease falling in British men? *Heart* 2001;86:499-505;
10. Fry J. The natural history of angina in a general practice. *J R Coll Gen Pract* 1976;26:643-646;
11. Medalie JH, Goldbourt U. Angina pectoris among 10,000 men. II. Psychosocial and other risk factors as evidenced by a multivariate analysis of a 5 year incidence study. *Am J Med* 1976;60:910-921;
12. Yano K, Reed DM, McGee DL. 10 year incidence of coronary heart disease in the Honolulu Heart Program. Relationship to biologic and lifestyle characteristics. *Am J Epidemiol* 1984;119:653-666;
13. Margolis JR, Gillum RF, Feinleib M, Brasch R, Fabsitz R. Community surveillance for coronary heart disease: the Framingham Cardiovascular Disease survey. Comparisons with the Framingham Heart Study and previous short-term studies. *Am J Cardiol* 1976; 37:61-67;
14. Kannel WB, Feinleib M. Natural history of angina pectoris in the Framingham study. Prognosis and survival. *Am J Cardiol* 1972;29:154-163;
15. Reunanen A, Suhonen O, Aromaa A, Knekt P, Pyorala K. Incidence of different manifestations of coronary heart disease in middle-aged Finnish men and women. *Acta Med Scand* 1985;218:19-26;
16. Lampe FC, Morris RW, Whincup PH, Walker M, Ebrahim S, Shaper AG. Is the prevalence of coronary heart disease falling in British men? *Heart* 2001;86:499-505;
17. Sigurdsson E, Thorgeirsson G, Sigvaldason H, Sigfusson N. Prevalence of coronary heart disease in Icelandic men 1968-1986. The Reykjavik Study. *Eur Heart J* 1993;14:584-591;
18. Tunstall-Pedoe H, Kuulasmaa K, Mahonen M, Tolonen H, Ruokokoski E, Amouyel P. Contribution of trends in survival and coronary-event rates to changes in coronary heart disease mortality: 10-year results from 37 WHO MONICA project populations. Monitoring trends and determinants in cardiovascular disease. *Lancet* 1999;353:1547-1557;
19. Hlatky MA, Boineau RE, Higginbotham MB, Lee KL, Mark DB, Califf RM et al. A brief self-administered questionnaire to determine functional capacity (the Duke Activity Status Index). *Am J Cardiol* 1989;64:651-654;
20. Spertus JA, Winder JA, Dewhurst TA, Deyo RA, Prodzinski J, McDonell M et al. Development and evaluation of the Seattle Angina Questionnaire: a new functional status measure for coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1995;25:333-341;
21. Spertus JA, Jones P, McDonell M, Fan V, Fihn SD. Health status predicts long-term outcome in outpatients with coronary disease. *Circulation* 2002;106:43-49;
22. Kannel WB, Feinleib M. Natural history of angina pectoris in the Framingham study. Prognosis and survival. *Am J Cardiol* 1972;29:154-163;
23. Murabito JM, Evans JC, Larson MG, Levy D. 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;88:2548-2555;
24. Rose G, Hamilton PS, Keen H, Reid DD, McCartney P, Jarrett RJ. Myocardial ischaemia, risk factors and death from coronary heart disease. *Lancet* 1977;1:105-109;
25. Benchimol D, Dubroca B, Bernard V, Lavie J, Paviot B, Benchimol H et al. Short- and long-term risk factors for sudden death in patients with stable angina. *Int J Cardiol* 2000;76:147-156;
26. Rosengren A, Hagman M, Wedel H, Wilhelmsen L. Serum cholesterol and long-term prognosis in middle-aged men with myocardial infarction and angina pectoris. A 16-year follow-up of the Primary Prevention Study in Goteborg, Sweden. *Eur Heart J* 1997;18:754-761;
27. Tervahauta M, Pekkanen J, Nissinen A. Risk factors of coronary heart disease and total mortality among elderly men with and without preexisting coronary heart disease. Finnish cohorts of the Seven Countries Study. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:1623-1629;
28. Luscher TF, Creager MA, Beckman JA, Cosentino F. Diabetes and vascular disease: pathophysiology, clinical consequences, and medical therapy: Part II. *Circulation* 2003;108:1655-1661;
29. Herlitz J, Karlson BW, Lindqvist J, Sjolind M. Rate and mode of death during 5 years of follow-up among patients with acute chest pain with and without a history of diabetes mellitus. *Diabet Med* 1998;15: 308-314;
30. Rose G, Hamilton PS, Keen H, Reid DD, McCartney P, Jarrett RJ. Myocardial ischaemia, risk factors and death from coronary heart disease. *Lancet* 1977;1:105-109;
31. Harris PJ, Harrell FE Jr, Lee KL, Behar VS, Rosati RA. Survival in medically treated coronary artery disease. *Circulation* 1979;60:1259-1269;
32. Mock MB, Ringqvist I, Fisher LD, Davis KB, Chaitman BR, Kouchoukos NT et al. Survival of medically treated patients in the coronary artery surgery study (CASS) registry. *Circulation* 1982;66:562-568;
33. Malik S, Wong ND, Franklin SS, Kamath TV, L'Italien GJ, Pio JR et al. Impact of the metabolic syndrome on mortality from coronary heart disease, cardiovascular disease, and all causes in United States adults. *Circulation* 2004;110:1245-1250;
34. Khaw KT, Wareham N, Luben R, Bingham S, Oakes S, Welch A et al. Glycated haemoglobin, diabetes, and mortality in men in Norfolk cohort of European prospective investigation of cancer and nutrition (EPIC-Norfolk). *BMJ* 2001;322:15-18;
35. Blake GJ, Ridker PM. Inflammatory bio-markers and cardiovascular risk prediction. *J Intern Med* 2002;252:283-294;
36. Pearson TA. New tools for coronary risk assessment: what are their advantages and limitations? *Circulation* 2002;105:886-892;
37. Kragelund C GB, Kober L, Hildebrandt P, Steffensen R. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and long-term mortality in stable coronary heart disease. *N Engl J Med* 2005;352:666-675;
38. Chakko S, Woska D, Martinez H, de Marchena E, Futterman L, Kessler KM et al. Clinical, radiographic, and hemodynamic correlations in chronic congestive heart failure: conflicting results may lead to inappropriate care. *Am J Med* 1991;90:353-359;
39. Hammermeister KE, DeRouen TA, Dodge HT. Variables predictive of survival in patients with coronary disease. Selection by univariate and multivariate analyses from the clinical, electrocardiographic, exercise, arteriographic, and quantitative angiographic evaluations. *Circulation* 1979;59:421-430;
40. Hemingway H, Shipley M, Christie D, Marmot M. Cardiothoracic ratio and relative heart volume as predictors of coronary heart disease mortality. The Whitehall study 25 year follow-up. *Eur Heart J* 1998;19:859-869;
41. Connolly DC, Elveback LR, Oxman HA. Coronary heart disease in residents of Rochester, Minnesota, IV. Prognostic value of the resting electrocardiogram at the time of initial diagnosis of angina pectoris. *Mayo Clin Proc.* 1984;59:247-250.
42. Hammermeister KE, DeRouen TA, Dodge HT. Variables predictive of survival in patients with coronary disease. Selection by univariate and multivariate analyses from the clinical, electrocardiographic, exercise, arteriographic, and quantitative angiographic evaluations. *Circulation.* 1979;59:421-430
43. Proudfit WJ, Brusckhe AV, MacMillan JP, Williams GW, Sones FM Jr. 15 year survival study of patients with obstructive coronary artery disease. *Circulation* 1983;68:986-997;
44. Ruberman W, Weinblatt E, Goldberg JD, Frank CW, Shapiro S, Chaudhary BS. Ventricular premature complexes in prognosis of angina. *Circulation* 1980;61:1172-1182;
45. Cheitlin MD, Alpert JS, Armstrong WF, et al. ACC/AHA Guidelines for the Clinical Application of Echocardiography. 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. *Circulation*. 1997;95: 1686-1744;
46. Peels CH, Visser CA, Kupper AJ, et al. Usefulness of two-dimensional echocardiography for immediate detection of myocardial ischemia in the emergency room. *Am J Cardiol*. 1990;65: 687-691;
47. 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(1):159-168.
48. Mark DB, Hlatky MA, Harrell FE, et al. Exercise treadmill score for predicting prognosis in coronary artery disease. *Ann Intern Med*. 1987;106:793-800.
49. Mark DB, Shaw L, Harrell FE, et al. Prognostic value of a treadmill exercise score in outpatients with suspected coronary artery disease. *N Engl J Med*. 1991;325:849-853.
50. Lee TH, Boucher CA. Clinical practice. Noninvasive tests in patients with stable coronary artery disease. *N Engl J Med* 2001;344:1840-1845;
51. ESC Working Group on Exercise Physiology, Physiopathology and Electrocardiography. Guidelines for cardiac exercise testing. *Eur Heart J* 1993;14:969-988;
52. Gibbons RJ, Balady GJ, Bricker JT, et al. ACC/AHA 2002 guideline update for exercise testing: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Exercise Testing). 2002. American College of Cardiology
53. Hung J, Chaitman BR, Lam J, Lesperance J, Dupras G, Fines P 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;
54. Stuart RJ Jr, Ellestad MH. National survey of exercise stress testing facilities. *Chest* 1980;77:94-97;
55. Mark DB, Shaw L, Harrell FE Jr, Hlatky MA, Lee KL, Bengtson JR et al. Prognostic value of a treadmill exercise score in outpatients with suspected coronary artery disease. *N Engl J Med* 1991;325:849-853;
56. Hachamovitch R, Berman DS, Shaw LJ, et al. Incremental prognostic value of myocardial perfusion SPECT for the prediction of cardiac death: differential stratification for risk of cardiac death and myocardial infarction. *Circulation*. 1998;97:533-543.
57. Gill JB, Cairns JA, Roberts RS, Costantini L, Sealey BJ, Fallen EF et al. Prognostic importance of myocardial ischemia detected by ambulatory monitoring early after acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1996;334:65-70;
58. Cohn PF, Fox KM, Daly C. Silent myocardial ischemia. *Circulation* 2003;108:1263-1277;
59. Knez A, Becker A, Leber A, White C, Becker CR, Reiser MF et al. Relation of coronary calcium scores by electron beam tomography to obstructive disease in 2,115 symptomatic patients. *Am J Cardiol* 2004;93: 1150-1152;
60. Becker CR. Noninvasive assessment of coronary atherosclerosis by multidetector-row computed tomography. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2004;2:721-727;
61. O'Rourke RA, Brundage BH, Froelicher VF, Greenland P, Grundy SM, Hachamovitch R 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;36:326-340;
62. Noto TJ Jr, Johnson LW, Krone R, Weaver WF, Clark DA, Kramer JR Jr et al. Cardiac catheterization 1990: a report of the Registry of the Society for Cardiac Angiography and Interventions (SCA&I). *Catheter Cardiovasc Diagn* 1991;24:75-83;
63. Yock PG, Linker DT, Angelsen BA. Two-dimensional intravascular ultrasound: technical development and initial clinical experience. *J Am Soc Echocardiogr* 1989;2:296-304;
64. Fraker TD Jr, Fihn SD, Gibbons RJ, et al: ACC/AHA 2007 chronic angina focused update of the ACC/AHA 2002 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 Writing Group to Develop the Focused Update of the 2002 Guidelines for the Management of Patients With Chronic Stable Angina. *J Am Coll Cardiol* 50:2264, 2007.
65. 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;344:563-570;
66. Diamond GA, Forrester JS. Analysis of probability as an aid in the clinical diagnosis of coronary-artery disease. *N Engl J Med*. 1979;300:1350-1358;
67. Pryor DB, Harrell FE, Lee KL, et al. Estimating the likelihood of significant coronary artery disease. *Am J Med*. 1983;75:771-780;
68. 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;
69. Braunwald E, Domanski MJ, Fowler SE, Geller NL, Gersh BJ, Hsia J et al. Angiotensin-converting-enzyme inhibition in stable coronary artery disease. *N Engl J Med* 2004;351:2058-2068;
70. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. *Lancet* 2000;355:253-259;
71. Califf RM, Armstrong PW, Carver JR, D'Agostino RB, Strauss WE. 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;27:1007-1019;
72. Hense HW. Risk factor scoring for coronary heart disease. *BMJ* 2003;327:1238-1239;
73. 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;41:159-168;
74. 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;344:563-570
75. Mock MB, Ringqvist I, Fisher LD, Davis KB, Chaitman BR, Kouchoukos NT et al. Survival of medically treated patients in the coronary artery surgery study (CASS) registry. *Circulation* 1982;66:562-568;
76. Califf RM, Armstrong PW, Carver JR, D'Agostino RB, Strauss WE. 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;27:1007-1019;
77. Hammermeister KE, DeRouen TA, Dodge HT. Variables predictive of survival in patients with coronary disease. Selection by univariate and multivariate analyses from the clinical, electrocardiographic, exercise, arteriographic, and quantitative angiographic evaluations. *Circulation* 1979;59:421-430;
78. Califf RM, Mark DB, Harrell FE Jr, Hlatky MA, Lee KL, Rosati RA et al. Importance of clinical measures of ischemia in the prognosis of patients with documented coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1988;11:20-26;
79. Kennedy JW, Killip T, Fisher LD, Alderman EL, Gillespie MJ, Mock MB. 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;
80. Gibbons RJ, Abrams J, Chatterjee K, Daley J, Deedwania PC, Douglas JS 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;41:159-168;
81. Patrono C, Collet B, FitzGerald GA, Hirsh J, Roth G. Platelet-active drugs: the relationships among dose, effectiveness, and side effects: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004;126(Suppl. 3):234S-264S;
82. 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.
83. Antiplatelet Trialists' Collaboration. 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. *BMJ*. 1994;308:81-106.
84. 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;340:1421-1425.
85. Fitzgerald GA. Coxibs and cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2004;351:1709-1711;
86. Juni P, Nartey L, Reichenbach S, Sterchi R, Dieppe PA, Egger M. Risk of cardiovascular events and rofecoxib: cumulative meta-analysis. *Lancet* 2004;364:2021-2029;
87. Cheng JC, Siegel LB, Katari B, Traynoff SA, Ro JO. Nonsteroidal antiinflammatory drugs and aspirin: a comparison of the antiplatelet effects. *Am J Ther* 1997;4:62-65;
88. Patrono C. Aspirin resistance: definition, mechanisms and clinical readouts. *J Thromb Haemost* 2003;1:1710-1713;
89. Patrono C, Collier B, FitzGerald GA, Hirsh J, Roth G. Platelet-active drugs: the relationships among dose, effectiveness, and side effects: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004;126(Suppl. 3):234S-264S;
90. Nguyen TA, Diodati JG, Pharand C. Resistance to clopidogrel: a review of the evidence. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:1157-1164;
91. Patrono C, Collier B, FitzGerald GA, Hirsh J, Roth G. Platelet-active drugs: the relationships among dose, effectiveness, and side effects: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004;126(Suppl. 3):234S-264S;
92. 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;
93. CAPRIE Investigators. A randomized, blinded trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischemic events. *Lancet*. 1996;348:1329-1339
94. 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;
95. Kaufmann PA, Mandinov L, Seiler C, Hess OM. Impact of exercise-induced coronary vasomotion on anti-ischaemic therapy. *Coron Artery Dis* 2000;11:363-369;
96. 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(3):720-732
97. The Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease. *Lancet* 1994;344:1383-1389;
98. Sacks FM, Tonkin AM, Shepherd J, Braunwald E, Cobbe S, Hawkins CM et al. Effect of pravastatin on coronary disease events in subgroups defined by coronary risk factors: the Prospective Pravastatin Pooling Project. *Circulation* 2000;102:1893-1900;
99. 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(9326):7-22;
100. Collins R, Armitage J, Parish S, Sleight P, Peto R. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2003;361:2005-2016;
101. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, Brewer HB Jr, Clark LT, Hunninghake DB et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:720-732;
102. Bonetti PO, Lerman LO, Napoli C, Lerman A. Statin effects beyond lipid lowering—are they clinically relevant? *Eur Heart J* 2003;24:225-248;
103. Rosenson RS, Tangney CC. Antiatherothrombotic properties of statins: implications for cardiovascular event reduction. *JAMA* 1998;279: 1643-1650;
104. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, Shear C, Barter P, Fruchart JC et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med* 2005;352:1425-1435;
105. Farnier M. Combination therapy with an HMG-CoA reductase inhibitor and a fibrinolytic derivative: a critical review of potential benefits and drawbacks. *Am J Cardiovasc Drugs* 2003;3:169-178;
106. Studer M, Briel M, Leimenstoll B, Glass TR, Bucher HC. Effect of different antilipidemic agents and diets on mortality: a systematic review. *Arch Intern Med* 2005;165:725-730;
107. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effect of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med*. 2000; 342:145-153.
108. Fox KM. Efficacy on perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet*. 2003;362:782-788.
109. The PEACE Trial Investigators. Angiotensin-converting-enzyme inhibition in stable coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2004; 351:2058-2068.
110. American Diabetes Association. Standards of medical care for patients with diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2003;26(Suppl. 1):s33-s50;
111. 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;41:159-168
112. Pfeffer MA, McMurray JJ, Velazquez EJ, Rouleau JL, Kober L, Maggioni AP et al. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *N Engl J Med* 2003;349:1893-1906;
113. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJ et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. *Lancet* 2003;362:777-781;
114. de Vries RJ, van den Heuvel AF, Lok DJ, et al. Nifedipine gastrointestinal therapeutic system versus atenolol in stable angina pectoris. The Netherlands Working Group on Cardiovascular Research (WCN). *Int J Cardiol*. 1996; 57:143-150;
115. 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;
116. van de Ven LL, Vermeulen A, Tans JG, et al. Which drug to choose for stable angina pectoris: a comparative study between bisoprolol and nitrates. *Int J Cardiol*. 1995;47:217-223.
117. Effect of verapamil on mortality and major events after acute myocardial infarction (the Danish Verapamil Infarction Trial II-DAVIT II). *Am J Cardiol* 1990;66:779-785;
118. The Multicenter Diltiazem Postinfarction Trial Research Group. The effect of diltiazem on mortality and reinfarction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1988;319:385-392;
119. Furberg CD, Psaty BM, Meyer JV. Nifedipine. Dose-related increase in mortality in patients with coronary heart disease. *Circulation* 1995;92:1326-1331;
120. Poole-Wilson PA, Lubsen J, Kirwan BA, van Dalen FJ, Wagener G, Danchin N 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;364:849-857;
121. Heidenreich PA, McDonald KM, Hastie T, Fadel B, Hagan V, Lee BK et al. Meta-analysis of trials comparing beta-blockers, calcium antagonists, and nitrates for stable angina. *JAMA* 1999;281:1927-1936;
122. Messin R, Opolski G, Fenyvesi T, Carreer-Bruhwyler F, Dubois C, Famaey JP et al. Efficacy and safety of molsidomine once-a-day in patients with stable angina pectoris. *Int J Cardiol* 2005;98:79-89;
123. 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;60:955-974;
124. Nicorandil for angina—an update. *Drug Ther Bull*. 2003;41:86-88;
125. Effect of nicorandil on coronary events in patients with stable angina: the Impact Of Nicorandil in Angina (IONA) randomised trial. *Lancet* 2002;359:1269-1275;
126. Tardif JC, Ford I, Tendera M, Bourassa MG, Fox K. Efficacy of ivabradine, a new selective If inhibitor, compared with atenolol in patients with chronic stable angina. *Eur Heart J* 2005;26:2529-2536;
127. 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;14:171-179;
128. Chazov EI, Lepakchin VK, Zharova EA, Fitilev SB, Levin AM, Rumiantzeva EG 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;

129. Chaitman BR, Pepine CJ, Parker JO, Skopal J, Chumakova G, Kuch J 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;291:309–316;

130. Smith SC Jr, Dove JT, Jacobs AK, Kennedy JW, Kereiakes D, Kern MJ et al. ACC/AHA guidelines of 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;37:2215–2239;

131. Bucher HC, Hengstler P, Schindler C, Guyatt GH. Percutaneous transluminal coronary angioplasty versus medical treatment for non-acute coronary heart disease: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2000;321:73–77;

132. Parisi AF, Folland ED, Hartigan P. A comparison of angioplasty with medical therapy in the treatment of single-vessel coronary artery disease. Veterans Affairs ACME Investigators. *N Engl J Med* 1992;326:10–16;

133. 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;29:1505–1511;

134. RITA-2 trial participants. Coronary angioplasty versus medical therapy for angina: the second Randomised Intervention Treatment of Angina (RITA-2) trial participants. *Lancet* 1997;350:461–468;

135. Pitt B, Waters D, Brown WV, van Boven AJ, Schwartz L, Title LM et al. Aggressive lipid-lowering therapy compared

with angioplasty in stable coronary artery disease. Atorvastatin versus Revascularization Treatment Investigators. *N Engl J Med* 1999;341:70–76;

136. Brophy JM, Belisle P, Joseph L. Evidence for use of coronary stents. A hierarchical bayesian meta-analysis. *Ann Intern Med* 2003;138: 777–786;

137. Al Suwaidi J, Holmes DR Jr, Salam AM, Lennon R, Berger PB. 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: 815–822;

138. Morice MC, Serruys PW, Sousa JE, Fajadet J, Ban Hayashi E, Perin M et al. A randomized comparison of a sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularization. *N Engl J Med* 2002;346:1773–1780;

139. Lansky AJ, Costa RA, Mintz GS, Tsuchiya Y, Midei M, Cox DA et al. Non-polymer-based paclitaxel-coated coronary stents for the treatment of patients with de novo coronary lesions: angiographic follow-up of the DELIVER clinical trial. *Circulation* 2004;109:1948–1954;

140. Moses JW, Leon MB, Popma JJ, Fitzgerald PJ, Holmes DR, O’Shaughnessy C et al. Sirolimus-eluting stents versus standard stents in patients with stenosis in a native coronary artery. *N Engl J Med* 2003;349:1315–1323;

141. Yusuf S, Zucker D, Peduzzi P, Fisher LD, Takaro T, Kennedy JW 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;344:563–570;

142. Rihal CS, Raco DL, Gersh BJ, Yusuf S. Indications for coronary artery bypass surgery and percutaneous coronary intervention in chronic stable angina: review of the evidence and methodological considerations. *Circulation* 2003;108:2439–2445;

143. Jones RH, Kesler K, Phillips HR III, Mark DB, Smith PK, Nelson CL 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;111:1013–1025;

144. Becker CR. Noninvasive assessment of coronary atherosclerosis by multidetector-row computed tomography. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2004;2:721–727;

145. European Coronary Surgery Study Group. Long-term results of prospective randomised study of coronary artery bypass surgery in stable angina pectoris. *Lancet* 1982;2:1173–1180;

146. Myocardial infarction and mortality in the coronary artery surgery study (CASS) randomized trial. *N Engl J Med* 1984;310:750–758;

147. Rihal CS, Raco DL, Gersh BJ, Yusuf S. Indications for coronary artery bypass surgery and percutaneous coronary intervention in chronic stable angina: review of the evidence and methodological considerations. *Circulation* 2003;108:2439–2445;

148. Nilsson J, Algotsson L, Hoglund P, Luhrs C, Brandt J. Early mortality in coronary bypass surgery: the EuroSCORE versus The Society of Thoracic Surgeons risk algorithm. *Ann Thorac Surg* 2004;77:1235–1239; discussion 1239–1240;

149. Goldman S, Zadina K, Moritz T, Ovitt T, Sethi G, Copeland JG et al. Longterm patency of saphenous vein and left internal mammary artery grafts after coronary artery bypass surgery: results from a Department of Veterans Affairs Cooperative Study. *J Am Coll Cardiol* 2004;44: 2149–2156;

150. Lytle BW, Blackstone EH, Loop FD, Houghtaling PL, Arnold JH, Akhrass R et al. Two internal thoracic artery grafts are better than one. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999;117:855–872;

151. Angelini GD, Taylor FC, Reeves BC, Ascione R. 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;359:1194–1199;