

Q 2013 ESC Kararlı Koroner Arter Hastalığı Yönetimi Kılavuzu

Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC) Kararlı Koroner Arter Hastalığı Yönetimi Görev Grubu

Görev Grubu Üyeleri: Gilles Montalescot* (Başkan) (Fransa), Udo Sechtem* (Başkan) (Almanya), Stephan Achenbach (Almanya), Felicita Andreotti (İtalya), Chris Arden (İngiltere), Andrzej Budaj (Polonya), Raffaele Bugiardini (İtalya), Filippo Crea (İtalya), Thomas Cuisset (Fransa), Carlo Di Mario (İngiltere), J. Rafael Ferreira (Portekiz), Bernard J. Gersh (ABD), Anselm K. Gitt (Almanya), Jean-Sebastien Hulot (Fransa), Nikolaus Marx (Almanya), Lionel H. Opie (Güney Afrika), Matthias Pfisterer (İsviçre), Eva Prescott (Danimarka), Frank Ruschitzka (İsviçre), Manel Sabate (İspanya), Roxy Senior (İngiltere), David Paul Taggart (İngiltere), Ernst E. van der Wall (Hollanda), Christiaan J.M. Vrints (Belçika).

ESC Uygulama Kılavuzları Komitesi (UKK): Jose Luis Zamorano (Başkan) (İspanya), Stephan Achenbach (Almanya), Helmut Baumgartner (Almanya), Jeroen J. Bax (Hollanda), Hector Bueno (İspanya), Veronica Dean (Fransa), Christi Deaton (İngiltere), Çetin Erol (Türkiye), Robert Fagard (Belçika), Roberto Ferrari (İtalya), David Hasdai (İsrail), Arno W. Hoes (Hollanda), Paulus Kirchhof (Almanya/İngiltere), Juhani Knuuti (Finlandiya), Philippe Kolh (Belçika), Patrizio Lancellotti (Belçika), Ales Linhart (Çek Cumhuriyeti), Petros Nihoyannopoulos (İngiltere), Massimo F. Piepoli (İtalya), Piotr Ponikowski (Polonya), Per Anton Sirnes (Norveç), Juan Luis Tamargo (İspanya), Michal Tendera (Polonya), Adam Torbicki (Polonya), William Wijns (Belçika), Stephan Windecker (İsviçre).

Belgeyi Gözden Geçirenler: Juhani Knuuti (UKK İnceleme Koordinatörü) (Finlandiya), Marco Valgimigli (İnceleme Koordinatörü) (İtalya), Hector Bueno (İspanya), Marc J. Claeys (Belçika), Norbert Donner-Banzhoff (Almanya), Çetin Erol (Türkiye), Herbert Frank (Avusturya), Christian Funck-Brentano (Fransa), Oliver Gaemperli (İsviçre), Jose R. Gonzalez-Juanatey (İspanya), Michalis Hamilos (Yunanistan), David Hasdai (İsrail), Steen Husted (Danimarka), Stefan K. James (İsveç), Kari Kervinen (Finlandiya), Philippe Kolh (Belçika), Steen Dalby Kristensen (Danimarka), Patrizio Lancellotti (Belçika), Aldo Pietro Maggioni (İtalya), Massimo F. Piepoli (İtalya), Axel R. Pries (Almanya),

* Sorumlu yazarlar: İki başkan belgeye eşit derecede katkıda bulunmuştur. Başkan, Fransa: Profesör Gilles Montalescot, Institut de Cardiologie, Pitie-Salpetriere University Hospital, Bureau 2-236,47-83 Boulevard de l'Hopital, 75013 Paris, France. Tel: +33 1 421630 06, Faks: +33 1 421629 31. E-posta: gilles.montalescot@psl.aphp.fr. Başkan, Almanya: Profesör Udo Sechtem, Abteilung für Kardiologie, Robert Bosch Krankenhaus, Auerbachstr. 110, DE-70376 Stuttgart, Deutschland. Tel: +49 711 8101 3456, Faks: +49711 8101 3795, E-posta: udo.sechtem@rbk.de

Bu belgenin oluşturulmasında katkıda bulunan diğer kuruluşlar:

ESC Birlikleri: Akut Kardiyovasküler Bakım Birliği (ACCA), Avrupa Kardiyovasküler Görüntüleme Birliği (EACVI), Avrupa Kardiyovasküler Korunma & Rehabilitasyon Birliği (EACPR), Avrupa Perkütan Kardiyovasküler Girişimler Birliği (EAPCI), Kalp Yetersizliği Birliği (HFA)

ESC Çalışma Grupları: Kardiyovasküler Farmakoloji ve İlaç Tedavisi, Kardiyovasküler Cerrahi, Koroner Patofizyoloji ve Mikrodolaşım, Nükleer Kardiyoloji ve Kardiyak BT, Tromboz, Kardiyovasküler Manyetik Rezonans

ESC Konseyleri: Kardiyoloji Uygulamaları, Birincil Kardiyovasküler Bakım

Avrupa Kardiyoloji Derneği'nin (ESC) bu kılavuzunun içeriği, yalnızca kişisel ve eğitsel amaçlar için kullanılacak üzere yayınlanmıştır. Ticari amaçla kullanımı yasaktır. ESC Kılavuzlarının hiçbir kısmı, ESC'nin yazılı izni alınmaksızın tercüme edilemez veya herhangi bir türde çoğaltılamaz. Yazılı izin, Avrupa Kalp Dergisinin yayıncısı ve bu tür izinleri ESC adına vermeye yetkili taraf olan Oxford Üniversitesi Yayınlarına (Oxford University Press) yazılı bir istekle başvurularak elde edilebilir.

Feragatname: ESC Kılavuzları ESC'nin görüşlerini yansıtmaktadır ve yazıldıkları andaki mevcut kanıtların dikkatle incelenmesi sonrası oluşturulmuştur. Sağlık uzmanlarının klinik kararlarını verirken bunları bir bütün olarak göz önünde bulundurmaları önerilir. Bununla birlikte, kılavuzlar, sağlık uzmanlarının hasta ile ya da uygun veya gerekli olduğunda hastanın velisi veya bakıcısına danışarak her hastanın koşullarına uygun kararlar alma konusundaki bireysel yükümlülüklerini ortadan kaldırmaz. Reçete yazıldığı sırada ilaçlar ve cihazlara uygulanmakta olan kurallara ve düzenlemelere uymak da sağlık uzmanlarının sorumluluğundadır.

© Avrupa Kardiyoloji Derneği 2013. Tüm hakları saklıdır. Gerekli izinler için lütfen bu e-posta adresinden irtibata geçin: journals.permissions@oup.com

Fransasco Romeo (İtalya), Lars Ryden (İsveç), Maarten L. Simoons (Hollanda), Per Anton Sirnes (Norveç), Ph. Gabriel Steg (Fransa), Adam Timmis (İngiltere), William Wijns (Belçika), Stephan Windecker (İsviçre), Aylin Yıldırım (Türkiye), Jose Luis Zamorano (İspanya).

Yazarların ve belgeyi gözden geçirenlerin çıkar çatışmalarına ilişkin bilgilendirme formları ESC web sitesinde mevcuttur www.escardio.org/guidelines.

Basım öncesi çevrimiçi yayımlanma 30 Ağustos 2013

Anahtar kelimeler

Kılavuzlar • Anjina pektoris • Miyokart iskemisi • Kararlı koroner arter hastalığı • Risk faktörleri • Anti-iskemik ilaçlar • Koroner revaskülarizasyon

İçindekiler

1. Önsöz.....	78	6.4.4 Koroner anatomi ile olay riski sınıflaması.....	95
2. Giriş.....	79	6.4.4.1 Koroner bilgisayarlı tomografik anjiyografi.....	95
3. Tanımlar ve patofizyoloji (bkz web ekleri).....	79	6.4.4.2 İnvaziv koroner anjiyografi.....	95
4. Epidemiyoloji.....	80	6.5 Bilinen koroner arter hastalığı olmayan asemptomatik bireylerde tanı (bkz web ekleri).....	96
5. Doğal seyir ve prognoz.....	80	6.6 Bilinen koroner arter hastalığı olan hastalarda yönetim.....	97
6. Tanı ve değerlendirme (bkz web ekleri).....	81	6.7 Özel tanısal değerlendirmeler: 'normal' koroner arterlerle anjina (bkz web ekleri).....	97
6.1 Belirti ve bulgular (bkz web ekleri).....	81	6.7.1 Mikrovasküler anjina.....	98
6.2 Non-invaziv kardiyak incelemeler.....	82	6.7.1.1 Klinik tablo (bkz web ekleri).....	98
6.2.1 Temel tetkikler.....	82	6.7.1.2 Patogenez ve prognoz (bkz web ekleri).....	98
6.2.1.1 Biyokimyasal tetkikler (bkz web ekleri).....	82	6.7.1.3 Koroner mikrovasküler hastalığın tanı ve yönetimi (bkz web ekleri).....	98
6.2.1.2 İstirahatte elektrokardiyogramı.....	84	6.7.2 Vazospastik anjina.....	98
6.2.1.3 İstirahatte ekokardiyografi (bkz web ekleri).....	84	6.7.2.1 Klinik tablo.....	98
6.2.1.4 İstirahatte kardiyak manyetik rezonans.....	84	6.7.2.2 Patogenez ve prognoz (bkz web ekleri).....	98
6.2.1.5 Ambulatuvar elektrokardiyogram monitörizasyonu ..	85	6.7.2.3 Vazospastik anjina tanısı.....	98
6.2.1.6 Göğüs röntgeni.....	85	6.7.2.3.1 Elektrokardiyografi.....	98
6.2.2 Karar vermede üç temel adım	85	6.7.2.3.2 Koroner arteriyografi.....	99
6.2.3 Tanısal testlerin ilkeleri.....	85	7. Yaşam tarzı ve farmakolojik yönetim.....	99
6.2.4 İskemi tanısında stres testleri.....	87	7.1 Risk faktörleri ve iskemi tedavisi.....	99
6.2.4.1 Egzesiz EKG testi.....	87	7.1.1 Kararlı koroner arter hastalarının genel tedavisi.....	99
6.2.4.2 Stres görüntülemesi (bkz web ekleri).....	89	7.1.2 Yaşam tarzı değişimi ve risk faktörlerinin kontrolü....	99
6.2.4.2.1 Stres ekokardiyografi.....	89	7.1.2.1 Sigara.....	99
6.2.4.2.2 Miyokart perfüzyon sintigrafisi (tek foton emisyonlu bilgisayarlı tomografi ve pozitron emisyon tomografisi).....	90	7.1.2.2 Diyet (Tablo 25).....	99
6.2.4.2.3 Stres kardiyak manyetik rezonans.....	90	7.1.2.3 Fiziksel aktivite.....	100
6.2.4.2.4 Hibrit yöntemler.....	90	7.1.2.4 Cinsel aktivite.....	100
6.2.5 Koroner anatomiye değerlendiren non-invaziv teknikler.....	90	7.1.2.5 Kilo kontrolü.....	100
6.2.5.1 Bilgisayarlı tomografi.....	90	7.1.2.6 Lipit yönetimi.....	100
6.2.5.1.1 Kalsiyum skorlaması.....	90	7.1.2.7 Arteriyel hipertansiyon	100
6.2.5.1.2 Koroner bilgisayarlı tomografik anjiyografi.....	90	7.1.2.8 Diyabet ve diğer bozukluklar	101
6.2.5.2 Manyetik rezonans koroner anjiyografi.....	91	7.1.2.9 Psikososyal faktörler	101
6.3 İnvaziv koroner anjiyografi (bkz web ekleri).....	91	7.1.2.10 Kardiyak rehabilitasyon	101
6.4 Olay riski sınıflaması (bkz web ekleri).....	92	7.1.2.11 İnfluenza aşısı.....	101
6.4.1 Klinik değerlendirme ile olay riski sınıflaması.....	93	7.1.2.12 Hormon replasman tedavisi	101
6.4.2 Ventrikül işlevleri ile olay riski sınıflaması.....	93	7.1.3 Kararlı koroner arter hastalığı olan hastaların farmakolojik tedavisi	101
6.4.3 Stres testleri ile olay riski sınıflaması.....	94	7.1.3.1 Tedavinin hedefleri.....	101
6.4.3.1 Efor testi.....	94	7.1.3.2 İlaçlar	102
6.4.3.2 Stres ekokardiyografi	94		
6.4.3.3 Stres perfüzyon sintigrafisi (tek fotonlu emisyon bilgisayarlı tomografi ve pozitron emisyon tomografisi).....	95		
6.4.3.4 Stres kardiyak manyetik rezonans	95		

7.1.3.3 Anti-iskemik ilaçlar	102
7.1.3.3.1 Nitratlar	102
7.1.3.3.2 β -blokerler	102
7.1.3.3.3 Kalsiyum kanal blokerleri	102
7.1.3.3.4 İvabradin	105
7.1.3.3.5 Nikorandil	105
7.1.3.3.6 Trimetazidin	105
7.1.3.3.7 Ranolazin	105
7.1.3.3.8 Allopurinol	105
7.1.3.3.9 Molsidomin	105
7.1.3.4 Kan basıncı düşük hastalar	105
7.1.3.5 Kalp hızı düşük hastalar	105
7.2 Olaylardan korunma	106
7.2.1 Antitrombositler ajanlar	106
7.2.1.1 Düşük doz aspirin	106
7.2.1.2 P2Y ₁₂ inhibitörleri	106
7.2.1.3 Antitrombositler ajanların kombinasyonu	106
7.2.1.4 Antitrombositler ajanlara kötü yanıt	106
7.2.2 Lipit-düşürücü ajanlar (bkz lipit yönetimi, yukarıda)	106
7.2.3 Renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi blokerleri	106
7.3 Diğer ilaçlar	107
7.3.1 Analjezikler	107
7.4 Strateji	107
7.5 KKAH'nın özel formlarının tedavisi	107
7.5.1 Mikrovasküler anjina	107
7.5.2 Vazospastik anjina tedavisi	108
8. Revaskülarizasyon	108
8.1 Perkütan koroner girişim	108
8.1.1 Stent tipi ve ikili antitrombositler tedavi	108
8.1.2 Darlık ciddiyetinin intra-koroner değerlendirilmesi (fraksiyonel akım rezervi, intravasküler ultrason ve optik koherans tomografi) (bkz web ekleri)	109
8.2 Koroner arter baypas cerrahisi	110
8.2.1 Arteriyel ve venöz greftler	110
8.2.2 On-pump ve off-pump cerrahi (bkz web ekleri)	111
8.3 Revaskülarizasyon tıbbi tedavi karşılaştırması	111
8.3.1 Revaskülarizasyon için genel kurallar (bkz web ekleri)	111
8.3.1.1 Miyokart enfarktüsü sonrası	111
8.3.1.2 Sol ventrikül işlev bozukluğu	112
8.3.1.3 Çok damar hastalığı ve/veya geniş iskemi alanı	112
8.3.1.4 Sol ana koroner arter hastalığı	113
8.3.2 Düşük riskli gruplarda revaskülarizasyon	113
8.3.2.1 Randomize çalışmalar (bkz web ekleri)	113
8.3.2.2 Randomize çalışmaların sınırlılıkları (bkz web ekleri)	115
8.3.2.3 Genel yorum	115
8.3.2.4 Kanıtlanmış iskemisi olan kararlı koroner arter hastalarının tedavisi için devam eden çalışmalar	115
8.4 Perkütan koroner girişim, koroner arter bypass greftleme karşılaştırması (bkz web ekleri)	115
8.4.1 Son veriler ve öneriler	115
8.4.2 Randomize çalışmalardaki hedef gruplar (bkz web ekleri)	117
8.5 Skorlamalar ve kararlar (bkz web ekleri)	117
8.5.1 Skorlamalar (bkz web ekleri)	117
8.5.2 Revaskülarizasyonun uygun kullanımı	

(bkz web ekleri)	118
9. Özel gruplar veya değerlendirmeler	118
9.1 Kadınlar (bkz web ekleri)	118
9.2 Diyabetik hastalar (bkz web ekleri)	118
9.3 Kronik böbrek hastalığı olan hastalar (bkz web ekleri)	118
9.4 Yaşlı hastalar (bkz web ekleri)	118
9.5 Revaskülarizasyon sonrası hasta (bkz web ekleri)	118
9.6 Önceden koroner arter baypas greftleme revaskülarizasyonu geçirmiş hastanın tekrar revaskülarizasyonu (bkz web ekleri)	119
9.7 Kronik total oklüzyonlar (bkz web ekleri)	119
9.8 Dirençli anjina (bkz web ekleri)	119
9.9 Birincil bakım (bkz web ekleri)	120
9.10 Kanıtlardaki boşluklar (bkz web ekleri)	120
Kaynaklar	120

Tablolar dizini

Tablo 1 Önerilerin sınıfları	78
Tablo 2 Kanıt düzeyleri	79
Tablo 3 Kararlı koroner arter hastalığının temel özellikleri	80
Tablo 4 Göğüs ağrısının geleneksel klinik sınıflaması	81
Tablo 5 Kanada Kardiyovasküler Cemiyetine göre anjina şiddetinin sınıflaması	82
Tablo 6 Göğüs ağrısının geleneksel klinik sınıflaması	83
Tablo 7 Kronik kararlı koroner arter hastalığı olan hastalarda rutin yeniden değerlendirme için kan testleri	83
Tablo 8 Kararlı koroner arter hastalığının başlangıç tanısıl değerlendirmesi için istirahat elektrokardiyogramı	84
Tablo 9 Ekokardiyografi	84
Tablo 10 Kararlı koroner arter hastalığının ilk tanısıl değerlendirmesinde ambulatuar elektrokardiyografi monitörizasyonu	85
Tablo 11 Kararlı koroner arter hastalığının ilk tanısıl değerlendirmesinde göğüs röntgeni	85
Tablo 12 Koroner arter hastalığı varlığının tanısında sıklıkla kullanılan testlerin özellikleri	86
Tablo 13 Kararlı göğüs ağrısı semptomları olan hastalarda klinik test öncesi olasılıklar	86
Tablo 14 Anjinanın ilk tanısıl incelemesinde veya semptomların değerlendirmesinde egzersiz elektrokardiyogramı uygulaması	89
Tablo 15 Görüntüleme ile birlikte eforlu veya farmakolojik stres testlerinin kullanımı	89
Tablo 16 Kararlı koroner arter hastalığının tanısında koroner bilgisayarlı tomografik anjiyografi kullanımı	91
Tablo 17 Farklı test tipleri için riskin tanımları	92
Tablo 18 Kararlı koroner arter hastalığında istirahat ekokardiyografisinde ventrikül işlevlerinin ölçümüyle risk sınıflaması	94
Tablo 19 İskemi testi kullanarak risk sınıflaması	94
Tablo 20 Kararlı koroner arter hastalığı olan hastalarda girişimsel veya girişimsel olmayan koroner arteriyografi ile risk sınıflaması	96
Tablo 21 Kararlı koroner arter hastalığı riski altındaki asemptomatik hastalarda testler	96
Tablo 22 Kararlı koroner arter hastalığı olan hastalarda yeniden değerlendirme	97

Tablo 23 Koroner mikrovasküler hastalık şüphesi olan hastalarda araştırma.....	98
Tablo 24 Vazospastik anjina şüphesinde tanısal testler.....	99
Tablo 25 Önerilen diyet alımı.....	100
Tablo 26 Farklı kan basıncı ölçüm yöntemleri ile hipertansiyon tanımı için kan basıncı eşik değerleri.....	101
Tablo 27 Anti-iskemik ilaçların başlıca yan etkileri, kontrendikasyonları, ilaç-ilaç etkileşimleri ve güvenlik önlemleri.....	103
Tablo 28 Kararlı koroner arter hastalığı olan hastalarda farmakolojik tedavi.....	104
Tablo 29 Mikrovasküler anjinası olan hastalarda tedavi.....	108
Tablo 30 Kararlı koroner arter hastalarında stentleme ve periprosedürel antitrombotik stratejiler.....	109
Tablo 31 Kararlı koroner arter hastalarında fraksiyone akım rezervi, intravasküler ultrason, optik koherans tomografi kullanımı.....	110
Tablo 32 Optimal tıbbi tedavi altındaki kararlı koroner arter hastaları için revaskülarizasyon endikasyonları (ESC/EACTS 2010 Kılavuzundan uyarlanmıştır).....	113
Tablo 33 Daha yeni yedi randomize çalışmanın özellikleri.....	114
Tablo 34 Revaskülarize edilmiş kararlı koroner arter hastalarının izlemi.....	119
Tablo 35 Dirençli anjinada tedavi seçenekleri.....	120

Şekiller dizini

Şekil 1 İlk tanısal değerlendirme.....	87
Şekil 2 Test öncesi orta olasılıklı hastalarda girişimsel olmayan tetkikler.....	88
Şekil 3 Risk belirlemesine yönetim.....	93
Şekil 4 Kararlı koroner arter hastalığı olan hastaların tıbbi tedavisi.....	107
Şekil 5 Kanıtlanmış iskemisi olan kararlı koroner arter hastalarında girişim için evrensel strateji.....	112
Şekil 6 Sol ana koroner tutulumu olmayan kararlı koroner arter hastalarında perkütan koroner girişim veya koroner arter baypas greftleme cerrahisi.....	116
Şekil 7 Sol ana koroner tutulumu olan kararlı koroner arter hastalarında perkütan koroner girişim veya koroner arter baypas greftleme cerrahisi.....	117

Kısaltmalar ve akronimler

99mTc	teknesyum-99m
201Tl	talyum 201
ABCBI	ATP bağlayan kaset alt-ailesi B üye I
ACC	Amerikan Kardiyoloji Derneği
ACCF	Amerikan Kardiyoloji Derneği Vakfı

ACCOMPLISH	Sistolik Hipertansiyon ile Yaşayan Hastalarda Kombinasyon Tedavisiyle Kardiyovasküler Olayların Önlenmesi
ADE	anjyotensin dönüştürücü enzim
ACIP	Asemptomatik Kardiyak İskemi Pilot
ADA	Amerikan Diyabet Birliği
ADP	Adenozin difosfat
AHA	Amerikan Kalp Birliği
AKI	Ayak bileği kol indeksi
AKS	akut koroner sendrom
ARB	anjyotensin II reseptör antagonist
ART	Arteriyel Revaskülarizasyon Çalışması
ASCOT	İngiliz-İskandinav Kardiyak Sonuçlar Çalışması
ASSERT	Kalp Pili Hastalarında Asemptomatik Atriyal Fibrilasyon ve İnme Değerlendirilmesi ve Atriyal Fibrilasyonu Azaltma Atriyal Pacing Çalışması
AV	atriyoventriküler
BARI2D	Baypas Anjiyoplasti Revaskülarizasyon İncelenmesi 2 Diyabet
BEAUTIFUL	Koroner Arter Hastalığı ve Sol Ventrikül Disfonksiyonu Olan Hastalarda If İnhibitörü İvabradinin Morbidite-Mortalite Değerlendirmesi
BIMA	bilateral internal meme arteri
BKI	beden kitle indeksi
BNP	B-tipi natriüretik peptid
BT	bilgisayarlı tomografi
BTA	bilgisayarlı tomografik anjiyografi
CAPRIE	İskemik Olay Riski Taşıyan Hastalarda Aspirine Karşı Klopidogrel
CASS	Koroner Arter Cerrahi Çalışması
CCS	Kanada Kardiyovasküler Cemiyeti
CHARISMA	Yüksek Aterotrombotik Risk ve İskemi Stabilizasyonu, Yönetimi ve Önlemesi için Klopidogrel
GA	güven aralığı
CKD-EPI	Kronik Böbrek Hastalığı-Epidemiyoloji İşbirliği
CORONARY	KABG off veya on-pump Revaskülarizasyon Çalışması
COURAGE	Revaskülarizasyon ve Agresif İlaç Kullanarak Klinik Sonuçların Değerlendirilmesi
COX-1	siklooksijenaz-1
COX-2	siklooksijenaz-2
CYP2C19*2	sitokrom P450 2C19
CYP3A	sitokrom P3A

CYP3A4	sitokrom P450 3A4	MASS	Medikal, Anjiyoplasti veya Cerrahi Çalışması
CYP450	sitokrom P450	MDRD	Böbrek Hastalığında Diyetin Düzenlenmesi
DANAMI	Danimarka Akut Miyokart Enfarktüsü Çalışması	ME	miyokart enfarktüsü
DKB	diyastolik kan basıncı	MERLIN	ST-Yükselmez Akut Koroner Sendromlarda Daha Az İskemi için Ranolazinin Metabolik Etkinliği
DECOPI	Enfarktüs Sonrası Koroner Darlık Tedavisi	MERLIN-TIMI	ST-Yükselmez Akut Koroner Sendromlarda
DHP	dihidropiridin	36	Daha Az İskemi için Ranolazinin Metabolik Etkinliği: Akut Miyokart Enfarktüsünde Tromboliz
dk	dakika	MET	metabolik eşdeğer
ÇMS	çıplak metal stent	MICRO-HOPE	Kalp Sonuçları Önleme Değerlendirme Çalışmasının Mikroalbuminüri, Kardiyovasküler ve Böbrek Alt Çalışması
DSE	dobutamin stres ekokardiyografi	MPG	miyokart perfüzyon görüntülemesi
EACTS	Avrupa Kardiyotorasik Cerrahi Birliği	MRG	manyetik rezonans görüntüleme
EACP	güçlendirilmiş eksternal kontrpulsasyon	NO	nitrik oksit
EMA	Avrupa İlaç Ajansı	NSAİİ	non-steroid anti-enflamatuvar ilaç
EASD	Avrupa Diyabet Çalışmaları Birliği	NYHA	New York Kalp Birliği
EF	ejeksiyon fraksiyonu	OAT	Tıkanmış Arter Çalışması
EKG	elektrokardiyogram	OCT	optik koherans tomografisi
ESC	Avrupa Kardiyoloji Derneği	OTT	optimal tıbbi tedavi
EXCEL	Sol Ana Revaskülarizasyon Etkinliği için Xience PRIME veya Xience V'ye karşı Koroner Arter Baypas Cerrahisi Değerlendirmesi	PAR-1	proteaz tarafından aktive edilen reseptör tip I
FAME	Çokdamar Değerlendirmesi İçin Anjiyografiye karşı Fraksiyonel Akım Rezervi	PDE-5	fosfodiesteraz tip 5
FDA	Amerikan Gıda & İlaç İdaresi	PDH	periferik damar hastalığı
FFR	fraksiyonel akım rezervi	PET	pozitron emisyon tomografisi
FREEDOM	Diabetes Mellitus Hastalarında Geleceğin Revaskülarizasyon Değerlendirmesi Tasarımı: Çokdamar Hastalığının Optimal Yönetimi	PKG	perkütan koroner girişim
GFH	glomerül filtrasyon hızı	PRECOMBAT	Sol Ana Koroner Arter Hastalığı Olan Hastalarda Sirolimus-Salınımlı Stent ile Anjiyoplastiye karşı Baypas Cerrahisinin Randomize Karşılaştırmalarının ilki
HbA1c	glikozile hemoglobin	PSS	paklitaksel-salınımlı stentler
HDL	yüksek dansiteli lipoprotein	PUFA	çoklu doymamış yağ asiti
HDL-K	yüksek dansiteli lipoprotein kolesterolü	REACH	Sağlığın Devamı için Aterotrombozun Azaltılması
HR	zarar oranı (hazard ratio)	RITA-2	Anjina için İkinci Randomize Girişim Tedavisi
HRT	hormon replasman tedavisi	ROOBY	Gazi İşleri Randomize On/Off Baypas
hs-CRP	yüksek duyarlılıklı C-reaktif protein	SğDB	sağ dal bloğu
HU	Hounsfield ünitesi	SCORE	Sistemik Koroner Risk Değerlendirmesi
İATT	ikili antitrombotik tedavi	SKB	sistolik kan basıncı
İKA	invaziv koroner anjiyografi	SSS	sirolimus-salınımlı stentler
İSS	ilaç salınımlı stent	SPECT	tek foton emisyonlu bilgisayarlı tomografi
IMA	internal meme arteri	STICH	İskemik Kalp Yetersizliğinde Cerrahi Tedavi
IONA	Nicorandilin Anjinadaki Etkisi	STYsz-AKS	ST-yükselmesi olmayan akut koroner sendrom
ISCHEMIA	Tıbbi ve İnvaziv Yaklaşımların Karşılaştırmalı Sağlık Etkinliğinin Uluslararası Çalışması	SWISSI II	Sessiz iske mi Tip II için İsviçre Girişimsel Çalışması
IVUS	intravasküler ultrason	SV	sol ventrikül
JSAP	Japon Kararlı Anjina Pectoris	SVEF	sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu
KABG	koroner arter baypas greftleme	SVH	sol ventrikül hipertrofisi
KAH	koroner arter hastalığı	SYNTAX	Taxus ile perkütan koroner girişim ile kalp cerrahisi arasındaki sinerji
KAR	koroner akım rezervi	TATT	tekli antitrombotik tedavi
KATP	ATP-duyarlı potasyum kanalları	TK	total kolesterol
KB	kan basıncı	TIMA	tek internal meme arteri
KBH	kronik böbrek hastalığı	TÖO	test öncesi olasılık
KKAH	kararlı koroner arter hastalığı		
KKB	kalsiyum kanal blokeri		
KMR	kardiyak manyetik rezonans		
KV	kardiyovasküler		
KVH	kardiyovasküler hastalık		
LAD	sol ön inen		
SoDB	sol dal bloğu		
LIMA	Sol internal meme arteri		
LDL	düşük dansiteli lipoprotein		
LDL-K	düşük dansiteli lipoprotein kolesterolü		
LM	sol ana		
LMK	sol ana kök		
MACE	majör advers kardiyak olaylar		

TENS	Deri yoluyla elektriksel sinir uyarımı
TERISA	Kronik Kararlı Anjinası Olan Bireylerde Ranolazinin Tip 2 Diyabet Değerlendirmesi
TIME	İnvazive karşı Tıbbi Tedavi Çalışması
TIMI	Miyokart Enfarktüsünde Tromboliz
TMR	transmiyokardiyal lazer revaskülarizasyonu
TOAT	Açık Arter Çalışması
UKK	Uygulama Kılavuzları Komitesi
WOEST	Oral Antikoagülan ve Koroner Stent Uygulaması olan Hastalarda Optimal Antitrombositler ve Antikoagülan Tedavi Nedir?

I. Önsöz

Kılavuzlar, belirli bir konuda yazım süreci sırasında mevcut kanıtların hepsini özetlemekte ve değerlendirmektedir. Burada amaç, belirli tanısal veya terapötik araçların risk-yarar oranının yanı sıra, klinik sonuçlar üzerine etkilerini de hesaba katarak, belirli bir sorunu olan münferit hastalar için en iyi tedavi stratejisinin seçiminde hekimlere destek olmaktır. Kılavuzlar hiçbir zaman kitapların yerini tutmaz, fakat onları tamamlar ve ESC Çekirdek Eğitim Programının konularını kapsar. Kılavuzların ve önerilerin, hekimlere günlük uygulamada karar verirken yardımcı olmaları gerekir. Ancak bireysel hastaları ilgilendiren son kararlar sorumlu doktor(lar) tarafından alınmalıdır.

Son yıllarda Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC), başka dernekler ve kuruluşlar tarafından çok sayıda kılavuz yayımlanmıştır. Klinik uygulamaya etkisi nedeniyle tüm kararların kullanıcı açısından şeffaf olması için kılavuzların geliştirilmesine ilişkin kalite kriterleri belirlenmiştir. ESC Kılavuzlarını oluşturma ve yayınlamaya ilişkin öneriler ESC'nin sanal ağında (<http://www.escardio.org/guidelines-surveys/esc-guidelines/about/Pages/ruleswriting.aspx>) bulunabilir. ESC Kılavuzları belli bir konuda ESC'nin resmi görüşünü temsil etmekte olup, düzenli olarak güncellenmektedir.

Bu Görev Grubunun üyeleri, bu klinik durumdaki hastaların tıbbi tedavisiyle ilgili profesyonel kişileri temsil etmek amacıyla ESC tarafından seçilmiştir. Alanında seçilmiş uzmanlar, ESC Uygulama Kılavuzları Komitesinin (UKK) ilkelerine göre, belirli bir rahatsızlığın tanı, tedavi ve/veya önlenmesine ait yayımlanmış kanıtları kapsamlı olarak gözden geçirmektedir. Risk yarar oranı da dâhil olmak üzere, tanı ve tedaviye ilişkin işlemlerin eleştirel bir değerlendirmesi yapılmıştır. Veri bulunduğu, daha geniş çaplı toplulukların beklenen sağlık sonuçlarının tahminleri de dâhil edilmiştir. Belli tedavi seçeneklerinin kanıt düzeyi ve önerilerin sağlamlığı değerlendirilmiş, Tablo 1 ve 2'de özetlenen önceden belirlenmiş ölçüklere göre değerlendirilmiş ve derecelendirilmiştir.

Yazım ve inceleme panellerindeki uzmanlar gerçek veya potansiyel çıkar çatışmaları olarak algılanabilecek tüm ilişkiler için çıkar beyan formları doldurmuştur. Bu formlar tek bir dosyada derlenmiş olup, ESC'nin sanal ağında (<http://www.escardio.org/guidelines>) bulunabilir. Yazım süreci sırasında çıkar beyanlarında oluşan değişiklikler, ESC'ye bildirilip veriler güncelleştirilmelidir. Görev Grubu, sağlık sektörünün herhangi bir katılımı olmaksızın, tüm parasal desteğini ESC'den almıştır.

ESC UKK, görev grupları, uzman grupları veya uzlaşma paneli tarafından oluşturulan yeni kılavuzların hazırlanmasını denetlemekte ve koordine etmektedir. Bu komite, aynı zamanda bu kılavuzların onaylanma sürecinden de sorumludur. ESC Kılavuzları, UKK ve dış uzmanlar tarafından kapsamlı şekilde gözden geçirilmektedir. Uygun değişikliklerden sonra, Görev Grubuna katılan uzmanların hepsi tarafından onaylanmaktadır. Nihai belge *European Heart Journal* dergisinde yayımlanmak üzere UKK tarafından onaylanmaktadır.

Kılavuzları oluşturma görevi, yalnızca en güncel araştırmaları birleştirmeyi değil, aynı zamanda önerilere ilişkin eğitimsel araçların ve uygulama programlarının da geliştirilmesini kapsamaktadır. Kılavuzları uygulamaya koymak için, kısaltılmış cep kılavuzları, özet slaytları, temel mesajları içeren kitapçıklar ve dijital uygulamalar

Tablo 1 Önerilerin sınıfları

Önerilerin sınıfları	Tanımlaması	Kullanılması önerilen ifade
Sınıf I	Belli bir tedavi veya işlemin yararlı, kullanışlı ve etkili olduğuna ilişkin kanıtlar ve/veya genel görüş birliği	Önerilir/gereklidir
Sınıf II	Belli bir tedavi veya işlemin yararlı, kullanışlı ve etkili olduğuna ilişkin çelişkili kanıtlar ve/veya görüş ayrılığı	
Sınıf IIa	Kanıtlar/görüşlerin çoğu yararlı/etkili olduğu lehine	Düşünülmelidir
Sınıf IIb	Yararlılık/etkinlik kanıtlar/görüşlerle pek iyi belirlenmemiş	Düşünülebilir
Sınıf III	Belli bir tedavi veya işlemin yararlı/etkili olmadığı, hatta bazı olgularda zararlı olabileceğine ilişkin kanıtlar veya genel görüş birliği	Önerilmez

Tablo 2 Kanıt düzeyleri

Kanıt düzeyi A	Çok sayıda randomize klinik çalışmadan veya meta-analizlerden elde edilen veriler
Kanıt düzeyi B	Tek bir randomize klinik çalışmadan veya randomize olmayan geniş çaplı çalışmalardan elde edilen veriler
Kanıt düzeyi C	Uzmanların fikir birliği ya da küçük çaplı çalışmalar, retrospektif çalışmalar, kayıtlar

için elektronik sürümler (akıllı telefonlar, vs.) üretilmektedir. Bu sürümler kısaltılmış olduğu için, gerekli durumlarda, her zaman ESC sanal ağından serbestçe ulaşılabilen tam metne bakılmalıdır.

ESC'nin ulusal derneklerinin ESC Kılavuzlarını destekleme, tercüme ettirme ve uygulamaya koymaları teşvik edilmektedir. Hastalığın gidişinin klinik önerilerin tam olarak uygulanmasından olumlu olarak etkilenebileceği gösterilmiş olduğu için, uygulama programlarına gereksinim vardır.

Gerçek yaşamdaki günlük uygulamalarının kılavuzlarda önerilenlerle uyum içinde olduğunun doğrulanması için, klinik araştırma ve kayıt çalışmalarına gerek vardır. Böylece, klinik araştırma, kılavuz yazımı ve klinik uygulamaya geçirilmesi arasındaki döngü tamamlanmış olur.

Ancak, kılavuzlar sağlık uzmanlarının hastanın bireysel koşullarına göre, hasta ve gerekli olduğunda bakıcısı veya velisine danışarak, uygun kararlar verme sorumluluğunu ortadan kaldırmaz. Ayrıca, reçete yazımı sırasında ilaçlar ve cihazlar için geçerli kurallara ve yönergelere uyma sorumluluğu da sağlık uzmanlarının sorumluluğundadır.

2. Giriş

Bu kılavuzlar bilinen ya da şüphelenilen kararlı koroner arter hastalığı (KKAH) olan hastalarda uygulanmalıdır. Bu durum çeşitli hasta gruplarını kapsamaktadır: (i) kararlı anjina pektoris ya da koroner arter hastalığı (KAH) ile ilişkili olduğu hissedilen dispne gibi diğer belirtilere sahip olanlar; (ii) bilinen tıkaçıcı veya tıkaçıcı olmayan KAH nedeniyle önceden semptomları olan, tedavi ile asemptomatik hale gelen ve düzenli izlem gerektirenler; (iii) yakınmalarını ilk kez belirten ama zaten kronik kararlı duruma geçmiş olarak değerlendirilenler (örneğin öykü sırasında benzer semptomların birkaç aydan beri zaten mevcut olduğu anlaşılabilir). Dolayısıyla, KKAH koroner arter trombozunun ön planda olduğu klinik tabloları (akut koroner sendromlar) dışlayarak, KAH'ın farklı evrimsel aşamalarını tanımlar.

Ancak, ilk kez ortaya çıkan veya tekrarlayan anjinası olan ama güncel ESC Akut Koroner Sendrom (AKS) Kılavuzuna göre düşük riskli AKS olarak sınıflandırılabilen hastalar [göğüs ağrısı, kalp yetersizliği bulgusu, istirahat elektrokardiyogramında (EKG) bozukluk olmayan, miyokart nekrozu belirteçlerinde (tercihen troponin) hiçbir artış saptanmayan ve dolayısıyla hızlı girişim için aday olmayanlar]¹ bu Kılavuzda sunulan algoritmalara göre yönetilmelidir. Asemptomatik hastalarda rutin tarama

önerilmemekteyse de,² bu kılavuzlar anormal bir test nedeniyle daha ileri değerlendirme için başvuran asemptomatik hastalara da uygulanabilir. Dolayısıyla, bu kılavuzun kapsamı, asemptomatik bireylerden bir AKS sonrasında stabilize olmuş hastalara kadar uzanmaktadır.

Geleneksel anlayışa göre KKAH, sol ana koroner arterde >%50 ve majör koroner arterlerden bir veya daha fazlasında >%70 daralmaya bağlı olarak egzersiz ve stresle ortaya çıkan göğüs semptomlarına neden olan bir hastalıktır. Kılavuzun önceki sürümü³ ile karşılaştırıldığında, mevcut baskıdaki tanısız ve prognostik algoritmalarda sadece bu tip aterosklerotik daralmalar değil, aynı zamanda mikrovasküler işlev bozukluğu ve koroner vazospazm da ele alınmıştır. Bu kılavuz ayrıca tanısız tetkikleri de prognostik değerlendirmeden ayrı tutmuştur. Tanısız algoritmaları güçlü olarak etkileyecek şekilde hastalığın test öncesi olasılığına (TÖO) daha fazla önem vermiş, teknolojiye son gelişmeleri, kateterizasyon laboratuvarında KAH'ın fizyolojik değerlendirmesinin önemini ve revaskülarizasyonun prognostik yararının geleneksel olarak beklenenden daha az olabileceğine dair giderek artan kanıtların önemini dikkate almıştır.

Basılı metnin uzunluğunu sınırlamak amacıyla, ek bilgiler, tablolar, rakamlar ve kaynaklar ESC sanal ağındaki web eklerine (www.escardio.org) konmuştur.

3. Tanımlar ve patofizyoloji (bkz web ekleri)

KKAH genellikle egzersiz, duygusal veya başka tip streslerle tetiklenen, tekrarlayabilen, ancak kendiliğinden de gelişebilen, iske mi veya hipoksi ile ilişkili, geri dönüşümlü miyokart ihtiyaç/sunum dengesizliği atakları şeklinde tanımlanır. Bu tip iske mi/hipoksi atakları sıklıkla göğüste geçici sıkıntı hissi (anjina pektoris) ile ilişkilidir. KKAH, bir AKS sonrasındaki kararlı hale gelmiş ve sıklıkla asemptomatik seyreden dönemleri de kapsamaktadır.

Kararsız sendromlardan kararlı hale geçiş, net sınırları olmayan bir süreklilik olduğu için, koroner vazospazmın neden olduğu istirahat anjinası –bu belgede olduğu gibi– KKAH kapsamına alınabilir³⁻⁵ ya da tersine, bazı AKS kılavuzlarında -ama hepsinde değil,⁶ AKS kapsamında kabul edilebilir.¹ Ultrasensitif troponin testlerinin yakın zamandaki kullanımı, KKAH olan hastalarda akut miyokart enfarktüsü eşik değerinin altında dakikalık troponin salınımı ataklarının sıklıkla meydana geldiğini ve bu durumun prognostik etkileri olduğu göstermiştir,^{7,8,9} bu da KAH alt grupları arasındaki sürekliliği desteklemektedir.

KKAH'ın değişik klinik tabloları (ayrıca bkz bölüm 6.1) altta yatan farklı mekanizmalarla ilişkilidir, bunlar: (i) epikardiyal arterlerin plaklar nedeniyle tıkanması; (ii) normal veya plaklı arterlerin bölgesel veya yaygın spazmı; (iii) mikrovasküler işlev bozukluğu ve (iv) geçirilmiş akut miyokart nekrozu ve/veya hibernasyonun neden olduğu sol ventrikül işlev bozukluğudur (iske mik kardiyomiyopati) (Tablo 3). Bu mekanizmalar, tek başına veya birlikte etkili olabilir. Ancak, önceden revaskülarizasyon olsun veya olmasın kararlı koroner plaklar klinik olarak tamamen sessiz de kalabilir. Epikardiyal lezyonların histolojisi, vazospazmın tanımları ve patogenezi, mikrovasküler işlev bozukluğu ve iskemik kardi-

Tablo 3 Kararlı koroner arter hastalığının temel özellikleri

Patogenez
Epikardiyal damarların ve/veya mikrodolaşımın kararlı anatomik aterosklerotik ve/veya işlevsel değişiklikleri.
Doğal seyir
AKS ile kesintiye uğrayabilecek kararlı semptomatik veya asemptomatik dönemler
Miyokart iskemisinin mekanizması
Epikardiyal koroner arterlerin sabit veya değişken darlıkları;
Mikrovasküler işlev bozukluğu;
Bölgesel veya yaygın epikardiyal koroner spazm;
Yukarıdaki mekanizmalar aynı hastada üst üste gelebilir ve zaman içerisinde değişebilir.
Klinik tablo
Aşağıdaki durumların neden olduğu eforla ortaya çıkan angina:
• epikardiyal darlıklar;
• mikrovasküler işlev bozukluğu;
• dinamik darlık bölgesinde vazokonstriksiyon;
• yukarıdakilerin bileşimi.
Aşağıdaki durumların neden olduğu istirahat anginası:
• Vazospazm (bölgesel veya yaygın)
• epikardiyal bölgesel;
• epikardiyal yaygın;
• mikrovasküler;
• yukarıdakilerin bileşimi.
Asemptomatik:
• İskemi ve/veya SV işlev bozukluğu olmayışına bağlı;
• İskemi ve/veya SV işlev bozukluğuna rağmen.
İskemik kardiyomyopati

AKS = akut koroner sendrom; KKAH = kararlı koroner arter hastalığı; SV = sol ventrikül.

yomyopati tanımı ve semptomlar ile altta yatan hastalık mekanizmaları arasındaki ilişki konusunda ek bilgiler web eklerinin 3.1-3.5 bölümlerinde mevcuttur.

KKAH'da miyokart iskemisi ve hipoksi, kan sunumu ve metabolik ihtiyaç arasındaki geçici bir dengesizlik sonucu ortaya çıkar. İskeminin sonuçları öngörülebilir bir zamansal sıralamayla gelişir:

- (1) İskemik bölgeden gelen venöz kanda yüksek H⁺ ve K⁺ konsantrasyonu
- (2) Ventriküler diyastolik ve sonrasında sistolik işlev bozukluğu ile bölgesel duvar hareket bozukluğu bulguları
- (3) ST-T değişikliklerinin gelişmesi
- (4) Kardiyak iskemik ağrı (anjina).¹⁰

Bu sıralama; perfüzyon, metabolizma veya duvar hareketlerine dayalı görüntüleme tekniklerinin iskeminin saptanmasında EKG ya da semptomlara göre daha duyarlı olmasının nedenini açıklamaktadır. Anjina hassas sinir uçlarını uyaran -adenozin gibi iskemik metabolitlerin salınımı sonucu oluşur, ancak örneğin ağrılı uyaranların kortekse iletiminin azalması ve henüz tanımlanmamış başka olası mekanizmalar nedeniyle şiddetli iskemiye rağmen anjina oluşmayabilir.¹¹

Koroner lezyonların işlevsel ciddiyeti koroner akım rezervi (KAR) ve intrakoroner arter basınçlarının (fraksiyonel akım re-

zervi, FFR) ölçülmesi ile değerlendirilebilir. Daha ayrıntılı açıklamalar web eklerinde bulunabilir.

4. Epidemiyoloji

Klinik tablo çok çeşitli olduğu için, KKAH'nın prevalans ve insidansını belirlemek güçtür ve çalışmalar arasında sayılar kullanılan tanıma bağlı olarak farklılıklar göstermektedir. Epidemiyolojik açıdan, kararlı angina esas olarak öyküye dayalı bir tanıdır ve bu nedenle klinik kararı temel alır. Rose angina anketinin özgüllüğü ~%80-95'dir,¹² ancak duyarlılığı klinik tanı, EKG bulguları ve koroner anjiyografi ile karşılaştırıldığında %20-80 arasında önemli bir değişkenlik gösterir.

Toplum temelli çalışmalarda angina prevalansı her iki cinsiyette de yaşla birlikte artış göstererek, kadınlarda 45-64 yaşları arasında %5-7 iken 65-84 yaşları arasında %10-12'ye, erkeklerde 45-64 yaşları arasında %4-7 iken 65-84 yaşları arasında %12-14'e çıkar.¹³ İlginc olarak, orta yaşlı kadınlarda angina sıklığı erkeklerden fazladır. Bu durum olasılıkla kadınlarda işlevsel KAH—örneğin mikrovasküler anjina—prevalansının daha yüksek olması ile ilişkili olup,^{14,15} ileri yaşlarda durum tersine döner.

Mevcut verilere göre, batılı toplumlarda 45-65 yaşları arasındaki erkeklerde komplikasyonsuz angina pektorisin yıllık insidansı %1.0 civarında, 65 yaşın altındaki kadınlarda ise insidans bu oranın hafifçe üstündedir.^{13,16} Yaşla birlikte belirgin bir artış olmakta, 75-84 yaşları arasında kadın ve erkeklerde insidans yaşla %4'e ulaşmaktadır.¹⁶ Anjina insidansı KAH mortalitesinde gözlenen uluslararası değişkenliğe paralel bir çeşitlilik sergilemektedir.^{16,17}

Zaman içerisinde KAH'a bağlı yıllık ölüm oranlarında bir azalma olduğu düşünülmektedir.¹⁸ Ancak, öykülerinde KAH tanısı olan kişilerin prevalansı değişmiş gibi görünmemektedir. Bu durum, KAH öyküsü olan kişilerin prognozunun iyileşmekte olduğunu düşündürmektedir. Tanı araçlarının duyarlılığının artması da, KAH tanısı almış kişilerin günümüzdeki prevalansının yüksekliğine katkıda bulunuyor olabilir.

Mikrovasküler anjina ve vazospastik anjina konusunda epidemiyolojik veri yoktur. Ancak, yakın zamandaki klinik veriler kararlı anjinası olan ancak anjiyografide koroner darlık saptanmayan hastaların üçte ikisinde koroner vazomotor işlevlerin bozuk olduğunu düşündürmektedir.¹⁹

5. Doğal seyir ve prognoz

Birçok hastada, KAH'ın ilk bulgusu endotel işlev bozukluğu ve mikrovasküler hastalıktır. Her ikisi de, KAH'a bağlı komplikasyon riskinde bir artış ile ilişkilidir.²⁰⁻²²

Prognoz konusunda güncel verileri anti-anjinal ve koruyucu tedavi ve/veya revaskülarizasyon alanındaki klinik çalışmalardan elde etmek mümkündür, ancak bu çalışmalara alınan olgular seçilmiş hastalar oldukları için elde edilen veri önyargılı olabilir. Mevcut çalışmalara göre, yıllık mortalite oranı %1.2-2.4 arasında değişmekte olup,²³⁻²⁸ kardiyak ölümün yıllık insidansı %0.6 ile 1.4 arasında, ölümcül olmayan miyokart enfarktüsünün insidansı ise RITA-2 (Anjina için İkinci Randomize Girişim Tedavisi) çalışmasına²⁶ göre %0.6, COURAGE (Revaskülarizasyon ve Agresif İlaç Kullanarak Klinik Sonuçların Değerlendirilmesi) çalışmasına²³ göre %2.7 arasında değişmektedir. Bu tahminlerle gözlemsel ka-

ytıların verileri tutarlılık göstermektedir.^{13,29}

Ancak, kararlı KAH olan topluluklar içerisinde, bireysel prognoz başlangıçtaki klinik, işlevsel ve anatomik özelliklere bağlı olarak belirgin farklılar gösterebilir. Bu durum, bir çoğu periferik arter hastası olan veya önceden ME geçirmiş ve neredeyse %50'si diyabetik olan çok yüksek riskli hastaların dahil edildiği REACH (Sağlığın Devamı için Aterotrombozun Azaltılması) kayıt çalışmasında³⁰ da görülmektedir. Bu grupta yıllık mortalite %3.8 gibi yüksek bir orandadır, buna karşılık koroner arterlerinde tıkaçıcı olmayan plaklar saptanan hastaların yıllık mortalitesi %0.63 civarındadır.

Prognostik değerlendirme KKAH'lı hastaların yönetiminin önemli bir parçasıdır. Bu, bir taraftan, daha ayrıntılı inceleme ve -potansiyel olarak revaskülarizasyonu içerecek şekilde etkin girişimlerin klinik sonuçları iyileştirebileceği, daha ciddi hastalığı olan hastaları güvenilir şekilde belirlemek açısından önemlidir. Diğer taraftan ise hastalığı daha az ilerlemiş, prognozu iyi hastaları belirleyerek gereksiz girişimsel veya girişimsel olmayan testleri ve revaskülarizasyon işlemlerini önlemek açısından.

KAH gelişimine neden olan geleneksel risk faktörleri³¹⁻³³ (hipertansiyon,³⁴ hiperkolesterolemi,³⁵ diyabet,³⁶ sedanter hayat,³⁷ obezite,³⁷ sigara^{34,38} ve aile öyküsü³⁹) olasılıkla aterosklerotik hastalık sürecini ilerlettikleri için, bilinen hastalığı olan kişilerin prognozunu olumsuz etkiler. Ancak, uygun tedavi bu riskleri azaltabilir.⁴⁰⁻⁴² KAH şüphesi veya tanısı olan kişilerde kalp hızının yüksek olması da kötü prognoz işaretidir.⁴³ Genel olarak, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (SVEF) düşük, kalp yetersizliği, çoklu damar hastalığı olan, koroner darlıkları daha ziyade proksimal bölgelerde yerleşik, lezyon derecesi daha fazla, iskemisi yaygın, fonksiyonel kapasitesi kötü, yaşı ilerlemiş, ciddi depresyonu ve şiddetli anjinası olan kişilerde prognoz kötüdür.⁴⁴⁻⁴⁷

6. Tanı ve değerlendirme (bkz web ekleri)

KKAH'nın tanı ve değerlendirmesi; belirgin dislipidemi, hiperglisemi veya diğer biyokimyasal risk faktörlerinin belirlenmesi ve stres testi veya koroner görüntüleme gibi özgül kardiyak incelemeleri kapsayan klinik değerlendirmeyi içerir. Bu incelemeler KKAH'dan şüphelenilen hastalarda iske mi tanısını doğrulamak, eşlik eden durumları veya tetikleyici faktörleri belirlemek veya dışlamak, hastalıkla ilişkili riski ölçmek ve tedavinin etkinliğini değerlendirmek amacıyla kullanılabilir. Uygulamada, tanısız ve prognostik incelemeler ayrı ayrı olmaktan ziyade eş zamanlı olarak yürütülür ve tanı amacıyla kullanılan incelemelerin çoğu aynı zamanda prognostik bilgi verir. Ancak bu metinde, daha anlaşılır olması amacıyla, tanısız ve prognostik bilgi veren incelemeler ayrı ayrı ele alınmıştır.

6.1 Belirti ve bulgular (bkz web ekleri)

Göğüs ağrısı tanısının kilit taşı dikkatli bir öykü almaktır. Olguların çoğunda, sadece öykü ile tatminkar bir tanı elde etmek mümkündür, buna karşılık tanıyı doğrulamak, diğer tanıları dışlamak,⁴⁸ ve altta yatan hastalığın ciddiyetini değerlendirmek için sıklıkla fizik muayene ve nesnel tetkikler gerekir.

Miyokart iskemisi ile ilişkili sıkıntı hissini (anjina pektoris) özellikleri dört kategoride incelenebilir: yerleşimi, karakteri, süresi ve eforla veya diğer arttırıcı ya da rahatlatıcı faktörlerle

ilişkisi. Miyokart iskemisi ile ilişkili sıkıntı hissi genellikle göğüste, sternum yanında yerleşiktir, ama epigastriumdan çene altı veya dişlere, her iki kürek kemiğinden her iki kol, el bilekleri ve parmaklara kadar her yerde hissedilebilir.

Sıkıntı hissi sıklıkla baskı, daralma veya ağırlık hissi şeklinde tanımlanır; bazen boğazı sıkıcı, daraltıcı veya yanma şeklindedir. Çoğu hasta göğsünde 'ağrı' veya 'baskı' hissetmediği için, doğrudan 'sıkıntı' hissi olup olmadığını sormak yararlı olabilir. Nefes darlığı, anjinaya eşlik edebilir, ayrıca göğüsteki sıkıntı hissine ek olarak, yorgunluk, baygınlık, bulantı, yanma, huzursuzluk ve kötü bir olay olacak duygusu gibi daha az özgül belirtiler tanımlanabilir. Nefes darlığı KKAH'nın tek belirtisi olabilir ve bu belirtiyi bronkopulmoner hastalığa bağlı nefes darlığından ayırt etmek güç olabilir.

Sıkıntının süresi kısadır—olguların çoğunda 10 dk'dan uzun sürmez ve sıklıkla dakikalar veya daha kısa süreli olarak tarif edilir—ama saniyeler süren göğüs ağrısının anjinaya bağlı olması olasılığı fazla değildir. Önemli bir özelliği egzersiz, özel faaliyetler ya da duygusal stres ile ilişkisidir. Belirtiler, klasik olarak, artan eforla—örneğin yokuş çıkarken ya da rüzgara karşı veya soğuk havada yürürken—ortaya çıkar veya ağırlaşır ve bu nedensel faktörlerin ortadan kalkması ile birlikte hemen geçer. Ağır bir yemekten sonra ya da sabah uandıktan sonra semptomların alevlenmeleri anjinanın klasik özellikleridir. Anjina yürümeye devam etmek (walk-through anjina) veya ikinci kez egzersiz yapmakla (warm-up anjina) hafifleyebilir.⁴⁹ Buccal veya sublingual nitratlar anjinayı hemen geçirir. Anjina—ve dolayısıyla semptomların—eşiği günden güne hatta gün içerisinde belirgin ölçüde değişkenlik gösterebilir.

Tipik ve atipik anjinanın tanımları daha önce yayımlanmış ve *Tablo 4*'de özetlenmiştir.⁵⁰ Atipik anjinanın yeri ve şekli sıklıkla tipik anjinaya benzer, nitratlara yanıt verir ama tetikleyici faktörü yoktur. Sıklıkla ağrının istirahatte hafif şiddette başladığı, yavaşça yoğunlaştığı ve 15 dakikaya kadar en yüksek şiddetinde kaldıktan sonra yavaşça hafiflediği ifade edilir. Bu karakteristik tanımlama klinisyeni koroner vazospazm olasılığı konusunda da uyarmalıdır.⁵¹ Atipik anjinanın bir diğer şekli yerleşim yeri ve şekli bakımından anjinaya benzeyen, eforla tetilenen ama efordan bir süre sonra başlayan ve nitratlara bir ağrının başlayan ve nitratlara iyi yanıt vermeyen bir ağrıdır. Bu tip bir ağrı sıklıkla mikrovasküler anjinası olan hastalarda görülür.⁵²

Anjina-dışı göğüs ağrısında tanımlanan karakteristik özellikler yoktur. Ağrı sol veya sağ hemitoraksın küçük bir bölümünü tutar ve birkaç saat hatta gün sürebilir. Genellikle nitroglicerine yanıt vermez (ancak özofagus spazmında yanıt alınabilir) ve çarpıntı ile

Tablo 4 Göğüs ağrısının geleneksel klinik sınıflandırılması

Tipik angina (kesin)	Aşağıdaki üç özelliğin tamamını karşılar: • göğüste sternum arkasında tipik nitelik ve sürede rahatsızlık hissi, • efor veya duygusal stres ile tetiklenme; • istirahat ve/veya nitratlar ile dakikalar içinde rahatlama.
Atipik angina (olası)	Bu özelliklerin iki tanesini karşılar.
Angina dışı göğüs ağrısı	Bu özelliklerin yalnızca birini karşılar ya da hiçbiri yoktur.

Tablo 5 Kanada Kardiyovasküler Cemiyetine göre angina ciddiyetinin sınıflandırılması

Sınıf I	<u>Yürüme ve merdiven çıkmak gibi sıradan etkinlikler anginaya neden olmaz.</u> Çalışma ya da eğlence sırasında yorucu veya hızlı veya uzamış efor ile angina.
Sınıf II	<u>Sıradan etkinliklerde hafif kısıtlanma.</u> Hızlı yürüme veya merdiven çıkma ya da yemek sonrası veya soğukta, rüzgarda veya duygusal stres altında ya da yalnızca uyanma sonrası ilk birkaç saatte yürüme ya da merdiven çıkma ile angina.
Sınıf III	<u>Günlük fiziksel etkinliklerde belirgin kısıtlanma.</u> Normal hızda ve normal koşullarda düz yolda bir veya iki blok ^a yürüme veya bir kat merdiven çıkmakla angina.
Sınıf IV	<u>Herhangi bir fiziksel aktiviteyi rahatsızlık olmadan yapamama¹</u> - istirahat de angina sendromu olabilir ¹ .

^a100 – 200 m'ye eşdeğerdir.

tetiklenebilir. Bu tip olgularda ağrının kalp dışı nedenleri değerlendirilmelidir.⁴⁸

Kanada Kardiyovasküler Cemiyetinin sınıflaması,⁵³ fizik aktivitenin hangi seviyesinde semptomların ortaya çıktığını ölçer ve kararlı anjının derecelendirilmesinde yaygın olarak kullanılan bir sınıflama sistemidir (Tablo 5). Ancak, bu dereceleme sisteminin tüm derecelerde eşlik eden veya eklenen koroner vazospazma bağlı olarak istirahat ağrısının ortaya çıkabileceğini kabul ettiğinin akıldaki tutulması önemlidir.⁵ Ayrıca, belirlenen sınıfın kısıtlanmanın en kötü seviyesini gösterdiği ve hastanın diğer günlerde daha iyi olabileceğinin hatırlanması da önemlidir.

Göğüs ağrısı olan hastalar genellikle genel muayenelerde görülmektedir. Beş belirleyiciden oluşan [yani, yaş/cinsiyet (erkek >55 yaş, kadın >65 yaş); bilinen damar hastalığı; hastanın ağrının kalp kökenli olduğunu düşünmesi; eforla kötüleşen ağrı ve çarpıntı ile tekrarlamayan ağrı belirleyicilerinin her biri 1 puan alır] geçerliliği doğrulanmış bir önbelirleme kuralı KAH'nin %81 özgüllük (<2 puan) ve %87 duyarlılık (3-5 puan) ile doğru tanınmasını sağlar.⁵⁴ Bu kural diğer klinik bilgilerle [örneğin, öksürük varlığı veya batıcı ağrı (KAH olasılığı zayıflar)] birlikte kullanılmaktadır. Buna karşılık, ağrı sol kola yansımaları, bilinen kalp yetersizliği ve diabetes mellitus gibi klinik özellikler KAH olasılığını artırır.⁵⁵

Anjina pektoristen şüphelenilen bir hastanın fizik muayenesi; anemi, hipertansiyon, kalp kapak hastalığı, hipertrofik obstrüktif kardiyomyopati veya aritmilerin varlığını ortaya koyma açısından önemlidir. Ayrıca pratisyen hekimlerin beden kitle indeksini (BKİ) ölçmeleri, -asemptomatik olabilecek- kalp dışı damar hastalıklarının varlığını araştırmaları [periferik nabız palpasyonu, karotid ve femoral arterlerin dinlenmesi ve ayrıca ayak bileği-kol indeksinin (AKİ) ölçülmesi] ve tiroit, böbrek hastalığı veya diyabet gibi eşlik eden klinik durumlara ait belirtileri incelemeleri önerilir. Ayrıca, çarpıntı ile belirtilerin tekrarlatılmasına da çalışılmalıdır (bu KKAH tanısı olasılığını zayıflatır; yukarı bkz.).⁵⁴ Ancak, anjina pektorisin hiçbir özgül bulgusu yoktur. Bir miyokart iskemisi atağı

sırasında veya hemen sonrasında üçüncü veya dördüncü kalp sesi duyulabilir ve iskemi sırasında belirgin mitral yetmezliği olabilir. Yine de, bu tür belirtilerin yakalanması zordur ve özgül değildir.

6.2 Non-invaziv kardiyak incelemeler

KKAH tanısını desteklemek için birçok non-invaziv kardiyak inceleme kullanılabilirse de, kaynakların uygun kullanımı sadece basit klinik bulgulara dayalı test-öncesi olasılıkların dikkate alınması ile mümkündür. Bir kez KKAH tanısı konduğunda, ileri tedavi kararları büyük ölçüde yakınmaların şiddetine, hastanın olumsuz kardiyak olaylar açısından riskine ve hastanın tercihlerine göre alınır. Sadece koruyucu ilaçlar ve beraberinde semptomatik tıbbi tedavi mi verileceği, yoksa ek olarak revaskülarizasyon da yapıp yapılmayacağı konusunda seçim yapılmalıdır. İkinci durumda revaskülarizasyonun tipinin de belirlenmesi gerekir. Bu yönetim kararları ayrı bölümlerde ele alınacaktır. Tanısal testlere göre klinik sonuçların değerlendirilmesi konusunda az sayıda randomize çalışma bulunduğu için, mevcut kanıtlar randomize olmayan çalışmalar veya bu çalışmaların meta-analizlerinden elde edilen kanıtlara göre sıralanmıştır.

6.2.1 Temel tetkikler

Herhangi bir teste karar vermeden önce, hastanın genel sağlığı, eşlik eden hastalıkları ve yaşam kalitesi (YK) değerlendirilmelidir. Eğer değerlendirme sonuçları revaskülarizasyonun kabul edilebilir bir seçenek olmadığını düşündürüyorsa, yapılacak olan test sayısı klinik olarak gereken en az sayıda tutulup uygun tedavi başlanmalıdır. Bu tedavide, KKAH tanısı tam olarak gösterilememiş olsa bile, anti-anjinal ilaçlar yer alabilir.

KKAH'dan şüphelenilen hastalarda temel (birinci basamak) tetkikler; standart biyokimyasal laboratuvar testleri (Tablo 6), istirahat EKG'si (Tablo 8), muhtemelen ambulatuvar EKG izlemi (belirtilerin paroksizmal aritmi ile ilişkili olabileceğine dair klinik şüphe varsa) (Tablo 10), istirahat ekokardiyografisi (Tablo 9) ve seçilmiş hastalarda, göğüs röntgenini (Tablo 11) içerir. Bu tip testler poliklinik koşullarında yapılabilir.

6.2.1.1 Biyokimyasal tetkikler (bkz web ekleri)

Laboratuvar incelemeleri; iskeminin olası nedenlerini, kardiyovasküler (KV) risk faktörlerini ve eşlik eden durumları saptamak ve prognozu belirlemek için kullanılır.

Tam kan sayımının parçası olarak hemoglobinin ve -bir tiroit hastalığına dair klinik şüphe varsa- tiroit hormon düzeyleri iskeminin olası nedenleri konusunda bilgi sağlar. Hemoglobinin yanı sıra toplam beyaz küre sayısını da içeren tam kan sayımı, aynı zamanda prognostik bilgiler verebilir.⁵⁶

Açlık plazma glukozu ve glikozile hemoglobinin (HbA1c) KAH şüphesi olan her hastada ölçülmelidir. Eğer ikisi de yol gösterici değilse, ek olarak oral glukoz tolerans testi önerilir.^{57,58} Glikoz metabolizmasının bilinmesi, diyabet ile istenmeyen kardiyovasküler (KV) sonuçları arasındaki iyi bilinen bağlantı nedeniyle önemlidir. Dahası, açlık veya glikoz yüklemesi sonrası gliseminin artışının KKAH'da geleneksel risk faktörlerinden bağımsız olarak olumsuz klinik gidişi öngördüğü gösterilmiştir.⁵⁹ Son olarak, glikozile

Tablo 6 Bilinen veya şüpheli KKAH'sı olan hastaların değerlendirilmesinde medikal tedavinin optimizasyonu için gereken kan testleri

Öneriler	Sınıf ^a	Düzye ^b	Kay ^c
Eğer değerlendirme klinik kararsızlık veya AKS'yi düşündürüyorsa, AKS ile ilişkili miyokart nekrozunu dışlamak için, yüksek duyarlılık veya ultra-duyarlılık kitler tercih edilerek tekrarlanan troponin ölçümlerinin yapılması önerilir.	I	A	73,74
Hemoglobin ve beyaz hücre sayımını içeren bir tam kan sayımı tüm hastalarda önerilir.	I	B	75
KKAH tanısı ya da şüphesi olan herkesde olası T2DM için taramaya HbA1c ve açlık plazma glikozu ile başlanması ve eğer HbA1c ve açlık plazma glikozu sonuçsuz kalırsa OGTT'nin eklenmesi önerilir.	I	B	57,58,76
Kreatinin ölçümü ve böbrek işlevlerinin hesaplanması (kreatinin klirensi) tüm hastalarda önerilir.	I	B	77
Açlık lipit profili (LDL dahil) tüm hastalarda önerilir. ^d	I	C	–
Klinik olarak tiroit hastalığı şüphesi nedeniyle gerekli olursa, tiroit işlevlerinin değerlendirilmesi önerilir.	I	C	–
Karaciğer işlev testlerine statin tedavisine başladıktan sonra erken dönemde bakılması önerilir.	I	C	–
Kreatinin kinaz ölçümü, statin kullanan ve miyopati düşündürülen yakınmaları olan hastalarda önerilir.	I	C	–
BNP/NT-proBNP ölçümü, kalp yetersizliği şüphesi olan hastalarda düşünülmelidir.	Ila	C	–

AKS = akut koroner sendrom; BNP = B-tipi natriüretik peptid; HbA1c: glikozile hemoglobin; KKAH = kararlı koroner arter hastalığı; LDL = düşük yoğunluklu lipoprotein; NT-proBNP = N-terminal pro B-tipi natriüretik peptid; T2DM = tip 2 diabetes mellitus.

^a Öneri sınıfı.

^b Kanıt düzeyi.

^c Sınıf I (A + B) ve Ila + Ilb (A + B) önerileri destekleyen kaynak(lar)

^d Ayrıntılar için lütfen dislipidemi kılavuzuna başvurunuz.⁶²

hemoglobin (HbA1c) diyabetiklerin yanı sıra, diyabetik olmayan kişilerde de klinik sonuçları öngördürebilir.^{60,61} Diyabetik hastalar ESC/Avrupa Diyabet Çalışmaları Birliği (EASD) diyabet kılavuzuna göre tedavi edilmelidir.⁵⁷

Total kolesterol (TK), yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) kolesterol, düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) kolesterol ve trigliseritlerden oluşan açlık lipit profili, şüpheli veya kanıtlanmış iskemik hastalığı olan tüm hastalarda risk profilinin değerlendirilmesi ve tedavi gereksiniminin tespit edilmesi için değerlendirilmelidir.⁶²

Lipit profili ve glisemik durum, tedavinin etkinliğini belirlemek ve diyabetik olmayan hastalarda yeni diyabet gelişimini tespit etmek için periyodik olarak yeniden değerlendirilmelidir (Tablo 7). Bu risk faktörlerinin yeniden değerlendirilme sıklığı için önerileri destekleyecek hiçbir kanıt yoktur. Ölçümlerin yıllık yapılması konusunda görüş birliği vardır.⁶²

Böbrek işlev bozukluğu; hipertansiyon, diyabet veya renovasküler hastalık ile birlikte görülebilir ve kararlı anjina pectoris olan hastaların prognozu üzerinde olumsuz bir etki yapar.⁶³⁻⁶⁵ Bu nedenle, başlangıç böbrek işlevleri Cockcroft-Gault,⁶⁶ Modification of Diet in Renal Disease (MDRD),⁶⁷ veya Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) formülleri⁶⁸ gibi kreatinin (veya sistatin-C) temelli bir yöntemle glomerül filtrasyonu hızını (GFH) hesaplayarak değerlendirilmelidir.

KAH'da kararsızlaşmaya yönelik klinik bir şüphe varsa, —troponin T veya troponin I gibi—miyokart hasarının biyokimyasal belirteçleri, tercihen yüksek duyarlılık veya ultraduyarlılık kitler kullanarak ölçülmelidir. Eğer troponin yükselmiş ise, ileri tedavi ST-yükselmesi olmayan akut koroner sendrom (STYsz AKS) kılavuzu önerilerine göre yapılmalıdır.¹ Troponinlerin kararsız hastaları belirlemede temel bir rolü olduğu için,^{1,7} semptomatik

Tablo 7 Kronik kararlı koroner arter hastalığı olan hastaların rutin kontrollerinde kan testleri

Öneriler	Sınıf ^a	Düzye ^b	Kay ^c
Bilinen KKAH'sı olan tüm hastalara yıllık lipit, glikoz metabolizması (Tablo 6'daki öneri 3'e bkz.) ve kreatinin kontrolü önerilmektedir.	I	C	–

KKAH — kararlı koroner arter hastalığı.

^a Öneri sınıfı.

^b Kanıt düzeyi.

^c Sınıf I (A + B) ve Ila + Ilb (A + B) önerileri destekleyen kaynak(lar).

KKAH nedeniyle hastaneye yatırılan her hastada troponin ölçülmesi önerilir.

Yüksek duyarlılık kitler kullanıldığı zaman KKAH'sı olan birçok hastada çok düşük troponin düzeyleri saptanabilir. Bu düzeyler genellikle yüksek olarak tanımlanan değerlerin altındadır. Kararlı hastalarda saptanan troponin miktarının kısmen prognostik değeri olsa da,^{8,9} hastane dışındaki KKAH hastalarında sistematik ölçümünü önercek kadar bağımsız bir prognostik değeri yoktur.

Yüksek duyarlılık C-reaktif protein (hs-CRP) düzeylerinin artmasının da KKAH'lı hastalarda artmış olay riski ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Ancak, 83 çalışmanın yakın zamandaki bir analizi, birden fazla türde taraflı raporlama ve yayın tespit elmiş ve KKAH olan hastalarda hs-CRP ve prognoz arasındaki herhangi bir bağımsız ilişkinin büyüklüğünün hiçbir öneri rutin ölçüm önerisini desteklemeye yetmeyecek düzeyde şüpheli olduğunu ortaya koymuştur.⁶⁹

Tablo 8 Kararlı koroner arter hastalığının ilk tanısıl değerlendirilmesi için istirahat EKG'si

Öneriler	Sınıf ^a	Düzye ^b	Kay ^c
Tüm hastalarda başvuru sırasında istirahat EKG'si önerilir.	I	C	-
KAH'nın klinik kararsızlığına işaret ettiğinden şüphelenilen bir göğüs ağrısı atağı sırasında veya hemen sonrasında tüm hastalara istirahat EKG'si çekilmesi önerilir.	I	C	-

EKG = elektrokardiyogram; KKAH = kararlı koroner arter hastalığı.

^a Öneri sınıfı.

^b Kanıt düzeyi.

^c Sınıf I (A + B) ve IIa + I Ib (A + B) önerileri destekleyen kaynak(lar).

Diğer biyobelirteçlerin kısmen ek prognostik değeri olsa da, KKAH'lı hastaların yönetiminde natriüretik peptitlerin, hemostaz belirteçlerinin veya genetik tetkiklerin rutin kullanımını önermek için kanıtlar yetersizdir (ek bilgiler için bkz web ekleri).⁷⁰⁻⁷²

6.2.1.2 İstirahat elektrokardiyogramı

KAH şüphesi olan tüm hastaların I2-derivasyonlu istirahat EKG'si kaydedilmelidir. Normal bir istirahat EKG'si şiddetli anjinası olan hastalarda dahi nadir değildir ve iskemi tanısını dışlamaz. Ancak istirahat EKG'si önceki ME veya anormal repolarizasyon paterni gibi KAH belirtilerini gösterebilir. Bir EKG gelecekteki olası durumlarda karşılaştırma için bir temel oluşturacaktır.

EKG, ağrı sırasında çekilirse iskemi varlığındaki dinamik ST-T değişikliklerinin saptanmasını sağlayarak ayırıcı tanının netleştirilmesinde yardımcı olabilir. Göğüs ağrısı sırasındaki ve hemen sonrasındaki EKG her zaman yararlıdır ve vazospazmi olan hastalarda spazm geçince EKG'deki ST segment sapmaları da en azından kısmen düzeldiği için tanısılabilir. EKG'de sol ventrikül hipertrofisi (SVH), sol veya sağ dal bloğu (SoDB veya SğDB), preeksitasyon, aritmiler veya ileti bozuklukları gibi başka anormallikler de görülebilir. Bu tür bilgiler, göğüs ağrısından sorumlu mekanizmaların tanımlanmasında (atriyal fibrilasyon epikardiyal koroner hastalık olmadan göğüs ağrısı ile ilişkili olabilir)⁷⁸ ya da uygun ileri tetkiklerin seçiminde ya da bireysel hasta tedavinin düzenlenmesinde yararlı olabilir. İstirahat EKG'sinin, daha sonraki bölümlerde anlatıldığı gibi, risk sınıflandırmasında da rolü bulunmaktadır.

6.2.1.3 İstirahat ekokardiyografisi (bkz web ekleri)

İstirahat 2-boyutlu ve Doppler transtorasik ekokardiyografi kalp yapısı ve işlevi hakkında bilgi verir. Sol ventrikül (SV) işlevleri bu hastalarda genellikle normal olmakla birlikte, bölgesel duvar hareket anormalliklerinin tespit edilmesi KAH olasılığını artırır. Dahası, kalp kapak hastalığı (aort darlığı) veya hipertrofik kardiyomyopati gibi benzer semptomlara yol açabilecek ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken nedenler dışlanabilir. Son olarak, KKAH hastalarında önemli bir prognostik parametre olan global ventrikül işlevleri ölçülebilir.^{29,79} Ekokardiyografi üfürümü olan⁸⁰,

Tablo 9 Ekokardiyografi

Öneriler	Sınıf ^a	Düzye ^b	Kay ^c
Transtorasik istirahat ekokardiyogramı tüm hastalara şu nedenlerle önerilmektedir: a) anjınanın diğer nedenlerini dışlamak; b) KAH'ı destekleyecek bölgesel duvar hareket bozukluklarının tespiti; c) risk sınıflaması amaçlı SoVEF ölçülmesi; d) diyastolik işlevlerin değerlendirilmesi.	I	B	27, 79, 80
Karotis arterlerin ultrasonu, yeterli eğitimi almış klinisyenler tarafından yapılması koşuluyla, bilinen aterosklerotik hastalığı olmayan ve KKAH şüphesi olan hastalarda artmış İMK ve/veya plak tespiti için düşünülmelidir.	IIa	C	-

İMK = intima-media kalınlığı; KAH = koroner arter hastalığı; KKAH = kararlı koroner arter hastalığı; SoVEF = sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu.

^a Öneri sınıfı.

^b Kanıt düzeyi.

^c Sınıf I (A + B) ve IIa + I Ib (A + B) önerileri destekleyen kaynak(lar).

önceden ME geçirmiş veya kalp yetersizliği belirti/bulguları olan hastalarda özellikle yararlıdır.

İstirahat ekokardiyografisi yapıldıktan sonra, eğitilmiş klinisyenler tarafından uygun bir prob kullanılarak karotis arterlerin ultrasonla muayenesi eklenebilir.^{81,82} İntima-media kalınlığının artması ve/veya plakların tespiti aterosklerotik hastalık varlığını gösterir; sonuçlarının önleyici tedavi açısından etkileri vardır,³⁷ ve izleyen tanı yöntemleri açısından KAH'ın test öncesi olasılığını artırır.⁸³

Doku Doppler görüntüleme ve strain hızı ölçümleri de fizik aktivite ile ilişkili semptomları açıklayabilecek korunmuş EF'li kalp yetersizliğinin tespitinde yardımcı olabilir.⁸⁴ Bozulmuş diyastolik dolum aktif iskeminin ilk bulgusudur ve olası bir anjina eşdeğeri olarak nefes darlığından şikayetçi hastalarda mikrovasküler işlev bozukluğu varlığına işaret edebilir.^{85,86}

Anjinası olan hastalarda ekokardiyografinin tanısıl değeri belirli alt gruplarda yoğunlaşsa da, ventrikül işlevlerinin belirlenmesi tüm hastalarda risk sınıflaması bakımından önemlidir (bakınız bölüm 6.4). Bu nedenle, ekokardiyografi (veya ekokardiyografi yeterli kalitede değilse ventrikül işlevlerinin farklı yöntemlerle değerlendirilmesi) KKAH belirtileri ilk kez ortaya çıkan tüm hastalarda yapılmalıdır.

Klinik durumunda bir değişiklik olmadıkça, komplike olmayan KKAH hastalarında düzenli olarak istirahat ekokardiyografisini tekrarlamının herhangi bir gereği yoktur.

6.2.1.4 İstirahatte kardiyak manyetik rezonans

Kardiyak manyetik rezonans (KMR), yapısal kalp anomalilerini tanımlamak ve ventrikül işlevini değerlendirmek için kullanılabilir.⁸⁷ KMR kullanımı eko kontrast ajanları kullanılmasına rağmen

Tablo 10 Kararlı koroner arter hastalığının ilk tanısal değerlendirmesinde ambulatuvar EKG izlemi

Öneriler	Sınıf ^a	Düzye ^b	Kay ^c
Ambulatuvar EKG izlemi, aritmi şüphesi olan KKAH'lı hastalarda önerilir.	I	C	-
Angina şüphesi olan hastalarda ambulatuvar EKG izlemi düşünülmelidir.	Ila	C	-

EKG = elektrokardiyogram; KKAH = kararlı koroner arter hastalığı.

^a Öneri sınıfı.

^b Kanıt düzeyi.

^c Sınıf I (A + B) ve Ila + I Ib (A + B) önerileri destekleyen kaynak(lar).

transtorasik ekokardiyografinin klinik sorulara yanıt veremediği (sıklıkla akustik pencere uygun olmadığı için) ve KMR için kontrendikasyonu bulunmayan hastalarda önerilir.

6.2.1.5 Ambulatuvar elektrokardiyogram izlemi

Ambulatuvar EKG (Holter) izlemi, normal günlük aktiviteler sırasında ortaya çıkan miyokart iskemisine ait bulguları ortaya koyabilir, ama KKAH'da stres testi tarafından sağlananların üzerine nadiren önemli tanısal bilgi ekler.⁸⁸ Ayrıca ayrıntılı prognoz tayini amacıyla bir araç olarak ambulatuvar EKG izleminin rutin kullanımını desteklemek için yeterli kanıt yoktur.

Yine de, ambulatuvar izlemin, aritmi veya vazospastik anjina-dan (ST segment değerlendirmesi için ekipman gerekir) şüphelenilen hastalarda rolü vardır.

6.2.1.6 Göğüs röntgeni

Göğüs ağrısı olan hastalarda değerlendirmesinde GR sıklıkla kullanılır, ancak KKAH'da GR tanı veya olay riski sınıflaması konusunda özel bilgi sağlamaz.

Test bazen kalp yetersizliğinden şüphelenilen hastaların değer-

Tablo 11 Kararlı koroner arter hastalığının ilk tanısal değerlendirmesinde göğüs radyogramı

Öneriler	Sınıf ^a	Düzye ^b	Kay ^c
Klinik tablosu tipik olmayan veya pulmoner hastalık şüphesi olan hastalarda GR önerilir.	I	C	-
Kalp yetersizliği şüphesi olan hastalarda GR düşünülmelidir.	Ila	C	-

GR = göğüs radyogramı.

^a Öneri sınıfı.

^b Kanıt düzeyi.

^c Sınıf I (A + B) ve Ila + I Ib (A + B) önerileri destekleyen kaynak(lar).

lendirilmesinde yararlı olabilir.⁸⁹ GR, KKAH'a sıklıkla eşlik eden akciğer sorunları olan veya atipik bulgular varlığında göğüs ağrısının başka bir nedenini dışlamak gereken hastalarda yararlı olabilir.

6.2.2 Karar vermede üç temel adım

Bu kılavuz, KKAH şüphesi olan hastalarda karar vermek için 3 adımdan oluşan bir yaklaşımı önermektedir. Süreç, belirli bir hastada KKAH mevcudiyeti olasılığının klinik değerlendirmesiyle başlar (Aşama 1, TÖO belirlenmesi) (aşağıya bakınız). Adım 1'i orta olasılıklı hastalığı olanlarda KKAH veya tıkaçıcı olmayan ateroskleroz tanısını koymaya yönelik non-invaziv testler (genellikle karotis ultrasonu yaparak) izler (Adım 2). Bir kez KKAH tanısı konduğunda, optimal tıbbi tedavi (OTT) başlanır ve izleyen gelecekteki olay riskinin sınıflaması (izleyen metinde 'olay riski' olarak ifade edilecektir) yapılır (Adım 3). Olay riski genellikle mevcut non-invaziv testlere dayanarak sınıflandırılır ve invaziv incelemeden ve revaskülarizasyondan yararlanacak hastaların seçilmesi amacını taşır. Semptomların şiddetine bağlı olarak, Adım 2 ve 3'teki non-invaziv testleri atlayarak, erken invaziv koroner anjiyografi (İKA) yapılabilir ve darlığın öneminin invaziv doğrulanması sonrasında (FFR) revaskülarizasyon uygulanabilir.

6.2.3 Tanısal testlerin ilkeleri

Non-invaziv kardiyak testlerinin yorumlanması, tanı için Bayes yaklaşımını gerektirir. Bu yaklaşım, belirli bir hasta için bireyselleştirilmiş test sonrası hastalık olasılığını oluşturmak için tanısal testlerin sonuçları ile birlikte klinisyenlerin test öncesi hastalık tahminlerini [test öncesi olasılık (TÖO) olarak adlandırılır] kullanmaktadır. TÖO hem çalışılan toplumdaki hastalığın yaygınlığından, hem de bireyin klinik özelliklerinden (kardiyovasküler risk faktörlerinin varlığı da dahil olmak üzere) etkilenir.⁹⁰ TÖO'nun temel belirleyicileri yaş, cinsiyet ve belirtilerin şeklidir.⁹⁰

Duyarlılık ve özgüllük genellikle belirli bir tanı yönteminin doğruluğunu tanımlamak için kullanılır, ancak klinik ortamda bir testin başarısını tanımlamada yeterli değildir. İlk olarak, bazı tanı yöntemleri bazı hastalarda diğerlerinden daha başarılı olur-örneğin kalp hızı, vücut ağırlığı ve kalsifikasyon varlığına duyarlı bilgisayarlı tomografik koroner anjiyografi (BTA) gibi. İkincisi, duyarlılık ve özgüllük matematiksel olarak TÖO'dan bağımsız olsa da, klinik uygulamada birçok test düşük riskli topluluklarda daha başarılı olur; yukarıda kullanılan örnekte, düşük olasılıklı topluluklar-daha genç ve daha az koroner kalsiyumu vardır- incelemeye tabi tutulduğunda koroner BTA daha yüksek doğruluk değerlerine sahip olacaktır.

TÖO (bir hastada KAH mevcudiyetinin klinik olasılığı) ile mevcut tanı yöntemlerinin performansının (bu hastada test pozitif ise hastalık olması, ya da test negatif ise hastalığı olmaması olasılığı) birbirleri ile ilişkili olması nedeniyle, tanı testleri için öneriler TSO'yu da dikkate almalıdır. Yanlış test sonuçlarının sayısı doğru test sonuçlarının sayısından daha yüksek ise test zararlı olabilir. KAH için non-invaziv, görüntüleme temelli tanı yöntemlerinin tipik olarak yaklaşık %85 civarında duyarlılık ve özgüllükleri vardır (Tablo 12). Bu nedenle, tüm tanı sonuçların %15'i yanlış olacaktır ve sonuç olarak, TSO'su %15'in altında (tüm hastaların sağlıklı olduğu varsayılırsa) ya da %85'den fazla (tüm hastaların hasta olduğu varsayılırsa) olan hastalarda hiç tetkik yapmamak daha az yanlış tanıya yol açacaktır. Bu durumlarda, sadece zorunlu

Tablo 12 Koroner arter hastalığının varlığının teşhisinde yaygın olarak kullanılan testlerin özellikleri

	KAH tanısı	
	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)
Egzersiz EKG'si ^{91-94,95}	45-50	85-90
Egzersiz stres ekokardiyografi ⁹⁶	80-85	80-88
Egzersiz stres SPECT ⁹⁶⁻⁹⁹	73-92	63-87
Dobutamin stres ekokardiyografi ⁹⁶	79-83	82-86
Dobutamin stres MRG ¹⁰⁰	79-88	81-91
Vazodilatör stres ekokardiyografi ⁹⁶	72-79	92-95
Vazodilatör stres SPECT ⁹⁶⁻⁹⁹	90-91	75-84
Vasodilatör stres MRG ^{98,100-102}	67-94	61-85
Koroner BTA ¹⁰³⁻¹⁰⁵	95-99	64-83
Vazodilatör stres PET ^{97-99,106}	81-97	74-91

BTA = bilgisayarlı tomografi anjiyografi; EKG = elektrokardiyogram; KAH = koroner arter hastalığı; MRG = manyetik rezonans görüntüleme; PET = pozitron emisyon tomografi; SPECT = tek foton emisyonlu bilgisayarlı tomografi.

^a Sonuçlar minimal sevk önyargısı (referal bias) ile birlikte/birlikte olmadan verilmiştir.

^b Sonuçlar sevk önyargısına (referal bias) göre düzeltilmeden orta-yüksek hastalık prevalansına sahip topluluklardan elde edilmiştir.

^c Sonuçlar düşük – orta hastalık prevalansına sahip topluluklardan elde edilmiştir.

nedenlerle test yapılmalıdır. Bu nedenle Çalışma Grubu şu hastalarda hiç test yapılmamasını önermiştir: (i) düşük TÖO <%15 ve (ii) yüksek TÖO >%85. Bu gibi hastalarda (i) obstrüktif KAH olmadığını veya (ii) obstrüktif KAH olduğunu varsaymak güvenlidir.

Egzersiz EKG testinin duyarlılığının düşük olması—sadece %50 [(oysa doğrulama yanlılığı olmayan çalışmalardan elde edilen değerlere göre özgüllüğü mükemmeldir (%90)]⁹¹—TÖO >%65 olan topluluklarda yanlış test sonuçlarının sayısının doğru test sonuçlarından daha yüksek olmasının nedenidir.⁹² Bu nedenle, bu Çalışma Grubu bu tip yüksek risk gruplarında tanı amacıyla egzersiz stres testinin kullanılmamasını önermektedir. Ancak, test yine de bu topluluklarda değerli prognostik bilgiler sağlayabilir.⁹³

Kılavuzun bu yeni sürümünde, tetkiklerin sistematik olarak test öncesi olasılıkları dikkate alınarak yapılmasına daha fazla ağırlık verilmiştir.¹⁰⁷ Bu Çalışma Grubu, web eklerinde tartışıldığı ve Tablo 13'te gösterildiği üzere, Kılavuzun klinik algoritmalarına¹⁰⁸ dayanak olarak en yeni KAH prevalansı hesaplamalarını seçmiştir. Web eklerinde aynı zamanda ESC'nin önceki Kararlı Angina kılavuzuna göre değişiklikler ve neden EKG egzersiz testinin algoritma tutulduğuna dair daha fazla bilgi de mevcuttur.

Ağrı net bir şekilde anjina dışı ise, göğüs ağrısının mide bağırsak, akciğer veya kas iskelet sistemine ait nedenlerini belirlemek için diğer tanısal testler gerekli olabilir (Şekil 1). Yine de, bu hastalarda da SCORE (<http://www.heartscore.org/Pages/welcome.aspx>) veya Framingham risk skoru (<http://hp2010.nhlbihin.net/atp/iii/calculator.asp>) gibi yaygın olarak kullanılan risk tabloları uygulanarak risk faktörleri düzeltilmelidir. KKAH'dan şüphelenilen hastalarda, eşlik eden hastalıklar nedeniyle revaskülarizasyondan kaçınılıyorsa, ilaç tedavisi uygulanmalı ama tanıyı doğrulamak açısından gerekli ise farmakolojik stres görüntülemesi bir seçenek olabilir. Düşük sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (SVEF >%50) ve tipik anjinası olan hastalar (metnin devamına bakın) yüksek kardi-

Tablo 13 Kararlı göğüs ağrısı belirtileri olan hastalarda klinik test öncesi olasılıklar¹⁰⁸

Yaş	Tipik angina		Atipik angina		Angina dışı ağrı	
	Erkek	Kadın	Erkek	Kadın	Erkek	Kadın
30-39	59	28	29	10	18	5
40-49	69	37	38	14	25	8
50-59	77	47	49	20	34	12
60-69	84	58	59	28	44	17
70-79	89	68	69	37	54	24
>80	93	76	78	47	65	32

EKG = elektrokardiyogram; KKAH = kararlı koroner arter hastalığı; TÖO = test öncesi olasılık

^aGösterilen tıkalıcı koroner arter hastalığı olasılıkları 35, 45, 55, 65, 75 ve 85 yaşlarındaki hastalar için yapılan tahminleri yansıtmaktadır.

^b Beyaz kutulardaki gruplarda TÖO <%15 olduğu için ileri test yapılmadan takip edilebilirler.

^c Mavi kutulardaki gruplarda TÖO %15-65 arasındadır. Bu hastalara olabilyorsa başlangıç testi olarak egzersiz EKG yapılabilir. Ancak, merkezin uzmanlık düzeyi ve olanakları görüntüleme temelli non-invaziv bir iskemi testine elverişli ise, üstün tanısal yeterliliklerinden dolayı bu gibi testler tercih edilebilir. Genç hastalarda radyasyon sorunları dikkate alınmalıdır.

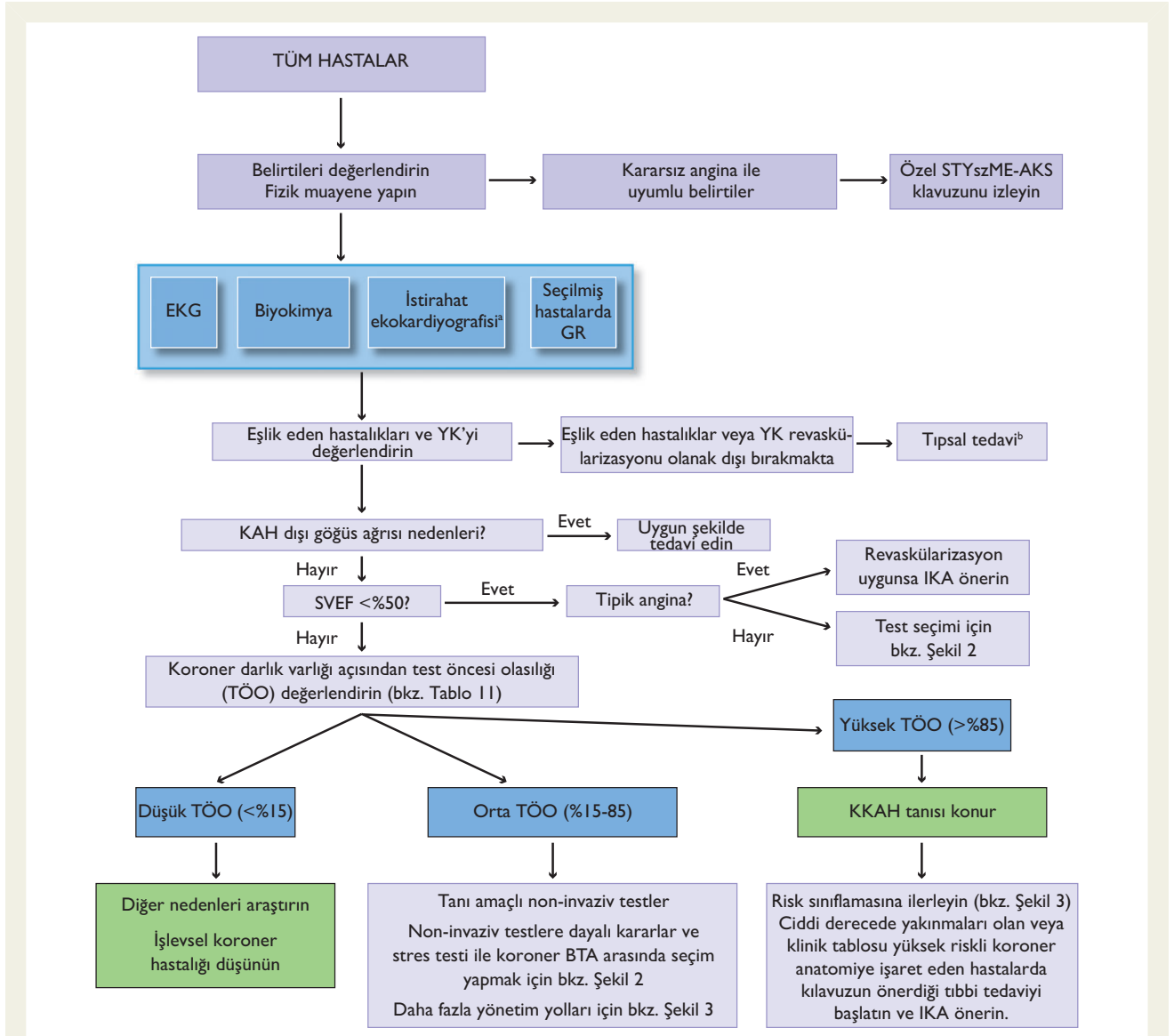
^d Açık kırmızı kutulardaki gruplarda TÖO %66-85 arasındadır ve bu nedenle bu gruplarda KKAH tanısı koymak için non-invaziv bir işlevsel görüntüleme testi uygulanmalıdır.

^e Koyu kırmızı kutulardaki gruplarda TÖO >%85'dir ve KKAH mevcut kabul edilebilir. Bu hastalarda yalnızca risk sınıflaması yapılması gereklidir.

yovasküler olay riski altındadır ve başka bir tetkik istemeden İKA önerilmelidir (bkz Şekil 1).

Anjinal ağrı olasılığı olan ama anlamlı KAH olasılığı çok düşük (<%15) hastalarda göğüs ağrısının diğer kardiyak nedenleri dışlanmalı ve risk skoru değerlendirmesine göre KV risk faktörleri düzeltilmelidir.³⁷ Hiçbir özel non-invaziv stres testi yapılmamalıdır.⁹² Sadece istirahatte gelen, tekrarlayıcı ve sebepsiz göğüs ağrısı atakları olan hastalarda, vazospastik anjina düşünülmeli ve tanı konup uygun şekilde tedavi edilmelidir (aşağıya bakınız). Orta derecede TÖO (%15-85) olan hastalarda ek non-invaziv testler yapılmalıdır. Klinik olarak TÖO >%85 olan hastalarda, KAH tanısı klinik olarak konmalıdır; ek tetkikler doğruluğu desteklemez. Ancak, olay riskini değerlendirmek amacıyla, özellikle de ilk ilaç tedavisi ile yakınmalar tatmin edici şekilde kontrol edilemediyse, ek tetkikler gerekli olabilir (Şekil 1). Düşük bir egzersiz düzeyinde ciddi anjinası olan ve yüksek olay riskine işaret eden birçok klinik durumun birarada bulunduğu hastalarda,¹⁰⁹ doğrudan İKA yapmak akılcı bir yaklaşımdır. Bu koşullarda, revaskülarizasyon endikasyonu gerekli olursa işlem sırasında yapılan fraksiyonel akım rezervi (FFR) testi sonucuna göre belirlenmelidir.¹¹⁰

Koroner BTA'da herhangi bir darlık görülmemesinin çok yüksek negatif öngördürücü değeri olduğu için, bu tetkiki yapmak hastalara ve onları teste yönlendiren hekimlere ilaç tedavisi başlamak ve ek tetkik veya invaziv girişim uygulamamak konusunda güven verebilir. Bu özellik, bu testi özellikle düşük-orta TÖO altındaki hastalarda yararlı hale getirmektedir (Şekil 2). Agatson skoru >400 olan hastalarda darlıklar konusunda aşırı tanı konma riski olduğu akılda tutulmalıdır,^{104,105} ayrıca ciddi fokal veya difüz kalsifikasyonlar damar lümeninde kesin bir tanıya gitmeye engel oluyorsa BTA testini 'net değil' olarak tanımlamak sağduyulu bir yaklaşım olacaktır (bkz Şekil 2). Optimal sonuç elde etmek için, yayımlanmış profesyonel standartlara olabildiğince uymak ge-



Şekil 1 KKAH şüphesi olan hastalarda ilk tanısal değerlendirme. BTA = bilgisayarlı tomografi anjiyografi; EKG = elektrokardiyogram; GR = göğüs radyogramı; İKA = invaziv koroner anjiyografi; KAH = koroner arter hastalığı; KKAH = kararlı koroner arter hastalığı; SVEF = sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu; TÖO = test öncesi olasılık.

^a Göğüs ağrısının kalp dışı nedenlerden kaynaklandığına dair yüksek şüphe duyulan genç ve sağlıklı hastalarda ve EKO sonuçlarının hasta yönetiminde ek sonuç taşımayacağı çoklu hastalığı olan olgularda atlanabilir.

^b KKAH tanısı şüpheli ise, tedavi öncesi farmakolojik stres görüntüleme kullanılarak tanının doğrulanması akılcı olabilir.

rekildir.¹¹¹ Testin bahsedilen zayıflıkları akılda tutularak, özellikle %50'nin altındaki orta derecede TÖO'su ve göğüs ağrısı olan hastalarda, koroner BTA iskemi tetkikine bir alternatif olarak düşünülebilir.¹¹²

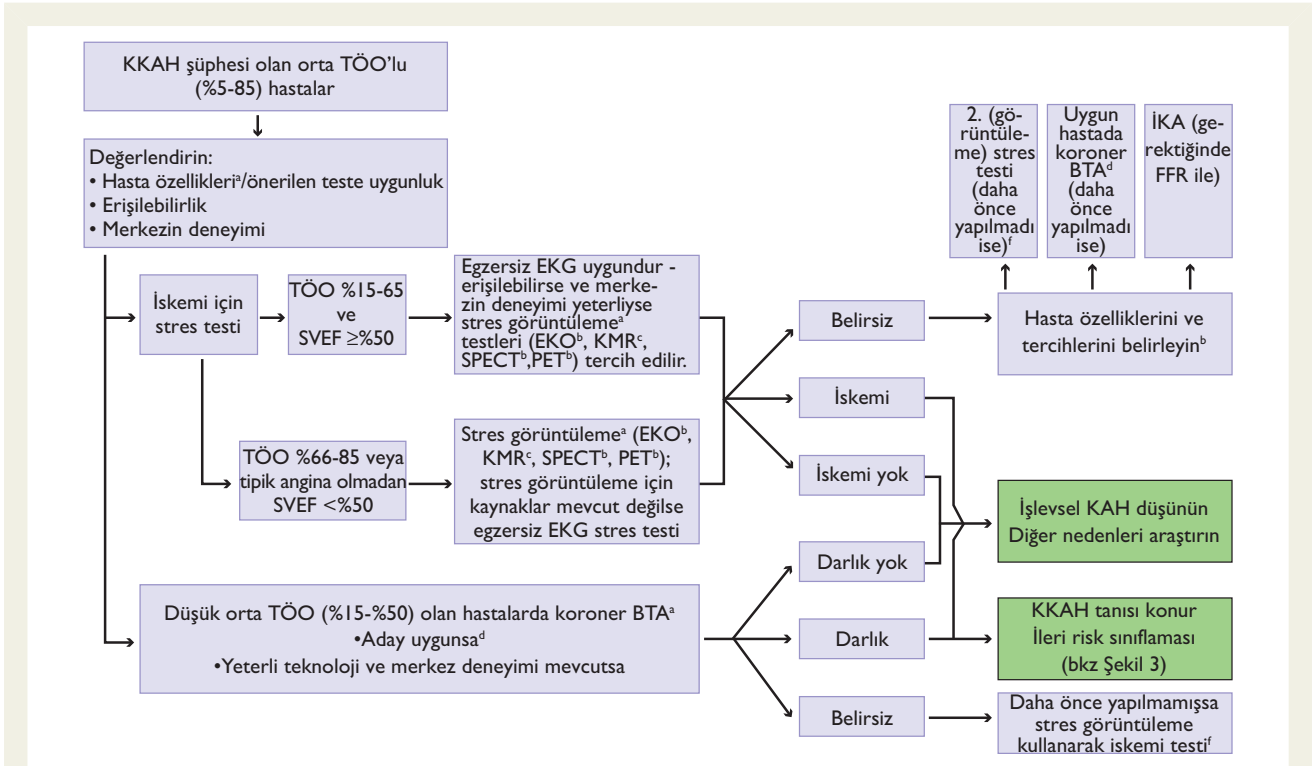
6.2.4 İskemi tanısında stres testleri

6.2.4.1 Egzersiz EKG testi

Basit ve yaygın olarak kullanılabilir olması nedeniyle, 12-derivasyonlu EKG izlemi ile yapılan treadmill veya bisikletle egzersiz testi TÖO %15-65 arasında ve KKAH'dan şüphelenilen hastalarda kullanışlı bir seçenektir (Tablo 14) ve bu kişilerde test uygun

sonuçlar verir (yukarıya bakın). Egzersiz işleminin ayrıntılı bir tanımlanması, yorumlanması, ilaçların ve diğer etmenlerin testin başarısına etkisi ve özel gruplarda testin başarısı ESC web sitesinde bu kılavuzun bir önceki sürümünde bulunabilir.³

Egzersiz EKG testi sırasındaki başlıca tanısal EKG bozukluğu; bir veya daha fazla EKG derivasyonunda, J noktasından sonra en az 0.06-0.08 sn süreyle, >0.1 mV horizontal veya aşağı yönlü ST-segment çökmesidir. Hastaların yaklaşık %15'inde tanısal ST-segment çöküşünün sadece istirahat fazı sırasında görüldüğü unutulmamalıdır. Test ayrıca kalp hızı yanıtı, kan basıncı yanıtı, belirtiler ve ulaşılan iş yükü gibi hem prognostic hem de tanısal



Şekil 2 Test öncesi orta olasılıklı KKAH şüphesi olan hastalarda non-invaziv tetkikler. BTA — bilgisayarlı tomografik anjiyografi; EKG — elektrokardiyogram; İKA — invaziv koroner anjiyografi; KAH — Koroner arter hastalığı; KKAH — Kararlı koroner arter hastalığı; KMR — kardiyak manyetik rezonans; PET — pozitron emisyonlu tomografi; SPECT — tek foton emisyonlu bilgisayarlı tomografi; SVEF — sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu; TÖO — test öncesi olasılık.

^a Radyasyon maruziyetine karşı hastanın yaşını değerlendir.

^b Egzersiz yapamayan hastalarda farmakolojik stres kullanarak eko veya SPECT/PET kullanın.

^c KMR yalnızca farmakolojik stres kullanarak uygulanmaktadır.

^d Hasta özellikleri, tam tanısal bir koroner BTA taramasını kuvvetle muhtemel hale getirmelidir (bkz. bölüm 6.2.5.1.2) - ciddi diffüz veya fokal kalsifikasyonu olan hastalarda sonuçları belirsiz olarak kabul ediniz.

^e Sol alt Koroner BTA kutusundaki gibi devam edin.

^f İskemi için stres testi kutusundaki gibi devam edin.

öneme sahip parametreler hakkında da ek bilgiler sağlar.

Egzersiz EKG testinden maksimum yarar sağlamak için, testin semptom/bulgu ile sınırlı olması ve anti-iskemik ilaçların etkisi olmadan yapılması gereklidir. Koroner hastalık tanısında egzersiz EKG'nin performansına ilişkin sayısız derleme ve meta-analiz mevcuttur. Bu yayınlarda tanı için seçilen eşik değerlere bağlı olarak değişik tanısal başarı oranları bildirilmiştir. Pozitif test ölçütü olarak, egzersizde ST-segment çökmesinin >0.1 mV veya 1 mm olması kullanılacak olursa, anlamlı KAH (sıklıkla >50 darlık) tespitinde duyarlılık ve özgüllüğü sırasıyla %23-100 (ortalama %68) ve %17-100 (ortalama %77) arasındadır.⁹¹ Analiz, yanlışlığı (work-up bias) dışlayan çalışmalarla sınırlandırıldığında, duyarlılık oranları %45-50, özgüllük %85-90 arasındadır (Tablo 12).^{94,95} Kardiyopulmoner egzersiz testinin eklenmesi duyarlılığı belirgin ölçüde artırabilir,¹¹³ ama testlerin bu kombinasyonu yaygın şekilde kullanılmamaktadır.

Bu oranların sadece başlangıç EKG'sinde anlamlı bozukluk olmayan hastalar için geçerli olduğunun unutulmaması önemlidir. Egzersiz EKG testi, SoDB, pace ritmi ve Wolff-Parkinson White

sendromu gibi EKG değişikliklerinin değerlendirilemediği olgularda tanısal değer taşımaz. Ek olarak, SVH, elektrolit dengesizlikleri, intraventriküler ileti gecikmesi, atriyal fibrilasyon^{78,114} ve digoksin kullanımı gibi istirahat EKG'sinde bozukluk olan hastalarda da yanlış-pozitif sonuçlar sıklıkla.

Egzersiz EKG testi kadınlarda da daha az duyarlı ve özgüldür.⁹⁵ Ancak yakın zamandaki randomize bir çalışmada; KAH'dan şüphelenilen, korunmuş işlevsel kapasitesi olan ve egzersiz yapabilen kadınlarda ilk tanı stratejisi olarak egzersiz nükleer miyokart perfüzyon görüntülemesi (MPG) ve standart egzersiz treadmill testi karşılaştırılmış ve daha pahalı MPG yaklaşımının klinik sonuçları üzerine ek bir yarar sağlamadığı görülmüştür.¹¹⁵

Bazı olgularda, egzersiz EKG'sinden bir sonuç alınamayabilir; örneğin, semptom ve bulgular olmadan %85'lik maksimum kalp hızına ulaşamayan, ortopedik veya başka bir kalp dışı nedenle yeterli egzersiz yapamayan veya EKG değişiklikleri şüpheli olgularda egzersiz testinin tanısal değeri yoktur. Bu hastalarda, farmakolojik stres ile farklı bir non-invaziv görüntüleme testi seçilmelidir (Şekil 2). Uygun seçilmiş olgularda (Şekil 2) koroner BTA başka bir se-

Tablo 14 Anjının ilk tanıl değerlendirilmesi veya belirtilerin değerlendirilmesi için egzersiz EKG uygulaması

Öneriler	Sınıf ^a	Düzye ^b	Kay ^c
Egzersiz EKG; angina belirtileri ve KAH için orta TÖO'su (Tablo 11, %15-65) olan, anti-iskemik ilaç kullanmayan hastalarda, hasta egzersiz yapmıyor veya EKG'sinde değerlendirmeyi engelleyecek EKG değişiklikleri sergiliyor olmadıkça, KKAH tanısını koymada ilk test olarak önerilir.	I	B	115, 116
Stres görüntüleme; merkezin deneyim ve olanakları izin veriyorsa ilk test seçeneği olarak önerilmektedir.	I	B	117-120
Egzersiz EKG; tedavi altındaki hastalarda, iskeminin ve belirtilerin kontrolünün değerlendirilmesi için düşünülmelidir.	IIa	C	-
İstirahat EKG'sinde $\geq 0,1$ mV ST çökmesi olan veya dijital kullanan hastalarda tanı amaçlı egzersiz EKG önerilmez.	III	C	-

EKG = elektrokardiyogram; KAH = koroner arter hastalığı; KKAH = kararlı koroner arter hastalığı; TÖO = test öncesi olasılık.

^a Öneri sınıfı.

^b Kanıt düzeyi.

^c Kanıt düzeyini destekleyen kaynak(lar).

çenektir. Ayrıca, anti-iskemik ilaç altındaki hastalarda 'normal' bir EKG stress testi anlamlı koroner hastalığını dışlamaz.

Egzersiz stres testi; ilaç tedavisinin etkinliğini değerlendirmede veya revaskülarizasyon sonrası değerlendirmede veya semptomlar kontrol altına alındıktan sonra egzersiz önerisinde bulunmaya yardım etmek için yararlı olabilir. Bu endikasyonlarda, egzersiz stres testi iskeminin kontrol altında olduğundan emin olmak ve efor performansını görmek için tedavi altında yapılmalıdır. Rutin periyodik egzersiz testi yapılmasının hastaların klinik gidişi üzerindeki etkisi yeterince değerlendirilmemiştir.

6.2.4.2 Stres görüntüleme (bkz web ekleri)

6.2.4.2.1 Stres ekokardiyografi. Stres ekokardiyografisi egzersiz (treadmill veya bisiklet ergometri) veya farmakolojik ajanlarla yapılır.¹²¹ Egzersiz, farmakolojik testlere kıyasla daha fizyolojik bir ortam sağlar ve egzersiz süresi ve iş yükü gibi ek fizyolojik veriler sunduğu gibi; kalp hızı, kan basıncı ve EKG'deki değişiklikler hakkında da bilgi sağlar. Bu nedenle, yapılabiliyorsa egzersiz tercih edilmesi gereken tetkiktir (Tablo 15).

Diğer yandan, daha baştan istirahatte anlamlı duvar hareket bozukluğu (canlılık değerlendirmesi için dobutamin) varsa ve/veya hasta yeterince egzersiz yapamayacaksa bir farmakolojik stres testi tercih edilir. Yakın zamana kadar, stres ekokardiyografisinde iskemi işareti tetiklelenbilir duvar kalınlaşma bozukluk-

Tablo 15 Egzersiz veya farmakolojik stres testinin görüntüleme ile birlikte kullanılması

Öneriler	Sınıf ^a	Düzye ^b	Kay ^c
Bir görüntüleme stres testi; tipik anjinası olmayan hastalarda, TÖO %65-85 arasındaysa ya da SVEF < %50 ise, KKAH tanısını koymak için başlangıç testi olarak önerilir.	I	B	143, 144
Bir görüntüleme stres testi; istirahat EKG'sinde stres sırasındaki EKG değişikliklerini doğru yorumlamaya engel anormallikleri olan hastalarda önerilir.	I	B	117, 145
Mümkün olduğunca farmakolojik test yerine egzersiz stres testi önerilmektedir.	I	C	-
Daha öncesinde revaskülarizasyon (PKG veya KABG) yapılmış semptomatik hastalarda bir görüntüleme stres testi yapılması düşünülmelidir.	IIa	B	146, 147
Koroner anjiyografideki ara lezyonların işlevsel ciddiyetini değerlendirmede bir görüntüleme stres testi yapılması düşünülmelidir.	IIa	B	148, 149

EKG = elektrokardiyogram; KABG = koroner arter baypas greftleme; KKAH = kararlı koroner arter hastalığı; PKG = perkütan koroner girişim; TÖO = test öncesi olasılık.

^a Öneri sınıfı.

^b Kanıt düzeyi.

^c Kanıt düzeyini destekleyen kaynak(lar).

larıydı (sunum-ihyaç dengesizliği). Testin tanıl doğruluğuna ilişkin verilerin çoğu bu standarda göre elde edildiği için, bu kılavuzda verilen duyarlılık ve özgüllük değerlerinin (Tablo 12) ağırlıklı olarak klinik uygulamada kontrast ajanların yaygın olarak kullanılmadığı döneme ait eski çalışmalardan kaynaklandığı akıld tutmak gereklidir.

Sunum-ihyaç dengesizliği oluşturmak için seçilecek farmakolojik ajan dobutamindir. Mikro-baloncukları kullanan miyokart kontrast ekokardiyografisi, hem vazodilatör hem de stres ekokardiyografisi ile duvar kalınlaşmasının incelenmesinin yanı sıra miyokart perfüzyonunun da değerlendirilmesini sağlar.^{122,123} Ancak bu yaklaşım klinikte yaygın olarak kullanılmamaktadır.

Kontrast ajanları, (17 segmentli SV modelinde) istirahatte iki veya daha fazla bitişik segmentin yeterli görüntülenemediği tüm hastalarda her tür stres ekokardiyografi yönteminde kullanılmalıdır.¹²² Stres ekokardiyografisi sırasında kontrast kullanımı, yalnızca görüntü kalitesini iyileştirmekle kalmaz, aynı zamanda okuyucunun güvenini ve KAH teşhisinin doğruluğunu artırır.^{122,124} Doku Doppler ve strain rate görüntülemesi de, ekokardiyografinin duvar hareket değerlendirmesinin yanı sıra iskemiye teşhis etme yeterliliğini de artırarak stres ekokardiyografisinin tanıl performansını iyileştirebilir.¹²⁵

6.2.4.2.2 *Miyokart perfüzyon sintigrafisi (tek foton emisyonlu bilgisayarlı tomografi ve pozitron emisyon tomografisi)*. Teknesyum-99m (^{99m}Tc) radyofarmasötüğü, semptomla-sınırlı bisiklet egzersiz testi veya treadmill egzersiz testiyle yapılan tek foton emisyonlu bilgisayarlı tomografide (SPECT) en sık kullanılan işaretleyicidir (Tablo 15). Talyum 201 (^{201}Tl) daha fazla radyasyon yayar ve günümüzde daha az kullanılmaktadır. Yeni SPECT kameraları radyasyonu ve/veya görüntü elde etme süresini anlamlı olarak azaltmaktadır.¹²⁶

Kullanılan radyofarmasötik veya kamera ne olursa olsun, SPECT perfüzyon sintigrafisi, göreceli bölgesel kan akımını yansıtan bölgesel işaretleyici tutulumunu görüntülemek için uygulanır. Bu teknikte, miyokart hipoperfüzyonu stres sırasında istirahate göre işaretleyici tutulumunun daha az olması şeklinde tanımlanır. Akciğer alanlarında miyokart perfüzyon ajanlarının tutulumunun artması, ciddi ve yaygın KAH'ı olan hastalarda stresin tetiklediği ventrikül dilatasyonuna işaret eder.¹²⁷ Tüm stres görüntüleme teknikleri gibi, SPECT perfüzyonu da KAH varlığını öngörmekte egzersiz EKG'sine göre daha duyarlı bir tetiktir (Tablo 12). Geçici iskemik dilatasyon ve stres sonrası ejeksiyon fraksiyonunun (EF) azalması ciddi KAH'ın önemli perfüzyon-dışı öngörüdürücüleridir.

Farmakolojik stres testi ile yapılan perfüzyon sintigrafisi, yeterli egzersiz yapamayan hastalarda gereklidir veya egzersiz stresine alternatif olarak kullanılabilir. Adenozin; hiperemi oluşturan A_{2A} adenozin reseptörünün yanı sıra, A_1 , A_{2B} ve A_3 reseptörlerini aktive ederek astmatik bireylerde bronkospazmı tetikleyebilir. Bu kısıtlılık kullanılan görüntüleme tekniğinden bağımsız olarak ortaya çıkar, ancak bu tip olgularda dobutamin veya regadenoson,¹²⁸ seçici bir A_{2A} reseptör agonisti, alternatif bir stres oluşturucu olarak kullanılabilir.

Pozitron emisyon tomografisi (PET) ile yapılan MPG; görüntü kalitesi, yorumlama kesinliği ve tanısal doğruluk bakımından SPECT görüntülemesinden üstündür.¹²⁹ Ancak, SPECT tarayıcıları ve görüntüleme kullanılan radyoaktif işaretleyicileri, PET tarayıcıları ve pozitron-emisyonlu işaretleyicilerinden (örn. Rb, N-ammonia) daha yaygın ve ucuzdur. Bu nedenle diğer stres görüntüleme tekniklerine göre, KKAH tanısında PET daha az sıklıkta kullanılmaktadır. PET'in özgün yeteneği kan akımını mL/dk/g olarak ölçebilmesidir, bu da mikrovasküler hastalık teşhisinde yarar sağlar.¹²⁹

6.2.4.2.3 *Stres kardiyak manyetik rezonans*. Dobutamin infüzyonu ile uygulanan kardiyak manyetik rezonans (KMR) stres testi, iskeminin tetiklediği duvar hareket bozukluklarını teşhis etmede kullanılabilir.¹³² Tekniğin güvenlik profilinin dobutamin stress eko-kardiyografiye (DSE) benzer olduğu gösterilmiştir.^{133,134} Dobutamin stres KMR, akusik penceresi uygun olmayan hastalarda, özellikle adenozin ile farmakolojik perfüzyon görüntülemesi yapılması kontrendike ise, yararlı olabilir (Tablo 15).^{132,135}

Perfüzyon KMR, dobutamin stres KMR'ye göre daha yaygın olarak uygulanır. Yakın zamanda yapılan çalışmalar, 1.5 Tesla (T) KMR'nin tanısal doğruluğunun nükleer perfüzyon görüntülemesinden daha iyi olduğunu kanıtlamıştır.^{102,136}

Stres ve görüntüleme protokollerine ilişkin ayrıntılar yakın zamanda gözden geçirilmiştir.¹³⁷ Analiz, ya görsel olarak perfüzyonu azalmış bölgelerde düşük sinyal alanlarının tespiti ile ya da bilgisayar desteği ile ilk geçiş sırasında miyokart sinyal artışının yukarı yönlü eğiminin belirlenmesi ile yapılır. Kantitatif KMR perfüzyon ölçümleri FFR ölçümleri ile iyi korelasyon gösterir.¹³⁸ Her yerde bulunmasalar da, 3.0 T'lik yüksek-güçte magnetlerin kullanılması, 1.5

T'lik makinalara göre daha yüksek bir tanısal doğruluk sağlar.^{139,140}

6.2.4.2.4 *Hibrit yöntemler*. Hibrit SPECT/BT, PET/BT ve PET/KMR görüntüleme günümüzde az sayıda merkezde mevcuttur. Hibrit görüntüleme işlevsel ve anatomik özellikleri birleştiren yeni bir tekniktir ve gelecekteki klinik uygulamalar açısından umut vaat etmektedir. Bugün için mevcut olan sınırlı miktardaki kanıtlar, bu tekniğin tekli tekniklere göre daha fazla tanısal doğruluğa sahip olduğunu düşündürmektedir.¹⁴¹ İlk bildirimler de hibrit görüntülemenin prognostik değeri olduğuna işaret etmektedir.¹⁴²

6.2.5 Koroner anatomiye değerlendiren non-invaziv teknikler

6.2.5.1 Bilgisayarlı tomografi

Modern çok-detektörlü row BT sistemlerinin alansal ve zamansal rezolüsyonu ve hacim kapsamı, birçok hastada koroner arterlerin başarılı şekilde görüntülenmesi için yeterlidir.¹⁵⁰ Radyasyon dozu kaygı uyandıran bir konudur ve koroner arter görüntülemesi amacıyla BT kullanılacaksa gereksiz derecede yüksek radyasyon dozlarından kaçınmak için özel önlemler alınmalıdır.¹⁵¹ Koroner arterlerin BT ile görüntülenmesinde kontrast enjeksiyonu kullanılmayabilir (kalsiyum skorlaması) veya intravenöz iyodize kontrast enjeksiyonu sonrası da görüntü alınabilir (koroner BTA).

6.2.5.1.1 *Kalsiyum skorlaması*. Çok detektörlü row BT ile kontrastsız görüntü serilerinden koroner kalsifikasyon belirlenebilir. Bir eşik değer olarak, 130 Hounsfield ünitesinin (HU) üzerindeki piksellerin koroner kalsiyum olarak tanımlanması konusunda uzlaşıya varılmıştır. Kalsifiye lezyonlar genellikle 'Agatston skoru' kullanılarak ölçümlendirilir.¹⁵²

Böbrek yetersizlikli hastalar dışında—bu olgularda mediyal kalsifikasyon olabilir—koroner kalsiyum sadece koroner ateroskleroz sonucunda oluşur. Kalsiyumun miktarı kabaca koroner arterlerdeki toplam ateroskleroz miktarı ile bağlantılıdır,¹⁵³ ancak lümendeki daralma derecesi ile bağıntısı zayıftır. Ciddi kalsifikasyon varlığında dahi, lümen daralma olmayabilir ve kalsiyum skorunun 'sıfır' olması da semptomatik bireylerde (Tablo 16), özellikle genç ve semptomları akut olarak başlamış ise, koroner arter darlığını dışlamak amacıyla kullanılamaz.¹⁵⁴

6.2.5.1.2 *Koroner bilgisayarlı tomografik anjiyografi*. Kontrast ajanın intravenöz enjeksiyonu sonrasında, BT ile koroner arter lümeni görüntülenebilir. Uygun teknoloji (en az 64-kesitli BT) ve hasta seçimi şarttır. Uzmanların görüşüne göre, sadece nefesini yeterince tutabilecek, ciddi obezitesi olmayan, kalsiyum skoru (örn. Agatston skoru <400) ve dağılımı uygun, sinus ritminde ve kalp hızı ≤ 65 vuru/dk (tercihen ≤ 60 vuru/dk) hastalarda koroner BTA düşünülmelidir.¹¹¹ Gerekirse, kısa etkili beta-blokerlerin veya diğer kalp hızını baskılayan ilaçların kullanılması önerilmektedir.

Koroner BTA'nın özgüllüğü, koroner kalsiyum miktarının artması ile düşer.^{103,155,156} Agatston skoru >400 olan semptomatik bireylerde koroner arter darlığının prevalansının yüksek olduğu gösterilmiştir.¹⁵⁷ Bu nedenle, kalsiyum skoru 400'ün üzerindeki olgularda koroner BTA ile devam edilmemesi akılcı bir yaklaşımdır.¹⁵⁸ Ancak, hasta bazında, kalsifikasyonlu segment sayısının tanısal doğruluğa etkisi kalsiyumun varlığından daha güçlüdür.¹⁵⁹ ve kalsiyumun koroner BTA'nın doğruluğuna etkisi düşük kalp hızlarında ve modern BT sistemlerde daha az önemlidir.^{160,161} Eğer kalsiyum skoru belirlenmemişse ve kalsifikasyonlar ancak

Tablo 16 Kararlı koroner arter hastalığı tanısı için koroner bilgisayarlı tomografik anjiyografinin kullanılması

Öneriler	Sınıf ^a	Düzye ^b
Koroner BTA; iyi görüntü kalitesi beklenebilen, KKAH için orta TÖO'nun alt sınırlarındaki hastalarda, KKAH'ı dışlamak için stres görüntüleme tekniklerine alternatif olarak düşünülmelidir.	IIa	C
Koroner BTA; KKAH için orta TÖO'nun alt sınırlarındaki hastalarda, sonuç vermeyen bir egzersiz EKG ya da stres görüntüleme testini takiben ya da stres testleri için kontrendikasyon varlığında, eğer koroner BTA ile tam tanısal görüntü kalitesi bekleniyorsa, aksi takdirde gerekebilecek girişimsel koroner anjiyografiden kaçınmak için düşünülmelidir.	IIa	C
BT ile koroner kalsiyum tespiti, koroner arter darlığı olan bireylerde tanı amaçlı önerilmemektedir.	III	C
Koroner BTA, koroner revaskülarizasyon öyküsü olan hastalarda önerilmemektedir.	III	C
Koroner BTA, koroner arter hastalığı klinik şüphesi olmayan asemptomatik hastalarda 'tarama' testi olarak önerilmez.	III	C

BTA = bilgisayarlı tomografi anjiyografi; EKG = elektrokardiyogram; KKAH = kararlı koroner arter hastalığı; TÖO = test öncesi olasılık.

^a Öneri sınıfı;

^b Kanıt düzeyi.

BTA çekimi tamamlandıktan sonra görülmüşse, yoğun kalsifikasyon olan alanlarda darlığın derecelendirilmesinden kaçınılmalı ve testin 'kesin olmadığı' belirtilmelidir (bkz Şekil 2).

KAH'dan şüphelenilen hastalarda 64-kesitli BT'nin kullanıldığı çok merkezli çalışmalar, testin IKA'da en az bir koroner arter darlığı olan bireyleri belirlemede duyarlılığının %95-99, özgüllüğünün %64-83 arasında (Tablo 12), negatif öngördürücü değerinin ise %97-99 düzeyinde olduğunu göstermiştir.^{103,105} Daha küçük çalışmaların meta-analizleri, yüksek duyarlılık (%98-99) ve negatif öngördürücülük (%99-100), ancak daha düşük özgüllük (%82-89) ve pozitif öngördürücülük (%91-93) oranlarını doğrulamaktadır.¹⁶² Önceden bilinen KAH, PKG ve ME öyküsü olan hastalarda yapılan çok merkezli bir çalışmada, tanısal doğruluğu daha az bulunmuştur (duyarlılık %85 ve özgüllük %90).¹⁰⁴ Yoğun koroner kalsifikasyon koroner BTA'nın doğruluğunu olumsuz etkiler.^{155,159} Ayrıca, metalin yarattığı artefaktlar ve BT'nin kısıtlı alansal çözünürlüğü nedeni ile koroner stenti olan hastalarda da koroner BTA fazla güvenilir sonuçlar vermez. Koroner arter baypas greftlerinin (KABG) değerlendirilmesi oldukça doğru sonuçlar verirken, baypas ameliyatı olmuş hastalarda doğal koroner damarların değerlendirilmesi güçtür ve yanlış pozitif sonuç alma olasılığı nispeten yüksektir.^{163,164}

Kararlı göğüs ağrısından yakınan hastalarda koroner BTA kullanmanın veya kullanılmamanın sert klinik sonuçlarına etkisini değerlendiren randomize, prospektif çalışmalar henüz mevcut olmasa da (tıpkı diğer görüntüleme tekniklerinde olduğu gibi), kayıt verileri koroner BTA'da koroner arter darlığı saptanmaması durumunda prognozun mükemmel olduğunu doğrulamaktadır.¹⁶⁵⁻¹⁶⁷ Koroner BTA endikasyonları Şekil 2'de özetlenmiştir.

Koroner BTA'da en iyi tanısal performans hastalığa ilişkin TÖO'su orta düzeyin alt sınırlarında olan bireylerde elde edilir.^{162,168} Bu nedenle, bu tip hastalarda koroner darlıkların dışlanmasında—yukarıda tanımlanan hasta özelliklerine uygun olarak, iyi bir görüntü kalitesi ve kabul edilebilir bir radyasyon maruziyeti sağlanabileceksin ve yeterli teknoloji ve deneyim mevcutsa—koroner BTA kullanılabilir. Aynı koşulların sağlanması durumunda, stres testi sonuçları klinik görüşle uyumsuz olan hastalarda da (özellikle klinik olarak ciddi darlık düşünülmeyen ama stres testi pozitif sonuç vermiş olgularda) KAH'ı dışlamak için artık IKA uygulama aşamasına gelinmiş ise, koroner BTA yararlı olabilir (Tablo 16).

SVH'lı hastalarda olduğu gibi, bazı hasta gruplarında stres testinin yanlış-pozitif sonuç verme olasılığı göz önünde bulundurulduğunda, koroner BTA'nın seçilmiş bireylerde ilk basamakta düşünülmesi gereken tetkik olarak kullanılması yararlı olabilir. Ancak, bu gibi hastalarda koroner BTA ile işlevsel KAH dışlanamaz. Asemptomatik bireylerde 'tarama' testi olarak koroner BTA kullanımını destekleyecek herhangi bir veri yoktur ve koroner BTA'nın bu amaçla kullanımı önerilmemektedir.² BT-FFR gibi koroner BTA'daki yeni gelişmeler daha fazla değerlendirme yapılmasını gerektirmektedir.¹⁶⁹

6.2.5.2 Manyetik rezonans koroner anjiyografi

Koroner MR, hastayı iyonizan radyasyon riskine maruz bırakmaktan koroner arterlerin non-invaziv görüntülenmesini sağlar. Yakın zamanda, küçük bir çok merkezli çalışma hasta-temelli bir analiz ile duyarlılık, özgüllük, pozitif ve negatif öngördürücülük değerlerinin sırasıyla %88, 72, 71 ve 88 olduğunu göstermiştir.¹⁷⁰ Ancak, uzun görüntüleme süreleri, düşük alansal çözünürlük ve operatör bağımlılığı başlıca sınırlılıklarıdır.¹⁷¹ Tekniğin avatajları tüm kardiyak anatomi ve işlevin aynı incelemede değerlendirilebilmesidir. Ancak, bugün için, koroner MR anjiyografi öncelikle bir araştırma aracı olarak kabul edilmeli ve KKAH tanısında rutin klinik uygulamada önerilmemelidir.

6.3 İnvaziv koroner anjiyografi (bkz. web ekleri)

Non-invaziv testler, tıkaçıcı koroner hastalık bulunması olasılığını kabul edilebilir bir kesinlikle belirleyebilirler. Bu nedenle, KAH'dan şüphelenilen kararlı hastalarda sadece tanı koymak veya dışlamak amacıyla IKA nadiren gerekli olur. Stres görüntüleme teknikleri uygulanamayan,¹⁷² düşük SVEF'si <%50 ve tipik anjinası olan (bkz. Şekil 1) veya pilotlar gibi, resmi kuralları olan özel meslek gruplarında çalışan hastalarda bu gibi durumlarla karşılaşılabilir. Non-invaziv risk değerlendirmesi sonrasında revaskülarizasyon seçeneklerinin belirlenmesinde de, IKA gerekli olabilir. Yüksek TÖO ve ciddi semptomları olan veya yüksek olay riskini düşündüren bir takım klinik özellikleri olan hastalarda, öncesinde non-invaziv risk değerlendirmesi olmadan erken IKA yapmak revaskülarizasyon potansiyeli olan lezyonları belirlemek açısından iyi bir strateji

olabilir (bkz Şekil 1). FFR testi gerekiyorsa önerilir.¹⁷²

IKA işlemine ilişkin yöntemler önemli ölçüde iyileşmiş ve bunun sonucunda komplikasyon oranları azalarak, hastaların hızla ayağa kaldırılmaları mümkün olmuştur. Bu, özellikle radyal arter yoluyla IKA uygulanması durumunda geçerlidir.¹⁷³ Rutin femoral tanısal kateterizasyonun başlıca komplikasyonlarının toplam oranı—özellikle kan transfüzyonu gerektiren kanama—hala %0.5-2 arasındadır.¹⁷⁴ Ölüm, ME veya inmenin birleşik oranı ise %0.1 -0.2 civarındadır.¹⁷⁵

İnvaziv girişimleri reddeden, revaskülarizasyonu istemeyen, PKG veya KABG adayı olmayan veya revaskülarizasyonun fonksiyonel kapasiteyi veya yaşam kalitesini arttırması beklenmeyen anjinal hastalarda IKA uygulanmamalıdır.

Koroner anatominin tanısal değerlendirmesine ilişkin intrakoroner tekniklere bu belgenin web eklerinde kısaca değinilmiştir.

6.4 Olay riski sınıflaması

KKAH'nın uzun dönemli prognozu, klinik ve demografik özellikler, SV işlevi, stres testi sonucu ve anjiyografik tekniklerle belirlenen koroner anatomi gibi birçok etmene bağlıdır.

KKAH'lı hastalarda risk sınıflamasından bahsederken, olay riski terimi ile (her ne kadar bazı çalışmalarda daha geniş kapsamlı KV sonlanım noktaları kullanılmışsa da) öncelikle KV ölüm ve ME kastedilmektedir. Tüm nedenli ölüm diğer daha zayıf sonlanım noktalarına—ME dahil—göre daha kesin tanımlandığı için, bu kılavuzda olay riski bu sert sonlanım noktasına göre sınıflandırılmıştır. Sınıf sınıflaması işleminin yararı, revaskülarizasyondan semptomların giderilmesinin ötesinde yararlanabilecek, yüksek olay riski altındaki hastaların belirlenmesidir.

Revaskülarizasyondan yararlanacak yüksek olay riski grubundaki hastaların tanımı bu kılavuzda bir önceki kılavuzdan farklıdır. Öncekinde, yüksek olay riskinin belirlenmesi sadece Duke treadmill skoruna ve bağlıydı ve yıllık kardiyak ölüm riskinin >%2

olması, revaskülarizasyon gereğini belirlemek üzere koroner anjiyografinin önerileceği eşik değer olarak düşünülmüştü.³ Bu değer, Heart Outcomes Prevention Evaluation çalışmasının (MICRO-HOPE)¹⁷⁶ diyabetik mikroalbuminüri, kardiyovasküler ve renal alt çalışmaları ve Impact Of Nicorandil in Anjina (IONA) gibi 'yüksek-riskli' topluluklarda yapılan çalışmaların plasebo kolundaki KV mortaliteye göre belirlenmişti. Bahsedilen çalışmalarda yıllık KV mortalite oranları >%2 idi.

Bu kılavuzda, yıllık mortalitesi >%3 olan hastalar yüksek olay riskli hastalar olarak tanımlanmıştır. Web eklerinde gösterildiği gibi, hem iskemi hem de anatomi temelli belirteçler hangi hastaların tek başına medikal tedavi ile yüksek olay riski altında olduğu ve revaskülarizasyondan prognoz anlamında yararlanacağını belirleme konusunda benzer sonuçlara varmıştır. Bu nedenle, bu kılavuzda, olay riski odaklı tanı stratejisinin hedefi yıllık mortalitesi >%3 olan hastaları belirlemektir.

Kılavuzun hedeflerine uygun olarak, bir önceki kılavuzdaki gibi, düşük risk altındaki hastalar yıllık mortalitesi <%1 olanlar şeklinde tanımlanmıştır.³ Orta olay riski grubunun yıllık mortalitesi \geq %1 ancak \leq %3'tür (Tablo 17).

Risk değerlendirme sıralaması aşağıdaki gibi tanımlanabilir:

- (1) Klinik değerlendirme ile risk sınıflaması
- (2) Ventrikül işlevlerine göre risk sınıflaması
- (3) Stres testi yanıtına göre risk sınıflaması
- (4) Koroner anatomiye göre risk sınıflaması.

Olay riski sınıflaması genel olarak piramit benzeri bir yapı izler; tüm hastalara en temel gereksinim olarak klinik değerlendirme ile olay riski sınıflaması yapılır, daha sonra istirahat ekokardiyografisi ile ventrikül işlevleri değerlendirilir ve devamında (çoğu hastada) non-invaziv iskemi incelemesi/koroner anatomi ile (bu genellikle yukarıda tartışılan KKAH tanısı koyma sürecini izler) risk belirlenmesi yapılır. Risk sınıflaması için IKA sadece seçilmiş hasta alt gruplarında gerekli olur.

Tablo 17 Çeşitli test yöntemleri için riskin tanımları^a

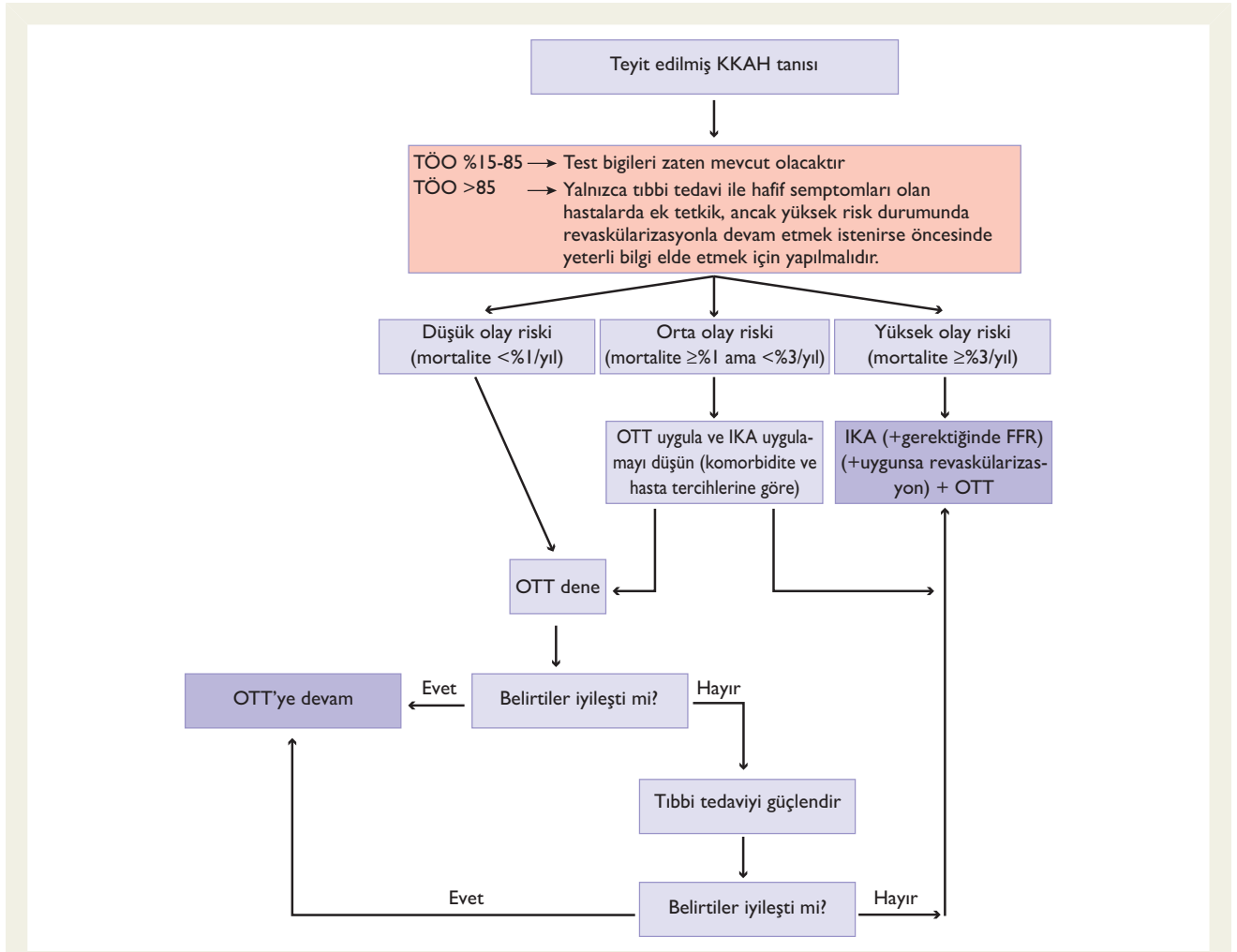
Egzersiz stres EKG ^b	Yüksek risk Orta risk Düşük risk	KV mortalite >%3/yıl KV mortalite %1 ve 3/yıl arasında KV mortalite <%1/yıl
İskemi görüntülemesi	Yüksek risk Orta risk Düşük risk	İskemik alan >%10 (SPECT için >%10; KMR için kantitatif veri sınırlıdır – olasılıkla \geq 2/16 segmentte yeni perfüzyon bozukluğu veya \geq 3 segmentte dobutamin ile tetiklenmiş işlev bozukluğu; stres EKO ile SV'de \geq 3 segment) İskemik alan %1 ile 10 arasında veya KMR ya da stres EKO ile yüksek riskten daha az oranda herhangi iskemi İskemi yok
Koroner BTA ^c	Yüksek risk Orta risk Düşük risk	Yüksek risk kategorisinde anlamlı lezyonlar (proksimal darlıklar olan üç damar hastalığı, sol ana koroner ve proksimal ön inen arterde KAH) Büyük ve proksimal arter(ler)de anlamlı fakat yüksek risk kategorisinden olmayan lezyon(lar) Normal koroner arterler ya da yalnızca plaklar.

BTA = bilgisayarlı tomografik anjiyografi; KAH = koroner arter hastalığı; KMR = kardiyak manyetik rezonans; KV = kardiyovasküler; EKG = elektrokardiyogram; SPECT = tek foton emisyon bilgisayarlı tomografi; SV = sol ventrikül.

^aRisk sınıflaması şeması mantığı üzerine detaylı açıklama için bkz. WEB ekleri.

^bNomogramdan (bkz. WEB ekleri, Şekil W1) veya <http://www.cardiology.org/tools/medcalc/duke/>

^cBkz. Şekil 2 – yüksek orta TÖO (\geq %50) olan ve/veya ciddi diffüz veya fokal koroner kalsifikasyon olan hastalarda koroner BTA ile belirgin çok damar hastalığı varlığının olduğundan fazla değerlendirilme olasılığını göz önünde bulundurun ve KAG öncesi ciddi belirtileri olmayan hastalarda ek stres testi yapmayı düşünün.



Şekil 3 Göğüs ağrısı ve şüpheli KKAH olan hastalarda prognostik risk değerlendirmesini temel alan yönetim (tetkik seçimi için bkz. Şek. 2, olay riski tanımı için bkz. Tablo 17). IKA — invaziv koroner anjiyografi; KKAH — Kararlı koroner arter hastalığı; OTT — optimal tıbbi tedavi; TÖO — test öncesi olasılık.

6.4.1 Klinik değerlendirme ile olay riski sınıflaması

Klinik öykü ve fizik muayene önemli prognostik bilgi sağlayabilir. EKG, bu aşamada olay riski sınıflamasına rahatlıkla dahil edilebilir ve önceki bölümde tartışılan laboratuvar testlerin sonuçları olay risk tahminini daha da değiştirebilir. Diyabet, hipertansiyon, aktif sigara kullanımı ve yüksek TK'nin (tedavisiz veya tedaviye rağmen yüksek) KKAH veya bilinen başka bir koroner hastalığı olan hastalarda olumsuz sonucun öngördürücüsü olduğu gösterilmiştir.¹⁷⁸ Yaşın ilerlemesi değerlendirilmesi gereken önemli bir faktördür, benzer şekilde kronik böbrek veya periferik arter hastalığı,^{65,179} ME öyküsü,¹⁸⁰ kalp yetersizliği belirti ve bulguları^{180,181} ve anjının ortaya çıkış şekli (yeni başlayan veya ilerleyici) ile şiddeti, özellikle de tedaviye yanıt vermemesi önemli göstergelerdir.^{45,182} Ancak bu bilgiler, KKAH'lı hastalarda klinik olarak faydalı bir olay riski sınıflamasına konmak için çok karmaşıktır ve bu nedenle önerilen, verilerin—özellikle anjina şiddetinin—TÖO'ya göre alınmış kararların değiştirilmesi için kullanılması ve prognoz için non-invaziv iskemi/anatomini değerlendirilmesidir (Şekil 3).

6.4.2 Ventrikül işlevlerinin kullanarak olay riski sınıflaması

Uzun dönemli sağ kalımın en güçlü öngördürücüsü SV işlevidir. KKAH'lı hastalarda SVEF düşerken mortalite yükselir. Koroner Arter Cerrahisi (CASS) kayıt çalışmasında, EF'si >50%, %35-49 ve <%35 olan hastaların 12-yıllık sağkalım oranları sırasıyla %73, 54 ve 21'dir (p <0.0001).¹⁸³ Bu nedenle, SVEF'si <%50 olan bir hastanın daha baştan (iskeminin yaygınlığı gibi) ek olay riski faktörlerini hesaba katmadan dahi) KV ölüm riski yüksektir (yıllık mortalite >%3). Düşük SVEF <%50 olay riskinde öyle önemli bir artışa neden olur ki, bu tür hastalarda iskemiye neden olan tıkalı damarları kaçırmamak önemli hale gelebilir.^{184,185} Bu nedenle egzersiz EKG'si yerine stres görüntülemesi kullanılmalıdır (Şekil 2).

EKG'si ve göğüs radyogramı normal olan ve ME öyküsü bulunmayan hastalarda ejeksiyon fraksiyonunun korunmuş olması olasılığı yüksekse de,¹⁸⁶ asemptomatik ventrikül işlev bozukluğu da nadir değildir.¹⁸⁷ Bu nedenle, yukarıda tartışıldığı gibi, KKAH'dan şüphelenilen tüm hastalarda istirahat ekokardiyografisi önerilmektedir (Tablo 18).

Tablo 18 Kararlı koroner arter hastalığında istirahat ekokardiyografisinde ventrikül işlevlerinin ölçümüyle risk sınıflaması

Öneriler	Sınıf ^a	Düzye ^b
KKAH şüphesi olan tüm hastalarda SV işlevinin değerlendirilmesi için istirahat ekokardiyografisi önerilmektedir.	I	C

KKAH = kararlı koroner arter hastalığı; SV = sol ventrikül.

^a Öneri sınıfı.

^b Kanıt düzeyi.

6.4.3 Stres testi kullanılarak risk sınıflaması

Şüpheli veya bilinen KAH'I olan semptomatik hastalarda olay riski sınıflaması yapmak için stres testi uygulanmalı ve eğer koroner revaskülarizasyon adayı iseler tedavi kararları test sonuçlarına dayandırılmalıdır (Tablo 19). Ancak, stres testleri ile olay riski sınıflandırılan hastalarda test yapılmayanlara göre klinik gidişin daha iyi olduğunu gösteren hiçbir randomize çalışma yayınlanmamıştır ve bu nedenle kanıtlar sadece gözlemsel çalışmalara dayanmaktadır. Hastaların çoğunda zaten tanınan testler yapılacağı için, bu sonuçlar da olay risk sınıflaması için kullanılabilir. Tanınan test gerekmeyen yüksek TÖO >%85 olan hastalarda olay riski sınıflaması amacıyla stres görüntüleme yapmalı ve revaskülarizasyon endikasyonu, uygun şekilde hastanın olay riskini dikkate alarak tartışılmalıdır (Şekil 3). TÖO >%85 olan hastalarda semptomatik nedenlerden dolayı erken İKA yapılırsa, uygun hastalarda olay risk sınıflaması için ek olarak FFR gerekli olabilir (Şekil 3). Miyokart canlılığını belirlemek için stres görüntüleme konusundaki kılavuzlar için ESC Kalp Yetersizliği Kılavuzuna bakılmasını öneriyoruz.⁸⁹

6.4.3.1 Elektrokardiyogram stres testi

Normal bir egzersiz EKG'si ve şiddetli KAH için düşük klinik riski olan hastaların prognozu mükemmeldir.¹⁰⁹ Poliklinik ortamında non-invaziv test için yönlendirilen hastalarda yapılan bir çalışmada,¹⁸² olguların %37'si düşük olay riski kriterlerini sağlamaktaydı ve bu kişilerin <%1'inde sol ana koroner (LMS) arter hastalığı vardı ya da 3 yıl içinde ölmüşlerdi. Bu nedenle başlangıçta olay riski sınıflaması için, mümkünse koşu bandı testi gibi düşük maliyetli seçenekler kullanılmalı ve yüksek olay riski altındaki koroner anjiyografiye yönlendirilmelidir.

Egzersiz testinin prognostik göstergeleri; egzersiz kapasitesi, KB yanıtı ve egzersizle tetiklenen iskemidir (klinik ve EKG). Maksimum egzersiz kapasitesi tutarlı bir prognostik göstergedir. Bu ölçüm, en azından kısmen istirahat sırasındaki ventrikül işlev bozukluğu miktarından ve egzersiz tarafından uyarılan ek sol ventrikül işlev bozukluğu oranından etkilenir.¹⁸⁸ Ancak, egzersiz kapasitesi aynı zamanda yaş, genel sağlık durumu, eşlik eden hastalıklar ve psikolojik durumdan da etkilenir. Egzersiz kapasitesi; maksimum egzersiz süresi, ulaşılan maksimum metabolik eşdeğer (MET) düzeyi, ulaşılan maksimum iş yükü (Watts olarak), maksimum kalp hızı ve çift (hız-basınç) çarpım ile ölçülebilir. Egzersiz kapasitesinin hangi öngöl değişken ile ölçüldüğü, bu belirtecin değerlendirilmeye dahil edilmesinden daha az önemlidir.

Hastanın olay riskini hesaplamak için egzersiz süresi, ST-sapması ve egzersiz sırasındaki anjinalı birleştiren Duke koşu bandı skoru iyi bir şekilde doğrulanmıştır (daha fazla bilgi ve web tabanlı Duke koşu bandı skoru hesaplaması için web eklerine bakın).¹⁸⁹ Yıllık mortalitesi >%3 olan yüksek olay riski altındaki hastalar da Duke riski hesaplaması (<http://www.cardiology.org/tools/medcalc/duke/>) kullanılarak belirlenebilir.

6.4.3.2 Stres ekokardiyografi

Stres ekokardiyografi hastaların gelecekteki KV olay riskine göre sınıflandırılması açısından yararlıdır;^{190,191} ayrıca, testin negatif olmasının (duvar hareket bozukluğu gelişmemesi) mükemmel bir negatif öngördürücülüğü olup,¹⁹² sert olay (ölüm veya ME) oranı

Tablo 19 İskemi testi kullanarak risk sınıflaması

Öneriler	Sınıf ^a	Düzye ^b	Kay. ^c
Klinik değerlendirme ve KKAH teşhisi için başlangıçta yapılan stres testi sonuçları temel alınarak, risk sınıflaması yapılması önerilir.	I	B	109, 206-209
Risk sınıflaması için stres görüntüleme testi, egzersiz EKG ile sonuç alınamamış olan hastalarda önerilir. ^d	I	B	210
Semptom düzeyinde belirgin değişiklik ortaya çıkan kararlı koroner hastalarında, stres EKG (hasta egzersiz yapabiliyor ve EKG'yi değerlendirmeyi güçleştirecek EKG değişiklikleri sergilemiyorsa) veya tercihen merkezin deneyimi ve olanakları izin veriyorsa stres görüntüleme yaparak risk değerlendirmesi önerilir.	I	B	210-212
Stres görüntüleme, bilinen KKAH'sı ve belirtilerinde kötüleşme olan hastalarda, eğer iskemi alanı ve yaygınlığı klinik karar alma sürecini etkileyecekse, risk sınıflaması amacıyla önerilir.	I	B	146, 213-215
SoDB olan hastalarda ekokardiyografi veya SPECT ile farmakolojik stres testi yapılması düşünülmelidir.	IIa	B	216-218
Kalp pili ritmindeki hastalarda stres ekokardiyografi veya SPECT yapılması düşünülmelidir.	IIa	B	219, 220

EKG = elektrokardiyogram; KKAH = kararlı koroner arter hastalığı; SoDB = sol dal bloğu; SPECT = tek foton emisyon bilgisayarlı tomografi.

^a Öneri sınıfı.

^b Kanıt düzeyi.

^c Stres görüntüleme bu hastaların çoğunda KKAH tanısı koymada sıklıkla kullanılmaktadır.

yılda <0.5 'dir. Başlangıçta normal SV işlevi olan hastalarda, gelecekteki olayların riski tetiklenen duvar hareketi anormalliklerinin yaygınlık ve şiddetine göre artar. Standart SV modeline göre 17 segmentin >3 'ünde tetiklenebilir duvar hareket bozukluğu olan hastaların yüksek olay riski altında olduğu kabul edilmeli (yıllık ölüm oranı >3 'e denk gelir) ve koroner anjiyografi düşünülmelidir.^{118,193,194}

6.4.3.3 Stres perfüzyon sintigrafisi (tek foton emisyon bilgisayarlı tomografi ve pozitron emisyon tomografisi)

Tek foton emisyonlu bilgisayarlı tomografi (SPECT) kullanarak yapılan miyokart perfüzyon görüntülemesi, izleyen dönemde ölüm ve ME için riski en yüksek hastaları kolayca belirleyen, kullanışlı bir non-invaziv risk sınıflaması yöntemidir. Geniş çaplı çalışmalar, normal bir stres perfüzyon çalışmasının, izleyen dönemde yıllık <1 'lik bir kardiyak ölüm ve ME oranı ile ilişkili olduğunu göstermiştir ki, bu oran neredeyse genel nüfustaki kadar düşüktür.¹⁹⁵ Buna karşılık, stresle tetiklenen büyük perfüzyon defektleri, çoklu koroner arter alanlarında defektler, stres sonrası geçici iskemik SV dilatasyonu ve stres sonrası görüntülerde akciğerde artmış ²⁰¹Tl tutulumunun tümü olumsuz prognoz belirteçleridir.¹⁹⁶ Toplam SV miyokardının >10 'unda (17 segmentin >2 'sinde) stres kaynaklı geri dönüşebilir perfüzyon defektleri olan hastalar yüksek riskli bir alt grubu temsil eder.^{194,197} Bu hastalarda erken koroner anjiyografi düşünülmelidir.

Bilinen veya şüpheli KAH olan hastalarda PET MPG'de iskemi ve skarın yaygınlığı ve şiddeti de, geleneksel koroner risk faktörleri ile karşılaştırıldığında, kardiyak ölüm ve tüm nedenli ölüme dair ek olay riski tahmini sağlar.¹⁹⁸ Dahası, hem diyabetik hem de diyabetik olmayanlarda PET ile hesaplanan koroner vazodilatör işlev bozukluğu ile kardiyak mortalite arasında bağımsız bir ilişki mevcuttur.¹⁹⁹

6.4.3.4 Stres kardiyak manyetik rezonans

Dobutamin stres KMR'si anormal olan hastalarda olumsuz kardiyak sonuçları ile iskemi kanıtı olmayan hastalarda 36 aylık izlemde >99 olaysız sağkalım arasında çok değişkenli analizde bağımsız bir ilişki mevcuttur.²⁰⁰ Benzer veriler adenozinle stres oluşturularak yapılan perfüzyon KMR için de elde edilmiştir.²⁰¹ Stes ekokardiyografi ve stres SPECT'te benzer biyolojik ilkelerin geçerli olduğu varsayılarak, SV miyokardında stres ile tetiklenen yeni duvar hareket bozuklukları (17 segmentli modelde ≥ 3 segment) veya stres ile tetiklenen >10 (≥ 2 segment) oranında geri dönüşümlü perfüzyon defektlerinin yüksek olay riski durumunu işaret ettiği kabul edilmektedir.¹⁹⁴ Ancak, KMR ile bu ayrımın SPECT ile benzer şekilde yapılabileceğini kanıtlayan veri henüz yoktur. Aslında KMR'da perfüzyon defekti yaygınlığının bütün SV'e oranlanması, SPECT'e kıyasla, tam bir kesinlikle yapılamaz; çünkü günümüzdeki standart KMR cihazları ile SV'ün sadece 3 kesiti incelenebilmektedir.

6.4.4 Koroner anatomi kullanılarak risk sınıflaması

6.4.4.1 Koroner bilgisayarlı tomografik anjiyografi

Bir çalışmada, koroner BT'de düşük atenuasyonlu plakla pozitif şekillenmiş koroner segmentler saptanan hastalarda bu gibi özellikleri taşımayan lezyonları olan hastalara göre AKS gelişme riski daha fazlaydı.²⁰² Tıkaçıcı olmayan plaklar taşıyan koroner arterlerin sayısı prognostik açıdan önemli görünmektedir ve koroner BTA'da üç ana koroner damarın hepsinde plak varlığı

artmış mortalite riski ile ilişkilidir (plak saptanmayan bireylerle karşılaştırıldığında risk oranı 1.77).²⁰³ Ancak, anlamlı koroner darlıkların tespiti dışında, BTA ile duvar görüntülemesinin olay riski sınıflaması açısından gerçek klinik yararı bugün için belirsizliğini korumaktadır.

Büyük prospektif çalışmalar, gerek koroner lümen darlıklarının varlığı ve yaygınlığı gerekse tıkaçıcı olmayan koroner aterosklerotik plakların varlığı açısından koroner BTA'nın prognostik değerini ortaya koymuştur. Mortalite ve majör kardiyovasküler olayların ortaya çıkmasına ilişkin geleneksel risk faktörlerinden bağımsız güçlü bir öngördürücü değeri olduğu gösterilmiştir.^{165-167,203,204} Önemli bir nokta olarak, herhangi bir plak yoksa olay oranları son derece düşüktür (yıllık ölüm oranı $0.22-0.28$).¹⁶⁵ Koroner plağı olan ama darlığı olmayan hastalarda ölüm oranı nispeten yüksek, ancak 0.5 'ten de düşüktür ki, bu da BT taramasında koroner darlık yoksa prognozun mükemmel olduğunu doğrulamaktadır. Buna karşılık, sol ana darlık veya proksimal üç damar hastalığı olan hastalarda tüm-nedenli mortalite için tek değişkenli hazard oranı 10.52'dir; bu da, koroner BTA ile tanımlanan darlıklar için yıllık mortalitenin İKA çalışmaları bulunana benzer olduğunu düşündürmektedir.^{44,165} Tek ve iki-damar hastalığı için mortalite de İKA çalışmalarından beklenen orandadır.^{44,165}

Koroner BTA'nın tıkaçıcı koroner hastalığı olduğundan fazla gösterme eğilimi olduğu için,^{105,168} sadece koroner BTA'da görüntülenen anatomiye dayanarak yüksek olay riski taşıyan ama fazla semptomatik olmayan bir hastayı İKA'ya göndermeden önce ek olarak iskemi testi yapılması akılcı olabilir (Tablo 20).

6.4.4.2 Invaziv koroner anjiyografi

İKA'nın hassas plakların tespitinde bilinen kısıtlılıklarına rağmen, koroner arteriyografide koroner hastalığın yaygınlığı, lümen tıkanıklığının ciddiyeti ve yerleşiminin anjina yakınması olan hastalarda önemli prognostik göstergeler olduğu ikna edici bir şekilde ortaya konmuştur (Tablo 20).^{41,181,205}

Hastalık ciddiyeti ile izleyen kardiyak olay riskini ilişkilendirmek için çeşitli prognostik endeksler kullanılmıştır; bunlar arasında en basit ve en yaygın kullanılanı hastalığın tek-damar, iki-damar, üç-damar veya sol ana (LM) koroner KAH olarak sınıflandırılmasıdır. Tıbbi tedavi alan hastalara ilişkin CASS kayıt çalışmasında, normal koroner arterli hastaların 12-yıllık sağkalım oranı 91 idi, bu oran tek-damar hastaları için 74 , iki-damar hastaları için 59 ve üç-damar hastaları için 50 idi ($P<0.001$).¹⁸³ LM koroner arterinde ciddi darlık olan hastalarda tıbbi tedavi ile prognoz kötüydü. Ciddi proksimal sol ön inen (LAD) hastalığı da sağkalım oranını anlamlı derecede azaltmaktaydı. Üç damar hastalığına >95 oranında proksimal LAD darlığı eşlik ediyorsa 5-yıllık sağkalım oranı 79 olarak bildirilmekte iken, LAD darlığı olmayan üç-damar hastalığında oran 79 idi.⁴⁴ Ancak, bu 'eski' çalışmalarda gerek yaşam tarzı gerekse ilaç tedavisi açısından koruyucu tedavinin günümüzdeki öneriler düzeyinde olmadığı da dikkate alınmalıdır. Buna göre, bu çalışmalardan elde edilen olay riski mutlak oranları olasılıkla gelecekteki olayların riskini olduğundan fazla göstermektedir. Belirli anjiyografik senaryolara karşılık gelen yıllık mortalite oranları web eklerinde Şekil W3'te bulunabilir.

Damar içi ultrason veya optik koherans tomografi kullanarak ve koroner lezyonların fonksiyonel şiddetinin invaziv ölçümü ile olay riski sınıflamasına ilişkin daha fazla bilgi bu belgenin web eklerinde bulunabilir.

Tablo 20 İskemi testi kullanarak risk sınıflaması

Öneriler	Sınıf ^a	Düzye ^b
İKA (gerekirse FFR ile); ciddi kararlı anginası olan (CCS 3) veya klinik tablosu yüksek bir olay riskini düşündüren hastalarda, özellikle semptomlar tıbbi tedaviye yetersiz cevap veriyorsa, risk sınıflaması için önerilir.	I	C
İKA (gerekirse FFR ile); tıbbi tedavi ile asemptomatik veya orta derecede semptomatik olan, non-invaziv risk sınıflaması yüksek olay riskine işaret eden ve prognozu iyileştirmek için revaskülarizasyon düşünülen hastalara önerilir.	I	C
İKA (gerekirse FFR ile), non-invaziv testlerle kesin tanı konamayan ya da farklı non-invaziv test yöntemleriyle çelişkili sonuçlar alınan hastalarda olay riskinin sınıflaması için düşünülmelidir.	IIa	C
Eğer olay riski sınıflaması için koroner BTA yapılabiliyorsa, özellikle yüksek orta TÖO olan hastalarda, ciddi kalsifikasyon olan segmentlerde darlıkların olduğundan fazla değerlendirilebileceği akılda bulundurulmalıdır. Nadir/hiç belirtisi olmayan hastaları İKA'ye yönlendirmeden önce ek stres görüntüleme testleri gerekli olabilir.	IIa	C

BTA = bilgisayarlı tomografi anjiyografi; CCS = Kanada Kardiyovasküler Cemiyeti; FFR = fraksiyonel akım rezervi; İKA = invaziv koroner anjiyografi; KKAH = kararlı koroner arter hastalığı; TÖO = test öncesi olasılık.

^a Öneri sınıfı.

^b Kanıt düzeyi.

6.5 Bilinen koroner arter hastalığı olmayan asemptomatik bireylerde tanı (bkz web ekleri)

Asemptomatik yetişkinlerde yüksek koroner ölüm yükünü azaltma amacıyla, tarama araştırmalarında birçok risk faktörü ve risk belirteçleri ölçülmekte, aynı zamanda stres testleri uygulanmaktadır. Bu hedefe ulaşmaya yönelik çeşitli girişimlere ilişkin ayrıntılar yeni Avrupa Korunma kılavuzunda bulunabilir.³⁷ Bu kılavuzun, bilinen KAH'ı olmayan asemptomatik bireylerde testlere ilişkin temel mesajları, bu belgenin web eklerinde özetlenmiştir. Amerikan Kardiyoloji Birliği/Amerikan Kalp Derneğinin (ACCF/AHA) asemptomatik yetişkinlerde KV risk değerlendirmesine ilişkin

son kılavuzu yeni Avrupa kılavuzlarına neredeyse tamamen benzer öneriler vermektedir.^{2,37} Bu öneriler, bu kılavuzun amacına göre uyarlanmıştır (Tablo 21).

Stres testi yapılmış ve sonucu patolojik bulunmuş asemptomatik hastaların nasıl tedavi edileceğine ilişkin bu kılavuzdaki önerilerin ötesinde veri yoktur. Bununla birlikte, yukarıda semptomatik hastalar için tarif edilen risk sınıflaması ilkeleri bu bireyler için de geçerlidir.²³⁰ Bu yüzden, düşük ve orta risk altındaki hastalar, klinik uygulamada kardiyovasküler hastalıklardan korunma üzerine Avrupa Kılavuzunda açıklandığı gibi, koruyucu tedavi almalıdır.³⁷ Uygun bir endikasyon olmadan yapılan stres testinin sonuçlarına dayanarak (tanımlar için Tablo 17'ye bakınız) İKA, sadece yüksek olay riski altındaki hastalarda düşünülmelidir. Uygun

Tablo 21 Kararlı koroner arter hastalığı riski olan asemptomatik hastalar için testler

Öneriler	Sınıf ^a	Düzye ^b	Kay ^c
Hipertansiyonu veya diyabeti olan asemptomatik erişkinlerde, KV risk değerlendirmesi için istirahat EKG'si düşünülmelidir.	IIa	C	-
Orta risk altındaki asemptomatik erişkinlerde (orta risk tanımı için bkz. SCORE-www.heartscore.org), KV risk değerlendirmesi için, karotis ultrasonografiyle aterosklerotik plakları araştırarak karotis intima-medya kalınlığının ölçülmesi, ayak bileği-kol indeksi ölçümü veya BT ile koroner kalsiyum ölçümü düşünülmelidir.	IIa	B	221-225
Diyabeti olan, 40 yaş ve üstü asemptomatik erişkinlerde KV risk değerlendirmesi için BT kullanarak koroner kalsiyum ölçülmesi düşünülebilir.	IIb	B	226, 227
Hipertansiyonu veya diyabeti olmayan asemptomatik erişkinlerde istirahat EKG'si düşünülebilir.	IIb	C	-
Orta riskli asemptomatik erişkinlerde (orta risk tanımı için bkz. SCORE - www.heartscore.org), (yoğun bir egzersiz programına başlamayı düşünen sedanter yetişkinler dahil), özellikle egzersiz kapasitesi gibi EKG dışı belirteçler dikkate alınacaksa KV risk değerlendirmesi için egzersiz EKG'si düşünülebilir.	IIb	B	228, 229
Diyabeti olan asemptomatik yetişkinlerde veya KAH için güçlü bir aile öyküsü olan asemptomatik yetişkinlerde veya önceki risk değerlendirme testleri yüksek KAH riskini düşündüren kişilerde (örn. koroner arter kalsiyum skoru 400 veya üzerinde vb.), stres görüntüleme testleri (MPG, stres ekokardiyografi, perfüzyon KMR) ileri düzey KV risk değerlendirmesi için düşünülebilir.	IIb	C	-
Düşük veya orta riskli (SCORE temel alınarak) asemptomatik erişkinlerde ileri KV risk değerlendirmesi için stres görüntüleme testleri gerekli değildir.	III	C	-

BT = bilgisayarlı tomografi; KAH = koroner arter hastalığı; KMR = kardiyak manyetik rezonans; KV = kardiyovasküler; MPG = miyokart perfüzyon görüntülemesi; SCORE = sistemik koroner risk değerlendirmesi.

^a Öneri sınıfı.

^b Kanıt düzeyi.

^c Kanıt düzeyini destekleyen kaynak(lar).

tedavi sonrası prognozun düzeldiğini gösteren verilerin hala eksik olduğunu hatırlamak önemlidir.

Kamu güvenliği ile ilgili meslekleri olan kişilere (örneğin, havayolu pilotları, kamyon ya da otobüs şoförleri) ya da profesyonel veya üst düzey sporculara sık sık egzersiz kapasitesinin değerlendirilmesi ve KAH'ı da içeren olası kalp hastalıklarını tespit etmek için periyodik egzersiz testi yapılmaktadır. Bu yaklaşımı haklı çıkarmak için yeterli veri olmamasına rağmen, bu incelemeler bazı durumlarda tıbbi-yasal nedenlerden dolayı yapılmaktadır. Bu kişilerde standart egzersiz elektrokardiyografisine görüntüleme eklenmesi eşiği, ortalama bir hastaninkinden daha düşük olabilir. Bunların dışında, diğer asemptomatik kişiler için yukarıda tartışılan hususların aynı bu bireyler için de uygulanır.

6.6 Bilinen koroner arter hastalığı olan hastalarda yönetim

Bilinen KKAH olan hastaların klinik gidişleri kararlı devam edebileceği gibi, kararsız dönemler, ME ve kalp yetersizliği ile komplike hale de gelebilir. Hastalığın seyri sırasında revaskülarizasyon(lar) gerekli olabilir. Bu klinik durumlardaki hastaların yöntemine ilişkin öneriler ilgili kılavuzlarda yer almaktadır.^{1,89,172,231}

KKAH'lı hastaların izleminde farklı stratejilerin etkisini değerlendiren randomize çalışmalar bulunmamaktadır. Özellikle, asemptomatik hastalarda izlem amacıyla herhangi bir stres testi yapılmasının klinik sonuçları iyileştirebileceğine dair veri yoktur.²³² Ancak, düşük olay riski durumunu (Şekil 3) belgeleyen bir ilk değerlendirme sonrasında, testin geçerlilik süresinin bitiminde ve hastanın prognozu daha belirsiz ve olasılıkla daha kötü bir duruma geldiğinde, prognozun tekrar değerlendirilmesi düşünülebilir (Tablo 22). Bilinen KAH olmayan hastalarda normal bir SPECT miyokard perfüzyon çalışmasının ortalama geçerlilik süresi daha uzun (yaklaşık 5,5 yıl) olmasına rağmen, önceki kılavuzlarda 3 yıllık bir dönemden bahsedilmiştir.^{233,234} Buna karşılık, bilinen KAH olan kişilerde geçerlilik süresi daha kısadır ve yaş, kadın cinsiyet ve diyabet varlığı gibi klinik risk faktörlerinden olumsuz etkilenir.²³³ Bu nedenle, stres testlerinin tekrarlanmasına gerek olup olmadığı konusunda klinik değerlendirme gereklidir ve aynı stres ve görüntüleme testleri kullanılarak yapılmalıdır.⁹¹

Uzlaşa ile aşağıdaki öneri yapılabilir:

6.7 Özel tanısal değerlendirmeler: 'normal' koroner arterlerle anjina (bkz web ekleri)

IKA'nın ilk yıllarından itibaren, eforla gelen göğüs ağrısı ya da hasta ve/veya hekim tarafından uygunsuz olduğu düşünülen nefes darlığı yakınması nedeniyle tanısal girişim yapılan hastaların çoğunda, özellikle kadınlarda, anlamlı tikayıcı KAH olmadığı bilinmektedir.^{235,236} Bu hastalar sıklıkla aşağıda belirtilen ve her biri farklı patolojiye sahip olan göğüs ağrısı tiplerinden biri ile karşımıza çıkarlar:

- (1) Çoğunlukla tipik özellikte (ancak süresi uzamış olabilir ve eforla ilişkisi tam olarak tutarlı olmayabilir), stres testlerinde sıklıkla anormal sonuç veren ve genellikle mikrovasküler hastalığa bağlı olduğu düşünülen anjina (mikro-vasküler anjina).

Tablo 22 KKAH'sı olan hastaların yeniden değerlendirilmesi

Öneriler	Sınıf ^a	Düzye ^b
Takip vizitlerinin, KKAH için tedavi başlandıktan sonraki ilk yılda her 4-6 ayda bir yapılması önerilir; sonrasında aralar yılda bir olacak şekilde genişletilebilir. Görüşmeler pratisyen hekimler tarafından yapılmalı, şüphelenilmesi halinde kardiyoğa yönlendirilmelidir. Bu görüşmeler, dikkatli bir öykü ve klinik olarak uygun biyokimyasal testleri içermelidir.	I	C
İstirahat EKG'sinin yılda bir kez görülmesi ve anjinal durumda değişiklik olması veya bir aritminin geliştiğini destekleyen belirtilerin ortaya çıkması veya elektriksel iletiyi etkileyebilecek ilaç değişikliği durumunda yeniden EKG çekilmesi önerilir.	I	C
Egzersiz EKG veya uygunsuz stres görüntülenmenin, yeni başlayan veya tekrar eden semptomların varlığında kararsız durum atlatıldıktan sonra tekrarlanması önerilmektedir.	I	C
Asemptomatik hastalarda önceki testin geçerlilik süresi dolduğunda ("garanti süresi") stres testi kullanılarak prognozun tekrar değerlendirilmesi düşünülebilir.	IIB	C
Egzersiz EKG'nin tekrarlanması yalnızca son testten en az 2 yıl sonra düşünülebilir (klinik durumda değişiklik olmadığı sürece).	IIB	C

EKG = elektrokardiyogram; KKAH = kararlı koroner arter hastalığı.

^a Öneri sınıfı.

^b Kanıt düzeyi.

- (2) Yeri ve süresi bakımından tipik özellikte ama özellikle istirahatte gelen (atipik anjina) ve koroner spazma bağlı olabilen (vazospastik anjina) ağrı.
- (3) Sol hemitoraksın küçük bir bölümünü kapsayan, birkaç saat veya hatta gün sürebilen, nitroglicerine ile rahatlamayan ve çarpıntı ile tetiklenebilen ağrı (anjina dışı ağrı, sıklıkla kas iskelet sistemi kaynaklıdır).

Belirtilerin koroner anatomi ile klinikopatolojik bağlantısı için, lütfen bu belgenin web eklerine baş vurunuz. Mikrovasküler anjinası olan hastalarda sıklıkla klasik aterosklerotik risk faktörlerinin atipik şekilde bir araya geldiği görülür ve bu hastalar çeşitli non-invaziv stres testlerine tabi tutulan, hatta revaskülarizasyon amacıyla tekrarlayan IKA girişimleri yapılan geniş bir hasta grubunu oluşturur. Mikrovasküler hastalık, anjiyografik olarak anlamlı darlıklar (Büyük eşittir işaretli olacak %70) ile birlikte olabilir. Bu hastalar olasılıkla, başarılı revaskülarizasyon yapılsa dahi belirtileri değişmeyen veya sadece hafif derecede düzelen yaklaşık %20 oranında küçük bir hasta grubuna dahildirler.^{237,238}

Buna karşılık, vazospastik anjinası olan hastalar öncelikle istirahatte göğüs ağrısı hissediler ve bu nedenle acil koroner anjiyografi de yapılabilir. Anjiyografinin mantığı, bu hastalarda tedavi edilebilecek olası bir tam veya tama yakın tıkalı lezyonu, dolayısıyla

la ST-yükselmeli akut koroner sendromu (AKS), ST-elevasyonu olmayan ME'yi veya kararsız anjinalı atlamaştır.

Tabii ki, torasik ağrı aynı zamanda gastro-özofajiyal reflü hastalığına, kas-iskelet problemlerine, aortik hastalığa veya perikardiyal hastalığa bağlı olabilir. Anjina-dışı göğüs ağrısı olan bu grubun yönetimine ilişkin ayrıntılı bir tartışma bu kılavuzun amaçlarının dışındadır.

6.7.1 Mikrovasküler anjina

6.7.1.1 Klinik tablo (bkz web ekleri)

Birincil koroner mikrovasküler hastalık, yeterince tipik göğüs ağrısı tanımlayan hastalarda, EKG ve/veya stres testlerinde miyokart iskemisi düşündüren patolojik bulgular olmasına rağmen koroner anjiyografide epikardiyal koroner arterlerde sabit veya dinamik tıkanıklık saptanmaması durumunda akla gelmelidir.⁵² Mikrovasküler hastalık hipertrofik kardiyomyopati veya aort darlığı gibi özel hastalıklarda da gelişebilir²³⁹ ve bu durumda ikincil koroner mikrovasküler hastalık olarak tanımlanır (bu kılavuzda ele alınmamıştır).

Arteriyel hipertansiyon (ventrikül hipertrofisi olsun olmasın), göğüs ağrısı ve 'normal koroner arterleri' olan gruplarda sıklıkla gözlenmektedir. Koroner mikrovasküler hastalığın sonuçları-hala sıklıkla 'hipertansif kalp hastalığı' dense de, diyabetik veya aile öyküsü vasküler hastalık yönünden güçlü olan hastalarda da görülebilir- diastolik disfonksiyona yol açan, azalmış koroner akım rezervi ve sonrasında interstisyel ve perivasküler fibrozdur.⁸⁶ Hastalığın geç dönemlerinde dahi, epikardiyal plaklar ve darlıklar gelişebilir ve bazen klinik tabloya hakim olabilir.⁸⁶

6.7.1.2 Patogenez ve prognoz (bkz web ekleri)

Koroner mikrovasküler hastalığın klinik belirtileri, patogenez ve prognozuna ilişkin ayrıntılı bilgiler bu kılavuzun web eklerinde tartışılmıştır.

6.7.1.3 Koroner mikrovasküler hastalığın tanı ve tedavisi (bkz web ekleri)

Mikrovasküler anjinası olan hastaların tanı ve tedavisi karmaşık bir sorundur. Eforla ortaya çıkan anjinası olan bir hastada, koroner arteriyografide (koroner BTA ve IKA) normal veya tıkaçı olmayan koroner arterler görülürse ama MPG'de egzersiz ile tetiklenen iskeminin nesnel bulguları da varsa (egzersiz EKG testinde ST-çökmesi, iskemik değişiklikler) tanı konabilir. Sıklıkla DSE sırasında duvar hareket bozuklukları gözlenmez (Tablo 23).²⁴⁰ Bu tip ağrıyı kalp dışı göğüs ağrısından ayırt etmek gereklidir. Koroner mikrovasküler hastalığı olan olguların önemli bir kısmında, intrakoroner asetilkolin enjeksiyonu ile distal koronerlerde daha belirgin olmak üzere, bazen mikrovasküler bölgeyi de içine alabilen, diffüz koroner arteriyel spazm ortaya çıkarılabilir.²⁴¹ Mikrovasküler hastalığı olan olguların klinik belirtileri saf vazospastik anjinası olan hastalardan farklı olup, istirahatteki belirtilere ek olarak genellikle eforla ortaya çıkan yakınmalar tanımlanır.

Mikrovasküler hastalık tanısını (ve aşağıdaki bazı önerileri) destekleyen invaziv ve non-invaziv yöntemler bu belgenin web eklerinde tartışılmıştır.

Tablo 23 Koroner mikrovasküler hastalık şüphesi olan hastalarda araştırma

Öneriler	Sınıf ^a	Düzye ^b
Egzersiz veya dobutamin ekokardiyografi, anjina ve ST değişikliği ile ilişkili bölgesel duvar hareket bozukluğu gelişip gelişmediğini tespit etmek için düşünülmelidir.	Ila	C
Koroner akım rezervinin non-invaziv ölçümü için, intravenöz adenozeni takiben ve istirahatte transtorasik Doppler ekokardiyografi ile LAD'nin diastolik koroner kan akımının ölçülmesi düşünülebilir.	Ilb	C
Koroner arteriyogram görsel olarak normale, endotel bağımlı ve endotel bağımlı olmayan koroner akım rezervini değerlendirmek ve mikrovasküler/epikardiyal vazospazmi tespit etmek için, koroner arteriyografi sırasında Doppler ölçümleri ile intrakoroner asetilkolin ve adenozenin uygulanması düşünülebilir.	Ilb	C

FFR = oransal akım yedeği; LAD = sol ön inen arter.

^a Öneri sınıfı.

^b Kanıt düzeyi.

6.7.2 Vazospastik anjina

6.7.2.1 Klinik tablo

Vazospastik anjinalı hastalar tipik lokalizasyonda olan, istirahat sırasında ortaya çıkan ama eforla ilişkili olmayan-veya sadece bazen ilişkili olabilen-anjinal ağrı ile karşımıza çıkar. Bu tip ağrı tipik olarak gece ve sabah erken saatlerde gelir. Göğüs ağrısı şiddetli ise, hasta bu nedenle hastaneye başvurabilir. Nitratlar sıklıkla ağrıyı birkaç dakika içerisinde geçirir. Spazma bağlı istirahat anjinası sıklıkla kararlı tıkaçıcı aterosklerozu olan hastalarda gözlenir, buna karşılık spazma bağlı efor anjinası bazen tıkaçıcı olmayan aterosklerozu olan hastalarda da gelişebilir.²⁴²

6.7.2.2 Patogenez ve prognoz (bkz web ekleri)

Vazospastik anjinanın bu özellikleri bu belgenin web eklerinde tartışılmıştır.

6.7.2.3 Vazospastik anjinanın tanısı

6.7.2.3.1 Elektrokardiyografi

Vazospazm sırasındaki EKG klasik olarak ST-segment yükselmesi gösteren EKG olarak tanımlanır. Anjiyografik olarak, bu hastalarda genellikle fokal tıkaçıcı spazm (Prinzmetal anjina veya varyant anjina) gözlenmektedir.²⁴³ Ancak, koroner vazospazmı olan çoğu hastada, anjiyografide distal bölgelerde daha belirgin olan diffüz subtotal vazospazm söz konusudur. Bu tip spazm sıklıkla mikrovasküler spazm ile ilişkilidir ve mikrovasküler ve istirahat anjinası olan hastalarda karşımıza çıkar. Diğer hastalarda, vazospazmın provokasyonu sırasında ST-segment sapsması görülmez.^{244,245} Vazospazm atakları kendiliğinden, hızla düzelmeye eğilimi gösterdiği için, durumun 12-derivasyonlu EKG ile belgelenmesi sıklıkla güçtür. Bu hastalarda tekrarlayan 24-saatlik EKG izlemleri anjinal belirtiler sırasında ortaya çıkan ST-segment sapsmalarını ortaya çıkarabilir.

6.7.2.3.2 Koroner arteriyografi

6.7.2.3.3 Anjina sırasında ST-yükselmesinin gösterilmesi ve koroner arteriyogramın normal olması variant anjina tanısı olasılığını belirgin ölçüde arttırsa da, daha az bulgu elde edilen veya kliniği net olmayan olgularda sıklıkla tanı konusunda belirsizlik doğmaktadır.

Koroner arteriyografi sırasında spontan spazm, vazospastik anjina düşündürülen bulguları olan hastalarda sadece rastlantısal olarak gözlenir. Bu nedenle, provokasyon testleri koroner spazm varlığını ve tipini gösterme amacıyla sıklıkla uygulanmaktadır. Hiperventilasyon ve soğuk basınç testi koroner spazmı belirlemede nispeten düşük bir duyarlılığa sahiptir. Bu nedenle, günümüzde koroner spazmı provoke etmek için birçok merkez koroner artere asetilkolin enjeksiyonu uygulamaktadır (Tablo 24). Asetilkolin, aralıklı olarak, giderek artan dozlarda 200 mg'a kadar enjekte edilir.²⁴⁶ İntrakoroner ergonovinin artan dozlarda 60 mg'a kadar artan dozlarda uygulaması da benzer sonuçlar verir.²⁴⁶

Koroner spazm lokal veya yaygın olabilir. Literatürde lümenin nitrogliserin enjeksiyonu sonrası damar çapına göre %75-99 oranında azalması spazm olarak tanımlanmaktadır,²⁴⁷ ancak epikardiyal spazm olmadan da ST-segment çökmesinin eşlik ettiği ciddi göğüs ağrısı görülebilir.²⁴⁸ Bu son fenomene mikrovasküler spazm denir ve sıklıkla mikrovasküler anjina öyküsü olan hastalarda görülür. Lümeninde <%30 oranında azalma genellikle spastik olmayan koroner segmentlerde görülür ve yüksek doz asetilkolin veya ergonovinin provokasyonuna 'fizyolojik' konstrüktör yanıtı temsil eder.

Koroner spazmın asetil kolin veta ergonovinin ile provokasyonu güvenli bir testtir,^{249,250} ancak ajanın selektif olarak sol veya sağ koroner arter infüzyonu gereklidir. Non-invaziv intravenöz ergonovinin provokasyon testi de tanımlanmıştır ve elektrokardiyografik izleme ekokardiyografi veya perfüzyon sintigrafisi ile destek vermek bu testlerin duyarlılık ve özgüllüğünü artırır.²⁵¹ Ancak, ergonovinin intravenöz enjeksiyonu ile çoklu koroner arterlerde

spazm oluşması sonucu ölümcül komplikasyonlar görülebileceği için,²⁵² intrakoroner yol tercih edilmektedir. Koroner anatomisi bilinmeyen veya koroner arteriyografide yüksek-dereceli darlık saptanan hastalarda intravenöz ergonovinin ile provokasyon testi önerilmemektedir.

7. Yaşam tarzı ve farmakolojik yönetim

7.1 Risk faktörleri ve iskemi yönetimi

7.1.1 Kararlı koroner arter hastalarının genel yönetimi

KKAH tedavisinin amacı semptomları azaltmak ve prognozu iyileştirmektir. KAH hastalarının yönetimi yaşam tarzı değişikliği, KAH risk faktörlerinin kontrolü, kanıta dayalı farmakolojik tedavi ve hasta eğitimi içerir. Son ESC kılavuzlarda yaşam tarzı değişiklikleri tarif edilmektedir.^{37,62}

7.1.2 Yaşam tarzı değişiklikleri ve risk faktörlerinin kontrolü

7.1.2.1 Sigara

Sigara KVH için güçlü ve bağımsız bir risk faktörüdür ve çevresel sigara maruziyeti de dahil olmak üzere tüm sigara tüketimi çeşitleri KVH hastalarında önlenmelidir.²⁵³ Sigarayı bırakmanın faydası yaygın olarak bildirilmiştir,²⁵⁴ ve sigaranın kesilmesi tüm koruyucu önlemlerin en etkili olup, ME sonrası mortalitede %36 azalma ile ilişkilidir.²⁵⁵ KAH hastalarını tedavi eden klinisyenler, bu durumdan faydalanma avantajına sahip olabilirler ve gelecekteki KAH olay riskinin sigaranın bırakılmasıyla önemli ölçüde azalacağını vurgulayabilirler. Bu yüzden, sigara tüketimi (pasif içicilik de dahil) sistematik olarak değerlendirilmeli ve tüm sigara kullanıcılarına sigarayı bırakma önerisinde bulunulmalı ve sigara bırakımı için destek önerilmelidir.³⁷ Sigarayı bırakmak karışık bir durumdur çünkü, sigara hem farmakolojik hem de fizyolojik olarak yüksek oranda bağımlılık yapar. Öğüt, cesaretlendirme ve farmakolojik yardım tutarlı bir şekilde başarı oranını artırır. Nikotin replasman tedavisi KAH hastalarında güvenlidir ve rutin olarak önerilmelidir.^{256,257} Bupropion ve varenicline'in, kararlı KAH hastalarında kullanılması bazı çalışmalarda güvenli bulunmuştur,²⁵⁸⁻²⁶⁰ ancak varenicline'in güvenilirliği yakın zamanda bir meta-analizde KVH'de artışta küçük fakat istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkisi olması nedeniyle sorgulanmıştır.

7.1.2.2 Diyet (Tablo 25)

Sağlıklı bir diyet KVH riskini azaltır. Sağlıklı bir diyetin kilit taşları aşağıda özetlenmiştir. Enerji alımı, sağlıklı bir kiloyu (BKİ<25 kg/m²) devam ettirebilecek (veya ulaşacak) miktarla sınırlandırılmıdır. Genel olarak, sağlıklı bir diyet için kurallara uyulduğunda, başka bir diyet desteğine ihtiyaç duyulmaz. Çoğunlukla yağlı balıktan alınan N-3 çoklu doymamış yağ asidi (PUFA) tüketiminin potansiyel olarak, özellikle trigliseritlerde azalma şeklinde, kardiyak risk faktörleri üzerinde olumlu etkileri vardır. Ancak, randomize kontrollü çalışmaların hepsinde KV olaylarda azalma izlenmemiştir.²⁶²⁻²⁶⁴ Bu yüzden, güncel kılavuzlar, besin takviyeleri yerine, balık tüketimi aracılığıyla PUFA alımının artırılmasını önermektedir.³⁷ Yakın zamanda 'Akdeniz' diyetle yapılmış en geniş çalışmada, diyet sızma zeytin yağı veya kuruyemiş ile desteklenmiş ve KV hastalığı

Tablo 24 Vazospastik angina şüphesinde tanısal testler

Öneriler	Sınıf ^a	Düzye ^b
Angina sırasında mümkünse bir EKG çekilmesi önerilir.	I	C
Koroner arteriyografi, karakteristik ataklar halinde istirahat göğüs ağrısı ve nitrat ve/veya kalsiyum antagonistleri ile çözülen ST segment değişiklikleri olan hastalarda alta yatan koroner arter hastalığının yaygınlığını belirlemek için önerilir.	I	C
Ambulatuvar ST segment izlemi, kalp hızı artmaksızın gelişen ST-segment sapmasını tespit etmek için düşünülmelidir.	IIa	C
İntrakoroner provokasyon testleri, koroner arteriyografide normal bulguları veya tıkaçıcı olmayan lezyonları olan hastalarda koroner spazmı saptamak ve spazmın klinik tablosu olanlarda spazmın yerini ve tipini belirlemek için düşünülmelidir.	IIa	C

EKG = elektrokardiyogram.

^a Öneri sınıfı.

^b Kanıt düzeyi.

Tablo 25 Önerilen diyet alımı

- Doymuş yağ asitleri toplam enerji alımının %10'undan az, yerine çoklu doymamış yağ asitleri
- Toplam enerji alımının <%1'i trans doymamış yağ asitleri
- Günlük <5 gr tuz
- Tam buğday ürünlerinden, meyve ve sebzelerden günlük 30-45 gr lif alımı.
- Günlük 200 gr meyve (2-3 porsiyon).
- Günlük 200 gr sebze (2-3 porsiyon).
- Biri yağlı balık olmak üzere haftada en az iki kez balık.
- Alkollü içeceklerin tüketimi erkeklerde günlük 2 kadeh (20 gr/gün alkol) ve gebe olmayan kadınlarda günlük 1 kadeh (10 gr/gün alkol) ile sınırlandırılmalı.

öyküsü olmayan fakat yüksek KV olay riski altındaki hastalarda, majör kardiyovasküler olay insidansında azalma izlenmiştir.²⁶⁶

7.1.2.3 Fiziksel aktivite

Düzenli fiziksel aktivite, bilinen KAH'ı olan hastalarda KV morbidite ve mortalitede azalma ile ilişkilidir ve günlük aktivitelere dahil edilmelidir. Aerobik egzersiz, yapılandırılmış kardiyak rehabilitasyon programının bir parçası olarak bilinen KAH olan hastalara önerilmelidir, ancak hem egzersiz kapasitesi hem de egzersizle ilişkili risklerin değerlendirilmesi gerekir. ME, KABG, perkütan koroner girişim (PKG), kararlı anjina pektoris ya da kronik kararlı kalp yetersizliği öyküsü olan hastalar, haftada ≥ 3 kez, 30 dakika süren, orta-şiddetli yoğunlukta aerobik egzersiz yapmalıdır. Sedanter hastalar, egzersizle ilişkili risk sınıflandırması uygun şekilde yapıldıktan sonra, hafif şiddette egzersiz programına başlamaları konusunda cesaretlendirilmelidir.³⁷ Revaskülarizasyon adayı olmayan ciddi KAH hastalarda, egzersiz eğitimi, semptomların hafifletilmesi ve prognozun iyileştirilmesi için alternatif bir yol sunabilir.

7.1.2.4 Cinsel aktivite

Cinsel aktivite, aktivitenin türüne bağlı olarak, 6 MET'e kadar bir egzersiz iş yükü ile ilişkilidir (1 MET yaklaşık olarak 3.5 ml oksijen tüketimi/kg/dak.'a eşittir). Cinsel uyarı için sempatik uyarı esastır ve kalp hızı ile kan basıncı (KB) yanıtı beklenen egzersiz seviyesinden daha yüksek olabilir. Cinsel aktivite, bu yüzden, iskemiye tetikleyebilir ve diğer fiziksel aktivitelere olduğu gibi cinsel ilişki öncesinde de nitrogliserin faydalı olabilir.

Hafif anjinası, başarılı koroner revaskülarizasyonu ve New York Kalp Cemiyeti (NYHA) sınıf I kalp yetersizliği olan hastalar genellikle, seksüel aktiviteye yeniden başlamadan önce özel bir değerlendirme gerektirmezler. Orta şiddette anjinayı da içeren daha fazla semptomatik kalp hastalığı olan hastalara, risk değerlendirme ve güven vermenin bir yolu olarak egzersiz testi yapılabilir. Egzersiz eğitimi, seksüel aktivite sırasında miyokart oksijen tüketimini azaltmak ve egzersiz kapasitesini iyileştirmek amacıyla desteklenmelidir.

Erektile disfonksiyon (ED) kardiyak risk faktörleri ile ilişkilidir ve KAH hastalarında daha yaygındır. Erektile disfonksiyon ve KAH arasındaki ortak payda endotel işlev bozukluğudur ve antihipertansif ilaçlar-özellikle beta-blokerler ve tiazitler- erektil disfonksiyon riskini arttırmaktadır.

Yaşam tarzı ve farmakolojik girişimler-kilo verme, egzersiz, sigara bırakma ve statin tedavisi dahil-ED'yi iyileştirmektedir.²⁶⁷ Fosfodiesteraz tip 5 (PDE5) inhibitörleri ile farmakolojik tedavi (sildenafil, tadalafil ve vardenafil) etkili, güvenli ve kararlı koroner arter hastalığı olan erkeklerde iyi tolere edilen ilaçlardır.²⁶⁸ Yukarıda tanımlanan düşük riskli hastalar sıklıkla kardiyak değerlendirme yapılmadan PDE5 inhibitörlerini alabilirler. Bununla birlikte, nitrik oksit sağlayıcısı kullanımı, yani isosorbit mononitrat ve isosorbit dinitrat gibi nitrogliserin preparatları, vazodilatasyon üzerine sinerjistik etki ve hipotansiyon, hemodinamik kollaps riski nedeniyle, PDE5 inhibitörleri kullanımı için mutlak kontraendikasyondur. Düşük kan basıncı, ciddi kalp yetersizliği (NYHA III-IV), dirençli anjina ya da yakın zamanda KV olay öyküsü olan hastalarda PDE5 inhibitörleri önerilmez.^{269,270} Hastalar, PDE5 inhibitörleri ile nitratlar arasındaki potansiyel olarak zararlı etkileşim hakkında bilgilendirilmelidir. Hasta PDE5 inhibitörü alırken göğüs ağrısı gelişirse, ilk 24 (sildenafil, vardenafil) ile 48 (tadalafil) saat içinde nitrat verilmemelidir.

7.1.2.5 Kilo yönetimi

Hem kilo fazlalığı hem de obezite, KAH'da ölüm riski artışı ile ilişkilidir. Obez ve aşırı kilolu kişilerde, kan basıncı, dislipidemi ve glukoz metabolizması üzerine olumlu etkiler elde etmek için kilo verme önerilmektedir.³⁷ Uyku apnesi semptomlarının varlığı, özellikle obez hastalarda, dikkatli bir şekilde değerlendirilmelidir. Uyku apnesi, KV mortalite ve morbiditesinde artış ile ilişkilidir.²⁷¹

7.1.2.6 Lipit yönetimi

Dislipidemi, farmakolojik ve yaşam tarzı girişimleri ile, lipit kılavuzlarına göre tedavi edilmelidir.⁶² Bilinen KAH'ı olan hastalar, kardiyovasküler olaylar için çok yüksek riskli kabul edilir ve düşük dansiteli lipoprotein (LDL) kolesterol (LDL-K) seviyesinden bağımsız olarak statin tedavisi düşünülmelidir. Tedavi hedefleri LDL-K <70 mg/dl (1.8 mmol/l'den az) ya da hedef düzeye ulaşamıyorsa >%50 LDL-K azaltılmasıdır. Hastaların çoğunda statin monoterapisi ile bu hedefe ulaşılabilir. Diğer girişimler (örneğin, fibratlar, resinler, nikotinik asit, ezetimib) LDL kolesterolünü düşürebilir, fakat bu alternatiflerin klinik sonuçlar üzerine hiçbir faydası bildirilmemiştir. Yüksek trigliserit ve düşük HDL kolesterol (HDL-K) düzeyi artmış KVH riski ile ilişkili olsa da, klinik çalışma kanıtı tedavi hedeflerini belirlemek için yetersizdir ve bu nedenle 'endike değil' olarak kabul edilmelidir.

KKAH için PKG yapılan hastalarda, yüksek doz atorvastatin tedavisinin, hem statin almamış hem de kronik statin tedavisi altındaki hastalarda, işlem sırasındaki ME sıklığını azalttığı gösterilmiştir.^{62,272} Bu yüzden, PKG öncesi yüksek yoğunluklu statin ile yeniden yükleme düşünülebilir.⁶²

7.1.2.7 Arteriyel Hipertansiyon

Yüksek KB'nin kontrolü için özel bir dikkat sarf edilmelidir, fakat hipertansiyon tanımı için 24-saatlik ambulatuar ve ev KB izlemi eşik değerleri muayenehane ya da klinikte ölçülenden farklıdır (Tablo 26'ya bakınız). Yüksek KB; KAH'ın yanı sıra kalp yetersizliği, serebrovasküler hastalık ve böbrek yetersizliği için de majör bir risk faktörüdür. Hipertansiyonu olan KKAH hastalarında, sistolik kan basıncının (SKB) <140 mmHg ve diyastolik kan basıncının <90 mmHg'ya indirilmesini önermek için yeterli kanıt vardır. Güncel verilerle dayanarak, SKB/DKB değerlerini 130–139/80–85 mmHg aralığı içindeki değerlere düşürmeyi önermek

Tablo 26 Farklı kan basıncı ölçme yöntemleri ile hipertansiyon tanısı için kan basıncı eşik değerleri (Umpierrez ve ark 2012'den uyarlanmıştır²⁷³).

	SKB (mmHg)	DKB (mmHg)
Ofis KB	140	90
Ev KB	135	85
Ambulatuvar KB		
24-saat	130	80
Gündüz saatleri (veya uyanık)	135	85
Gece saatleri (veya uykuda)	120	70

DKB = diyastolik kan basıncı; KB = kan basıncı; SKB = sistolik kan basıncı.

akılcı olabilir. Diyabetiklerde KB hedefi <140/85 mmHg olarak önerilmektedir (aşağıya bakınız).^{37,273}

7.1.2.8 Diyabet ve diğer hastalıklar (ayrıca bölüm 9 ve web eklelerine bakınız)

Diabetes mellitus KV komplikasyonlar için güçlü bir risk faktörü olup, koroner hastalığın ilerleme riskini artırır ve dikkatli bir şekilde, genellikle glikolize hemoglobin (HbA1c) <%7 (53 mmol/mol) ve bireysel bazda <%6.5–6.9 olacak şekilde (48–52 mmol/mol), tedavi edilmelidir. Glukoz kontrolü; yaş, komplikasyonların varlığı ve diyabetin süresi gibi hastanın özelliklerine bağlı olarak bireysel değerlendirilmeler temelinde yapılmalıdır.

Diğer hastalıklarda olduğu gibi, anjiyografik olarak kanıtlanmış KAH'ı olan diyabetik hastalarda, kilo yönetimi, egzersiz önerileri ve LDL-K hedefi <70 mg/dl (1.8 mmol/l) olacak şekilde statin tedavisi gibi risk faktörlerinin tedavisine dikkat edilmesi önerilmektedir.⁶² Diyabetik hastalarda geleneksel KB tedavi hedefi, yani 130 mmHg'nin altı, çalışmalardaki sonlanım kanıtları tarafından desteklenmemektedir ve hastaların çoğunda bu hedefe ulaşmak zordur. Bu nedenle, KAH'ı olan diyabetik hastalarda KB hedefi <140/85 mmHg'dir. Anjiyotensin dönüştürücü enzim (ADE) inhibitörü ya da renin-anjiyotensin reseptör blokleri, böbrek koruyucu etkilerinden dolayı her zaman tedaviye dahil edilmelidir.^{37,274,275}

Kronik böbrek hastalığı (KBH) olan hastalar yüksek risk altında olup, risk faktörleri ve KB ile lipid hedeflerine ulaşmak için özel ilgi gerektirirler. KBH 1-2 evresinde (GFH >60-89 mL/dk/1.73 m²) statinler genellikle iyi tolere edilirken, evre 3-5 KBH'da böbreklerden atılımı düşük olan statinler (atorvastatin, fluvastatin, rosuvastatin) seçilmelidir.⁶²

7.1.2.9 Psikososyal faktörler

Depresyon, anksiyete ve sıkıntı hissi KAH hastalarında yaygındır. Hastalar psiko-sosyal sıkıntı açısından değerlendirilmeli ve uygun bakım sağlanmalıdır. Klinik olarak önemli depresyon, anksiyete ya da sinirlilik varlığında, ilaç ya da işbirliği içinde bakıma yönlendiriniz. Bu yaklaşım semptomları azaltabilir ve yaşam kalitesini artırabilir, ancak kardiyak sonlanım noktaları üzerinde kesin yararlı bir etkisi olup olmadığına dair kanıtlar belirsizdir.³⁷

7.1.2.10 Kardiyak rehabilitasyon

KAH hastalarında kapsamlı bir kardiyak rehabilitasyonla birleştirilmiş etraflı bir risk azaltma rejimi önerilmektedir.^{37,276} Kardiyak

rehabilitasyon sıklıkla ME veya yakın zamanda yapılan koroner girişim sonrasında önerilse de, kronik anjinası olanlar da dahil tüm KAH hastalarında düşünülmelidir. Egzersiz temelli kardiyak rehabilitasyon total KV mortalite ve hastaneye başvuruları azaltmada etkilidir,²⁷⁶ fakat, toplam ME veya revaskülarizasyon (KABG ya da PKG) üzerine etkileri, özellikle uzun dönemde, daha az belirgindir.^{277,278}

Kanıtlar ayrıca sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi (QoL) üzerine yararlı etkilere işaret etmektedir. Seçilmiş alt-gruplarda, merkez-temelli kardiyak rehabilitasyon, benzer yarar düzeyine sahip ev temelli rehabilitasyon ile değiştirilebilir. Kardiyak rehabilitasyona hasta katılımı, özellikle kadınlar, yaşlı ve sosyoekonomik düzeyi düşük hastalarda, çok düşük kalmaktadır ve rehabilitasyon merkezlerine sistematik sevk bu konuda yararlı olabilir.

7.1.2.11 İnfluenza aşısı

Yıllık grip aşısı KAH hastalarında ve özellikle yaşlılarda önerilmektedir.^{279,280}

7.1.2.12 Hormon replasman tedavisi

On yıllar boyunca, epidemiyolojik ve laboratuvar çalışmalarından elde edilen kanıtlar, dolaşımdaki östrojenlerin KVH riski üzerinde faydalı etkisi olduğuna inanmamıza ve hormon replasman tedavisinin (HRT) faydalı olarak yorumlanmasına neden olmuştur. Ancak, geniş randomize çalışmalarının sonuçları bunu desteklememiş; tam tersine, HRT'nin 60 yaş üzeri kadınlarda KVH riskini arttırdığını saptanmıştır.²⁸¹

Mekanizmalar belirsizdir ve, daha erken yaşta (yani, menopoz zamanında), sağlam vasküler endoteli ve daha az KV risk faktörü olan kadınlarda başlansa bile, HRT'nin etkisi hala tartışılmaktadır.²⁸² Bununla birlikte, HRT günümüzde, birincil ve ikincil KVH korumasında önerilmemektedir.

7.1.3 Kararlı koroner arter hastalığı olan hastalarda farmakolojik tedavi

7.1.3.1 Tedavi amaçları

Kararlı KAH hastalarının tedavisinin iki farmakolojik hedefi, semptomların düzelmesi ve KV olayların önlenmesidir.

Anjinal semptomların düzelmesi. Hızlı olarak etki eden nitroglicerinin formülasyonları, anjina epizodu ortaya çıktığında ya da semptom oluşması muhtemel olduğunda (anjinanın acil olarak tedavi edilmesi ya da önlenmesi), anjinal semptomların hızlı olarak düzeltilmesini sağlar. Anti-iskemik ilaçların- aynı zamanda yaşam tarzı değişiklikleri, düzenli egzersiz, hasta eğitimi ve revaskülarizasyonun- tümünün uzun dönemde semptomların ortadan kaldırılması ve azaltılmasında rolü vardır (uzun dönem önleme).

KV olayların ortaya çıkmasını önleme: koroner hastalıkta ME ve ölümü önlemek için çabalar birincil olarak akut trombotik olayların insidansını azaltmaya ve ventrikül işlev bozukluğunun gelişmesini önlemeye odaklanmaktadır. Bu hedeflere: (i) plak ilerlemesini azaltan; (ii) enflamasyonu azaltarak plağı kararlı hale getiren ve (iii) plak rüptürü ya da erozyon meydana gelirse trombozu önleyen farmakolojik ve yaşam tarzı girişimleri ile ulaşılır. Geniş bir hasarlı miyokart alanını besleyen koroner arterlerinde ciddi lezyonları olan hastalarda, kombine bir farmakolojik ve revaskülarizasyon stratejisi, kalp perfüzyonunu artırarak veya alternatif perfüzyon yolları sağlayarak prognozu iyileştirmek için ek fırsatlar verir.

7.1.3.2 İlaçlar

KKAH için optimal tıbbi tedaviyi destekleyen kanıtlar yeniden gözden geçirilmiş ve başka yerlerde ayrıntılandırılmış,²⁸³ ve aşağıda özetlenmiştir. *Tablo 27* ana yan etkileri, kontraendikasyonları ve herbir ilaç sınıfı için başlıca ilaç-ilaç etkileşimlerini göstermektedir. *Tablo 28* ilaç tedavisi için önerileri sunmaktadır.

7.1.3.3 Anti-iskemik ilaçlar

7.1.3.3.1 Nitratlar: Nitratlar, aktif nitrik oksit komponenti ile etki ederek ve ön yükü azaltarak arteriyolar ve venöz vazodilatasyon yapar ve efor anjinasının iyileşmesini sağlarlar.

Akut efor anjinası için kısa etkili nitratlar. Sublingual nitroglicerinin efor anjinası için standart başlangıç tedavisidir. Anjina başladığında, hasta oturmalı (ayakta durma senkopa neden olur, uzanma venöz dönüşü ve kalbin işini artırır) ve ağrı geçene kadar her 5 dakikada bir, sublingual nitroglicerinin (0.3-0.6 mg) almalıdır ya da 15 dakika içinde maksimum 1.2 mg alır. Nitroglicerinin spreyleri daha hızlı etki eder. Nitroglicerinin, yemek sonrası aktivite, emosyonel stres, cinsel aktivite ve soğuk hava gibi anjinanın beklendiği durumlarda profilaktik olarak kullanılabilir.²⁸³

İsosorbit dinitrat (5 mg dilatı) anjinal atakları yaklaşık 1 saat süre ile gidermeye yardımcıdır. Dinitratın hepatik yolla mononitrata dönüşümünün gerekmesi nedeniyle antianjinal etki süresinin başlaması (3-4 dakika içinde) nitroglicerinden daha yavaştır. Oral alımını takiben hemodinamik ve anti-anjinal etkiler saatler sürer; bu da sublingual nitroglicerinden daha uzun antianjinal koruma sağlar.

Anjina profilaksisinde uzun etkili nitratlar. Uzun etkili nitratlar 8-10 saatlik nitratsız ve düşük nitratlı süre bırakılmadan uzun süre kullanılırsa etkin olmayı sürdürmezler (tolerans). Endotel disfonksiyonun kötüleşmesi uzun etkili nitratların potansiyel bir komplikasyonudur, bu nedenle efor anjinal hastalarda uzun etkili nitratların pratikte rutin kullanımı önerisinin tekrar değerlendirilmesi gerekir.

İsosorbit dinitrat (oral preparat) sıklıkla anjina profilaksisi için verilir. Önemli bir plasebo-kontrollü çalışmada, tek 15-20 mg oral doz sonrası 6-8 saat egzersiz süresi önemli ölçüde iyileşmiş, fakat, akut tedavi sırasında devamlı daha yüksek plazma isosorbit dinitrat konsantrasyonuna rağmen, aynı dozlar tekrarlanarak günde dört kez verildiğinde, egzersiz süresinde sadece 2 saat iyileşme olmuştur.²⁸⁴ Uzun salınımlı isosorbit dinitrat formülasyonlarının farklı zamanlama ile günde iki doz (sabah 40 mg ve 7 saat sonra tekrar) verilmesi çok merkezli geniş bir çalışmada plaseboda üstün bulunmamıştır.²⁸⁴ Bu nedenle, isosorbit dinitratla yapılan uzun süreli tedavi kanıta dayalı değildir.

Mononitratların isosorbit dinatratlara benzer dozaj ve etkileri vardır. Nitrat toleransı-benzer bir şekilde potansiyel bir sorundur- yavaş salınımlı preparatlar kullanılarak önlenilebileceği gibi, doz ve uygulama zamanında değişiklikler de yapılabilir.^{285,286} Bu nedenle, sadece günde iki defa hızlı salınımlı preparatlar ya da çok yüksek doz yavaş salınımlı mononitrat-günde iki kez-sürekli anti-anjinal fayda sağlar.

Transdermal nitroglicerinin bantları uzun süreli kullanımda 24 saati kapsayamamaktadır. 12 saatlik aralıklarla kesintili bir uygulama etkilerinin 3-5 dk. içinde başlamasını ve 3-5 saat sürmesini sağlar. Kronik uygulamada ikinci ya da üçüncü dozlara ilişkin etkinlikle ilgili hiçbir veri yoktur.

Nitratın yan etkileri. Hipotansiyon en ciddi, baş ağrısı ise nitratların en sık yan etkisidir. Baş ağrıları (aspirin bunları geçirebilir) uyum kaybını hızlandırabilir, ama sıklıkla da geçicidir.

Tedavi başarısızlığı. Uyumsuzluk dışında, tedavi başarısızlığı da

nitrik oksit direnci ve nitrat toleransı ile ilişkilidir.

Nitrat ilaç etkileşimleri. Çoğu farmakodinamik olup, vazodilatör etkinin kalsiyum kanal blokerleri (KKB) ile kuvvetlenmesi örnektir. Erektile disfonksiyon ya da pulmoner hipertansiyon tedavisi için kullanılan seçici PDE5 inhibitörleri (sildenafil ve diğerleri) ile birlikte hipotansiyon olabileceğine dikkat edilmelidir. Sildenafil kan basıncını yaklaşık 8.4/5.5 mmHg azaltır ve nitratlarla birlikte etkisi daha da artar. Yanlışlıkla yapılan PDE5-nitrat kombinasyonu durumunda, acil olarak α -adrenerjik agonistleri ya da norepinefrine ihtiyaç duyulabilir. Nitratların α -adrenerjik blokerler ile birlikte verilmemesi gerekir. Prostatla ilgili problemleri olan erkeklerde ve tamsulosin alanlarda (α_{1A} ve α_{1D} bloker) nitrat verilebilir.

7.1.3.3.2 Beta-blokerler: Beta-blokerler, kalp hızını, kontraktilite, atriyoventriküler ileti ve ektopik aktiviteyi azaltmak için doğrudan kalp üzerine etki ederler. Ek olarak, diastol süresini uzatarak ve iskemik olmayan bölgelerde vasküler direnci arttırarak iskemik alanların perfüzyonunu arttırabilirler. ME sonrası hastalarda, beta-blokerler, KV ölüm ve ME için %30 risk azalması sağlamıştır.²⁸⁷ Bu nedenle, KKAH hastalarında beta-blokerler koruyucu olabilirler, fakat, plasebo kontrollü çalışmalardan elde edilmiş destekleyici kanıt yoktur. Bununla birlikte, REACH kaydından yapılan yeni bir retrospektif analiz, sadece KAH risk faktörü, bilinen ME yüküsü ya da ME'siz KAH'ı olan hastalarda beta-bloker kullanımının daha düşük kardiyovasküler olay riski ile ilişkili olmadığını göstermiştir.²⁸⁸ Analiz için eğilim skoru (propensity skor) eşlemesi kullanıma rağmen, randomize değerlendirmenin gücünde olmadığı unutulmalıdır. Diğer kısıtlılıklar arasında, ME sonrası hastalarda beta-bloker çalışmalarının çoğu, statinler ve ADE inhibitörleri gibi diğer ikincil koruma tedavilerinin uygulanmasından önce yapılmış olup, beta-blokerlerin çağdaş tedavi stratejilerine eklendiğinde etkinliğiyle ilgili belirsizlik sürmektedir. Beta-blokerler egzersizle ilişkili anjinanın kontrolünde, egzersiz kapasitesini iyileştirmede ve hem semptomatik hem de asemptomatik iskemik epizodların sınırlandırılmasında açık bir şekilde etkilidir. Anjina kontrolü açısından, beta-blokerler ve KKB'leri benzerdir.²⁸⁹⁻²⁹² Beta-blokerler anjina kontrolü için dihidropiridinlerle (DHP) kombine edilebilirler.²⁹³⁻²⁹⁷ Beta-blokerlerin diltiazem ya da verapamil ile kombinasyon tedavisinden bradikardi ya da AV blok riski nedeniyle kaçınılmalıdır (*Tablo 27*).

Avrupada en çok kullanılan beta-blokerler; metoprolol,²⁹⁸ bisoprolol, atenolol ya da nebibolol gibi baskın β_1 -blokaj özelliği olanlardır. Selektif olmayan β - α 1 blokeri olan karvedilol de sık kullanılır. Tüm bunlar kalp yetersizliği olan hastalarda kardiyak olayları azaltır.²⁹⁹⁻³⁰² Özetle, ME sonrası hastalarda ya da kalp yetersizliğinde beta-bloker kullanımıyla ilgili prognostik fayda için kanıtlar vardır. Bu verilerden yola çıkarak, kararlı KAH hastalarında beta-blokerlerin kontraendikasyon olmadan, anti-anjinal tedavide ilk basamak olabileceği kabul edilebilir. Nebivolol ve bisoprolol kısmen böbrek aracılığıyla atılır; buna karşılık, karvedilol ve metoprolol karaciğer tarafından metabolize edilir ve bu yüzden, böbrek bozukluğu olan hastalarda daha güvenlidirler.

7.1.3.3.3 Kalsiyum kanal blokerleri. Kalsiyum antagonistleri (yani KKBler) öncelikle vazodilatasyon ve periferik vasküler direncin azaltılması ile etki ederler. KKB'ler, kimyasal olarak DHP ve non-DHP gibi iki gruba sınıflandırılabilen heterojen bir ilaç grubudur. Ortak farmakolojik özellikleri, vasküler düz kas ve miyokartta L-kanalının açılımlarını selektif inhibisyonudur. DHP ve non-DHP arasındaki farklar, kalsiyum kanal gözenekleri üzerinde farklı bağlanma bölgelerine ve DHP ajanlarının (amlodipin, nifedipin, felodipin) daha yüksek vasküler selektivitesine göre ifade edilir.

Tablo 27 Anti-iskemik ilaçların majör yan etkileri, kontrendikasyonları, ilaç – ilaç etkileşimleri ve güvenlik önlemleri (Liste ayrıntılı değildir; detaylar için lütfen ürün bilgilerine başvurunuz.)

İlaç sınıfı	Yan etkiler ^a	Kontrendikasyonlar	İİE	Güvenlik önlemleri
Kısa etkili ve uzun etkili nitratlar ³²⁹	<ul style="list-style-type: none"> Baş ağrısı Ateş basması Hipotansiyon Senkop ve postural hipotansiyon Refleks taşikardi Methemoglobinemi 	<ul style="list-style-type: none"> Hipertrofik obstruktif kardiyomiyopati 	<ul style="list-style-type: none"> PDE5 inhibitörler (sildenafil veya benzeri ajanlar) α-adrenerejik blokerler KKBleri 	–
β -blokerler ^{291,293,302,b}	<ul style="list-style-type: none"> Bitkinlik, depresyon³⁰⁴ Bradikardi Kalp bloğu Bronkospazm Periferik vazokonstriksiyon Postural hipotansiyon Empotans Hipoglisemi/maskelenmiş hipoglisemi belirtileri 	<ul style="list-style-type: none"> Düşük kalp hızı veya kalp ileti bozuklukları Kardiyojenik şok, Astım KOAH dikkat; inhale steroidler ve uzun etkili β-agonistlerle tam tedavi altındaysa kardiyoselektif β blokerler kullanılabilir³³⁰ Ciddi periferik arter hastalığı Dekompense kalp yetersizliği Vazospastik anjina 	<ul style="list-style-type: none"> Kalp hızı düşürücü KKB Sinüs nodu veya AV ileti baskılayıcılar 	<ul style="list-style-type: none"> Diyabetikler KOAH³³⁰
KKB'ler: kalp hızı düşürücü ^{303,304}	<ul style="list-style-type: none"> Bradikardi Kalp ileti bozuklukları Düşük ejeksiyon fraksiyonu Konstipasyon Gingiva hiperplazisi 	<ul style="list-style-type: none"> Düşük kalp hızı veya kalp ritim bozukluğu Hatsa sinüs sendromu Konjestif kalp yetersizliği Düşük KB 	<ul style="list-style-type: none"> Kardiyodepresanlar (β-blokerler, flekainid) CYP3A4 substratları 	–
KKB'ler: Dihidropridinler ^{27, 305,331}	<ul style="list-style-type: none"> Baş ağrısı Ayak bileği şişliği Bitkinlik Ateş basması Refleks taşikardi 	<ul style="list-style-type: none"> Kardiyojenik şok Ciddi aort darlığı Obstruktif kardiyomiyopati 	<ul style="list-style-type: none"> CYP3A4 substratları 	–
İvabradin ³⁰⁷	<ul style="list-style-type: none"> Görsel rahatsızlıklar Baş ağrısı, baş dönmesi Bradikardi Atriyal fibrilasyon Kalp bloğu 	<ul style="list-style-type: none"> Düşük kalp hızı veya kalp ritim bozuklukları Alerji Ciddi karaciğer hastalığı 	<ul style="list-style-type: none"> QTc uzatan ilaçlar Makrolid antibiyotikler Anti-HİV Anti-fungal 	<ul style="list-style-type: none"> Yaş >75 Ciddi böbrek yetersizliği
Nikorandil ¹⁷⁷	<ul style="list-style-type: none"> Baş ağrısı Ateş basması Baş dönmesi, güçsüzlük Bulanı Hipotansiyon Oral, anal, gastrointestinal ülserasyonlar 	<ul style="list-style-type: none"> Kardiyojenik şok Kalp yetersizliği Düşük kan basıncı 	<ul style="list-style-type: none"> PDE5 inhibitörleri (sildenafil veya benzeri ajanlar) 	–
Trimetazidin ^{315,316}	<ul style="list-style-type: none"> Gastrik rahatsızlık Bulanı Baş ağrısı Hareket bozuklukları 	<ul style="list-style-type: none"> Allerji Parkinson hastalığı Tremor ve hareket bozuklukları Ciddi böbrek yetersizliği 	<ul style="list-style-type: none"> Hiç raporlanmamış 	<ul style="list-style-type: none"> Orta derece böbrek yetersizliği Yaşlılar
Ranolazin ^{218,317,318}	<ul style="list-style-type: none"> Baş dönmesi Konstipasyon Bulanı QT uzaması 	<ul style="list-style-type: none"> Karaciğer sirozu 	<ul style="list-style-type: none"> CYP450 substratları (digoksin, simvastatin, siklosporin) QTc uzatan ilaçlar 	–
Allopürinol ³²³	<ul style="list-style-type: none"> Döküntü Gastrik rahatsızlık 	<ul style="list-style-type: none"> Aşırı duyarlılık 	<ul style="list-style-type: none"> Merkaptopürin/ Azotiopirin 	<ul style="list-style-type: none"> Ciddi böbrek yetersizliği

AV = atriyoventriküler; HİV = insan immündeficiency virüsü; İİE = ilaç ilaç etkileşim; KKBler = kalsiyum kanal blokerleri; KKY = konjestif kalp yetersizliği; KOAH = kronik obstruktif akciğer hastalığı; PDE5 = fosfodiesteraz tip 5

^a Çok sık veya sık; terapötik sınıf içindeki özel ilaçlara göre değişiklik gösterebilir.

^b Atenolol, metoprolol CR, bisoprolol, karvedilol.

Tablo 28 Kararlı koroner arter hastalarında farmakolojik tedaviler

Endikasyonlar	Sınıf ^a	Düzye ^b	Kay ^c
Genel öneriler			
Optimal medikal tedavi anjina/iskemi iyileştirilmesi için en az bir ilaç artı olayları önlemek için ilaçları tanımlar.	I	C	–
Hastayı hastalık, risk faktörleri ve tedavi stratejisi hakkında bilgilendirmek önerilmektedir.	I	C	–
Tedavi başlanmasından kısa süre sonra hastanın cevabının değerlendirilmesi önerilmektedir.	I	C	–
Anjina/iskemi^d geçirilmesi			
Kısa etkili nitratlar önerilmektedir.	I	B	3,329
İlk sıra tedavi kalp hızını ve belirtileri kontrol etmek için β-blokerler ve/veya kalsiyum kanal blokerleridir.	I	A	3,331
İkinci sıra tedavi için kalp hızı, kan basıncı ve toleransa göre uzun etkili nitratlar veya ivabradin veya nikorandil veya ranolazin eklenmesi önerilmektedir.	IIa	B	177, 307,3,199, 284,286, 308, 319-321,328
İkinci sıra tedavi için trimetazidin kullanılması düşünülebilir.	IIb	B	313,315
Komorbidite/toleransa göre seçilmiş hastalarda ikinci sıra tedavinin birinci sıra olarak kullanılması düşünülebilir.	IIb	B	–
Geniş iskemik alanı (>%10) olan asemptomatik hastalarda β-blokerlerin kullanılması düşünülebilir.	IIa	C	–
Vazospastik anjinası olan hastalarda, kalsiyum kanal blokerleri ve nitratların kullanılması düşünülebilir ve β-blokerlerden kaçınılmalıdır.	IIa	B	3,365
Olay önlenmesi			
Tüm KKAH hastalarına günlük düşük doz aspirin önerilmektedir.	I	A	333,334, 366
Aspirine toleranssızlık durumunda alternatif olarak klopidogrel endikedir.	I	B	335
Tüm KKAH hastalarına statinler önerilmektedir.	I	A	62
Diğer durumların varlığında (ör: kalp yetersizliği, hipertansiyon veya diyabet) ADE inhibitörlerinin (veya ARBler) kullanılması önerilmektedir.	I	A	348,349, 351,352

ADE = anjiyotensin dönüştürücü enzim; KKAH = kararlı koroner arter hastalığı.

^a Öneri sınıfı.

^b Kanıt düzeyi.

^c Kanıt düzeylerini destekleyen referanslar.

^d Prognoz üzerinde yararlılığı gösterilememiştir.

Non-DHP'ler, nodal inhibisyon sayesinde, kalp hızını azaltma (kalp hızını düşüren ajanlar, verapamil ve diltiazem) eğilimindedirler ve bu, anti-anjinal özelliklerini açıklamaktadır.

• Non-dihidropiridinler (kalp hızını düşüren kalsiyum kanal blokerleri)

Verapamil. KKB'ler arasında, verapamilin, anjinanın tüm çeşitleri (efor, vazospastik, kararsız), supraventriküler taşikardiler ve hipertansiyonu içeren, onaylanmış geniş bir endikasyon yelpazesi vardır.

İndirekt kanıtlar, kalp bloğu, bradikardi ve kalp yetersizliği riski ile birlikte iyi bir güvenilirliğinin olduğunu göstermektedir. Metoprolol ile karşılaştırıldığında, anti-anjinal aktivite benzerdir.²⁹⁸ Atenolol ile karşılaştırıldığında, KAH'ı olan hipertansiyon hastalarında, verapamil daha az yeni diyabet, daha az anjinal atak,³⁰³ ve daha az psikolojik depresyona neden oldu.³⁰⁴ Verapamil ile beta-bloker kombinasyonu kalp bloğu riski nedeniyle tavsiye edilmez. Bunun yerine beta-bloker-DHP kombinasyonunu kullanılmalıdır.

Diltiazem. Düşük yan etki profili ile birlikte, efor anjinasının

tedavisinde diltiazemin verapamile göre avantajları vardır.²⁹⁵ Verapamil gibi, periferik vazodilatasyon, egzersizle ilişkili koroner konstriksiyonun düzelmesi hafif bir negatif inotropik etki ve sinüs nod inhibisyonu yoluyla etki eder. Diltiazem ve verapamili karşılaştıran hiçbir sonlanım çalışması yoktur. Verapamille olduğu gibi, KAH ve sol ventrikül disfonksiyonu olan hastalarda kullanımı, beta-bloker ile kombinasyonu önerilmemektedir.

• Dihidropiridinler

Uzun etkili nifedipin. Bu ajan, az ciddi yan etkileri olan güçlü bir arteryel vazodilatatördür. Uzun etkili nifedipin, özellikle, beta-bloker tedavisine eklendiğinde, hipertansif anjinası olan hastalarda test edilmiştir.²⁷ Geniş bir plasebo kontrollü çalışma olan ACTION çalışmasında, uzun etkili nifedipinin, KKAH hastalarında güvenli olduğu kanıtlandı ve kardiyovasküler girişim ve koroner anjiyografi ihtiyacını azalttı.²⁷ Nifedipinin kontraendikasyonları azdır (ciddi aort darlığı, obstrüktif kardiyomiopati ya da kalp yetersizliği) ve beta-blokerle dikkatli kombinasyonu genellikle mümkündür ve istenir. Vazodilatasyona bağlı yan etkileri, baş ağrısı ve ayak bileği ödemedir.

Amlodipin. Amlodipin çok uzun yarılanma ömrü ve iyi tolere edilebilirliği sayesinde, günde üç ya da iki defa alınan diğer ajanlardan farklı olarak, günde tek doz anti-anjinal ve antihipertansif etkili ajan olmuştur. Başlıcası ayak bileği ödemi olsa da, yan etkileri azdır. Kan basıncı normal olan KAH hastalarında, 24 aylık bir çalışmada, amlodipin KV olayları azalttı.³⁰⁵ Egzersizle oluşan iske-mi beta-blokere (atenolol) göre amlodipinle daha etkili azaltılır ve kombinasyonu daha da iyidir.³⁰⁶

Bununla birlikte, KKB-Beta-bloker kombinasyonu, 'optimal olarak tedavi edilen kararlı efor anjinası' şeklinde raporlanan bazı çalışmalarda bile genellikle az kullanılır.

Diğerleri. Felodipin, lacidipin ve lercanidipin diğer uzun etkili DHP'lerin özelliklerine sahiptir.

7.1.3.3.4 İvabradin. İvabradin, sinüs düğüm I(f) pacemaker akımını selektif olarak inhibe ederek kalp hızını düşüren ajandır. Böylece inotropizm ya da kan basıncına etki etmeden miyokardiyal oksijen talebini azaltır.³⁰⁷ Avrupa Tıbbi Ürünler Ajansı tarafından, sinüs ritminde, kalp hızı 60 atım/dak'ı geçen, beta-blokerlerle yeterli derecede kontrol edilemeyen ya da tolere edemeyen hastalarda kronik kararlı anjina pektoris tedavisi için onaylanmıştır.^{220,307} İvabradin, KKAH hastalarında atenolol ya da amlodipin kadar etkiliydi; Atenolol tedavisine günde 2 defa 7.5 mg ivabradin eklenmesi kalp hızının ve anjinal semptomların daha iyi kontrol edilmesini sağladı.^{307,308} Morbidity-Mortality Evaluation of the If Inhibitor Ivabradine in Patients With Coronary Artery Disease and Left Ventricular Dysfunction (BEAUTIFUL) çalışmasına dahil edilen ve anjina öyküsü olan 1507 hastada, ivabradin, KV birincil sonlanım noktaları olan bileşik KV ölüm, ME ve KY nedeni ile hospitalizasyonu ve ME nedeniyle hospitalizasyonu azalttı. Bu etki kalp hızı 70 atım/dak ve üzerinde olanlarda belirgindi.³²⁸ Bu nedenle ivabradin, tek başında ya da beta-blokerlerle kombine edildiğinde etkili bir anti-anjinal ajandır.

7.1.3.3.5 Nicorandil. Nicorandil, nikotinamidin nitrat türevidir ve uzun dönem anjina tedavisinde kullanılabilir,¹⁷⁷ ve beta-bloker ve KKB'den sonra eklenebilir. EMA tarafından onaylanmasına rağmen FDA'dan onay almamıştır. Nicorandil epikardiyal koroner arterleri dilate eder ve vasküler düz kaslarda ATP duyarlı potasyum kanallarını (KATP) uyarır. Prospektif Impact Of Nicorandil in Anjina (IONA) çalışmasında, KKAH olan 5126 hastanın ortalama 1.6 yıl takibinde, KV olaylar %14 oranında azaldı (göreceli risk 0.86; P=0.027). Bununla birlikte, semptomlarda düzelme bildirilmedi.¹⁷⁷ Uzun dönem oral nicorandil kullanımı kararlı anjinası olan hastalarda koroner plağı kararlı hale getirebilir.³¹¹ Ara sıra olan yan etkiler, oral, intestinal ve parianal ülser oluşumudur.

7.1.3.3.6 Trimetazidin. Trimetazidin günde üç kez 20 mg dozda propranolol ile benzer anti-anjinal etkinliği vardır ve anti-iskemik metabolik modülatördür. 312 Trimetazidin grubunda, kalp hızı ve hız x basınç çarpımı istirahatte ve maksimum egzersizde sabit kalmış, böylelikle mekanik olmayan bir anti-iskemik etki göstermiştir.^{313,314}

EMA tarafından 2012 Haziran ayında yeniden gözden geçirildiği gibi, beta-blokaja (atenolol) eklenen trimetazidin (günde 2 defa 35 mg), eforla ilişkili miyokart iskemisini iyileştirmektedir.³¹⁵ Parkinson hastalığı ve hareket bozukluklarında [tremor (titreme), kas sertliği ve yürüme bozuklukları ve huzursuz bacak sendromu gibi] kontraendikedir. Diyabetik kişilerde, trimetazidin önkol glukoz alımını artırırken, Hb1Ac ve glisemiye iyileştirmektedir.³¹⁶ Trimetazidin, KKAH hastalarında geniş sonlanım çalışmalarında değerlendirilmemiştir.

7.1.3.3.7 Ranolazin. Ranolazin anti-iskemik ve metabolik özellikleri ile birlikte, geç sodyum akımının seçici bir inhibitörü-

dür.^{317,318} Günde 500-2000 mg dozu anjinayı azaltmakta ve kalp hızı ve kan basıncında değişiklik olmadan egzersiz kapasitesini arttırmaktadır.³¹⁸ İlk basamak ilaçları (beta-blokerler ve/veya kalsiyum antagonistleri) tolere edemeyen ya da yetersiz olan hastalarda, ek tedavi olarak ranolazin kullanımı 2009 yılında EMA tarafından onaylanmıştır.³¹⁰ Yakın zamanlı ST elevasyonsuz miyokart enfarktüsü ile başvuran 6560 hastanın dahil edildiği Metabolic Efficiency with Ranolazine for Less Ischemia in Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndromes:Thrombolysis In Myocardial Infarction (MERLIN-TIMI 36) çalışmasında,³¹⁹ ranolazin tedavisinin genel bir faydası gösterilmedi. MERLIN çalışmasına alınan ve daha önceden kronik anjinası olan hastalarda, ranolazin tekrarlayan iskemiyi azaltmıştır [hazard oranı (HR) 0.78; P=0.002].^{320,321} Koroner olay sonrası çalışılanlarda, ranolazin yeni yükselen HbA1c insidansını %32 oranında azalttı.³²⁰ Yakın zamanda yapılan TERISA study (Type 2 Diabetes Evaluation of Ranolazine in Subjects With Chronic Stable Angina), çalışması, ranolazinin bir ya da iki anti-anjinal ilaç alan 949 diyabetik hastada kararlı anjina epizotlarını azalttığını gösterdi ve daha az sublingual nitroglicerinin kullanılmasına neden oldu ve bu faydalar daha düşük HbA1c düzeyine sahip olanlardan ziyade, daha yüksek HbA1c düzeyi olan hastalarda belirgindi. Bu sonuçlar, ranolazinin, özellikle daha sık ilaç tedavisine bağımlı olan yüksek HbA1c düzeyi olan hastalarda, diğer kökleşmiş anti-anjinal ilaçlara ek olarak eklenebileceğini gösteriyor.³²²

Ranolazinin plazma seviyesi, sitokrom P3A (CYP3A) inhibitörleri(diltiazem, verapamil, makrolid grubu antibiyotikler, greylift suyu) ile artar. Ranolazin atılımı renal ve hepatik yetersizlikte azalır.³¹⁷ Ranolazin QTc'yi uzatır ve bu yüzden, QT uzaması olan ya da QT'yi uzatan ilaç alanlarda dikkatli kullanılmalıdır.³¹⁷

7.1.3.3.8 Allopürinol. Ksanthine oksidaz inhibitörü olan allopürinol gut hastalarında ürik asidi azaltır ve aynı zamanda anti-anjinaldir. Kısıtlı klinik kanıtı olsa da, KKAH hastası olan 65 kişide yapılan randomize çapraz (cross-over) bir çalışmada, günde 600 mg allopürinol, ST-segment çökmesi ve göğüs ağrısı oluşuncaya kadar geçen zamanı artırmıştır.³²³ Böbrek yetersizliğinde, bu gibi yüksek dozların toksik yan etkileri olabilir. Optimal olarak tedavi edilen KKAH hastalarında, allopürinol oksidatif stresi azaltmış,²⁰⁶ ve kalp yetersizliğinde ATP'yi korumuştur.³²⁴

7.1.3.3.9 Molsidomin. Bu direkt NO sağlayıcısının isosorbit dinitrata benzer şekilde anti-iskemik etkileri vardır.³²⁵ Uzun etkili, günde bir kere 16 mg dozu, günde iki defa 8 mg alınan doz kadar etkilidir.³²⁵

7.1.3.4 Düşük kan basıncı olan hastalar

Antianjinal ilaçlar çok düşük dozlarda kullanılmalı, ivabradin (sinüs ritmindeki hastalarda), ranolazin ya da trimetazidin gibi kan basıncı üzerine sınırlı ya da hiç etkisi olmayan ilaçlar tercih edilmelidir.

7.1.3.5 Düşük kalp hızlı hastalar

KKAH hastalarında istirahat kalp hızının yüksek olmasının olumsuz sonuçlar açısından bağımsız bir risk faktörü olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir. Majör kardiyovasküler olaylar ve istirahat kalp hızı arasında doğrusal bir ilişki vardır ve daha düşük kalp hızları ile birlikte KV riskte kalıcı azalma olmaktadır.^{43,326-328} Çeşitli ilaçlar kullanarak kalp hızında azalmanın klinik faydası gösterilmektedir. Kalp hızını 60 atım/dk'nın altına düşürmek KKAH hastalarında önemli bir tedavi hedefi olsa da, düşük kalp hızı ile başvuran hastalar farklı bir şekilde tedavi edilmelidir. Kalp hızını düşüren ilaçlardan (beta-blokerler, ivabradin, kalp hızının azaltan KKB'ler) kaçınılmalı ya da dikkat ederek kullanılmalı ve gerektiğinde çok düşük dozlarda başlanmalıdır. Kalp hızını azaltıcı etkisi olmayan anti-anjinal ilaçlar tercih edilmelidir.

7.2 Olaylardan korunma

7.2.1 Antitrombositler ajanlar

Antitrombositler ajanlar trombosit agregasyonunu azaltır ve koroner trombus oluşumunu önleyebilir. Kararlı KAH hastalarında fayda ve risk arasında olumlu oranı ve düşük maliyeti nedeniyle, düşük doz aspirin çoğu vakada seçilecek ilaçtır. Bazı hastalarda klopidogrel de düşünülebilir. Antitrombositler ajanlarının kullanımı kanama riskini arttırmaktadır.

7.2.1.1 Düşük doz aspirin

Arteriyel trombozdan farmakolojik korunmanın temel taşı aspirin oluşturmaya devam etmektedir. Bu ilaç COX-1'i ve dolayısıyla tromboksan üretimini geri dönüşsüz şekilde inhibe ederek etkisini gösterir; bu inhibisyon, aspirinin ≥ 75 mg/gün kronik kullanımıyla tamamlanmaktadır. Antitrombositler etkinin aksine, daha yüksek dozlarda aspirinin gastrointestinal yan etkileri artmaktadır. Optimal risk-fayda oranının, günde 75-150 mg aspirin dozu ile sağlandığı görülmektedir.³³²⁻³³⁴

7.2.1.2 P2Y12 inhibitörleri

Tienopiridinleri içeren P2Y12 inhibitörleri trombosit adenosin difosfat (ADP) reseptör P2Y12 antagonisti olarak çalışırlar ve böylece trombosit agregasyonunu önlerler. Kararlı koroner arter hastalarında tienopiridin kullanımını destekleyen büyük çalışma Clopidogrel vs. Aspirin in Patients at Risk of Ischaemic Events (CAPRIE) çalışmasıdır. Bu çalışmada ME öyküsü, inme öyküsü ya da periferik vasküler hastalık (PVH) öyküsü olan üç hasta grubunda KV olayları önlemede aspirin ile karşılaştırıldığında (uygun bir güvenlik profiliyle de) klopidogrel'in genel bir faydası gösterilmiştir.³³⁵ Klopidogrel'in faydası periferik hasta alt-grubundan kaynaklanmıştır ve karşılaştırılan aspirin dozu (325 mg/gün) en güvenli doz olmayabilir. Bu nedenle, klopidogrel, özellikle aspirine toleransı olmayan KVH hastalarında, ikinci basamak tedavi olarak önerilmelidir. Prasugrel ve tikagrelor, klopidogrel'e göre daha yüksek trombosit inhibisyonu sağlayan yeni P2Y12 antagonistleridir.^{336,337} AKS hastalarında klopidogrel ile karşılaştırıldığında, hem prasugrel hem de tikagrelor KV sonuçlarda anlamlı azalma ile ilişkilidir,^{338,339} fakat, KKAH hastalarında bu ilaçların faydası hiç bir klinik çalışmada değerlendirilmemiştir. Kararsız anjina pektoris ya da ST segment elevasyonu olmayan miyokart enfarktüsü hastaları kararlı hale getirildikten ve tıbbi olarak tedavi edildikten sonra güçlendirilmiş platelet inhibisyonunun faydalı etkisini destekleyen veri yoktur.³⁴⁰

7.2.1.3 Antiplatelet ajanların kombinasyonu

Aspirin ve bir tienopiridin kombinasyonunu içeren ikili antiplatelet tedavi AKS hastalarında -akut faz geçtikten sonra da- ya da elektif PKG yapılan KKAH hastaların tedavisinde standarttır.^{1,338,339,342} Ayrıca, Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management, and Avoidance (CHARISMA) çalışmasında,³⁴³ Özellikle ME öyküsü olan koroner arter hastalarında ve kanıtlanmış atero-trombotik hastalığı olan hastaların post-hoc (çoklu karşılaştırmalı) analizinde anlamlı bir fayda gözlemlenmesine rağmen, ikili antiplatelet tedavi kararlı vasküler hastalığı ya da ateroembolik olay riski olan hastalarda fayda

sağlamamıştır.³⁴⁴ Kombine antiplatelet tedavi yakın zamanda da protez-aktifte reseptör tip I (PAR-1),³⁴¹ ile test edildi. Birincil etkinlik sonlanım noktası-KV ölüm, ME ya da inme birleşimi- kararlı ateroskleroza olan hastalarda standart antiplatelet tedaviye ek olarak varopaxar ile önemli ölçüde azaldı ve bu fayda ME sonrası hasta grubunda özellikle belirlendi.³⁴⁵ Bununla birlikte, intrakraniyal kanamayı da içeren orta-şiddetli kanama riskini arttırmaktadır. Bütünüyle, post-hoc analizlere göre, kombine antiplatelet tedavi sadece iskemik olay riski yüksek olan seçilmiş hastalarda faydalı olabilir, fakat KKAH hastalarında sistematik olarak önerilemez.

7.2.1.4 Antiplatelet ajanlara kötü yanıt

Antiplatelet yanıtta geniş bir değişkenlik vardır ve bu gibi tedavilere kılavuzluk etmek için fonksiyonel ve/veya genetik deneylerin kullanımında son zamanlarda büyük bir ilgi ortaya çıkmıştır. Nonkompliyans, hızlanmış platelet devri, ilaç etkileşimleri, hasta karakteristikleri (yaş, cinsiyet, diyabet gibi) ve tek nüleotid polimorfizmi [sitokrom P450 2C19 (CYP2C19*2), Klopidogrel ATP bağlayıcı kaset alt ailesi B üyesi (ABCBI)]'i içeren birçok faktör, aspirin ve/veya klopidogrel tedavisi üzerinde yüksek platelet reaktivitesine neden olur. Özellikle klopidogrelle ilgili olmak üzere, antiplatelet ajanlara yanıt üzerine genetik değişkenliğin etkisi AKS ve planlanmış PKG hastalarında iyi belirlendi; fakat kararlı KAH hastalarında belirlenmemiştir.³⁴⁶ Bununla birlikte, kararlı KAH hastalarında genetik test yapılmasıyla ilgili şuanda öneri yoktur. PKG yapılacak kararlı KAH hastalarında rutin olarak platelet fonksiyon testi önerilmemektedir.(Bölüm 8'e bakınız).³⁴⁷

7.2.2 Lipit düşürücü ajanlar (lipit tedavisine bakınız, yukarıda)

Dökümente edilmiş KAH'ı olan hastalar çok yüksek riskli olarak kabul edilirler ve ESC/Avrupa Ateroskleroz Derneğinin dislipidemi kılavuzunun önerileri doğrultusunda statin ile tedavi edilmelidir.⁶² LDL-K tedavi hedefi, < 1.8 mmol/L ve/veya hedeflenen seviyeye ulaşılamazsa 50%'den fazla azaltılmasıdır.

7.2.3 Renin-angiotensin-aldosteron sistem blokerleri

Angiotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri, kalp yetersizliği olanları,³⁴⁸⁻³⁵⁰ sadece vasküler hastalık öyküsü³⁵¹⁻³⁵³ ya da yüksek riskli diyabeti olanları da içeren özel hasta altgrupları arasında, toplam mortalite, ME, inme ve kalp yetersizliğini azaltır.³⁵⁴ Bu yüzden, özellikle birlikte ortaya çıkan hipertansiyon, SVEF $\leq 40\%$, diyabet ya da KBH'ı olan KKAH hastalarında, kontraendike olmadıkça, tedavide ADE inhibitörü kullanılması uygundur.

Bununla birlikte, ateroskleroza olan ve sol ventrikül fonksiyonu korunmuş hastalarda ADE inhibitörlerinin tüm nedenli ölüm, KV mortalite, ölümcül olmayan ME, inme ve kalp yetersizliğini azalttığı tüm klinik çalışmalarda gösterilmedi.^{351,352,355} Hipertansiyonu olan KKAH hastalarında, Anglo Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT) çalışmasındaki perindopril/amlodipin ve Avoiding Cardiovascular Events Through Combination Therapy in Patients Living With Systolic Hypertension (ACCOMPLISH) çalışmasındaki benazepril/amlodipin gibi, ADE inhibitörü ve DHP KKB'den oluşan kombinasyon tedavisi tercih edilir.^{356,357} Aksine, ADE inhibitörü tedavisine ARB eklenmesi, faydada bir

artış olmadan, daha fazla olumsuz olayla ilişkilidir.^{358,359}

Bu yüzden, KKAH hastalarında, ADE inhibitörü endike olduğunda fakat tolere edilemediğinde, ARB alternatif tedavi olabilir. KKAH hastalarında ARB'nin faydalı etkilerini gösteren hiçbir klinik çalışma yoktur.

ME sonrası, önemli renal disfonksiyonu ya da hiperkalemisi olmayan, zaten terapötik dozlarda ADE inhibitörü ve bir beta-bloker alan, SVEF \leq 40% ve diyabetik ya da kalp yetersizliği olan hastalarda spirinolaktan ya da eplerenon ile aldosteron blokajı önerilmektedir.³⁶⁰

7.3 Diğer ilaçlar

7.3.1 Analjezikler

Seçici siklooksijenaz-2(COX-2) inhibitörlerinin ve geleneksel seçici olmayan non-steriot anti-inflamatuvar ilaçların kullanımı artritde ve kanseri önlenmesi için yapılan yakın dönemdeki çalışmalarda KV olay riskinde artış ile ilişkili bulundu ve kullanımları önerilmez.³⁶¹⁻³⁶³ Artmış KV riski olan ve ağrı kesici ihtiyacı olan hastalarda, en düşük etkili dozda, özellikle kısa dönem ihtiyaçlar için, asetaminofen ya da aspirin ile başlamak önerilmektedir.

Yeterli ağrı kontrolü için NSAİ ilaçlar gerekirse, bu ajanlar en düşük etkili dozlarda ve mümkün olan en kısa sürede kullanılmalıdır. Aterosklerotik vasküler hastalığı olan hastalarda-ve özellikle de KKAH-diğer nedenlerden dolayı endike olduğunda, NSAID tedavisi, etkili platelet inhibisyonu sağlamak için düşük doz aspirin ile kombine edilmelidir.

7.4 Strateji

Figür 4 KKAH hastalarının tıbbi tedavisini özetlemektedir. Bu yay-

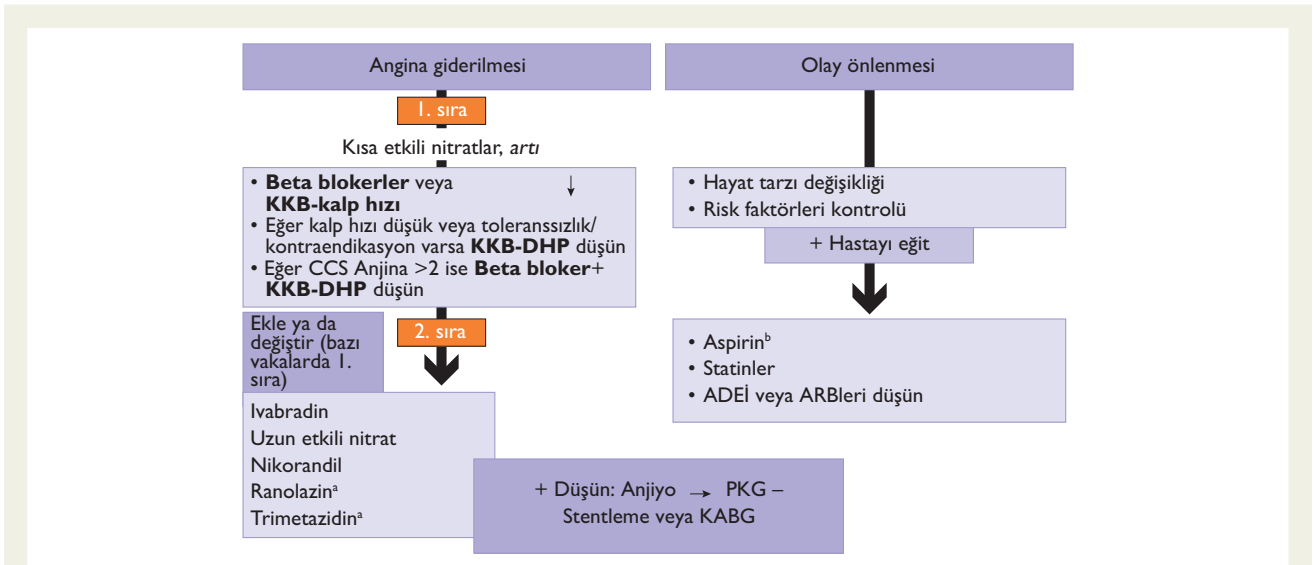
gın strateji hastanın eşlik eden hastalıkları, kontraendikasyonlar, kişisel seçim ve ilaç fiyatlarına göre ayarlanmalıdır. Tıbbi tedavi, göğüs ağrısı tedavisi için sublingual nitroglicerinin yanı sıra, anjinalın azaltılması ve prognozunu iyileştirilmesi için en az birer ilacın kombinasyonundan oluşur. Kalp hızı ve semptomları kontrol etmek için ilk basamak tedavide bir kısa etkili nitrate, bir beta-bloker ya da KKB'nin eklenmesi önerilmektedir. Semptomlar kontrol edilemezse, diğer seçenek ile değiştirme (KKB ya da beta-bloker) ya da bir beta-blokerin DHP KKB ile kombine edilmesi önerilir. Kalp hızını düşürücü KKB ile beta-blokerin kombinasyonu önerilmektedir. Semptomlar tatmin edici bir şekilde kontrol edilemezse, ikinci basamak tedavi olarak diğer anti-anjinal ilaçlar kullanılabilir. Hem KKB hem de beta-blokerlere tolerans ya da kontraendikasyonu olan seçilmiş hastalarda ikinci basamak ilaçlar, ilk basamak olarak kullanılabilir. Olay önlemeye, en iyi şekilde antiplatelet ajanlar ve statinlerin reçete edilmesi ile ulaşılır. Seçilmiş hastalarda, ADE inhibitörleri ya da ARB'lerin kullanımı düşünülebilir.

7.5 KKAH özel formlarının tedavisi

7.5.1 Mikrovasküler anjina

Vazospastik anjinası olan tüm hastalar optimal koroner risk faktör kontrolüne ulaşmalıdır. Nedenleri hakkında kısıtlı bilgi nedeniyle semptomatik tedavi ampiriktir. Ayrıca, değişken hasta seçimi, küçük örneklem büyüklüğü, yetersiz dizayn ve mikrovasküler hastalığın klinik iyileşmesinin gösterilmemesi nedeni ile mevcut terapötik çalışmaların sonuçları kesin kabul edilemez.

Geleneksel anti-iskemik ilaçlar, tıbbi tedavide ilk seçenektir.⁵² Anjinal atakların tedavisi için kısa etkili nitratlar kullanılabilir, fakat sıklıkla kısmen etkili olurlar. Beta blokerler, baskın semptom eforla ilişkili anjina olduğu için, akla uygun bir yaklaşım gibi görünmektedir. Beta blokerlerin aslında, birçok çalışmada semptomları iyi-



Şekil 4 Kararlı koroner arter hastalarında tıbbi tedavi. ADEİ = anjyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü; CCS = Kanada Kardiyovasküler Topluluğu; DHP = dihidropiridin; KABG = koroner arter baypas greftleme; KKB = kalsiyum kanal blokleri; PKG = perkütan koroner girişim.

^a Diyabetikler için veri.

^b toleranssızlık varsa klopidogrel düşün.

leştirdiği bulundu ve özellikle artmış adrenerjik aktivite (örneğin, istirahattaki ya da düşük iş yükü altında yüksek kalp hızı) kanıtı olan hastalarda, ilk tedavi seçeneği olmalıdır.

Kasium antagonistleri ve uzun etkili nitratlar klinik çalışmalarda değişken sonuçlar gösterdi ve yetersiz semptom kontrolü durumunda beta blokerlere ek olarak kullanıldığında daha faydalıdır. Bununla birlikte, kalsiyum antagonistleri, önemli ölçüde değişken efor anjina eşik değeri olan hastalarda ilk basamak tedavisi olabilir.³⁶⁷ Optimal anti-iskemik ilaç tedavisine rağmen, ısrarcı semptomları olan hastalara, birçok diğer tedavi seçenekleri önerilmektedir. ADE inhibitörleri (ve muhtemelen ARB'ler), anjiyotensin II'nin vazokonstriktör etkilerine karşı yönde etki ederek mikrovasküler fonksiyonu iyileştirebilir; küçük çalışmalarda semptomları ve egzersiz sonuçlarını iyileştirdiler ve özellikle hipertansiyon ya da diyabeti olan hastalarda faydalı olabilirler. α -Adrenerjik antagonistler sempatik sistem aracılı vazokonstriksiyonu azalatabilirler ve klinik faydaları genellikle hayal kırıcı olsa da bireysel bazda düşünülebilir. Nicorandil ile yapılan küçük bir çalışmada egzersiz kapasitesinde iyileşme gözlemlendi.³⁶⁸ Muhtemelen, birincil olarak endotel fonksiyonundaki iyileşme ile oluşan anjinal semptomlardaki düzelleme, statinlerle ve östrojen replasman tedavisi ile bildirilmiştir.^{369,371} Önceki ilaçların farklı kombinasyonlarına dirençli anjinası olan hastalarda, diğer tedavi şekilleri önerilebilir. Xanthine türevleri (aminofilin, bamifilin) adenosin reseptör blokajı ile anjinayı azaltmak için anti-iskemik tedaviye eklenebilir; adenosin aslında kardiyak iskemik ağrının majör bir

aracısıdır (Tablo 29'a bakınız). Ranolazin ya da ivabradin gibi yeni anti-iskemik ilaçların mikrovasküler anjinası olan bazı hastalarda iyi etkileri olduğu gösterildi. Sonuç olarak, refraktör anjina durumunda, ek müdahaleler tartışılabilir (**refraktör anjina bölüm 9'a bakınız**).

Mikrovasküler anjinası olan hastalarda, semptomların tıbbi tedaviye duyarlılığı çok değişkendir ve tatmin edici semptom kontrolü sağlamadan önce farklı ilaç kombinasyonlarının denenmesine ihtiyaç duyulur.

7.5.2 Vazospastik anjina tedavisi

Vazospastik anjinası olan tüm hastalar, özellikle sigara bırakma ve aspirin yoluyla, optimal koroner risk faktör kontrolüne ulaşmalıdır. İlaçla ilişkili bir neden (örneğin, kokain ya da amfetaminler) sistematik olarak araştırılmalı ve tespit edilirse tedavi edilmelidir. Vazospastik anjinanın kronik önleme tedavisi temel olarak KKB'lere dayanır.³⁷⁶ Bu ilaçların ortalama dozları (240-360 mg/gün verapamil ya da diltiazem, 40-60 mg/gün nifedipine) genellikle hastaların %90'ında spazmı önler. Uzun etkili nitratlar bazı hastalarda tedavinin etkisini arttırmak için eklenebilir ve nitrat toleransını önlemek için, günün iskemik epizotlarının en sık ortaya çıktığı dönemini kapsayacak şekilde planlanmış olmalıdır. Beta blokerler verilmemelidir; geride α aracılı vazodilatasyonla karşılanmamış β aracılı vazokonstriksiyon bıraktıkları için spazma uygun ortam oluşturabilirler.

Vakaların %10'nunda, çoğu hastada refraktörlük genellikle kısa süreler ile sınırlı olmasına rağmen, koroner arter vazospazmı standart vazodilatör tedaviye dirençlidir. Bu kritik dönemlerde çok yüksek kalsiyum antagonisti ve nitrat dozları geçici iskemik epizotları önler. Bu tedavinin de yetersiz olduğu çok nadir hastalarda, guanetidin ya da klonidin gibi anti-adrenerjik ilaçların eklenmesi faydalı olabilir.³⁷⁷ Kimyasal ya da cerrahi sempatektominin yanı sıra,³⁷⁹ spazm yerine PKG ile stent implantasyonu (anlamı darlığı yokluğunda bile),³⁷⁸ da bildirilmiştir; fakat önerilmemektedir. Yüksek oranda sessiz iskemik epizotlar ve olası aritmiler nedeniyle, 24 saat ambulatuvar EKG izlemi tedavinin etkinliğini doğrulamak için kullanılabilir.

Otomatik kardiyoverter defibrilatör ya da pacemaker implantasyonu, koroner spazm tıbbi tedaviye az ya da belirsiz yanıt veriyorsa iskemiyle ilişkili yaşamı tehdit edici taşiaritmiler ya da bardiaritmileri olan hastalarda endikedir.

8. Revaskülarizasyon

8.1 Perkütan koroner girişim

Teknik, donanım, stentler ve adjuvan tedavideki gelişmeler nedeniyle, KKAH ve uygun koroner anatomisi olan hastalarda, PKG rutin ve güvenli bir işlem haline gelmiştir. KKAH hastalarındaki işleme ilgili mortalite riski < %0.5'tir.³⁸⁰⁻³⁸² KKAH'nda tıbbi tedavi ve KABG ile karşılaştırıldığında PKG'nin etkinliği geniş bir değerlendirme konusu olmuştur.

8.1.1 Stentin çeşidi ve ikili antiplatelet tedavi

Çıplak metal stentler implantasyon sonrası 6-9 ay içinde anjiyografik olarak %20-30 restenoz rekürrens oranı ile ilişkilidir. İlaç salınımlı stentler anjiyografik restenoz ve iskemi nedenli tekrarlayan revaskülarizasyon insidansını azaltmaktadır. İlaç salınımlı stentlerin

Tablo 29 Mikrovasküler anjina olan hastalarda tedavi

Öneriler	Sınıf ^a	Düzye ^b	Kay ^c
Tüm hastaların aspirin ve statin içeren ikincil korunma alması önerilmektedir.	I	B	371
İlk sıra tedavi olarak β -blokerler önerilmektedir.	I	B	372
Eğer β -blokerler ile yeterli semptomatik yarar sağlanamazsa ya da tolere edilemezlerse kalsiyum antagonistleri önerilmektedir.	I	B	367
Refrakter belirtileri olan hastalarda ADE inhibitörleri ya da nikorandil düşünülebilir.	IIb	B	368
Yukarıda listelenmiş ilaçlara refrakter belirtileri olan hastalarda ksantin türevleri veya nörostimulasyon teknikleri gibi farmakolojik olmayan tedaviler düşünülebilir.	IIb	B	373-375

ADE = anjiyotensin dönüştürücü enzim.

^a Öneri sınıfı.

^b Kanıt düzeyi.

^c Kanıt düzeylerini destekleyen referanslar.

Tablo 30 Kararlı koroner arter hastalarında stentleme ve periprosedürel antitrombositer stratejiler

Öneriler	Sınıf ^a	Düzye ^b	Kay ^c
Stentleme yapılacak KKAH hastalarında uzun süreli İATT için kontrendikasyon yoksa İSS önerilmektedir.	I	A	172
Elektif stentleme için aspirin önerilmektedir.	I	B	172
Elektif stentleme için klopidogrel önerilmektedir.	I	A	172
Tedavi kesintisi olmaksızın klopidogrel tedavisi altında stent trombozu gelişen hastalarda prasugrel veya tikagrelor düşünülebilir.	IIa	C	-
Gp IIb-IIIa antagonistleri yalnızca destek için düşünülebilir.	IIa	C	172
Özel veya yüksek riskli durumlarda (ör: geçirilmiş stent trombozu hikayesi; kompians sorunları; direnç şüphesi; yüksek kanama riski) sonuçlar tedavi stratejisini değiştirecekse trombosit işlev testleri veya genetik testler düşünülebilir.	IIb	C	-
Elektif stentlemede özel yüksek riskli durumlarda (ör: sol ana stentleme; stent trombozu için yüksek risk; diyabet) prasugrel veya tikagrelor düşünülebilir.	IIb	C	-
Klopidogrel ile öntedavi (koroner anatomi bilinmediğinde) önerilmemektedir.	III	A	386,388, 387
Elektif stentleme öncesi veya sonrası antitrombositer tedaviyi ayarlamak için rutin trombosit işlev testi (klopidogrel ve aspirin) önerilmemektedir.	III	A	347,398
Düşük riskli elektif stentlemede prasugrel veya tikagrelor önerilmemektedir.	III	C	-

İATT = ikili antitrombositer tedavi; İSS = ilaç salınımlı stent; KKAH = kararlı koroner arter hastalığı.

^a Öneri sınıfı.

^b Kanıt düzeyi.

^c Kanıt düzeylerini destekleyen referanslar.

ilk jenerasyonunda bu fayda, stent trombozunu önlemek için daha uzun ikili antiplatelet tedavi gerektirmesi, gecikmiş endotelizasyon ve hafifçe daha yüksek geç ve çok geç stent trombozuna³⁸³ rağmen, bu fayda kapsamlı bir şekilde gösterilmiştir. İlk nesil sirolimus salınımlı stentler (SES) ve paklitaksel salınımlı stentler başa baş randomize kontrollü çalışmalarda karşılaştırılmıştır. SES'lerde anjiyografik sonuçlar daha iyiydi ve tekrarlayan revaskülarizasyon açısından istatistiksel açıdan anlamlı fark olarak değerlendirildi.³⁸⁴ En son ya da ikinci nesil İSS'ler(daha ince strütlar ve biyolojik olarak parçalanabilen ya da daha fazla biyolojik olarak uyumlu polimerler), ilk nesil İSS'ler ile karşılaştırıldığında, hem etkinlik hem de güvenlik açısından klinik sonuçlar açısından daha üstündü.³⁸⁵ İkinci nesil İSS'ler-tüm büyük gelenlerin hepsinin dahil edildiği çalışmalarda test edilmiş ve kanıtlanmış sonuçları olan diğer İSS'ler ile karşılaştırılmış olanları tercih ederek-ikili antiplatelet tedavi için kontraendikasyonu olmayan KKAH olan hastalarda bu nedenle önerilen seçenektir (Tablo 30'a bakınız).

Yakın zamanlı bir metaanalizde, kateterizasyon laboratuvarında uygulanan klopidogrel ile karşılaştırıldığında, kararlı hastalarda elektif PKG öncesi klopidogrel tedavisinin mortalite veya majör kardiyak olayları azaltmadığı gösterildi.³⁸⁶ Birçok randomize çalışma ve bu metaanalizi temel alarak-yaygın pratik kullanımın aksine-diyagnostik koroner anjiyografi yapılan ve aynı zamanda PKG yapılma olasılığı olan KKAH hastaları koroner anatomi öğrenilmeden önce klopidogrel ile tedavi edilmemelidir.³⁸⁶⁻³⁸⁸ Stent (anlamlı KAH olmaması ya da KABG cerrahisi gerekmesi) gerektirmeyen hastalarda kateterizasyon öncesi, rutin İATT'nin kanama riski, PKG yapılanlarda iskemik olaylar açısından tespit edilebilir bir faydaya göre dengelenmemiştir. AKS hastalarındaki ezici avantajlarına rağmen-ve özellikle diyabetik hastalarda-randomize kontrollü çalışmaların yokluğundan dolayı, prasugrel ya da

tikagrelor kullanımı elektif PKG yapılan hastalarda önerilemez. Bununla birlikte, bu ilaçların onay olmadan (offlabel) bazı yüksek riskli hastalarda kullanımı, özellikle belgelenmiş stent trombozu olan vakalarda, yaygın bir uygulamadır. Stent implantasyonu sonrası, antiplatelet tedavinin erken bırakılması stent trombozu riski için majör bir risk faktörüdür ve bundan kaçınılmalıdır.^{389,390}

Güncel kılavuzlar ilk nesil stentler sonrası 6-12 ay arası İATT kullanımını önermektedir.¹⁷² Yeni nesil İSS'ler daha düşük stent trombozu ile ilişkilidir,^{391,392} ve kayıt çalışmalarından ve randomize kontrollü çalışmalardan elde edilen son veriler kararlı koroner arter hastalığı olan hastalarda daha kısa süre İATT kullanımının yeterli olabileceğini gösterdi.³⁹³⁻³⁹⁶ Altı aydan daha uzun İATT'nin risk-fayda oranı düşünüldüğünde-ve bir yıldan fazla süreyi içeren farklı tedavi sürelerini araştıran devam eden çalışmalardan gelecek bilgileri beklerken-biz, ESC'nin şu andaki, en son nesil İSS kullanılarak PKG ile revaskülarizasyon yapılan KKAH hastalarında 6-12 ay İATT önerisini destekliyoruz (daha fazla ayrıntı ve öneriler için bölüm 9.5'e bakınız).¹⁷² Daha kısa süreli kullanım (1-3 ay) yüksek kanama riski olan hastalar ya da ertelenemez cerrahisi ya da eşzamanlı antikoagülan kullanımı olan hastalarda- klopidogrel kullanımının anlamlı yararı sadece küçük ölçekli bir çalışmada anlamlı avantaj gösterilmiştir- mantıklıdır (What is the Optimal antiplatelet and anticoagulant therapy in patients with oral anti-coagulation and coronary StenTing (WOEST)).³⁹⁷

8.1.2 Stenozun ciddiyetinin intrakoroner değerlendirilmesi (fraksiyonel akım rezervi, intravasküler ultrason ve optik koherans tomografi) (web eklerine bakınız)

Noninvaziv stres görüntüleme kontraendike, nondiagnostik olduğunda ya da bulunmadığında, adenosin infüzyonu sırasında FFR ölçümü hemodinamik ya da fonksiyonel olarak anlamlı stenozu

Tablo 31 KKAH'da fraksiyone akım rezervi/ intravasküler ultrason/optik koherans tomografi kullanımı

Öneriler	Sınıf ^a	Düzye ^b	Kay ^c
FFR iskemi kanıtı bulunmadığında hemodinamik olarak anlamlı koroner lezyonların belirlenmesi için önerilmektedir.	I	A	399,401, 405
Anjina belirtileri veya pozitif stres testi olan hastalarda FFR <0,80 olan stenozların revaskülarizasyonu önerilmektedir.	I	B	400
Lezyonları nitelendirmek için IVUS veya OKT kullanılması düşünülebilir.	IIb	B	404,406
Stent yerleştirilmesini geliştirmek için IVUS veya OKT kullanılması düşünülebilir.	IIb	B	404
İskemi ile ilişkili olmayan veya FFR <0,80 olmayan anjiyografik olarak orta stenozların revaskülarizasyonu önerilmez.	III	B	399,405

FFR = fraksiyone akım rezervi; IVUS = intravasküler ultrason; OKT = optik koherans tomografi; KKAH = kararlı koroner arter hastalığı.

^a Öneri sınıfı.

^b Kanıt düzeyi.

^c Kanıt düzeylerini destekleyen referanslar.

belirlemede, iskemi indüklemeye, revaskülarizasyon gerekliliğini değerlendirmede bilhassa yararlıdır (Tablo 31'e bakınız). FFR değeri >0.80 olan hastalarda, ÇMS çalışmalarında, tıbbi tedavinin hemen revaskülarizasyondan daha iyi sonuçlar sağladığı gösterilmiştir.^{110,172,399} Buna göre, bir hastada stenoz varsa ve FFR değeri >0.80 ise (iki ölçüm ya da adenozin infüzyonu sırasında) olan bir hasta revaskülarize edilmemelidir. Son TheFractional Flow Reserve vs. Angiography for Multivessel Evaluation (FAME-2) çalışması, stenozu ve FFR ≤0.80 FFR olan KKAH hastalarında optimal tıbbi tedaviye ek olarak PKG ile revaskülarizasyondan fayda (sadece azalmış acil revaskülarizasyon ihtiyacından doğan bir fayda, bu nedenden dolayı çalışma DSMB tarafından erken sonlandırılmıştır) gördüğünü doğruladı. İskemisi olmayan hastalar sadece tıbbi tedavi ile mükemmel sonuçlar alırlar.⁴⁰⁰ Çalışma önemli sınırlamalardan zarar görse de (Çalışmanın açık doğası 'acil' revaskülarizasyon kararını etkilemiş olabilir; düşük riskli popülasyon), FFR klinik olarak etkin bir şekilde PKG'ye rehberlik edebilir.

FFR, genellikle, pratik olarak her zaman FFR'in ≤0.80 olacağı yüksek dereceli (anjiyografik olarak %90) lezyonlarda kullanışlı olmamasına rağmen, çoğu belirsiz klinik durumlarda ne zaman revaskülarize edilmesi kararı üzerinde yardımcı olabilir. Böyle bir durum, çok heterojen bir popülasyonda ortaya çıkan 'çoklu damar hastalığıdır'. Bu hastalarda, FFR ölçümü revaskülarizasyon stratejisini (PKG karşı KABG) ve koroner arterlerde kritik yerlerde bulunan stenozun stenozun fonksiyonel değerlendirmesine

göre revaskülarizasyonun kapsamını değiştirebilir. Revaskülarizasyon açısından diğer bir kritik durum majör prognostik önemi olan ve tedavinin tipini belirleyen LM stenozudur. Yakın zamanda yapılan tek merkezli çalışmada, LM stenozunun ciddiyetinin belirlenmesinde anjiyografi her zaman güvenilir değildir ve FFR>0.80 ise revaskülarizasyonun ertelenmesi güvenli bir yaklaşım olabilir.⁴⁰¹

Bu kılavuzlarla ilgili FFR'in faydalı olabileceği diğer bir durum AKS sonrası hastalardır. Akut koroner olaydan sorumlu lezyon tedavi edildikten sonra hasta kararlı ya da kararlı hale getirilmiş edilmiş KAH hastası olarak kabul edilebilir. Akut faz sonrası noninvaziv stres testleri/görüntüleme hemen yapılması mümkün olmayabilir, kontraendike ya da tehlikeli olabilir. Yakın zamanda AKS geçirmiş hastalarda, olaydan sorumlu olmayan stenoz, ilk işlemde ya da aşamalı işlemlerde FFR ile değerlendirilebilir.^{399,402}

Intravasküler ultrason kullanımı (IVUS) KKAH olan hastaların farklı birçok lezyon alttıplerinde geniş bir şekilde araştırıldı (Tablo 31'e bakınız). FFR'in aksine, IVUS bir görüntüleme tanı aracıdır ve stenozun fonksiyonel şiddetinin değerlendirilmesiyle ilgili bilgi vermez. Daha önceleri majör epikardiyal arter stenozu için 3.5 ya da 4 mm² ve sol ana stenoz için 6.0 mm² olarak kabul edilen eşik değerlerinin güvenilir olmadığı ve FFR ile zayıf korele olduğu gösterilmiştir. Bu değerlerin, referans damar boyutuna göre düzeltilmiş kesin IVUS ölçümleri alındığında sonuçlar biraz daha iyidir. Tedavi endikasyonu konulduğunda, daha fazla bilgiye ihtiyaç duyulduğunda, IVUS, damar boyutu ve plak içeriği açısından lezyonun anatomik bir tanımlamasını sağladığı ve stent genişlemesi ve strut apozisyonunu kontrol edebilmemize olanak verdiği için FFR göre çok daha üstündür. Daha yakın zamanda, optik koherans tomografi (OKT) lipit plağın fibröz başlık kalınlığı ölçümünde de içeren yüzeyel içeriklerinin detaylı değerlendirilebilmesini sağlayan üstün çözünürlüğü (<10 birimin düzeltilmesi gerekli) ile yeni bir intrakoroner görüntüleme aracı olarak geliştirildi.⁴⁰⁴ Hassas plağı olan KKAH hastalarında OKT'nin yararlılığı belirlenmemiştir⁴⁰⁴ ve kararsızlık bulgularının varlığına dayanarak fonksiyonel olarak kritik olmayan lezyonların tedavisi kesinlikle önerilmez. Görüntü elde etme tekniklerinin kolaylaştırılması stent ekspansiyonu ve yerleştirilmesinin optimize edilmesine ve stent iyileşmesinin uzun dönem değerlendirmesine sağlar.⁴⁰⁴

8.2 Koroner arter bypass cerrahisi

8.2.1 Arteriyel vs. venöz greftler

Son 25 yıldır, KABG'yi destekleyen temel teknik LAD koroner arter için IMA kullanımı ve gerektiğinde tamamlayıcı olarak ven greft kullanımı olmuştur. Bu, 1986 yılında, Cleveland Klinikte, IMA-LAD'nın sağkalımı iyileştirdiğini ve sonrasında ME insidansını, reküren anjina ve tekrarlayan revaskülarizasyon ihtiyacını azalttığını gösteren yeni ufuklar açan yayını izlemiştir.⁴⁰⁷

Ondan sonra, birçok anjiyografi çalışması, KABG sonrası erken ve geç dönemde, ven greftlerine göre, her iki IMA greftinin açık kalmada üstün olduğunu gösterdi.^{408,409} En önemlisi, bu üstün greft açıklığı sağkalım açısından faydalı görünmektedir. 2001 yılında, tek (SIMA) ve bilateral (BIMA) IMA greftlemeyi karşılatıran sistematik bir derleme, BIMA grefti ile ölüm için 0.81 hazard oranı ile anlamlı sağkalım avantajını bildirdi.⁴¹⁰ Son çalışmalar, özellikle diyabetik hastalarda,¹⁶⁹ BIMA greftlerinde sağkalım avantajının taktikte ikinci ve üçüncü dekada uzadığını raporlamaktadır.^{411,412}

BIMA grefti kullanımının erken postoperatif mortalite ve/veya morbiditeyi arttırabileceğiyle ilgili önceki kaygılar, 3102 hastayı, gerektiğinde tamamlayıcı ven greftleri ile birlikte SIMA ya da BIMA'ya randomize eden kardiyak cerrahi alanındaki en geniş çalışmalardan biri olan Arterial Revascularization Trial (ART) çalışmasında giderildi.⁴¹³ Çalışmanın birincil sonlanım noktası 10 yıllık sağkalım iken, 1 yıldaki ara güvenlik analizi her iki grupta %2 oranında benzer mortalite oranı gösterdi ve ME insidansı, ölüm ya da inmede hiç fark yoktu. Fakat BIMA grubunda, sternal yara rekonstrüksiyonu insidansı hafifçe daha yüksekti (1.9 vs. 0.6%).⁴¹³ Sternal açılmaya (dehiscence) zemin hazırlayan anahtar hasta ve ameliyat faktörlerini belirlemek için bu bilgi şu anda inceleniyor.

Radyal arter de, ikinci bir IMA grefti yerine, ikinci bir arteriyel greft olarak önerilmektedir. İki randomize çalışmada, radyal arter açıklığı ven greftlerine üstün ya da eşit olarak çeşitli biçimlerde rapor edildi.^{414,415} Küçük bir ek randomize çalışmada, sirkümfleks koroner sisteme yerleştirildiğinde, 5 yıllık radyal arter açıklığı anlamlı olarak ven greftlerine üstündü.^{416,417}

Yine de, arter greftlerin potansiyel üstünlüğünün anjiyografik ve klinik kanıtlarına rağmen, gerçek şu ki, IMA-LAD hariç, bypass greftlerinin büyük çoğunluğu safen ven greftleri ile yapılmaktadır. En iyi güncel kanıtlar, çalışan kalpte (off-pump) yapılan cerrahide ve açık tekniklerden ziyade endoskopik olarak ven elde edildiğinde, safen ven greftlerinin açıklık oranının hafifçe daha düşük olduğunu söylüyor.^{418,419}

8.2.2 On-pump vs. off-pump (çalışan kalp) cerrahi (web eklerine bakınız)

Çalışan kalpte cerrahi başlangıçta, neredeyse üç dekad önce önerildi.⁴²⁰ Sayısız randomize çalışma ve metaanalizde mortalite üzerine anlamlı bir fayda gösterilmedi;^{421,422} fakat, çalışan kalpte KABG ile inme, transfüzyon, peroperatif kanama nedeni ile operasyon tekrarı ve postoperatif komplikasyonlarda azalma vardı. Buna karşılık tekrarlayan revaskülarizasyon girişimi de fazlaydı. En geniş iki randomize çalışma olan, the Veterans Affairs (VA) Randomized On/Off Bypass (ROOBY) (n=2203)⁴¹⁹ ve The CABG Off ya da OnPumpRevascularization Study (CORONARY) (n=4752)⁴²¹ çalışmalarının her ikisi de birincil bileşik sonlanım noktasında 30 günde fark bildirmedi. ROOBY çalışması, birinci yılda, çarpan kalp grubunda bileşik sonlanım noktasında daha kötü sonuçlar (ölüm ve komplikasyon) bildirdi. (9.9 vs. 7.4%) CORONARY çalışması ise bu yazı yazılırken hala rapor vermemişti. Randomize çalışmaların aksine, birçok geniş eğilim eşli, genellikle daha yüksek riskli hastaları içeren kayıtlar,⁴²³⁻⁴²⁵ off-pump cerrahi hala az sayıda merkezde yapılmasına rağmen, off-pump cerrahi yapılan hastalarda daha düşük mortalite bildirdi.

8.3 Revaskülarizasyon ve tıbbi tedavinin karşılaştırılması

8.3.1 Revaskülarizasyonun genel kuralları (web eklerine bakınız)

Revaskülarize etme kararı, önemli koroner arter stenozu varlığına, ilgili iskeminin miktarına ve prognoz ve/veya semptomlar üzerine beklenen faydaya göre verilmelidir (Şekil 5). Birçok klinik, anatomik, teknik ve çevresel faktör, revaskülarizasyonun faydası kestirilmenden önce tartışılabilir (Tablo 32, Şekil 5). Her durumda,

muhtemel kombinasyonların çokluğu, kesin önerilerin yapılmasını zorlaştırır. Bu bakımdan, belirli bir hastanede belirli bir hasta için, klinik karar, tek başına karar vermeden ziyade, kalp ekibi ile tartışarak uzlaşma ile alınmalıdır. Çoğu hastada, tercih edilen yaklaşım genellikle kesin olduğundan bu karar bireyselleştirilmelidir.

Teknik olarak yapılabildiğinde, risk kabul edilebilir düzeyde ve yaşam beklentisi iyi ise, optimal tıbbi tedaviye dirençli kronik anjina revaskülarizasyon endikedir. Aşağıda tartışılan durumlarda birinci basamak tedavi olarak da kabul edilebilir.

8.3.1.1 Miyokart enfarktüsü sonrası

Yakın zamanlı ST yükselmeli ME ya da ST yükselmez ME geçiren 201 hastayı dahil eden The Swiss Interventional Study on Silent Ischemia Type II (SWISS II) çalışması, sessiz miyokart iskemisi olan kararlı hastalarda PKG ile revaskülarizasyonun ilaç tedavisinden daha iyi olup olmadığını araştırdı (aşağıdaki açıklamaya bakınız).

10 yıllık takip süresince, birincil sonlanım noktası (kardiyak ölüm olmayan yaşam süresi, ölümcül olmayan ME ya da revaskülarizasyon) PKG grubunda anlamlı olarak daha iyiydi.

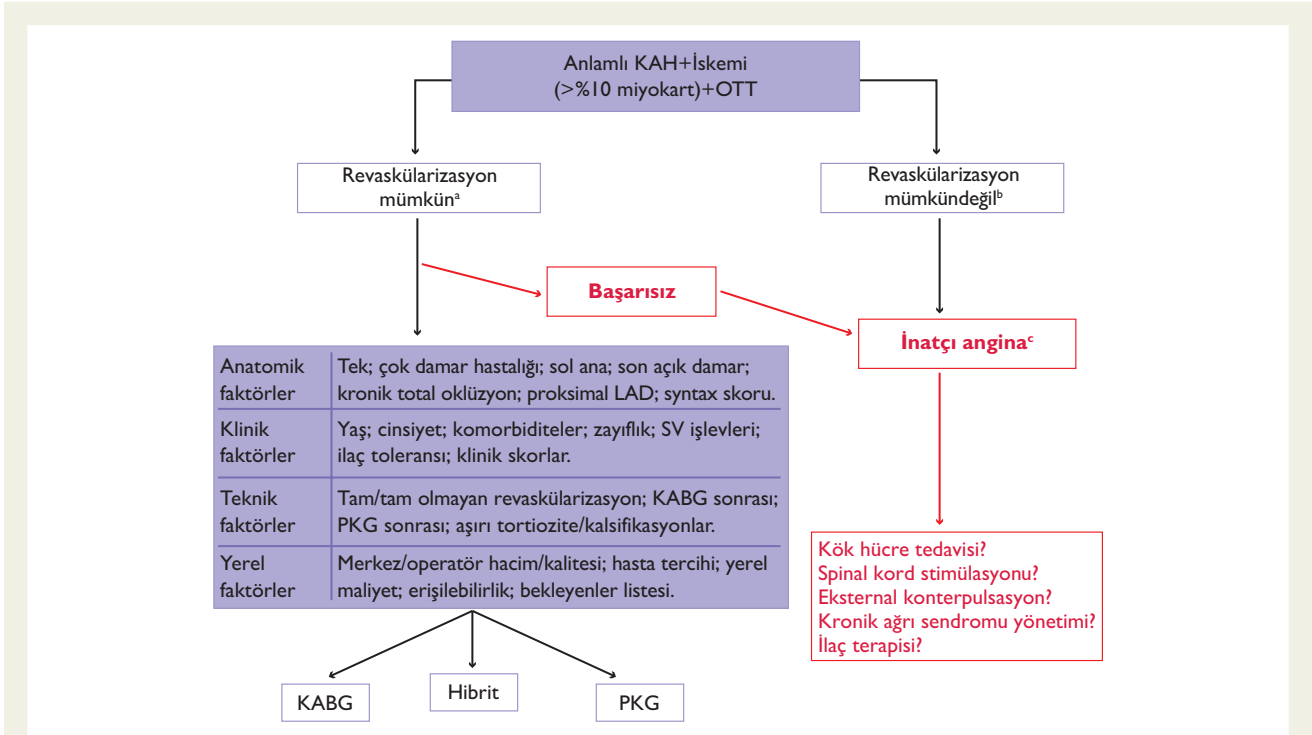
PKG ayrıca, kardiyak ölüm ve tüm nedenlere bağlı ölüm veya ME oranlarını azalttı. Ayrıca, revaskülarizasyon grubunda iskeminin objektif delili azaldı.⁴³¹

The Danish trial in Acute Myocardial Infarction (DANAMI) çalışması, ilk ME sonrası trombolitik tedavi alan ve indüklenebilir miyokart iskemisi olan 503 hastada PKG ya da KABG için ertelemiş stratejiyi koruyucu strateji ile karşılaştırdı. Taburculukta stres testi yapıldı ve invaziv stratejiye randomize edilen hastalara iki hafta içinde anjiyografi yapıldı. Kararsız anjina pektorisi olan hastalar dahil edilmedi.

Stres testinde hastaların %25'inde anjina ve iskemi, %16'sında sadece anjina ve %57'sinde sessiz iskemi vardı.⁴³² 2.5 yıl takipte, invaziv strateji daha az sıklıkta anjina ve re-enfarkt insidansında azalma ile ilişkiliydi. Bu azalma hem semptomatik hem de asemptomatik iskemi durumunda tespit edildi.⁴³³

Buna karşılık, the Occluded Artery Trial (OAT) çalışması, akut ME sonrası 3-28 içinde rutin PKG stratejisini takiben, 4 yıllık takipte, semptomları olmayan veya çok az semptomları olan ve infarkta ilişkili tıkalı arteri olan hastalar arasında, ölüm, re-enfarkt ya da kalp yetersizliği bakımından farkedilebilir fayda bulamadı.⁴³⁴ Bununla birlikte, OAT çalışmasının bulguları, ST yükselmeli ME geçiren tüm hastalara uygulanacak şekilde yorumlanmamalıdır; fakat, sadece geç tıkanmış arteri ve hiç anjinası olmayan ya da çok az anjinası olan hastalara uygulanmalıdır. Daha küçük olan iki çalışma [The Open Artery Trial (TOAT) and Desobstruction Coronaire en Post-Infarctus (DECOP)] rezidü iskemisi ve enfarkta ilişkili arterde persistan total oklüzyonu olmayan Q dalgalı ME sonrası kararlı hastaların benzer durumları ile ilgilendi ve bu çalışmalarda stentlemenin tıbbi tedavi üzerinde faydası gösterilmedi.^{435,436}

Postlitik revaskülarizasyon çalışmaları. Fibrinolitik tedavi sonrası invaziv ve konservatif yaklaşımı karşılaştıran eski çalışmalar (burada tartışılmadı) hasta sonuçları açısından farklılık göstermedi. Fakat bu çalışmalar stent kullanımı ve modern antiplatelet tedavilerden önce yapılmıştır.⁴³⁷⁻⁴³⁹ Aksine, sistematik erken PKG ve iskemi rehberli stratejiyi karşılaştıran daha yakın zamanda yapılan



Şekil 5 Kanıtlanmış iskemisi olan kararlı koroner arter hastalarında girişim için evrensel strateji. KABG = koroner arter bypass greftleme; KAH = koroner arter hastalığı; LAD = sol anterior inen; SV = sol ventrikül; OTT = optimal tıbbi tedavi; PKG = perkütan koroner girişim.

^a Semptomlar ya da prognoz için revaskülarizasyon endikasyonları (Tablo 32'ye bakınız).

^b Anatomik ya da klinik durumlara bağlı olarak revaskülarizasyon için uygun değil.

^c Bölüm 9'a bakınız.

randomize çalışmalar, erken PKG yönünde olumlu eğilimler gösterdi ve bir metaanalizde ölüm ya da ME'de azalma gösterildi.^{440,441}

8.3.1.2 Sol ventrikül disfonksiyonu

Genel olarak, revaskülarizasyon 'daha fazla hasta olan' hastalarda, özellikle sol ventrikül disfonksiyonu varlığında, sağkalımı iyileştirir.⁴⁴²⁻⁴⁴⁷ Koroner anjiyografinin ilk zamanlarından beri, SV disfonksiyonunun, kötü prognoz en önemli göstergelerinden biri olduğu iyi bilinmektedir.⁴⁴⁸ Revaskülarizasyon teknikleri geliştikçe, SV disfonksiyonu koroner revaskülarizasyon için bir kontraendikasyon değil de, aksine önemli bir hedef olmuştur. Bir meta-analizi de içeren birçok eski çalışma, hafif-orta şiddette sistolik disfonksiyonu olan kararlı hastalarda tıbbi tedaviye göre KABG'nin sağkalımı iyileştirdiğini gösteriyor.^{445,449-452} Bypass cerrahisi ve tıbbi tedaviyi karşılaştıran CASS randomize çalışması, üç damar hastalığı ile birlikte, EF'si %35-49 arasındaki hastaların alt grubu hariç sağkalım açısından hiçbir fark göstermedi;⁴⁵³ The more contemporary Surgical Treatment for Ischemic Heart Failure (STICH) çalışmasında, daha ciddi SV disfonksiyonu olan hastalarda KV mortalitenin (EF<35%), KABG ve tıbbi tedavi⁴³⁰ arasında, 5 yıl sonunda, KABG grubunda mortalitenin ve majör KV nedenli hastaneye yatışın azalmasına rağmen, sağkalım açısından farklılık gösterilmedi. Üstelik, eğer bilgi alınan tedavi ve protokol başına analiz edilirse, her iki tedavi arasındaki geniş sayıdaki geçişler (crossover) nedeniyle, tüm nedenlere bağlı ölüm arasındaki fark, KABG grubu lehine istatistiksel anlamlılığa ulaşmaktadır. Bu bağlamda, potansiyel olarak önemli kli-

nik yansımaları ile birlikte, bu çalışma, cerrahi lehine hafif düzeyde pozitif sonuçlar göstermektedir. Viabilite testi ile yapılan altgrup analizinde kesin bir sonuca varılamamıştır.⁴²⁹

8.3.1.3 Çoklu damar hastalığı ve/veya geniş iskemik bölgeler

Toplam 2649 hastayı içeren, yedi tane randomize çalışmanın meta-analizi ve CASS kaydından gözlemsel çalışmalar KABG ve tıbbi tedaviyi karşılaştırdı ve üç damar hastalığı (ya da sol ana koroner hastalığı) olan hastalarda cerrahinin sağkalım avantajı sağladığını gösterdi; fakat, proksimal LAD artı diğer majör koroner koroner arterlerde lezyonları olan hastalar hariç, tek ya da iki damar hastalığı olanlarda fark gösterilmedi.^{445,454-458} Ayrıca, bu çalışmalarda tıbbi tedavi ve ikincil koruma yöntemlerinin bugünün standartlarına göre eskimiş olduğu uyarısını akılda tutarak, bu çalışmalar, semptomların hafiflemesi açısından cerrahinin tıbbi tedaviye göre daha fazla etkisi olduğunu gösterdi. Daha güncel Medical, Angioplasty, or Surgery Study (MASS II) çalışmasında CABG, PKG ve tıbbi tedavi karşılaştırıldı. KABG ile tedavi edilen hastaların daha iyi bir sağkalımı ve 10 yıllık takip boyunca daha az oranda ME ve ek revaskülarizasyon ihtiyacı vardı.⁴⁵⁹ Semptomların şiddetinin önemi CASS kaydından iki çalışmada vurgulandı ve hafif anjina pektorisi ve üç damar hastalığı olan hastalarda, sağkalım avantajının hafif-orta SV disfonksiyonu olan hastalarla sınırlı olduğu gösterildi. Diğer bir taraftan, ciddi anjinası olan hastalar arasında, SV fonksiyonundan bağımsız olarak sağkalım iyileşti. Ayrıca, proksimal stenoz sayısı ne kadar fazlaysa, cerrahi yarar o kadar

Tablo 32 Optimal medikal tedavi alan kararlı koroner arter hastalarının revaskülarizasyonu. (ESC/ EACTS 2010 kılavuzlarından uyarlanmıştır.)¹⁷²

Endikasyonlar ^a	Prognozu iyileştirmek için:		OTT altında ısrarcı belirtileri iyileştirmek için:		Kay ^f
	Sınıf ^d	Düzye ^e	Sınıf ^d	Düzye ^e	
Korunmamış sol ana koroner, 2-3 damar hastalığı, diyabet veya komorbiditesi olan hastalarda revaskülarizasyon için kalp takımı yaklaşımı önerilmektedir.	I	C	I	C	172, 426-428
Sol ana koronerde >%50 darlık. ^b	I	A	I	A	172
Herhangi proksimal LAD'de >%50 darlık. ^b	I	A	I	A	172
Bozulmuş SV işlevleri/KKY ile birlikte 2-3 damar hastalığı.	I	B	IIa	B	172
Tek kalan damar (>%50 darlık ^b).	I	C	I	A	172
İspatlanmış geniş iskemi alanı (>%10)	I	B	I	B	172
Kısıtlayıcı belirtiler veya OTT'ye cevap vermeyen/toleranssız belirtiler ile birlikte herhangi bir anlamlı stenoz.	UD	UD	I	A	172
Dispne/kalp yetersizliği ile birlikte %50'den fazla darlık olan damarla beslenen en az %10 miyokart alanında iskemi veya canlılık ^c	IIb	B ^{429,430}	IIa	B	172
Sol ana koroner veya proksimal LAD veya tek kalan damar dışındaki damar dışındaki bir damarla OTT ile kısıtlayıcı olmayan belirtiler veya <%10 iskemik alanı besleyen damar veya FFR ≥0,80	III	A	III	C	23,25, 172,400

Bu önerilerle ilişkili referanslar orijinal miyokardiyal revaskülarizasyon için ESC kılavuzu Tablo 8'den bulunabilir.

CCS = Kanada kardiyovasküler Cemiyeti; KKY = konjestif kalp yetersizliği; FFR = fraksiyone akım rezervi; LAD = sol ön inen; SV = sol ventrikül; UD = ulaşılabılır değil; OTT = optimal medikal tedavi; KKAH = kararlı koroner arter hastalığı.

^a Asemptomatik hastalarda, karar stres testinde iskeminin yaygınlığı kılavuzluğunda alınacaktır.

^b Belirlenmiş iskemi ya da anjiyografik olarak stenoz çapı %50-90 olan lezyonlar için FFR<0.80.

^c Girişimsel olmayan testlerde değerlendirildiği gibi (SPECT, MRG, stres ekokardiyografi).

^d Öneri sınıfı; eKantı düzeyi.

^f Kanıt düzeylerini destekleyen referanslar.

iyiydi.^{456,460} Ciddi anjina ya da ciddi veya yaygın iskemi varlığında, iki damar hastalığı olan hastalarda, gözlemsel çalışmalar KABG lehine sağkalım avantajını da destekliyor.^{197,461-464} Yaygın iskemisi olan hastalarda revaskülarizasyondan yarar kavramı International Study of Comparative Health Effectiveness with Medical and Invasive Approaches (ISCHEMIA) çalışmasında şuanda test ediliyor.^{197,214,465}

8.3.1.4 Sol ana koroner arter hastalığı

Veterans Administration Cooperative Çalışmasının 113 hastayı içeren altgrubunda %50 ve daha fazla LM stenozu olan hastalarda bypass cerrahisinin dikkat çekici farkla sağkalım avantajlı olduğu belirlendi,^{466,467} ve takip eden bir metaanalizde⁴⁶⁸ ve CASS kayıt çalışmalarında doğrulandı.^{469,470} Bu bilginin şimdi, LM stenozunun fonksiyonel şiddetini değerlendiren daha yeni veriler ve FFR>80 ise revaskülarizasyonun güvenli bir şekilde ertelenebilmesi olasılığı ışığında tekrar yorumlanması gerekir.⁴⁰¹

Ne olursa olsun, LM KAH (%50 ve daha fazla stenoz) Sınıf I revaskülarizasyon edikasyonu olmaya devam ediyor.^{172,471} LM KAH hastalarında, bypass cerrahisi veya PKG ile tıbbi tedaviyi karşılaştıran başka randomize kontrollü çalışma yapılacak gibi görünmemektedir.

8.3.2 Düşük riskli popülasyonlarda revaskülarizasyon

8.3.2.1 Randomize çalışmalar (web eklerine bakınız)

Revaskülarizasyon ve OTT karşılaştırılmasını inceleyen eski randomize çalışmalardan seçilenler web eklerinde gözden geçirilebilir.^{26,41,461,472,473,459,474-477} Son üç çalışma, bu revaskülarizasyon ve OTT karşılaştırması için en geniş ve en bilgilendirici çalışmalardır.

The Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation (COURAGE) çalışması (n=2287) KKAH'ı ya da iskemisi ve PKG için uygun koroner lezyonları olan hastalarda PKG+OTT ve yalnız OTT'yi karşılaştırdı. COURAGE çalışması için hedef çalışma popülasyonu, kronik anjinası pektoris Kanada Kardiyovasküler Birliği (CCS) Sınıf I-III olan, kararlı post-ME hastalar ve objektif olarak iskemi kanıtı olan asemptomatik hastalardır. Tüm hastaların anjiyografi olarak tanımlanmış KAH vardı ve en az bir damar AHA/American College of Cardiology (ACC) Sınıf I ya da II PKG endikasyonu taşıyordu. KABG öyküsü olan hastalar kabul edildi. Bir ya da daha fazla damarda %80 üzeri stenozu olan ve geniş bir miyokard alanına uzanan hastalar objektif iskemisi olmadığında bile çalışmaya alınabildi. Ortalama 4.6 yıl takipte, birincil sonlanım noktası olan tüm nedenlerden ölüm ya da ölümcül olmayan ME iki grup arasında farklılık göstermedi.^{23,478} Bununla birlikte, invaziv olarak tedavi edilen hastalarda, üç yıllık takipte anjinadan kurtulma anlamlı olarak daha iyiydi.

Bir alt çalışmada, stres miyokard perfüzyon sintigrafisinde %10'dan fazla iskemisi olan hastalarda ölüm ya da ME oranı daha yüksekti. PKG+OTT hastalarında anlamlı iskemi azalması izlendi (33 vs. 19%; P=0.0004). Özellikle bazal iskemisi orta ve şiddetli olan ve iskemisinde azalma olan hastalarda düzeltilmemiş ölüm ya da ME riski daha düşüktü.²¹⁴

The Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation (BARI-2D) çalışması (n=2368) tip 2 diyabetes mellitus ve KKAH'ı olan hastalarda OTT ile kombine edilmiş PKG ya da KABG'nin (seçim tedavi eden hekimin takdirine bırakılmıştır) tek başında OTT'ten daha iyi olup olmayacağını değerlendirdi.²⁵ Hedef çalışma popülasyonu, tip 2 diyabetes mellitusu ve anjiyografi olarak dökümente edilmiş KAH'ı olan ve ciddi ya da kararsız anjinaların hızlı kontrolü için revaskülarizasyon gerekmeyen hastalardı. %70'den fazla stenozu olan ve anjina ile başvuran hastalar, dökümente edilmiş iskemisi olmasa bile randomizasyon için uygundu. Buna karşılık, hastaların yaklaşık %30'u pozitif stres testi ile birlikte asemptomatikti. 5 yıllık takipte tüm nedenlerden ölüm olan birincil sonlanım noktası ve ME ya da inme oranları iki strateji arasında değişmedi. En ciddi hastalığı olan hastalar PKG'den ziyade KABG için seçildi ve erken revaskülarizasyondan (OTT ile karşılaştırıldığında ME'de azalma) daha çok fayda gören daha yüksek riskli gruptu.

In the Fractional Flow Reserve vs. Angiography for Multivessel Evaluation (FAME-2) çalışmasında, fonksiyonel olarak anlamlı stenozu (FFR \leq 0.80) olan 888 KKAH hastası FFR-kılavuzlu PKG artı OTT ya da sadece OTT olarak randomize edildi.⁴⁰⁰ Hedef

çalışma popülasyonu, en az bir fonksiyonel olarak anlamlı stenozu olan ve ortalama olarak geniş miyokart iskemisi alanı olan (ortalama FFR değeri 0.68) hastalardı. Düşük riskli noniskemik FFR değerleri olan hastalar randomize edilmedi ve ayrı bir kayıta izlendi. Çalışma, FFR \leq 0.80-OTT grubu ile karşılaştırıldığında, FFR \leq 0.80-PKG grubunda hastaneye tekrar başvuru ve acil revaskülarizasyonda oldukça önemli bir azalma olduğu için Veri Güvenliği İzlem Yönetim Kurulu tarafından erken sonlandırıldı. Ölüm ya da ME oranlarında iki strateji arasında fark yoktu. İskemisi olmayan (kayıt) hastalarda, sonuçların sadece OTT alan grupta olumlu olduğu görüldü.

Kronik KKAH hastalarında revaskülarizasyon ve tıbbi tedaviyi karşılaştıran yedi büyük (200 ya da daha çok sayıda) randomize çalışma son on yılda basıldı (Tablo 33). Tipik olarak, anjiyogram sonrası seçilen bu çalışma popülasyonları, dökümente edilmiş iskemisi olan ya da olmayan fakat tipik ya da şüphelenilen anjinaları olan, en az bir anlamlı koroner arter stenozu gösterilen, genelde solV işlevi iyi olan, eşlik eden hastalığın olmadığı hastalardan, yüksek anjiyografik riski olan, LM koroner hastalığı, KABG, çoklu damar hastalığı ya da sadece OTT ile tedavi için ileri tartışmaya gerek duyulmadan revaskülarizasyonla tedavi edilmesi gereken lezyonları olanlar dışlanarak seçildi.

Miyokardiyal revaskülarizasyon ve OTT'yi karşılaştıran çalışmaların sonuçları, daha iyi semptom iyileşmesi ve daha az acil revaskülarizasyon hariç, takip sırasında tıbbi tedaviden girişimsel stratejiye geçiş olasılığını kabul ederek, KKAH ile başvuran, anjiyografik olarak seçilmiş hastalardaki mortaliteyi azaltmada OTT

Tablo 33 Yedi en güncel randomize çalışmanın özellikleri

	TIME ⁴⁷⁵	MASS II ⁴⁷⁹	SWISSI II ⁴³¹	COURAGE ²³	BARI-2D ²⁵	JSAP ⁴⁷⁷	FAME-2 ⁴⁰⁰
Veri toplama (yıl)	1996-2000	1995-2000	1991-97	1999-2004	2001-2005	2002-2004	2010-2012
Çalışma büyüklüğü (n)	301	611	201	2287	2368	384	888
Ortalama yaş (yıl)	80	60	55	61	62	64	64
Anjina CCS	II-IV	II-III	0	0-III	0-II	0-II	I-IV
Stres iskemisi (hastaların %)	69	UD	100	UD	UD	UD	100
Geçirilmiş ME (hastaların %)	47	44	100	39	38	15	37
Ortalama SVEF (%)	52	67	57	62	UD	65	%16 EF<0,50
Anjiyografik seçim	Hayır	Evet	Evet	Evet	Evet	Evet	Evet
Gösterilmiş iskemi zorunluluğu	Hayır	Hayır	Evet	Hayır	Hayır	Hayır	Evet
Revaskülarizasyon	PKG veya KABG	PKG veya KABG	PKG	PKG	PKG veya KABG	PKG	PKG
Birincil son nokta (BSN)	Anjina	Ölüm/ME/refrakter anjina	Ölüm/ME/revaskülarizasyon	Ölüm/ME	Ölüm	Ölüm/AKS	Ölüm/ME/acil revaskülarizasyon
BSN'de daha iyi revaskülarizasyon	Evet	1. yılda hayır 5. yılda evet (KABG)	Evet	Hayır	Hayır	Evet	Evet

KABG = koroner arter bypas greftleme; CCS = Kanada Kardiyovasküler Cemiyeti; ME = miyokart enfarktüsü; PKG = perkütan koroner girişim; SVEF = sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu; UD = ulaşılabilir değil

üzerine revaskülarizasyonun avantajının olmadığını doğrulamada oldukça tutarlıdır. Girişimsel ve cerrahi teknikler son iki dekada iyileşmesine rağmen, tıbbi tedavi de aynı zaman boyunca gelişmiştir.

Sonuç olarak, OTT, AKS olmayan hastalarda, hem konservatif olarak tedavi edilenlerde hem de revaskülarizasyon uygulananlarda -sağkalım üzerine revaskülarizasyonun kendi etkisini azaltacak şekilde- uzun dönem sonuçları büyük ölçüde iyileştirir.

8.3.2.2 Randomize çalışmaların sınırlamaları (web eklerine bakınız)

Tüm çalışmaların genel uygulanabilirliğini kısıtlayan sınırlamaları vardır. Bu sınırlamalar webteki eklerde tartışılmıştır. Özetle:

- Klinik uygulamada yaygın olarak karşılaşılan bazı hasta altgrupları yeterince temsil edilmemiştir veya kanıt miktarı yetersiz görünebilir veya diğer çalışmalarla çelişkilidir.
- Hastalar sadece koroner anjiyografi yapıldıktan sonra dahil edildi: bu nedenle, bu çalışmalarda elde edilen çıkarımlar koroner anatomisi bilinmeyen hastalara uyarlanamaz.
- OTT'den revaskülarizasyona geçiş oranları yüksekti ve başlangıçta beklenenden çok daha yüksekti. Bu da revaskülarizasyonun, koruyucu yaklaşıma randomize edilen hastaların yalnızca %33-42'sinde ertelendiğini gösteriyor.
- COURAGE ve BARI 2D çalışmasında iskeminin dökümente edilmesi hasta alımında zorunlu değildi. Ciddi iskemisi olan çoğu hasta-ve böylece yüksek riskli kabul edilen-çalışmada randomize edilmedi.
- Revaskülarizasyon tekniklerinin (örneğin, PKG için İSS veya KABG için arter greftleri) ve antiplatelet, antikoagülan, lipit düşürücü ve anti-iskemik ilaçların hızlı gelişimi çoğu çalışmayı çağdaş standartlar ya da yorumlamadaki zorluklar(örneğin, kullanılan stentlerin çoğu BMS) nedeniyle eskimiş hale getirdi.
- Bu çalışmalarda OTT özellikle çok iyi gerçekleştirildi (güncel uygulamayı yansıtmıyor) ve klinik uygulamada OTT'nin kapsamı ve gerekliliği hakkında hekimlerin eğitime ihtiyacını vurguluyor.
- COURAGE ve BARI 2D çalışmaları üstünlükle (superiority) ilgili istatistiksel sonlanım noktasını karşılamada başarısız oldu ve bu nedenle ilk olarak girişim yaklaşımının ölüm ve ME üzerinde nötr olduğunu gösteren tarafsız çalışmalardı.
- Randomize çalışmaların birçok metaanalizinde, eğilim (propensity) analizli kayıtlarında olduğu gibi, sert(hard) sonuçlar üzerinde farklı bulguların olduğu gösterildi.

8.3.2.3 Genel yorumlama

Düşük riskli, kararlı KAH hastalarda, iskemik dökümantasyon ve dikkatli klinik ve anjiyografik seçimden sonra, başlangıç olarak OTT stratejisi güvenlidir ve özel bir neden yoksa doğrudan ilk yaklaşım olması gerekir. OTT süresi yeterince yapılmadığında, kardiyolog ve cerrahların revaskülarizasyon kararı verirken, özellikle yüksek riskli eşlik eden hastalıklar, zor anatomi, hafif semptomatik hasta durumunda ya da provokasyonla geniş iskemisi olmayan hastalarda daha tutucu olmaları gerekir. Çalışmalar, revaskülarizasyona sık geçişler olmasına rağmen, çalışma süresince, hastaların çoğunun sadece OTT'de kaldığını gösteriyor.

Başlangıç OTT tedavisi başarısız olduğunda ve hasta semptomatik kaldığında ya da iskemik risk önemli görüldüğünde, farklı

seçeneklerin tartışılması gerekir (OTT'nin güçlendirilmesi ve revaskülarizasyon). Avantajlar, sınırlamalar ve Kalp Ekibinin önerileri tamamen hasta ile tartışmaya sunulmalıdır.

Revaskülarizasyonun erken tehlikeleri iyi bilinmektedir: PKG sonrası erken periprocedürel ME, stent rombozu ya da geç stent restenozu (ikinci nesil İSS ile çok azalmıştır, KABG sonrası periooperatif ME) inme, bilişsel işlev bozukluğu, cerrahi yara enfeksiyonu, uzamış hastane yatışı ve rehabilitasyon. Semptomların daha iyi düzelmesi ve mortalitenin belirgin fazla olmaması, daha az ilaç, daha az hastaneye geliş ve global olarak iyileşmiş yaşam kalitesi ile birlikte ilk yıl içinde daha az revaskülarizasyon, başlangıçta revaskülarizasyon stratejisinin (PKG ya da KABG) avantajlarıdır. OTT sonrası revaskülarizasyonun semptomların iyileşmesi üzerine avantajı ise zamanla azalmaktadır. Kısa dönemde OTT güvenlidir ve bu çalışmaların düşük risk kriterlerini karşılayan hastalarda 5 yıla kadar mortalite açısından revaskülarizasyon kadar güvenlidir. Bununla birlikte, OTT daha yüksek dozlar gerektirir ve ilaç sayısı tedavi uyumunu, yan etkileri, ilaç etkileşimlerini, yaşam kalitesi, hastalara ve üçüncü taraf ödeyenlere uzun dönem maliyeti ve üçüncü taraf ödeyenleri direkt etkileyebilir.

8.3.2.4 Gösterilmiş iskemisi olan kararlı koroner arter hastalarının yönetimi için devam eden çalışmalar

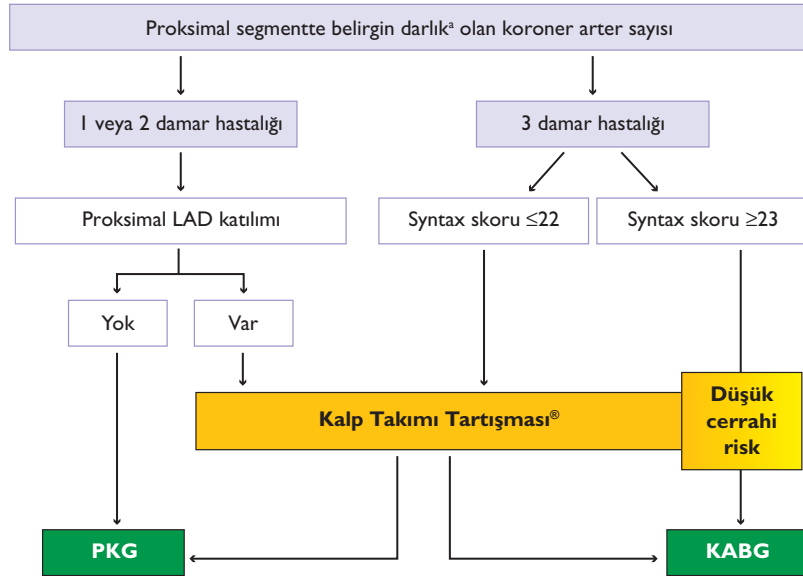
Birçok çalışma yaygın iskemisi olan hastaların revaskülarizasyondan fayda gördüğünü söylüyor ve bu fayda, iskemi ciddiye ve iskemideki azalma anlamlıysa uzun dönem sağkalım faydası olarak görülebilir. Bu hipotez, pozitif randomize çalışmalar 'Asymptomatic Cardiac Ischaemia Pilot' (ACIP) ve SWISS II –BARI 2D'deki KABG popülasyonunun altgrup analizi ve FAME 2'deki PKG'nin sonuçları ile birlikte- revaskülarizasyon ile elde edilmiş faydada iskeminin kilit rol oynadığını göstermesine rağmen, prospektif olarak yeterince incelenmemiştir.^{25,400,431,461}

Stres testi sırasında dökümente edilmiş klinik olarak anlamlı iskemi ya da anjiyografi sırasında tespit edilen darlığın hemodinamik olarak değerlendirilmesine dayanarak anjiyografi öncesi-sonra değil- (COURAGE ve BRAI 2D'de olduğu gibi) invaziv yaklaşıma karar verme hipotezinin kesinlikle tekrar değerlendirilmesi gerekir. Bu hipotez halen randomize çalışmalarda değerlendiriliyor: devam eden ISCHEMIA çalışmasında, koroner anjiyografi öncesi, dökümente edilmiş miyokart iskemisi olduğunda, hastalar konservatif OTT stratejisi ya da invaziv strateji koluna randomize ediliyor ve birincil sonlanım noktası ölüm ya da ME'dir.

8.4 Perkütan koroner girişim vs koroner arter bypass grefti (web eklerine bakınız)

8.4.1 Yeni veriler ve öneriler

KKAH hastalarında PKG ve KABG için göreceli endikasyonlar son önerilerde açıkça belirlendi.^{172,217,481,482} Hastaların nasıl, ne zaman ve revaskülarize edilip edilmeyeceği ile ilgili bir uzlaşmaya ulaşmak için Kalp Ekibinin değerinde artan bir algılama olmuştur. Şekil 6 ve 7'de karar verme sürecinin kolaylaştırılmasına yardımcı olacak ve yerel olarak kabul görmüş protokollerle her hastanın sistematik tartışılması ihtiyacını önlemek için algoritmalar gösterilmektedir (PKG ve KABG ile ilgili endikasyonları ilgilendiren sınıf ve kanıt düzeyleri için spesifik miyokart revaskülarizasyon ESC



Şekil 6 Sol ana koroner arter katılımı olmadan kararlı koroner arter hastalığında perkütan koroner girişim (PKG) veya koroner arter baypas greftleme (KABG). LAD = sol ön inen; KABG = koroner arter baypas greftleme; PKG = perkütan koroner girişim.

^a >%50 darlık ve iskemi kanıtı; iki anjiyografik görüntüde >%90 darlık, veya FFR =0.80.

^b KABG hasta komorbiditesi ya da özellikleri kalp takımınca tartışılmayı gerektirmedikçe çoğu hastada tercih edilen seçenektir. Yerel uygulamaya göre (zaman kısıtlaması, işyükü) resmi multidisipliner takım tartışması gerekli değilse KABG'ye doğrudan aktarıma bu düşük riskli hastalarda izin verilebilir (ESC/EACTS Miyokardiyal Revaskülarizasyon 2010 kılavuzundan uyarlanmıştır).

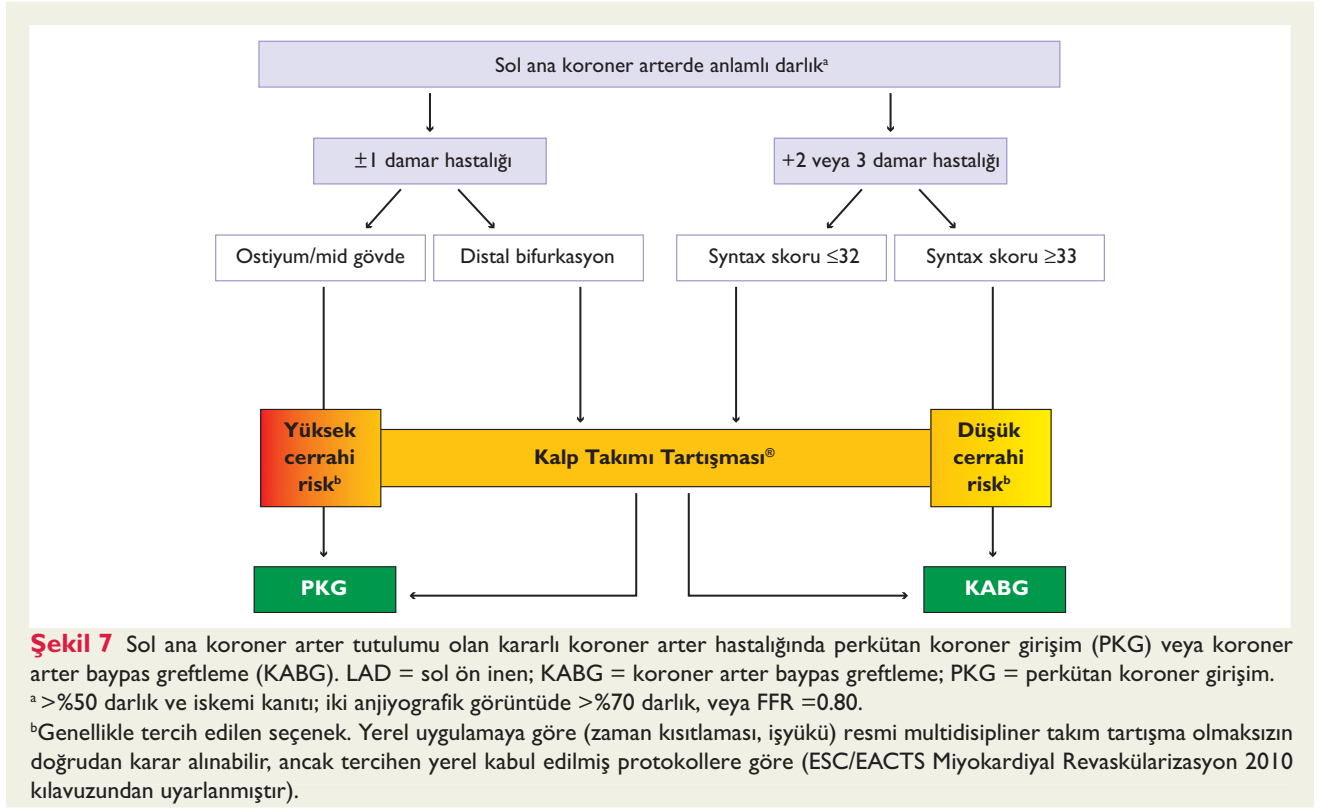
Kılavuzlarına bakınız).¹⁷² Kılavuzlar tüm hastalarda ve her iki işlem için optimal tıbbi tedavinin önemini ve sol ana koroner hastalığı ya da çoklu damar hastalığı olan hastalarda revaskülarizasyon üzerine olan çoğu kararda kalp ekibinin kilit rolünün önemini vurguluyor. Bu özellikle üç damar hastalığı olan hastalar SYNTAX skoru ≥ 22 olarak geldiklerinde ya da tek bir revaskülarizasyon tekniği ile tam revaskülarizasyon başarısız olduğunda ya da diyabet olduğunda geçerlidir. Bu hastalar için KABG çoğunlukla tercih edilen seçenek olmalıdır.

SYNergy between percutaneous coronary intervention with TAXus and cardiac surgery (SYNTAX) çalışmasında, üç damar ya da sol ana koroner arter hastalığı olan 1800 hasta KABG ya da PKG koluna randomize edildi. SYNTAX çalışmasının 5 yıllık sonuçlarının yayınlanması başlangıç bulgularını doğruladı ve PKG grubunda, büyük ölçüde artmış tekrarlayan revaskülarizasyondan dolayı, 12 ayda daha yüksek oranda majör kardiyak veya serebrovasküler olay vardı.^{427,483,484} 5 yıllık takipte, tüm nedenlerden ölüm PKG ile %13,9 ve KABG ile %11,4'tü ve kardiyak ölüm KABG lehine %9 ve %5,3'tü ($p=0.003$). Ayrıca KABG ile MACE anlamlı olarak azaldı.⁴⁸⁴

İlginç olarak, bu fayda SYNTAX skorunun üst iki tertili etkili olmuştur; SYNTAX skoru 22 ve daha az olduğunda tüm sonuçlanım noktalarında PKG ve KABG etkili olmasına rağmen, özellikle SYNTAX skoru 33 ve daha fazla olan hastalarda 5 yılda KABG lehine açık bir fayda vardı. Orta ya da yüksek SYNTAX skoru olan hastalarda, PKG ile MACE anlamlı olarak arttı (ara skor, KABG grubunda %25,8, PKG grubunda %36; $p=0.008$; yüksek skor, %26,8 vs. %44,0; $p=0.0001$).

Bu bulgular, PKG ve KABG sonuçlarını karşılaştıran birçok eğilim eşli geniş kayıtlarda bildirilen KABG faydaları ile tutarlıdır.⁴⁸⁵⁻⁴⁸⁷ Aslında, yakın bir zamanda yayınlanan ve çok sayıda bazal karakteristikleri eşleşen 7235 hasta çiftini içeren bir çalışmada, 8 yıllık sağkalım oranı KABG için %78 ve stentleme için %71,2 idi (HR 0,68; 95% GA 0,64-0,74; $P<0.001$). Anatomik gruplar için, 'Hazard ratio'lar LAD proksimalini içeren üç damar hastalığı olan hastalarda 0,53 ($P<0.001$) ile iki damar fakat LAD'de hastalığı olmayan hastalarda 0,78 ($P=0.05$) arasında değişmekteydi. Birçok bazal risk faktörlerine göre katmanlandırılmış tüm altgruplarında KABG sonrası daha düşük ölüm riski gözlemlendi.⁴⁸⁷ Yakın zamanda, the Asymptomatic atrial fibrillation and Stroke Evaluation in pacemaker patients and the atrial fibrillation Reduction atrial pacing Trial (ASSERT) çalışması 86244 KABG ve 103549 PKG eğilim eşli iki ya da üç damar KAH olan hastada sağkalım raporu yayınladı. 4 yıllık takipte, PKG grubunda, KABG ile karşılaştırıldığında, mortalitede artış vardı. İstatistiksel ayarlamaya rağmen, bu büyük kayıt karıştırıcı faktörler ve daha hasta olan hastaların PKG grubuna atanmış olabileceği ihtimalini ortadan kaldıramaz.⁴⁸⁸

SYNTAX'da, LMS hastalığı olan 705 hastanın sonuçları, geriye kalan üç damar hastalığı olan hastalardan farklılık göstermektedir. Bu hastalarda, ölüm ya da ME bakımından KABG ve PKG arasında bir fark yoktu (8,4% CABG vs. 7,3% PCI; $P=0.64$); fakat KABG grubunda daha yüksek inme insidansı vardı (4 vs. 1,2%; $P=0.02$). Tekrarlayan revaskülarizasyonda KABG'nin avantajı %12 ve stent için %20 azaldı ($P=0.004$).



'Premier of Randomized Comparison of Bypass Surgery vs. Angioplasty Using Sirolimus-Eluting Stent in Patients with Left Main Coronary Artery Disease' (PRECOMBAT) çalışması, sol ana kök (LMS) hastalığı olan 600 hastayı dahil eden diğer bir randomize çalışmadır. KABG için %4.7 ve PKG için %4.4 oranında birleşik ölüm, serebrovasküler olay ve ME bildirmiştir.⁴⁸⁹ Ayrıca inme insidansı önemli ölçüde SYNTAX'dan daha düşüktü ve PKG(0.4%) ve KABG(0.7%) için benzerdi. Left Main SYNTAX'ın altgrup analizi olduğu ve PRECOMBAT çalışmasının sert (hard) klinik sonuçları arasındaki farkı tespit edecek güçte olmadığı kabul edilmesi gerekir. Buna göre, ileride, bu derece karşılıklı ile birlikte LM revaskülarizasyonunun optimal yöntemini belirlemek için geniş randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır. [örneğin, the Evaluation of XIENCE PRIME or XIENCE V vs. Coronary Artery Bypass Surgery for Effectiveness of Left Main Revascularization (EXCEL)].

Bu arada, sol ana koroner hastalığının anjiyografik özellikleri PKG ve KABG seçiminde anahtar roledir (kalsifikasyon, osteal/mid/distal, LM boyutu, distal lezyonlar vb.). En azından daha düşük şiddette LMS hastalığında, PKG-üstün olmasa da-KABG'ye en azından eşit sonuçlar üretir.

The Design of the Future Revascularization Evaluation in patients with Diabetes mellitus: Optimal management of Multivessel disease (FREEDOM) çalışması (ayrıntılar için diyabet bölüm 9.2'ye bakınız)—PKG'ye karşı KABG ile tedavi edilen hastalarda 5 yıllık birincil iskemik sonuçlarda anlamlı azalma göstermiştir—önceki çalışmalar göz önüne alındığında, her iki revaskülarizasyon yöntemi teknik olarak mümkün olduğunda çoklu damar hastalığı

olan diyabetik hastalarda, fatal olmayan inme riskinde artış olsa da KABG cerrahisinin belirgin mortalite faydası olduğunu söylüyor.

LIMA-LAD ve en az LAD dışındaki bir koroner arter PKG'ini bileştiren melez (hibrit) koroner revaskülarizasyonun (Şekil 5) rolü artmaktadır ve çoklu damar hastalığı olan hastalar ve iki revaskülarizasyon tekniğinden biri için teknik sorunlar, eşlik eden hastalıklar, greft konduktleri ya da PKG için giriş (örneğin, oklüzyon) sorunları olan revaskülarizasyon öyküsü bulunan hastalar için bir seçenektir. Bu yöntem her iki tip revaskülarizasyon avantajları ile tam revaskülarizasyona izin verir. Hiçbir randomize çalışma yayınlanmayıp, şimdiye kadar sadece küçük hasta serileri bildirildiği için kesin öneriler yapılamamaktadır.

8.4.2 Randomize çalışmaların hedef popülasyonları (web eklerine bakınız)

Son iki dekad boyunca, PKG ve KABG'yi karşılaştıran, muhtemelen çalışılan popülasyonun düşük riskli olması nedeni ile iki çalışma arasında sağkalım açısından tutarlı bir şekilde bir fark bildirilmeyen yaklaşık 20 çalışma olmuştur.⁴⁹⁰

Aksine, birçok propensity eşli kayıt çalışması tutarlı olarak, hala karıştırıcı faktörlere duyarlı olabilmesine rağmen, tekrarlayan girişim ihtiyacında belirgin azalma ile birlikte, girişim sonrası KABG'nin sağkalıma faydasını gösterdi.⁴⁸⁵⁻⁴⁸⁷

8.5 Skorlar ve kararlar (web eklerinde bakınız)

8.5.1 Skorlar (web eklerine bakınız)

Girişimsel ve cerrahi skorlar farklı revaskülarizasyon stratejile-

rinin riskini değerlendirmek için geliştirilmiştir.^{428,491} KABG ve PKG'yı karşılaştıran randomize çalışmalarda bu skorların prospektif olarak doğrulanması olmamasına rağmen, bireysel hastalarda karar verme araçlarındaki gibi, öneriler büyük ölçüde -ve şimdi uygulama- bu skorlara dayanmaktadır.

8.5.2 Revaskülarizasyonun uygun kullanımı (web eklerine bakınız)

Uygunluk kriterleri, bir işlem uygun görüldüğünde, uzman görüş birliğine dayanır.⁴⁹² Ancak, görüntüleme ve revaskülarizasyonun maliyeti, artan fakat uygun incelemenin altında geldiğinden, bu önemli ve karmaşık bir kaygı alanıdır.

9. Özel Gruplar ya da Hususlar

9.1 Kadınlar (web eklerine bakınız)

Koroner arter hastalığı erkekler için kadınlarda 5-10 yıl daha geç gelişir. Yakın zamanlı çalışmalar, KAH nedenli ölümlerdeki azalmaların daha genç kadınlar için geçerli olmadığını göstermektedir ki bu kadınlarda sabit kalmıştır.⁴⁹³ KVH kılavuzları genelde, öncelikli olarak erkeklerde yapılan araştırmalara dayanır ve 2006'dan beri klinik araştırmalara dahil edilen ortalama kadın yüzdesi %30'dur.⁴⁹⁴ KVH risk faktörleri, dağılımları zamanla ve bölgeler arasında değişmesine rağmen, kadın ve erkeklerde aynıdır.⁴⁹⁵ Kadınlardaki KAH semptomlarının erkeklerinkinden farklı olduğuyla ilgili yaygın bir anlayış vardır. Bunlardan bazıları kadınların daha ileri yaşlarda başvurmaları ve ilerleyen yaşla birlikte semptomların daha az spesifik olmasından kaynaklanır. Birçok çalışma, hem akut hem de kronik KAH bakımında, kısmen hastalığın prezentasyonu ve patofizyolojisi ile ilişkili olarak, cinsiyetle ilişkili farklılıkların olduğunu göstermektedir. Erkeklerle karşılaştırıldığında, kadınlarda, mortalite, inme ve vasküler komplikasyonları içeren, daha çok işlemsel komplikasyon olur. Ayrıca kadınların KABG sonrası daha çok komplikasyon oranı vardır; fakat çalışmalara alınan kadın sayıları kısıtlı olmasına rağmen, bulgular, sonuçlar açısından cinsiyetle ilişkili farklılıkları göstermez.^{496,497} Bununla birlikte, kadın hastalarda PKG ve KABG düşünülürken daha tutucu bir yaklaşım benimsemek mantıklı olabilir.

Muhtemelen, kadınlar ve erkeklerdeki KAH arasındaki en önemli fark, erkeklerden iki kat daha sık ME ve anjina ile başvuran kadınların anlamlı obstrüktif KAH'ının olmamasıdır.^{23,480} (mikrovasküler anjinadaki 6.7.1 bölümüne bakınız).⁴⁹⁸ Ancak, kadınların 'normal' koroner arterleri olduğu kavramı, böyle kadınlar arasında yaklaşık %80'inin pozitif yeniden şekillenme ile gizlenen kesin koroner ateroskleroza olduğunu gösteren Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) içinde olan IVUS alt çalışması ışığında yeniden gözden geçirilmesi gerekir.⁴⁹⁹ Yeterli çalışmaya dayalı kanıtlar elde edilene kadar, göğüs ağrısı ile başvuran ve obstrüktif koroner hastalığı olmayan kadınlar KVH risk faktörleri için taranmalı ve KVH önleme kılavuzlarında³⁷ anlatıldığı ve bireyselleştirilmiş semptomatik anjina tedavisince desteklediği (mikrovasküler anjina ve vazospastik anjina tedavisindeki 7.5. ve 7.5.2 bölümlerine bakınız) gibi risk sınıflamasına göre tedavi edilmelidir. Günümüzde, birincil ve ikincil KVH korumasında HRT önerilmemektedir.

9.2 Diyabetik hastalar (web eklerine bakınız)

KVH'ye bağlı mortalite, yaş ve cinsiyet eşli diyabetik olmayan kişilerle karşılaştırıldığında, diyabetik erkeklerde üç kat ve diyabetik kadınlarda 2-5 kat artmaktadır. Son KVH önleme Avrupa kılavuzlarında <%7 (<53 mmol/mol) HbA1c hedefi ve 140/85 mmHg kan basıncı hedefi önerilmektedir. Önemli KAH'nın prevalansının yüksek oranda olması ve fahiş şekilde yüksek kardiyovasküler mortalite, asemptomatik hastaları da içerecek şekilde genişletilmiş rutin taramanın yararlılığını düşündürülebilir. Klinik faydayı doğrulayan çalışma sonuçlarının olmayışı nedeniyle bu strateji önerilmiyor. Diyabetiklerde koroner arter revaskülarizasyonu sorun oluşturmaya devam etmektedir. Tercih edilen revaskülarizasyon yöntemi olarak PKG ya da KABG kullanımına karar vermenin klinik faktörlerle birlikte anatomik faktörler ve diğer lojistik ya da yerel faktörlere dayanması gerekir (Bölüm 8 ve Şekil 6'ya bakınız). Kural olarak tek damar hastalığı olan diyabetik hastalarda PKG önerilir. Tersine, FREEDOM çalışmasının sonuçlarına göre, kalp ekibi toplantısında tartışıldıktan sonra, çoklu damar hastalığı olan diyabetik hastalarda KABG önerilir.

9.3 Kronik böbrek hastalığı olan hastalar(web eklerine bakınız)

Kronik böbrek hastalığı KAH için bir risk faktörüdür ve KAH ile güçlü bir şekilde ilişkilidir, sonuçlar üzerine ve terapötik kararlar üzerinde büyük etkisi vardır. İlaç ve iyotlu kontrast ajan kullanımı, hastaları daha fazla komplikasyona maruz bırakmaktadır. Bu grup hastalar da klinik çalışmalarda yetersiz olarak araştırılmıştır ve güçlü kanıta dayalı tıp sınırlıdır.

9.4 Yaşlı hastalar (web eklerine bakınız)

Bu popülasyon birçok bakımdan özgündür:

- (1) Daha yüksek eşlik eden hastalık prevalansı.
- (2) Bu popülasyon genellikle yetersiz tedavi edilir ve klinik çalışmalarda az temsil edilir.
- (3) Atipik semptomlar nedeniyle tanı koymada ve stres testi yapmada zorluk
- (4) Hastalar KABG'den daha çok PKG'ye sevk edilir; fakat revaskülarizasyon tipini seçmede yaş tek kriter olmamalıdır.
- (5) Koroner revaskülarizasyon sırasında ve sonrasında daha yüksek komplikasyon riski.

9.5 Revaskülarizasyon sonrası hasta (web eklerine bakınız)

Tedavi ve ikincil koruma, hastaların motivasyonları yüksek olduğunda, hospitalizasyon sırasında başlatılmalıdır. Takip stratejileri, sadece restenoz ve greft oklüzyonunun tespitine değil, hastaların semptomları, işlevsel durumu ve ikincil korumaya odaklanmalıdır. Öneriler aşağıdaki tabloda verilmiştir.

Tablo 34 Revaskülarize edilmiş kararlı koroner arter hastalarının takibi

Öneriler	Sınıf ^a	Düzye ^b	Kay ^c
Genel önlemler			
Tüm revaskülarizasyon yapılmış hastaların ikincil korunma alması ve takip ziyaretlerinin planlanması önerilmektedir.	I	A	500
Hastaların taburculuk öncesi işe başlama ve tam aktiviteye geçiş hakkında bilgilendirilmesi önerilmektedir. Hastalara eğer belirtiler (yeniden) başlarsa acil tıbbi temasta bulunmaları tavsiye edilmelidir.	I	C	-
Antitrombotik tedavi			
TATT, genellikle aspirin, süresiz olarak önerilmektedir.	I	A	172,333, 501-505
İATT, ÇMS sonrası en az bir ay endikedir.	I	A	501,502, 504,505
İATT, 2. jenerasyon İSS sonrası 6 ile 12 ay endikedir.	I	B	504,505
İATT yüksek iskemik riski (ör: stent trombozu, İATT altında rekürren AKS, ME sonrası/yaygın KAH) ve düşük kanama riski olan hastalarda 1 yıldan uzun kullanılabilir.	IIb	B	504,505
İATT, İSS sonrası, yüksek kanama riski olan veya ertelenemeyen cerrahi veya eşlik eden antikoagülan tedavi durumlarında 1 ile 3 ay kullanılabilir.	IIb	C	-
Görüntüleme yönetimi			
Semptomatik hastalarda, stres EKG yerine stres görüntüleme (stres ekokardiyografi, MRG veya MPS) endikedir.	I	C	-
Stres görüntülemede düşük riskli iskemik bulguları (miyokardın <%5'i) olan hastalarda optimal medikal tedavi önerilmektedir.	I	C	-
Stres görüntülemede yüksek riskli iskemik bulguları (miyokardın >%10'u) olan hastalarda koroner anjiyografi önerilmektedir.	I	C	-
Belirtilerden bağımsız olarak revaskülarizasyon sonrası geç (6 ay) stres görüntüleme testi stentleme sonrası restenoz veya greft oklüzyonu gerçekleşen hastaları tespit etmek için düşünülebilir. ^d	IIb	C	-
Yüksek riskli PKG sonrası (ör: LM koroner hastalığı) belirtilerden bağımsız olarak geç (3-12 ay) kontrol anjiyografi yapılması düşünülebilir.	IIb	C	-
PKG sonrası erken veya geç sistematik kontrol anjiyografi önerilmemektedir.	III	C	-

AKS = akut koroner sendrom; ÇMS = çıplak metal stent; İATT = ikili antitrombotik tedavi; İSS = ilaç salınımlı stent; EKG = elektrokardiyogram; LM = sol ana koroner; MPS = miyokart perfüzyon sintigrafisi; MRG = manyetik rezonans görüntüleme; PKG = perkütan koroner girişim; TATT = tekli antitrombotik tedavi.

^a Öneri sınıfı.

^b Kanıt düzeyi.

^c Kanıt düzeylerini destekleyen referanslar.

^d Erken stres testi endike olan özel hasta alt grubu:

- Güvenliğin kritik olduğu meslekteki (ör: pilotlar, söförler) hastalar ve yarışmacı atletler.
- Yüksek oksijen tüketimi gerektiren aktivitelere başlamak isteyen hastalar.

9.6 Önceden koroner arter bypass greft revaskülarizasyonu olan hastaların tekrar revaskülarizasyonu (web eklerine bakınız)

Önceden KABG yapılan hastaların tekrarlayan revaskülarizasyonu klinik bir sorun teşkil etmektedir.⁵⁰⁶⁻⁵⁰⁸ Tercih edilen revaskülarizasyon yönteminin belirlenmesinde açık greftlere gelebilecek potansiyel hasar, safen ven greftlerinde intralümenal embolizasyon, uygun arter ve venöz konduktörün olmayışı ve greft-bağımsız dolaşımın kararsızlığı kadar; hastanın yaşı, eşlik eden hastalıklar ve koroner hastalığın yaygınlığı da göz önünde bulundurulmalıdır. Diskret greft lezyonu olan ve SV işlevi korunmuş ya da girişime uygun nativ damarı olan hastalarda PKG tercih edilebilir. Damarlar PKG için uygun olmadığında ve bypass greft yerleşimi için iyi distal hedef damarlar varsa tekrar bypass cerrahisi tercih edilebilir. Safen ven greft müdahalelerinde distal emboli koruma cihazlarının kullanımı önerilmektedir. Herhangi bir yapılan revaskülarizasyon stratejisine, tıbbi tedavinin antianjinal ilaçlarla optimize edilmesi ve risk faktörlerinin azaltılması eklenmelidir.

9.7 Kronik total oklüzyonlar (web eklerine bakınız)

Koroner anjiyografi için sevk edilen tüm hastaların %15-30'unda kronik total oklüzyon (KTO) tespit edilir. Kronik total oklüzyonla kötü prognoz bağlantılıdır. Geniş iskemik alanları ya da oklüzyonun semptomları olan hastalarda revaskülarizasyonun tartışılması gerekir. KTO'nun perkütan koroner girişimi (PKG) teknik olarak zordur ve gelişmiş teknikler ve özel ekipman ile aşinalık gerektirir. Cerrahi tedavi, distal bypass grefti implantasyonu ile birlikte, aynı zamanda tartışmaya değer bir seçenektir.

9.8 Dirençli anjina (web eklerine bakınız)

Dirençli anjina terimi, KAH varlığında, tıbbi tedavi, anjiyoplasti ya da koroner arter bypass greft ile birlikte yeterli kontrol edilemeyen, klinik olarak belirlenmiş geri dönüşümlü miyokart iskemisi nedeniyle oluşan kronik bir durum olarak tanımlanır. Bu hasta grubu için, bazı yeni farmakolojik seçenekler (ilaçlar kısmındaki bölüm 7.1.3.2 bölümüne bakınız) ve farmakolojik olmayan tedavileri (Tablo 35'e bakınız) içeren bir dizi tedavi seçeneği ortaya çıkmıştır.

Tablo 35 Dirençli anjina tedavi seçenekleri

Öneriler	Sınıf ^a	Düzye ^b	Kay ^c
Optimal tıbbi tedavi ve revaskülarizasyon stratejilerini boşa çıkaran dirençli anjinası olan hastalarda semptomların giderilmesi için EECP düşünülmelidir.	IIa	B	509,510
Optimal tıbbi tedavi ve revaskülarizasyon stratejilerini boşa çıkaran dirençli anjinası olan hastalarda semptomların düzeltilmesi için TENS düşünülebilir.	IIb	C	-
Optimal tıbbi tedavi ve revaskülarizasyon stratejilerini boşa çıkaran dirençli anjinası olan hastalarda yaşam kalitesini ve semptomların iyileştirilmesi için SCS düşünülebilir.	IIb	B	511
Optimal tıbbi tedavi ve revaskülarizasyon stratejilerini boşa çıkaran dirençli anjinası olan hastalarda TMR yapılmamalıdır.	III	A	514

EECP = güçlendirilmiş harici konturpulsasyon; TENS = transkütan elektriksel sinir stimülasyonu; TMR = transmiyokardiyal revaskülarizasyon; SCS = spinal kord stimülasyonu.

^a Öneri sınıfı.

^b Kanıt düzeyi.

^c Kanıt düzeylerini destekleyen referanslar.

Farmakolojik olmayan tedaviler arasında, güçlendirilmiş harici konturpulsasyon tedavisi ve nörostimülatör tekniklerin, hem iskemi

yükü hem de mortaliteyi azaltma konusunda tatmin edici kanıt olmasına rağmen semptomları azaltabileceği ve hayat kalitesini artırabileceği gösterilmiştir. Aksine transmiyokardiyal veya perkütan miyokardiyal revaskülarizasyondan etkisiz oldukları için vazgeçilmiştir.

9.9 Birinci basamak bakım (web eklerine bakınız)

Birinci basamak hekimlerinin KKAH olan hastaların tedavisi ve tespitinde önemli bir rolü vardır. Özellikle:

- İleri değerlendirme ve inceleme gerektiren olası KKAH semptomları olan hastaları tespit etme
- KKAH hastalığı gelişme riski yüksek olan hastaları tespit etme ve hastaların gelecekteki riskini azaltmak için hayat tarzına ve tedaviye müdahalelerle birlikte değiştirilebilir risk faktörlerinin etkin yönetilmesini sağlama
- KKAH'ı olan hastaların optimal tıbbi tedavinin ve uygun vakalarda perkütan girişim ya da cerrahinin semptom kontrolü ve prognoz üzerine olan faydasının farkında olmalarını sağlama
- KKAH'ı olan hastaların takibinde, uygun aralıklarla, hastaların klinik semptomlarını, tıbbi tedavisini ve risk faktörlerini yeniden değerlendirme için birinci basamak hekimlerine yönelik sistematik bir yaklaşım oluşturma.

9.10 Kanıtlardaki boşluklar (web eklerine bakınız)

Bu kılavuzlar, mevcut kanıtlardaki bazı temel sınırlamalardan, en iyi görüntüleme yöntemlerindeki belirsizlikler, en iyi çağdaş farmakolojik yaklaşımın ne olduğu ve miyokardiyal revaskülarizasyondan elde edilen gerçek fayda konusundaki belirsizlik gibi konulardan muzdariptir.

"2013 ESC Kararlı Koroner Arter Hastalığı Yönetimi Kılavuzu" nun STE metni, Avrupa Kardiyolojide Akreditasyon Kurulu (EBAC) tarafından kredilendirilmiştir. EBAC, Avrupa Birliği Tıp Uzmanları (UEMS) bünyesinde bir enstitü olan, Avrupa Sürekli Tıp Eğitimi Akreditasyon Konseyinin (EACCME) kalite standartlarına göre çalışmaktadır. EBAC/EACCME kılavuzuna uygun olarak, bu programa katılan bütün yazarlar, makalede yanlıgıya yol açabilecek potansiyel çıkar çatışmalarını açıklamıştır. STE etkinliklerinden önce katılımcılara bütün olası çıkar çatışmalarının açıklanmış olmasından, Organizasyon Komitesi sorumludur.

Bu makale için STE soruları şu adreste mevcuttur: European Heart Journal <http://www.oxforde-learning.com/eurheartj> ve Avrupa Kardiyoloji Derneği <http://www.escardio.org/guidelines>.

Kaynaklar

1. Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, Bax J, Boersma E, Bueno H, Caso P, Dudek D, Gielen S, Huber K, Ohman M, Petrie MC, Sonntag F, Uva MS, Storey RF, Wijns W, Zahger D, Bax JJ, Auricchio A, Baumgartner H, Ceconi C, Dean V, Deaton C, Fagard R, Funck-Brentano C, Hasdai D, Hoes A, Knuuti J, Kolh P, McDonagh T, Moulin C, Poldermans D, Popescu BA, Reiner Z, Sechtem U, Sirnes PA, Torbicki A, Vahanian A, Windecker S, Achenbach S, Badimon L, Bertrand M, Botker HE, Collet JP, Crea F, Danchin N, Falk E, Goudevenos J, Gulba D, Hambrecht R, Herrmann J, Kastrati A, Kjeldsen K, Kristensen SD, Lancellotti P, Mehilli J, Merkele B, Montalescot G, Neumann FJ, Neyses L, Perk J, Roffi M, Romeo F, Ruda M, Swahn E, Valgimigli M, Vrints CJ, Widimsky PESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J 2011;32:2999–3054.
2. Greenland P, Alpert JS, Beller GA, Benjamin EJ, Budoff MJ, Fayad ZA, Foster E, Hlatky MA, Hodgson JM, Kushner FG, Lauer MS, Shaw LJ, Smith SC Jr, Taylor AJ, Weintraub WS, Wenger NK, Jacobs AK, Anderson JL, Albert N, Buller CE, Creager MA, Ettinger SM, Guyton RA, Halperin JL, Hochman JS, Nishimura R, Ohman EM, Page RL, Stevenson WG, Tarkington LG, Yancy CW. 2010 ACCF/ AHA guideline for assessment of cardiovascular risk in asymptomatic adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol 2010;56:e50–e103.
3. Fox K, Garcia MA, Ardissino D, Buszman P, Camici PG, Crea F, Daly C, DeBacker G, Hjemdahl P, Lopez-Sendon J, Marco J, Morais J, Pepper J, Sechtem U, Simoons M, Thygesen K, Priori SG, Blanc JJ, Budaj A, Camm J, Dean V, Deckers J, Dickstein K, Lekakis J, McGregor K, Metra M, Morais J, Ostrowsky A, Tamargo J, Zamorano JL. Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary: The Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2006;27:1341–1381.
4. Gibbons RJ, Chatterjee K, Daley J, Douglas JS, Fihn SD, Gardin JM, Grunwald MA, Levy D, Lytle BV, O'Rourke RA, Schafer WP, Williams SV, Ritchie JL, Chaitlin MD, Eagle KA, Gardner TJ, Garson A Jr, Russell RO, Ryan TJ, Smith SC Jr. ACC/AHA/ACP-ASIM guidelines for the management of patients with chronic stable angina: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Patients With Chronic Stable Angina). J Am Coll Cardiol 1999;33:2092–2197.

5. Campeau L. The Canadian Cardiovascular Society grading of angina pectoris revisited 30 years later. *Can J Cardiol* 2002;18:371–379.
6. Anderson JL, Adams CD, Antman EM, Bridges CR, Califf RM, Casey DE Jr, Chavey WE 2nd, Fesmire FM, Hochman JS, Levin TN, Lincoff AM, Peterson ED, Theroux P, Wenger NK, Wright RS, Smith SC Jr, Jacobs AK, Halperin JL, Hunt SA, Krumholz HM, Kushner FG, Lytle BW, Nishimura R, Ornato JP, Page RL, Riegel B. ACC/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non-ST-Elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction) developed in collaboration with the American College of Emergency Physicians, the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and the Society of Thoracic Surgeons endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation and the Society for Academic Emergency Medicine. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:e1–e157.
7. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD. Third universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J* 2012;33:2551–2567.
8. Ndrepepa G, Braun S, Mehilli J, Birkmeier KA, Byrne RA, Ott I, Hosl K, Schulz S, Fusaro M, Pache J, Hausleiter J, Laugwitz KL, Massberg S, Seyfarth M, Schomig A, Kastrati A. Prognostic value of sensitive troponin T in patients with stable and unstable angina and undetectable conventional troponin. *Am Heart J* 2011;161:68–75.
9. Omland T, de Lemos JA, Sabatine MS, Christophi CA, Rice MM, Jablonski KA, Tjora S, Domanski MJ, Gersh BJ, Rouleau JL, Pfeffer MA, Braunwald E. A sensitive cardiac troponin T assay in stable coronary artery disease. *N Eng J Med* 2009;361:2538–2547.
10. Crea F. Chronic ischaemic heart disease. In: ESC textbook of cardiology. Oxford: Oxford University Press; 2010.
11. Crea F, Pupita G, Galassi AR, el-Tamimi H, Kaski JC, Davies G, Maseri A. Role of adenosine in pathogenesis of anginal pain. *Circulation* 1990;81:164–172.
12. Rose GA, Blackburn H. Cardiovascular survey methods. Monogr Ser World Health Organ 1968;56:1–188.
13. National Institutes of Health NH, Lung, and Blood Institute. Morbidity & Mortality: 2012 Chart Book on Cardiovascular, Lung, and Blood Diseases. Bethesda, MD: National Heart, Lung, and Blood Institute; 2012.
14. Reis SE, Holubkov R, Conrad Smith AJ, Kelsey SF, Sharaf BL, Reichek N, Rogers WJ, Merz CN, Sopko G, Pepine CJ. Coronary microvascular dysfunction is highly prevalent in women with chest pain in the absence of coronary artery disease: results from the NHLBI WISE study. *Am Heart J* 2001;141:735–741.
15. Han SH, Bae JH, Holmes DR Jr, Lennon RJ, Eeckhout E, Barsness GW, Rihal CS, Lerman A. Sex differences in atheroma burden and endothelial function in patients with early coronary atherosclerosis. *Eur Heart J* 2008;29:1359–1369.
16. Hemingway H, McCallum A, Shipley M, Manderbacka K, Martikainen P, Keskinen I. Incidence and prognostic implications of stable angina pectoris among women and men. *JAMA* 2006;295:1404–1411.
17. Ducimetiere P, Ruidavets JB, Montaye M, Haas B, Yarnell J. Five-year incidence of angina pectoris and other forms of coronary heart disease in healthy men aged 50–59 in France and Northern Ireland: the Prospective Epidemiological Study of Myocardial Infarction (PRIME) Study. *Int J Epidemiol* 2001;30:1057–1062.
18. Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, Benjamin EJ, Berry JD, Borden WB, Bravata DM, Dai S, Ford ES, Fox CS, Fullerton HJ, Gillespie C, Hailpern SM, Heit JA, Howard VJ, Kissela BM, Kittner SJ, Lackland DT, Lichtman JH, Lisabeth LD, Makuc DM, Marcus GM, Marelli A, Matchar DB, Moy CS, Mozaffarian D, Mussolino ME, Nichol G, Paynter NP, Soliman EZ, Sorlie PD, Sotoodehnia N, Turan TN, Virani SS, Wong ND, Woo D, Turner MB. Heart disease and stroke statistics: 2012 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2012;125:e2–e220.
19. Ong P, Athanasiadis A, Borgulya G, Mahrholdt H, Kaski JC, Sechtem U. High prevalence of a pathological response to acetylcholine testing in patients with stable angina pectoris and unobstructed coronary arteries. The ACOVA Study (Abnormal COronary Vasomotion) in patients with stable angina and unobstructed coronary arteries. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:655–662.
20. Kitta Y, Obata JE, Nakamura T, Hirano M, Kodama Y, Fujioka D, Saito Y, Kawabata K, Sano K, Kobayashi T, Yano T, Nakamura K, Kugiyama K. Persistent impairment of endothelial vasomotor function has a negative impact on outcome in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:323–330.
21. Gulati M, Cooper-DeHoff RM, McClure C, Johnson BD, Shaw LJ, Handberg EM, Zineh I, Kelsey SF, Arnsdorf MF, Black HR, Pepine CJ, Merz CN. Adverse cardiovascular outcomes in women with nonobstructive coronary artery disease: a report from the Women's Ischemia Syndrome Evaluation Study and the St James Women Take Heart Project. *Arch Intern Med* 2009;169:843–850.
22. Jespersen L, Hvelplund A, Abildstrom SZ, Pedersen F, Galatius S, Madsen JK, Jorgensen E, Kelbaek H, Prescott E. Stable angina pectoris with no obstructive coronary artery disease is associated with increased risks of major adverse cardiovascular events. *Eur Heart J* 2012;33:734–744.
23. Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, Hartigan PM, Maron DJ, Kostuk WJ, Knudtson M, Dada M, Casperson P, Harris CL, Chaitman BR, Shaw L, Gosselin G, Nawaz S, Title LM, Gau G, Blaustein AS, Booth DC, Bates ER, Spertus JA, Berman DS, Mancini GB, Weintraub WS. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Eng J Med* 2007;356:1503–1516.
24. Chung SC, Hlatky MA, Faxon D, Ramanathan K, Adler D, Mooradian A, Rihal C, Stone RA, Bromberger JT, Kelsey SF, Brooks MM. The effect of age on clinical outcomes and health status BARI 2D (Bypass Angioplasty Revascularization Investigation in Type 2 Diabetes). *J Am Coll Cardiol* 2011;58:810–819.
25. Frye RL, August P, Brooks MM, Hardison RM, Kelsey SF, MacGregor JM, Orchard TJ, Chaitman BR, Genuth SM, Goldberg SH, Hlatky MA, Jones TL, Molitch ME, Nestor RW, Sako EY, Sobel BE. A randomized trial of therapies for type 2 diabetes and coronary artery disease. *N Eng J Med* 2009;360:2503–2515.
26. Henderson RA, Pocock SJ, Clayton TC, Knight R, Fox KA, Julian DG, Chamberlain DA. Seven-year outcome in the RITA-2 trial: coronary angioplasty versus medical therapy. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:1161–1170.
27. Poole-Wilson PA, Lubsen J, Kirwan BA, van Dalen FJ, Wagener G, Danchin N, Just H, Fox KA, Pocock SJ, Clayton TC, Motro M, Parker JD, Bourassa MG, Dart AM, Hildebrandt P, Hjalmarson A, Kragten JA, Molhoek GF, Otterstad JE, Seabra-Gomes R, Soler-Soler J, Weber S. 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.
28. Steg PG, Greenlaw N, Tardif JC, Tendera M, Ford I, Kaab S, Abergel H, Fox KM, Ferrari R. Women and men with stable coronary artery disease have similar clinical outcomes: insights from the international prospective CLARIFY registry. *Eur Heart J* 2012;33:2831–2840.
29. Daly CA, De Stavola B, Sendon JL, Tavazzi L, Boersma E, Clemens F, Danchin N, Delahaye F, Gitt A, Julian D, Mulcahy D, Ruzyllo W, Thygesen K, Verheugt F, Fox KM. Predicting prognosis in stable angina: results from the Euro heart survey of stable angina: prospective observational study. *BMJ* 2006;332:262–267.
30. Steg PG, Bhatt DL, Wilson PW, D'Agostino R Sr., Ohman EM, Rother J, Liao CS, Hirsch AT, Mas JL, Ikeda Y, Pencina MJ, Goto S. One-year cardiovascular event rates in outpatients with atherothrombosis. *JAMA* 2007;297:1197–1206.
31. Bayturan O, Kapadia S, Nicholls SJ, Tuzcu EM, Shao M, Uno K, Shreevatsa A, Lavoie AJ, Wolksi K, Schoenhagen P, Nissen SE. Clinical predictors of plaque progression despite very low levels of low-density lipoprotein cholesterol. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:2736–2742.
32. Chhatrwalla AK, Nicholls SJ, Wang TH, Wolksi K, Sipahi I, Crowe T, Schoenhagen P, Kapadia S, Tuzcu EM, Nissen SE. Low levels of low-density lipoprotein cholesterol and blood pressure and progression of coronary atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:1110–1115.
33. Kronmal RA, McClelland RL, Detrano R, Shea S, Lima JA, Cushman M, Bild DE, Burke GL. Risk factors for the progression of coronary artery calcification in asymptomatic subjects: results from the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Circulation* 2007;115:2722–2730.
34. Nicholls SJ, Hsu A, Wolksi K, Hu B, Bayturan O, Lavoie AJ, Uno K, Tuzcu EM, Nissen SE. Intravascular ultrasound-derived measures of coronary atherosclerotic plaque burden and clinical outcome. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:2399–2407.
35. Pekkanen J, Linn S, Heiss G, Suchindran CM, Leon A, Rifkind BM, Tyroler HA. Ten-year mortality from cardiovascular disease in relation to cholesterol level among men with and without preexisting cardiovascular disease. *N Eng J Med* 1990;322:1700–1707.
36. Bayturan O, Tuzcu EM, Uno K, Lavoie AJ, Hu T, Shreevatsa A, Wolksi K, Schoenhagen P, Kapadia S, Nissen SE, Nicholls SJ. Comparison of rates of progression of coronary atherosclerosis in patients with diabetes mellitus versus those with the metabolic syndrome. *Am J Cardiol* 2010;105:1735–1739.
37. Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren M, Albus C, Benlian P, Boysen G, Cifkova R, Deaton C, Fisher M, Germano G, Hobbs R, Hoes A, Karadeniz S, Mezzani A, Prescott E, Ryden L, Scherer M, Svanne M, Scholtz Op Reimer WJ, Vrints C, Wood D, Zamorano JL, Zannad F, Cooney MT, Bax J, Baumgartner H, Ceconi C, Dean V, Fagard R, Funck-Brentano C, Hasdai D, Kirchhof P, Knutti J, Kolh P, McDonagh T, Moulin C, Popescu BA, Sechtem U, Sirnes PA, Tendera M, Torbicki A, Vahanian A, Windecker S, Aboyans V, Ezquerro EA, Baigent C, Brotons C, Burell G, Cerrillo A, De Sutter J, Deckers J, Del Prato S, Diener HC, Fitzsimons D, Fras Z, Hambrecht R, Jankowski P, Keil U, Kirby M, Larsen ML, Mancina G, Manolis AJ, McMurray P, Pajak A, Parkhomenko A, Rallidis L, Rigo F, Rocha E, Ruijlope LM, van der Velde E, Vanuzzo D, Viigimaa M, Volpe M, Wiklund O, Wolpert C. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012): The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts) * Developed with the special contribution of the European Association ESC Guidelines 2007 for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR).

- Eur Heart J 2012;33:1635–1701.
38. Frey P, Waters DD, DeMicco DA, Breazna A, Samuels L, Pipe A, Wun CC, Benowitz NL. Impact of smoking on cardiovascular events in patients with coronary disease receiving contemporary medical therapy (from the Treating to New Targets [TNT] and the Incremental Decrease in End Points Through Aggressive Lipid Lowering [IDEAL] trials). *Am J Cardiol* 2011;107:145–150.
 39. Otaki Y, Gransar H, Berman DS, Cheng VY, Dey D, Lin FY, Achenbach S, Al-Mallah M, Budoff MJ, Cademartini F, Callister TQ, Chang HJ, Chinnaiyan K, Chow BJ, Delago A, Hadamitzky M, Hausleiter J, Kaufmann P, Maffei E, Raff G, Shaw LJ, Villines TC, Dunning A, Min JK. Impact of family history of coronary artery disease in young individuals (from the CONFIRM registry). *Am J Cardiol* 2013;111:1081–1086.
 40. Nicholls SJ, Ballantyne CM, Barter PJ, Chapman MJ, Erbel RM, Libby P, Raichlen JS, Uno K, Borgman M, Woloski K, Nissen SE. Effect of two intensive statin regimens on progression of coronary disease. *N Engl J Med* 2011;365:2078–2087.
 41. Mock MB, Ringqvist I, Fisher LD, Davis KB, Chaitman BR, Kouchoukos NT, Kaiser GC, Alderman E, Ryan TJ, Russell RO Jr, Mullin S, Fray D, Killip T 3rd. Survival of medically treated patients in the coronary artery surgery study (CASS) registry. *Circulation* 1982;66:562–568.
 42. Harris PJ, Harrell FE Jr, Lee KL, Behar VS, Rosati RA. Survival in medically treated coronary artery disease. *Circulation* 1979;60:1259–1269.
 43. Diaz A, Bourassa MG, Guertin MC, Tardif JC. Long-term prognostic value of resting heart rate in patients with suspected or proven coronary artery disease. *Eur Heart J* 2005;26:967–974.
 44. 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.
 45. Califf RM, Mark DB, Harrell FE Jr, Hlatky MA, Lee KL, Rosati RA, Pryor DB. Importance of clinical measures of ischemia in the prognosis of patients with documented coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1988;11:20–26.
 46. Ladwig KH, Roll G, Breithardt G, Budde T, Borggrefe M. Post-infarction depression and incomplete recovery 6 months after acute myocardial infarction. *Lancet* 1994;343:20–23.
 47. Frasure-Smith N, Lesperance F, Talajic M. Depression following myocardial infarction. Impact on 6-month survival. *JAMA* 1993;270:1819–1825.
 48. Amsterdam EA, Kirk JD, Bluemke DA, Diercks D, Farkouh ME, Garvey JL, Kontos MC, McCord J, Miller TD, Morise A, Newby LK, Ruberg FL, Scordo KA, Thompson PD. Testing of low-risk patients presenting to the emergency department with chest pain: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2010;122:1756–1776.
 49. Lockie TP, Rolandi MC, Guilcher A, Perera D, De Silva K, Williams R, Asrress KN, Patel K, Plein S, Chowieczyk P, Siebes M, Redwood SR, Marber MS. Synergistic adaptations to exercise in the systemic and coronary circulations that underlie the warm-up angina phenomenon. *Circulation* 2012;126:2565–2574.
 50. Diamond GA. A clinically relevant classification of chest discomfort. *J Am Coll Cardiol* 1983;1:574–575.
 51. Lanza GA, Sestito A, Sgueglia GA, Infusino F, Manolfi M, Crea F, Maseri A. Current clinical features, diagnostic assessment and prognostic determinants of patients with variant angina. *Int J Cardiol* 2007;118:41–47.
 52. Lanza GA, Crea F. Primary coronary microvascular dysfunction: clinical presentation, pathophysiology, and management. *Circulation* 2010;121:2317–2325.
 53. Campeau L. Letter: Grading of angina pectoris. *Circulation* 1976;54:522–523.
 54. Boesner S, Haasenritter J, Becker A, Karatolios K, Vaucher P, Gencer B, Herzog L, Heinzl-Gutenbrunner M, Schaefer JR, Abu Hani M, Keller H, Sonnichsen AC, Baum E, Donner-Banzhoff N. Ruling out coronary artery disease in primary care: development and validation of a simple prediction rule. *CMAJ* 2010;182:1295–1300.
 55. Boesner S, Becker A, Abu Hani M, Keller H, Sonnichsen AC, Haasenritter J, Karatolios K, Schaefer JR, Baum E, Donner-Banzhoff N. Accuracy of symptoms and signs for coronary heart disease assessed in primary care. *Br J Gen Pract* 2010;60:e246–e257.
 56. Madjid M, Fatemi O. Components of the complete blood count as risk predictors for coronary heart disease: in-depth review and update. *Tex Heart Inst J* 2013;40:17–29.
 57. Ryden L. ESC Guideline diabetes 2013. *Eur Heart J* 2013.
 58. Bartnik M, Ryden L, Malmberg K, Ohrvik J, Pyörälä K, Standl E, Ferrari R, Simoons-Soler J, Euro Heart Survey I. Oral glucose tolerance test is needed for appropriate classification of glucose regulation in patients with coronary artery disease: a report from the Euro Heart Survey on Diabetes and the Heart. *Heart* 2007;93:72–77.
 59. Lenzen M, Ryden L, Ohrvik J, Bartnik M, Malmberg K, Scholte Op Reimer W, Simoons ML. Diabetes known or newly detected, but not impaired glucose regulation, has a negative influence on 1-year outcome in patients with coronary artery disease: a report from the Euro Heart Survey on diabetes and the heart. *Eur Heart J* 2006;27:2969–2974.
 60. Selvin E, Steffes MW, Zhu H, Matsushita K, Wagenknecht L, Pankow J, Coresh J, Brancati FL. Glycated hemoglobin, diabetes, and cardiovascular risk in non-diabetic adults. *N Engl J Med* 2010;362:800–811.
 61. Gerstein HC, Islam S, Anand S, Almahmeed W, Damasceno A, Dans A, Lang CC, Luna MA, McQueen M, Rangarajan S, Rosengren A, Wang X, Yusuf S. Dysglycaemia and the risk of acute myocardial infarction in multiple ethnic groups: an analysis of 15,780 patients from the INTERHEART study. *Diabetologia* 2010;53:2509–2517.
 62. Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, Agewall S, Alegria E, Chapman MJ, Durrington P, Erdine S, Halcox J, Hobbs R, Kjekshus J, Filardi PP, Riccardi G, Storey RF, Wood D, Bax J, Vahanian A, Auricchio A, Baumgartner H, Ceconi C, Dean V, Deaton C, Fagard R, Filippatos G, Funck-Brentano C, Hasdai D, Hoes A, Kearney P, Knuuti J, Kolh P, McDonagh T, Moulin C, Poldermans D, Popescu BA, Sechtem U, Sirnes PA, Tendera M, Torbicki A, Vardas P, Widimsky P, Windecker S, Berkenboom G, De Graaf J, Descamps O, Gotcheva N, Griffith K, Guida GF, Gulec S, Henkin Y, Huber K, Kesaniemi YA, Lekakis J, Manolis AJ, Marques-Vidal P, Masana L, McMurray J, Mendes M, Pagava Z, Pedersen T, Prescott E, Rato Q, Rosano G, Sans S, Stalenhoef A, Tokgozoglu L, Viigimaa M, Wittekoek ME, Zamorano JL. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J* 2011;32:1769–1818.
 63. Sedlis SP, Jurkovic CT, Hartigan PM, Goldfarb DS, Lorin JD, Dada M, Maron DJ, Spertus JA, Mancini GB, Teo KK, O'Rourke RA, Boden WE, Weintraub WS. Optimal medical therapy with or without percutaneous coronary intervention for patients with stable coronary artery disease and chronic kidney disease. *Am J Cardiol* 2009;104:1647–1653.
 64. Reddan DN, Szczech LA, Tuttle RH, Shaw LK, Jones RH, Schwab SJ, Smith MS, Califf RM, Mark DB, Owen WF Jr. Chronic kidney disease, mortality, and treatment strategies among patients with clinically significant coronary artery disease. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:2373–2380.
 65. Di Angelantonio E, Chowdhury R, Sarwar N, Aspönd T, Danesh J, Gudnason V. Chronic kidney disease and risk of major cardiovascular disease and non-vascular mortality: prospective population based cohort study. *BMJ* 2010;341:c4986.
 66. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976;16:31–41.
 67. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med* 1999;130:461–470.
 68. Inker LA, Schmid CH, Tighiouart H, Eckfeldt JH, Feldman HI, Greene T, Kusek JW, Manzi J, Van Lente F, Zhang YL, Coresh J, Levey AS, Investigators C-E. Estimating glomerular filtration rate from serum creatinine and cystatin C. *N Engl J Med* 2012;367:20–29.
 69. Hemingway H, Philipson P, Chen R, Fitzpatrick NK, Damant J, Shipley M, Abrams KR, Moreno S, McAllister KS, Palmer S, Kaski JC, Timmis AD, Hingorani AD. Evaluating the quality of research into a single prognostic biomarker: a systematic review and meta-analysis of 83 studies of C-reactive protein in stable coronary artery disease. *PLoS Med* 2010;7:e1000286.
 70. Sabatine MS, Morrow DA, de Lemos JA, Omland T, Sloan S, Jarolim P, Solomon SD, Pfeffer MA, Braunwald E. Evaluation of multiple biomarkers of cardiovascular stress for risk prediction and guiding medical therapy in patients with stable coronary disease. *Circulation* 2012;125:233–240.
 71. Sutaria S, Philipson P, Fitzpatrick NK, Abrams K, Moreno SG, Timmis A, Hingorani AD, Hemingway H. Translational phases of evidence in a prognostic biomarker: a systematic review and meta-analysis of natriuretic peptides and the prognosis of stable coronary disease. *Heart* 2012;98:615–622.
 72. Humphries SE, Drenos F, Ken-Dror G, Talmud PJ. Coronary heart disease risk prediction in the era of genome-wide association studies: current status and what the future holds. *Circulation* 2010;121:2235–2248.
 73. Reichlin T, Hochholzer W, Bassetti S, Steuer S, Stelzig C, Hartwiger S, Biedert S, Schaub N, Buergel C, Potocki M, Noveanu M, Breidhardt T, Twerenbold R, Winkler K, Bingisser R, Mueller C. Early diagnosis of myocardial infarction with sensitive cardiac troponin assays. *N Engl J Med* 2009;361:858–867.
 74. Keller T, Zeller T, Peetz D, Tzikas S, Roth A, Czyn E, Bickel C, Baldus S, Warnholtz A, Frohlich M, Sinning CR, Eleftheriadis MS, Wild PS, Schnabel RB, Lubos E, Jachmann N, Genth-Zotz S, Post F, Nicaud V, Tiret L, Lackner KJ, Munzel TF, Blankenberg S. Sensitive troponin I assay in early diagnosis of acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2009;361:868–877.
 75. da Silveira AD, Ribeiro RA, Rossini AP, Stella SF, Ritta HA, Stein R, Polanczyk CA. Association of anemia with clinical outcomes in stable coronary artery disease. *Coron Artery Dis* 2008;19:21–26.

76. Schwarz PE, Li J, Lindstrom J, Tuomilehto J. Tools for predicting the risk of type 2 diabetes in daily practice. *Horm Metab Res* 2009;41:86–97.
77. Di Angelantonio E, Danesh J, Eiriksdottir G, Gudnason V. Renal function and risk of coronary heart disease in general populations: new prospective study and systematic review. *PLoS Med* 2007;4:e270.
78. Androulakis A, Aznaouridis KA, Aggeli CJ, Roussakis GN, Michaelides AP, Kartalis AN, Stougiannos PN, Dilaveris PE, Misovoulos PI, Stefanadis Cl, Kallikazaros IE. Transient ST-segment depression during paroxysms of atrial fibrillation in otherwise normal individuals: relation with underlying coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:1909–1911.
79. Daly C, Norrie J, Murdoch DL, Ford I, Dargie HJ, Fox K. The value of routine noninvasive tests to predict clinical outcome in stable angina. *Eur Heart J* 2003;24:532–540.
80. Douglas PS, Garcia MJ, Haines DE, Lai WW, Manning WJ, Patel AR, Picard MH, Polk DM, Ragosta M, Ward RP, Weiner RB. ACCF/AHA/ASA/ASNC/HFSA/HRS/SCAI/SCCM/SCCT/SCMR 2011 Appropriate Use Criteria for Echocardiography. A Report of the American College of Cardiology Foundation Appropriate Use Criteria Task Force, American Society of Echocardiography, American Heart Association, American Society of Nuclear Cardiology, Heart Failure Society of America, Heart Rhythm Society, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Critical Care Medicine, Society of Cardiovascular Computed Tomography, and Society for Cardiovascular Magnetic Resonance Endorsed by the American College of Chest Physicians. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:1126–1166.
81. Korcarz CE, Hirsch AT, Bruce C, DeCara JM, Mohler ER, Pogue B, Postley J, Tzou WS, Stein JH. Carotid intima-media thickness testing by non-sonographer clinicians: the office practice assessment of carotid atherosclerosis study. *J Am Soc Echocardiogr* 2008;21:117–122.
82. Stein JH, Korcarz CE, Hurst RT, Lonn E, Kendall CB, Mohler ER, Najjar SS, Rembold CM, Post WS, American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task F. Use of carotid ultrasound to identify subclinical vascular disease and evaluate cardiovascular disease risk: a consensus statement from the American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force. Endorsed by the Society for Vascular Medicine. *J Am Soc Echocardiogr* 2008;21:93–111.
83. Plichart M, Celermajer DS, Zureik M, Helmer C, Jouven X, Ritchie K, Tzourio C, Ducimetiere P, Empina JP. Carotid intima-media thickness in plaque-free site, carotid plaques and coronary heart disease risk prediction in older adults. The Three-City Study. *Atherosclerosis* 2011;219:917–924.
84. O'Mahony MS, Sim MF, Ho SF, Steward JA, Buchalter M, Burr M. Diastolic heart failure in older people. *Age Ageing* 2003;32:519–524.
85. Aroesty JM, McKay RG, Heller GV, Royal HD, Als AV, Grossman W. Simultaneous assessment of left ventricular systolic and diastolic dysfunction during pacing-induced ischemia. *Circulation* 1985;71:889–900.
86. Shaw LJ, Bugiardini R, Merz CN. Women and ischemic heart disease: evolving knowledge. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:1561–1575.
87. Hendel RC, Patel MR, Kramer CM, Poon M, Carr JC, Gerstad NA, Gillam LD, Hodgson JM, Kim RJ, Lesser JR, Martin ET, Messer JV, Redberg RF, Rubin GD, Rumsfeld JS, Taylor AJ, Weiland WG, Woodard PK, Brindis RG, Douglas PS, Peterson ED, Wolk MJ, Allen JM. ACCF/ACR/SCCT/SCMR/ASNC/NASCI/SCAI/SIR 2006 appropriateness criteria for cardiac computed tomography and cardiac magnetic resonance imaging: a report of the American College of Cardiology Foundation Quality Strategic Directions Committee Appropriateness Criteria Working Group, American College of Radiology, Society of Cardiovascular Computed Tomography, Society for Cardiovascular Magnetic Resonance, American Society of Nuclear Cardiology, North American Society for Cardiac Imaging, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Interventional Radiology. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:1475–1497.
88. Cohn PF, Fox KM, Daly C. Silent myocardial ischemia. *Circulation* 2003;108:1263–1277.
89. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Bohm M, Dickstein K, Falk V, Filippatos G, Fonseca C, Gomez-Sanchez MA, Jaarsma T, Kober L, Lip GY, Maggioni AP, Parkhomenko A, Pieske BM, Popescu BA, Ronnevik PK, Rutten FH, Schwinger J, Seferovic P, Stepińska J, Trindade PT, Voors AA, Zannad F, Zeiger A, Bax JJ, Baumgartner H, Ceconi C, Dean V, Deaton C, Fagard R, Funck-Brentano C, Hasdai D, Hoes A, Kirchhof P, Knuuti J, Kolh P, McDonagh T, Moulin C, Reiner Z, Sechtem U, Sirnes PA, Tendera M, Torbicki A, Vahanian A, Windecker S, Bonet LA, Avramides P, Ben Lamin HA, Brignole M, Coca A, Cowburn P, Dargie H, Elliott P, Flachskampf FA, Guida GF, Hardman S, Jung B, Merkely B, Mueller C, Nanas JN, Nielsen OV, Orn S, Parissis JT, Ponikowski P. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Association of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2012;33:1787–1847.
90. Diamond GA, Forrester JS. Analysis of probability as an aid in the clinical diagnosis of coronary-artery disease. *N Eng J Med* 1979;300:1350–1358.
91. Gibbons RJ, Abrams J, Chatterjee K, Daley J, Deedwania PC, Douglas JS, Ferguson TB Jr, Fihn SD, Fraker TD Jr, Gardin JM, O'Rourke RA, Pasternak RC, Williams SV, Alpert JS, Antman EM, Hiratzka LF, Fuster V, Faxon DP, Gregoratos G, Jacobs AK, Smith SC Jr. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with chronic stable angina: summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients With Chronic Stable Angina). *Circulation* 2003;107:149–158.
92. Diamond GA, Kaul S. Gone fishing!: on the “real-world” accuracy of computed tomographic coronary angiography: Comment on the “Ontario multidetector computed tomographic coronary angiography study”. *Arch Intern Med* 2011;171:1029–1031.
93. Mark DB, Hlatky MA, Harrell FE Jr, Lee KL, Califf RM, Pryor DB. Exercise treadmill score for predicting prognosis in coronary artery disease. *Ann Intern Med* 1987;106:793–800.
94. Froelicher VF, Lehmann KG, Thomas R, Goldman S, Morrison D, Edson R, Lavori P, Myers J, Dennis C, Shabetai R, Do D, Froning J. The electrocardiographic exercise test in a population with reduced workup bias: diagnostic performance, computerized interpretation, and multivariable prediction. Veterans Affairs Cooperative Study in Health Services #016 (QUESTA) Study Group. Quantitative Exercise Testing and Angiography. *Ann Intern Med* 1998;128:965–974.
95. Morise AP, Diamond GA. Comparison of the sensitivity and specificity of exercise electrocardiography in biased and unbiased populations of men and women. *Am Heart J* 1995;130:741–747.
96. Heijnenbroek-Kal MH, Fleischmann KE, Hunink MG. Stress echocardiography, stress single-photon-emission computed tomography and electron beam computed tomography for the assessment of coronary artery disease: a meta-analysis of diagnostic performance. *Am Heart J* 2007;154:415–423.
97. Mc Ardle BA, Dowsley TF, deKemp RA, Wells GA, Beanlands RS. Does rubidium-82 PET have superior accuracy to SPECT perfusion imaging for the diagnosis of obstructive coronary disease?: A systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:1828–1837.
98. de Jong MC, Genders TS, van Geuns RJ, Moelker A, Hunink MG. Diagnostic performance of stress myocardial perfusion imaging for coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur Radiol* 2012;22:1881–1895.
99. Higgins JP, Williams G, Nagel JS, Higgins JA. Left bundle-branch block artifact on single photon emission computed tomography with technetium Tc 99m (Tc-99m) agents: mechanisms and a method to decrease false-positive interpretations. *Am Heart J* 2006;152:619–626.
100. Nandalur KR, Dwamena BA, Choudhri AF, Nandalur MR, Carlos RC. Diagnostic performance of stress cardiac magnetic resonance imaging in the detection of coronary artery disease: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:1343–1353.
101. Hamon M, Fau G, Nee G, Ehtisham J, Morello R. Meta-analysis of the diagnostic performance of stress perfusion cardiovascular magnetic resonance for detection of coronary artery disease. *J Cardiovasc Magn Reson* 2010;12:29.
102. Schwitzer J, Wacker CM, Wilke N, Al-Saadi N, Sauer E, Huettel K, Schonberg SO, Luchner A, Strohm O, Ahlstrom H, Dill T, Hoebel N, Simor T. MR-IMPACT II: Magnetic Resonance Imaging for Myocardial Perfusion Assessment in Coronary Artery Disease Trial: perfusion-cardiac magnetic resonance vs. single-photon emission computed tomography for the detection of coronary artery disease: a comparative multicentre, multivendor trial. *Eur Heart J* 2012;34(10):775–81.
103. Budoff MJ, Dowe D, Jollis JG, Gitter M, Sutherland J, Halamert E, Scherer M, Bellinger R, Martin A, Benton R, Delago A, Min JK. Diagnostic performance of 64-multidetector row coronary computed tomographic angiography for evaluation of coronary artery stenosis in individuals without known coronary artery disease: results from the prospective multicenter ACCURACY (Assessment by Coronary Computed Tomographic Angiography of Individuals Undergoing Invasive Coronary Angiography) trial. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:1724–1732.
104. Miller JM, Rochitte CE, Dewey M, Arbab-Zadeh A, Niinuma H, Gottlieb I, Paul N, Clouse ME, Shapiro EP, Hoe J, Lardo AC, Bush DE, de Roos A, Cox C, Brinker J, Lima JA. Diagnostic performance of coronary angiography by 64-row CT. *N Eng J Med* 2008;359:2324–2336.
105. Meijboom WB, Meijs MF, Schuijf JD, Cramer MJ, Mollet NR, van Mieghem CA, Nieman K, van Werkhoven JM, Pundziute G, Weustink AC, de Vos AM, Pugliese F, Rensing B, Jukema JW, Bax JJ, Prokop M, Doevendans PA, Hunink MG, Krestin GR, de Feyter PJ. Diagnostic accuracy of 64-slice computed tomography coronary angiography: a prospective, multicenter, multivendor study. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:2135–2144.
106. Jaarsma C, Leiner T, Bekkers SC, Crijns HJ, Wildberger JE, Nagel E, Nelemans PJ, Schalla S. Diagnostic performance of noninvasive myocardial perfusion imaging using single-photon emission computed tomography, cardiac magnetic resonance, and positron emission tomography imaging for the detection of obstructive coronary artery disease: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:1719–1728. ESC Guidelines 2999

107. National Institute for Health and Clinical Excellence. (2010) Chest pain of recent onset. (Clinical guideline 95.). <http://guidance.nice.org.uk/CG95>. <http://www.nice.org.uk/guidance/CG95> (7 August 2013).
108. Genders TS, Steyerberg EW, Alkadhi H, Leschka S, Desbiolles L, Nieman K, Galema TW, Meijboom WB, Mollet NR, de Feyter PJ, Cademartiri F, Maffei E, Dewey M, Zimmermann E, Laule M, Pugliese F, Barbagallo R, Sinitsyn V, Bogaert J, Goetschalckx K, Schoepf UJ, Rowe GW, Schuijf JD, Bax JJ, de Graaf FR, Knuuti J, Kajander S, van Mieghem CA, Meijs MF, Cramer MJ, Gopalan D, Feuchtner G, Friedrich G, Krestin GP, Hunink MG. A clinical prediction rule for the diagnosis of coronary artery disease: validation, updating, and extension. *Eur Heart J* 2011;32:1316–1330.
109. Miller TD, Roger VL, Hodge DO, Gibbons RJ. A simple clinical score accurately predicts outcome in a community-based population undergoing stress testing. *Am J Med* 2005;118:866–872.
110. Tonino PA, De Bruyne B, Pijls NH, Siebert U, Ikeno F, van't Veer M, Klauss V, Manoharan G, Engstrom T, Oldroyd KG, Ver Lee PN, McCarthy PA, Fearon WF. Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med* 2009;360:213–224.
111. Abbara S, Arbab-Zadeh A, Callister TQ, Desai MY, Mamuya W, Thomson L, Weigold WG. SCCT guidelines for performance of coronary computed tomographic angiography: a report of the Society of Cardiovascular Computed Tomography Guidelines Committee. *J Cardiovasc Comput Tomogr* 2009;3:190–204.
112. Genders TS, Meijboom WB, Meijs MF, Schuijf JD, Mollet NR, Weustink AC, Pugliese F, Bax JJ, Cramer MJ, Krestin GP, de Feyter PJ, Hunink MG. CT coronary angiography in patients suspected of having coronary artery disease: decision making from various perspectives in the face of uncertainty. *Radiology* 2009;253:734–744.
113. Belardinelli R, Lacalaprice F, Carle F, Minnucci A, Cianci G, Perna G, D'Eusanio G. Exercise-induced myocardial ischaemia detected by cardiopulmonary exercise testing. *Eur Heart J* 2003;24:1304–1313.
114. Pradhan R, Chaudhary A, Donato AA. Predictive accuracy of ST depression during rapid atrial fibrillation on the presence of obstructive coronary artery disease. *Am J Emerg Med* 2012;30:1042–1047.
115. Shaw LJ, Mieres JH, Hendel RH, Boden WE, Gulati M, Veledar E, Hachamovitch R, Arrighi JA, Merz CN, Gibbons RJ, Wenger NK, Heller GV. Comparative effectiveness of exercise electrocardiography with or without myocardial perfusion single photon emission computed tomography in women with suspected coronary artery disease: results from the What Is the Optimal Method for Ischemia Evaluation in Women (WOMEN) trial. *Circulation* 2011;124:1239–1249.
116. Gianrossi R, Detrano R, Mulvihill D, Lehmann K, Dubach P, Colombo A, McArthur D, Froelicher V. Exercise-induced ST depression in the diagnosis of coronary artery disease. A meta-analysis. *Circulation* 1989;80:87–98.
117. Fleischmann KE, Hunink MG, Kuntz KM, Douglas PS. Exercise echocardiography or exercise SPECT imaging? A meta-analysis of diagnostic test performance. *JAMA* 1998;280:913–920.
118. Chelliah R, Anantharam B, Burden L, Alhajiri A, Senior R. Independent and incremental value of stress echocardiography over clinical and stress electrocardiographic parameters for the prediction of hard cardiac events in new-onset suspected angina with no history of coronary artery disease. *Eur J Echocardiogr* 2010;11:875–882.
119. Marwick TH, Shaw L, Case C, Vasey C, Thomas JD. Clinical and economic impact of exercise electrocardiography and exercise echocardiography in clinical practice. *Eur Heart J* 2003;24:1153–1163.
120. Mattera JA, Arain SA, Sinusas AJ, Finta L, Wackers FJ. Exercise testing with myocardial perfusion imaging in patients with normal baseline electrocardiograms: cost savings with a stepwise diagnostic strategy. *J Nucl Cardiol* 1998;5:498–506.
121. Sicari R, Nihoyannopoulos P, Evangelista A, Kasprzak J, Lancellotti P, Poldermans D, Voigt JU, Zamorano JL. Stress echocardiography expert consensus statement: European Association of Echocardiography (EAE) (a registered branch of the ESC). *Eur J Echocardiogr* 2008;9(4):415–437.
122. Senior R, Becher H, Monaghan M, Agati L, Zamorano J, Vanoverschelde JL, Nihoyannopoulos P. Contrast echocardiography: evidence-based recommendations by European Association of Echocardiography. *Eur J Echocardiogr* 2009;10:194–212.
123. Senior R, Moreo A, Gaibazzi N, Agati L, Tiemann K, Shivalkar B, von Bardeleben S, Galiuto L, Lardoux H, Trocino G, Carrio I, Le Guludec D, Sambucetti G, Becher H, Colonna P, Cate FT, Bramucci E, Cohen A, Bezante G, Aggeli C, Kasprzak JD. Comparison of Sulfur Hexafluoride Microbubble (SonoVue)-Enhanced Myocardial Echocardiography to gated Single Photon Emission Computed Tomography for the Detection of Significant Coronary Artery Disease: A Large European Multicenter Study. *J Am Coll Cardiol* 2013; pii: S0735-1097(13)02262-6. doi: 10.1016/j.jacc.2013.04.082. [Epub ahead of print]
124. Plana JC, Mikati IA, Dokainish H, Lakkis N, Abukhalil J, Davis R, Hetzel BC, Zoghbi WA. A randomized cross-over study for evaluation of the effect of image optimization with contrast on the diagnostic accuracy of dobutamine echocardiography in coronary artery disease The OPTIMIZE Trial. *JACC Cardiovasc Imaging* 2008;1:145–152.
125. Voigt JU, Exner B, Schmiedehausen K, Huchzermeyer C, Reulbach U, Nixdorff U, Platsch G, Kuwert T, Daniel WG, Flachskampf FA. Strain-rate imaging during dobutamine stress echocardiography provides objective evidence of inducible ischemia. *Circulation* 2003;107:2120–2126.
126. Imbert L, Poussier S, Franken PR, Songy B, Verger A, Morel O, Wolf D, Noel A, Karcher G, Marie PY. Compared performance of high-sensitivity cameras dedicated to myocardial perfusion SPECT: a comprehensive analysis of phantom and human images. *J Nucl Med* 2012;53:1897–1903.
127. Ritchie JL, Bateman TM, Bonow RO, Crawford MH, Gibbons RJ, Hall RJ, O'Rourke RA, Parisi AF, Verani MS. Guidelines for clinical use of cardiac radionuclide imaging. Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Assessment of Diagnostic and Therapeutic Cardiovascular Procedures (Committee on Radionuclide Imaging), developed in collaboration with the American Society of Nuclear Cardiology. *J Am Coll Cardiol* 1995;25:521–547.
128. Al Jaroudi W, Iskandrian AE. Regadenoson: a new myocardial stress agent. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:1123–1130.
129. Bateman TM, Heller GV, McGhie AI, Friedman JD, Case JA, Bryngelson JR, Hertenstein GK, Moutray KL, Reid K, Cullom SJ. Diagnostic accuracy of rest/stress ECG-gated Rb-82 myocardial perfusion PET: comparison with ECG-gated Tc-99m sestamibi SPECT. *J Nucl Cardiol* 2006;13:24–33.
130. Di Carli MF, Hachamovitch R. New technology for noninvasive evaluation of coronary artery disease. *Circulation* 2007;115:1464–1480.
131. Kajander S, Joutsiniemi E, Saraste M, Pietila M, Ukkonen H, Saraste A, Sipilä HT, Teras M, Maki M, Airaksinen J, Hartiala J, Knuuti J. Cardiac positron emission tomography/computed tomography imaging accurately detects anatomically and functionally significant coronary artery disease. *Circulation* 2010;122:603–613.
132. Nagel E, Lehmkühl HB, Bocksch W, Klein C, Vogel U, Frantz E, Ellmer A, Dreyse S, Fleck E. Noninvasive diagnosis of ischemia-induced wall motion abnormalities with the use of high-dose dobutamine stress MRI: comparison with dobutamine stress echocardiography. *Circulation* 1999;99:763–770.
133. Wahl A, Paetsch I, Gollesch A, Roethemeyer S, Foell D, Gebker R, Langreck H, Klein C, Fleck E, Nagel E. Safety and feasibility of high-dose dobutamine-atropine stress cardiovascular magnetic resonance for diagnosis of myocardial ischemia: experience in 1000 consecutive cases. *Eur Heart J* 2004;25:1230–1236.
134. Secknus MA, Marwick TH. Evolution of dobutamine echocardiography protocols and indications: safety and side effects in 3,011 studies over 5 years. *J Am Coll Cardiol* 1997;29:1234–1240.
135. Hundley WG, Hamilton CA, Thomas MS, Herrington DM, Salido TB, Kitzman DW, Little WC, Link KM. Utility of fast cine magnetic resonance imaging and display for the detection of myocardial ischemia in patients not well suited for second harmonic stress echocardiography. *Circulation* 1999;100:1697–1702.
136. Greenwood JP, Maredia N, Younger JF, Brown JM, Nixon J, Everett CC, Bijsterveld P, Ridgway JP, Radjenovic A, Dickinson CJ, Ball SG, Plein S. Cardiovascular magnetic resonance and single-photon emission computed tomography for diagnosis of coronary heart disease (CE-MARC): a prospective trial. *Lancet* 2012;379:453–460.
137. Heydari B, Jerosch-Herold M, Kwong RY. Assessment of myocardial ischemia with cardiovascular magnetic resonance. *Prog Cardiovasc Dis* 2011;54:191–203.
138. Lockie T, Ishida M, Perera D, Chiribiri A, De Silva K, Kozerke S, Marber M, Nagel E, Rezavi R, Redwood S, Plein S. High-resolution magnetic resonance myocardial perfusion imaging at 3.0-Tesla to detect hemodynamically significant coronary stenoses as determined by fractional flow reserve. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:70–75.
139. Cheng AS, Pegg TJ, Karamitsos TD, Searle N, Jerosch-Herold M, Choudhury RP, Banning AP, Neubauer S, Robson MD, Selvanayagam JB. Cardiovascular magnetic resonance perfusion imaging at 3-tesla for the detection of coronary artery disease: a comparison with 1.5-tesla. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:2440–2449.
140. Bernhardt P, Walcher T, Rottbauer W, Wöhrle J. Quantification of myocardial perfusion reserve at 1.5 and 3.0 Tesla: a comparison to fractional flow reserve. *Int J Cardiovasc Imaging* 2012;28:2049–2056.
141. Gaemperli O, Bengel FM, Kaufmann PA. Cardiac hybrid imaging. *Eur Heart J* 2011;32:2100–2108.
142. Pazhenkottal AP, Nkoulou RN, Ghadri JR, Herzog BA, Buechel RR, Kuest SM, Wolfrum M, Fiechter M, Husmann L, Gaemperli O, Kaufmann PA. Prognostic value of cardiac hybrid imaging integrating single-photon emission computed tomography with coronary computed tomography angiography. *Eur Heart J* 2011;32:1465–1471.
143. Sabharwal NK, Stoykova B, Taneja AK, Lahiri A. A randomized trial of exercise treadmill ECG versus stress SPECT myocardial perfusion imaging as an initial diagnostic strategy in stable patients with chest pain and suspected CAD: cost analysis. *J Nucl Cardiol* 2007;14:174–186.

144. Underwood SR, Anagnostopoulos C, Cerqueira M, Ell PJ, Flint EJ, Harbison M, Kelion AD, Al-Mohammad A, Prvulovich EM, Shaw LJ, Tweddell AC. Myocardial perfusion scintigraphy: the evidence. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004;31:261–291.
145. Garber AM, Solomon NA. Cost-effectiveness of alternative test strategies for the diagnosis of coronary artery disease. *Ann Intern Med* 1999;130:719–728.
146. Yao SS, Qureshi E, Sherrid MV, Chaudhry FA. Practical applications in stress echocardiography: risk stratification and prognosis in patients with known or suspected ischemic heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:1084–1090.
147. Berman DS, Hachamovitch R, Kiat H, Cohen I, Cabico JA, Wang FP, Friedman JD, Germano G, Van Train K, Diamond GA. Incremental value of prognostic testing in patients with known or suspected ischemic heart disease: a basis for optimal utilization of exercise technetium-99m sestamibi myocardial perfusion single-photon emission computed tomography. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:639–647.
148. Doesch C, Seeger A, Doering J, Herdeg C, Burgstahler C, Claussen CD, Gawaz M, Miller S, May AE. Risk stratification by adenosine stress cardiac magnetic resonance in patients with coronary artery stenoses of intermediate angiographic severity. *JACC Cardiovasc Imaging* 2009;2:424–433.
149. Yao SS, Bangalore S, Chaudhry FA. Prognostic implications of stress echocardiography and impact on patient outcomes: an effective gatekeeper for coronary angiography and revascularization. *J Am Soc Echocardiogr* 2010;23:832–839.
150. Halliburton S, Arbab-Zadeh A, Dey D, Einstein AJ, Gentry R, George RT, Gerber T, Mahesh M, Weigold WG. State-of-the-art in CT hardware and scan modes for cardiovascular CT. *J Cardiovasc Comput Tomogr* 2012;6:154–163.
151. Hausleiter J, Martinoff S, Hadamitzky M, Martuscelli E, Pschierer I, Feuchtnr GM, Catalan-Sanz P, Czermak B, Meyer TS, Hein F, Bischoff B, Kuse M, Schomig A, Achenbach S. Image quality and radiation exposure with a low tube voltage protocol for coronary CT angiography results of the PROTECTION II Trial. *JACC Cardiovasc Imaging* 2010;3:1113–1123.
152. Agatston AS, Janowitz WR, Hildner FJ, Zusmer NR, Viamonte M Jr., Detrano R. Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography. *J Am Coll Cardiol* 1990;15:827–832.
153. O'Rourke RA, Brundage BH, Froelicher VF, Greenland P, Grundy SM, Hachamovitch R, Pohost GM, Shaw LJ, Weintraub WS, Winters WL Jr., Forrester JS, Douglas PS, Faxon DP, Fisher JD, Gregoratos G, Hochman JS, Hutter AM Jr., Kaul S, Wolk MJ. American College of Cardiology/American Heart Association Expert Consensus document on electron-beam computed tomography for the diagnosis and prognosis of coronary artery disease. *Circulation* 2000;102:126–140.
154. Marwan M, Ropers D, Pflederer T, Daniel WG, Achenbach S. Clinical characteristics of patients with obstructive coronary lesions in the absence of coronary calcification: an evaluation by coronary CT angiography. *Heart* 2009;95:1056–1060.
155. Brodoefel H, Burgstahler C, Tsiflikas I, Reimann A, Schroeder S, Claussen CD, Heuschmid M, Kopp AF. Dual-source CT: effect of heart rate, heart rate variability, and calcification on image quality and diagnostic accuracy. *Radiology* 2008;247:346–355.
156. Chen CC, Chen CC, Hsieh IC, Liu YC, Liu CY, Chan T, Wen MS, Wan YL. The effect of calcium score on the diagnostic accuracy of coronary computed tomography angiography. *Int J Cardiovasc Imaging* 2011;27 Suppl 1:37–42.
157. van Werkhoven JM, de Boer SM, Schuijff JD, Cademartiri F, Maffei E, Jukema JW, Boogers MJ, Kroft LJ, de Roos A, Bax JJ. Impact of clinical presentation and pretest likelihood on the relation between calcium score and computed tomographic coronary angiography. *Am J Cardiol* 2010;106:1675–1679.
158. Meijts MF, Meijboom WB, Prokop M, Mollet NR, van Mieghem CA, Doevendans PA, de Feyter PJ, Cramer MJ. Is there a role for CT coronary angiography in patients with symptomatic angina? Effect of coronary calcium score on identification of stenosis. *Int J Cardiovasc Imaging* 2009;25:847–854.
159. Vavere AL, Arbab-Zadeh A, Rochitte CE, Dewey M, Niinuma H, Gottlieb I, Clouse ME, Bush DE, Hoe JW, de Roos A, Cox C, Lima JA, Miller JM. Coronary artery stenoses: accuracy of 64-detector row CT angiography in segments with mild, moderate, or severe calcification: a subanalysis of the CORE-64 trial. *Radiology* 2011;261:100–108.
160. Alkadhi H, Scheffel H, Desbiolles L, Gaemperli O, Stolzmann P, Plass A, Goerres GW, Luescher TF, Genoni M, Marincek B, Kaufmann PA, Leschka S. Dual-source computed tomography coronary angiography: influence of obesity, calcium load, and heart rate on diagnostic accuracy. *Eur Heart J* 2008;29:766–776.
161. Westwood ME, Raatz HD, Misso K, Burgers L, Redekop K, Lhachimi SK, Armstrong N, Kleijnen J. Systematic Review of the Accuracy of Dual-Source Cardiac CT for Detection of Arterial Stenosis in Difficult to Image Patient Groups. *Radiology* 2013; 267(2):387–95.
162. Paech DC, Weston AR. A systematic review of the clinical effectiveness of 64-slice or higher computed tomography angiography as an alternative to invasive coronary angiography in the investigation of suspected coronary artery disease. *BMC Cardiovasc Disord* 2011;11:32.
163. Ropers D, Pohle FK, Kuettner A, Pflederer T, Anders K, Daniel WG, Bautz W, Baum U, Achenbach S. Diagnostic accuracy of noninvasive coronary angiography in patients after bypass surgery using 64-slice spiral computed tomography with 330-ms gantry rotation. *Circulation* 2006;114:2334–2341.
164. Weustink AC, Nieman K, Pugliese F, Mollet NR, Meijboom WB, van Mieghem C, ten Kate GJ, Cademartiri F, Krestin GP, de Feyter PJ. Diagnostic accuracy of computed tomography angiography in patients after bypass grafting: comparison with invasive coronary angiography. *JACC Cardiovasc Imaging* 2009;2:816–824.
165. Min JK, Dunning A, Lin FY, Achenbach S, Al-Mallah M, Budoff MJ, Cademartiri F, Callister TQ, Chang HJ, Cheng Y, Chinnaiyan K, Chow BJ, Delago A, Hadamitzky M, Hausleiter J, Kaufmann P, Maffei E, Raff G, Shaw LJ, Villines T, Berman DS. Age- and sex-related differences in all-cause mortality risk based on coronary computed tomography angiography findings results from the International Multicenter CONFIRM (Coronary CT Angiography Evaluation for Clinical Outcomes: An International Multicenter Registry) of 23,854 patients without known coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:849–860.
166. Hadamitzky M, Freissmuth B, Meyer T, Hein F, Kastrati A, Martinoff S, Schomig A, Hausleiter J. Prognostic value of coronary computed tomographic angiography for prediction of cardiac events in patients with suspected coronary artery disease. *JACC Cardiovasc Imaging* 2009;2:404–411.
167. Chow BJ, Small G, Yam Y, Chen L, Achenbach S, Al-Mallah M, Berman DS, Budoff MJ, Cademartiri F, Callister TQ, Chang HJ, Cheng Y, Chinnaiyan KM, Delago A, Dunning A, Hadamitzky M, Hausleiter J, Kaufmann P, Lin F, Maffei E, Raff GL, Shaw LJ, Villines TC, Min JK. Incremental prognostic value of cardiac computed tomography in coronary artery disease using CONFIRM: CO-Ronary computed tomography angiography evaluation for clinical outcomes: an International Multicenter registry. *Circ Cardiovasc Imaging* 2011;4:463–472.
168. Meijboom WB, van Mieghem CA, Mollet NR, Pugliese F, Weustink AC, van Pelt N, Cademartiri F, Nieman K, Boersma E, de Jaegere P, Krestin GP, de Feyter PJ. 64-slice computed tomography coronary angiography in patients with high, intermediate, or low pretest probability of significant coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:1469–1475.
169. Min JK, Leipsic J, Pencina MJ, Berman DS, Koo BK, van Mieghem C, Erglis A, Lin FY, Dunning AM, Apruzzese P, Budoff MJ, Cole JH, Jaffer FA, Leon MB, Malpeso J, Mancini GB, Park SJ, Schwartz RS, Shaw LJ, Mauri L. Diagnostic accuracy of fractional flow reserve from anatomic CT angiography. *JAMA* 2012;308:1237–1245.
170. Kato S, Kitagawa K, Ishida N, Ishida M, Nagata M, Ichikawa Y, Katahira K, Matsumoto Y, Seo K, Ochiai R, Kobayashi Y, Sakuma H. Assessment of coronary artery disease using magnetic resonance coronary angiography: a national multicenter trial. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:983–991.
171. Sakuma H. Coronary CT versus MR angiography: the role of MR angiography. *Radiology* 2011;258:340–349.
172. Wijns W, Kolh P, Danchin N, Di Mario C, Falk V, Folliguet T, Garg S, Huber K, James S, Knuuti J, Lopez-Sendon J, Marco J, Menicanti L, Ostojic M, Piepoli MF, Pirlet C, Pomar JL, Reifart N, Ribichini FL, Schalij MJ, Sergeant P, Serruys PW, Silber S, Sousa Uva M, Taggart D. Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J* 2010;31:2501–2555.
173. Jolly SS, Amlani S, Hamon M, Yusuf S, Mehta SR. Radial versus femoral access for coronary angiography or intervention and the impact on major bleeding and ischemic events: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Am Heart J* 2009;157:132–140.
174. Arora N, Matheny ME, Sepke C, Resnic FS. A propensity analysis of the risk of vascular complications after cardiac catheterization procedures with the use of vascular closure devices. *Am Heart J* 2007;153:606–611.
175. Noto TJ Jr., Johnson LW, Krone R, Weaver WF, Clark DA, Kramer JR Jr., Vetrovec GW. Cardiac catheterization 1990: a report of the Registry of the Society for Cardiac Angiography and Interventions (SCA&I). *Cathet Cardiovasc Diagn* 1991;24:75–83.
176. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. *Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Lancet* 2000;355:253–259.
177. Effect of nicorandil on coronary events in patients with stable angina: the Impact Of Nicorandil in Angina (IONA) randomised trial. *Lancet* 2002;359:1269–1275.
178. Hjemdahl P, Eriksson SV, Held C, Forslund L, Nasman P, Rehnqvist N. Favourable long term prognosis in stable angina pectoris: an extended follow up of the angina prognosis study in Stockholm (APSYS). *Heart* 2006;92:177–182.
179. Wilson PW, D'Agostino R Sr., Bhatt DL, Eagle K, Pencina MJ, Smith SC, Alberts MJ, Dallongeville J, Goto S, Hirsch AT, Liu CS, Ohman EM, Rother J, Reid C, Mas JL, Steg PG. An international model to predict recurrent cardiovascular disease. *Am J Med* 2012;125:695–703.
180. Weiner DA, Ryan TJ, McCabe CH, Chaitman BR, Sheffield LT, Ferguson JC, Fisher LD, Tristani F. Prognostic importance of a clinical profile and exercise test in medically treated patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1984;3:772–779.
181. Hammermeister KE, DeRouen TA, Dodge HT. Variables predictive of survival in patients with coronary disease. Selection by univariate and multivariate analyses ESC Guidelines 3001 from the clinical, electrocardiographic, exer-

- cise, arteriographic, and quantitative angiographic evaluations. *Circulation* 1979;59:421-430.
182. Pryor DB, Shaw L, McCants CB, Lee KL, Mark DB, Harrell FE Jr, Muhlbaier LH, Califf RM. Value of the history and physical in identifying patients at increased risk for coronary artery disease. *Ann Intern Med* 1993;118:81-90.
 183. Emond M, Mock MB, Davis KB, Fisher LD, Holmes DR Jr, Chaitman BR, Kaiser GC, Alderman E, Killip T 3rd. Long-term survival of medically treated patients in the Coronary Artery Surgery Study (CASS) Registry. *Circulation* 1994;90:2645-2657.
 184. Mahmarian JJ, Dakik HA, Filipchuk NG, Shaw LJ, Iskander SS, Ruddy TD, Keng F, Henzlava MJ, Allam A, Moye LA, Pratt CM. An initial strategy of intensive medical therapy is comparable to that of coronary revascularization for suppression of scintigraphic ischemia in high-risk but stable survivors of acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:2458-2467.
 185. Hachamovitch R, Rozanski A, Shaw LJ, Stone GW, Thomson LE, Friedman JD, Hayes SW, Cohen I, Germano G, Berman DS. Impact of ischaemia and scar on the therapeutic benefit derived from myocardial revascularization vs. medical therapy among patients undergoing stress-rest myocardial perfusion scintigraphy. *Eur Heart J* 2011;32:1012-1024.
 186. Rihal CS, Davis KB, Kennedy JW, Gersh BJ. The utility of clinical, electrocardiographic, and roentgenographic variables in the prediction of left ventricular function. *Am J Cardiol* 1995;75:220-223.
 187. Raymond I, Pedersen F, Steensgaard-Hansen F, Green A, Busch-Sorensen M, Tuxen C, Appel J, Jacobsen J, Atar D, Hildebrandt P. Prevalence of impaired left ventricular systolic function and heart failure in a middle aged and elderly urban population segment of Copenhagen. *Heart* 2003;89:1422-149.
 188. Ashley EA, Myers J, Froelicher V. Exercise testing in clinical medicine. *Lancet* 2000; 356:1592-1597.
 189. Mark DB, Shaw L, Harrell FE Jr, Hlatky MA, Lee KL, Bengtson JR, McCants CB, Califf RM, Pryor DB. Prognostic value of a treadmill exercise score in outpatients with suspected coronary artery disease. *N Eng J Med* 1991;325:849-853.
 190. Schinkel AF, Bax JJ, Geleijnse ML, Boersma E, Elhendy A, Roelandt JR, Poldermans D. Noninvasive evaluation of ischaemic heart disease: myocardial perfusion imaging or stress echocardiography? *Eur Heart J* 2003;24:789-800.
 191. Marwick TH, Mehta R, Arheart K, Lauer MS. Use of exercise echocardiography for prognostic evaluation of patients with known or suspected coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:83-90.
 192. Olmos LI, Dakik H, Gordon R, Dunn JK, Verani MS, Quinones MA, Zoghbi WA. Long-term prognostic value of exercise echocardiography compared with exercise 201TI, ECG, and clinical variables in patients evaluated for coronary artery disease. *Circulation* 1998;98:2679-2686.
 193. Marwick TH, Case C, Vasey C, Allen S, Short L, Thomas JD. Prediction of mortality by exercise echocardiography: a strategy for combination with the duke treadmill score. *Circulation* 2001;103:2566-2571.
 194. Impact of an Automated Multimodality Point-of-Order Decision Support Tool on Rates of Appropriate Testing and Clinical Decision Making for Individuals With Suspected Coronary Artery Disease: A Prospective Multicenter Study. Lin FY, Dunning AM, Narula J, Shaw LJ, Gransar H, Berman DS, Min JK. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(4):308-16
 195. Brown KA. Prognostic value of thallium-201 myocardial perfusion imaging. A diagnostic tool comes of age. *Circulation* 1991;83:363-381.
 196. Hachamovitch R, Berman DS, Shaw LJ, Kiat H, Cohen I, Cabico JA, Friedman J, Diamond GA. Incremental prognostic value of myocardial perfusion single photon emission computed tomography for the prediction of cardiac death: differential stratification for risk of cardiac death and myocardial infarction. *Circulation* 1998;97:535-543.
 197. Hachamovitch R, Hayes SW, Friedman JD, Cohen I, Berman DS. Comparison of the short-term survival benefit associated with revascularization compared with medical therapy in patients with no prior coronary artery disease undergoing stress myocardial perfusion single photon emission computed tomography. *Circulation* 2003;107:2900-2907.
 198. Dorbala S, Di Carli MF, Beanlands RS, Merhige ME, Williams BA, Veledar E, Chow BJ, Min JK, Pencina MJ, Berman DS, Shaw LJ. Prognostic value of stress myocardial perfusion positron emission tomography: results from a multicenter observational registry. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:176-184.
 199. Murthy VL, Naya M, Foster CR, Gaber M, Hainer J, Klein J, Dorbala S, Blankstein R, Di Carli MF. Association between coronary vascular dysfunction and cardiac mortality in patients with and without diabetes mellitus. *Circulation* 2012;126:1858-1868.
 200. Korosoglou G, Elhmidy Y, Steen H, Schellberg D, Riedel N, Ahrens J, Lehrke S, Merten C, Lossnitzer D, Radeleff J, Zugck C, Giannitsis E, Katus HA. Prognostic value of high-dose dobutamine stress magnetic resonance imaging in 1,493 consecutive patients: assessment of myocardial wall motion and perfusion. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:1225-1234.
 201. Jahnke C, Nagel E, Gebker R, Kokocinski T, Kelle S, Manka R, Fleck E, Paetsch I. Prognostic value of cardiac magnetic resonance stress tests: adenosine stress perfusion and dobutamine stress wall motion imaging. *Circulation* 2007;115:1769-1776.
 202. Motoyama S, Sarai M, Harigaya H, Anno H, Inoue K, Hara T, Naruse H, Ishii J, Hishida H, Wong ND, Virmani R, Kondo T, Ozaki Y, Narula J. Computed tomographic angiography characteristics of atherosclerotic plaques subsequently resulting in acute coronary syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:49-57.
 203. Ostrom MP, Gopal A, Ahmadi N, Nasir K, Yang E, Kakadiaris I, Flores F, Mao SS, Budoff MJ. Mortality incidence and the severity of coronary atherosclerosis assessed by computed tomography angiography. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:1335-1343.
 204. Hulten EA, Carbonaro S, Petrillo SR, Mitchell JD, Villines TC. Prognostic value of cardiac computed tomography angiography: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:1237-1247.
 205. Mark DB, Nelson CL, Califf RM, Harrell FE Jr, Lee KL, Jones RH, Fortin DF, Stack RS, Glower DD, Smith LR et al. Continuing evolution of therapy for coronary artery disease. Initial results from the era of coronary angioplasty. *Circulation* 1994;89:2015-2025.
 206. Christian TF, Miller TD, Bailey KR, Gibbons RJ. Exercise tomographic thallium-201 imaging in patients with severe coronary artery disease and normal electrocardiograms. *Ann Intern Med* 1994;121:825-832.
 207. Hachamovitch R, Berman DS, Kiat H, Cohen I, Friedman JD, Shaw LJ. Value of stress myocardial perfusion single photon emission computed tomography in patients with normal resting electrocardiograms: an evaluation of incremental prognostic value and cost-effectiveness. *Circulation* 2002;105:823-829.
 208. Daugherty SL, Magid DJ, Kikla JR, Hokanson JE, Baxter J, Ross CA, Masoudi FA. Gender differences in the prognostic value of exercise treadmill test characteristics. *Am Heart J* 2011;161:908-914.
 209. Coelho-Filho OR, Seabra LF, Mongeon FP, Abdullah SM, Francis SA, Blankstein R, Di Carli MF, Jerosch-Herold M, Kwong RY. Stress myocardial perfusion imaging by CMR provides strong prognostic value to cardiac events regardless of patient's sex. *JACC Cardiovasc Imaging* 2011;4:850-861.
 210. Metz LD, Beattie M, Homr, Redberg RF, Grady D, Fleischmann KE. The prognostic value of normal exercise myocardial perfusion imaging and exercise echocardiography: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:227-237.
 211. Nallamothu N, Ghods M, Heo J, Iskandrian AS. Comparison of thallium-201 single photon emission computed tomography and electrocardiographic response during exercise in patients with normal rest electrocardiographic results. *J Am Coll Cardiol* 1995;25:830-836.
 212. Mahajan N, Polavaram L, Vankayala H, Ference B, Wang Y, Ager J, Kovach J, Afonso L. Diagnostic accuracy of myocardial perfusion imaging and stress echocardiography for the diagnosis of left main and triple vessel coronary artery disease: a comparative meta-analysis. *Heart* 2010;96:956-966.
 213. Shaw LJ, Cerqueira MD, Brooks MM, Althouse AD, Sansing VV, Beller GA, Pop-Busui R, Taillefer R, Chaitman BR, Gibbons RJ, Heo J, Iskandrian AE. Impact of left ventricular function and the extent of ischemia and scar by stress myocardial perfusion imaging on prognosis and therapeutic risk reduction in diabetic patients with coronary artery disease: results from the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes (BARI 2D) trial. *J Nucl Cardiol* 2012;19:658-669.
 214. Shaw LJ, Berman DS, Maron DJ, Mancini GB, Hayes SW, Hartigan PM, Weintraub WS, O'Rourke RA, Dada M, Spertus JA, Chaitman BR, Friedman J, Slomka P, Heller GV, Germano G, Gosselin G, Berger P, Kostuk WJ, Schwartz RG, Knudtson M, Veledar E, Bates ER, McCallister B, Teo KK, Boden WE. Optimal medical therapy with or without percutaneous coronary intervention to reduce ischemic burden: results from the Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation (COURAGE) trial nuclear substudy. *Circulation* 2008;117:1283-1291.
 215. Shaw LJ, Hachamovitch R, Heller GV, Marwick TH, Travin MI, Iskandrian AE, Kesler K, Lauer MS, Hendel R, Borges-Neto S, Lewin HC, Berman DS, Miller D. Noninvasive strategies for the estimation of cardiac risk in stable chest pain patients. The Economics of Noninvasive Diagnosis (END) Study Group. *Am J Cardiol* 2000;86:1-7.
 216. America YG, Bax JJ, Boersma E, Stokkel M, van der Wall EE. Prognostic value of gated SPECT in patients with left bundle branch block. *J Nucl Cardiol* 2007;14:75-81.
 217. Tandogan I, Yetkin E, Yanik A, Ulusoy FV, Temizhan A, Cehreli S, Sasmaz A. Comparison of thallium-201 exercise SPECT and dobutamine stress echocardiography for diagnosis of coronary artery disease in patients with left bundle branch block. *Int J Cardiovasc Imaging* 2001;17:339-345.
 218. Biagini E, Shaw LJ, Poldermans D, Schinkel AF, Rizzello V, Elhendy A, Rapezzi C, Bax JJ. Accuracy of non-invasive techniques for diagnosis of coronary artery disease and prediction of cardiac events in patients with left bundle branch block: a meta-analysis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2006;33:1442-1451.
 219. Biagini E, Schinkel AF, Elhendy A, Bax JJ, Rizzello V, van Domburg RT, Krenning

- BJ, Schouten O, Branzi A, Rocchi G, Simoons ML, Poldermans D. Pacemaker stress 3002 ESC Guidelines echocardiography predicts cardiac events in patients with permanent pacemaker. *Am J Med* 2005;118:1381–1386.
220. Picano E, Alaimo A, Chubuchyn V, Plonska E, Baldo V, Baldini U, Pauletti M, Perucci R, Fonseca L, Villarraga HR, Emanuelli C, Miracapillo G, Hoffmann E, De Nes M. Noninvasive pacemaker stress echocardiography for diagnosis of coronary artery disease: a multicenter study. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:1305–1310.
221. Fowkes FG, Murray GD, Butcher I, Heald CL, Lee RJ, Chambless LE, Folsom AR, Hirsch AT, Dramaix M, deBacker G, Wautrecht JC, Kornitzer M, Newman AB, Cushman M, Sutton-Tyrrell K, Lee AJ, Price JF, d'Agostino RB, Murabito JM, Norman PE, Jamrozik K, Curb JD, Masaki KH, Rodriguez BL, Dekker JM, Bouter LM, Heine RJ, Nijpels G, Stehouwer CD, Ferrucci L, McDermott MM, Stoffers HE, Hooi JD, Knotnerus JA, Ogren M, Hedblad B, Witteman JC, Breteler MM, Hunink MG, Hofman A, Criqui MH, Langer RD, Fronck A, Hiatt WR, Hamman R, Resnick HE, Guralnik J. Ankle brachial index combined with Framingham Risk Score to predict cardiovascular events and mortality: a meta-analysis. *JAMA* 2008;300:197–208.
222. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Manolio TA, Burke GL, Wolfson SK Jr. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. *N Eng J Med* 1999;340:14–22.
223. Greenland P, LaBree L, Azen SP, Doherty TM, Detrano RC. Coronary artery calcium score combined with Framingham score for risk prediction in asymptomatic individuals. *JAMA* 2004;291:210–215.
224. Detrano R, Guerci AD, Carr JJ, Bild DE, Burke G, Folsom AR, Liu K, Shea S, Szklo M, Bluemke DA, O'Leary DH, Tracy R, Watson K, Wong ND, Kronmal RA. Coronary calcium as a predictor of coronary events in four racial or ethnic groups. *N Eng J Med* 2008;358:1336–1345.
225. Belcaro G, Nicolaidis AN, Ramaswami G, Cesarone MR, DeSanctis M, Incandela L, Ferrari P, Geroulakos G, Barsotti A, Griffin M, Dhanjil S, Sabetani M, Lucci M, Martines G. Carotid and femoral ultrasound morphology screening and cardiovascular events in low risk subjects: a 10-year follow-up study (the CAFES-CAVE study (I)). *Atherosclerosis* 2001;156:379–387.
226. Anand DV, Lim E, Hopkins D, Corder R, Shaw LJ, Sharp P, Lipkin D, Lahiri A. Risk stratification in uncomplicated type 2 diabetes: prospective evaluation of the combined use of coronary artery calcium imaging and selective myocardial perfusion scintigraphy. *Eur Heart J* 2006;27:713–721.
227. Elkeles RS, Godtsland IF, Feher MD, Rubens MB, Roughton M, Nugara F, Humphries SE, Richmond W, Flather MD. Coronary calcium measurement improves prediction of cardiovascular events in asymptomatic patients with type 2 diabetes: the PREDICT study. *Eur Heart J* 2008;29:2244–2251.
228. Gulati M, Pandey DK, Arnsdorf MF, Lauderdale DS, Thisted RA, Wicklund RH, Al-Hani AJ, Black HR. Exercise capacity and the risk of death in women: the St James Women Take Heart Project. *Circulation* 2003;108:1554–1559.
229. Wei M, Kampert JB, Barlow CE, Nichaman MZ, Gibbons LW, Paffenbarger RS Jr, Blair SN. Relationship between low cardiorespiratory fitness and mortality in normal-weight, overweight, and obese men. *JAMA* 1999;282:1547–1553.
230. Zellweger MJ, Hachamovitch R, Kang X, Hayes SV, Friedman JD, Germano G, Berman DS. Threshold, incidence, and predictors of prognostically high-risk silent ischemia in asymptomatic patients without prior diagnosis of coronary artery disease. *J Nucl Cardiol* 2009;16:193–200.
231. Steg G. ESC guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2012.
232. Harb SC, Cook T, Jaber WA, Marwick TH. Exercise testing in asymptomatic patients after revascularization: are outcomes altered? *Arch Intern Med* 2012;172:854–861.
233. Hachamovitch R, Hayes S, Friedman JD, Cohen I, Shaw LJ, Germano G, Berman DS. Determinants of risk and its temporal variation in patients with normal stress myocardial perfusion scans: what is the warranty period of a normal scan? *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1329–1340.
234. Carryer DJ, Askew JW, Hodge DO, Miller TD, Gibbons RJ. The timing and impact of follow-up studies after normal stress single-photon emission computed tomography sestamibi studies. *Circ Cardiovasc Imaging* 2010;3:520–526.
235. Proudfoot WL, Shirey EK, Sones FM Jr. Selective cine coronary arteriography. Correlation with clinical findings in 1,000 patients. *Circulation* 1966;33:901–910.
236. Patel MR, Peterson ED, Dai D, Brennan JM, Redberg RF, Anderson HV, Brindis RG, Douglas PS. Low diagnostic yield of elective coronary angiography. *N Eng J Med* 2010;362:886–895.
237. Holubkov R, Laskey WK, Haviland A, Slater JC, Bourassa MG, Vlachos HA, Cohen AR, Williams DO, Kelsey SF, Detre KM. Angina 1 year after percutaneous coronary intervention: a report from the NHLBI Dynamic Registry. *Am Heart J* 2002;144:826–833.
238. Venkitchalam L, Kip KE, Mulukutla SR, Selzer F, Laskey W, Slater J, Cohen HA, Wilensky RL, Williams DO, Marroquin OC, Sutton-Tyrrell K, Bunker CH, Kelsey SF. Temporal trends in patient-reported angina at 1 year after percutaneous coronary revascularization in the stent era: a report from the National Heart, Lung, and Blood Institute-sponsored 1997–2006 dynamic registry. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2009;2:607–615.
239. Camici PG, Crea F. Coronary microvascular dysfunction. *N Eng J Med* 2003;356:830–840.
240. Panza JA, Laurienzo JM, Curiel RV, Unger EF, Quyyumi AA, Dilsizian V, Cannon RO 3rd. Investigation of the mechanism of chest pain in patients with angiographically normal coronary arteries using transesophageal dobutamine stress echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 1997;29:293–301.
241. Ong P, Athanasiadis A, Mahrholdt H, Borgulya G, Sechtem U, Kaski JC. Increased coronary vasoconstrictor response to acetylcholine in women with chest pain and normal coronary arteriograms (cardiac syndrome X). *Clin Res Cardiol* 2012;101(8):673–681.
242. Yilmaz A, Hill S, Schaufele T, Vohringer M, Geissler A, Sechtem U. Exercise-induced spastic coronary artery occlusion at the site of a moderate stenosis: neither Prinzmetal's angina nor cardiac syndrome X but "Prinzmetal X". *Circulation* 2010;122:e570–e574.
243. Prinzmetal M, Kenamer R, Merliss R, Wada T, Bor N. Angina pectoris. I. A variant form of angina pectoris; preliminary report. *Am J Med* 1959;27:375–388.
244. Sueda S, Kohno H, Fukuda H, Inoue K, Suzuki J, Watanabe K, Ochi T, Uraoka T. Clinical and angiographical characteristics of acetylcholine-induced spasm: relationship to dose of intracoronary injection of acetylcholine. *Coron Artery Dis* 2002;13:231–236.
245. Matsubara T, Tamura Y, Yamazoe M, Hori T, Konno T, Ida T, Higuchi K, Takemoto M, Imai S, Aizawa Y. Correlation between arteriographic and electrocardiographic features during spasm in the left anterior descending coronary artery. *Coron Artery Dis* 1997;8:525–535.
246. Guidelines for diagnosis and treatment of patients with vasospastic angina (coronary spastic angina) (JCS 2008): digest version. *Circ J* 2010;74:1745–1762.
247. Maseri A, Davies G, Hackett D, Kaski JC. Coronary artery spasm and vasoconstriction. The case for a distinction. *Circulation* 1990;81:1983–1991.
248. Mohri M, Koyanagi M, Egashira K, Tagawa H, Ichiki T, Shimokawa H, Takeshita A. Angina pectoris caused by coronary microvascular spasm. *Lancet* 1998;351:1165–1169.
249. Takagi Y, Yasuda S, Takahashi J, Tsunoda R, Ogata Y, Seki A, Sumiyoshi T, Matsui M, Goto T, Tanabe Y, Sueda S, Sato T, Ogawa S, Kubo N, Momomura S, Ogawa H, Shimokawa H, Japanese Coronary Spasm A. Clinical implications of provocation tests for coronary artery spasm: safety, arrhythmic complications, and prognostic impact: multicentre registry study of the Japanese Coronary Spasm Association. *Eur Heart J* 2013;34:258–267.
250. Sueda S, Saeki H, Otani T, Mineoi K, Kondou T, Yano K, Ochi T, Ochi N, Hayashi Y, Tsuruoka T, Kawada H, Matsuda S, Uraoka T. Major complications during spasm provocation tests with an intracoronary injection of acetylcholine. *Am J Cardiol* 2000;85:391–394, A10.
251. Morales MA, Lombardi M, Distante A, Carpeggiani C, Reisenhofer B, L'Abbate A. Ergonovine-echo test to assess the significance of chest pain at rest without ECG changes. *Eur Heart J* 1995;16:1361–1366.
252. Buxton A, Goldberg S, Hirschfeld JW, Wilson J, Mann T, Williams DO, Overlie P, Oliva P. Refractory ergonovine-induced coronary vasospasm: importance of intracoronary nitroglycerin. *Am J Cardiol* 1980;46:329–334.
253. Meyers DG, Neuberger JS, He J. Cardiovascular effect of bans on smoking in public places: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:1249–1255.
254. Lam Tea. IARC Handbooks of Cancer Prevention, Tobacco Control, Vol. 11: Reversal of Risk After Quitting Smoking. IARC, World Health Organization, 2007, 366.
255. Critchley J, Capewell S. Smoking cessation for the secondary prevention of coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2004(1):CD003041.
256. Hubbard R, Lewis S, Smith C, Godfrey C, Smeeth L, Farrington P, Britton J. Use of nicotine replacement therapy and the risk of acute myocardial infarction, stroke, and death. *Tob Control* 2005;14:416–421.
257. Ludvig J, Miner B, Eisenberg MJ. Smoking cessation in patients with coronary artery disease. *Am Heart J* 2005;149:565–572.
258. Rigotti NA, Thorndike AN, Regan S, McKool K, Pasternak RC, Chang Y, Swartz S, Torres-Finnerty N, Emmons KM, Singer DE. Bupropion for smokers hospitalized with acute cardiovascular disease. *Am J Med* 2006;119:1080–1087.
259. Tonstad S, Farsang C, Klaene G, Lewis K, Manolis A, Perruchoud AP, Silagy C, van Spiegel PI, Astbury C, Hider A, Sweet R. Bupropion SR for smoking cessation in smokers with cardiovascular disease: a multicentre, randomised study. *Eur Heart J* 2003;24:946–955.
260. Rigotti NA, Pipe AL, Benowitz NL, Artega C, Garza D, Tonstad S. Efficacy and safety of varenicline for smoking cessation in patients with cardiovascular disease: a randomized trial. *Circulation* 2010;121:221–229.
261. Singh S, Loke YK, Spangler JG, Furberg CD. Risk of serious adverse cardiovascular events associated with varenicline: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ* 2011;183:1359–1366.

262. Filion KB, ElKhoury F, Bielinski M, Schiller I, Dendukuri N, Brophy JM. Omega-3 fatty acids in high-risk cardiovascular patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Cardiovasc Disord* 2010;10:24.
263. Mozaffarian D, Wu JH. Omega-3 fatty acids and cardiovascular disease: effects on risk factors, molecular pathways, and clinical events. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:2047–2067.
264. Kwak SM, Myung SK, Lee YJ, Seo HG. Efficacy of Omega-3 Fatty Acid Supplements (Eicosapentaenoic Acid and Docosahexaenoic Acid) in the Secondary Prevention of Cardiovascular Disease: A Meta-analysis of Randomized, Double-blind, Placebo-Controlled Trials. *Arch Intern Med* 2012;172(9):686–94.
266. Estruch R, Ros E, Salas-Salvado J, Covas MI, Fiol M, Lapetra J, Lamuela-Raventos RM, Serra-Majem L, Pinto X, Basora J, Muñoz MA, Sorlí JV, Martínez JA, Martínez-González MA, the PSL. Primary Prevention of Cardiovascular Disease with a Mediterranean Diet. *N Engl J Med* 2013;368(14):1279–90.
267. Gupta BP, Murad MH, Clifton MM, Prokop L, Nehra A, Kopecky SL. The effect of lifestyle modification and cardiovascular risk factor reduction on erectile dysfunction: a systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med* 2011;171:1797–1803.
268. Kloner R, Padma-Nathan H. Erectile dysfunction in patients with coronary artery disease. *Int J Impot Res* 2005;17:209–215.
269. Russell ST, Khandheria BK, Nehra A. Erectile dysfunction and cardiovascular disease. *Mayo Clin Proc* 2004;79:782–794.
270. Kostis JB, Jackson G, Rosen R, Barrett-Connor E, Billups K, Burnett AL, Carson C 3rd, Cheitlin M, Debusk R, Fonseca V, Ganz P, Goldstein I, Guay A, Hatzichristou D, Hollander JE, Hutter A, Katz S, Kloner RA, Mittleman M, Montorsi F, Montorsi P, Nehra A, Sadovsky R, Shabsigh R. Sexual dysfunction and cardiac risk (the Second Princeton Consensus Conference). *Am J Cardiol* 2005;96:85M–93M.
271. Kohler M, Stradling JR. Mechanisms of vascular damage in obstructive sleep apnea. *Nat Rev Cardiol* 2010;7:677–685.
272. Pasceri V, Patti G, Nusca A, Pristipino C, Richichi G, Di Sciascio G. Randomized trial of atorvastatin for reduction of myocardial damage during coronary intervention: results from the ARMYDA (Atorvastatin for Reduction of Myocardial Damage during Angioplasty) study. *Circulation* 2004;110:674–678.
273. Umpierrez GE, Hellman R, Korytkowski MT, Kosiborod M, Maynard GA, Montori VM, Seley JJ, Van den Bergh G, Endocrine S. Management of hyperglycemia in hospitalized patients in non-critical care setting: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:16–38.
274. Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E, Ambrosioni E, Burnier M, Caulfield MJ, Cifkova R, Clement D, Coca A, Dominiczak A, Erdine S, Fagard R, Farsang C, Grassi G, Haller H, Heagerty A, Kjeldsen SE, Kiowski W, Mallion JM, Manolis A, Narkiewicz K, Nilsson P, Olsen MH, Rahn KH, Redon J, Rodicio J, Ruilope L, Schmieder RE, Struijker-Boudier HA, van Zwieten PA, Viigimaa M, Zanchetti A. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *J Hypertens* 2009;27:2121–2158.
275. Mancia GFR, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Bo'hm M, Christiaens T, Cifkova R, De Backer G, Dominiczak A, Galderisi M, Grobbee DE, Jaarsma T, Kirchhof P, Kjeldsen SE, Laurent S, Manolis AJ, Nilsson PM, Ruilope LM, Schmieder RE, Sirnes PA, Sleight P, Viigimaa M, Waeber B, Zannad F; ESH Scientific Council, Redon J, Dominiczak A, Narkiewicz K, Nilsson PM, Burnier M, Viigimaa M, Ambrosioni E, Caulfield M, Coca A, Olsen MH, Schmieder RE, Tsioufis C, van de Borne P; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG), Zamorano JL, Achenbach S, Baumgartner H, Baj JX, Bueno H, Dean V, Deaton C, Erol C, Fagard R, Ferrari R, Hasdai D, Hoes AW, Kirchhof P, Knuuti J, Kolh P, Lancellotti P, Linhart A, Nihoyannopoulos P, Piepoli MF, Ponikowski P, Sirnes PA, Tamargo JL, Tendera M, Torbicki A, Wijns W, Windecker S; Document Reviewers, Clement DL, Coca A, Gillebert TC, Tendera M, Rosei EA, Ambrosioni E, Anker SD, Baarsachs J, Hitij JB, Caulfield M, De Buyzere M, De Geest S, Derumeaux GA, Erdine S, Farsang C, Funck-Brentano C, Gerc V, Germano G, Gielen S, Haller H, Hoes AW, Jordan J, Kahan T, Komajda M, Lovic D, Mahrholdt H, Olsen MH, Ostergren J, Parati G, Perk J, Polonia J, Popescu BA, Reiner Z, Ryde'n L, Sirenko Y, Stanton A, Struijker-Boudier H, Tsioufis C, van de Borne P, Vlachopoulos C, Volpe M, Wood DA. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2013 [Epub ahead of print] No abstract available.
276. Piepoli MF, Corra U, Benzer W, Bjarnason-Wehrens B, Dendale P, Gaita D, McGee H, Mendes M, Niebauer J, Zwisler AD, Schmid JP. Secondary prevention through cardiac rehabilitation: from knowledge to implementation. A position paper from the Cardiac Rehabilitation Section of the European Association of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2010;17:1–17.
277. Heran BS, Chen JM, Ebrahim S, Moxham T, Oldridge N, Rees K, Thompson DR, Taylor RS. Exercise-based cardiac rehabilitation for coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;7:CD001800.
278. Lawler PR, Filion KB, Eisenberg MJ. Efficacy of exercise-based cardiac rehabilitation post-myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am Heart J* 2011;162:571–584 e2.
279. Nichol KL, Nordin J, Mullooly J, Lask R, Fillbrandt K, Iwane M. Influenza vaccination and reduction in hospitalizations for cardiac disease and stroke among the elderly. *N Engl J Med* 2003;348:1322–1332.
280. Ciszewski A, Biłińska ZT, Brydak LB, Kepka C, Kruk M, Romanowska M, Ksiezycska E, Przyłuski J, Piotrowski W, Maczyska R, Ruzyllo V. Influenza vaccination in secondary prevention from coronary ischaemic events in coronary artery disease: FLUCAD study. *Eur Heart J* 2008;29:1350–1358.
281. Manson JE, Hsia J, Johnson KC, Rossouw JE, Assaf AR, Lasser NL, Trevisan M, Black HR, Heckbert SR, Detrano R, Strickland OL, Wong ND, Crouse JR, Stein E, Cushman M. Estrogen plus progestin and the risk of coronary heart disease. *N Engl J Med* 2003;349:523–534.
282. Rossouw JE, Prentice RL, Manson JE, Wu L, Barad D, Barnabei VM, Ko M, LaCroix AZ, Margolis KL, Stefanick ML. Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. *JAMA* 2002;297:1465–1477.
283. Henderson RA, O'Flynn N. Management of stable angina: summary of NICE guidance. *Heart* 2012;98:500–507.
284. Thadani U, Fung HL, Darke AC, Parker JO. Oral isosorbide dinitrate in angina pectoris: comparison of duration of action in a dose-response relation during acute and sustained therapy. *Am J Cardiol* 1982;49:411–419.
285. Parker JO. Eccentric dosing with isosorbide-5-mononitrate in angina pectoris. *Am J Cardiol* 1993;72:871–876.
286. Chrysant SG, Glasser SP, Bittar N, Shahidi FE, Danisa K, Ibrahim R, Watts LE, Garutti RJ, Ferraresi R, Casareto R. Efficacy and safety of extended-release isosorbide mononitrate for stable effort angina pectoris. *Am J Cardiol* 1993;72:1249–1256.
287. Yusuf S, Wittes J, Friedman L. Overview of results of randomized clinical trials in heart disease. I. Treatments following myocardial infarction. *JAMA* 1988;260:2088–2093.
288. Bangalore S, Steg G, Deedwania P, Crowley K, Eagle KA, Goto S, Ohman EM, Cannon CP, Smith SC, Zeymer U, Hoffman EB, Messerli FH, Bhatt DL, Investigators RR. beta-Blocker use and clinical outcomes in stable outpatients with and without coronary artery disease. *JAMA* 2012;308:1340–1349.
289. Wallace WA, Wellington KL, Chess MA, Liang CS. Comparison of nifedipine gastrointestinal therapeutic system and atenolol on antianginal efficacies and exercise hemodynamic responses in stable angina pectoris. *Am J Cardiol* 1994;73:23–28.
290. de Vries RJ, van den Heuvel AF, Lok DJ, Claessens RJ, Bernink PJ, Pasteuring WH, Kingma JH, Dunselman PH. 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.
291. Fox KM, Mulcahy D, Findlay I, Ford I, Dargie HJ. The Total Ischaemic Burden European Trial (TIBET). Effects of atenolol, nifedipine SR and their combination on the exercise test and the total ischaemic burden in 608 patients with stable angina. The TIBET Study Group. *Eur Heart J* 1996;17:96–103.
292. van de Ven LL, Vermeulen A, Tans JG, Tans AC, Liem KL, Lageweg NC, Lie KI. Which drug to choose for stable angina pectoris: a comparative study between bisoprolol and nitrates. *Int J Cardiol* 1995;47:217–223.
293. Kawamishi DT, Reid CL, Morrison EC, Rahimtoola SH. Response of angina and ischemia to long-term treatment in patients with chronic stable angina: a double-blind randomized individualized dosing trial of nifedipine, propranolol and their combination. *J Am Coll Cardiol* 1992;19:409–417.
294. Meyer TE, Adnams C, Commerford P. Comparison of the efficacy of atenolol and its combination with slow-release nifedipine in chronic stable angina. *Cardiovasc Drugs Ther* 1993;7:909–913.
295. Steffensen R, Grande P, Pedersen F, Haunso S. Effects of atenolol and diltiazem on exercise tolerance and ambulatory ischaemia. *Int J Cardiol* 1993;40:143–153.
296. Parameshwar J, Keegan J, Mulcahy D, Phadke K, Sparrow J, Sutton GC, Fox KM. Atenolol or nifedipine alone is as efficacious in stable angina as their combination: a double blind randomised trial. *Int J Cardiol* 1993;40:135–141.
297. Foale RA. Atenolol versus the fixed combination of atenolol and nifedipine in stable angina pectoris. *Eur Heart J* 1993;14:1369–1374.
298. Rehnqvist N, Hjelm Dahl P, Billing E, Björkander I, Eriksson SV, Forslund L, Held C, Nasman P, Wallen NH. Effects of metoprolol vs verapamil in patients with stable angina pectoris. The Angina Prognosis Study in Stockholm (APStS). *Eur Heart J* 1996;17:76–81.
299. Hjalmarson A, Goldstein S, Fagerberg B, Wedel H, Waagstein F, Kjekshus J, Wikstrand J, El Allaf D, Vitovec J, Aldershvile J, Halinen M, Dietz R, Neuhaus KL, Janosi A, Thorgeirsson G, Dunselman PH, Gullestad L, Kuch J, Herlitz J, Rickenbacher P, Ball S, Gottlieb S, Deedwania P. Effects of controlled-release 3003a ESC Guidelines metoprolol on total mortality, hospitalizations, and well-being in patients with heart failure: the Metoprolol CR/XL Randomized

- Intervention Trial in congestive heart failure (MERIT-HF). MERIT-HF Study Group. *JAMA* 2000;283:1295-1302.
300. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet* 1999;353:9-13.
 301. Packer M, Bristow MR, Cohn JN, Colucci WS, Fowler MB, Gilbert EM, Shusterman NH. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. U.S. Carvedilol Heart Failure Study Group. *N Engl J Med* 1996;334:1349-1355.
 302. Flather MD, Shibata MC, Coats AJ, Van Veldhuisen DJ, Parkhomenko A, Borbola J, Cohen-Solal A, Dumitrascu D, Ferrari R, Lechat P, Soler-Soler J, Tavazzi L, Spinarova L, Toman J, Bohm M, Anker SD, Thompson SG, Poole-Wilson PA. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORES). *Eur Heart J* 2005;26:215-225.
 303. Pepine CJ, Handberg EM, Cooper-DeHoff RM, Marks RG, Kowey P, Messerli FH, Mancia G, Cangiano JL, Garcia-Barreto D, Keltai M, Erdine S, Bristol HA, Kolb HR, Bakris GL, Cohen JD, Parmley WW. A calcium antagonist vs a non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease. The International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST): a randomized controlled trial. *JAMA* 2003;290:2805-2816.
 304. Ried LD, Tueth MJ, Handberg E, Kupfer S, Pepine CJ. A Study of Antihypertensive Drugs and Depressive Symptoms (SADD-Sx) in patients treated with a calcium antagonist versus an atenolol hypertension Treatment Strategy in the International Verapamil SR-Trandolapril Study (INVEST). *Psychosom Med* 2005;67:398-406.
 305. Nissen SE, Tuzcu EM, Libby P, Thompson PD, Ghali M, Garza D, Berman L, Shi H, Buebendorf E, Topol EJ. Effect of antihypertensive agents on cardiovascular events in patients with coronary disease and normal blood pressure: the CAMLOTstudy: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;292:2217-2225.
 306. Frishman WH, Glasser S, Stone P, Deedwania PC, Johnson M, Fakouhi TD. Comparison of controlled-onset, extended-release verapamil with amlodipine and amlodipine plus atenolol on exercise performance and ambulatory ischemia in patients with chronic stable angina pectoris. *Am J Cardiol* 1999;83:507-514.
 307. Tardif JC, Ford I, Tendera M, Bourassa MG, Fox K. Efficacy of ivabradine, a new selective I(f) inhibitor, compared with atenolol in patients with chronic stable angina. *Eur Heart J* 2005;26:2529-2536.
 308. Tardif JC, Ponikowski P, Kahan T. Efficacy of the I(f) current inhibitor ivabradine in patients with chronic stable angina receiving beta-blocker therapy: a 4-month, randomized, placebo-controlled trial. *Eur Heart J* 2009;30:540-548.
 310. Ranexa (Ranolazine). http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000805/WC500045940.pdf (23 August 2013).
 311. Izumiya Y, Kojima S, Kojima S, Araki S, Usuku H, Matsubara J, Sakamoto K, Tsujita K, Nagayoshi Y, Kaikita K, Sugiyama S, Ogawa H. Long-term use of oral nicorandil stabilizes coronary plaque in patients with stable angina pectoris. *Atherosclerosis* 2011;214:415-421.
 312. Tuunanen H, Engblom E, Naum A, Nagren K, Scheinin M, Hesse B, Juhani Airaksinen KE, Nuutila P, Iozzo P, Ukkonen H, Opie LH, Knuuti J. Trimetazidine, a metabolic modulator, has cardiac and extracardiac benefits in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Circulation* 2008;118:1250-1258.
 313. Detry JM, Sellier P, Pennaforte S, Cokkinos D, Dargie H, Mathes P. Trimetazidine: a new concept in the treatment of angina. Comparison with propranolol in patients with stable angina. Trimetazidine European Multicenter Study Group. *Br J Clin Pharmacol* 1994;37:279-288.
 314. El-Kady T, El-Sabban K, Gabaly M, Sabry A, Abdel-Hady S. Effects of trimetazidine on myocardial perfusion and the contractile response of chronically dysfunctional myocardium in ischemic cardiomyopathy: a 24-month study. *Am J Cardiovasc Drugs* 2005;5:271-278.
 315. Questions and answers on the review of medicines containing trimetazidine (20 mg tablets, 35 mg modified release tablet and 20 mg/ml oral solution). http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Trimetazidine_31/WC500129195.pdf (9 March 2012).
 316. Fragasso G, Piatti Md PM, Monti L, Pallosi A, Setola E, Puccetti P, Calori G, Lopaschuk GD, Margonato A. Short- and long-term beneficial effects of trimetazidine in patients with diabetes and ischemic cardiomyopathy. *Am Heart J* 2003;146:e18.
 317. Jerling M. Clinical pharmacokinetics of ranolazine. *Clin Pharmacokinet* 2006;45:469-491.
 318. Timmis AD, Chaitman BR, Crager M. Effects of ranolazine on exercise tolerance and HbA1c in patients with chronic angina and diabetes. *Eur Heart J* 2006;27:42-48.
 319. Morrow DA, Scirica BM, Karwowska-Prokopczuk E, Murphy SA, Budaj A, Varshavsky S, Wolff AA, Skene A, McCabe CH, Braunwald E. Effects of ranolazine on recurrent cardiovascular events in patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes: the MERLIN-TIMI 36 randomized trial. *JAMA* 2007;297:1775-1783.
 320. Morrow DA, Scirica BM, Chaitman BR, McGuire DK, Murphy SA, Karwowska-Prokopczuk E, McCabe CH, Braunwald E. Evaluation of the glycometabolic effects of ranolazine in patients with and without diabetes mellitus in the MERLIN-TIMI 36 randomized controlled trial. *Circulation* 2009;119:2032-2039.
 321. Wilson SR, Scirica BM, Braunwald E, Murphy SA, Karwowska-Prokopczuk E, Buros JL, Chaitman BR, Morrow DA. Efficacy of ranolazine in patients with chronic angina observations from the randomized, double-blind, placebo-controlled MERLIN-TIMI (Metabolic Efficiency With Ranolazine for Less Ischemia in Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes) 36 Trial. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:1510-1516.
 322. Kosiborod M, Arnold SV, Spertus JA, McGuire DK, Li Y, Yue P, Ben-Yehuda O, Katz A, Jones PG, Olmsted A, Belardinelli L, Chaitman BR. Evaluation of Ranolazine in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Chronic Stable Angina. Results from the TERISA randomized clinical trial. *J Am Coll Cardiol* 2013;61(20):2038-45.
 323. Noman A, Ang DS, Ogston S, Lang CC, Struthers AD. Effect of high-dose allopurinol on exercise in patients with chronic stable angina: a randomised, placebo controlled crossover trial. *Lancet* 2010;375:2161-2167.
 324. Opie LH. Allopurinol for heart failure: novel mechanisms. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:809-812.
 325. Wagner F, Gohlke-Barwolf C, Trenk D, Jahnchen E, Roskamm H. Differences in the antiischaemic effects of molsidomine and isosorbide dinitrate (ISDN) during acute and short-term administration in stable angina pectoris. *Eur Heart J* 1991;12:994-999.
 326. Ho JE, Bittner V, Demicco DA, Breazna A, Deedwania PC, Waters DD. Usefulness of heart rate at rest as a predictor of mortality, hospitalization for heart failure, myocardial infarction, and stroke in patients with stable coronary heart disease (Data from the Treating to New Targets [TNT] trial). *Am J Cardiol* 2010;105:905-911.
 327. Kolloch R, Legler UF, Champion A, Cooper-Dehoff RM, Handberg E, Zhou Q, Pepine CJ. Impact of resting heart rate on outcomes in hypertensive patients with coronary artery disease: findings from the International Verapamil-SR/trandolapril Study (INVEST). *Eur Heart J* 2008;29:1327-1334.
 328. Fox K, Ford I, Steg PG, Tendera M, Robertson M, Ferrari R, investigators B. Heart rate as a prognostic risk factor in patients with coronary artery disease and leftventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a subgroup analysis of a randomised controlled trial. *Lancet* 2008;372:817-821.
 329. Opie LH, Horowitz JD. Nitrates and newer anti-anginals. In: *Drugs for the Heart*. 8th ed: Elsevier, 2012.
 330. Short PM, Lipworth SI, Elder DH, Schembri S, Lipworth BJ. Effect of beta blockers in treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a retrospective cohort study. *BMJ* 2011;342:d2549.
 331. Davies RF, Habibi H, Klinke WP, Dessain P, Nadeau C, Phaneuf DC, Lepage S, Raman S, Herbert M, Foris K et al. Effect of amlodipine, atenolol and their combination on myocardial ischemia during treadmill exercise and ambulatory monitoring. Canadian Amlodipine/Atenolol in Silent Ischemia Study (CASIS) Investigators. *J Am Coll Cardiol* 1995;25:619-625.
 332. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy: I: Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. Antiplatelet Trialists' Collaboration. *BMJ* 1994;308:81-106.
 333. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002;324:71-86.
 334. Juul-Moller S, Edvardsson N, Jahnmatz B, Rosen A, Sorensen S, Ombus R. Doubleblind trial of aspirin in primary prevention of myocardial infarction in patients with stable chronic angina pectoris. The Swedish Angina Pectoris Aspirin Trial (SAPAT) Group. *Lancet* 1992;340:1421-1425.
 335. Arandomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. *Lancet* 1996;348:1329-1339.
 336. Gurbel PA, Bliden KP, Butler K, Tantry US, Gesheff T, Wei C, Teng R, Antonino MJ, Patil SB, Karunakaran A, Kereiakes DJ, Parris C, Purdy D, Wilson V, Ledley GS, Storey RF. Randomized double-blind assessment of the ONSET and OFFSET of the antiplatelet effects of ticagrelor versus clopidogrel in patients with stable coronary artery disease: the ONSET/OFFSET study. *Circulation* 2009;120:2577-2585.
 337. Jernberg T, Payne CD, Winters KJ, Darstein C, Brandt JT, Jakubowski JA, Naganuma H, Siegbahn A, Wallentin L. Prasugrel achieves greater inhibition of platelet aggregation and a lower rate of non-responders compared with clopidogrel in aspirin-treated patients with stable coronary artery disease. *Eur Heart J* 2006;27:1166-1173.
 338. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzullo W, Gottlieb S, Neumann FJ, Ardissino D, De Servi S, Murphy SA, Riesmeyer J, Weerakkody G, Gibson CM, Antman EM. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2007;357:2001-2015.

339. Cannon CP, Harrington RA, James S, Ardissino D, Becker RC, Emanuelsson H, Husted S, Katus H, Keltai M, Khurmi NS, Kontny F, Lewis BS, Steg PG, Storey RF, Wojdyla D, Wallentin L. Comparison of ticagrelor with clopidogrel in patients ESC Guidelines 3003b with a planned invasive strategy for acute coronary syndromes (PLATO): a randomised double-blind study. *Lancet* 2010;375:283–293.
340. Roe MT, Armstrong PW, Fox KA, White HD, Prabhakaran D, Goodman SG, Cornel JH, Bhatt DL, Clemmensen P, Martinez F, Ardissino D, Nicolau JC, Boden WE, Gurbel PA, Ruzyllo W, Dalby AJ, McGuire DK, Leiva-Pons JL, Parkhomenko A, Gottlieb S, Topacio GO, Hamm C, Pavlides G, Goudev AR, Oto A, Tseng CD, Merkely B, Gasparovic V, Corbalan R, Cinteza M, McLendon RC, Winters KJ, Brown EB, Lokhnygina Y, Aylward PE, Huber K, Hochman JS, Ohman EM. Prasugrel versus Clopidogrel for Acute Coronary Syndromes without Revascularization. *N Eng J Med* 2012; 367(14):1297–309
341. Morrow DA, Braunwald E, Bonaca MP, Ameriso SF, Dalby AJ, Fish MP, Fox KA, Lipka LJ, Liu X, Nicolau JC, Ophuis AJ, Paolasso E, Scirica BM, Spinar J, Theroux P, Wiviott SD, Strony J, Murphy SA. Vorapaxar in the secondary prevention of atherothrombotic events. *N Eng J Med* 2012;366:1404–1413.
342. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Eng J Med* 2001;345:494–502.
343. Bhatt DL, Fox KA, Hacke V, Berger PB, Black HR, BodenWE, Cacoub P, Cohen EA, Creager MA, Easton JD, Flather MD, Haffner SM, Hamm CV, Hankey GJ, Johnston SC, Mak KH, Mas JL, Montalescot G, Pearson TA, Steg PG, Steinhubl SR, Weber MA, Brennan DM, Fabry-Ribaudo L, Booth J, Topol EJ. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Eng J Med* 2006;354:1706–1717.
344. Bhatt DL, Flather MD, Hacke V, Berger PB, Black HR, Boden WE, Cacoub P, Cohen EA, Creager MA, Easton JD, Hamm CV, Hankey GJ, Johnston SC, Mak KH, Mas JL, Montalescot G, Pearson TA, Steg PG, Steinhubl SR, Weber MA, Fabry-Ribaudo L, Hu T, Topol EJ, Fox KA. Patients with prior myocardial infarction, stroke, or symptomatic peripheral arterial disease in the CHARISMA trial. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:1982–1988.
345. Scirica BM, Bonaca MP, Braunwald E, De Ferrari GM, Isaza D, Lewis BS, Mehrhof F, Merlini PA, Murphy SA, Sabatine MS, Tendera M, Van de Werf F, Wilcox R, Morrow DA, Investigators TRAdP-TSC. Vorapaxar for secondary prevention of thrombotic events for patients with previous myocardial infarction: a prespecified subgroup analysis of the TRA 2 degrees P-TIMI 50 trial. *Lancet* 2012;380:1317–1324.
346. Mega JL, Simon T, Collet JP, Anderson JL, Antman EM, Bliden K, Cannon CP, Danchin N, Giusti B, Gurbel P, Horne BD, Hulot JS, Kastrati A, Montalescot G, Neumann FJ, Shen L, Sibbing D, Steg PG, Trenk D, Wiviott SD, Sabatine MS. Reduced-function CYP2C19 genotype and risk of adverse clinical outcomes among patients treated with clopidogrel predominantly for PCI: a meta-analysis. *JAMA* 2010;304:1821–1830.
347. Collet JP, Cuisset T, Range G, Cayla G, Elhadad S, Pouillot C, Henry P, Motreff P, Carrie D, Boueri Z, Belle L, Van Belle E, Rousseau H, Aubry P, Monsegu J, Sabouret P, O'Connor SA, Abtan J, Kerneis M, Saint-Etienne C, Barthelemy O, Beygui F, Silvain J, Vicaut E, Montalescot G, Investigators A. Bedside monitoring to adjust antiplatelet therapy for coronary stenting. *N Eng J Med* 2012;367: 2100–2109.
348. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. The SOLVD Investigators. *N Eng J Med* 1991;325:293–302.
349. Pfeffer MA, Braunwald E, Moye LA, Basta L, Brown EJ Jr., Cuddy TE, Davis BR, Geltman EM, Goldman S, FlakerGC et al. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the survival and ventricular enlargement trial. The SAVE Investigators. *N Eng J Med* 1992;327:669–677.
350. Flather MD, Yusuf S, Kober L, Pfeffer M, Hall A, Murray G, Torp-Pedersen C, Ball S, Pogue J, Moye L, Braunwald E. Long-term ACE-inhibitor therapy in patients with heart failure or left-ventricular dysfunction: a systematic overview of data from individual patients. ACE-Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. *Lancet* 2000;355:1575–1581.
351. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Eng J Med* 2000;342:145–153.
352. Fox KM. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet* 2003;362:782–788.
353. Dagenais GR, Pogue J, Fox K, Simoons ML, Yusuf S. Angiotensin-converting-enzyme inhibitors in stable vascular disease without left ventricular systolic dysfunction or heart failure: a combined analysis of three trials. *Lancet* 2006;368:581–588.
354. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Woodward M, Billot L, Harrap S, Poulter N, Marre M, Cooper M, Glasziou P, Grobbee DE, Hamet P, Heller S, Liu LS, Mancia G, Mogensen CE, Pan CY, Rodgers A, Williams B. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007;370:829–840.
355. Braunwald E, Domanski MJ, Fowler SE, Geller NL, Gersh BJ, Hsia J, Pfeffer MA, Rice MM, Rosenberg YD, Rouleau JL, Investigators PT. Angiotensin-converting-enzyme inhibition in stable coronary artery disease. *N Eng J Med* 2004;351:2058–2068.
356. Dahlof B, Sever PS, Poulter NR, Wedel H, Beevers DG, Caulfield M, Collins R, Kjeldsen SE, Kristinsson A, McInnes GT, Mehlsen J, Nieminen M, O'Brien E, Ostergren J. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial- Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366:895–906.
357. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, Dahlöf B, Pitt B, Shi V, Hester A, Gupta J, Gatlin M, Velazquez EJ. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Eng J Med* 2008;359:2417–2428.
358. Yusuf S, Teo KK, Pogue J, Dyal L, Copland I, Schumacher H, Dagenais G, Sleight P, Anderson C. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Eng J Med* 2008;358:1547–1559.
359. Mann JF, Schmieder RE, McQueen N, Dyal L, Schumacher H, Pogue J, Wang X, Maggioni A, Budaj A, Chaitiraphan S, Dickstein K, Keltai M, Metsarinne K, Oto A, Parkhomenko A, Piegas LS, Svendsen TL, Teo KK, Yusuf S. Renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both, in people at high vascular risk (the ONTARGET study): a multicentre, randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet* 2008;372:547–553.
360. Pitt B, Remme W, Zannad F, Neaton J, Martinez F, Roniker B, Bittman R, Hurler S, Kleiman J, Gatlin M. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Eng J Med* 2003;348:1309–1321.
361. Mukherjee D, Nissen SE, Topol EJ. Risk of cardiovascular events associated with selective COX-2 inhibitors. *JAMA* 2001;286:954–959.
362. Bresalier RS, Sandler RS, Quan H, Bolognese JA, Oxenius B, Horgan K, Lines C, Riddell R, Morton D, Lanas A, Konstam MA, Baron JA. Cardiovascular events associated with rofecoxib in a colorectal adenoma chemoprevention trial. *N Eng J Med* 2005;352:1092–1102.
363. Solomon SD, McMurray JJ, Pfeffer MA, Wittes J, Fowler R, Finn P, Anderson WF, Zauber A, Hawke E, Bertagnolini M. Cardiovascular risk associated with celecoxib in a clinical trial for colorectal adenoma prevention. *N Eng J Med* 2005;352:1071–1080.
365. Sueda S, Kohno H, Fukuda H, Watanabe K, Ochi N, Kawada H, Uraoka T. Limitations of medical therapy in patients with pure coronary spastic angina. *Chest* 2003;123:380–386.
366. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy: III: Reduction in venous thrombosis and pulmonary embolism by antiplatelet prophylaxis among surgical and medical patients. Antiplatelet Trialists' Collaboration. *BMJ* 1994;308:235–246.
367. Cannon RO 3rd, Watson RM, Rosing DR, Epstein SE. Efficacy of calcium channel blocker therapy for angina pectoris resulting from small-vessel coronary artery disease and abnormal vasodilator reserve. *Am J Cardiol* 1985;56:242–246.
368. Chen JW, Lee WL, Hsu NW, Lin SJ, Ting CT, Wang SP, Chang MS. Effects of short-term treatment of nicorandil on exercise-induced myocardial ischemia and abnormal cardiac autonomic activity in microvascular angina. *Am J Cardiol* 1997;80:32–38.
369. Albertsson PA, Emanuelsson H, Milsom I. Beneficial effect of treatment with transdermal estradiol-17-beta on exercise-induced angina and ST-segment depression in syndrome X. *Int J Cardiol* 1996;54:13–20.
371. Fabian E, Varga A, Picano E, Vajo Z, Ronaszeki A, Csanady M. Effect of simvastatin on endothelial function in cardiac syndrome X patients. *Am J Cardiol* 2004;94:652–655.
372. Lanza GA, Colonna G, Pasceri V, Maseri A. Atenolol versus amlodipine versus isosorbide-5-mononitrate on anginal symptoms in syndrome X. *Am J Cardiol* 1999;84:854–856, A8.
373. Emdin M, Picano E, Lattanzi F, L'Abbate A. Improved exercise capacity with acute aminophylline administration in patients with syndrome X. *J Am Coll Cardiol* 1989;14:1450–1453.
374. Cannon RO 3rd, Quyyumi AA, Mincemoyer R, Stine AM, Gracely RH, Smith WB, Geraci MF, Black BC, Uhde TV, Wacławski MA et al. Imipramine in patients with chest pain despite normal coronary angiograms. *N Eng J Med* 1994;330:1411–1417.
375. Sgueglia GA, Sestito A, Spinelli A, Cioni B, Infusino F, Papacci F, Bellocchi F, Meglio M, Crea F, Lanza GA. Long-term follow-up of patients with cardiac syndrome X treated by spinal cord stimulation. *Heart* 2007;93:591–597.
376. Yasue H, Takizawa A, Nagao M, Nishida S, Horie M, Kubota J, Omote S, Takao K, Okumura K. Long-term prognosis for patients with variant angina and influential factors. *Circulation* 1988;78:1–9.

377. Frenneaux M, Kaski JC, Brown M, Maseri A. Refractory variant angina relieved by guanethidine and clonidine. *Am J Cardiol* 1988;62:832–833. 3003c ESC Guidelines
378. Gaspardone A, Tomai F, Versaci F, Ghini AS, Polisca P, Crea F, Chiariello L, Giordano PA. Coronary artery stent placement in patients with variant angina refractory to medical treatment. *Am J Cardiol* 1999;84:96–98, A8.
379. Abbate A, Hamza M, Cassano AD, Melchior R, Roberts C, Grizzard J, Shah K, Hastillo A, Kasirajan V, Crea F, Lanza GA, Vetrovec GW. Sympathectomy as a treatment for refractory coronary artery spasm. *Int J Cardiol* 2012;161(1):s7–9.
380. Montalescot G, White HD, Gallo R, Cohen M, Steg PG, Aylward PE, Bode C, Chiariello M, King SB 3rd, Harrington RA, Desmet WJ, Macaya C, Steinhilb SR. Enoxaparin versus unfractionated heparin in elective percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med* 2006;355:1006–1017.
381. Lincoff AM, Bittl JA, Harrington RA, Feit F, Kleiman NS, Jackman JD, Sarembock IJ, Cohen DJ, Spriggs D, Ebrahimi R, Keren G, Carr J, Cohen EA, Betriu A, Desmet W, Kereiakes DJ, Rutsch W, Wilcox RG, de Feyter PJ, Vahanian A, Topol EJ. Bivalirudin and provisional glycoprotein IIb/IIIa blockade compared with heparin and planned glycoprotein IIb/IIIa blockade during percutaneous coronary intervention: REPLACE-2 randomized trial. *JAMA* 2003;289:853–863.
382. Singh M, Gersh BJ, Lennon RJ, Ting HH, Holmes DR Jr, Doyle BJ, Rihal CS. Outcomes of a system-wide protocol for elective and nonelective coronary angioplasty at sites without on-site surgery: the Mayo Clinic experience. *Mayo Clin Proc* 2009;84:501–508.
383. Stettler C, Wandel S, Allemann S, Kastrati A, Morice MC, Schomig A, Pfisterer ME, Stone GW, Leon MB, de Lezo JS, Goy JJ, Park SJ, Sabate M, Suttrop MJ, Kelbaek H, Spaulding C, Menicelli M, Vermeersch P, Dirksen MT, Cervinka P, Petronio AS, Nordmann AJ, Diem P, Meier B, Zwahlen M, Reichenbach S, Trelle S, Windecker S, Juni P. Outcomes associated with drug-eluting and bare-metal stents: a collaborative network meta-analysis. *Lancet* 2007;370:937–948.
384. Schomig A, Dibra A, Windecker S, Mehilli J, Suarez de Lezo J, Kaiser C, Park SJ, Goy JJ, Lee JH, Di Lorenzo E, Wu J, Juni P, Pfisterer ME, Meier B, Kastrati A. A meta-analysis of 16 randomized trials of sirolimus-eluting stents versus paclitaxel-eluting stents in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:1373–1380.
385. Sarno G, Lagerqvist B, Frobert O, Nilsson J, Olivecrona G, Omerovic E, Saleh N, Venetznos D, James S. Lower risk of stent thrombosis and restenosis with unrestricted use of 'new-generation' drug-eluting stents: a report from the nationwide Swedish Coronary Angiography and Angioplasty Registry (SCAAR). *Eur Heart J* 2012;33:606–613.
386. Bellemain-Appaix A, O'Connor SA, Silvain J, Cucherat M, Beygui F, Barthelémy O, Collet JP, Jacq L, Bernasconi F, Montalescot G, Group A. Association of clopidogrel pretreatment with mortality, cardiovascular events, and major bleeding among patients undergoing percutaneous coronary intervention: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2012;308:2507–2516.
387. Widimsky P, Motovska Z, Kala SS, Pudil P, Holm R, Petr F, Bilkova R, Skalicka D, Kuchynka H, Poloczek P, Miklik M, Maly R, Aschermann MM; Prague-Trial Investigators. Clopidogrel pre-treatment in stable angina: for all patients. 6 h before elective coronary angiography or only for angiographically selected patients a few minutes before PCI? A randomized multicentre trial PRAGUE-8. *Eur Heart J* 2008;29:1495–1503.
388. Steinhilb SR, Berger PB, Mann JT 3rd, Fry ET, DeLago A, Wilmer C, Topol EJ; CREDO Investigators. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288:2411–2420.
389. Iakovou I, Schmidt T, Bonizzi G, Ge L, Sangiorgi GM, Stankovic G, Airoldi F, Chieffo A, Montorfano M, Carlino M, Michei I, Corvaja N, Briguori C, Gerckens U, Grube E, Colombo A. Incidence, predictors, and outcome of thrombosis after successful implantation of drug-eluting stents. *JAMA* 2005;293:2126–2130.
390. Eisenberg MJ, Richard PR, Libersan D, Filion KB. Safety of short-term discontinuation of antiplatelet therapy in patients with drug-eluting stents. *Circulation* 2009;119:1634–1642.
391. Stefanini GG, Kalesan B, Serruys PW, Heg D, Buszman P, Linke A, Ischinger T, Klaus V, Eberli F, Wijns W, Morice MC, Di Mario C, Corti R, Antoni D, Sohn HY, Eerdmans P, van Es GA, Meier B, Windecker S, Juni P. Long-term clinical outcomes of biodegradable polymer sirolimus-eluting stents versus durable polymer sirolimus-eluting stents in patients with coronary artery disease (LEADERS): 4 year follow-up of a randomised non-inferiority trial. *Lancet* 2011;378:1940–1948.
392. Baber U, Mehran R, Sharma SK, Brar S, Yu J, Suh JW, Kim HS, Park SJ, Kastrati A, de Waha A, Krishnan P, Moreno P, Sweeney J, Kim MC, Suleman J, Pyo R, Wiley J, Kovacic J, Kini AS, Dangas GD. Impact of the everolimus-eluting stent on stent thrombosis: a meta-analysis of 13 randomized trials. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:1569–1577.
393. Airoldi F, Colombo A, Morici N, Latib A, Cosgrave J, Buellesfeld L, Bonizzi G, Carlino M, Gerckens U, Godino C, Melzi G, Michei I, Montorfano M, Sangiorgi GM, Qasim A, Chieffo A, Briguori C, Grube E. Incidence and predictors of drug-eluting stent thrombosis during and after discontinuation of thienopyridine treatment. *Circulation* 2007;116:745–754.
394. Schulz S, Schuster T, Mehilli J, Byrne RA, Ellert J, Massberg S, Goedel J, Bruskin O, Ulm K, Schomig A, Kastrati A. Stent thrombosis after drug-eluting stent implantation: incidence, timing, and relation to discontinuation of clopidogrel therapy over a 4-year period. *Eur Heart J* 2009;30:2714–2721.
395. Valgimigli M, Campo G, Monti M, Vranckx P, Percoco G, Tumscitz C, Castriota F, Colombo F, Tebaldi M, Fuca G, Kubbaeh M, Cangiano E, Minarelli M, Scalone A, Cavazza C, Frangione A, Borghesi M, Marchesini J, Parrinello G, Ferrari R. Short-term versus long-term duration of dual-antiplatelet therapy after coronary stenting: a randomized multicenter trial. *Circulation* 2012;125:2015–2026.
396. Gwon HC, Hahn JY, Park KW, Song YB, Chae IH, Lim DS, Han KR, Choi JH, Choi SH, Kang HJ, Koo BK, Ahn T, Yoon JH, Jeong MH, Hong TJ, Chung WY, Choi YJ, Hur SH, Kwon HM, Jeon DW, Kim BO, Park SH, Lee NH, Jeon HK, Jang Y, Kim HS. Six-month versus 12-month dual antiplatelet therapy after implantation of drug-eluting stents: the Efficacy of Xience/Promus Versus Cypher to Reduce Late Loss After Stenting (EXCELLENT) randomized, multicenter study. *Circulation* 2012;125:505–513.
397. Dewilde WJ, Oirbans T, Verheugt FW, Kelder JC, De Smet BJ, Herrman JP, Adriaenssens T, Vrolix M, Heestermaas AA, Vis MM, Tijssen JG, van't Hof AW, ten Berg JM, investigators Ws. Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anticoagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention: an open-label, randomised, controlled trial. *Lancet* 2013;381:1107–1115.
398. Price MJ, Berger PB, Teirstein PS, Tanguay JF, Angiolillo DJ, Spriggs D, Puri S, Robbins M, Garratt KN, Bertrand OF, Stillabower ME, Aragon JR, Kandzari DE, Stinis CT, Lee MS, Manoukian SV, Cannon CP, Schork NJ, Topol EJ; GRAVITAS Investigators. Standard- vs high-dose clopidogrel based on platelet function testing after percutaneous coronary intervention: the GRAVITAS randomized trial. *JAMA* 2011;305:1097–1105.
399. Pijls NH, Fearon WF, Tonino PA, Siebert U, Ikeno F, Bornschein B, van't Veer M, Klauss V, Manoharan G, Engstrom T, Oldroyd KG, Ver Lee PN, MacCarthy PA, De Bruyne B. Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention in patients with multivessel coronary artery disease: 2-year follow-up of the FAME (Fractional Flow Reserve Versus Angiography for Multivessel Evaluation) study. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:177–184.
400. de Bruyne B, Pijls NH, Kalesan B, Barbato E, Tonino PA, Piroth Z, Jagic N, Mo-Bius-Winckler S, Rioufol G, Witt N, Kala P, MacCarthy P, Engstrom T, Oldroyd KG, Mavromatis K, Manoharan G, Verlee P, Frobert O, Curzen N, Johnson JB, Juni P, Fearon WF. Fractional flow reserve-guided PCI versus medical therapy in stable coronary disease. *N Engl J Med* 2012;367:991–1001.
401. Hamilos M, Muller O, Cuisset T, Ntalianis A, Chlouverakis G, Sarno G, Nelis O, Bartunek J, Vanderheyden M, Wyffels E, Barbato E, Heyndrickx GR, Wijns W, De Bruyne B. Long-term clinical outcome after fractional flow reserve-guided treatment in patients with angiographically equivocal left main coronary artery stenosis. *Circulation* 2009;120:1505–1512.
402. Ntalianis A, Sels JW, Davidavicius G, Tanaka N, Muller O, Trana C, Barbato E, Hamilos M, Mangiacapra F, Heyndrickx GR, Wijns W, Pijls NH, De Bruyne B. Fractional flow reserve for the assessment of nonculprit coronary artery stenoses in patients with acute myocardial infarction. *JACC Cardiovasc Interv* 2010;3:1274–1281.
403. Jasti V, Ivan E, Yalamanchili V, Wongpraparut N, Leesar MA. Correlations between fractional flow reserve and intravascular ultrasound in patients with an ambiguous left main coronary artery stenosis. *Circulation* 2004;110:2831–2836.
404. Barlis P, Schmitt JM. Current and future developments in intracoronary optical coherence tomography imaging. *EuroIntervention* 2009;4:529–533.
405. Pijls NH, van Schaardenburgh P, Manoharan G, Boersma E, Bech JW, van't Veer M, Bar F, Hoorntje J, Koolen J, Wijns W, de Bruyne B. Percutaneous coronary intervention of functionally nonsignificant stenosis: 5-year follow-up of the DEFER Study. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:2105–2111.
406. Prati F, Regar E, Mintz GS, Arbustini E, Di Mario C, Jang IK, Akasaka T, Costa M, Guagliumi G, Grube E, Ozaki Y, Pinto F, Serruys PW. Expert review document on methodology, terminology, and clinical applications of optical coherence tomography: physical principles, methodology of image acquisition, and clinical application for assessment of coronary arteries and atherosclerosis. *Eur Heart J* 2010;31:401–415.
407. Loop FD, Lytle BW, Cosgrove DM, Stewart RW, Goormastic M, Williams GW, Golding LA, Gill CC, Taylor PC, Sheldon WC et al. Influence of the internal-mammary-artery graft on 10-year survival and other cardiac events. *N Engl J Med* 1986;314:1–6.
408. Endo M, Nishida H, Tomizawa Y, Kasanuki H. Benefit of bilateral over single internal mammary artery grafts for multiple coronary artery bypass grafting. *Circulation* 2001;104:2164–2170.
409. Dion R, Glineur D, Derouck D, Verhelst R, Noirhomme P, El Khoury G, Degraeve E, Hanet C. Long-term clinical and angiographic follow-up of sequential internal thoracic artery grafting. *Eur J Cardiothorac Surg* 2000;17:407–414. ESC Guidelines 3003d

410. Taggart DP, D'Amico R, Altman DG. Effect of arterial revascularisation on survival: a systematic review of studies comparing bilateral and single internal mammary arteries. *Lancet* 2001;358:870–875.
411. Grau JB, Ferrari G, Mak AW, Shaw RE, Brizzio ME, Mindich BP, Strobeck J, Zapolski A. Propensity matched analysis of bilateral internal mammary artery versus single left internal mammary artery grafting at 17-year follow-up: validation of a contemporary surgical experience. *Eur J Cardiothorac Surg* 2012;41:770–775;discussion 776.
412. Kurlansky PA, Traad EA, Dorman MJ, Galbut DL, Zucker M, Ebra G. Thirty-year follow-up defines survival benefit for second internal mammary artery in propensity-matched groups. *Ann Thorac Surg* 2010;90:101–108.
413. Taggart DP, Altman DG, Gray AM, Lees B, Nugara F, Yu LM, Campbell H, Flather M. Randomized trial to compare bilateral vs. single internal mammary coronary artery bypass grafting: 1-year results of the Arterial Revascularisation Trial (ART). *Eur Heart J* 2010;31:2470–2481.
414. Athanasiou T, Saso S, Rao C, Veht J, Grapsa J, Dunning J, Lemma M, Casula R. Radial artery versus saphenous vein conduits for coronary artery bypass surgery: forty years of competition: which conduit offers better patency? A systematic review and meta-analysis. *Eur J Cardiothorac Surg* 2011;40:208–220.
415. Benedetto U, Angeloni E, Refice S, Sinatra R. Radial artery versus saphenous vein graft patency: meta-analysis of randomized controlled trials. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010;139:229–231.
416. Collins P, Webb CM, Chong CF, Moat NE. Radial artery versus saphenous vein patency randomized trial: five-year angiographic follow-up. *Circulation* 2008;117:2859–2864.
417. Deb S, Cohen EA, Singh SK, Une D, Laupacis A, Fremes SE. Radial artery and saphenous vein patency more than 5 years after coronary artery bypass surgery: results from RAPS (Radial Artery Patency Study). *J Am Coll Cardiol* 2012;60:28–35.
418. Takagi H, Tanabashi T, Kawai N, Kato T, Umemoto T. Off-pump coronary artery bypass sacrifices graft patency: meta-analysis of randomized trials. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007;133:e2–e3.
419. Shroyer AL, Grover FL, Hattler B, Collins JF, McDonald GO, Kozora E, Lucke JC, Baltz JH, Novitzky D. On-pump versus off-pump coronary-artery bypass surgery. *N Engl J Med* 2009;361:1827–1837.
420. Buffolo E, Andrade JC, Succi JE, Leao LE, Cueva C, Branco JN, Gallucci C. [Direct revascularization of the myocardium without extracorporeal circulation. Description of the technic and preliminary results]. *Arq Bras Cardiol* 1982;38:365–373.
421. Lamy A, Devereaux PJ, Prabhakaran D, Taggart DP, Hu S, Paolasso E, Straka Z, Piegas LS, Akar AR, Jain AR, Noiseux N, Padmanabhan C, Bahamondes JC, Novick RJ, Vajjanath P, Reddy S, Tao L, Olavegogeochea PA, Airan B, Sulling TA, Whitlock RP, Ou Y, Ng J, Chrolavicius S, Yusuf S. Off-pump or on-pump coronary-artery bypass grafting at 30 days. *N Engl J Med* 2012;366:1489–1497.
422. Afilalaj, Rasti M, Ohayon SM, Shimony A, Eisenberg MJ. Off-pump vs. on-pump coronary artery bypass surgery: an updated meta-analysis and meta-regression of randomized trials. *Eur Heart J* 2012;33:1257–1267.
423. Hannan EL, Wu C, Smith CR, Higgins RS, Carlson RE, Culliford AT, Gold JP, Jones RH. Off-pump versus on-pump coronary artery bypass graft surgery: differences in short-term outcomes and in long-term mortality and need for subsequent revascularization. *Circulation* 2007;116:1145–1152.
424. Puskas JD, Thourani VH, Kilgo P, Cooper W, Vassiliades T, Vega JD, Morris C, Chen E, Schmotzer BJ, Guyton R, Latouf OM. Off-pump coronary artery bypass disproportionately benefits high-risk patients. *Ann Thorac Surg* 2009;88:1142–1147.
425. Kuss O, von Salviati B, Borgermann J. Off-pump versus on-pump coronary artery bypass grafting: a systematic review and meta-analysis of propensity score analyses. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010;140:829–835; 835 e1–e13.
426. Farkouh ME, Domanski M, Sleeper LA, Siami FS, Dangas G, Mack M, Yang M, Cohen DJ, Rosenberg Y, Solomon SD, Desai AS, Gersh BJ, Magnuson EA, Lansky A, Boineau R, Weinberger J, Ramanathan K, Sousa JE, Rankin J, Bhargava B, Buse J, Hueb W, Smith CR, Muratov V, Bansilal S, King S 3rd, Bertrand M, Fuster V; FREEDOM Trial Investigators. Strategies for multivessel revascularization in patients with diabetes. *N Engl J Med* 2012;367:2375–2384.
427. Serruys PW, Morice MC, Kappetein AP, Colombo A, Holmes DR, Mack MJ, Stahle E, Feldman TE, van den Brand M, Bass EJ, Van Dyck N, Leadley K, Dawkins KD, Mohr FW. Percutaneous coronary intervention versus coronary-artery bypass grafting for severe coronary artery disease. *N Engl J Med* 2009;360:961–972.
428. Serruys PW, Onuma Y, Garg S, Sarno G, van den Brand M, Kappetein AP, Van Dyck N, Mack M, Holmes D, Feldman T, Morice MC, Colombo A, Bass E, Leadley K, Dawkins KD, van Es GA, Morel MA, Mohr FW. Assessment of the SYNTAX score in the Syntax study. *EuroIntervention* 2009;5:50–56.
429. Bonow RO, Maurer G, Lee KL, Holly TA, Binkley PF, Desvigne-Nickens P, Drozdz J, Farsky PS, Feldman AM, Doenst T, Michler RE, Berman DS, Nicolau JC, Pellikka PA, Wrobel K, Alotti N, Asch FM, Favaloro LE, She L, Velazquez EJ, Jones RH, Panza JA. Myocardial viability and survival in ischemic left ventricular dysfunction. *N Engl J Med* 2011;364:1617–1625.
430. Velazquez EJ, Lee KL, Deja MA, Jain A, Sopko G, Marchenko A, Ali IS, Pohost G, Gradinar S, Abraham WT, Yui M, Prabhakaran D, Szwed H, Ferrazzi P, Petrie MC, O'Connor CM, Panchavinnin P, She L, Bonow RO, Rankin GR, Jones RH, Rouleau JL. Coronary artery bypass surgery in patients with left ventricular dysfunction. *N Engl J Med* 2011;364:1607–1616.
431. Erne P, Schoenenberger AW, Burckhardt D, Zuber M, Kiowski W, Buser PT, Dubach P, Resink TJ, Pfisterer M. Effects of percutaneous coronary interventions in silent ischemia after myocardial infarction: the SWISS II randomized controlled trial. *JAMA* 2007;297:1985–1991.
432. Madsen JK, Grande P, Saunamaki K, Thaysen P, Kassis E, Eriksen U, Rasmussen K, Haunso S, Nielsen TT, Haghfelt T, Fritz-Hansen P, Hjelm E, Paulsen PK, Alstrup P, Arendrup H, Niebuhr-Jorgensen U, Andersen LI. Danish multicenter randomized study of invasive versus conservative treatment in patients with inducible ischemia after thrombolysis in acute myocardial infarction (DANAMI). DANish trial in Acute Myocardial Infarction. *Circulation* 1997;96:748–755.
433. Madsen JK, Nielsen TT, Grande P, Eriksen UH, Saunamaki K, Thaysen P, Kassis E, Rasmussen K, Haunso S, Haghfelt T, Fritz-Hansen P, Hjelm E, Paulsen PK, Alstrup P, Arendrup H, Niebuhr-Jorgensen U, Andersen LI. Revascularization compared to medical treatment in patients with silent vs. symptomatic residual ischemia after thrombolysed myocardial infarction: the DANAMI study. *Cardiology* 2007;108:243–251.
434. Hochman JS, Lamas GA, Buller CE, Dzavik V, Reynolds HR, Abramsky SJ, Forman S, Ruzyllo W, Maggioni AP, White H, Sadowski Z, Carvalho AC, Rankin JM, Renkin JP, Steg PG, Mascette AM, Sopko G, Pfisterer ME, Leor J, Fridrich V, Mark DB, Knatterud GL. Coronary intervention for persistent occlusion after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2006;355:2395–2407.
435. Yousef ZR, Redwood SR, Bucknall CA, Sulke AN, Marber MS. Late intervention after anterior myocardial infarction: effects on left ventricular size, function, quality of life, and exercise tolerance: results of the Open Artery Trial (TOAT Study). *J Am Coll Cardiol* 2002;40:869–876.
436. Steg PG, Thuair C, Himpert D, Carrie D, Champagne S, Coisne D, Khalife K, Cazaux P, Logeart D, Slama M, Spaulding C, Cohen A, Tirouvanziam A, Montely JM, Rodriguez RM, Garbarz E, Wijns W, Durand-Zaleski I, Porcher R, Brucker L, Chevret S, Chastang C. DECOPI (DEsobstruction COronaire en Post-Infarctus): a randomized multi-centre trial of occluded artery angioplasty after acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2004;25:2187–2194.
437. The TIMI Study Group. Comparison of invasive and conservative strategies after treatment with intravenous tissue plasminogen activator in acute myocardial infarction. Results of the thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) phase II trial. *N Engl J Med* 1989;320:618–627.
438. SWIFT trial of delayed elective intervention v conservative treatment after thrombolysis with anistreplase in acute myocardial infarction. SWIFT (Should We Intervene Following Thrombolysis?) Trial Study Group. *BMJ* 1991;302:555–560.
439. Barbash GI, Roth A, Hod H, Modan M, Miller HI, Rath S, Zahav YH, Keren G, Motro M, Shachar A et al. Randomized controlled trial of late in-hospital angiography and angioplasty versus conservative management after treatment with recombinant tissue-type plasminogen activator in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1990;66:538–545.
440. Verheugt FW. Lyse now, stent later: the grace of GRACIA. *Lancet* 2004;364:1014–1015.
441. Collet JP, Montalescot G, Le May M, Borentain M, Gershlick A. Percutaneous coronary intervention after fibrinolysis: a multiple meta-analyses approach according to the type of strategy. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:1326–1335.
442. Pfisterer ME, Zellweger MJ, Gersh BJ. Management of stable coronary artery disease. *Lancet* 2010;375:763–772.
443. Cassar A, Holmes DR Jr, Rihal CS, Gersh BJ. Chronic coronary artery disease: diagnosis and management. *Mayo Clin Proc* 2009;84:1130–1146.
444. Kaiser GC, Davis KB, Fisher LD, Myers WO, Foster ED, Passamani ER, Gillespie MJ. Survival following coronary artery bypass grafting in patients with severe angina pectoris (CASS). An observational study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1985;89:513–524.
445. Yusuf S, Zucker D, Chalmers TC. Ten-year results of the randomized control trials of coronary artery bypass graft surgery: tabular data compiled by the collaborative effort of the original trial investigators. Part I of 2. *Online J Curr Clin Trials* 1994;Doc No 145.
446. Jones RH, Kesler K, Phillips HR 3rd, Mark DB, Smith PK, Nelson CL, Newman MF, Reves JG, Anderson RW, Califf RM. Long-term survival benefits of coronary artery bypass grafting and percutaneous transluminal angioplasty in patients with coronary artery disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996;111:1013–1125.
447. Rihal CS, Raco DL, Gersh BJ, Yusuf S. Indications for coronary artery bypass surgery and percutaneous coronary intervention in chronic stable angina: review of the evidence and methodological considerations. *Circulation* 2003;108:2439–2445. 3003e ESC Guidelines

448. Vlietstra RE, Assad-Morell JL, Frye RL, Elveback LR, Connolly DC, Ritman EL, Pluth JR, Barnhorst DA, Danielson GK, Wallace RB. Survival predictors in coronary artery disease. Medical and surgical comparisons. *Mayo Clin Proc* 1977;52:85-90.
449. Alderman EL, Fisher LD, Litwin P, Kaiser GC, Myers WO, Maynard C, Levine F, Schloss M. Results of coronary artery surgery in patients with poor left ventricular function (CASS). *Circulation* 1983;68:785-795.
450. O'Connor CM, Velazquez EJ, Gardner LH, Smith PK, Newman MF, Landolfo KP, Lee KL, Califf RM, Jones RH. Comparison of coronary artery bypass grafting versus medical therapy on long-term outcome in patients with ischemic cardiomyopathy (a 25-year experience from the Duke Cardiovascular Disease Databank). *Am J Cardiol* 2002;90:101-107.
451. Tarakji KG, Brunken R, McCarthy PM, Al-Chekakie MO, Abdel-Latif A, Pothier CE, Blackstone EH, Lauer MS. Myocardial viability testing and the effect of early intervention in patients with advanced left ventricular systolic dysfunction. *Circulation* 2006;113:230-237.
452. Tsuyuki RT, Shrive FM, Galbraith PD, Knudtson ML, Graham MM. Revascularization in patients with heart failure. *CMAJ* 2006;175:361-365.
453. Passamani E, Davis KB, Gillispie MJ, Killip T. A randomized trial of coronary artery bypass surgery. Survey of patients with a low ejection fraction. *N Engl J Med* 1985;312:1665-1671.
454. Dzavik V, Ghali WA, Norris C, Mitchell LB, Koshal A, Saunders LD, Galbraith PD, Hui W, Faris P, Knudtson ML. Long-term survival in 11,661 patients with multivessel coronary artery disease in the era of stenting: a report from the Alberta Provincial Project for Outcome Assessment in Coronary Heart Disease (APPROACH) Investigators. *Am Heart J* 2001;142:119-126.
455. Jones EL, Weintraub WS. The importance of completeness of revascularization during long-term follow-up after coronary artery operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996;112:227-237.
456. Myers WO, Schaff HV, Gersh BJ, Fisher LD, Kosinski AS, Mock MB, Holmes DR, Ryan TJ, Kaiser GC. Improved survival of surgically treated patients with triple vessel coronary artery disease and severe angina pectoris. A report from the Coronary Artery Surgery Study (CASS) registry. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1989;97:487-495.
457. Smith PK, Califf RM, Tuttle RH, Shaw LK, Lee KL, DeLong ER, Lilly RE, Sketch MH Jr., Peterson ED, Jones RH. Selection of surgical or percutaneous coronary intervention provides differential longevity benefit. *Ann Thorac Surg* 2006;82:1420-1428; discussion 1428-1429.
458. Varnauskas E. Twelve-year follow-up of survival in the randomized European Coronary Surgery Study. *N Engl J Med* 1988;319:332-337.
459. Hueb W, Lopes N, Gersh BJ, Soares PR, Ribeiro EE, Pereira AC, Favarato D, Rocha AS, Hueb AC, Ramires JA. Ten-year follow-up survival of the Medicine, Angioplasty, or Surgery Study (MASS II): a randomized controlled clinical trial of 3 therapeutic strategies for multivessel coronary artery disease. *Circulation* 2010;122:949-957.
460. Myers WO, Gersh BJ, Fisher LD, Mock MB, Holmes DR, Schaff HV, Gillispie S, Ryan TJ, Kaiser GC. Medical versus early surgical therapy in patients with triple vessel disease and mild angina pectoris: a CASS registry study of survival. *Ann Thorac Surg* 1987;44:471-486.
461. Davies RF, Goldberg AD, Forman S, Pepine CJ, Knatterud GL, Geller N, Sopko G, Pratt C, Deanfield J, Conti CR. Asymptomatic Cardiac Ischemia Pilot (ACIP) study two-year follow-up: outcomes of patients randomized to initial strategies of medical therapy versus revascularization. *Circulation* 1997;95:2037-2043.
462. Di Carli MF, Maddahi J, Rokhsar S, Schelbert HR, Bianco-Battles D, Brunken RC, Fromm B. Long-term survival of patients with coronary artery disease and left ventricular dysfunction: implications for the role of myocardial viability assessment in management decisions. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998;116:997-1004.
463. Sorajja P, Chareonthaitawee P, Rajagopalan N, Miller TD, Frye RL, Hodge DO, Gibbons RJ. Improved survival in asymptomatic diabetic patients with high-risk SPECT imaging treated with coronary artery bypass grafting. *Circulation* 2005;112:311-316.
464. Hlatky MA, Boothroyd DB, Bravata DM, Boersma E, Booth J, Brooks MM, Carrie D, Clayton TC, Danchin N, Flather M, Hamm CW, Hueb WA, Kähler J, Kelsey SF, King SB, Kosinski AS, Lopes N, McDonald KM, Rodriguez A, Serruys P, Sigwart U, Stables RH, Owens DK, Pocock SJ. Coronary artery bypass surgery compared with percutaneous coronary interventions for multivessel disease: a collaborative analysis of individual patient data from ten randomised trials. *Lancet* 2009;373:1190-1197.
465. Shaw LJ, Weintraub WS, Maron DJ, Hartigan PM, Hachamovitch R, Min JK, Dada M, Mancini GB, Hayes SW, O'Rourke RA, Spertus JA, Kostuk W, Gosselin G, Chaitman BR, Knudtson M, Friedman J, Slomka P, Germano G, Bates ER, Teo KK, Boden WE, Berman DS. Baseline stress myocardial perfusion imaging results and outcomes in patients with stable ischemic heart disease randomized to optimal medical therapy with or without percutaneous coronary intervention. *Am Heart J* 2012;164:243-250.
466. Takaro T, Hultgren HN, Lipton MJ, Detre KM. The VA cooperative randomized study of surgery for coronary arterial occlusive disease II. Subgroup with significant left main lesions. *Circulation* 1976;54:1107-1117.
467. Takaro T, Hultgren HN, Detre KM, Peduzzi P. The Veterans Administration Cooperative Study of stable angina: current status. *Circulation* 1982;65:60-67.
468. Yusuf S, Zucker D, Peduzzi P, Fisher LD, Takaro T, Kennedy JW, Davis K, Killip T, Passamani E, Norris R 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.
469. Taylor HA, Deumite NJ, Chaitman BR, Davis KB, Killip T, Rogers WJ. Asymptomatic left main coronary artery disease in the Coronary Artery Surgery Study (CASS) registry. *Circulation* 1989;79:1171-1179.
470. Caracciolo EA, Davis KB, Sopko G, Kaiser GC, Corley SD, Schaff H, Taylor HA, Chaitman BR. Comparison of surgical and medical group survival in patients with left main equivalent coronary artery disease. Long-term CASS experience. *Circulation* 1995;91:2335-2344.
471. Patel MR, Dehmer GJ, Hirshfeld JW, Smith PK, Spertus JA. ACCF/SCAI/STS/AATS/AHA/ASNC/HFSA/SCCT 2012 Appropriate use criteria for coronary revascularization focused update: a report of the American College of Cardiology Foundation Appropriate Use Criteria Task Force, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Thoracic Surgeons, American Association for Thoracic Surgery, American Heart Association, American Society of Nuclear Cardiology, and the Society of Cardiovascular Computed Tomography. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:857-881.
472. Parisi AF, Folland ED, Hartigan PA. 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.
473. Pitt B, Waters D, Brown WV, van Boven AJ, Schwartz L, Title LM, Eisenberg D, Shurzinske L, McCormick LS. 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.
474. Coronary angioplasty versus medical therapy for angina: the second Randomised Intervention Treatment of Angina (RITA-2) trial. RITA-2 trial participants. *Lancet* 1997;350:461-468.
475. Trial of invasive versus medical therapy in elderly patients with chronic symptomatic coronary-artery disease (TIME): a randomised trial. *Lancet* 2001;358:951-957.
476. Pfisterer M. Long-term outcome in elderly patients with chronic angina managed invasively versus by optimized medical therapy: four-year follow-up of the randomized Trial of Invasive versus Medical therapy in Elderly patients (TIME). *Circulation* 2004;110:1213-1218.
477. Nishigaki K, Yamazaki T, Kitabatake A, Yamaguchi T, Kanmatsuse K, Kodama I, Takekoshi N, Tomoike H, Hori M, Matsuzaki M, Takeshita A, Shimbo T, Fujiwara H. Percutaneous coronary intervention plus medical therapy reduces the incidence of acute coronary syndrome more effectively than initial medical therapy only among patients with low-risk coronary artery disease: a randomized, comparative, multicenter study. *JACC Cardiovasc Interv* 2008;1:469-479.
478. Dagenais GR, Lu J, Faxon DP, Kent K, Lago RM, Lezama C, Hueb W, Weiss M, Slater J, Frye RL. Effects of optimal medical treatment with or without coronary revascularization on angina and subsequent revascularizations in patients with type 2 diabetes mellitus and stable ischemic heart disease. *Circulation* 2011;123:1492-1500.
479. Hueb W, Lopes NH, Gersh BJ, Soares P, Machado LA, Jatene FB, Oliveira SA, Ramires JA. Five-year follow-up of the Medicine, Angioplasty, or Surgery Study (MASS II): a randomized controlled clinical trial of 3 therapeutic strategies for multivessel coronary artery disease. *Circulation* 2007;115:1082-1089.
480. Bugiardini R, Bairey Merz CN. Angina with "normal" coronary arteries: a changing philosophy. *JAMA* 2005;293:477-484.
481. Taggart DP, Boyle R, de Belder MA, Fox KA. The 2010 ESC/EACTS guidelines on myocardial revascularisation. *Heart* 2011;97:445-446.
482. Kolh P, Wijns W, Danchin N, Di Mario C, Falk V, Folliguet T, Garg S, Huber K, James S, Knuuti J, Lopez-Sendon J, Marco J, Menicanti L, Ostojic M, Piepoli MF, Pirllet C, Pomar JL, Reifart N, Ribichini FL, Schalij MJ, Sergeant P, Serruys PW, Silber S, Sousa Uva M, Taggart D. Guidelines on myocardial revascularization. *Eur J Cardiothorac Surg* 2010;38 Suppl:S1-S52.
483. Kappetein AP, Feldman TE, Mack MJ, Morice MC, Holmes DR, Stahle E, Dawkins KD, Mohr FW, Serruys PW, Colombo A. Comparison of coronary bypass surgery with drug-eluting stenting for the treatment of left main and/or three-vessel disease: 3-year follow-up of the SYNTAX trial. *Eur Heart J* 2011;32:2125-2134.
484. Mohr FW, Morice MC, Kappetein AP, Feldman TE, Stahle E, Colombo A, Mack MJ, Holmes DR Jr., Morel MA, Van Dyck N, Houle VM, Dawkins KD, Serruys PW. Coronary artery bypass graft surgery versus percutaneous coronary intervention in patients with three-vessel disease and left main coronary disease: 5-year follow-up of the randomised, clinical SYNTAX trial. *Lancet* 2013;381:629-638. ESC Guidelines 3003f

485. Hannan EL, Racz MJ, Walford G, Jones RH, Ryan TJ, Bennett E, Culliford AT, IsomOVV, Gold JP, Rose EA. Long-term outcomes of coronary-artery bypass grafting versus stent implantation. *N Eng J Med* 2005;352:2174–2183.
486. Malenka DJ, Leavitt BJ, Hearne MJ, Robb JF, Baribeau YR, Ryan TJ, Helm RE, Kellett MA, Dauerman HL, Dacey LJ, Silver MT, VerLee PN, Weldner PW, Hettleman BD, Olmstead EM, Piper WD, O'Connor GT. Comparing long-term survival of patients with multivessel coronary disease after CABG or PCI: analysis of BARI-like patients in northern New England. *Circulation* 2005;112:1371–376.
487. Wu C, Zhao S, Wechsler AS, Lahey S, Walford G, Culliford AT, Gold JP, Smith CR, Holmes DR Jr., King SB 3rd, Higgins RS, Jordan D, Hannan EL. Long-term mortality of coronary artery bypass grafting and bare-metal stenting. *Ann Thorac Surg* 2011;92:2132–2138.
488. Weintraub WS, Grau-Sepulveda MV, Weiss JM, O'Brien SM, Peterson ED, Kolm P, Zhang Z, Klein LW, Shaw RE, McKay C, Ritzenthaler LL, Popma JJ, Messenger JC, Shahian DM, Grover FL, Mayer JE, Shewan CM, Garratt KN, Moussa ID, Dangas GD, Edwards FH. Comparative effectiveness of revascularization strategies. *N Eng J Med* 2012;366:1467–1476.
489. Park SJ, Kim YH, Park DW, Yun SC, Ahn JM, Song HG, Lee JY, Kim WJ, Kang SJ, Lee SW, Lee CW, Park SW, Chung CH, Lee JW, Lim DS, Rha SW, Lee SG, Gwon HC, Kim HS, Chae IH, Jang Y, Jeong MH, Tahk SJ, Seung KB. Randomized trial of stents versus bypass surgery for left main coronary artery disease. *N Eng J Med* 2011;364:1718–1727.
490. Taggart DP, Thomas B. Fergusson Lecture. Coronary artery bypass grafting is still the best treatment for multivessel and left main disease, but patients need to know. *Ann Thorac Surg* 2006;82:1966–1975.
491. Farooq V, van Klaveren D, Steyerberg EW, Meliga E, Vergouwe Y, Chieffo A, Kappetein AP, Colombo A, Holmes DR Jr., Mack M, Feldman T, Morice MC, Stahle E, Onuma Y, Morel MA, Garcia-Garcia HM, van Es GA, Dawkins KD, Mohr FW, Serruys PW. Anatomical and clinical characteristics to guide decision making between coronary artery bypass surgery and percutaneous coronary intervention for individual patients: development and validation of SYNTAX score II. *Lancet* 2013;381:639–650.
492. Chan PS, Patel MR, Klein LW, Krone RJ, Dehmer GJ, Kennedy K, Nallamothu BK, Weaver WD, Masouli FA, Rumsfeld JS, Brindis RG, Spertus JA. Appropriateness of percutaneous coronary intervention. *JAMA* 2011;306:53–61.
493. Allender S, Scarborough P, O'Flaherty M, Capewell S. Patterns of coronary heart disease mortality over the 20th century in England and Wales: Possible plateaus in the rate of decline. *BMC Public Health* 2008;8:148.
494. Maas AH, van der Schouw YT, Regitz-Zagrosek V, Swahn E, Appelman YE, Pasterkamp G, Ten Cate H, Nilsson PM, Huisman MV, Stam HC, Eizema K, Stramba-Badiale M. Red alert for women's heart: the urgent need for more research and knowledge on cardiovascular disease in women: proceedings of the workshop held in Brussels on gender differences in cardiovascular disease, 29 September 2010. *Eur Heart J* 2011;32:1362–1368.
495. Hemingway H, Langenberg C, Damant J, Frost C, Pyorala K, Barrett-Connor E. Prevalence of angina in women versus men: a systematic review and meta-analysis of international variations across 31 countries. *Circulation* 2008;117:1526–1536.
496. Jacobs AK, Kelsey SF, Brooks MM, Faxon DP, Chaitman BR, Bitnner V, Mock MB, Weiner BH, Dean L, Winston C, Drew L, Sopko G. Better outcome for women compared with men undergoing coronary revascularization: a report from the bypass angioplasty revascularization investigation (BARI). *Circulation* 1998;98:1279–1285.
497. Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, Maron DJ, Hartigan PM, Sedlis SP, Dada M, Labedi M, Spertus JA, Kostuk VJ, Berman DS, Shaw LJ, Chaitman BR, Mancini GB, Weintraub WS. Impact of optimal medical therapy with or without percutaneous coronary intervention on long-term cardiovascular end points in patients with stable coronary artery disease (from the COURAGE Trial). *Am J Cardiol* 2009;104:1–4.
498. Bugiardini R, Pozzati A, Ottani F, Morgagni GL, Puddu P. Vasotonic angina: a spectrum of ischemic syndromes involving functional abnormalities of the epicardial and microvascular coronary circulation. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:417–425.
499. Khuddus MA, Pepine CJ, Handberg EM, Bairey Merz CN, Sopko G, Bavry AA, Denardo SJ, McGorray SP, Smith KM, Sharaf BL, Nicholls SJ, Nissen SE, Anderson RD. An intravascular ultrasound analysis in women experiencing chest pain in the absence of obstructive coronary artery disease: a substudy from the National Heart, Lung and Blood Institute-Sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE). *J Interv Cardiol* 2010;23:511–519.
500. Piepoli MF, Corra U, Benzer W, Bjarnason-Wehrens B, Dendale P, Gaita D, McGee H, Mendes M, Niebauer J, Zwisler AD, Schmid JP. Secondary prevention through cardiac rehabilitation: from knowledge to implementation. A position paper from the Cardiac Rehabilitation Section of the European Association of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2010;17:1–17.
501. Hillis LD, Smith PK, Anderson JL, Bittl JA, Bridges CR, Byrne JG, Cigarroa JE, Disesa VJ, Hiratzka LF, Hutter AM Jr., Jessen ME, Keeley EC, Lahey SJ, Lange RA, London MJ, Mack MJ, Patel MR, Puskas JD, Sabik JF, Selnes O, Shahian DM, Trost JC, Winniford MD. 2011 ACCF/AHA Guideline for Coronary Artery Bypass Graft Surgery. A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Developed in collaboration with the American Association for Thoracic Surgery, Society of Cardiovascular Anesthesiologists, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:e123–e210.
502. Levine GN, Bates ER, Blankenship JC, Bailey SR, Bittl JA, Cercek B, Chambers CE, Ellis SG, Guyton RA, Hollenberg SM, Khot UN, Lange RA, Mauri L, Mehran R, Moussa ID, Mukherjee D, Nallamothu BK, Ting HH, Jacobs AK, Anderson JL, Albert N, Creager MA, Ettinger SM, Halperin JL, Hochman JS, Kushner FG, Ohman EM, Stevenson W, Yancy CW. 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. *Catheter Cardiovasc Interv* 2011.
503. Baigent C, Blackwell L, Collins R, Emberson J, Godwin J, Peto R, Buring J, Hennekens C, Kearney P, Meade T, Patrono C, Roncaglioni MC, Zanchetti A. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2009;373:1849–1860.
504. Schomig A, Neumann FJ, Kastrati A, Schühlen H, Blasini R, Hadamitzky M, Walter H, Zitzmann-Roth EM, Richardt G, Alt E, Schmitt C, Ulm K. A randomized comparison of antiplatelet and anticoagulant therapy after the placement of coronary-artery stents. *N Eng J Med* 1996;334:1084–1089.
505. Pfisterer M, Kaiser C, Jeger R. No one-size-fits-all: A tailored approach to antithrombotic therapy after stent implantation. *Circulation* 2012;125:471–473.
506. Goldman S, Zadina K, Moritz T, Ovitt T, Sethi G, Copeland JG, Thottapurathu L, Krasnicka B, Ellis N, Anderson RJ, Henderson W. Long-term patency of saphenous vein and left internal mammary artery grafts after coronary artery bypass surgery: results from a Department of Veterans Affairs Cooperative Study. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:2149–2156.
507. Fitzgibbon GM, Kafka HP, Leach AJ, Keon WJ, Hooper GD, Burton JR. Coronary bypass graft fate and patient outcome: angiographic follow-up of 5,065 grafts related to survival and reoperation in 1,388 patients during 25 years. *J Am Coll Cardiol* 1996;28:616–626.
508. Riley RF, DonCVW, Powell W, Maynard C, Dean LS. Trends in coronary revascularization in the United States from 2001 to 2009: recent declines in percutaneous coronary intervention volumes. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2011;4:193–197.
509. Arora RR, Chou TM, Jain D, Fleishman B, Crawford L, McKiernan T, Nestor RV. The multicenter study of enhanced external counterpulsation (MUST-EECP): effect of EECP on exercise-induced myocardial ischemia and anginal episodes. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:1833–1840.
510. Warshafsky S, Packard D, Marks SJ, Sachdeva N, Terashita DM, Kaufman G, Sang K, Deluca AJ, Peterson SJ, Frishman WH. Efficacy of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors for prevention of stroke. *J Gen Intern Med* 1999;14:763–774.
511. Andreil P, Yu W, Gersbach P, Gillberg L, Pehrsson K, Hardy I, Stahle A, Andersen C, Mannheimer C. Long-term effects of spinal cord stimulation on angina symptoms and quality of life in patients with refractory angina pectoris: results from the European Angina Registry Link Study (EARL). *Heart* 2010;96:1132–1136.
512. Taylor RS, De Vries J, Buchser E, Dejongste MJ. Spinal cord stimulation in the treatment of refractory angina: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMC Cardiovasc Disord* 2009;9:13.
513. Fox K, Ford I, Steg PG, Tendera M, Ferrari R. Ivabradine for patients with stable coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008;372:807–816.
514. Frishman WH. Recent advances in cardiovascular pharmacology. *Heart Dis* 1999;1:68–90.